

## FDA 批准首个毒蝎螫伤治疗药 Anascorp

田圆圆<sup>1</sup>, 张加<sup>2</sup>, 董江萍<sup>2</sup>

1. 沈阳药科大学 工商管理学院, 辽宁 沈阳 110016

2. 国家食品药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100038

关键词: FDA; 刺尾蝎属; 蝎螫伤; 特效治疗药; 注射剂; Anascorp

中图分类号: R978.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2011)05-0398-03

2011年8月3日美国食品药品监督管理局(FDA)批准首个用于刺尾蝎属蝎螫伤的特效治疗药物 Anascorp。

重度毒蝎螫伤常见于婴幼儿, 通常会引起呼吸短促、肺内积液、呼吸困难、多涎、视力模糊、言语不清、吞咽困难、异常眼运动、肌肉抽搐、行走障碍以及其他肌肉运动共济失调等症状, 患者如不治疗可能有生命危险。

Anascorp 为刺尾蝎属(蝎)免疫 F(ab')<sub>2</sub> (马)注射剂是一种马免疫球蛋白 F(ab')<sub>2</sub> 片段的无菌、无热原、冻干多价制备物, 由 *C. noxius*, *C. l. limpidus*, *C. l. tecomanus* 和 *C. s. suffusus* 免疫后的马血浆制备。对马血蛋白敏感人群可能会引起早发或迟发性的过敏反应。Anascorp 生产过程中采用胃蛋白酶消化、硫酸铵盐沉淀/加热处理和纳滤等措施降低变态反应的几率和减少血浆中病毒传播风险。

Anascorp 被 FDA 认定为孤儿药获得了优先审评的资格。FDA 生物制剂评价与研究中心、医学博士 Midthun 说:“该药品为儿童及成人提供了一个专门治疗毒蝎螫伤的新疗法。毒蝎螫伤能够威胁生命, 尤其对婴幼儿”。

### 1 适应症和用途

Anascorp 用于刺尾蝎属蝎螫伤患者的治疗。

### 2 剂量与给药方式

Anascorp 只可静脉注射给药。若患者被蝎螫伤后出现明显的蝎毒液螫入临床体征, 包括肌肉抽搐、异常眼运动、言语模糊、呼吸困难、多涎、口吐白沫和呕吐等, 应尽快使用 Anascorp。

首次使用 Anascorp, 剂量为 3 小瓶。使用时每瓶药物均需用 5 mL 无菌生理盐水配制, 不断轻轻振荡, 迅速将上述溶液混合, 继续用无菌生理盐水稀释至 50 mL。注射给药前需观察溶液的颗粒物和

颜色变化情况, 若出现浑浊则禁用。

静脉给药时间应为 10 min 以上。给药后应密切观察和监测患者的临床体征是否缓解, 时间约 60 min。使用后的药瓶应丢弃。

根据患者需要可再次给药。再次给药剂量为每次 1 瓶, 两次给药时间间隔 30~60 min。具体给药操作方式和注意事项同首次给药。

### 3 剂型与规格

Anascorp 为无菌冻干制剂, 每瓶最多含有 120 mg 总蛋白和至少 150 LD<sub>50</sub> (老鼠) 的中和单位。F(ab')<sub>2</sub> 的量在 85% 以上, F(ab) 的量在 7% 以下, 并且产物中还含有不超过 5% 的完整免疫球蛋白。

此外, 每瓶 Anascorp 中还含有 45~80 mg 的氯化钠, 4.3~38.3 mg 的蔗糖和 6.6~94.9 mg 的甘氨酸稳定剂。生产过程中还可能引入微量胃蛋白酶、甲酚 (<0.41 mg/瓶)、硼酸盐 (<1 mg/瓶) 和硫酸盐 (<1.7 mg/瓶)。

### 4 禁忌症

无。

### 5 警告与注意事项

#### 5.1 超敏反应

Anascorp 的严重超敏反应主要是过敏反应。患者用药后应对其进行严密观察和监测, 并在注射期间准备肾上腺素、皮质激素和可他敏盐酸盐注射液以防出现超敏反应。注射给药期间, 若患者出现过敏反应, 应立即停止用药并采取适宜的救助措施。

对马蛋白有超敏史的患者和曾接受 Anascorp 或其他马抗毒素治疗的患者属于过敏反应的高风险人群。

#### 5.2 迟发性过敏反应(血清病)

患者用药后, 应随访监测迟发性过敏反应或血清病体征和症状(如皮疹、发热、肌痛、关节痛),

收稿日期: 2011-08-25

作者简介: 田圆圆, 女, 沈阳药科大学工商管理学院硕士研究生。Tel: 15201175643 E-mail: tianyuanyuandream@126.com

必要时采取适当救治措施。临床试验结果显示, 1 534 名受试者中有 8 名 (约 0.5%) 出现疑似血清病的症状。

### 5.3 传播传染原

Anascorp 从马血浆中制备而来, 因此可能存在携带病毒等传染原的风险。

### 5.4 甲酚反应

Anascorp 中存在痕量甲酚, 由生产过程引入。曾有使用甲酚作为注射辅料出现局部反应和全身性肌痛症状的报道。

## 6 不良反应

Anascorp 临床研究中最常见的不良反应 ( $\geq 2\%$ ) 是呕吐、发热、皮疹、恶心和瘙痒。

### 6.1 临床试验情况

临床试验一般在不同条件下完成, 因此一个药物在临床试验中观察到的不良反应发生率与另一药物临床试验中的发生率不能直接比较, 而且也不能反映临床实践中的发生率。

临床试验共有 1 543 例受试者, 年龄从小于 1 个月至 90 岁。其中, 包括 802 名男性和 732 名女性。试验期间严密监测受试者不良反应体征和症状, 包括严重超敏反应和血清病。在治疗后的 24 h、第 7 天和第 14 天对患者进行电话随访, 评估与毒素反应、血清病和其他不良反应相关的症状。

Anascorp 临床试验过程中患者出现的不良反应情况如表 1 所示。据报道, 27% 接受 Anascorp 治疗的患者 (421/1 543) 出现了至少一种不良反应。

无患者因严重不良反应死亡或退出试验。其中, 8 名患者被认为患有血清病 (III 型超敏反应); 无患者表现出全部的血清病综合征症状。其中 3 名患者使用全身皮质激素治疗, 另外 5 名患者没有接受治疗或只接受对症治疗。

此外, 有 34 名患者经历了总共 39 次严重不良反应, 如呼吸窘迫、吸气、缺氧、共济失调、肺炎和眼睛肿胀。上述症状是否与 Anascorp、螫刺毒作用有关或与两者皆有关, 尚未知。

### 6.2 上市后的情况

Anascorp 批准上市后鉴定出胸紧、心悸、皮疹和瘙痒等不良反应, 但因上述不良反应来自患者总数未知的自愿报告, 所以不良反应的发生频数以及这类反应与用药的关系都无法明确。

## 7 药物相互作用

尚未进行 Anascorp 与其他药物相互作用研究。

表 1 Anascorp 的主要不良反应 ( $n=1\ 543$ )

Table 1 Adverse reactions of Anascorp ( $n=1\ 543$ )

| 不良反应 | 发生率/% |
|------|-------|
| 呕吐   | 4.7   |
| 发热   | 4.1   |
| 皮疹   | 2.7   |
| 恶心   | 2.1   |
| 瘙痒   | 2.0   |
| 头痛   | 1.9   |
| 鼻液溢  | 1.8   |
| 肌痛   | 1.6   |
| 疲劳   | 1.6   |
| 咳嗽   | 1.4   |
| 腹泻   | 1.3   |
| 嗜睡   | 1.1   |

## 8 特殊人群中的使用

### 8.1 妊娠妇女

Anascorp 尚未进行妊娠动物的生殖影响研究。因此, 妊娠妇女使用 Anascorp 是否引起胎儿危害或影响生殖能力尚未知。妊娠患者可根据自身需求决定。

### 8.2 哺乳期妇女

Anascorp 是否可分泌入人乳中尚未知。由于多数药物可以分泌入人乳, 因此建议哺乳期妇女慎用。

### 8.3 儿童

临床研究中 78% 的患者为儿童 (1 204/1 564), 年龄从小于 1 个月至 18.7 岁。各个年龄段的患者比例为:  $<2$  岁, 29%; 2~5 岁, 37%; 5~18.7 岁, 34%。Anascorp 在儿童和成人患者中的有效性和安全性相当。

### 8.5 老年人

尚未进行老年患者用药的有效性、安全性研究。临床试验中 65 岁以上的患者有 77 例, 其用药安全性与有效性一般患者相当。

## 9 临床药理学

### 9.1 作用机制

Anascorp 由马的免疫球蛋白 G 的毒液-特异性 F(ab')<sub>2</sub> 片段组成。它可结合、中和毒素, 使毒素再分布而远离靶组织, 进而从机体消除。

### 9.2 药动学

8 个健康受试者 (6 名男性, 2 名女性, 年龄 17~26 岁) iv 给予 47.5 mg Anascorp, 采集上述健康受试者的血样时间为 504 h (21 d)。通过非房室模型分析法计算药动学参数, 具体如表 2。

表2 Anascorp 的药动学参数  
Table 2 Pharmacokinetics parameters of Anascorp

| 参数                 | 单位                    | Anascorp    |
|--------------------|-----------------------|-------------|
| AUC <sub>0-∞</sub> | μg·h·mL <sup>-1</sup> | 706 ± 352   |
| CL                 | mL·h <sup>-1</sup>    | 83.5 ± 38.4 |
| t <sub>1/2</sub>   | h                     | 159 ± 57    |
| V <sub>ss</sub>    | L                     | 13.6 ± 5.4  |

## 10 临床研究

在美国和墨西哥的不同医疗机构进行的一项双盲、随机、安慰剂-对照研究, 4项标签公开研究以及一项回顾性研究, 评价 Anascorp 的有效性。临床试验共有 1 543 名受试者, 年龄范围从小于 1 个月至 90 岁。多数患者(约 78%, 1 204/1 543)为儿童, 年龄范围从小于 1 个月至 18.7 岁。男性(52.3%)和女性患者(47.7%)人数相当。

评价方法主要通过监测患者用药后 4 h 的蝎螫刺毒作用临床体征是否有所缓解判断药物疗效。随机化安慰剂-对照研究中共 15 名受试者, 8 例接受 Anascorp 治疗, 7 例接受安慰剂治疗。患者症状缓解的成功率分别为 100%和 14.3%。

一项临床图表综述提供了受毒液螫入的患者( $n=97$ )未接受抗毒素, 而使用镇静剂以及针对螫刺毒症状进行支持性治疗的历史数据。这些资料作为缺乏抗毒素治疗的预期疗效的病例对照, 主要包括 1990—2003 年间蝎毒液螫入儿童患者仅接受特

护病房支持性救治的资料。计算重症监护室收治后需要重症监护 4 h 的患者与需要持续重症监护患者的比例。

总之, 患者使用 Anascorp 后 4 h 内, 95%~100% 患者蝎毒症状减轻。而病例对照数据库中, 只有 3.1% 的患者症状减轻。

1 543 例患者中有 1 396 例从注射使用 Anascorp 到毒液螫入作用体征和症状缓解的平均时间为 1.42 h (0.2~2.5 h)。与成人[(1.91±1.4) h] 相比, 儿童症状缓解时间[(1.28±0.8) h]略短。使用镇静剂不影响症状缓解时间, 474 例使用镇静剂的患者症状缓解时间为 (1.49±1.1) h, 922 例未使用镇静剂的患者症状缓解时间为 (1.38±0.9) h。

## 11 贮存

室温下 (25 °C) 贮存。允许最高温度为 40 °C, 禁止冷冻。

## 参考文献

- [1] FDA. FDA approves the first specific treatment for scorpion stings [EB/OL]. (2011-08-03) [2011-08-16]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm266611.htm>
- [2] FDA. Package Insert-Anascorp [EB/OL]. (2011-08-04) [2011-08-16]. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM266725.pdf>

## 版权合作声明

中国药学会于 2009 年与中国学术期刊(光盘版)电子杂志社签订数字出版独家合作协议, 在协议期间, 中国药学会主办的 19 种科技期刊(包括天津中草药杂志社出版的 3 本期刊《中草药》、《现代药物与临床》、《药物评价研究》杂志)的网络版由中国学术期刊(光盘版)电子杂志社(其出版和信息服务网站为“中国知网”)独家出版发行, 读者可登陆“中国知网”(www.cnki.net) 查阅浏览全文。

天津中草药杂志社

网址: www.中草药杂志社.com

www.tiprpress.com