

益伏注射劑5毫克/毫升

靜脈注射劑

Yervoy (ipilimumab) Injection 5mg/mL

For intravenous infusion

完整處方資訊

警告：免疫相關不良反應

YERVOY 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 **YERVOY** 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，請永久停用 **YERVOY**，並開始使用全身性高劑量皮質類固醇治療。[參閱用法用量(2.2)]

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)。[參閱警語與注意事項(5.1、5.2、5.3、5.4、5.5)]

1 適應症和用途

YERVOY 適用於治療成人無法切除或轉移性黑色素瘤。

2 用法用量

2.1 建議劑量

YERVOY 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。

2.2 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 YERVOY。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 YERVOY，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)。
- 若發生以下任一情況，請永久停用 YERVOY：
 - 出現持續性中度不良反應，或無法將皮質類固醇的使用劑量降低至每日 7.5 毫克 prednisone (或等效藥物)。
 - 無法在投予第一劑後的 16 週內完成整個療程。
 - 出現嚴重或危及生命的不良反應，包括下列任一反應：
 - 結腸炎伴隨腹痛、發燒、腸阻塞(ileus)或腹膜徵象(peritoneal signs)；排便頻率增加(比治療前多 7 次以上)、排便失禁、須靜脈補充水份超過 24 小時、胃腸道出血及胃腸道穿孔
 - 天門冬胺酸轉胺酶(AST)或丙胺酸轉胺酶(ALT)值超過正常值上限的 5 倍，或是總膽紅素超過正常值上限的 3 倍
 - 史蒂芬強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)、毒性表皮壞死溶解症，或皮疹併發全層皮膚潰瘍或壞死、水泡或出血表現
 - 嚴重的運動或感覺神經病變、Guillain-Barré 症候群或重症肌無力
 - 涉及任何器官系統的嚴重免疫相關反應(例如腎炎、肺炎、胰臟炎、非感染性心肌炎)
 - 對局部免疫抑制治療無反應的免疫相關眼部疾病

2.3 製備與投予方式

- 請勿搖晃藥品。
- 給藥前應先目視檢查注射藥品是否有微粒異物及變色的現象。若注射液呈混濁狀、明顯變色(注射液可能帶有淺黃色)，或含有半透明至白色之非晶形顆粒以外的微粒異物時，請將小藥瓶丟棄。

製備注射液

- 製備輸注液之前，先將小藥瓶在室溫下放置約 5 分鐘。
- 抽取所需之 YERVOY 量，注入靜脈輸注袋中。
- 以 0.9%氯化鈉注射液(USP)或 5%葡萄糖注射液(USP)稀釋，配製成最終濃度範圍為 1 毫克/毫升至 2 毫克/毫升的稀釋溶液。將稀釋溶液輕輕地以上下翻轉的方式混合均勻。
- 此稀釋溶液應於冷藏狀態(2°C 至 8°C，36°F 至 46°F)或室溫下(20°C 至 25°C，68°F 至 77°F)儲存，時間勿超過 24 小時。
- 請將部分使用過的 YERVOY 小藥瓶或空藥瓶丟棄。

用藥指示

- YERVOY 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(USP)或 5%葡萄糖注射液(USP)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 分鐘的時間投予稀釋溶液。

3 劑型與劑量

50 毫克/10 毫升(5 毫克/毫升)。

200 毫克/40 毫升(5 毫克/毫升)。

4 禁忌症

目前未知。

5 警語與注意事項

YERVOY 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反應。*[參閱加框警語]*

5.1 免疫相關腸炎(enterocolitis)

在「試驗 1」中，有 34 名(7%)接受 YERVOY 治療的病患發生嚴重、危及生命或致死(排便次數比治療前多 7 次以上的腹瀉、發燒、腸阻塞、腹膜微

象；第 3-5 級)的免疫相關腸炎，28 名(5%)接受 YERVOY 治療的病患發生中度(排便次數比治療前多不超過 6 次的腹瀉、腹痛、黏液便或血便；第 2 級)腸炎。在所有接受 YERVOY 治療的病患中(n=511)，有 5 人(1%)發生腸穿孔，4 人(0.8%)因併發症而死亡，26 人(5%)因嚴重腸炎而住院治療。

對於發生第 3-5 級腸炎和第 2 級腸炎的病患，發生腸炎的時間中位數分別為開始接受 YERVOY 治療後的 7.4 週(範圍：1.6-13.4 週)和 6.3 週(範圍：0.3-8.9 週)。

有 29 名(85%)發生第 3-5 級腸炎的病患接受高劑量(每日劑量相當於 ≥ 40 毫克的 prednisone)皮質類固醇治療，其劑量中位數為每日 80 毫克 prednisone (或等效藥物)；治療時間中位數為 2.3 週(最長可達 13.9 週)，之後逐漸調降皮質類固醇劑量。在 28 名發生中度腸炎的病患中，有 46%的人未接受全身性皮質類固醇治療，29%接受每日低於 40 毫克之 prednisone 或等效藥物的治療，治療時間中位數為 5.1 週，並有 25%接受高劑量皮質類固醇的治療，在逐漸調降皮質類固醇劑量之前的治療時間中位數為 10 天。在 62 名發生中度、嚴重或危及生命之免疫相關腸炎的病患中，有 5 人(8%)在對皮質類固醇治療反應不佳後投予 Infliximab。

在 34 名發生第 3-5 級腸炎的病患中，有 74%的人其腸炎完全消退，3%的人其腸炎嚴重程度降至第 2 級，24%的人未獲得改善。在 28 名發生第 2 級腸炎的病患中，有 79%的人其腸炎完全消退，11%的人有改善，11%的人未獲得改善。

監測病患是否有腸炎(如腹瀉、腹痛、黏液便或血便，伴隨或未伴隨發燒)或腸穿孔(如腹膜徵象及腸阻塞)的徵象及症狀。對於有症狀的病患，應排除感染性病因，並考慮針對出現持續性或嚴重症狀的患者進行內視鏡檢查。

發生嚴重腸炎的患者應永久停用 YERVOY，並開始接受全身性皮質類固醇治療，使用劑量為每日 1-2 毫克/公斤 prednisone (或等效藥物)。在嚴重程度降至第 1 級或更低後，開始逐漸調降皮質類固醇的劑量，並應以至少一個月的時間持續逐漸調降劑量。臨床試驗顯示，快速調降皮質類固醇的劑量會導致部分病患的腸炎復發或症狀更加惡化。

發生中度腸炎時，請暫停使用 YERVOY；給予止瀉治療，若症狀持續一週以上，則開始使用全身性皮質類固醇治療，使用劑量為每日 0.5 毫克/公斤 prednisone (或等效藥物)。[參閱用法用量(2.2)]

5.2 免疫相關肝炎

在「試驗 1」中，有 8 名(2%)接受 YERVOY 治療的病患出現重度、危及生命或致死的肝毒性反應(AST 或 ALT 升高至超過正常值上限的 5 倍，或總膽紅素升高至超過正常值上限的 3 倍；第 3-5 級)，在接受 YERVOY 治療的病患中，有 0.2%的人發生致死性肝衰竭，0.4%的人接受住院治療。另外有 13 名(2.5%)病患出現中度肝毒性，其表現為肝功能檢查結果異常(ALT 或 AST 升高至正常值上限的 2.5 倍以上，但未超過 5 倍；或總膽紅素升高至超過正常值上限的 1.5 倍，但未超過 3 倍；第 2 級)。除了某些情況之外(包括免疫相關的肝炎)，目前對於所有病患的基礎病理學仍不清楚。經切片檢查證實發生肝炎的病患人數尚不足以確認此事件的臨床病程。

在每次投予 YERVOY 之前，應監測肝功能(肝臟轉胺酶和膽紅素濃度)，並評估病患是否有肝毒性的徵象及症狀。對出現肝毒性反應的病患，應排除感染性或惡性病因而，並增加肝功能檢查的監測頻率，直到肝毒性反應消退為止。

對出現第 3-5 級肝毒性反應的病患，應永久停用 YERVOY，並投予全身性皮質類固醇治療，使用劑量為每日 1-2 毫克/公斤 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，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。在 YERVOY 臨床試驗計劃中，對使用高劑量皮質類固醇治療下仍持續有重度肝炎的患者，還給予 mycophenolate 治療。對出現第 2 級肝毒性反應的病患，請暫停使用 YERVOY。[參閱用法用量(2.2)]

與 Vemurafenib 合併投予

在一項劑量探索試驗中，10 名同時接受 YERVOY (3 毫克/公斤)與 vemurafenib (960 毫克 BID 或 720 毫克 BID)治療的病患有 6 名出現第 3 級轉胺酶升高(合併或未合併總膽紅素升高)的現象。

5.3 免疫相關皮膚炎

在「試驗 1」中，有 13 名(2.5%)接受 YERVOY 治療的病患發生嚴重、危及生命或致死的免疫相關皮膚炎(例如史蒂芬強生症候群、毒性表皮壞死溶解症，或皮疹併發全層皮膚潰瘍或壞死、水泡或出血表現；第 3-5 級)。有 1 名(0.2%)病患因毒性表皮壞死溶解症而死亡，另有一名病患因嚴重皮膚炎而須住院治療。有 63 名(12%)病患發生中度(第 2 級)皮膚炎。

中度、嚴重或危及生命之免疫相關皮膚炎的發生時間中位數為開始接受 YERVOY 治療後的 3.1 週，最長可達 17.3 週。

有 7 名(54%)接受 YERVOY 治療並發生嚴重皮膚炎的患者接受長達 14.9 週的高劑量皮質類固醇治療(劑量中位數為每日 60 毫克 prednisone 或等效藥物)，之後再逐漸調降皮質類固醇的劑量。在這 7 名病患中，有 6 人的皮膚炎完全消退；皮膚炎消退的時間最長為 15.6 週。

在 63 名中度皮膚炎患者中，有 25 人(40%)接受全身性皮質類固醇治療(劑量中位數為每日 60 毫克 prednisone 或等效藥物)，其治療時間中位數為 2.1 週，7 人(11%)只接受局部皮質類固醇治療，31 人(49%)未接受全身性或局部的皮質類固醇治療。有 44 名(70%)中度皮膚炎患者通報其皮膚炎完全消退，7 人(11%)獲得改善，其嚴重程度降至輕度(第 1 級)，12 人(19%)未改善。

應監測病患是否有皮膚炎的徵象及症狀(如皮疹、搔癢)。除非已確定有其他的病因，否則應考慮皮膚炎之徵象及症狀與免疫有關。

下列疾病患者應永久停用 YERVOY：史蒂芬強生症候群、毒性表皮壞死溶解症，或皮疹併發全層皮膚潰瘍或壞死、水泡或出血表現。應給予全身性皮質類固醇治療，使用劑量為每日 1-2 毫克/公斤 prednisone (或等效藥物)。一旦皮膚炎獲得控制，應以至少一個月的時間逐漸調降皮質類固醇的劑量。對出現中度至嚴重徵象及症狀的病患，應暫停使用 YERVOY。[參閱用法用量(2.2)]

對於輕度至中度的皮膚炎(例如局部皮疹及搔癢)，應採用症狀治療。若症狀在一週內未獲得改善，則應投予局部或全身性的皮質類固醇。

5.4 免疫相關神經病變

在「試驗 1」中，有 1 個發生致死性 Guillain-Barré 症候群的病例和 1 個發生重度(第 3 級)周邊運動神經病變的病例報告。在 YERVOY 臨床試驗計劃中，曾有發生重症肌無力與其他發生 Guillain-Barré 症候群的病例報告。

應監測是否有運動或感覺神經病變的症狀，例如單側或雙側無力、感覺改變，或感覺異常。對發生如類 Guillain-Barré 症候群等重度神經病變(日常活動受干擾)的患者，應永久停用 YERVOY。應視情況開始進行醫療介入措施，以治療重度神經病變。對重度神經病變，應考慮開始進行全身性皮質類固醇治療，劑量為每日 1-2 毫克/公斤 prednisone (或等效藥物)。對發生中度神經病變(日常活動未受干擾)的患者，應暫停使用 YERVOY。[參閱用法用量(2.2)]

5.5 免疫相關內分泌病變

在「試驗 1」中，有 9 名(1.8%)接受 YERVOY 治療的病患發生嚴重至危及生命的免疫相關內分泌病變(必須接受住院治療、緊急醫療介入治療，或是會干擾日常活動；第 3-4 級)。這 9 名病患皆有腦下垂體功能低下的現象，其中有些病患還同時出現其他的內分泌病變，如腎上腺功能低下、性腺功能低下症和甲狀腺功能低下。9 名病患中有 6 人因嚴重的內分泌病變而必須住院治療。有 12 名(2.3%)病患發生中度內分泌病變(必須接受荷爾蒙補充治療或醫療介入治療；第 2 級)，包括甲狀腺功能低下、腎上腺功能低下和腦下垂體功能低下，此外，甲狀腺機能亢進與庫欣氏症候群各有 1 例。中度至重度免疫相關內分泌病變的發生時間中位數為開始 YERVOY 治療後的 11 週，最長可達 19.3 週。

在 21 名發生中度至危及生命之內分泌病變的患者中，有 17 人必須接受長期的荷爾蒙補充治療，最常見的包括腎上腺激素(n=10)和甲狀腺激素(n=13)。

應監測病患是否有腦下垂體炎、腎上腺功能低下(包括腎上腺危象)、以及甲狀腺功能亢進或功能低下之臨床徵象及症狀。病患可能出現疲倦、頭痛、精神狀態改變、腹痛、排便習慣異常及低血壓，或類似其他病因(如腦部轉移或潛在疾病)造成的非特異性症狀。除非已確定有其他的病因，否則應考慮內分泌病變之徵象及症狀與免疫有關。

在治療開始時、每次給藥前，以及臨床上有需要時(依據症狀)，應監測甲狀腺功能與臨床生化數據。有少數病患經由造影檢查發現腦下垂體腫大，從而診斷出腦下垂體炎。

有症狀的病患應暫停使用 YERVOY。應開始使用全身性皮質類固醇治療，劑量為每日 1-2 毫克/公斤 prednisone (或等效藥物)，並開始進行適當的荷爾蒙補充治療。[參閱用法用量(2.2)]

5.6 其他免疫相關不良反應，包括眼部症狀

在「試驗 1」中，有少於 1%接受 YERVOY 治療的病患出現以下具臨床意義的免疫相關不良反應：腎炎、肺炎、腦膜炎、心包炎、葡萄膜炎、虹膜炎及溶血性貧血。

在 YERVOY 臨床試驗計劃中，也曾有發生下列可能與免疫相關之不良反應的報告，其發生率亦低於 1%：心肌炎、血管病變、顱動脈炎、血管炎、風濕性多發性肌痛、結膜炎、眼瞼炎、表層鞏膜炎、鞏膜炎、白血球破碎性血管炎、多形性紅斑、牛皮癬、胰臟炎、關節炎、自體免疫性甲狀腺炎、類肉瘤病、神經感覺性聽力減退、自體免疫性中樞神經病變(腦炎)、肌炎、多發性肌炎、以及眼部肌炎。

若發生具臨床意義或嚴重的免疫相關不良反應，應永久停用 YERVOY。發生嚴重的免疫相關不良反應時，可開始使用全身性皮質類固醇治療，劑量為每日 1-2 毫克/公斤 prednisone (或等效藥物)。

對於發生葡萄膜炎、虹膜炎或表層鞏膜炎的病患，可投予皮質類固醇眼藥水。若發生免疫相關的眼部疾病，而且對局部免疫抑制治療無反應者，應永久停用 YERVOY。[參閱用法用量(2.2)]

6 不良反應

下列不良反應在本仿單的其他段落有較詳盡的說明。

- 免疫相關腸炎[參閱警語與注意事項(5.1)]。
- 免疫相關肝炎[參閱警語與注意事項(5.2)]。
- 免疫相關皮膚炎[參閱警語與注意事項(5.3)]。

- 免疫相關神經病變[參閱警語與注意事項(5.4)]。
- 免疫相關內分泌病變[參閱警語與注意事項(5.5)]。
- 其他免疫相關不良反應，包括眼部症狀[參閱警語與注意事項(5.6)]。

6.1 臨床試驗經驗

因為不同的臨床試驗是在迥然不同的條件下進行，所以在一種藥品的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率，不能直接與其他臨床試驗中之不良反應發生率或同類藥物治療的經驗進行比較，也可能無法反映臨床實務中所觀察到的不良反應發生率。

在臨床試驗計劃中，已經排除活動性自體免疫疾病患者，或因器官移植而接受全身性免疫抑制治療者。在一項隨機分配的雙盲臨床試驗(試驗 1)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 4 劑 YERVOY (3 毫克/公斤)的療效與安全性[參閱臨床試驗(14)]。有 131 名病患(年齡中位數 57 歲，60%為男性)只接受 YERVOY 治療，380 名病患(年齡中位數 56 歲，61%為男性)接受 YERVOY 加上研究用 gp100 胜肽疫苗(gp100)的合併療法，132 名病患(年齡中位數 57 歲，54%為男性)只使用 gp100 胜肽疫苗治療。參與試驗之病患所接受的藥物劑數中位數為 4 劑(範圍：1-4 劑)。有 10%的病患因發生不良反應而停用 YERVOY。

在接受 YERVOY 治療(3 毫克/公斤)的病患中，最常見的不良反應($\geq 5\%$)為疲倦、腹瀉、搔癢、皮疹和結腸炎。

表 1 列出了「試驗 1」中的主要不良反應，這些不良反應在含 YERVOY 治療組中的發生率為至少 5%，且在所有等級之事件的發生率較 gp100 對照組高出至少 5%，在第 3-5 級之事件的發生率較對照組高出至少 1%。

表 1： 試驗 1 中的主要不良反應

系統器官類別/ 編碼用辭	病患比例(%) ^a					
	YERVOY 3 毫克/公斤 n=131		YERVOY 3 毫克/公斤 +gp100 n=380			
	任何 等級	第 3-5 級	任何 等級	第 3- 5 級	任何 等級	第 3- 5 級
胃腸障礙						
腹瀉	32	5	37	4	20	1
結腸炎	8	5	5	3	2	0
皮膚與皮下組 織疾病						
搔癢	31	0	21	<1	11	0
皮疹	29	2	25	2	8	0
全身性障礙與 給藥部位症狀						
疲倦	41	7	34	5	31	3

^a 本表所列之發生率係依據不良事件報告(不論其起因)。

表 2 列出了「試驗 1」中的嚴重、危及生命或致死之免疫相關不良反應的發生率(每病患)。

表 2： 試驗 1 中的嚴重至致死的免疫相關
不良反應

	病患比例(%)	
	YERVOY 3 毫克/公斤 n=131	YERVOY 3 毫克/公斤+gp100 n=380
任何免疫相關 不良反應	15	12
腸炎 ^{a,b}	7	7
肝毒性 ^a	1	2
皮膚炎 ^a	2	3
神經病變 ^a	1	<1
內分泌病變	4	1
腦下垂體功 能低下	4	1
腎上腺功能 低下	0	1
其他	s	
肺炎	0	<1
腦膜炎	0	<1
腎炎	1	0
嗜伊紅性白 血球過多 ^c	1	0
心包炎 ^{a,c}	0	<1

^{sa} 包括致死的結果。

^b 包括腸穿孔。

^c 潛在病因未確立。

在使用 YERVOY 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。

6.2 免疫刺激性

在臨床試驗中，1024 名可評估病患有 1.1% 的人在電化學發光法 (electrochemiluminescent; ECL) 的分析中呈現 ipilimumab 結合性抗體陽性反應。在有 ipilimumab 存在的情況下，以此分析方法檢測抗 ipilimumab 抗體會有很大的限制。這 11 名病患並無發生符合過敏或過敏性反應之輸注相關反應或周邊輸注反應的報告，亦未檢測到會拮抗 ipilimumab 的中和性抗體。

由於 ipilimumab 的最低濃度會影響到 ECL 的分析結果，所以用有最低濃度的劑量群組進行次組分析。在此項分析的 58 名可評估病患中，有 6.9% 之病患的 ipilimumab 結合性抗體檢測結果呈陽性反應(治療劑量為 0.3 毫克/公斤)。

免疫刺激性的分析結果與幾項因素高度相關，包括分析敏感度和特異度、分析方法、檢體處理、取樣時間、併用藥物、以及潛在疾病。基於這些理由，將對抗 YERVOY 之抗體的發生率與對抗其他產品之抗體的發生率相比較可能會造成誤解。

7 藥物交互作用

尚未針對 YERVOY 進行過正式的藥物動力學藥物交互作用研究。

8 用於特殊族群

8.1 懷孕

懷孕用藥分級 C 級

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

在一項探討胚胎-胎兒與出生前後之發育的綜合研究中，對懷孕的食蟹猴從第一孕期的器官發生期開始，每隔 3 週投予一次 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[出生體重相對較輕])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。[參閱非臨床毒理學(13.2)]

目前已知人類 IgG1 可通過胎盤屏障，而 ipilimumab 也是一種 IgG1；因此，ipilimumab 可能會由母親傳遞給發育中的胎兒。

8.3 授乳的母親

目前並不確知 ipilimumab 是否會分泌至人類乳汁中。對猴子投予曝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 YERVOY 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 YERVOY 對母親的重要性，然後據以決定停止授乳或停用 YERVOY。

8.4 兒童之使用

YERVOY 用於兒童患者的安全性與有效性尚未確立。

8.5 老年人之使用

在 511 名接受 YERVOY 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。

8.6 腎功能不全

對腎功能不全的病患，並不須調整劑量。[參閱臨床藥理學(12.3)]

8.7 肝功能不全

對輕度肝功能不全(總膽紅素[TB] > 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(TB > 1.5 倍至 3.0 倍 ULN 合併任何程度的 AST 升高)或重度(TB > 3 倍 ULN 合併任何程度的 AST 升高)肝功能不全的病患進行過 YERVOY 的研究。[參閱臨床藥理學(12.3)]

10 過量

目前無 YERVOY 過量方面的資料。

11 性狀說明

YERVOY (ipilimumab)是一種重組人類單株抗體，可與「細胞毒性 T 淋巴細胞相關抗原 4」(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4；CTLA-4)相結合。Ipilimumab 是一種 IgG1 kappa 免疫球蛋白，其分子量約為 148 kDa。Ipilimumab 係以哺乳動物(中國倉鼠卵巢)的細胞培養生產。

YERVOY 是一種無菌、不含防腐劑、澄清至略呈毛玻璃般半透明(opalescent)，無色至淺黃色的靜脈輸注用溶液，可能含有少量可見的半透明至白色的非晶形 ipilimumab 顆粒。單次使用的小瓶裝有 50 毫克/10 毫升和 200 毫克/40 毫升兩種規格。每毫升含有 5 毫克 ipilimumab 以及下列非活性成分：二乙烯三胺五乙酸(DTPA) (0.04 毫克)、甘露醇(10 毫克)、聚山梨醇 80 (植物來源) (0.1 毫克)、氯化鈉(5.85 毫克)、三羥甲基氨基甲烷鹽酸鹽(3.15 毫克)及注射用水(USP，pH 值 7)。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

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。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。

12.3 藥動學

曾針對 785 名患有無法切除或出現轉移現象之黑色素瘤的患者探討 ipilimumab 的藥動學，所採用的劑量為 0.3 毫克/公斤、3 毫克/公斤或 10 毫克/公斤，每 3 週給藥一次，共投予 4 劑。在試驗的劑量範圍內，ipilimumab 的最高濃度(C_{max})、最低濃度(C_{min})及血中濃度-時間曲線下面積(AUC)的升高幅度皆與劑量成正比。每 3 週重複給藥之後發現，ipilimumab 的廓清率並未隨著時間出現變化，且全身蓄積量為 1.5 倍或更低。Ipilimumab 的濃度會在第 3 劑達到穩定狀態；重複投予 3 毫克/公斤之劑量

後的穩定狀態平均 C_{\min} 為 19.4 微克/毫升 mL。在透過群體藥動學分析所獲得的平均值(變異係數%)方面，終端半衰期($t_{1/2}$)為 15.4 天(34%)，廓清率(CL)為 16.8 毫升/小時(38%)。

特殊族群：曾在群體藥動學分析中評估各種共變數對 ipilimumab 之藥動學的影響。Ipilimumab 的廓清率會隨體重增加而增加，但在依據體重給藥(毫克/公斤)後，不建議再依體重調整劑量。下列因素對 ipilimumab 的廓清率並不會造成具臨床重要性的影響：年齡(範圍：23-88 歲)、性別、日常體能狀態、腎功能不全、輕度肝功能不全、先前的抗癌治療、以及治療前的乳酸脫氫酶(LDH)濃度。未檢視種族的影響，因為非白人族群的資料有限。

腎功能不全：在群體藥動學分析中，曾針對輕度($GFR < 90$ 但 ≥ 60 毫升/分鐘/1.73 米²；n=349)、中度($GFR < 60$ 但 ≥ 30 毫升/分鐘/1.73 米²；n=82)或重度($GFR < 30$ 但 ≥ 15 毫升/分鐘/1.73 米²；n=4)腎功能不全患者評估腎功能不全對 ipilimumab 之廓清率的影響，並和腎功能正常($GFR \geq 90$ 毫升/分鐘/1.73 米²；n=350)的患者進行比較。在腎功能不全的患者與腎功能正常的患者之間，ipilimumab 的廓清率並無任何具臨床重要性的差異。[參閱用於特殊族群(8.6)]

肝功能不全：在群體藥動學分析中，曾針對輕度肝功能不全(根據國家癌症中心肝功能不全標準的定義，TB>1.0 倍至 1.5 倍 ULN 或 AST>ULN；n=76)的病患評估肝功能不全對 ipilimumab 之廓清率的影響，並和肝功能正常(TB 與 AST \leq ULN；n=708)的患者進行比較。在輕度肝功能不全的患者與肝功能正常的患者之間，ipilimumab 的廓清率並無任何具臨床重要性的差異。目前尚未對中度(TB>1.5 倍至 3.0 倍 ULN 合併任何程度的 AST 升高)或重度肝功能不全(TB>3 倍 ULN 合併任何程度的 AST 升高)的病患進行過 YERVOY 的研究。[參閱用於特殊族群(8.7)]

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性

目前尚未在長期動物研究中評估過 ipilimumab 的致癌性。

致突變性

目前尚未評估過 ipilimumab 的基因毒性。

生育力損害

目前尚未對 ipilimumab 進行過生育力研究。

13.2 動物毒理學和/或藥理學

除了在懷孕的食蟹猴(從第一孕期的器官發生期開始，每 3 週投予一次 ipilimumab，直到生產)中曾觀察到的流產、死產及出生後死亡等嚴重結果之外[參閱用於特殊族群(8.1)]，也曾在 2 隻出生前曾暴露於 30 毫克/公斤之 ipilimumab (相當於人類在臨床建議劑量下所達到之 AUC 的 7.2 倍)的仔猴中發現泌尿生殖系統發育異常的現象。其中一隻雌性仔猴是左腎及輸尿管出現單側腎臟發育不全的現象，另一隻雄性仔猴則是出現尿道閉鎖的現象，並因而造成泌尿道阻塞及陰囊皮下水腫。

帶有異基因型 CTLA-4 (CTLA-4+/-) (即 ipilimumab 的作用目標)的基因工程小鼠看似健康，並可產下健康的 CTLA-4+/-異基因型子代。CTLA-4+/-異基因型小鼠在交配後也會產下缺乏 CTLA-4 (同基因型陰性，CTLA-4/-)的子代。CTLA-4/-同基因型陰性的子代在出生時看似健康，但在 2 週大時即出現多重器官淋巴組織增生性疾病的徵象，且在 3-4 週大時皆因大量淋巴組織增生和多重器官組織破壞而死亡。

14 臨床試驗

有一項隨機分配(3：1：1)、雙盲、雙虛擬的研究(試驗 1)曾評估過 YERVOY 的安全性及療效，這項研究共收錄了 676 名患有無法切除或出現轉移現象之黑色素瘤並接受隨機分配的患者，這些患者先前都曾接受下列其中一種或多種藥物的治療：aldesleukin、dacarbazine、temozolomide、fotemustine 或 carboplatin。這 676 名病患在隨機分配之後，有 403 人接受 YERVOY (3 毫克/公斤)合併研究用 gp100 胜肽疫苗(含弗氏不完全佐劑)(gp100)的治療，137 人接受 YERVOY 治療(3 毫克/公斤)治療，136 人只接受 gp100 治療。該研究只納入具有 HLA-A2*0201 基因型的病患；此 HLA 基因型可促進研究用 gp100 胜肽疫苗的免疫表現。這項試驗排除了活動性自體免疫疾病患者，或因器官移植而接受全身性免疫抑制治療的患者。

YERVOY (或安慰劑)的投藥方式為每隔 3 週靜脈輸注 3 毫克/公斤，共投予 4 劑。Gp100 (或安慰劑)的投藥方式為每隔 3 週深層皮下注射 2 毫克的胜肽，共投予 4 劑。在第 12 週及第 24 週進行腫瘤反應評估，之後每 3 個月評估一次。對於在 12 週或 24 週有客觀腫瘤反應的患者，分別在 16 週或 28 週進行確認反應持久性的評估。

主要療效結果評估指標為 YERVOY+gp100 組與 gp100 組相比較之整體存活率(OS)。次要療效結果評估指標為：YERVOY+gp100 組與 YERVOY 組相比較的 OS；YERVOY 組與 gp100 組相比較的 OS；各組在第 24 週的最佳整體療效反應率(BORR)；以及療效反應的持續時間。

在經隨機分配的病患中，YERVOY+gp100 組、YERVOY 組及 gp100 組分別有 61%、59%和 54%為男性。29%的年齡為≥65 歲，年齡中位數為 57 歲，71%為 M1c 期，12%有先前曾接受腦部轉移治療的病史，98%的 ECOG 日常體能狀態評估為 0 分及 1 分，23%曾接受 aldesleukin 治療，38%有 LDH 濃度升高的現象。在隨機分配至任一含 YERVOY 之治療組的病患中，有 61%接受全部 4 劑預定劑量的治療。追蹤時間中位數為 8.9 個月。

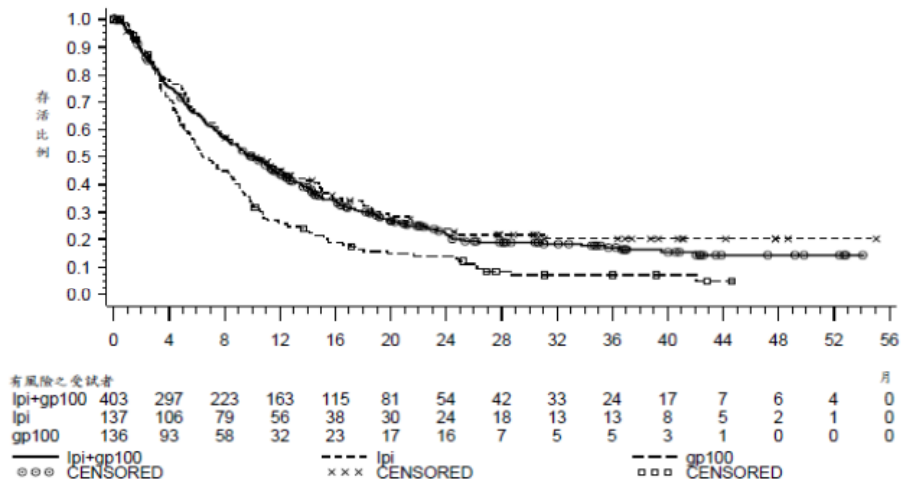
整體存活率結果如表 3 及圖 1 所示。

表 3： 整體存活率結果

	YERVOY n=137	YERVOY+gp 100 n=403	gp100 n=136
風險比(與gp100組相比)	0.66	0.68	
(95%信賴區間)	(0.51, 0.87)	(0.55, 0.85)	
p值	p=0.0026 ^a	p=0.0004	
風險比(與YERVOY組相比)		1.04	
(95%信賴區間)		(0.83, 1.30)	
中位數(月)	10	10	6
(95%信賴區間)	(8.0, 13.8)	(8.5, 11.5)	(5.5, 8.7)

^a 未進行多重比較的校正。

圖 1：整體存活率



由試驗主持人評估之最佳整體療效反應率(BORR)：YERVOY+gp100 組為 5.7% (95% CI：3.7% - 8.4%)，YERVOY 組為 10.9% (95% CI：6.3% - 17.4%)，gp100 組為 1.5% (95% CI：0.2% - 5.2%)。YERVOY+gp100 組的療效反應持續時間中位數為 11.5 個月，YERVOY 組或 gp100 尚未達到。

16 包裝/儲存與處理

YERVOY 的包裝規格如下：

紙盒內容物	NDC
1 瓶 50 毫克小瓶裝(5 毫克/毫升)，單次使用小瓶	NDC 0003-2327-11
1 瓶 200 毫克小瓶裝(5 毫克/毫升)，單次使用小瓶	NDC 0003-2328-22

請將 YERVOY 冷藏於 2°C-8°C (36°F-46°F)。請勿冷凍。請將小藥瓶避光儲存。

17 病患諮詢相關資訊

請見「病患用藥指導」，並將「病患用藥指導」交給病患

- 告知病患可能發生的免疫相關不良反應
- 勸告病患在輸注 YERVOY 前閱讀

- 勸告女性病患 YERVOY 可能會對胎兒造成傷害
- 勸告哺乳中的母親在接受 YERVOY 治療期間不要哺乳

USPI 2013DEC

製 造 廠 : Baxter Pharmaceutical Solutions LLC

製造廠廠址 : 927 South Curry Pike, Bloomington, IN 47403, USA

包 裝 廠 : Bristol-Myers Squibb S.r.l

包裝廠廠址 : Localita Fontana del Ceraso 03012, Anagni, Italy

藥 商 : 台灣必治妥施貴寶股份有限公司

地 址 : 台北市健康路156號5樓

電 話 : (02) 2756-1234