

黑色素瘤免疫療法新藥 —YERVOY®(Ipilimumab)

何金蓮 黃美智

一、前言與背景介紹

黑色素瘤(melanoma) 是一種黑色素細胞的腫瘤。2008-2012年美國衛生研究院黑色素瘤的年新發病例數為21.6人/每10萬人口，年死亡人數為2.7人/10萬人口[1]。2015年美國有73,870個黑色素瘤的新病例被診斷出來(約42,670名男性和31,200名女性)，預估2015年約有9,940人會死於黑色素瘤(約6,640名男性和3,300名女性)[2]。

目前主要治療轉移性黑色素瘤的藥物為dacarbazine，是美國唯一核准在黑色素瘤的細胞毒殺藥物，給予劑量每天靜脈注射200 mg/m²，連續五天，每隔三星期再重複投與，或靜脈注射850~1000 mg/m²連續三個星期的第一天(off-label dosing，合併使用cisplatin, dacarbazine, carmustine, and tamoxifen, CDBT)[3]，一般治療耐受性良好，主要的副作用是

噁心、嘔吐和骨髓抑制。研究顯示轉移性黑色素瘤的病患對於dacarbazine的治療反應率(response rate)約8至20%，平均存活率為4至6個月[4]。

2011年3月，FDA批准了FDA核准Yervoy® (Ipilimumab) 用於治療黑色素瘤，CTLA-4(Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4)抗體將T淋巴球表面的CTLA-4阻斷，通過T細胞所媒介的抗腫瘤免疫反應，根據試驗結果，接受ipilimumab搭配傳統化療dacarbazine注射劑的患者，一年存活率達47.3%，三年存活率達20.8%，比單純接受化療者的一年存活率(36.3%)，以及三年存活率(12.2%)來得高[5]。創新的癌症免疫療法(Cancer Immunotherapy)為轉移性黑色素瘤(Cancer Immunotherapy)帶來新的契機，不僅提高存活率，也可減緩癌症惡化。

二、藥物介紹

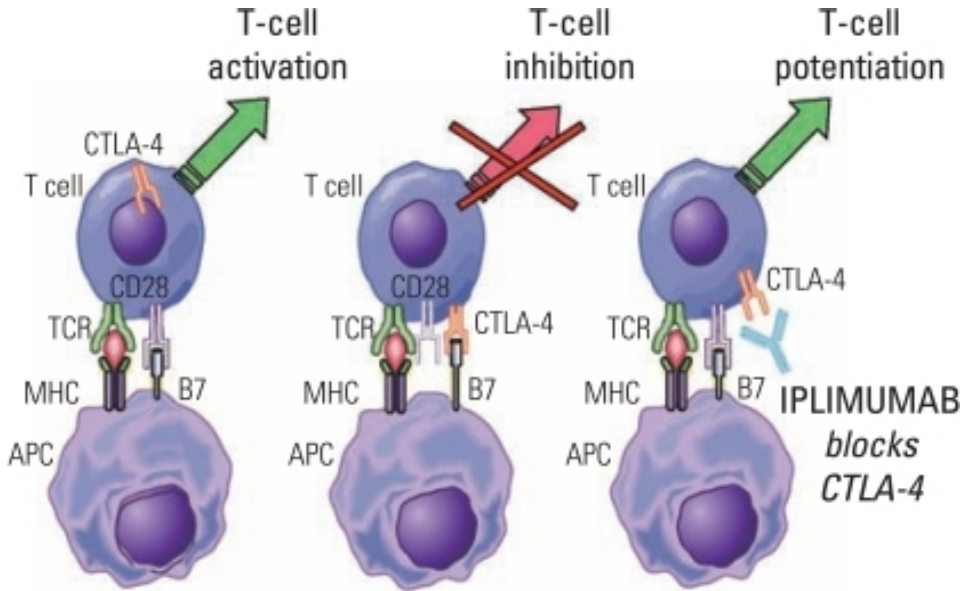
一、適應症[6]

治療成人曾接受其他療法之無法切除或轉移性黑色素瘤。

二、作用機轉[6]

Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)是T細胞活化作用的負向調節因子。Ipilimumab可與CTLA-4相結合，並阻斷CTLA-4和其配體CD80/CD86之間的

相互作用(圖一)。目前已經證實，阻斷CTLA-4可增強T細胞的活化和增生。Ipilimumab會對黑色素瘤患者產生間接的作用，其作用機轉可能是通過T細胞所媒介的抗腫瘤免疫反應。



圖一、Ipilimumab是T細胞活化劑，其作用透過與抗原呈現細胞 (antigen-presenting cell, APC) 的B7配體競爭和CTLA-4結合。中斷CTLA-4細胞信號和逆轉或阻止T細胞失去活性，延長和活化的T細胞所媒介的抗腫瘤免疫反應^[7]。

三、用法用量與劑量調整^[6]

1. 建議劑量

Ipilimumab的建議劑量為每隔3週以90分鐘的時間靜脈輸注3毫克/公斤，總共投予4劑。

2. 建議劑量調整方式

若發生任何中度免疫相關不良反應或有症狀的內分泌病變，請先暫停使用Ipilimumab。對於不良反應(第0-1級)完全或部份消退且接受每日劑量低於7.5毫克之prednisone (或等效藥物)治療的病患，可重新開始使用Ipilimumab，劑量為每隔3週投予3毫克/公斤，直到總共投予4劑為止，或距離第一劑之後16週為止(以先發生者為準)。

四、警告^[6]

Ipilimumab可能會因促使T細胞活化及增生而導致嚴重和致死的免疫相關不良反應。這些免疫相關反應可能涉及任何

器官系統；然而，最常見的嚴重免疫相關不良反應為腸炎(enterocolitis)、肝炎、皮膚炎(包括毒性表皮壞死溶解症)、神經病變及內分泌病變。這些免疫相關的反應大部份在Ipilimumab治療期間就會出現，但也有少部份會在停藥數週至數個月後才出現。

如果發生嚴重的免疫相關反應，應永久停用Ipilimumab，並投予全身性皮質類固醇治療，使用劑量為每日1-2 mg/kg/day prednisone (或等效藥物)。當檢查結果顯示肝功能持續改善或恢復到治療前的狀態時(免疫相關肝炎)，應開始調降皮質類固醇劑量，並應以一個月的時間持續逐漸調降劑量。

開始治療前及每次給藥前應評估病患是否出現腸炎、皮膚炎、神經病變或內分泌病變的徵象及症狀，並進行臨床生化評估(包括肝功能和甲狀腺功能檢驗)。

五、副作用^[6]

在一項隨機分配的雙盲臨床試驗中，曾針對患有無法切除或出現轉移現象之黑色素瘤且先前曾接受治療的患者，評估靜脈輸注四劑Ipilimumab (3毫克/公斤)的療效與安全性，有10%的病患因發生不良反應而停用Ipilimumab。在接受Ipilimumab治療(3毫克/公斤)的病患中，最常見的不良反應(≥5%)為疲倦、腹瀉、搔癢、皮疹和結腸炎。

在使用Ipilimumab劑量範圍為0.3-10毫克/公斤的臨床試驗中，也有發生下列不良反應的報告(未另外註明即表示發生率低於1%)：蕁麻疹(2%)、大腸潰瘍、食道炎、急性呼吸窘迫症候群、腎衰竭、以及輸注反應。

依據整個黑色素瘤臨床計劃的經驗，腸炎與肝炎的發生率及嚴重程度似乎與劑量相關。

六、特殊族群使用^[6]

1. 懷孕

懷孕用藥分級C級

目前並無適當且控制良好對孕婦使用Ipilimumab的研究。所以只有當效益明確超過對胎兒的潛在危險時，才可在懷孕期間使用Ipilimumab。

在一項探討胚胎-胎兒與出生前後之發育的綜合研究中，對懷孕的猴子實驗中從第一孕期的器官發育期開始，每隔3週授予一次Ipilimumab，直到生產，其曝藥量要比3毫克/公斤之Ipilimumab的臨床劑量高出2.6倍或7.2倍(依AUC)。在最初兩個孕期中，並未發現任何與治療相關的

生殖能力不良影響。從第三孕期開始，和對照組相比較，Ipilimumab治療組中的嚴重毒性反應(包括流產、死產、早產)發生率有較高的現象，嬰兒死亡率也較高，並且都具劑量相關性。

目前已知人類IgG1可通過胎盤屏障，而Ipilimumab也是一種IgG1；因此，Ipilimumab可能會由母親經胎盤到發育中的胎兒。

2. 授乳的母親

目前並不確知Ipilimumab是否會分泌至人類乳汁中。對猴子投與藥量較人類在建議劑量下所達到之曝藥量高出2.6及7.2倍的劑量之後，Ipilimumab在乳汁中檢出的濃度為0.1與0.4微克/毫升，最高相當於該藥物之血中濃度的0.3%。因為許多藥品會分泌至人類乳汁中，而且Ipilimumab可能會使餵哺母乳的嬰兒發生嚴重的不良反應，所以必須考量Ipilimumab對母親的重要性，再決定停止授乳或停用

Ipilimumab。

3. 兒童之使用

Ipilimumab用於兒童患者的安全性與有效性尚未確立。

4. 老年人之使用

在511名接受Ipilimumab治療(劑量為3毫克/公斤)的病患中，28%的病患年齡為65歲以上。老年(≥65歲)與較為年輕的病患(<65歲)在通報的安全性與療效方面，並無整體差異。

5. 腎功能不全

對腎功能不全的病患，並不須調整劑量。

6. 肝功能不全

對輕度肝功能不全(總膽紅素[Total bilirubin, T-Bil]>1.0倍至1.5倍正常值上限[ULN]或AST>ULN)的病患，並不須調整劑量。目前尚未對中度(T-Bil >1.5倍至3.0倍ULN合併任何程度的AST升高)或重度(T-Bil >3倍ULN合併任何程度的AST升高)肝功能不全的病患進行過Ipilimumab

的研究。

七、用藥指示^[6]

不可與其他藥品混合使用或一起輸注。每次給藥後，使用0.9%氯化鈉注射液或5%葡萄糖注射液沖洗靜脈輸注管線。透過具有管路內過濾器(無菌、無熱原、低蛋白質吸附率)的靜脈輸注管線，以90分鐘的輸注時間投予稀釋溶液。

三、結論

目前全球針對黑色素瘤免疫療法不斷在研發中，除了Ipilimumab之外，其他免疫療法藥物包括PD-1(programmed death receptor-1)抗體Nivolumab、Pembrolizumab，這兩種藥品已通過FDA核准上市，但目前台灣還未上市；另外，BRAF(V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) Inhibitor有Vemurafenib和Dabrafenib，兩者都已通過FDA核准上市，目前台灣有上市的Vemurafenib；MEK(mitogen-activated protein kinase kinase) inhibitor有Trametinib通過FDA核准上市，但台灣

尚未核准上市。

Ipilimumab目前在台灣已上市但未納入健保，需要自費整個療程。Ipilimumab治療三個月需花費12萬美元，所費不貲，目前，除了黑色素瘤及肺癌有可能以專案方式取得藥物之外，其他癌症除了參與臨床試驗之外，並無任何管道取得用藥。整體而言，目前免疫療法藥價昂貴對多數癌症只嘉惠少數病人，期望未來有更多新藥問世，除了能讓醫療更加進步，也能有更多給付配套措施，讓更多人可以受惠。

四、資料來源

1. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology And End Results(SEER)Program. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>
2. <http://www.cancer.org/cancer/skincancer-melanoma/detailedguide/melanoma-skin-cancer-key-statistics>
3. 2015 UpToDate, Dacarbazine: Drug information
4. 2015 UpToDate, Cytotoxic chemotherapy for metastatic melanoma
5. Robert, C., Thomas, L., Bondarenko, I., O'Day, S., Weber, J., Garbe, C., ... & Wolchok, J. D. (2011). Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*, 364(26), 2517-2526.
6. 衛部菌疫輸字第000958號益伏注射劑5毫克毫升-仿單(中、英文)
7. Saijo, N. (2012). Present status and problems on molecular targeted therapy of cancer. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*, 44(1), 1.