

特別專題

雙特異性 T 細胞銜接系統於 急性淋巴性白血病之應用

Matthias Klinger¹、葉秉陽²、黃世宗^{3,4}、白書睿^{3,4}、許樂仁³

¹ Amgen Research (Munich), 慕尼黑, 德國

² Amgen Drug Product Technology, Process Development

³ 生物醫學編輯部, 台北, 台灣

⁴ 台大藥學臨床研究所, 台北, 台灣

壹、前言

根據國民健康署 2014 年癌症登記年報共有 2,092 新診斷白血病個案，其中急性淋巴芽細胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 共有 235 人，佔白血病發生個案數 11.23%¹。急性淋巴芽細胞白血病根據免疫表現型 (immunophenotyping) 分析可分為 3 種亞型—B 細胞前驅因子亞型 (precursor B-cell ALL)、成熟 B 細胞亞型 (mature B-cell ALL)、T 細胞亞型 (T-cell ALL) 等。2014 年癌症登記年報顯示該年有 235 個急性淋巴芽細胞白血病個案，其中有 223 個案 (94.89%) 接受化學治療¹，顯示急性淋巴芽細胞白血病仍以化學治療為首，而臨床上常使用合併化學療法如 FLAG-Ida 或 Hyper-CVAD 等療程，此類治療選擇仍不可避免一些難以承受的副作用。而若針對非化學治療的藥物，除費城染色體呈陽性 (Philadelphia +) 的病人有 imatinib mesylate 或 dasatinib 等酪氨酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor) 之選擇，臨床上可用於急性淋巴芽細胞白血病之生物製劑或標靶藥物仍佔少數。

急性淋巴芽細胞白血病的治療在 2014 年底出現重大的突破，由生技公司 Amgen 開發的生技藥物 blinatumomab (Blinicyto[®])，於該年 12 月成功通過美國食品藥物管理局 (USFDA) 之核准，使用於「費城染色體陰性、復發型或頑固型 B 細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病之成人病患」。Blinatumomab 為一種「雙特異性 T 細胞銜接系統 (bispecific T-cell engager; BiTE)」藥物，藉由引導並激活細胞毒性 T 細胞 (cytotoxic T cell)，使其成功辨識體內惡性 B 細胞，呈現高度的抗急性淋巴芽細胞白血病活性。除美國核准之外，歐洲藥物管理局 (EMA) 及台灣食品藥物管理署 (TFDA) 分別於 2015 年 12 月和 2017 年 2 月核准使用於相同的適應症²。

貳、BiTE 機轉與 Blinatumomab 藥物介紹

近幾年來免疫系統在治療癌症的角色越來越受到重視，研究顯示 T 細胞中的細胞毒性 T 細胞 (cytotoxic T cell) 除了負責消滅受病毒感染的細胞、受損的細胞外，也能消滅癌細胞，其表面的 TCR (T-cell receptor) 藉由和癌細胞

通訊作者：許樂仁 藥師

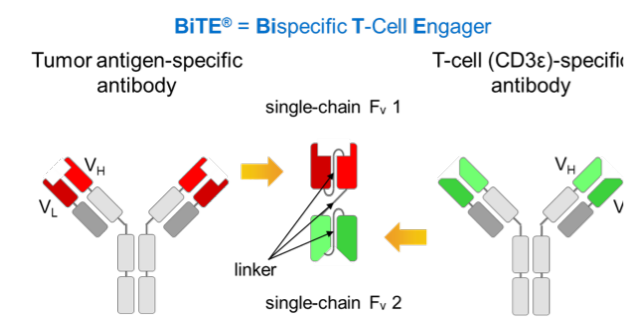
電話：886-2-2351-2311

傳真：886-2-2351-2391

地址：100 台北市中正區忠孝東路 1 段 14 號 2 樓

表面的 MHC class I (major histocompatibility complex class I) 結合，並在某些細胞激素的刺激下，能釋放出如 perforin 等物質致使癌細胞分解或凋亡。然而癌細胞可以藉由多種方式躲避 T 細胞的迫害，如不表現 MHC class I、改變細胞表面抗原 (antigen) 的多肽、分泌拮抗 T 細胞的物質 (如 TGF-β)、表現抑制 T 細胞的 ligands (如 PD-L1) 等，所以若一藥物可同時激活 T 細胞並辨識癌細胞，應能有效地消滅癌細胞。

Blinatumomab 對抗急性淋巴芽細胞白血病惡性 B 細胞的方法與過去傳統化療的毒性機轉截然不同，blinatumomab 是一生物製劑，但和較為人熟悉的單株抗體 (monoclonal antibody) 不太一樣，如圖一所示，blinatumomab 屬於「雙特異性 T 細胞銜接系統 (BiTE)」，是分別由兩個單鏈抗體 (single-chain antibodies; scFvs) 的變異區，藉由一 15 個胺基酸之彈性連結 (flexible linker) 串聯而成的蛋白藥物，其中一端 scFv 1 可辨識惡性 B 細胞的 CD19 結合，另一端 scFv 2 則對 T 細胞的 CD3 有高親和力，因此 blinatumomab 具有雙特異性 (bispecific) 特徵，能藉由銜接細胞毒性 T 細胞和惡性 B 細胞，來活化細胞毒性 T 細胞形成溶解突觸 (cytolytic synapse)，並進一步破壞惡性 B 細胞，故其又稱作 T 細胞銜接者 (T-cell engager)³。



圖一. 雙特異性 T 細胞銜接系統 (BiTE)⁴

Blinatumomab 的分子大小約 55 kDa，比起一般的抗體如 IgG1 (~150 kDa) 要小，此特性賦予它較不易誘發體內抗體反應 (即低免疫原性)，並且在體內容易被代謝成肽與胺基酸，因此 blinatumomab 於人體血漿半衰期平均僅約 2.11 小時。由於半衰期短，又第一期臨床試驗顯示快速靜脈注射 (IV bolus) 無法達到抗癌效果且容易產生神經毒性⁴，因此 blinatumomab 須以連續靜脈輸注 (continuous IV infusion) 的方式投藥。半衰期短暫的特性使 blinatumomab 停藥後可快速排除體外，因此 blinatumomab 引起的不良事件通常能獲得較佳的處理，停藥後大致可以獲得不良事件的改善。

Blinicyto® 產品包裝內含有兩瓶單劑量包裝小瓶，分別為黃蓋的 blinatumomab 藥品與紅蓋的 IV 溶液穩定劑 (intravenous stabilizing solution; IVSS)，IVSS 含有 polysorbate 80、lysine hydrochloride、trehalose dihydrate 等，可以幫助蛋白質在注射袋溶液中不往界面 (interface) 吸附，避免產生 bulk solution 與袋壁或液面的藥物濃度不同而造成連續輸注時劑量的不穩定。臨床上給藥和一般冷凍乾燥後的單株抗體不同，不可使用 IVSS 再釋 (reconstitution) blinatumomab 藥品，正確地配製方式如下：以注射用水再釋 blinatumomab，並以無菌操作法將 IVSS 注入 0.9% 氯化鈉注射液之輸液袋，再以無菌操作法將再釋後的 blinatumomab 注入含 0.9% 氯化鈉注射液和 IVSS 之輸液袋中，上述依照台大醫院藥劑部血液科臨床藥師彙整，以簡易流程圖示於圖二，再釋後之 blinatumomab 保存方法與期限則參照仿單示於表一。



圖二. 簡示調配 blinatumomab 輸液袋⁵

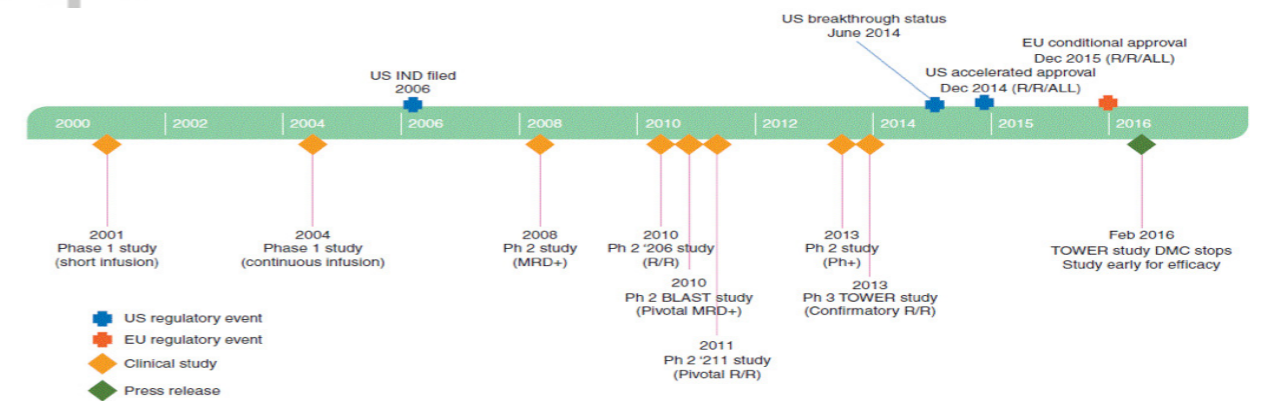
Blinicyto® 小瓶再釋後最長存放時間		已調配好的 Blinicyto® 輸液袋最長存放時間	
室溫 23° C to 27° C (73° F to 81° F)	冷藏 2° C to 8° C (36° F to 46° F)	室溫 23° C to 27° C (73° F to 81° F)	冷藏 2° C to 8° C (36° F to 46° F)
4 小時	24 小時	48 小時 *	8 天

表一. 再釋後的 Blinicyto® 小瓶與再釋完成的 Blinicyto® 輸液袋可存放時間⁵

* 貯存時間包含輸注時間。含 blinatumomab 輸液的 IV 袋若未依照表中規定的時間溫度貯存給藥，應直接丟棄，不可重新冷藏存放。

Blinatumomab 為使用基因工程技術藉中國倉鼠卵巢細胞 (CHO cells) 生產之蛋白質藥物，製程及品質控制程序複雜，其藥物發展過程如右圖三所示。這一類的新穎生技藥品開發時間長，技術門檻較高，同時品質的管控相較小分子化合物困難，且易受外界影響蛋白質安定性，故其不僅需要大量資金挹注於藥物開發及發展，上市後的製造成本通常也較高。

Blinatumomab 為使用基因工程技術藉中國倉鼠卵巢細胞 (CHO cells) 生產之蛋白質藥物，製程及品質控制程序複雜，其藥物發展過程如圖三所示。這一類的新穎生技藥品開發時間長，技術門檻較高，同時品質的管控相較小分子化合物困難，且易受外界影響蛋白質安定性，故其不僅需要大量資金挹注於藥物開發及發展，上市後的製造成本通常也較高。



圖三. Blinatumomab (Blinicyto®) 用於成人急性淋巴芽細胞白血病的藥品發展時間軸²

為了確保這樣一個全新機轉的藥物在複雜的製程上依然能保有十分良好的品質，在發展 Blinatumomab 階段即將產品劃分成 drug substance 和 drug product 兩部分，並以 quality by design (QbD) 的概念應用於兩者品質的管控。QbD 和傳統的 quality by test (QbT) 不同，是在產品發展初期即以「開發出符合病人需求的產品」為目標，如右圖四所示，先進行「產品品質特徵評估 (Product Quality Attribute Assessment ; PQAA)」以了解整個製程中有那些重要的品質管控點之後，依序建立「關鍵品質特徵 (Critical Quality Attributes ; CQAs)」即在整個製程當中最重要品質的品質管控點，和「目標產品品質概況 (Quality Target Product Profile ; QTPP)」，再以實驗設計 (Design of Experiment ; DOE) 或即時製程分析技術 (Process Analytical Technology ; PAT) 為輔，方可驗證並監控產品的開發方法。QbD 可有效提升藥品的品質，且能在初步發展階段即掌握分析方法。舉例而言，Blinicyto® 的 QTPP 顯示蛋白質濃度屬 CQA，在接續的分析方法開發下發展出上述 IVSS 的設計，藉 IVSS 防止 blinatumomab 吸附於溶液界面而達到穩定的蛋白質濃度，使產品符合臨床面實際的需求。

未來在藥物發展上，將藉由 blinatumomab 成功的經驗和 BiTE 的概念驗證 (proof of concept) 為基礎，進一步設計含有抗體結晶區

(Fc) 的 BiTE 藥物，藉此延長 blinatumomab 之半衰期以期能達到每週給藥的頻率，提升病人用藥的方便性。而 BiTE 技術目前在 blinatumomab 成功問世之後，後續包括有用於治療急性骨髓性白血病 (Acute myeloid leukemia, AML)、多發性骨髓瘤 (Multiple myeloma, MM) 及其他固態腫瘤的 BiTE 藥物正如火如荼地在進行臨床試驗，期待這一個癌症免疫療法的分支能協助更多患者。

參考文獻

1. 中華民國 103 年癌症登記年報 . 衛生福利部中央健康保險署 . Published 2017. Accessed August 28th, 2017.
2. Friberg, G.; Reese, D. Blinatumomab (Blinicyto): lessons learned from the bispecific T-cell engager (BiTE) in acute lymphocytic leukemia (ALL). *Ann. Oncol.* 2017, 28, 2009–2012.
3. Offner, S.; Hofmeister, R.; Romaniuk, A.; Kufer, P.; Baeuerle, P. A. Induction of regular cytolytic T cell synapses by bispecific single-chain antibody construct on MHC class I-negative tumor cells. *Mol. Immunol.* 2006, 43, 763–771.
4. Nagorsen D.; Kufer, P.; Baeuerle, P. A.; Bargou, R. Blinatumomab: a historical perspective. *Pharmacol. Ther.* 2012, 136, 334–342.
5. The circular from the manufacturer of [Blinicyto®]



圖四 . 簡示以 QbD 策略的方法開發