

YERVOY®
益伏注射劑

Ipilimumab

50 mg/10 mL/vial

專業人員版 | 傅彥崴藥師撰 方麗華藥師審

常見適應症

(藥物於 2011 年 5 月 FDA 允許上市)

- 首項能延長存活之免疫療法藥物。2011 年以前的免疫療法藥物無論有無合併他種藥物，僅能改善 PFS，無法證實能顯著延長 OS。而 Ipilimumab 在幾乎無藥可治的轉移性黑色素瘤上，能有突破性的改善。治療 3 個月後開始有療效產生，2 年後部分病人能將疾病達到長期控制(plateau phase)。然而在 PD-L1 單株抗體出現後，因其副作用較輕且抗腫瘤效果更佳，導致 Ipilimumab 單用的適應症較少，多需與 nivolumab 合併治療。
- 高度微衛星不穩定性之固態腫瘤(MSI-H solid tumors)。Ipilimumab 可用於 MSI-H 的大腸直腸癌。然而其他種類的固態腫瘤並未如 PD-L1 單株抗體有適應症。
- 腦轉移癌症。大多 Ipilimumab 試驗中排除了中樞神經轉移之病人，然而 CHECKMATE-204 試驗證實 ipilimumab 合併 nivolumab 亦能有效治療於腦轉移的黑色素瘤，結果與未有腦轉移的黑色素瘤病人類似。(Ref: N Engl J Med. 2018 Aug 23;379(8):722-730)

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Unresectable or metastatic melanoma	MDX010-20, phase III RCT. 676 pts, adult and pediatric patient older than 12 years. (3:1:1, Ipilimumab + gp100 vaccine;	Median f/u: 8.9 months. Median OS: 10 months vs 10 months vs 6 months. * Best ORR: 5.7%	1. Ipilimumab 3 mg/kg IVF Q3W + gp100 vaccine 2 mg deep IM for 4 doses.
Unresectable or metastatic melanoma, in combination with nivolumab	CHECKMATE-067, phase III RCT. 945 pts. (1:1:1, Ipilimumab + nivolumab; nivolumab; ipilimumab) Ref: N Engl J Med. 2019 Oct 17;381(16):1535-1546.	Median f/u: 60.0 months. 60 months median OS: 60 months vs 36.9 months vs 19.9 months. * 5-years OS: 52% vs 44% vs 26%. * ORR: 58% vs 45% vs 19% Grade 3-5 AEs: 59% vs 23% vs 28%.	1. Ipilimumab 3 mg/kg IVF Q3W + nivolumab 1 mg/kg Q3W for 4 doses, followed by nivolumab 3 mg/kg IVF Q2W. 2. Nivolumab 3 mg/kg IVF Q2W. 3. Ipilimumab 3 mg/kg IVF Q3W for 4 doses.

<p>Adjuvant therapy for complete resection of stage III melanoma</p>	<p>CA184-029, phase III RCT. 475 pts. (1:1, Ipilimumab; placebo) Ref: N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1845-1855.</p>	<p>Median f/u: 25.2 months. 18-months RFS: 75% vs 60%. * ORR: 42% vs 27%. * Grade 3-5 AEs: 46% vs 26.2%. * IRAEs: 41.6% vs 2.7%. DC due to TRAEs: 53.3% vs 4.6%.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ipilimumab 10 mg/kg IVF Q3W for 4 doses, followed by 3 mg/kg IVF Q12W up to 3 years. 2. Placebo.
<p>Advanced Renal Cell Carcinoma in combination with nivolumab</p>	<p>CHECKMATE-214, phase III RCT. 847 pts, previously untreated. (1:1, Ipilimumab + nivolumab followed by nivolumab or sunitinib) Ref: N Engl J Med. 2018 Apr 5;378(14):1277-1290.</p>	<p>Median f/u: 5.3 years. 5-years RFS: 40.8% vs 30.3%. 5-years OS: 65.4% vs 54.4%. Grade 3-5 AEs: 54.1% vs 26.2%.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ipilimumab 1 mg/kg IVF Q3W + nivolumab 3 mg/kg for 4 doses, then nivolumab 3 mg/kg Q2W. 2. Sunitinib 50 mg PO QD for 4 weeks in each 6 weeks.

<p>MSI-H or dMMR metastatic colorectal cancer in combination with nivolumab</p>	<p>CHECKMATE-142, phase II. 119 pts with at least one prior line therapy for metastatic CRC. (Ipilimumab) Ref: Lancet Oncol. 2017 Sep;18(9):1182-1191.</p>	<p>Median f/u: 27.5 months. ORR: 60%. DOR ≥ 12-months: 77% Grade 3-5 AEs: 21%.</p>	<p>Ipilimumab 1 mg/kg IVF Q3W + nivolumab 3 mg/kg IVF Q3W for 4 doses, then nivolumab 3 mg/kg IVF Q2W.</p>
<p>Hepatocellular Carcinoma in combination with nivolumab</p>	<p>Cohort 4 in CHECKMATE-040, phase II trial. 48 pts, progressed or intolerant to sorafenib. (Ipilimumab + nivolumab) Ref: Lancet. 2017 Jun 24;389(10088):2492-2502.</p>	<p>ORR: 16%. DOR ≥ 12-months: 56%. DOR ≥ 24-months: 31%.</p>	<p>Ipilimumab 3 mg/kg IVF Q3W + nivolumab 1 mg/kg IVF Q3W for 4 doses, then nivolumab 240 mg IVF Q2W.</p>

<p>Advanced NSCLC in combination with nivolumab</p>	<p>CHECKMATE-227, phase III RCT. 793 pts with PD-L1 expression \geq 1%. (1:1, Ipilimumab; nivolumab; C/T) Ref: N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):2020-2031.</p>	<p>Median f/u: 29.3 months. Median OS: 17.1 months vs 14.9 months. * (Combination vs C/T) 2-years OS: 40.0% vs 32.8%. * Grade 3-5 AEs: 32.8 % vs 36.0%.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ipilimumab 1 mg/kg IVF Q3W + nivolumab 3 mg/kg IVF Q3W for 4 doses. 2. Platinum doublet C/T.
<p>First line in Advanced NSCLC in combination with nivolumab and chemotherapy</p>	<p>CHECKMATE-9LA, phase III RCT. 1150 pts. (1:1, Ipilimumab + nivolumab + C/T; C/T alone) Ref: Lancet Oncol. 2021 Feb;22(2):198-211.</p>	<p>Median f/u: 9.7 months. Median OS: 15.6 months vs 10.9 months. * ORR: 38.2 % vs 24.9%. * Grade 3-5 AEs: 30% vs 18%. Death: 2% vs 2%. ORR did not differ in pts with various PD-L1 status or tumor histology.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ipilimumab 1 mg/kg IVF Q6W + nivolumab 360 mg IVF Q3W for 4 doses + platinum-doublet C/T Q3W for 2 cycles. 2. C/T alone Q3W for 4 cycles.

First line in unresectable malignant pleural mesothelioma in combination with nivolumab	CHECKMATE-743, phase III RCT. 713 pts. (1:1, Ipilimumab + nivolumab; C/T alone) Ref: Lancet. 2021 Jan 30;397(10272):375-386.	Median f/u: 29.7 months. Median OS: 18.1% vs 141%. * 2-years survival rate: 41% vs 27%. * Grade 3-5 AEs: 30% vs 32%.	1. Ipilimumab 1 mg/kg IVF Q6W + nivolumab 3 mg/kg IVF Q2W for up to 2 years. 2. Platinum + pemetrexed C/T Q3W up to 6 cycles.
---	---	---	--

- AEs: adverse events; C/T: chemotherapy; DOR duration of response; f/u: following-up period; MDR: The median duration of response; mOS: median Survival; NSCLC: non-small cell lung cancer; ORR: Objective response rate; OS: overall survival; PD-L1: programmed death-ligand 1; RFS: recurrence-free survival; RCT: randomized controlled trial; SCLC: small cell lung cancer; TRAEs: treatment-related adverse events. “*” symbolizes statistically significant.
- 若合併 nivolumab，則先施打 nivolumab 再施打 ipilimumab。若合併 nivolumab 及化療，則施打順序為 nivolumab，ipilimumab，化療藥品。

作用機轉

癌症免疫療法藥物。作用於免疫檢查點，增加抗原呈現細胞對 T 淋巴細胞的活化作用，引發 T 細胞的活化與增生，藉由強烈的免疫反應，進而抑制或殺死腫瘤。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低致吐風險（10-30%的病人會發生嘔吐）
- 抑制血球生長程度：貧血(41%，較嚴重者：6%)、白血球減少(29%)

注意事項及常見副作用

- 藥物輸注相關反應：發生率約 3%，以發燒、冷顫較常見，還包括了疼痛、暈眩、呼吸困難、低血壓、皮疹、無力，罕見地可能會發生過敏反應、支氣管痙攣、血管水腫。在給藥前，醫師會給予止痛退燒藥物與抗過敏藥物預防。如有任何不舒服，請馬上通知醫護人員。通常只要放慢輸注速度，或加上抗過敏藥物，就可緩解以上的副作用。
- 常見副作用(>20%)為免疫相關不良反應，如影響腸胃道(食慾下降、腹瀉、噁心)、皮膚方面(搔癢、紅疹)，及其他如咳嗽、呼吸困難、疲累、肌肉骨骼疼痛等症狀。2 級以上嚴重程度之副作用平均約 6-8 週開始發生。
- 其他各系統副作用如下：
 1. 心臟血管副作用: 高血壓 (9%)
 2. 中樞神經副作用: 頭痛 (33%), 失眠 (10%), 神經病變(2%), 局部癲癇 (<1%), 重症肌無力(<1%)
 3. 皮膚系統副作用: 搔癢 (31-45%), 紅疹 (15-50%), 蕁麻疹 (4-5%), 乾癬, 紅皮病(<1%)
 4. 代謝及內分泌副作用: 高血糖 (26%), 低血鈉 (26%), 低血鈣 (20%); 甲狀腺機能低下 (5%), 甲狀腺機能亢進 (1%), 腎上腺機能不全 (<2%), 腦下垂體炎 (<2%), 體重下降 (7-32%)
 5. 腸胃道副作用: 腹瀉 (32-49%), 噁心 (25-31%), 食慾減低 (20-25%), 便秘 (15-21%), 嘔吐 (15-17%), 結腸炎 (8-31%), 脂肪酶上升(17-23%), 胰臟炎 (1%), 腸炎食道炎 (<1%)
 6. 血液副作用: 溶血性貧血 (<1%)
 7. 肝臟副作用: 肝指數上升(29-46%)
 8. 骨骼肌肉: 關節痛 (16%), 肌肉痛 (36%), 背痛 (10-12%), 關節炎 (<1%), 重症肌無力 (<1%), 肌炎 (<1%), 橫紋肌溶解症 (<1%)
 9. 呼吸系統: 咳嗽 (22%), 呼吸困難 (17%), 上呼吸道感染 (17%), 肺炎 (1%)
 10. 眼: 結膜炎 (<1%), 葡萄膜炎 (<1%)
 11. 腎臟: 肌肝酸上升(10-17%), 腎炎 (<1%)
 12. 其他: 疲倦 (41-51%), 發燒 (18%), 發寒 (14%), 敗血症 (≤10%)

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

- 腎功能調整：不需依腎功能調整劑量。
- 肝功能不全：不需依腎功能調整劑量。
- 依據副作用調整：按照不良反應的嚴重程度進行調整。(見下表-不良反應有關的處理)

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 副作用發生率：單用 3 mg/kg IVF Q3W 劑量下副作用發生率約為 59.5%，其中 3-4 級不良反應發生率約為 13%。免疫不良反應以皮膚最常見(42%，3-4 級 0.8%)，嚴重者則以腸胃道副作用最容易發生(28.2%，3-4 級 7.6%)；相較之下，PD-L1 單株抗體的腸胃道副作用較輕(3-4 級僅 1-2%)。
- 腸胃道副作用：發生率較 PD-L1 單株抗體來的高，28.2%，而 grade 3-4 的結腸炎約為 7%，約 4.3%的病人須永久停藥。平均需用藥 3.5 個月後出現症狀，並持續約 1.3 個月。常見的腸胃症狀包括腹瀉、噁心嘔吐與腹痛。0.5% 的病人因結腸炎而永久停藥，1% 的病人需暫時停用。23% 病人需接受類固醇合併免疫抑制劑治療，其中 90% 於治療後痊癒，平均需花 1 個月的時間痊癒。

副作用與表現	處理
中重度，2-3 級腹瀉或結腸炎。 表現：腹痛、腹瀉、便血或糞便黏稠。	<ul style="list-style-type: none"> ■ 需暫停使用 ipilimumab，直到不良反應降至 0-1 級。 ■ 給予適量之類固醇。
致命性，4 級腹瀉或結腸炎。	<ul style="list-style-type: none"> ■ 永久停用 ipilimumab。 ■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇，並於至少 5 天緩慢減量。若無效或症狀惡化，需考慮提升類固醇至相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的劑量。

- 免疫相關皮膚毒性：相關皮膚毒性包括紅疹、Stevens-Johnson syndrome (SJS)、及 toxic epidermal necrolysis (TEN)、exfoliative dermatitis。皮膚相關毒性發生率約 15%，3-5 級發生率約為 2.5%，約 0.2% 病人需永久停藥。預防方式包括：作足防曬措施、避免接觸皮膚刺激性物質、可使用適當之保濕乳液保養表皮。

副作用與表現	處理
3 級紅疹(體表面積 >30%) 懷疑 SJS 或 TENS	<ul style="list-style-type: none"> ■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇，並緩慢減量。 ■ 暫停用藥，直到不良反應恢復到 0-1 級。
4 級紅疹(有危及生命的併發症如嚴重皮膚感染) 確診任一等級 SJS or TENS	<ul style="list-style-type: none"> ■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇，並緩慢減量。 ■ 永久停藥。

➤ 免疫相關肝炎或肝毒性:

發生率為 4.1%，3-4 級發生率為 1.6%，0.4% 的病人須因肝毒性而停藥。發生肝毒性的病人約 29% 需使用類固醇，86% 病人經治療後痊癒。

癌症	副作用與表現	處理
HCC	<ul style="list-style-type: none"> ■ 基礎 AST or ALT 為正常上限值的 1-3 倍，用藥後上升到 5-10 倍。 ■ 基礎 AST or ALT 為正常上限值的 3-5 倍，用藥後上升到 8-10 倍。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 暫停用藥，直到不良反應恢復至 0-1 級。 ■ 給予適量之類固醇。
	<ul style="list-style-type: none"> ■ AST or ALT 為正常上限值的 10 倍以上。 ■ T-bil 大於正常上限值的 3 倍。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 永久停用 ipilimumab。 ■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇。
非 HCC	<ul style="list-style-type: none"> ■ AST or ALT 為正常上限值的 3-5 倍。 ■ T-bil 為正常上限值的 1.5-3 倍。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 暫停用藥，直到不良反應恢復至 0-1 級。 ■ 給予適量之類固醇。
	<ul style="list-style-type: none"> ■ AST or ALT 為正常上限值的 5 倍以上。 ■ T-bil 為正常上限值的 3 倍以上。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 永久停用 ipilimumab。 ■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇。

* AST: aspartate aminotransferase ; ALT: alanine aminotransferase ; HCC: hepatocellular carcinoma; T-bil: total bilirubin; ULN: upper normal limit.

➤ 免疫相關的肺炎:發生率約為 3.9-7%，3-4 級不良反應則為 2.0%，約造成 2.9% 病人需永久停藥。大多病人在給予類固醇治療後可緩解症狀(94%)。

副作用	處理
中度 2 級	<ul style="list-style-type: none"> ■ 暫停用藥。 ■ 給予適量之類固醇。
重度至危急 3-4 級	<ul style="list-style-type: none"> ■ 永遠停藥。 ■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇。

➤ 內分泌系統異常：

1. 發生率為 4%，3-4 級發生率為 1.8%，型態包括甲狀腺機能低下或亢進、腎上腺機能低下、庫欣氏症候群。
2. Type 1 DM: 發生率為 0.9%，3-4 級發生率為 0.6%，有 0.5% 病人須因第一型糖尿病而停藥。

副作用與表現	處理
內分泌系統異常 3-4 級	<ul style="list-style-type: none"> ■ 考慮暫停用藥直到臨床狀態穩定，或永久停藥。 ■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇。

- 免疫相關的腎炎與腎功能失常: 在並用 nivolumab 情況下，發生率為 4.1%，3-4 級以上不良反應為 1.7%，約造成 1.2% 病人需永久停藥。

副作用與表現	處理
2-3 級 Scr 上升	<ul style="list-style-type: none"> ■ 暫停用藥。 ■ 給予適量之類固醇。
4 級 Scr 上升	<ul style="list-style-type: none"> ■ 永久停藥。 ■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇。

Scr: serum creatinine.

- 免疫相關之其他不良反應：較常見的為自體免疫相關之神經病變(2%)、血球低下(2.5%)、及胰臟癌(1.3%)。其他的免疫相關不良反應發生率小於 1%，如腦膜炎、關節炎、肌炎、靜脈炎、胰臟炎或溶血性貧血等。

副作用與表現	處理
2-3 級免疫相關不良反應	<ul style="list-style-type: none"> ■ 暫停用藥，直到不良反應降至 0-1 級。 ■ 給予適量之類固醇，並於症狀緩解後緩慢減量。
3-4 級免疫相關不良反應	<ul style="list-style-type: none"> ■ 永久停藥。 ■ 給予適量之類固醇，並於症狀緩解後緩慢減量。

註：Encephalitis 於 CTCAE 5.0 中並沒有明確定義分級

- 輸注反應：發生率約為 2.9%，三級以上輸注反應發生率為 0.6%。

副作用與表現	處理
1-2 級輸注反應。 2 級需調整輸注速率，並需症狀治療藥物來達到緩解。	<ul style="list-style-type: none"> ■ 降低輸注速率。 ■ 給予全身性藥物如 antihistamine 或 NSAIDs、麻醉藥品、輸液。
3-4 級輸注反應： 給予症狀治療或停止輸注後仍無法緩解，或在緩解後反覆復發。	<ul style="list-style-type: none"> ■ 永久停藥。 ■ 持續給予症狀治療藥物。

- 胚胎毒性：在動物實驗中，給予胚胎器官發育期中的動物 ipilimumab，會導致流產以及嬰兒提早死亡。
建議接受 ipilimumab 治療的女性，若有受孕可能，需嚴格執行避孕直到停藥後 4 個月。
- 異體幹細胞移植後病人：移植物對抗宿主疾病(graft versus host disease, GvHD)在 cHL 的病人中發生率為 26%，9%病人發生急性 GvHD，以及使用高劑量類固醇的虛弱反應及副作用。。

藥物交互作用：無具顯著臨床意義之交互作用。

臨床監測項目

- 監控醫囑遵從性。
- 監測免疫相關毒性之表現，如皮膚紅疹搔癢、腸胃道異常腹瀉或結腸炎等。
- 以下檢驗皆需於用藥前測量基準值(baseline level)。肝功能(AST、ALT、Total bilirubin)、腎功能(serum creatinine)、甲狀腺功能(free T4)、血糖(random glucose)
- 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)。有慢性或過去有 HBV 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。

機轉

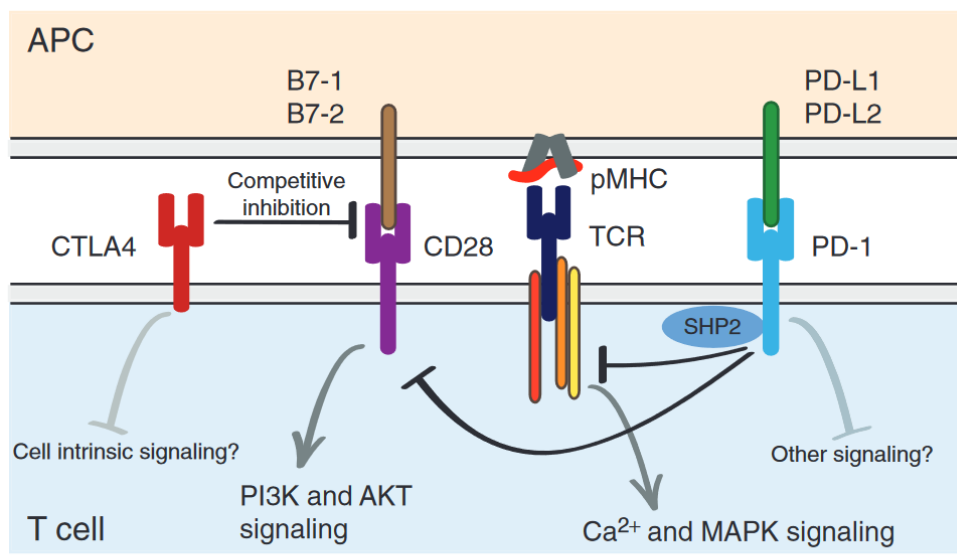


Figure 1. Molecular mechanisms of CTLA4 and PD-1 attenuation of T-cell activation.

- CTLA-4 (Cytotoxic T lymphocyte antigen)的生理機轉：抗原呈現細胞 (Antigen-presenting cells, APCs)活化 T 細胞需要兩步驟，第一是 MHC 與 TCR 的訊息，第二則是 B7 蛋白與 CD28 受體的 co-stimulatory 訊號。而 T 細胞上的 CTLA-4 則是有和 CD28 結構類似，但與 B7 的親和力更強之競爭性物質，若有 CTLA-4 的表現則會抑制 T 細胞活化的訊息傳遞，導致 T 細胞的活化與增生受到抑制。
- CTLA-4 單株抗體：Ipilimumab 為針對 CTLA-4 的全人源單株抗體，能透過抑制 CTLA-4 來增強對 T 細胞的活化，進而增加 T 細胞對癌細胞的免疫監視能力。

Ref: Cancer Discov. 2018 Sep;8(9):1069-1086.

Reference:

1. Product Information: YERVOY(R) intravenous injection, ipilimumab intravenous injection. Bristol-Myers Squibb Company (per FDA), Princeton, NJ, 2021.
2. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*. 2018;379(8):722-730. doi:10.1056/NEJMoa1805453.
3. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535-1546. doi:10.1056/NEJMoa1910836.
4. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy [published correction appears in *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2185]. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1845-1855. doi:10.1056/NEJMoa1611299.
5. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-1290. doi:10.1056/NEJMoa1712126.
6. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):e510]. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1182-1191. doi:10.1016/S1470-2045(17)30422-9.
7. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017;389(10088):2492-2502. doi:10.1016/S0140-6736(17)31046-2.
8. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus

- Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020-2031. doi:10.1056/NEJMoa1910231.
9. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2021 Mar;22(3):e92]. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):198-211. doi:10.1016/S1470-2045(20)30641-0.
 10. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2021 Feb 20;397(10275):670]. *Lancet*. 2021;397(10272):375-386. doi:10.1016/S0140-6736(20)32714-8.
 11. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov*. 2018;8(9):1069-1086. doi:10.1158/2159-8290.CD-18-0367.

藥師小叮嚀

1. P CTLA-4 阻斷劑 (包括 Ipilimumab) 解除對免疫反應的抑制作用，因而破壞了周邊組織對免疫的耐受性，導致不良反應。嚴重和致命的免疫的不良反應可以發生在任何器官系統或組織中。副作用通常發生在治療期間；停藥後也可能發生反應。早期識別和處理免疫導致的不良反應，確保 Ipilimumab 安全使用是必要的。
2. 在接受 Ipilimumab 之前有以下狀況，請先告知您的醫療人員。
 - 有自體免疫疾病(一種自己的免疫系統會攻擊自己的細胞之疾病)
 - 曾發生過癌症且有腦轉移、曾有過肺部發炎、有慢性肝炎，如：A 型肝炎或 B 型肝炎
 - 有免疫不全症候群 (AIDS)
 - 曾接受過免疫療法但有嚴重不良反應。
 - 正在使用刺激或抑制免疫系統的藥品。有以上情形請務必告知醫師。
 - 請填寫 Immune check point inhibitor (免疫檢查點抑制劑) 病人自我評估勾選。填完後請交給您的醫師或醫護人員。(附在網站內癌症藥物專業版內的臨床監測與專業處理內免疫檢查點抑制劑自我評估)
3. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
4. 免疫性不良反應可能發生在用藥期間的任何時候，甚至是停藥後。若發生以下症狀，請立即連絡醫師或醫療照護提供者。
 - 新出現的咳嗽、呼吸急促、胸痛。
 - 腹瀉、嚴重腹痛、黃疸、嚴重噁心、嘔吐、嗜睡、容易瘀青流血。
 - 尿量減少、血尿、腳踝腫脹。
 - 皮疹。
5. 若有免疫引起的搔癢、紅疹，若影響皮膚大於 10% 體表面積，需使用外用類固醇乳膏或保濕液以協助緩解症狀。平時需避免日曬，若需外出須做足防曬，並避免塗敷刺激性物質(如酒精)於皮膚。
6. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於用藥期間至停藥後 3 個月期間應採取有效避孕措施，並避免哺乳。
7. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要處理(調整藥物劑量與臨床處理)或住院接受治療。
8. 臨床監測: 肝功能、腎功能、甲狀腺功能、血糖。