

## 單株抗體藥物及其急性輸注反應：使用單株抗體藥物 是否一定需要事前給藥以避免嚴重輸注反應？

吳彥慧\*

### 輸注反應簡介

目前已知道許多藥物在注射時會造成病患產生不適症狀，稱之為輸注反應 (infusion reaction)，這些症狀通常不具特異性，也無法事先預測會不會發生或是怎樣的病患較可能發生，一旦發生，分布部位也很廣泛，從頭(頭痛、頭暈)到腳(腳麻、抽筋)，從輕(打噴嚏)到重(死亡)，從內(胃絞痛)到外(皮膚疹)都有可能。常見會導致輸注反應產生的藥物包括細胞毒性藥物 cytotoxic agents，如鉑金類、紫杉醇類等等，還有生物製劑，因其多為較大分子之蛋白質藥物，易引起免疫反應。

輸注反應可分為急性和亞急性，急性輸注反應發生時間距離用藥時間很近，注射後數分鐘或幾小時內就發生，且約七成是在第一次使用藥物時發生，通常會致命的是急性且嚴重的輸注反應，如氣管攣縮、喉頭水腫造成呼吸衰竭而死亡，或是低血壓休克，心臟功能不良導致心臟缺氧，其致病機轉可能是 anaphylaxis 或是和細胞激素 cytokine 不正常釋放有關，故急性輸注反應又稱為 cytokine-release syndrome。亞急性輸注反應通常不會致命但因距投藥時間稍久，常被忽略診斷。治療上除對高危險藥物或是高風險病患在用藥前預防性給予 (premedication) 類固醇和抗組織胺外，最重要的是醫療人員須保持警覺，一旦有非特異性症狀發生時，要想到可能是輸注反應，並且需準備好急救工具和藥物以防萬一。

### 單株抗體的進化

近年來隨著生物科技和製藥技術的進步，單株抗體藥物不斷上市，其治療領域也從癌症治療涵蓋到免疫系統疾病，應用非常廣泛，這些藥物在構造上和早期所謂的單株抗體已大不相同。

所謂單株抗體(monoclonal antibody, mAb)，就是針對某單一特定抗原所產生

---

\*財團法人醫藥品查驗中心臨床組

的抗體，更仔細地說是針對該抗原的一個 epitope 所產生的抗體，故專一性很強。Georges Köhler 和 César Milstein 在 1975 年發表了利用老鼠製造單株抗體的融合瘤 hybridoma 技術，並以此得到 1984 年的諾貝爾生理/醫學獎。但這時所製造出的單株抗體，因為是老鼠的抗體(murine mAb)，和人類的抗體不同，因而用在人身上會被人體排斥，或很快被分解，或引起免疫生成，無法作為藥物，因此多用於診斷工具如 EIA 上。但現在藉由基因轉殖技術，已將人類的抗體產生基因轉殖到老鼠身上，這樣的老鼠產生出的單株抗體，因大部分是和人類抗體相同，故可為人體使用，這種稱為重組單株抗體(recombinant mAb)。

重組單株抗體根據其所含的鼠原蛋白質多寡又分為嵌合式單株抗體(chimeric mAb)、人類化單株抗體(humanized mAb)和人類單株抗體(human mAb)，簡單來說，就是源自鼠的成分越來越少。抗體是由兩條輕鏈(light chain)和兩條重鏈(heavy chain)構成的 Y 型結構，Y 的兩角端是所謂的變異區(variable portion)，也就是抗體和抗原結合處，其構造決定抗體的專一性；變異區中有三個區域變異性特別高，是真正與抗原結合的部位，稱為抗原決定區(complementarity determining regions, CDR)。Y 的其他部分是固定區(constant portion)，所有同物種的抗體固定區都一樣。嵌合式單株抗體就是人的固定區接上鼠的變異區，抗體的蛋白質有 1/3 是源自老鼠；人類化單株抗體是全株都是人的，只有抗原決定區是鼠的，鼠源約佔抗體的蛋白質的 5~10%，是目前單株抗體藥物的主流；人類單株抗體是全部都是人源的，藉由基因轉殖鼠製造。鼠源的比例降低，可減少單株抗體用於人體時造成的免疫生成反應，且較不易被分解，可增加在人體內存在的時間，才能作為藥物使用。

## 單株抗體藥物構造和急性輸注反應

由上述構造上的不同，推測隨著鼠源蛋白質比例的降低，單株抗體藥物造成的急性輸注反應比例也隨之減少。現以不同作用 class 的單株抗體藥物，以其抗體種類、其美國核准仿單所載的急性輸注反應發生率，和是否建議預防性事先給藥，做一比較。

### 1. EGFR/VEGF Inhibitors

這類藥品為標靶治療藥物，用於治療癌症。可見隨著人源比例越高，發生嚴重需治療的輸注反應機會降低，甚至不需要事先給藥預防。至於 Erbitux 也只建議首次用藥時要事前給藥，若首次用藥並未發生輸注反應，下次用藥時是否需 premedication 由醫師視病患狀況決定。

表一、EGFR/VEGF inhibitors 類之單株抗體

mAb (brand Name)	Cetuximab (Erbix)	Bevacizumab (Avastin)	Panitumumab (Vectibix)
Type	chimeric	humanized	human
US FDA Approval	2004	2004	2006
IR incidence overall G3/G4	15~21% 2~5%(BBW)	<3% 0.2%	1% (BBW)
Recommended Premedication	H1 antagonist before 1 <sup>st</sup> dose*	Nil	Nil
Next dose G1/G2 G3/G4	Half infuson rate nonserious 同上 serious:permanent discontinuation	any G3/G4 IR: permanent discontinuation	Half infuson rate any G3/G4 IR: permanent discontinuation

BBW: Black Box Warning

\*若 1st dose 沒發生輸注反應，下個 dose 是否需 premedication 視醫師決定。

## 2. TNF- $\alpha$ Inhibitors

這類藥物用於治療自體免疫疾病，如類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、發炎性大腸炎等，會和 TNF- $\alpha$  結合使其不能和細胞的 receptor 結合，從而抑制 TNF- $\alpha$  產生作用。因為此類藥物有些是採肌肉或皮下注射而非靜脈輸注，仿單上有時不用輸注反應而用過敏反應(allergic reaction)，但所提及的症狀表現非常類似。由下表可知，此類藥品人類化和人類單株抗體引起輸注反應比例很低。

表二、TNF- $\alpha$  inhibitors 類之單株抗體

mAb (brand Name)	Infliximab (Remicade)	Adalimumab (Humira)	Certolizumab (Cimzia)
Type	chimeric	human	humanized
Approval	1998	2002	2008

IR incidence overall G3/G4	20% (placebo: 10%) < 1%	1%*	Rare
Recommended Premedication	Antihistamine, ACT and/or corticosteroid	Nil	Nil
Next dose G1/G2 G3/G4	lower infusion rate discontinuation	NA	NA

### 3. CD Antigen Blockers

這類藥品是直接和淋巴球上的特定 CD 抗原結合，抑制該淋巴球，用於治療白血病或淋巴瘤，或許是直接作用於淋巴球之故，和其他 class 比起來，發生輸注反應的比例很高，就算是人類化單株抗體，仍有相當高的發生比率。故都需要事前給藥預防。

表三、CD Antigen Blockers 類之單株抗體

mAb (brand Name)	Tositumomab (Bexxar)	Rituximab (Rituxan)	Alemtuzumab (Campath)
Type	Murine	chimeric	humanized
Target	CD20	CD20	CD52
Approval	2003	1997	2001
IR incidence overall G3/G4	67(29%)	77%*	Common 10% (naïve) & 35%
Recommended Premedication	ACT, antihistamine	ACT, diphenhydramine	ACT, diphenhydramine
Next dose G1/G2 G3/G4	Half infusion rate Discontinued	Half infusion rate Discontinued	Dose escalation

\* In the first infusion, majority is mild to moderate (chills, rigors). The incidence decreases with each subsequent infusion (30% with 4<sup>th</sup> infusion and 14% with 8<sup>th</sup> infusion)

## 結論

隨著異種蛋白質含量降低，單株抗體藥物引發輸注反應的比例也大幅下降，人類化或人類單株抗體基本上並不需要事前給藥，但仍需注意該單株抗體藥物的作用機轉是否會直接或明顯影響淋巴球功能，若會直接作用時，即便是人類單株抗體，輸注反應發生率仍是相當高。在臨床試驗階段，需考慮異種蛋白質含量和作用機轉兩個因素，來決定是否設立常規性事前給藥，若該單株抗體藥物異種蛋白質含量低且作用機轉不會劇烈或直接影響淋巴球功能，是可以考慮在早期臨床試驗中不需常規性事前給藥，在觀察其輸注反應發生率的同時，必須注意用藥時要密切監控，尤其是頭幾次給藥時要特別小心。

## 參考文獻

1. 文中所提藥物資料來自美國核准仿單 Drugs@FDA:FDA Approved Drug Products <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/> accessed 2012/04/06
2. Cmelak AJ, Lordick F, Borner M, et al.: Management of Infusion Reactions in Clinical Trials and Beyond: The US and EU Perspectives. *Oncology*. 2009; 23 (Suppl 1):18-25.
3. Vogel WH. Infusion Reactions: Diagnosis, Assessment, and Management. *Clinical J Oncol Nursing*. 2010; 14:10-21.
4. Kang SP, Saif MW. Infusion-Related and Hypersensitivity Reactions of Monoclonal Antibodies Used to Treat Colorectal Cancer-Identification, Prevention, and Management. *J Supportive Oncol*. 2007;5:451-457.
5. [http://www2.cmu.edu.tw/~rx50c/Biotechnology\\_Management/20081203.pdf](http://www2.cmu.edu.tw/~rx50c/Biotechnology_Management/20081203.pdf) accessed 2012/04/06