

新 光 藥 訊

淺談治療癌症新寵兒 「免疫檢查哨抑制劑」

李孟珊 吳奕璋

一. 前言

免疫檢查哨抑制劑 (Check point inhibitor) 首登於2013年12月科學雜誌 (Science)，副標題「T細胞出擊」，主要概念建築在「加強人體原有的免疫機制」來「控制」癌症。其實這樣的企圖心科學界已努力數十年餘，現在看來雖不是太嶄新的想法，但直至今日，眾人的努力才真的通過時間的考驗，突破重圍，屢創佳績；相形之下，「樹突細胞治療法 (dendritic cell therapy)」、「腫瘤疫苗 (tumor vaccine)」等，這種希望以「激發一連串免疫系統全面的反應」，來達到控制腫瘤的效果，卻遲遲無法從臨床上證實或得到的預期的效果，因為這是一個試圖將情境設計好，

本期要目

- 淺談治療癌症新寵兒「免疫檢查哨抑制劑」
.....李孟珊藥師 P1
- 新藥介紹- Panitumumab (Vectibix).....
-陳冠韡藥師 P7
- 氣喘簡介.....江政賢藥師 P13
- 新光吳火獅紀念醫院106年02月、03月藥品
異動總覽.....編輯室 P17
- 藥物不良反應相關公告...編輯室 P19

106年10月第149期

本院ADR通報專線
#2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

讓癌症依照劇本導至滅亡的計劃。而這次將與各位簡單介紹「免疫檢查哨抑制劑」，直接針對有「殺傷腫瘤細胞能力的T細胞」作用，等於直接安插金手指外掛讓男主角「T細胞」不休戰，戰鬥癌症直到得到勝利，但第一個會遇到的問題便是：癌細胞會狡猾地躲過T細胞免疫系統！

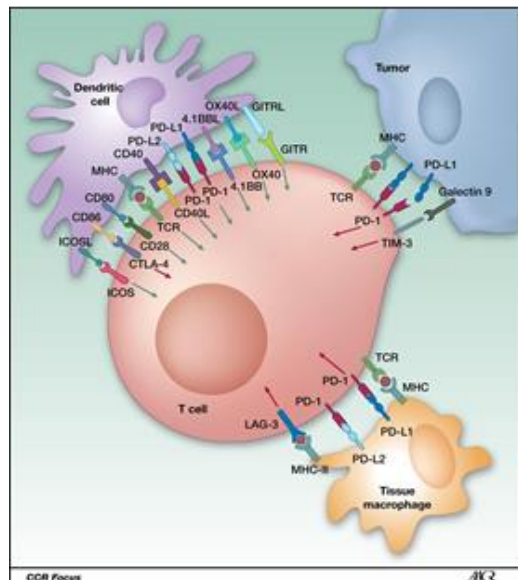
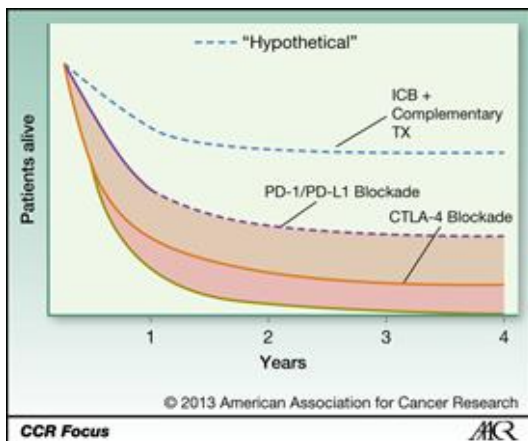
人體的免疫系統兩面刃，能傷害外來細菌、病變的細胞，但也有可能會傷害到自體健康的細胞，於是我們身體會有一套保護我們的防護罩或「暗號」，讓免疫系統能先偵測目標物有無防護罩或是否屬其同伴，再決定要不要進攻，這樣的機制統稱為免疫檢查哨 (immune checkpoint)，癌細胞就是例用這樣的機制來躲過免疫系統的辨識，偽裝成正常、安全的細胞，逃過T細胞對它的攻擊，而這種藉此逃避人體免疫系統攻擊的管道稱為tumor immune evasion。

二、適應症與作用機轉

在免疫檢查哨的系統中，有防止T細胞過度繁衍的PD-1, PD-L1, PD-L2 (Programmed cell Death receptor, and its ligands) 與CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4)。CTLA-4與PD皆為T細胞膜上的接受器，CTLA-4可與抗原呈現細胞 (antigen presenting cells)，例如樹突細胞 (dendrite cells) 的B7分子結合以抑制T細胞的活化；而PD1則是會與癌細胞表面的PDL1結合而促使T細胞進行細胞凋亡 (apoptosis)，理論上來說，我們可以藉由抑制這些受器，轉而增強免疫力，對抗癌症，免疫檢查哨「抑制劑」 (immune checkpoint inhibitors) 就是依據這樣的理論、想法而設計的「標靶藥」，望能將癌細胞、病變細胞的偽裝卸下，讓T細胞能發揮作用。

目前已經上市的免疫檢查哨抑制劑有三個：一個是針對胞殺T細胞上抗原CTLA-4的抑制劑 Ipilimumab (Yervoy®)，另兩個是針對抗原呈現細

胞上的PD-1 receptor的抑制劑 Pembrolizumab (Keytruda®) 與 Nivolumab (Opdivo®)。不同於傳統化學治療，免疫檢查哨抑制劑的療效是持久的，因為免疫反應有記憶能力，一旦被喚醒後，會持續地作用，但就現階段而言，該類藥物對不同癌症的治療效果仍在了解當中，美國癌症醫學會年會上亦提出許多研究，比較該類藥品單獨使用，或合併使用，在各類癌症當中的療效，若證明合併此藥能讓化療效果加成與/或病人無疾病存活時間加長 (Progression Free Survival)，才會符合FDA適應症的標準。且如同TKI (Tyrosine kinases inhibitor, 抑制tyrosine磷酸化來達成抑制細胞增生的後續步驟) 與KRAS (KRAS是RAS蛋白的一種形式，調節增生與分化)，使用前需知道病人得到的癌症類型是否屬對此類藥品「有反應」再來使用。



三、適應症

Nivolumab (Opdivo®)

1. 單一用於基因型為BRAF V600 wild-type的無法切除或是轉移性的黑色素瘤患者。
2. 經ipilimumab 和 BRAF inhibitor治療後病程仍持續進展的無法切除或是轉移性的黑色素瘤患者。
3. 和 ipilimumab 合併使用於基因型為 BRAF V600 wild-type或是無法切除或轉移的黑色素瘤患者。
4. 病程持續進展或已使用過含鉑製劑的

化學療法或已針對EGFR或ALK基因為突變型來治療而無效的轉移性的非小細胞肺癌患者。

Pembrolizumab (Keytruda®)

治療罹患無法切除或有轉移現象之黑色素瘤且在使用及BRAF抑制劑(若呈 BRAF V600突變陽性)治療後出現疾病惡化現象的患者。

Ipilimumab (Yervoy®)

治療成人無法切除或轉移性黑色素瘤。

藥品名	標的	適應症 (發展階段)
雙免疫 checkpoint抑制劑		
Ipilimumab + nivolumab	CTLA4+PD-1	Melanoma (Phase III) Renal cell carcinoma, colon cancer, non-small cell lung cancer, triple-negative breast cancer, gastric cancer pancreatic cancer, small cell lung cancer (Phase I/II)
Ipilimumab + pembrolizumab	CTLA4+PD-1	Melanoma, renal cell carcinoma, Non-Small Cell Lung Cancer (Phase I)
Tremelimumab + MEDI4736	CTLA4+PD-1	Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (Phase III) Non-small cell lung cancer, solid tumors (Phase I)
Nivolumab+BMS-986016	PD-1+LAG3	Solid tumors (Phase I)
Ipilimumab + lirilumab	CTLA4+KIR	Solid tumors (Phase I)
nivolumab + lirilumab	PD-1+KIR	Solid tumors (Phase I)
Ipilimumab + INCB024360	CTLA4+IDO1	Melanoma (Phase I)
免疫 checkpoint抑制劑 + 共刺激接受器促效劑		
Tremelimumab + CP-870,893	CTLA4+CD40	Metastatic melanoma (Phase I)
免疫 checkpoint抑制劑 + 免疫系統活化劑		
Ipilimumab + denenicokin	CTLA4+IL-21	Melanoma (Phase I)
Nivolumab + denenicokin	PD-1+ IL-21	Solid tumors (Phase I)
Indoximod + sipuleucel-T	IDO1+vaccine	Prostate cancer (Phase II)
Nivolumab + gp100, NY-ESO-1	PD-1+vaccine	Melanoma (Phase I)
Ipilimumab + sipuleucel-T	CTLA4+vaccine	Prostate cancer (Phase II)
Ipilimumab + TriMix-DC	CTLA4+vaccine	Melanoma (Phase II)
Ipilimumab + NY-ESO-1	CTLA4+vaccine	Melanoma (Phase I)
Ipilimumab + adoptive cell transfer	CTLA4+passive immunotherapy	Melanoma (Phase I/II)
免疫 checkpoint抑制劑 (不含Ipilimumab) + 其他非免疫療法之藥物		
Tremelimumab + Gefitinib		Non-small cell lung cancer (Phase III)
Nivolumab + Chemotheapy		Non-small cell lung cancer (Phase I)
Nivolumab + Dastinib		Chronic granulocytic leukemia (Phase I)
Nivolumab + Bevacizumab		Non-small cell lung cancer (Phase I)
Nivolumab + Erlotinib		Non-small cell lung cancer (Phase I)
Nivolumab + Sunitinib or pazopanib		Renal cell carcinoma (Phase II)
Pembrolizumab + Pazopanib		Renal cell carcinoma (Phase I)
Pembrolizumab + Lenalidomide, dexamethasone		Multiple myeloma (Phase I)
MPDL3280A + Benvicizumab		Renal cell carcinoma (Phase II)
MPDL3280A + Erlotinib		Non-small cell lung cancer (Phase I)
MPDL3280A + Vemurafenib		Melanoma (Phase I)
MEDI4736 + Trametinib ± dabrafenib		Melanoma (Phase I/II)
Pidilizumab + Rituximab		Follicular lymphoma (Phase II)
Pidilizumab + Gemcitabine		Pancreatic cancer (Phase II)
Pidilizumab + FOLFOX		Colorectal cancer (Phase II)
Pidilizumab + Sipuleucil-T + cyclophosphamide		Prostate cancer (Phase II)
IMP321 + Paclitaxel		Breast cancer (Phase I)
Urelumab + Rituximab		Non-Hodgkin lymphoma (Phase I)
Urelumab + Chemotherapy		Solid tumors (Phase I)
PF-05082566 + Rituximab		Non-Hodgkin lymphoma (Phase I)
Indoximod + Docetaxel		Breast cancer (Phase II)

四、該類藥品價格比較

商品名	學名與規格	製造廠	單劑健保價(約)
Yervoy	Ipilimumab 50mg/10ml/vial	Baxter	20900
檢視藥品有無微粒異物或變色，室溫回溫5分鐘後，以稀釋液：NS, D5W至濃度1-2 mg/mL輕輕地以上下翻轉混合均勻，勿搖晃藥品。	冷藏(2-8°C)或室溫下(20-25°C)儲存，勿超過24小時。 使用0.2-5µm管線過濾器(無菌、無熱原、低蛋白質吸附率)。 輸注時間須超過90分鐘。 給藥後以NS或D5W沖洗靜脈輸注管線。	懷孕分級 C	嚴重副作用(0~3%)： 皮膚炎，肝毒性，神經病變，肌炎，肺炎，溶血性貧血，腎衰竭等。
Keytruda	Pembrolizumab 50mg/vial	Merck	64307
加入2.3 mL注射用水溶解，勿振搖。 稀釋液：NS, D5W至濃度1-10 mg/mL。	製備後室溫可放6小時，2-8 °C可存放24小時。 使用0.2-5µm管線過濾器。 輸注時間須超過30分鐘。	治療期間及停藥後至少四個月不可哺乳與懷孕	常見副作用(>10%)： 高血糖，高膽固醇血症，高三酸甘油脂血症，關節痛，肝指數(AST)上升。 嚴重副作用(<10%)：肺炎，肝炎，胰臟炎，腎炎，敗血症，溶血性貧血，橫紋肌溶解等。
Opdivo	Nivolumab 100mg/vial Nivolumab 20mg/vial	Sanofi	59400 (原價186120) 13200
稀釋液：NS, D5W至濃度1-10mg/mL。 配製時勿振搖。	製備後2-8 °C可存放24小時，室溫可存放4小時。 使用0.2-1.2µm管線過濾器。 輸注時間須超過60分鐘。	治療期間及停藥後至少五個月應避孕	常見副作用：骨骼肌肉疼痛，低血鈉，低血鈣等。 嚴重副作用：甲狀腺低下、亢進，肝指數上升，肺炎、腸炎、腎炎，胰臟炎，肺栓塞等。

- 藥物的療程、劑量會由癌症類型、病人體重來決定。
- 藥品皆須稀釋，靜脈輸注需應使用過濾器給藥。皆不能與其他藥物在同一條管路上同時給予。
- 三項藥品儲放都應避光、冰箱冷藏(2-8°C)。

五、副作用

常見副作用：搔癢，紅疹，腹瀉，噁心嘔吐，便秘，食慾減低，疲累，貧血，頭痛，咳嗽，呼吸困難、輸注相關反應等。

免疫檢查哨抑制劑的原理是刺激發炎反應，故多有造成器官發炎的副作用。

六、參考資料

1. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition Am J Clin Oncol. 2016 Feb; 39(1): 98–106.
2. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Blockade: New Immunotherapeutic Modalities with Durable Clinical Benefit in Melanoma Patients 10.1158/1078-0432.CCR-13-0143 October 2013
3. 藥品仿單
4. 新光醫院藥劑部藥品辨識