

Obinutuzumab：歷史發展與癌症治療中的角色

Obinutuzumab，商品名 Gazyva（或歐洲的 Gazyvaro），是一種由羅氏（Roche）/基因泰克（Genentech）開發的單株抗體，針對 B 細胞表面的 CD20 蛋白。開發 Obinutuzumab 的目標是創造一種比早期抗 CD20 抗體如 Rituximab 更有效的治療方法。主要是工程化 Obinutuzumab 以提高其療效，包括通過糖基工程改變 Fc 區域，增強其誘導抗體依賴性細胞介導的細胞毒性（ADCC）的能力。

在癌症治療中的角色

Obinutuzumab 在治療各種 B 細胞惡性腫瘤中扮演著重要角色，包括：

1. 慢性淋巴細胞白血病（CLL）：與 Chlorambucil 聯合使用，Obinutuzumab 顯示出比 Rituximab 方案更好的 PFS 和總生存期（OS）。
2. 濾泡性淋巴瘤（FL）：Obinutuzumab 與化療聯合使用，適用於先前未治療的 FL，以及對初始治療有反應病人的維持治療。它為 Rituximab 耐藥或復發的病人提供了一種替代方案。
3. 瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）：雖然主要用於 CLL 和 FL，但正在進行的研究正在探討 Obinutuzumab 在 DLBCL 中的療效，特別是對標準治療反應不佳的病人。

作用機制

Obinutuzumab 針對 B 細胞上的 CD20 抗原，通過多種機轉作用：

1. 抗體依賴性細胞介導的細胞毒性（ADCC）：Obinutuzumab 的糖基工程化 Fc 區域增強了其召喚免疫細胞，如自然殺手細胞（NK 細胞）以摧毀目標 B 細胞的能力。
2. 直接細胞死亡：Obinutuzumab 與 CD20 結合可以通過凋亡途徑誘導直接細胞死亡。
3. 補體依賴性細胞毒性（CDC）：雖然不如 Rituximab 顯著，但 Obinutuzumab 仍能激活補體系統以溶解 B 細胞。

Obinutuzumab 在 B 細胞惡性腫瘤的治療中代表了一項重要進展，為 CLL 和 FL 病人提供了更好的療效和結果。

常見適應症 (藥物於 2013 年 FDA 允許上市)

- 慢性淋巴性白血病(Chronic lymphocytic leukemia)
 - 與 chlorambucil 並用於未曾治療過的慢性淋巴性白血病。
 - FDA 於 2013 年核准適應症
 - Pivotal trial: Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Treatment of previously untreated CLL in combination with chlorambucil NEJM 2014; 370:1101-10	781 pts with previously untreated CLL and a score higher than 6 on the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) or CrCL: 30~69 mL/min. 分成 3 組比較 1. Obinutuzumab-Chlorambucil (238 pts) vs. Chlorambucil Alone (118 pts); 2. Rituximab- Chlorambucil (233 pts) vs. Chlorambucil Alone (118 pts); 3. Obinutuzumab-Chlorambucil (333 pts) vs. Rituximab- Chlorambucil (330 pts)	(obinutuzumab-chlorambucil or rituximab-chlorambucil) vs chlorambucil monotherapy (PFS 26.7 vs 11.1 months $P<0.001$); rituximab-chlorambucil vs. chlorambucil (16.3 vs 11.1 months, $P<0.001$) obinutuzumab-chlorambucil vs chlorambucil prolonged overall survival ($P=0.002$) obinutuzumab-chlorambucil vs chlorambucil, CR (20.7% vs. 7.0%) ADR : Obinutuzumab/chlorambucil	six 28-day cycles 1.Obinutuzumab IV 1000 mg on days 1, 8, and 15 of cycle 1 and on day 1 of cycles 2 -6 2.Rituximab 375 mg/kg IVF on D1 of cycle 1, then 500 mg/kg IVF on D1 of cycle 2~6 + chlorambucil. 3.Chlorambucil alone #Chlorambucil 0.5 mg/kg on D1 & D15 in each cycle.

		mbucil vs Rituximab- Chlorambucil infusion-related reactions (20% vs. 4%) neutropenia (33% vs. 28%) infection (12% vs. 14%)	
--	--	--	--

藥師解讀：Obinutuzumab 是首項 FDA 核可上市的 type II CD20 單株抗體，CLL11 試驗證實了其相較於 rituximab 能給予 CLL 病人維持更深更久的反應。雖然此試驗對照組中 rituximab 給予的劑量較低是被詬病的疑點，但先前研究以高劑量 rituximab 使用於 FCR regimen 的一線治療，顯示給予較高劑量並未帶來更好的療效。根據較新的兩項 CLL 試驗-ELEVATE-TE 及 CLL14，obinutuzumab 並用 TKI-abalabrutinib 或 venetoclax，皆已被證實有比並用 chlorambucil 更高的 PFS 比率，且兩項試驗於次族群分析上，皆顯示所有病人皆能得到較好的療效(包括 del(17p)以及 TP53 突變的 CLL 病人)，故目前為 NCCN 建議的其一首選療法。

➤ 濾泡性淋巴瘤(Follicular lymphoma)

- 未曾治療：於第二期大型腫瘤、第三期或第四期先與化療並用，達到部分緩解的病人接著進行單獨治療。
- ✓ FDA 於 2017 年核准適應症
- ✓ Pivotal trial: Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Treatment of previously untreated stage II bulky, stage III, or stage IV follicular lymphoma in	Pts : 601 pts in obinutuzumab-based and 601 pts in rituximab-based chemotherapy	3-year PFS 80.0% (obinutuzumab) vs. 73.3% (rituximab) p= 0.001 RR: 88.5% vs. 86.9%	obinutuzumab 1000 mg on days 1, 8, and 15 of cycle 1 and on day 1 of subsequent cycles

combination with chemotherapy, followed by obinutuzumab monotherapy in patients achieving at least a partial remission NEJM 2017; 377:1331-44	median follow-up 34.5 months (0-54.5)	AE of grade 3 to 5 were more frequent 74.6% vs. 67.8% As were serious AE 46.1% vs. 39.9% AE resulting in death were similar 4% vs. 3.4% infusion-related events 59.3% vs. 48.9%, p< 0.001 Death 5.8% vs. 7.7%	total 6-8 cycles, depending on the chemo- therapy regimen Pts with CR or PR at the end of induction therapy received maintenance treatment (1000 mg of obinutuzumab Q2 months for 2 years or until disease progression or withdrawal from the trial
--	---------------------------------------	---	---

藥師解讀在 follicular lymphoma 方面， GALLIUM 試驗證實其於第一線療法中並用標準化療的療效，並有略高於合併 rituximab 療法(但無顯著差異)，然而代價更高的三級以上的副作用及感染率。因此 NCCN 將兩種 CD20 單株抗體並列為合併化療的一線療法。而在對 rituximab 無效的病人，以往二線療法的 mPFS 僅有 10 個月不到，而 GADOLIN 試驗證實這類病人若並用 obinutuzumab 及 bendamustine，能顯著提升 mPFS 至 25 個月。但代價是更高比率的血液毒性。

- 治療失敗/復發：病人使用含 rituximab 的療程治療失敗或復發時，先與 bendamustine 並用，接著進行單獨治療。
 - FDA 於 2016 年核准適應症
 - Pivotal trial: Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Treatment of follicular lymphoma in combination with bendamustine followed by obinutuzumab monotherapy in patients who relapsed after or are refractory to a rituximab-containing regimen With CD20(+) Lancet Oncol. 2016 Aug;17(8):1081-1093.	Pts :396, 194 pts in obinutuzumab plus bendamustine and 202 pts in bendamustine monotherapy median follow-up time of 21.9 months (IQR 12.1–31.0) in obinutuzumab plus bendamustine and 20.3 months (9.5–29.7) in the bendamustine monotherapy group	PFS: not reached in obinutuzumab plus bendamustine vs. 14.9 months in bendamustine monotherapy, $p=0.0001$ Grade 3–5 AE : 68% vs. 62% Serious AE: 38% vs. 33% Deaths due to AE 6% vs. 6%	obinutuzumab 1000 mg IV on days 1, 8, and 15 of cycle 1 and day 1 of cycles 2–6, plus bendamustine 90 mg/m² IV on days 1 and 2 of cycles 1–6. If no evidence of progression following induction, Give obinutuzumab maintenance therapy as 1000 mg IV every 2 months for 2 years, or until disease progression.

* mPFS: median progression free survival; ORR: Objective response rate; DOR: duration of response, CR :complete response, MDR : The median duration of response, DC : Disease control OS :overall survival, mOS : median Survival RCT :Randomized controlled trial , ADR : adverse drug reaction,

藥師註解: Obinutuzumab 是一種獨特的第三代、全人醣基工程化 IgG1 第二型抗 CD20 單株抗體。比過去第一代 Rituximab 雖有更加的反應效果，但副作用有更強如輸注反應、感染機率。

Table 1

Features of Type I and II monoclonal antibodies

Type I monoclonal antibodies	Type II monoclonal antibodies
Intertetramer binding	Intratetramer binding
• Localization of CD20 onto lipid rafts	• No localization of CD20 onto lipid rafts
• High complement-dependent cytotoxicity induction	• Low complement-dependent cytotoxicity induction
• Binding to class I epitope	• Binding to class II epitope
• No homotypic adhesion	• Strong homotypic adhesion
• Caspase-dependent induction of cell death by apoptosis	• Inducing non-caspase-dependent direct cell death
• Full CD20-binding capacity	• Half-maximal CD20 binding at saturating conditions
• CD20 modulation	• Less or no CD20 modulation
• Examples: rituximab, ofatumumab	• Examples: obinutuzumab, tositumomab

作用機轉

標靶藥物。人體的專一性免疫系統包含 B 細胞與 T 細胞，其中抗原 CD20 表現在未成熟及成熟的 B 細胞表面。Obinutuzumab 是人類化的抗 CD20 單株抗體，與 B 細胞表面的 CD20 結合後活化補體依賴、抗體依賴的細胞毒性、及抗體依賴的細胞吞噬作用，導致癌細胞凋亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐 (有 10-30% 的病人會發生嘔吐)。
- 抑制血球生長程度：嗜中性白血球減少(單獨治療 13-20%；合併治療 37-84%)、貧血(12-39%)、白血球減少(84-92%)、淋巴球減少(單獨治療 5-23%；合併治療 80-97%)、血小板減少(14-68%)。

注意事項及常見副作用

- 常見副作用 (>20%) 為輸注相關反應 (65~72%；3/4級：11~20%)、與上呼吸道感染 (36~50%；3/4級：3%)。
- 1. 皮膚系統：搔癢(2%)、皮疹(單獨治療≥10%；合併治療 17%)。
- 2. 內分泌系統：高血鉀(20-33%)、高血鈉(16%)、高尿酸(28%)、低白蛋白(23-

- 33%)、低血鈣(32-39%)、低血鉀(14%)、低血鈉(26%)、低血磷(36-41%)。電解質可能因癌細胞的變化造成電解質波動。醫師會抽血監測，適時補充電解質。
3. 胃腸道消化系統：便秘(8-32%)、腹瀉(單獨治療 $\geq 10\%$ ；合併治療 10-30%)、喪失食慾(14%)。
 4. 泌尿生殖系統：泌尿道感染(單獨治療 $\geq 10\%$ ；合併治療 5-13%)。
 5. 肝臟系統：高膽紅素(21%)、ALT 上升(28-50%)、ALP 上升(18-27%)、AST 上升(27-44%)。停藥後，可恢復。
 6. 感染：皰疹感染(單獨治療 13%；合併治療 18%、感染(38-82%)。
 7. 神經系統：疲憊 (單獨治療 $\geq 10\%$ ；合併治療 40%)、頭痛 (18%)、失眠 (15%)。
 8. 骨骼肌肉系統：關節痛(12-16%)、肌肉骨骼症狀(包含肌肉骨骼疼痛，單獨治療 20%；合併治療 18-54%)。骨骼肌肉疼痛，可服用普拿疼緩解疼痛。
 9. 腎臟系統：肌酸酐上升(30%)。多補充水分。
 10. 呼吸系統：咳嗽(單獨治療 23%；合併治療 10-35%)、肺炎(14%)、呼吸道感染(單獨治療 $\geq 10\%$ ；合併治療 14%)、上呼吸道感染(單獨治療 40%；合併治療 36-50%)。
 11. 發燒(9-19%)、輸注相關反應(單獨治療 8-9%；合併治療 66-72%；第一次給藥 37-65%；非第一次給藥 $\leq 23\%$)。多發生在第一次輸注。

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微(1 級)、中級(2 級)、嚴重(3 級)、致命(4 級)或死亡(5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

➤ 正常劑量給予：

Chronic lymphocytic leukemia			
Cycle1 (loading dose)	Day 1	100 mg	➤ 以 25 mg/hr 的輸注初速給予，持續給予 4 小時且不增加速率。
	Day 2	900 mg	➤ 若初次施打沒有發生輸注反應或僅 grade 1，則後續的輸注初速可以 50 mg/hr 給予，每 30 分鐘可調升 50 mg/hr 的輸注速率，最快至 400 mg/hr。 ➤ 若初次施打有發生 grade 2 或以上的輸注反應，則以 25 mg/hr 的輸注初速給予，每 30 分鐘可調升 50 mg/hr 的輸注速率，最快至 400 mg/hr。
	Day 8 Day 15	1000 mg	➤ 若初次施打沒有發生輸注反應或僅 grade 1，且初次輸注完的速率 ≥ 100 mg/hr，則後續的輸注初速可以 100 mg/hr 給予，每 30 分鐘可調升 100 mg/hr 的輸注速率，最快至 400 mg/hr。
Cycle 2	Day 1		
Mono-therapy	Q2M up to 2 years		➤ 若初次施打有發生 grade 2 或以上的輸注反應，則以 50 mg/hr 的輸注初速給予，每 30 分鐘可調升 50 mg/hr 的輸注速率，最快至 400 mg/hr。
Follicular lymphoma 。若並用 bendamustine，則為 6 個 28 天循環；CHOP 則為 6 個 21 天循環；CVP 則為 8 個 21 天循環。			
Cycle1 (loading dose)	Day 1	1000 mg	➤ 以 50 mg/hr 的輸注初速給予，每 30 分鐘可調升 50 mg/hr 的輸注速率，最快至 400 mg/hr。
	Day 8		➤ 若初次施打沒有發生輸注反應或僅

	Day 15		grade 1，且初次輸注完的速率 ≥ 100 mg/hr，則後續的輸注初速可以 100 mg/hr 給予，每 30 分鐘可調升 100 mg/hr 的輸注速率，最快至 400 mg/hr。 ➤ 若初次施打有發生 grade 2 或以上的輸注反應，則以 50 mg/hr 的輸注初速給予，每 30 分鐘可調升 50 mg/hr 的輸注速率，最快至 400 mg/hr。
Cycle 2~6 or 2~8	Day 1		➤ 同上 cycle 1 中 D8 及 D15 的標準方法。 或使用 90 分鐘輸注法：
Mono-therapy	Q2M up to 2 years		➤ 若 cycle 1 中皆未發生 grade 3 或以上的輸注反應，則後續的輸注初速可以 100 mg/hr 給予 30 分鐘，雖後以 900 mg/hr 輸注 60 分鐘。 ➤ 若 cycle 1 中有發生 grade 3 或以上的輸注反應、或 grade 1~2 合併尚未消除的症狀，則改以標準輸注方式施打，避免使用 90 分鐘輸注法。

➤ 腎功能不全者劑量調整：無需調整劑量。

➤ 肝功能不全劑量調整：無需調整劑量。

➤ 副作用劑量調整

➤ **輸注相關反應：**

仿單建議，輸注 obinutuzumab 前與輸注後，接建議給予預防性藥品。

給藥時機	病人條件/預防性藥品投藥時機
Cycle 1:	■ 類固醇：於輸注前 1 小時給予 20 mg IV dexamethasone 或 80 mg IV methylprednisolone。^{a, b} ■ Acetaminophen：於輸注前 30 分鐘給予 650~1000 mg PO。

CLL, day 1 & day 2; FL, day 1	■ 抗組織胺：於輸注前 30 分鐘給予如 50 mg IV diphenhydramine。	
接續的所有 cycles	所有病人	■ 只須給 Acetaminophen，給藥時機與劑量同上。
	先前有發生 grade 1~2 的輸注反應	■ Acetaminophen 及抗組織胺，給藥時機與劑量同上。
	先前有發生 grade 3 或以上的輸注反應，或本次治療前 lymphocyte count > 25 x 10 ⁹ /L	■ 與首次輸注相同，需給予 acetaminophen 及抗組織胺、及抗組織胺，給藥時機與劑量同上。

註 a：hydrocortisone 尚未被證實能有效降低輸注反應，不建議使用。

註 b：若抗癌療程中有皮質性類固醇，則僅需將其於 obinutuzumab 給藥前 1 小時給與即可，無須額外加上預防輸注反應的類固醇。

副作用	嚴重程度	劑量調整
白血球低下	第三或第四級	考慮暫停治療並且使用 G-CSF，嚴重且超過一週者，應使用預防性抗生素至嚴重程度降為第一或第二級，應考慮給予抗病毒、抗黴菌藥物。
血小板低下		考慮暫停治療，可能須輸注血小板。
其他血球低下		考慮暫停治療。
過敏反應	任何	輸注期間或輸注後若懷疑有過敏反應，暫停輸注並永久停藥。
輸注反應	輕微或中度(第一或第二級)	降低輸注速率或暫停輸注並給予症狀治療，症狀緩解後重新給藥，若沒有輸注反應發生，可調回原本的輸注速率。
	重度(第三級)	暫停輸注並給予症狀治療。

		標準輸注速率：症狀緩解後重新開始輸注，速率不高於發生輸注反應時的 50%。若沒有輸注反應發生，可調回原本的輸注速率。在 CLL 的病人可在給藥 1 小時後把速率調至最多 25 mg/hr。若重新給藥後發生≥第三級的輸注反應應永久停藥。 輸注速率 90 分鐘(濾泡性淋巴瘤)：症狀緩解後重新開始輸注，速率不高於發生輸注反應時的 50%，且不超過 400 mg/hr。後續輸注可給予標準輸注速率。若重新給藥後發生≥第三級的輸注反應應永久停藥。
	危及生命 (第四級)	立即停藥並給予症狀治療，應永久停藥。
感染	任何	考慮暫停給藥 (若病人正在感染期間不可給藥)。
進行性多灶性白質腦病	懷疑	停藥並考慮停止或減低其他並用之化療藥或免疫抑制劑。
腫瘤溶解症候群	任何	校正離子、支持性療法(包含洗腎)。
病毒性肝炎	任何	停藥(包含並用藥品)並給予抗病毒藥物。
其他毒性	≥第二級	考慮暫停治療。

CTCAE 評估				
	1 級	2 級	3 級	4 級

貧血 Anemia (Hgb)	< 正常最低範圍 10 g/dL	8 to <10 g/dL	<8 g/dL	危及生命，需要馬上介入處理
白血球低下 WBC	< 正常最低範圍- 3,000/mm ³	<3,000 - 2,000/mm ³	<2000- 1,000/mm ³	<1000/mm ³
中性球低下 Neutrophils (ANC)	< 正常最低範圍- 1,500/mm ³	1,000 to <1,500/mm ³	500 to <1,000/mm ³	<500/mm ³
血小板 Platelets	< 正常最低範圍 75,000/mm ³	50,000 to <75,000/mm ³	25,000 to <50,000/mm ³	<25,000/mm ³
Infusion-related reaction (輸注引起反應)	輕微;可停藥或不必停藥。	需介入處理; 對治療馬上有反應。; 預防藥物短於 24 小時。	需延長輸注時間 (治療非一開始有反應);或一開始治療有反應，隨後又再發；需住院	危及生命; 需要緊急處理

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 骨髓抑制：可能發生嚴重且危及性命的白血球低下，此情形可能是晚發型 (≥ 28 天)且也有可能持續超過 28 天，當病人發生第三級或以上的白血球低下時應考慮給予白血球生長素。可能發生嚴重且危及性命的血小板低下，有致死性出血的案例，考慮暫停使用抗血小板、抗凝血劑或其他可能增加出血藥品的藥物。
- B 肝復發：此機轉藥品可能造成 B 肝復發，可能導致猛爆性肝炎、肝衰竭及死亡，可能發生在 HbsAg 陽性、HBsAg 陰性但 anti-HBc 陽性的病人。若病人 B 肝復發，是否應停止使用 obinutuzumab 尚不確定，已治療完成的病人重新使用 obinutuzumab 前，應與 B 肝治療的專家討論。
- 過敏/血清病：早發症狀包含呼吸困難、氣管痙攣、低血壓、蕁麻疹、心搏過速；晚發症狀(血清病)包含胸痛、廣泛性關節疼痛、發燒。通常與輸注反應

難以區分，但過敏一般不會在開始輸注時發生，通常是曾經暴露過才會發生。

- 感染：可能造成細菌、真菌或病毒感染，有嚴重或致死的病例通報，obinutuzumab 與 bendamustine 並用有較高的比率(相較於 CHOP、CVP)發生第三至第五級的感染，有重複或慢性感染病史的病人風險亦較高。
- 輸注反應：可能造成嚴重且危及生命的輸注反應，症狀包含：氣管痙攣、呼吸困難、胸部不適、心搏過速、咽喉不適、哮喘、咽喉水腫、潮紅、紅疹、高血壓、低血壓、發燒、暈眩、噁心、嘔吐、腹瀉、頭痛、疲憊及發冷，輸注反應通常發生在第一次給藥且在 24 小時之內，給予預防性用藥並在給藥期間(前 12 小時至後 1 小時)停止服用高血壓用藥。
- 進行性多灶性白質腦病：可能導致死亡，此疾病與 John Cunningham 病毒感染有關，病人的神經學症狀惡化時應考慮此疾病並積極評估。
- 腫瘤溶解症候群：病人腫瘤負擔較重、循環淋巴球 $>25,000/\text{mm}^3$ 或腎功能損傷有較高的風險，可能造成急性腎衰竭、高血鉀、低血鈣、高尿酸血症、高血磷。

藥物交互作用

- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

- 全血球計數、腎功能、離子、尿酸(高風險病人初始治療時)。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎核心抗體(anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體(anti-HBs)、total Ig 或 IgG。若有慢性感染或過去有感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- 輸注期間監測是否有輸注反應的徵兆或症狀，若病人有已知的心臟或肺臟疾病，在輸注期間及輸注後應進行更密集的監測。
- 監測體液。
- 監測是否有因血小板低下造成的出血徵兆或症狀。
- 監測感染、過敏、及腫瘤溶解症候群。

- 監測是否有進行性多灶性白質腦病的徵兆或症狀(局部神經學損傷：半癱、視野缺陷、認知受損、失語、運動失調、腦神經缺陷)，以 MRI、腰椎穿刺評估並會診神經科。

機轉

Obinutuzumab IgG1 type 2 是一種單株抗體，可鎖定表現在前驅 B 淋巴球與成熟 B 淋巴球表面的 CD20 抗原。當結合至 CD20 時，obinutuzumab 會藉由(1)免疫作用細胞參與、(2)直接活化細胞內死亡訊息傳遞途徑(直接細胞死亡)及/或(3)活化補體串聯反應，來調控 B 細胞溶解作用。免疫作用細胞的機轉包括抗體依賴性細胞毒性(ADCC)與抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)。

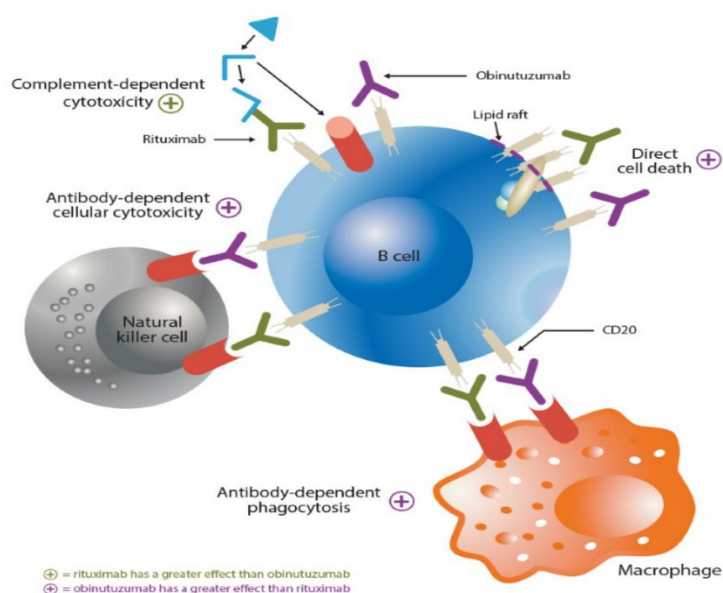


Figure 1: rituximab 和 Obinutuzumab 作用機轉的差異。rituximab 是 I 型抗體，透過穩定脂筏(lipid rafts)上的 CD20 發揮作用，從而產生強烈的補體依賴性細胞毒性。

Obinutuzumab 是一種糖基工程 II 型抗體，可使 CD20 分佈在 B 細胞表面，具有較低的補體依賴

性細胞毒性，但具有更強的抗體依賴性細胞毒性、抗體依賴性吞噬作用和直接細胞死亡。

(Reference: <https://www.nature.com/articles/d42473-018-00278-8>)

藥師小叮嚀

1. 輸注反應：可能造成嚴重並威脅生命的輸注反應，症狀包含：氣管痙攣、呼吸困難、胸部不適、心博過速、咽喉不適、哮喘、咽喉水腫、潮紅、紅疹、高血壓、低血壓、發燒、暈眩、噁心、嘔吐、腹瀉、頭痛、疲憊及發冷。輸注反應通常發生在第一次給藥且在 24 小時之內，給予預防性用藥並在給藥期間(前 12 小時至後 1 小時)。如果發生低血壓，需暫時停用高血壓藥物。
2. 本藥會使免疫功能變差，如發生皮疹、呼吸困難、非輸注反應發燒、小便疼痛等感染症狀，請馬上告知醫護人員。
3. 接種疫苗：不建議在給藥期間接種活性減毒疫苗，其安全性及效力尚不明確。
4. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人應採有效避孕措施、並建議停藥六個月後才可以哺乳。
5. 副作用等級 3/4 即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
6. 臨床監測項目：血球計數、腎功能檢驗、電解質、尿酸。