·综 述·

皮下注射人免疫球蛋白药物的临床研究进展

兰志龙[1]，王 磊[2]，张 松[2]，李智慧[2]，王俊龙[1*]，倪 娜[1*]
（1. 中国医药工业研究总院药物临床研究中心，上海 200437；2. 上海益临思医药开发有限公司，上海 200437）

摘要：免疫球蛋白被认为可用于治疗多种疾病，不仅因其能够作为替代疗法对抗感染，而且还具有免疫调节作用。适当使用免疫球蛋白能挽救生命。然而，其给药途径可能会导致许多不良反应和潜在的其他不良后果，目前国内临床上使用的以静脉注射免疫球蛋白为主，但在临床使用过程中不良反应偏多，患者依从性也不高。迫于这种未被满足的临床需求，在国外研制出皮下注射人免疫球蛋白（subcutaneous immunoglobulin，SCIg），目前已在多个临床适应证领域被应用，但国内SCIg尚处于前期探索和研发阶段，面对国内巨大的临床需求，促使国内血液制品研发企业加快研发不同规格及针对不同适应证的SCIg药物。该文主要就SCIg在治疗原发性免疫缺陷病、自身免疫性神经肌肉疾病及其他罕见病领域最新临床研究进展作综述，以期为我国血液制品研发企业提供新的研发思路及建议。

关键词：皮下注射人免疫球蛋白；原发性免疫缺陷病；自身免疫性神经肌肉疾病；罕见病
中图分类号：R945 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)07-0794-005
引用：兰志龙, 王磊, 张松, 等. 皮下注射人免疫球蛋白药物的临床研究进展[J]. 世界临床药物, 2024, 45(7): 794-798. DOI：10.13683/j.wph.2024.07.016

Progress in clinical research of subcutaneous immunoglobulin

LAN Zhilong[1], WANG Lei[2], ZHANG Song[2], LI Zhihui[2] , WANG Junlong[1*], NI Na[1*]
(*1. Clinical Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China;*
2. Shanghai InnoClinic Pharmaceutical Development Co, Ltd., Shanghai 200437, China)

Abstract: Immunoglobulin is recognized to be used for the treatment of various diseases, not only because it can serve as an alternative therapy against infections, but also because of its immunomodulatory effects. Appropriate use of immunoglobulins can save lives. However, its route of administration may lead to many adverse events and potential other adverse consequences. At present, intravenous immunoglobulin is the main clinical use in China, but there are more adverse events in the process of clinical use, and the patient compliance is not high. Due to this unmet clinical need, subcutaneous immunoglobulin (SCIg) has been developed abroad, which has been used in multiple clinical indications. However, SCIg in China is still in the early stage of exploration and research and development. Faced with the huge clinical needs in China, domestic blood product research and development companies have been encouraged to accelerate the research and development of SCIg drugs of different specifications and different indications to meet the treatment needs of domestic patients. This article reviewed the latest clinical research progress of SCIg in the treatment of primary immunodeficiency diseases, autoimmune neuromuscular diseases and other rare diseases, in order to provide new research and development ideas and suggestions for blood product research and development enterprises in China.

Key words: subcutaneous immunoglobulin; primary immunodeficiency diseases; autoimmune neuromuscular diseases; rare diseases

收稿日期：2024-01-12
作者简介：兰志龙，硕士研究生，研究方向：临床药学及临床研究。
通信作者：倪娜，副研究员，研究方向：创新药物的临床研究。
王俊龙，副研究员，研究方向：创新药物的临床研究。

免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）类药物主要是含有人 IgG 的一种特异性抗体[1]。根据注射途径不同，可将 Ig 类药物分为肌内注射（intramuscular，IM）Ig、静脉注射（intravenous，IV）Ig 及皮下注射（subcutaneous，SC）Ig[2]。由于 IMIg 药物在临床使用中会引起患者注射部位疼痛且不良反应较大，故目前临床常用 IVIg 和 SCIg[3]。既往临床研究显示，与 IVIg 相比，SCIg 所致的全身不良反应较少[4]，拥有更好的耐受性及安全性[5]，且患者在家即可接受治疗，给药更便利。SCIg 在临床治疗中将逐渐占据主导地位。

在国外 SCIg 已在多个适应证上得到应用，特别是在原发性免疫缺陷病（primary immunodeficiency disease，PID）、自身免疫性神经肌肉疾病、川崎病（Kawasaki's disease）及其他罕见病领域的临床研究相继开展，以验证 SCIg 相比 IVIg 的临床治疗优势，特别是在罕见病领域，SCIg 治疗日趋成熟[6—8]。

我国 SCIg 研发目前尚处起步阶段，本文主要结合国外 SCIg 治疗 PID、自身免疫性神经肌肉疾病及其他疾病的临床研究进展作综述，以期为我国血液制品企业的 SCIg 研发提供新思路及建议。

1 SCIg 在 PID 的临床研究进展

PID 是一组罕见的异质性疾病，该病常在出生时即存在，且通常具有遗传性，在婴儿期或儿童期表现明显。但部分 PID，如普通变异型免疫缺陷病（common variable immunodeficiency）直到成年期才被发现[9]。PID 由约 430 种遗传性疾病组成，均相对罕见，这些遗传性疾病会损害在人体免疫系统中起关键作用的蛋白质的生成或功能[10]。根据流行病学统计，PID 发病率约为 1 ∶ 10 000，但不同国家、种族可能有所不同[11]。PID 临床常表现为感染，以变异型免疫缺陷（common variable immunodeficiency，CVID）及 X 连锁无丙种球蛋白血症（X-linked agammaglobulinemia，XLA）多见[12—13]。

Ig 替代疗法（Ig-replacement therapy，IGRT）是患者体内抗体受损时建立保护机制以抵抗感染的主要方法[11,14]。自 1980 年以来 IVIg 是 PID 患者长期治疗的首选标准治疗方式[15—16]。2006 年随着首款治疗 PID 的 SCIg 药物 Vivaglobin 获批上市，其成为又一公认的 PID 治疗方案。2010 年 3 月，美国 FDA 宣布批准 CSL Behring 公司浓度为 20% 的 SCIg 药物 Hizentra 上市，这为既往接受过 IVIg 治疗的 PID 患者提供更多的治疗选择，随着小型给药泵的出现，患者也可根据自身需求定制治疗方案[17]。早期上市的 SCIg 药物沿用原有 IVIg 的剂型，蛋白质含量为 100 g/L，而新一代的 SCIg 将产品的蛋白质含量提升至 200 g/L，可显著缩短患者输注所需时间，减少输注次数，提高患者使用舒适度。已上市的浓度为 20% 的 SCIg 产品有 3 种，商品名分别为 Hizentra、CUVITRU 及 Xembify。

现有研究表明，与 IVIg 相比，浓度为 20% 的 SCIg 药物在 PID 治疗的整个给药周期内能持续维持较好的 IgG 水平；此外，SCIg 具有较好的耐受性，可有效减少患者感染，且未有严重不良反应报告[18—19]。

2 SCIg 在自身免疫性神经肌肉疾病的临床研究进展

自身免疫性神经肌肉疾病是人体免疫系统错误地攻击自身神经系统而造成神经系统功能损伤的一类疾病，其亦是青壮年致残的重要原因。此类疾病损伤范围广泛，临床表现复杂多样，兼有免疫疾病的复杂性与神经系统疾病的高致死、致残性特点。目前，对此类疾病的认知仍有限，部分疾病诊断困难，且尚无特效治疗药物，只能进行维持治疗[20]。如今已知的自身免疫性神经肌肉疾病种类超过 14 种[21]。Ig 一直以来是治疗自身免疫性神经肌肉疾病的首选药物，SCIg 在自身免疫性神经肌肉疾病治疗领域取得较好效果，本节主要从慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病（chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy，CIDP）、重症肌无力（myasthenia gravis，MG）及多灶性运动神经病（multifocal motor neuropathy，MMN）概括目前的研究进展。

2.1 SCIg 治疗 CIDP

CIDP 是一种免疫介导的神经肌肉疾病，其特

征是近端及远端肌无力，并伴有感觉丧失和反射消失[22]。若不及时治疗，可能会进展为继发性轴突损伤，导致不可逆的运动缺陷[23]。CIDP 通常遵循进行性病程，但可能具有复发缓解模式，很少会出现急性、亚急性发作[24]。欧洲神经病学会 / 周围神经协会指南建议个体化 IVIg 治疗，以达到最低有效维持剂量，并定期尝试在稳定患者中逐渐减少剂量，以确定是否需要持续治疗，通常采用 2 ～ 5 天内 2 g/kg 的初始负荷剂量，然后每 3 周按照 1 g/kg 的较低剂量作为 IVIg 治疗的起始[25]。Hizentra 于 2018 年被批准用于经 IVIg 治疗病情稳定的 CIDP 成年患者的维持治疗。现有临床研究显示，SCIg 在 CIDP 成年患者的维持治疗阶段有很好的疗效和安全性[26]。一项随机、双盲、安慰剂对照III期临床研究（NCT01545076）评估不同剂量（0.2 及 0.4 g/kg）SCIg 用于 CIDP 维持治疗的效果[27]。该研究共纳入 172 例对 IVIg 治疗有反应的成年 CIDP 患者，以 24 周治疗期间 CIDP 复发或因其他原因停药的患者比例为主要观察结局。结果显示，两种剂量 SCIg 均能作为 CIDP 的维持治疗，且耐受性良好。

2.2 SCIg 治疗 MG

MG 是一种典型的自身免疫性疾病，由神经肌肉交界处的特异性自身抗体引起，标志性特征为疲劳无力，休息后可缓解。MG 是一种进行性疾病，延髓无力最早出现，眼部无力最常见，大部分患者发病 2 年后肌无力会进展到全身肌肉群[6]。当 MG 恶化或临床控制不良时，输注人 Ig 是一种有效的治疗方法。以往常用 IVIg，但其常会与多种 B 细胞、T 细胞、补体及 Fc 受体互相影响，导致一些不良反应的发生，如血液黏度增加及快速静脉容量扩张等，IVIg 所致不良反应发生风险较高，重复输注时不良反应发生率可达 2.5% ～ 87.5%[28]。SCIg 较 IVIg 更具临床优势，其缓慢而持续的血管内吸收能避免突然的血管容量负荷，且皮下注射无需建立血管通路，严重不良反应的发生风险较低。有学者证实，SCIg 治疗能有效改善 MG 患者的生活质量，且具有更大的自由度及控制力[29]。

另有回顾性研究显示，在平均约 7 个月的随访期内，SCIg 能维持甚至改善患者病情，患者治疗满意度较高[30]。一项在北美开展的多中心研究评估 SCIg 用于经 IVIg 治疗病情稳定 MG 患者的疗效及安全性，结果显示，12 周治疗成功率为 85%，患者肌无力症状有所改善，且未观察到严重不良反应[31]。该结果提示，SCIg 能替代 IVIg 作为 MG 维持治疗。

2.3 SCIg 治疗 MMN

MMN 是一种免疫介导的多发单神经病变，该病确切发病机制尚未明确，可能与免疫机制导致周围神经朗飞结处神经兴奋传导受阻，进而引起周围神经结构及功能异常有关。临床特征为隐袭起病，阶段性加重或逐渐进展，随着疾病进展，最终可导致肌肉无力萎缩而致残[32]。1988 年由 Pestronk 等首先命名，国内外均缺乏准确患病率报道，估计为 0.3/10 万～ 3/10 万，男性患病率是女性约 3 倍，儿童期发病极少[33]。目前唯一针对 MMN 的治疗方案为大剂量 IVIg，SCIg 或能为 MMN 患者提供更多治疗选择，且因其 IgG 峰值水平较低，不良反应发生风险更低[34]。

Misbah 等[35] 开展的一项随机、开放、多中心研究（NCT00701662）评估 SCIg 替代 IVIg 治疗 MMN 的有效性、安全性及便利性。结果发现，除 1 例患者因剂量增加后病情仍持续恶化而退出研究外，其余 7 例患者的肌肉力量、运动功能及健康状况均未进一步恶化。该研究表明，对于经常规 IVIg 治疗后病情稳定的 MMN 患者，同等月剂量的 SCIg 亦能有效控制病情。而 Jovanovich 等[36] 指出，IVIg 及 SCIg 虽能有效治疗 MMN，但其生产、管理成本高，且疗效会随时间推移而降低，进而增加给药剂量及给药频次，导致相关不良反应发生风险增高，故仍需对 MMN 的病理生理机制做深入研究；目前，IVIg、SCIg 仍是 MMN 首选治疗药物。现有研究均为小样本研究，为进一步探索 SCIg 的疗效和安全性，仍需开展更多大样本、随机对照研究。

3 SCIg 在其他罕见病的临床研究进展

SCIg 的使用已从免疫缺陷扩大到免疫介导的疾病，如多发性肌炎（polymyositis，PM）和皮肌炎（dermatomyositis，DM），鉴于这些疾病非常罕见，相关研究亦较少。Danieli 等 [37] 的回顾性研究表明，长期使用 SCIg 能有效治疗 PM/DM，患者肌酸激酶水平、肌肉力量、吞咽困难及疾病活动性等显著改善，且耐受性良好，未有严重不良反应报告。提示 SCIg 在罕见病治疗领域具有巨大潜力，可开展更多针对不同适应证的临床研究，以拓展其应用范围。

4 总结与展望

随着 IgG 不同剂型高质量新产品的研发，可供患者选择的治疗方案增多。SCIg 以其简单、安全的给药方式在国外已融入患者日常生活，为患者提供更便捷的治疗。除目前已获批的适应证，SCIg 对自身免疫性神经病、肌病以及免疫性、炎症性疾病等均有治疗潜力。在应用 SCIg 时，应监测不良反应发生情况，持续优化、改良 SCIg 对疾病的适用性。

目前，国外患者对 SCIg 治疗的接受度越来越高，与此同时需要医生与医药研发企业共同探索以进一步改善治疗方案，为患者提供灵活、安全、有效的治疗。我国 SCIg 的研发进度与国外相比仍有一定差距，已有一部分血液制品企业在布局 SCIg 研发；同时，希望国内企业加大 SCIg 输注设备的研发力度，以尽快使国内患者接受更安全、有效、便捷的治疗。

参考文献：

[1] Mahlaoui N, Fouyssac F, Mazingue F, *et al*. Real-world experience with CLAIRYG® 50 mg/ml (intravenous immunoglobulin) in children under 12 years with primary immunodeficiency or immmune thrombocytopenia: a post-approval safety study[J]. Front Pediatr, 2023, 11: 1260296.

[2] Marie I, Chérin P, Michallet M, *et al*. Management of adverse effects related to human immunoglobulin therapy: recommendations for clinical practice[J]. Rev Med Interne, 2017, 38(5): 312-319.

[3] 张巍, 徐继轩, 叶生亮, 等. 皮下注射免疫球蛋白的发展及临床应用[J]. 中国药房, 2020, 31(3): 378-384.

[4] Späth PJ, Schneider C, von Gunten S. Clinical use and therapeutic potential of IVIg/SCIg, plasma-derived IgA or IgM, and other alternative immunoglobulin preparations[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2017, 65(3): 215-231.

[5] Menon D, Sarpong E, Bril V. Practical aspects of transitioning from intravenous to subcutaneous immunoglobulin therapy in neuromuscular disorders[J]. Can J Neurol Sci, 2022, 49(2): 161-167.

[6] Guo Y, Tian X, Wang X, *et al*. Adverse effects of immunoglobulin therapy[J]. Front Immunol, 2018, 9:1299.

[7] Pecoraro A, Crescenzi L, Granata F, *et al*. Immunoglobulin replacement therapy in primary and secondary antibody deficiency: the correct clinical approach[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 52: 136-142.

[8] Beecher G, Anderson D, Siddiqi ZA. Subcutaneous immunoglobulin in myasthenia gravis exacerbation: a prospective, open-label trial[J]. Neurology, 2017, 89(11): 1135-1141.

[9] Anderson-Smits C, Park M, Bell J, *et al*. Subcutaneous immunoglobulin use in immunoglobulin-naive patients with primary immunodeficiency: a systematic review[J]. Immunotherapy, 2022, 14(5): 373-387.

[10] Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, *et al*. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee[J]. J Clin Immunol, 2020, 40(1): 24-64.

[11] Farmer JR, Foldvari Z, Ujhazi B, *et al*. Outcomes and treatment strategies for autoimmunity and hyperinflammation in patients with RAG deficiency[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019, 7(6): 1970-1985.

[12] Thalappil S, Khalil S, Hassini S, *et al*. Subcutaneous immunoglobulin therapy for adult patients with primary immunodeficiency disease: qatar experience[J]. Qatar Med J, 2023, (2): 3.

[13] Milota T, Bloomfield M, Kralickova P, *et al*. Czech hizentra noninterventional study with rapid push: efficacy, safety, tolerability, and convenience of therapy with 20% subcutaneous immunoglobulin[J]. Clin Ther, 2019, 41(11): 2231-2238.

[14] Bonilla FA. Intravenous and subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy[J]. Allergy Asthma Proc, 2016, 37(6): 426-431.

[15] Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, *et al*. Practice

parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency[J]. J Allergy Clin. Immunol, 2015, 136(5): 1186-1205.

[16] Krivan G, Jolles S, Granados EL, *et al*. New insights in the use of immunoglobulins for the management of immune deficiency(PID) patients[J]. Am J Clin Exp Immunol, 2017, 6(5): 76-83.

[17] Jolles S, Stein MR, Longhurst HJ, *et al*. New frontiers in subcutaneous immunoglobulin treatment[J]. Biol Ther, 2011, 1(1): 3.

[18] Hagan JB, Fasano MB, Spector S, *et al*. Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency[J]. J Clin Immunol, 2010, 30(5): 734-745.

[19] Tortorici MA, Lawo JP, Weide R, *et al*. Privigen® has similar pharmacokinetic properties in primary and secondary immune deficiency[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 66: 119-126.

[20] Sanders DB. Advancing research in autoimmune neuromuscular disorders[J]. Lancet Neurol, 2022, 21(2): 108-110.

[21] Farrugia ME, Vincent A. Autoimmune mediated neuromuscular junction defects[J]. Curr Opin Neurol, 2010, 23(5): 489-495.

[22] Vallat JM, Sommer C, Magy L. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(4): 402-412.

[23] Mathey EK, Park SB, Hughes RAC, *et al*. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(9): 973-985.

[24] Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, *et al*. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy(CIDP): an overview of systematic reviews[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 1(1): CD010369.

[25] Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, *et al*. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force-second revision[J]. J Peripher Nerv Syst, 2021, 26(3): 242-268.

[26] Cintas P, Bouhour F, Cauquil C, *et al*. Current clinical management of CIDP with immunoglobulins in France: an expert opinion[J]. Rev Neurol(Paris), 2023, 179(8): 914-922.

[27] Van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, *et al*. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy(PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Neurol, 2018, 7(1): 35-46.

[28] Menon D, Barnett C, Bril V. Novel treatments in myasthenia gravis[J]. Front Neurol, 2020, 11: 538.

[29] Berger M. Subcutaneous IgG in neurologic diseases[J]. Immunotherapy, 2014, 6(1): 71-83.

[30] Bourque PR, Pringle CE, Cameron W, *et al*. Subcutaneous immunoglobulin therapy in the chronic management of myasthenia gravis: a retrospective cohort study[J]. PLoS One, 2016, 11(8): 159993.

[31] Pasnoor M, Bril V, Levine T, *et al*. Subcutaneous immunoglobulin in myasthenia gravis: results of a north american open label study[J]. Neuromus Disord, 2019, 29(Suppl 1): S125.

[32] Hameed S, Cascella M. Multifocal motor neuropathy[M]. Florida: StatPearls Publishing, 2024.

[33] Keddie S, Eftimov F, van den Berg LH, *et al*. Immunoglobulin for multifocal motor neuropathy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 1(1): CD004429.

[34] Harbo T, Andersen H, Jakobsen J. Long-term therapy with high doses of subcutaneous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy[J]. Neurology, 2010, 75(15): 1377-1380.

[35] Misbah SA, Baumann A, Fazio R, *et al*. A smooth transition protocol for patients with multifocal motor neuropathy going from intravenous to subcutaneous immunoglobulin therapy: an open-label proof-of-concept study[J]. J Peripher Nerv Sys, 2011, 16(2): 92-97.

[36] Jovanovich E, Karam C. Human immune globulin infusion in the management of multifocal motor neuropathy[J]. Degener Neurol Neuromuscul Dis, 2015, 6: 1-12.

[37] Danieli MG, Verga JU, Mezzanotte C, *et al*. Replacement and immunomodulatory activities of 20% Subcutaneous immunoglobulin treatment: a single-center retrospective study in autoimmune myositis and CVID patients[J]. Front Immunol, 2022, 12: 805705.

（编辑：王　佳）