

免疫丙種球蛋白產品 成分比較及選擇

嘉義榮民醫院附設門診藥師 張素真

壹、前言

某些免疫不全的疾病是不需治療的，但有些卻會威脅生命。小兒科和成人病患皆會被這免疫不全所影響。令人注意的是與這些疾病有關而發生住院治療的情況，對健康保險制度上造成很大的衝擊。將近70%患有原發性免疫不全疾病的患者需使用靜脈注射的免疫球蛋白（IGIV）維持他們的健康¹⁻²。IGIV從人類的血漿中提煉出來，是一個昂貴且製造步驟複雜的藥品。因此相對的只有少數藥廠能提供商業產品。而IGIV藥品產品各有不同且不可任意更換，所以藥師要考慮有關藥品的性質，更重要的是應知道各種不同IGIV藥品的相關配方特性。

免疫丙種球蛋白(IG)最早使用在原發性免疫不全的治療，後來發展顯示也可使用於續發性免疫不全的病人。原發性免疫不全疾病，依免疫系統組成缺乏的不同，可分為是最普通類型的B-細胞缺乏(B-cell antibody deficiencies)；其他如T細胞缺乏(T cell deficiencies)；噬菌細胞(phagocytic)和補體(complement)的失

調。IgA缺乏時常常是無症狀的，然而嚴重關聯的免疫不全（泡泡兒症候群，現在可用基因標靶治療）做為生存急需的措施。大多數的初期免疫不全是由一個遺傳基因缺陷所引起，某些能在出生以前就被診斷出來，而且能夠活過一生。常見的變異型免疫不全是廣泛的抗體缺乏。多數的病人發病期是十多歲或成人期剛開始的階段。免疫球蛋白是有效的治療大多數形式的抗體缺乏。免疫是間接性或原發性的疾病，其的併發症狀的症狀幾乎覆蓋在人體的每個器官系統³。

貳、IGIV的歷史

IGIV是從人類的血漿中提煉。只有少數的藥廠可提供商業用的藥品，這是一個昂貴且步驟複雜。很多因素皆會影響IGIV的供給，如製造產量減少、用量增加、獲利微小。⁴然IGIV在不同配方、不同廠牌對不同病人均會影響其有效性、耐受性、安全性。⁵IVIG在1980年使用於臨床1982年第一個上市是Novartis產品叫”Sandoglobulin”，另1986年Bayer生產5%GamimuneN^R，後來在1994至1996

年相繼生產很多不同產品出廠如Baxter的Gammagard^{RS/D}、Venoglobulin^{RS}、接著Bayer再生產10%GamimuneN^R、Aventis-Behring的Gammar^R-P IV、目前奈米過濾的Carimune^{RNF}(ZLB-Behring)以及無病毒活性Gamunex^R(BayerS)，然就醫師、藥師對產品選擇以有效性、耐受性、安全性、方便性和經濟性來評估，而藥廠生產IGIV品質以治療病人後六項反應(其為Prophylactic antibiotics、Therapeutic antibiotics、Missed school/work、Hospital visits、Fever、)為核心來控制產品品質如Gamunex^R(BayerS)與10%GamimuneN^R(Bayer)兩種不同配方治療原發性免疫不全(PID)對Prophylactic antibiotics反應分別為(14.4%、20.1%)、Fever則為(0.8%、

1.65%)非常明顯差異(Source:Roifman et al.Immunopharmacol)。(表一)

參、IGIV有效治療方面

美國食品藥品管理局(FDA)核准IGIV治療範圍有：抗感染治療(例如bone marrow transplant)原發性免疫不全(PID)慢性淋巴球白血病(chronic lymphocytic leukemia；CLL)抗發炎(Kawasaki disease；KD)特異性血小板減少紫斑症(idiopathic thrombocytopenic purpura；ITP)目前使用以超出上述治療範圍甚多⁹⁻¹¹。IGIV就實證醫學有效方面，急慢性特異血小板減少紫斑症(ITP)使用IVIG治療為例給予七天後血小板數目增加五十倍^{6,7}；另外IGIV有幾種不同作用機轉也會影響自身免疫調節唯篇幅不在此贅述⁸。(表二)

表一 IGIV品質以治療病人後六項反應

Secondary Endpoints in PID

# of Patient Days	Gamunex N = 21,479 Infusions	Gamimune N, 10% N = 21,388 Infusions
Prophylactic antibiotics	3,087 (14.4%)	4,305 (20.1%)
Therapeutic antibiotics	2,157 (10.0%)	2,494 (11.7%)
Missed school/work	240 (1.1%)	230 (1.1%)
Physician or ER visits	148 (0.7%)	174 (0.8%)
Hospital visits	38 (0.2%)	71 (0.3%)
Fever	181 (0.8%)	343 (1.65%)

PID, primary immune deficiencies; ER, emergency room.

Data extracted from Roifman et al. Int Immunopharmacol. 2003.⁸

表二 美國食品藥品管理局(FDA)核准IGIV治療範圍

FDA-Approved Indications for Available IGIV Products	Product	Manufacturer/Distributor	Indication(s)
	Carimune [®] NF	ZLB-Behring	PID, ITP
	Flebogamma [®] 5%	Grifols Biologicals	PID
	Gamimune [®] N, 10%	Bayer	PID, ITP, pediatric HIV, BMT*
	Gammagard [®] S/D	Baxter Healthcare	PID, ITP, CLL, KD
	Gammar [®] -P IV	ZLB-Behring	PID*
	Gamunex [®]	Bayer	PID, ITP
	Iveegam [®] EN	Baxter Healthcare	PID, KD
	Octagam [®] 5%	Octapharma	PID
	Panglobulin [®] NF	ZLB/ American Red Cross	PID, ITP
	Polygam [®] S/D	Baxter Healthcare/ American Red Cross	PID, ITP, CLL, KD

肆、IGIV耐受性方面

不同品牌IGIV對每一病人均有不一樣的最大耐受輸注速率，所以各廠牌的溶度及輸注速率對病人耐受性影響差異性很大⁵，一些副作用如低血壓、高血壓、頭痛一般減低輸注速率即可改善，如果無法忍受須更改品牌，另外要注意當病人IgA含量非常低時使用IGIV會有類過敏反應，應馬上停止輸注，同時給予methylprednisolone、diphenhydramine和epinephrine，一旦病人穩定下來，則是要重新開始，以較慢的速率來繼續完成注射IGIV的。如果之後的注射持續出現問題，可用其他品牌的IGIV替換或者可使用經由皮下注射產品，或使用可以可

移動的注射幫浦來延長靜脈注射時間，其他的副作用產生像是劇烈的背部和腿部疼痛的併發症^{5,12}。如果有這種情形發生，那麼要暫停IGIV的注射以及給予methylprednisolone, diphenhydramine和給予足夠劑量的靜脈麻醉止痛劑。這症狀通常會在15到20分鐘內消失，但是假如沒有給予足夠的藥物治療，這症狀是會復發的。等病人穩定下來之後，就可開始重新注射。有趣的是病患很快的就會對往後的注射物以及這些副作用產生耐受性，但顯然這些副作用的強烈程度會漸漸減小，有些病患使用IGIV曾有過發燒和全身顫抖的副作用的經驗，其類似amphotericin B的副作用出現相似的背部及腿部疼痛，副作用一旦控制住可以繼續注射，然應該要

小心的監控，也可以輪流使用不同的IGIV產品，以減少耐受性產生¹³⁻¹⁶。另有些注射IGIV後，會在數小時到幾天內發生頭痛情形，類似無菌性腦膜炎，很嚴重現象並伴隨著噁心和嘔吐。一些臨床醫生使用抗偏頭痛藥物來治療，同時也用止痛劑(nonsteroidal anti-inflammatory agents)和corticosteroids或更換其他品牌的IGIV或是經由皮下注射給予，也可用24小時的注射幫浦，使頭痛情形消失。過去的這幾年有超過100個案例行因使用IGIV而併發腎臟病的症狀¹⁷⁻²⁰，促使FDA調查並要求所有的IGIV產品，必須在其外包裝上標註警告標語，更發現IGIV產品所含蔗糖成分(sucose)與併發腎臟病症狀有相當高的關聯性，此併發腎臟病症狀切片檢查發現，主要是損害腎臟近端腎小管的滲透。因此FDA建議使用濃度較低的凍晶粉末產品以及較低濃度的產品(滲透

壓應在250-350Osmo;/L)特別是含蔗糖成分的，給予速率務必較慢。另一被發現IGIV也會併發血栓性栓塞症；包括深部靜脈血栓(deep vein thrombosis)、肺栓塞(pulmonary)、中風(stroke)、急性肺損傷、以及心肌梗塞，其原因類似併發腎症，多數使用高劑量的IGIV及病患本身具有的危險因子最易產生，甚至有導致死亡案例。目前導致血栓性栓塞的機轉還不太清楚的，然其影響因子可能很多，主要IGIV含有factor XI凝血因子以及IGIV會增加血漿黏性，這些凝集因子會增強形成血栓性栓塞的風險。另形成血栓性栓塞除了注射速率外還有IGIV產品所含糖，鈉，和滲透率可能也是問題所在，然應進一步臨床再確認，雖然如此FDA乃在2004年10月，要求所有廠商在有關於血栓性栓塞的警語，必須要明確的標示在IGIV產品的外包裝上(表三)。

表三 不同IGIV產品成分比較

Parameters To Be Considered When Choosing an IGIV Product								
Parameter	CarimuneNF Panglobulin 5% NF	Flebogamma	GamimuneN, 10%	GammagardS/D PolygamS/D	Gamm-Ar P iv	Gam-unex	Lve-egam EN	Octagam5%
Sodium	0%to0.9% Depending On the diluent	<0.02%	trace	1.7%	0.5%	Trace	0.3%	<30 Mmol/L
Sugar	0% to 0.9%	<0.02%	None	3.6% glucose	5% sucrose	None	5% glucose	10% maltose
Osmolality	1921074	240350	274	6361250	309600	258	-	310380
PH	6.46.8	56	4.04.5	6.47.2	6.47.2	4.04.5	6.47.2	5.16.0
IgA Mcg/ml		<20	Trace	Trace	Trace	<25	<2	Trace
Albumin Mcg/mL	0	0.002	0	30	<0.02	<5		N/A

伍、IGIV產品的安全性、包裝和方便性以及經濟考量

一、IGIV產品的安全性

現在的IGIV產品是否安全性應知有無病毒存在，然而總是有未知的感染原。過去的經驗在1990年代Gammagard和Polygam產品傳染C型肝炎。新的傳染病威脅持續出現，像是狂牛病(Creutzfeldt-Jakob disease)，嚴重急性呼吸道症候群（嚴重急性呼吸道症候群：SARS），尼羅河西方部病毒(West Nile virus)和猴痘病毒(monkeypox)。使用不同的機制減少或者除去病毒（或其有傳染性的媒介）。降低病毒的量(利用捐贈者篩選及血液檢查經由核酸廣泛測試)，病毒區分（使用方法像是Cohn - Oncley分離法、Kistler - Nitschmann分離法“低溫乙醇法-使用冷乙醇將血漿中的蛋白質做選擇性地沉澱成

各種片段”、色層分析法，過濾法），病毒無活性測試（在pH 4的保存，溶劑/清潔劑，熱，辛酸酸鹽和low pH formulation）病毒中和試驗(利用抗體間接測試)等方法。

二、IGIV產品的包裝和方便性

市面上不同的產品有不同的包裝及用法(如表四)。針對嬰兒和小孩有設計特定的給予劑量及時間，IGIV產品大部分是凍晶粉末和液體兩種，其優點：液體的形式不需要混合而且減少工作人員準備產品的時間。缺點是需要保存在冰箱而且只有一種或二種濃度可用。Gamune10%的溶液是在2003年核准上市，FDA批准可以室溫下存放五個月，如果保存在冰箱可存放更久。另一產品Flebogamma 5% 液體在2004年核准上市也是一種能在室溫保存的(表四)。

表四 IGIV包裝和方便性產品的比較^{8,21}

Convenience Parameters for IGIV Products			
Product	Form	Bottle Size (grams)	Concentration (%)
Carimune NF	Lyophilized	1,3,6,12	3,6,9,12
Flebogamma 5%	Liquid	0.5,2.5,5,10	5
Gamimune N,10%	Liquid	1,2.5,5,10,20	10
Gammagard S/D	Lyophilized	2.5,5,10	5,10
Gammar-P IV	Lyophilized	1,2.5,5,10	5,10
Gamunex	Liquid	1,2.5,5,10,20	10
IveegamEN	Lyophilized	1,2.5,5	5
Octagam 5%	Liquid	1,2.5,5,10	5
Panglobujin NF	Lyophilized	1,3,6,12	3,6,9,12
Polygam S/D	Lyophilized	5,10	5,10
Data extracted from product package		inserts	

三、經濟考量

在IGIV產品中的定價有很大不同，除了評估藥物經濟分析的費用以外其他因素之一是管理不當的費用。舉例來說，處理凝血的併發症-深度的靜脈血栓症每人的平均花費是\$7,769。²²對於肺浸潤是\$9,176；對於心肌梗塞是\$9,780，²³有關腎臟的併發症，每年用在透析是\$44000，腎臟移植第一年是\$90000，而後每年是\$16000。²⁴對於C型肝炎，每年每人估計花費約\$24295~\$26846。假使需要肝臟移植，移植的費用估計是\$243504，以後每年是\$233488^{25,26}。附加的費用包括準備時間，產品消耗量(被準備的產品而且不被使用)，花費在門診病人輸注時間，庫儲以及治療失敗及沒威脅生命的不利的事件。分析這些費用可以使病人住院率降低，住院時間縮短，減少潛伏的器官傷害，而且可以降低病人的花費。

從賠償的觀點來看，IGIV在健保有嚴格使用準則。這些準則說明IGIV應該為有嚴重抗體功能缺陷的病患所使用，主要體液性免疫缺陷，先天的伽瑪球蛋白缺乏血症，普通易變的免疫缺陷，Wiskott-Aldrich奧爾德裡奇綜合症，X連結的伽瑪球蛋白缺乏血症和嚴重的結合的免疫缺陷²⁷。

使用準則每3個月測量一次IgG，維持在到400-600mg/dL(接近於正常價值的下限)。病患需要維持600mg/dL以上，然Eijkhout et al證明更高的劑量，更

高的水準，用在伽瑪免疫球蛋白過低症(hypogammaglobulinemia)病患會降低感染的發生，而且也可當病患提出更高的劑量的要求時的參考²⁸。

陸、IGIV生產過程

IGIV產品生產模式中的差別應該是由藥師依照藥典所決定Immunoglobulin (IG) 是以無菌製備而成，從健康捐贈人的血漿中得到的集中抗體(免疫球蛋白)，生產過程的主要目標是將分開或者淨化易裂的IgG蛋白質，其分子沒有被破壞也沒IgA和IgM殘存，並具保護單元體分子和子類分類的完整⁸，在1980年改進製作技術，發展成功靜脈注射用免疫球蛋白(intravenous immune globulin; IGIV)，可大量注射使免疫疾病和感染疾病治療，邁入新的里程碑。乃利用多位健康供血者的血漿為材料，經過1.超離心(ultracentrifugation)或凝膠過濾法(gel filtration)除去大分子聚合物(agggregates)。2.加入蛋白質溶解酶消化處理，去掉補體活化系統。3.粘連(ankylation)游離硫氫鍵。4.低pH值下保存等過程。理想的IGIV應具備以下條件：1.作用範圍廣。2.半衰期長(平均21天)。3.副作用少。4.IgG含量高，IgA和其他蛋白質含量少。5.不含致病熱原、聚合物或血管致活物。6.無菌，不含病毒。7.穩定且易溶(粉末)。8.價格低。

另外我們都知道IGIV的標準生產過程是科恩-Oncley或基斯特勒-Nitschmann fractionation所分離，他們都具數十年的

歷史。目前拜爾已經開發一個新過程-合併辛酸和色層分析法。這過程看起來更有效率並且增加IGIV產品的純度。大多數製造商正努力改進他們的IGIV產品的質量和純度。因此當淨化產品的方法繼續發展時，越來越好的優質產品將被生產。生產過程相關的因子有下列：製造商的名聲，製造商的穩定，

供應線的可靠性，產品保證，生產效率，不合格產品的回收，GMP設備，生產能力和消費者信任都是我們要考慮的。

柒、結論

提供專業的健康意見，如病患管理、用藥禁忌、用藥量、用藥督促和其他副作用以及管理成本花費均需考量。當IGIV用來給多樣不同的病患使用時，我們必須要知道所有IGIV的產品並不是類似的，產品成分、效力、耐藥性、安全、包裝，便利和成本的差別，會對病患和保健提供者直接的造成正負面的影響。另建立IGIV產品的藥物使用標準是迫切必需的，建立緊急事件提供並且使浪費減到最小也是必需的。而製造商繼續提供更有效且純度更高的產品更為重要。

參考資料：

1. DHHS,NIH,NIAID,Division of Allergy, Immunology and Transplantation. Immunosuppression and vaccination:populations at risk Available at : www.niaid.nih.gov/factsheets/pid.htm#more.Accessed March21,2005.
2. Treatment experiences and preferences of patients with primary immune deficiency diseases :first national survey.Towson,MD :Immune Deficiency Foundation ;2003:1-95.
3. Ratko TA,Burnett DA,Foulke GE et al.Recommendations for the off-label use of intravenous administered immunoglobulin preparations-JANA-1995;273:1865-1870.
4. Availability of immune globulin intravenous for treatment of immune deficient patients-United States,1997-998. MMWR Morb Mortal WKly Rep.March 5,1999;48:159-162.
5. Schleis TG.The financial,operational and clinical management of intravenous immunoglobulin administration. J Intravenous IV Nursing.2000;23: S14-S31.
6. Roifman CM,Schroeder H,Berger M,et al.comparison of the efficacy of IGIV-C,10%(caprylate/chromatography)and IGIV-SD,10%as replacement therapy in primary immune deficiency.A randomized double-blind trial.Int immunopharmacol.2003;3:1325,1333.
7. Bussell JB. Novel approaches to refractory immune thrombocytopenic purpura-Blood Rev.2002;16:31-36.
8. Siegel J.Intravenous immune globulins: therapeutic, pharmaceutical, and cost

- considerations. *Pharm Pract News*. 2004; Jan: 3943.
9. Kaveri S, Prasad N, Vassilev T, et al. Modulation of autoimmune responses by intravenous immunoglobulin (IVIg). *Mult Scler*. 1997;3:121-128.
 10. Larroche C, Chanseaud Y, Garcia de la Pena-Lefebvre P, Mouthon L. Mechanisms of intravenous immunoglobulin action in the treatment of autoimmune disorders. *BioDrugs*-2002; 16:47-55.
 11. Bleeker WK, Teeling JL, Hack CE. Accelerated autoantibody clearance by intravenous immunoglobulin therapy: studies in experimental models to determine the magnitude and time course of the effect. *Blood*. 2001; 98: 3136-3142.
 12. Dicato M, Duhem C, Ries F. Nonviral side effects of intravenous immunoglobulins. In: *Intravenous Immunoglobulins in Clinical Practice*, Lee ML, Strand V. eds. New York: Marcel Dekker, Inc., 1997; chap 5:57-66.
 13. Oxelius VA, Carlsson AM, Hammarstrom L, et al. Linkage of IgA deficiency to Gm allotypes: the influence of Gm allotypes on IgA1G subclass deficiency. *Clin Exp Immunol*-1995; 99: 211-214.
 14. De Laat PC, Weemaes CM, Bakkeren JA. Immunoglobulin levels during follow-up of children with selective IgA deficiency. *Scand J Immunol*. 1992;35:719-725.
 15. Islam KB, Baskin B, Nilsson L, et al. Molecular analysis of IgA deficiency: evidence for impaired switching to IgA. *J Immunol*. 1994;152:1442-1452.
 16. Burks AW, Sampson HA, Buckley RH. Anaphylactic reaction after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. *N Engl J Med*. 1986;314:560-564.
 17. Tan E, Hajinazarian M, Bay W, et al. Acute renal failure resulting from intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Intern Med*. 1993; 153: 137-139.
 18. Ahsan N, Palmer BF, Wheeler D, et al. Intravenous immunoglobulin-induced osmotic nephrosis. *Arch Intern Med*. 1994;154:1985-1987.
 19. Zhang R, Szerlip HM. Reemergence of sucrose nephropathy: acute renal failure caused by high-dose intravenous immune globulin therapy. *South Med J*. 2000;93:901.
 20. Sati HL. Incidence and association of acute renal failure complicating high dose intravenous immunoglobulin therapy. *Brit J Haematol* 2001;113:556-557.
 21. Data on file, 2004. Bayer
 22. Ollendorf DA, Vera-Llonch M, Oster G. Cost of venous thromboembolism following major orthopedic surgery in hospitalized patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61:1000-1004.

- pharm. 2002; 59: 1750-1754.
23. Mantilla CB, Horlocker TT, Schroeder DR, et al. Frequency of myocardial infarction, pulmonary embolism, deep venous thrombosis, and death following primary hip or knee arthroplasty. *Anesthesiology*-2002; 96: 1140-1146.
24. Bartucci MR. Kidney transplantation: state of the art. *AACN Clin Issues*. 1999; 10: 153,163.
25. Lawrence SP. Advances in the treatment of hepatitis C. *Adv Intern Med*. 2000; 45: 65.105.
26. Freeman R, Tsunoda S, Supran S, et al. Direct costs for one year of liver transplant care are directly associated with disease severity at transplant. *Transplant Proc*. 2001; 33: 1436-1437.
27. Empire Medicare Services LCD: Intravenous Immune Globulin (UVIG). (DR007E05 and DR007E06). Available at: www.empiremedicare.com Accessed: March 21, 2005.
28. Eijkhout HW, van Der Meer JW, Kalenberg CG, et al. The effect of different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia: a randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med*. 2001; 135: 165-174.

