

核准日期：2019 年 12 月 18 日

修改日期：2020 年 6 月 22 日

2022 年 7 月 5 日

2022 年 11 月 18 日

2023 年 8 月 16 日

注射用阿加糖酶 β 说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称：注射用阿加糖酶 β

商品名称：法布赞/Fabrazyme

英文名称：Agalsidase Beta for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Ajiatangmei β

【成份】

活性成份为阿加糖酶 β 。

化学名称：重组人 α -半乳糖苷酶 A，简称 r-h α GAL。

分子式（根据氨基酸序列）： $C_{2029}H_{3080}N_{544}O_{587}S_{27}$

阿加糖酶 β 为一种重组人 α -半乳糖苷酶 A，其氨基酸序列与天然酶相同。纯化的阿加糖酶 β 为一种同型二聚体糖蛋白，分子量约为 100 kD。成熟蛋白由 2 个 398 个氨基酸（约 51 kD）的亚单位组成，每个亚单位含 3 个 N-联糖基化位点。

辅料：甘露醇、磷酸二氢钠一水合物、磷酸氢二钠七水合物。

【性状】

白色或类白色冻干块状物或粉末。

【适应症】

本品适用于被确诊为法布雷病（Fabry disease， α -半乳糖苷酶 A 缺乏）患者的长期酶替代疗法。

本品适用于成人、2岁及以上的儿童和青少年。

【规格】

(1) 5mg/瓶 (2) 35mg/瓶

【用法用量】

应在对法布雷病患者或对其他遗传代谢疾病患者有管理经验的医生监督下使用本品治疗。

剂量

本品的推荐剂量为 1 mg/kg，每 2 周一次静脉输注给药。

初始输注速率不应超过 0.25 mg/min (15 mg/hr)，以最大限度地减少发生输液相关反应的可能性。在确定患者能够耐受后，可在后续输注中逐渐提高输注速率。

对于体重 ≥ 30 kg 的患者，在患者可良好耐受输注后，可以在每次后续输注时，以 0.05 至 0.08 mg/min (3 至 5 mg/hr) 的增量提高输注速率。最小输注时间为 1.5 小时 (根据患者的个人耐受度而定)。

对于体重 < 30 kg 的患者，最大输注速率为 0.25 mg/min (15 mg/hr)。

临床研究中也探索了较低剂量方案。在这些研究中，有一项在成年男性患者中进行，在以每 2 周 1 次 1.0 mg/kg 的初始剂量给药 6 个月后，每 2 周 1 次 0.3 mg/kg 的维持剂量在部分患者中可维持某些类型细胞中的三己糖酰基鞘脂醇 (globotriaosylceramide, GL-3) 清除状态；然而尚未确定这些发现的长期临床意义 (见【临床试验】)。

再用药：注射用阿加糖酶 β 皮肤测试阳性或抗注射用阿加糖酶 β 免疫球蛋白 E (IgE) 检测阳性的患者可能成功的再次使用注射用阿加糖酶 β 治疗。初始再用药应在较低输注速率下以低剂量给药，例如在初始标准推荐速率的 1/25 (0.01 mg/min) 下给予治疗剂量的 1/2 (0.5 mg/kg)。一旦患者耐受输液，则可增加剂量至获批剂量 1 mg/kg，并且可在能耐受的情况下，缓慢增加输注速率 (每 30 分钟翻倍直至达到最大速率 0.25 mg/min)。

特殊人群

肾功能损害

肾功能损害患者无需调整剂量。

肝功能损害

尚未对肝功能损害患者进行研究。

配制和其它处理的特殊注意事项

须用注射用水复溶冻干粉剂，0.9%氯化钠静脉注射液稀释，然后经静脉输注给药。操作须采用**无菌技术**。

根据患者的体重确定需要复溶的瓶数，并从冰箱中取出所需数量本品，使其恢复至室温（约 30 分钟）。每瓶本品仅供一次性使用。

复溶

35mg/瓶规格：用 7.2 mL 注射用水复溶每瓶本品（35 mg）。避免将注射用水强力冲击在粉剂上，避免起泡。沿着小瓶内侧面缓慢逐滴添加注射用水，不得直接添加在冻干块状物上。轻轻转动并倾斜小瓶。不得倒置、旋转或者振摇小瓶。

5mg/瓶规格：用 1.1 mL 注射用水复溶每瓶本品（5 mg）。避免将注射用水强力冲击在粉剂上，避免起泡。沿着小瓶内侧面缓慢逐滴添加注射用水，不得直接添加在冻干块状物上。轻轻转动并倾斜小瓶。不得倒置、旋转或者振摇小瓶。

每毫升复溶溶液含 5 mg 阿加糖酶 β ，呈澄清无色溶液。复溶溶液的 pH 值约为 7.0。进一步稀释前，目检每支小瓶的复溶溶液是否有颗粒物及变色。如果观察到异物或发现溶液变色，则不可使用。

复溶后，建议立即稀释小瓶，以最大程度地减少因时间的推移而形成的蛋白质颗粒物。

应按照当地要求处置未使用的药品或废料。

稀释

35mg/瓶规格：

在输注袋中加入患者所需剂量的注射用阿加糖酶 β 复溶溶液之前，建议先从输注袋中去掉等量的 0.9%氯化钠静脉注射液。

去除输注袋中的空气以最大限度地减少气/液相界面。

从每个小瓶中缓慢抽取 7.0 mL（相当于 35 mg）复溶溶液，直到总体积达到患者所需剂量为止。不要使用过滤针头并避免产生泡沫。

之后将复溶溶液直接缓慢注入 0.9%氯化钠静脉注射液（不要注入到任何剩余的气相空间），获得最终浓度 0.05 mg/mL~0.7 mg/mL。根据个体剂量确定用于输注的 0.9%氯化钠溶液的总容积（50-500 ml）。当剂量低于 35 mg 时，最少使用 50 ml；当剂量为 35 至 70 mg 时，最少使用 100 mL；当剂量为 70 至 100 mg 时，最少使用 250 mL；当剂量大于 100 mg 时，仅使用 500 mL。缓慢倒置或轻轻揉捏输注袋，混合稀释的溶液。不得振摇或过度搅动输注袋。

5mg/瓶规格：

在输注袋中加入患者所需剂量的注射用阿加糖酶 β 复溶溶液之前，建议先从输注袋中去掉等量的 0.9%氯化钠静脉注射液。

去除输注袋中的空气以最大限度地减少气/液相界面。

从每个小瓶中缓慢取出 1.0 mL（相当于 5 mg）复溶溶液，直到总体积达到患者所需剂量为止。不要使用过滤针头并避免产生泡沫。

之后将复溶溶液直接缓慢注入 0.9%氯化钠静脉注射溶液（不要注入到任何剩余的气相空间），获得最终浓度 0.05 mg/mL~0.7 mg/mL。根据个体剂量确定用于输注的 0.9%氯化钠溶液的总体积（50-500 mL）。当剂量低于 35 mg 时，最少使用 50 mL；当剂量为 35 至 70 mg 时，最少使用 100 mL；当剂量为 70 至 100 mg 时，最少使用 250 mL；当剂量大于 100 mg 时，仅使用 500 mL。缓慢倒置或轻轻揉捏输注袋，混合稀释的溶液。不得振摇或过度搅动输注袋。

给药

建议使用内置有低蛋白结合过滤器（0.2 μm）的输液管过滤已稀释的溶液后输注，以去除任何蛋白颗粒，而不会使阿加糖酶 β 活性有任何丢失。初始输注速率不应超过 0.25 mg/min（15 mg/小时），以最大限度地减少发生输液相关反应的可能性。在确定患者能够耐受后，可在后续输注中逐渐提高输注速率。

【不良反应】

安全性特征总结

由于阿加糖酶 β（r-hαGAL）是一种重组蛋白，因此预计在残余酶活性较低或无活性的患者中会出现 IgG 抗体。对 r-hαGAL 产生抗体的患者更有可能出现输液相关反应。已报道在少数患者中出现了速发型（I 型）超敏反应（见【注意事项】）。

非常常见的不良反应包括寒战、发热、寒冷感、恶心、呕吐、头痛和感觉异常。67% 的患者发生至少一次输液相关反应。已有上市后类速发过敏反应的报告。

不良反应列表

下表中按系统器官分类和发生频率（非常常见≥ 1/10；常见≥ 1/100 且 < 1/10 和不常见≥ 1/1000 且 < 1/100）列出了临床试验中共 168 例患者（154 例男性和 14 例女性）报告的不良反应，这些患者接受每 2 周 1 次 1 mg/kg 注射用阿加糖酶 β 治疗，最少接受过 1 次输注，最多接受过 5 年输注。考虑到接受治疗的患者人数较少，因此在单个患者中发生的不良反应定义为不常见。下表中亦纳入了仅在上市后期间报告的不良反应，其发生频率类别为“不详”（无法根据已有数据进行估计）。大多数不良反应的严重程度为轻度至中度：

注射用阿加糖酶 β 治疗的不良反应发生率

系统器官分类	非常常见	常见	不常见	不详
感染及感染类疾病	---	鼻咽炎	鼻炎	
免疫系统疾病	---	---	---	类速发过敏反应*
神经系统疾病	头痛，异常感觉	头晕，嗜睡，感觉减退，烧灼感，困倦，晕厥	感觉过敏，震颤	---
眼器官疾病	---	流泪增加	眼睛瘙痒症，眼充血	---
耳及迷路类疾病	---	耳鸣，眩晕	耳肿胀，耳痛	---

心脏器官疾病	---	心动过速，心悸，心动过缓	窦性心动过缓	---
血管类疾病	---	潮红，高血压，苍白，低血压，潮热	四肢发冷	---
呼吸系统、胸及纵隔疾病	---	呼吸困难，鼻充血，咽喉紧缩感，哮喘，咳嗽，呼吸困难加重	支气管痉挛，咽喉疼痛，流涕，呼吸急促，上呼吸道充血	缺氧
胃肠系统疾病	恶心，呕吐	腹痛，上腹痛，腹部不适，胃部不适，口腔感觉减退，腹泻	消化不良，吞咽困难	---
皮肤及皮下组织类疾病	---	瘙痒，荨麻疹，皮疹，红斑，全身性瘙痒，血管神经性水肿，面部肿胀，斑丘疹	网状青斑，红斑性皮疹，皮疹瘙痒，皮肤变色，皮肤不适	白细胞破裂性血管炎
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	---	肢体疼痛，肌痛，背痛，肌肉痉挛，关节痛，肌紧张，肌肉骨骼强直	肌肉骨骼疼痛	---
全身性疾病及给药部位各种反应	寒战，发热，寒冷感	疲劳，胸部不适，发热感，外周水肿，疼痛，乏力，胸痛，面部水肿，高热	寒热感，流感样疾病，输液部位疼痛，输液部位反应，注射部位血栓形成、不适、水肿	---
各类检查		血压升高，体温升高，心率加快，血压降低		血氧饱和度降低

本表中，≥1%是指事件发生于2例或以上患者中。

不良反应术语基于国际医学用语词典（MedDRA）。

*少数患者出现了类速发过敏反应，在有些病例中会危及生命。类速发过敏反应可能的体征和症状包括以下事件：局部血管性水肿、全身荨麻疹、支气管痉挛和低血压。

选定的不良反应描述

输液相关反应

输液相关反应（定义为在输液当天出现的药品相关不良事件）包括最为常见的发热和寒战。其他症状包括轻度或中度呼吸困难、缺氧（氧饱和度降低）、喉咙紧缩感、胸部不适、面红、瘙痒、荨麻疹、面部水肿、血管神经性水肿、鼻炎、支气管痉挛、呼吸急促、哮喘、高血压、低血压、心动过速、心悸、腹痛、恶心、呕吐、输液相关疼痛包括四肢疼痛、肌痛和头痛。

通过减缓输注速率以及给予非甾体抗炎药、抗组胺药和/或皮质类固醇对输液相关反应进行管理。67%的患者发生至少一次输液相关反应。输液相关反应的发生频率随时间推移而降低。这些反应大多数可归因于 IgG 抗体形成和/或补体激活。在一定数量患者中观察到 IgE 抗体的产生（见【注意事项】）。

儿童患者的不良反应

在儿童患者和成人患者中，本品的总体安全性相似（见【不良反应】和【临床试验】）。

上市后经验

在注射用阿加糖酶 β 获批后使用过程中报告了下列不良反应。由于自发报告这些不良反应的人群规模尚未确定，因此难以可靠地估计这些不良反应的发生率以及与药物暴露之间的因果关系。

- 心血管：心跳呼吸骤停、心力衰竭、心肌梗死、心悸
- 过敏反应：速发过敏反应（见【注意事项】：超敏反应）、局部血管性水肿（包括耳肿胀、眼睛肿胀、吞咽困难、唇肿、水肿、咽部水肿、面部肿胀和舌肿胀）和支气管痉挛。
- 全身：多汗、乏力、输液部位反应
- 淋巴：淋巴结病
- 肌肉骨骼：关节痛
- 神经学：脑血管意外、感觉减退、口腔感觉减退
- 肺：呼吸衰竭、缺氧
- 肾：肾衰竭
- 血管：白细胞破碎性血管炎。

【禁忌】

对本品活性成份或其中任何辅料有危及生命的超敏反应（速发过敏反应）。

【注意事项】

免疫原性

由于阿加糖酶 β (r-haGAL) 是一种重组蛋白，因此预计在残留酶活性较低或无活性的患者中会出现 IgG 抗体。大部分患者一般在注射用阿加糖酶 β 首次输注后 3 个月内产生 r-haGAL 的 IgG 抗体。随着时间的推移，临床试验中大多数血清反应阳性患者会呈现抗体滴度下降趋势（基于最后一次抗体滴度测量结果较测量峰值降低 ≥ 4 倍）（40% 患者）、或产生耐受（连续 2 次放射免疫沉淀分析均未检测到抗体）（14% 患者）或达到平台期（35% 患者）。

总体而言，90% 以上的成人和儿科患者在接受阿加糖酶 β 治疗后，无论是否产生抗阿加糖酶 β 抗体，血浆三己糖酰基鞘脂醇（GL-3）水平均达到并维持正常化。

输液相关反应

对 r-haGAL 产生抗体的患者更有可能出现输液相关反应，输液相关反应定义为在输注当天发生的任何相关不良事件。再次给予阿加糖酶 β 时，应谨慎治疗这些患者（见【不良反应】）。应定期监测抗体状态。

在临床试验中，67% 的患者出现至少 1 次输液相关反应（见【不良反应】）。输液相关反应的发生频率随时间推移而降低。在临床试验中，接受阿加糖酶 β 治疗出现轻

度或中度输液相关反应的患者在减慢输注速率之后（约 0.15 mg/min；10 mg/hr）和/或接受抗组胺剂、对乙酰氨基酚、布洛芬和/或皮质类固醇预处理之后可继续接受治疗。

晚期法布雷病患者的的心脏功能可能受损，这可能导致患者因输液相关反应而产生重度并发症的风险增加（见【注意事项】：输液相关反应、超敏反应）。如果心脏功能受损患者决定接受注射用阿加糖酶 β 输注，应对其进行密切监测。

超敏反应

与其他注射用蛋白类药物一样，阿加糖酶 β 也可能引起过敏性超敏反应。

少数患者出现了速发（I 型）超敏反应。如果出现了严重过敏或过敏性反应，应考虑立即停止注射用阿加糖酶 β 给药并启动合适的治疗。紧急治疗的现行医疗标准仍有待观察。一项临床试验中的全部 6 例 IgE 抗体呈阳性或注射用阿加糖酶 β 皮试阳性的患者在经谨慎再用药后重新接受了注射用阿加糖酶 β。在该试验中，以低剂量和较慢输注速率进行了初步再给药（1/2 治疗剂量与 1/25 初始标准推荐输注速率）。一旦患者能够耐受输注，则可增加剂量以达到 1 mg/kg 的治疗剂量并可缓慢加快输注速率，只要患者能够耐受。

晚期肾病患者

在晚期肾病患者中，注射用阿加糖酶 β 治疗对肾脏的作用可能有限。

对驾驶和操作机器能力的影响

鉴于可能发生头晕、嗜睡、眩晕和晕厥，使用注射用阿加糖酶 β 当天可能会对驾驶或操作机器的能力有轻微影响（见【不良反应】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

目前尚无阿加糖酶 β 用于妊娠女性的充足数据。

妊娠期不应使用注射用阿加糖酶 β，除非明确需要。

哺乳

阿加糖酶 β 可能分泌到乳汁中。由于没有关于新生儿经乳汁暴露于阿加糖酶 β 所产生影响的可用数据，建议使用注射用阿加糖酶 β 治疗时，应停止哺乳。

生育力

尚未进行评估注射用阿加糖酶 β 对生育力损害潜在影响的研究。

【儿童用药】

基于在成人中开展的充分且有良好对照的研究，一项在年龄介于 8~16 岁、患有法布雷病的 16 例儿童患者中开展的单臂、开放标签研究，以及年龄介于 2~7 岁、患有法

布雷病的 24 例患者的附加数据，本品在儿童患者中的安全性和有效性已建立。（见【临床试验】和【临床药理】）。

【老年用药】

尚未明确 65 岁以上患者使用注射用阿加糖酶 β 的安全性和有效性，且尚无推荐的剂量方案。

【药物相互作用】

尚未开展药物相互作用研究以及体外代谢研究。根据其代谢特征，阿加糖酶 β 不太可能是细胞色素 P450 介导的药物相互作用的候选药物。

由于理论上存在抑制细胞内 α -半乳糖苷酶 A 活性的风险，因此不应将注射用阿加糖酶 β 与氯喹、胺碘酮、对苯氧酚或庆大霉素合用。

【药物过量】

尚无注射用阿加糖酶 β 过量相关报告。在临床试验中，患者接受的剂量达 3 mg/kg 体重。接受 3 mg/kg 治疗患者发生的不良反应与接受 1 mg/kg 治疗患者相似。

【临床药理】

药效学

在第一项安慰剂对照临床试验中（见【临床研究】），阿加糖酶 β （14.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）和安慰剂（14.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）治疗组的血浆GL-3基线平均值相似。在本品治疗组中，所有 29 例患者的血浆GL-3水平均正常化（ $\leq 7.03 \mu\text{g}/\text{mL}$ ），并且在长达60个月的治疗期间均保持正常的血浆GL-3水平。

在另一项双盲、安慰剂对照研究中（见【临床研究】），本品治疗组患者的平均血浆GL-3水平从基线时的9.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （N=49）降至1年时的4.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （N=37）和2年时的4.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （N=18）。在安慰剂组，基线时的平均血浆GL-3为9.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （N=31），1年时为8.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （N=21），2年时为9.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （N=7）。

在一项 8 至 16 岁的儿科研究中（见【临床研究】），基线时，所有 14 例男性患者血浆 GL-3 水平升高（即 $> 7.03 \mu\text{g}/\text{mL}$ ），而 2 例女性患者血浆 GL-3 水平正常。在治疗的第 24 周和第 48 周，所有 14 例男性患者的血浆 GL-3 均在正常范围内。整个 48 周研究期间，2 例女性患者的血浆 GL-3 水平均保持正常。

在一项长期观察性研究中对接受本品治疗、且本品治疗开始时年龄在 2 至 < 8 岁、基线血浆 GL-3 水平升高（即 $> 7.03 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）的 24 例儿科法布雷病患者进行的分析中，在 6、12 和 24 个月时，分别有 91%（20/22）、95%（18/19）和 92%（12/13）的患者血浆 GL-3 水平在正常范围内（即 $\leq 7.03 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）。

药代动力学

成人静脉给予 0.3 mg、1 mg 和 3 mg/kg 体重的阿加糖酶 β 后，由于清除率减少而导致 AUC 数值增大比例高于剂量增加比例，提示存在清除饱和。消除半衰期为非剂量依赖性，范围为 45~100 分钟。

成人静脉给予剂量为每 2 周 1 次 1 mg/kg 体重的阿加糖酶 β （输注时间约为 300 分钟）时，平均 C_{max} 血浆浓度为 2000~3500 ng/mL，而 AUC_{inf} 为 370~780 $\mu\text{g min/mL}$ 。 V_{ss} 范围为 8.3~40.8 L，血浆清除率为 119~345 mL/min，平均消除半衰期为 80~120 分钟。

阿加糖酶 β 是一种蛋白质，预期可通过肽水解代谢降解。因此，预期肝功能受损不会以有临床意义的方式影响阿加糖酶 β 的药代动力学。阿加糖酶 β 的肾脏消除被认为是清除的次要途径。

儿童

在一项儿童研究中对注射用阿加糖酶 β 的药代动力学进行了评价。在此项研究中获得了 15 例儿童患者的药代动力学数据，年龄为 8.5 至 16 岁，体重为 27.1 至 64.9 kg，接受每 2 周 1 次 1.0 mg/kg 治疗。在该人群中，阿加糖酶 β 的清除未受到体重的影响。基线 CL 为 77 mL/min， V_{ss} 为 2.6 L，半衰期为 55 分钟。在产生 IgG 血清转化之后，CL 降低至 35 mL/min， V_{ss} 升高至 5.4 L，半衰期升高至 240 分钟。在发生血清转化之后，这些变化所产生的净效应是暴露量增大 2~3 倍（基于 AUC 和 C_{max} ）。在发生血清转化之后暴露量有所升高的患者中未遇到非预期安全性问题。

【临床试验】

临床有效性和安全性

注射用阿加糖酶 β 的有效性及其安全性已经在了一项儿童研究、两项双盲安慰剂对照研究、一项维持剂量研究、一项再用药研究，和一项基于观察性研究数据的匹配分析中得到了评估。

在第一项安慰剂对照临床试验中，注射用阿加糖酶 β 治疗 20 周之后可有效清除肾脏血管内皮中的 GL-3。在注射用阿加糖酶 β 治疗患者中这一清除率达到 69%（20/29），但在安慰剂治疗患者中无此表现（ $P<0.001$ ）。这一发现得到了以下结果的进一步支持：阿加糖酶 β 治疗患者的肾脏、心脏及皮肤中总的 GL-3 以及各器官中的 GL-3 均较安慰剂治疗患者出现统计学显著性减少（ $P<0.001$ ）。此试验的开放性扩展阶段进一步证实阿加糖酶 β 治疗可将 GL-3 从肾脏血管内皮中持续清除。据可获得数据，第 6 个月时 49 例患者中有 47 例（96%）达成这一点，而在研究结束时（治疗共长达 5 年）8 例患者全部（100%）达成这一点。肾脏中数种其他类型细胞也达到了 GL-3 清除。血浆 GL-3 水平在治疗后迅速恢复正常并在 5 年期间保持正常。

通过肾小球滤过率、血清肌酐以及蛋白尿评估的肾功能在大多数患者中保持稳定。然而在部分晚期肾病患者中，注射用阿加糖酶 β 治疗对肾功能的影响较为有限。

虽然未进行专门研究以评估对神经系统症状及体征的影响，但结果表明患者在接受酶替代疗法之后可获得疼痛缓解和生活质量提高。

另一项双盲、安慰剂对照研究包含 82 例患者，以确定注射用阿加糖酶 β 能否降低肾脏、心脏或脑血管疾病或死亡的发生率。注射用阿加糖酶 β 治疗患者中的临床事件发生率大幅低于安慰剂治疗患者（在意向治疗人群风险降低= 53%（ $P=0.0577$ ）；在符合方案集人群风险降低= 61%（ $P=0.0341$ ））。这一结果在肾脏、心脏和脑血管事件方面均一致。

这些研究的结果表明每 2 周 1 次 1mg/kg 注射用阿加糖酶 β 治疗在早期及晚期法布雷病患者中可在关键临床结局方面提供临床获益。由于这一疾病有缓慢的进展，因此早期检测及治疗对于达成最佳结局至关重要。

在另一项研究中，21 例男性患者入选研究并在接受另一种给药方案后接受肾脏、皮肤 GL-3 清除情况随访。以每 2 周 1 次 1 mg/kg 治疗 24 周之后，每 2 周 1 次 0.3 mg/kg 治疗 18 个月的方案在大多数患者中能够保持肾脏毛细血管内皮、肾脏其他类型细胞及皮肤（浅表皮肤毛细血管内皮）中的 GL-3 清除状况。然而，在较低剂量下，IgG 抗体在部分患者的 GL-3 清除方面可产生一定影响。由于研究存在设计方面的局限（患者人数较少），因此无法得出维持剂量方案方面的确切结论，但这些发现提示在开始时给予每 2 周 1 次 1.0mg/kg 的减低（GL-3）负荷剂量之后，每 2 周 1 次 0.3 mg/kg 的剂量在部分患者中可能足以维持 GL-3 的清除。

另有一项开放标签、再用药研究，目的是评估注射用阿加糖酶 β 治疗在注射用阿加糖酶 β 皮肤测试阳性或注射用阿加糖酶 β 特异性 IgE 抗体阳性患者中的安全性。在该研究中，6 例在既往注射用阿加糖酶 β 治疗的临床试验期间曾发生过多或反复输液反应的男性成人患者，以分级输注形式使用注射用阿加糖酶 β ，持续 52 周（见【用法用量】：再用药）。注射用阿加糖酶 β 再用药初始给药剂量为 0.5 mg/kg，每周 1 次，并在前 30 分钟以 0.01 mg/min 的初始输注速率（为一般推荐最大输注速率的 1/25）给药。如可耐受，输注速率每 30 分钟翻倍，直至达到最大速率 0.25 mg/min。如果患者耐受输注，则剂量增至 1 mg/kg，每 2 周 1 次（一般推荐剂量），并缓慢增加输注速率（见【用法用量】：再用药）。该研究中 4 例患者接受了至少 26 周研究药物治疗，2 例患者因反复输液反应而提前停药。

一项长期的观察性研究，对年龄在 16 岁以上、患有法布雷病、接受本品治疗的 122 例患者的肾功能下降率（eGFR 斜率）进行评估。根据年龄（本品治疗开始时）、性别、法布雷病临床分型（经典型或迟发型）和基线 eGFR，将经治疗患者与未经治疗患者（患有法布雷病）的历史队列进行 1:1 匹配。未治疗组的中位随访时间为 3 年，治疗组为 4.5 年（两组的最长随访时间均为 5 年）。在匹配队列中，中位年龄（本品治疗开始时）为 35 岁，72% 的患者为男性，84% 的患者为经典型法布雷病患者，基线 eGFR 中位数为 93 mL/min/1.73 m²。本品治疗组的估计平均 eGFR 斜率为 -1.5 mL/min/1.73 m²/年，未治疗组为 -3.2 mL/min/1.73 m²/年（eGFR 斜率差：1.7 mL/min/1.73 m²/年；95% CI: 0.5, 3.0）。治疗组 eGFR 下降率减缓 53%（ $p=0.007$ ）。

上市后，在最初接受每 2 周 1 次 1 mg/kg 剂量治疗并随后在较长时期内减量的患者中获得了一定的经验。部分患者中下列症状的自发报告率有所升高：疼痛、感觉异常

和腹泻，以及心脏、中枢神经系统和肾脏临床表现。这些报告的症状与法布雷病的自然进程类似。

儿童

儿科研究是一项开放性、单臂、多国、多中心的研究，研究对象为年龄介于 8-16 岁（中位年龄 12 岁）、患有法布雷病的 16 例儿科患者（14 例男性，2 例女性）。基线时，患者的血浆 α -半乳糖苷酶 A (α -Gal A) 活性中位数为 0.2 nmol/小时/mL（范围：0.0-2.0），白细胞 α -Gal A 活性中位数为 0.5 nmol/小时/mg（范围：0.0-12.5）。基线时，所有 14 例男性患者血浆 GL-3 水平升高（即 > 7.03 μ g/mL），而 2 例女性患者血浆 GL-3 水平正常。eGFR 中位数在基线时正常（112.1 mL/min/1.73 m²），在治疗期间无变化，尿蛋白中位数为 151.0 mg/24 小时（范围：70.0-431.0）。所有患者接受 1 mg/kg 本品治疗，每 2 周 1 次，持续 48 周。在治疗的第 24 周和第 48 周，所有 14 例男性患者的血浆 GL-3 均在正常范围内。基线时，毛细血管内皮中有 GL-3 内含物的 12 例男性患者，在治疗第 24 周和第 48 周时 GL-3 内含物评分为 0。整个 48 周研究期间，2 例女性患者的血浆 GL-3 水平均保持正常。

在本研究的儿科患者中未发现新的安全性问题，并发现注射用阿加糖酶 β 治疗在儿科患者中的总体安全性和疗效特征与在成人中观察到的结果一致。儿科患者的免疫应答可能与成人不同，因为儿科患者的 IgG 血清转换与注射用阿加糖酶 β 半衰期延长以及浓度相关，这在成人患者中比较罕见（见【药代动力学】、【注意事项】：免疫原性和【儿童用药】）。

【药理毒理】

药理作用

法布雷病是一种 X-染色体相关的鞘糖脂代谢紊乱遗传病，其特征为 α -半乳糖苷酶 A 缺乏，导致血浆中 GL-3 及其衍生物 Lyso-GL-3 浓度升高，造成 GL-3 在许多类型的细胞（包括内皮细胞和实质细胞）的溶酶体中蓄积，最终导致肾脏、心脏及脑血管并发症而出现危及生命的临床病情恶化。阿加糖酶 β 可为法布雷病患者提供外源性 α -半乳糖苷酶 A。阿加糖酶 β 被摄取并转运至溶酶体，其在溶酶体中可发挥酶活性并减少蓄积的 GL-3。

毒理研究

遗传毒性：

未进行阿加糖酶 β 的遗传毒性试验。

生殖毒性：

大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中，雄性和雌性大鼠给予阿加糖酶 β 剂量达 10 mg/kg/天 [以体表面积计，约相当于人用剂量（1 mg/kg、每 2 周一次）的 23 倍] 时，未见对生育力和早期胚胎发育的不良影响。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，大鼠于妊娠第 7~17 天给予阿加糖酶 β 3、10、30mg/kg/天（以体表面积计，分别约相当于人用剂量的 7、23、68 倍），10 和

30mg/kg/天剂量组母体大鼠肝脏中观察到与受试物蓄积一致的肝细胞坏死，未见对大鼠胚胎/胎仔发育的不良影响。

致癌性：

未进行阿加糖酶 β 的致癌性试验。

【贮藏】

2~8°C 保存。

复溶溶液无法保存，应立即稀释。仅稀释后的溶液可在 2~8°C 保存 24 小时。

【包装】

1 瓶/盒。

I 型玻璃瓶，硅化丁基胶塞，带塑料翻盖的铝制封口。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

JS20220019

【批准文号】

进口药品注册证号：

5mg/瓶：S20190040

35mg/瓶：S20190041

【上市许可持有人】

名称：Sanofi B.V.

注册地址：Paasheuvelweg 25,1105 BP Amsterdam, The Netherlands

【生产企业】

生产厂名称：Genzyme Ireland Limited

生产厂地址：IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ireland

【境内联系人】

名称：赛诺菲（中国）投资有限公司

注册地址：北京市朝阳区建国路 112 号 7 层

邮政编码：100022

产品咨询电话：800（400）-820-8884

网址：www.sanofi.cn