

常見適應症 (於 2014 年 12 月 FDA 允許上市)

- Nivolumab 從單一療法已取得多種癌症的適應症，如黑色素瘤、非小細胞肺癌、腎細胞癌、何杰金氏瘤，相較於原有的療法都有顯著的預後改善。但單一免疫治療對固體腫瘤臨床的反應率也只有 15-20%。隨後合併化療在各種癌症上的反應率與存活率都比單一治療的效果好得多。三級以上副作用發生率約 10-20%，相較於化療藥物或 CTLA-4 單株抗體皆來的少。
- Nivolumab 亦可用於與 ipilimumab 的合併療法，如肝癌、MSI-high 或 MMR deficient 之大腸直腸癌，相較於單用 nivolumab 都有更佳的療效，但三級以上副作用相對比率也很高。

FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Unresectable or metastatic melanoma	CHECKMATE-066 study. Phase III RCT. 418 pts. Untreated metastatic melanoma without a BRAF mutation (nivolumab vs decarbazine) Ref: NEJM 2015 372:320-330.	1-year OS: 72.9% (nivolumab) vs 42.1% (decarbazine). mPFS: 5.1 months vs 2.2 months. ORR: 40.0% vs 13.9%. ADR grade 3-4 : 11.7% vs 17.6%. Regardless of PD-L1 status	Nivolumab 3 mg/kg IF over 60 mins Q2W vs Decarbazine 1000 g/m2 Q3W

Melanoma in the adjuvant setting	CHECKMATE-238 study. Phase III RCT. 906 pts (≥ 15 y/o). completely resected Stage IIIB/C or Stage IV melanoma. (nivolumab vs ipilimumab) Ref: NEJM 2017 ; 377:1824-35.	12-months RFS: 70.5% (nivolumab) vs 60.8% (ipilimumab). Treatment-related grade 3-4 AEs: 14.4% vs 45.9%. Discontinuation rate due to AEs: 9.7% vs 42.6%.	Nivolumab 3 mg/kg IF over 60 mins Q2W vs Ipilimumab 10 mg/kg Q3W for 4 doses, than Q12W
Metastatic non-small cell lung cancer and progression on or after platinum-based chemotherapy.	CHECKMATE-017 study. Phase III RCT. 272 pts (without targeted biomarkers) (nivolumab vs docetaxel) Ref: NEJM 2015 ; 373:123-135	Median OS (months) : 9.2 (nivolumab) vs 6.0 (docetaxel) 1 year OS rate: 42% vs 24%. RR: 20% vs 9%. Median PFS: 3.5 months vs 2.8 months. AEs grade 3-4 : 7% vs 55%.	Nivolumab 3 mg/kg IF over 60 mins Q2W vs Docetaxel IVF 75 mg/m ² Q3W.
Metastatic small cell lung cancer (SCLC) with progression after platinum-based chemotherapy and at least one other line of therapy	CHECKMATE-032 study. Phase II trial. 243 patients (147/96 patients in each arm). (nivolumab vs nivolumab plus ipilimumab) Ref: Journal of Thoracic Oncology Vol. 15 No. 3: 426-435	ORR: 11.6% (nivolumab) vs 21.9% (combination). Median OS (months): 4.7 vs 5.7 24 month OS rate: 16.9% vs 17.9%. AEs grade 3-4 : 12.9% vs 37.5%.	Nivolumab 3mg/kg IF Q2W vs Nivolumab 1mg/kg plus ipilimumab 3mg/kg Q3W for 4 cycles followed by

			nivolumab 3 mg/kg Q2W.
Advanced renal cell carcinoma (RCC)	CHECKMATE-025 study. Phase III RCT. 821 pts. (1) Pts have received prior anti-angiogenic therapy. (2) Pts with intermediate or poor risk, previously untreated RCC. Ref: NEJM 2015 ; 373:1803-13	Median OS (months): 25 (nivolumab) vs 19.6 (everolimus). ORR: 25% vs 5%. Median PFS (months): 4.6 vs 4.4 . AEs grade 3-4 : 19% vs 37%.	Nivolumab 3mg/kg IF Q2W vs Everolimus 10 mg PO QD.
Classical Hodgkin lymphoma that has relapsed or progressed	CHECKMATE-205 study. Multi-cohort study. 243 patients. 3 cohorts: 1. Brentuximab vedotin (BV)-naïve (cohort A) 2. BV received after auto-HCT (cohort B) 3. BV received before and/or after autologous HSCT (cohort C). Ref: J Clin Oncol. 2018 Sep 10 ; 36(26):2748.	ORR: 65% (cohort A), 68% (cohort B), 73% (cohort C). Overall mDOR: 16.6 months. Overall mPFS: 14.7 months. AEs grade 3-4: lipase increases (5%), neutropenia (3%), ALT increases (3%).	Nivolumab 3mg/kg IF Q2W

Recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck	CHECKMATE-141 study. Phase III RCT. 361 pts. Squamous-cell carcinoma of the head and neck, progressed within 6 months after platinum-based chemotherapy. (nivolumab vs standard therapy) Ref: NEJM 2016 ; 375:1856-67	Median OS months : 7.5 (nivolumab) vs 5.1 (standard therapy). Estimated 1-year survival rate: 36.0% vs 16.6%. mPFS: 2 months vs 2.3 months. PFS at 6 months: 19.7% vs 9.9%. RR: 13.3% vs 5.8%. AEs grade 3-4: 13.1% vs 35.1%.	Nivolumab 3mg/kg IF Q2W vs Standard single-agent systemic therapy (methotrexate 40-60 mg/m ² IF QW, docetaxel 30-40 mg/m ² IF QW, or cetuximab 400 mg/m ² loading dose followed by 250 mg/m ² IF QW)
Locally advanced or metastatic urothelial carcinoma.	CHECKMATE-275 study. Phase 2 trial. 270 pts. Disease progression during or following platinum-containing chemotherapy, or progression within 12 months of neoadjuvant or adjuvant treatment	Median follow-up: 7 months. Confirmed ORR: 19.6% (28.4% in PD-L1 expression > 1%). AEs grade 3-4 : 18%.	Nivolumab 3mg/kg IF Q2W

	with platinum-containing chemotherapy. Ref: Lancet Oncol. 2017 Mar ; 18(3): 312-322.		
Microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer	CHECKMATE-142 study. Cohort study. 74 pts. Progression on previous line of treatment. Ref: Lancet Oncol 2017 ; 18: 1182-91.	OR: 51% in disease control for 12 week or longer. Median DOR: not yet reached. AEs grade 3-4: ↑ lipase (8%), amylase (3%).	Nivolumab 3mg/kg IF Q2W until disease progression.

● AEs: adverse events, CR :complete response, DOR: duration of response, HSCT: hematopoietic stem cell transplantation, mPFS: medium progression free survival, MDR: The median duration of response, OS :overall survival, ORR: Objective response rate, RFS: recurrence-free survival, RCT: randomized controlled trial ;

● Nivolumab 有另一項試驗 CHECKMATE-037，收案病人為先前治療過的黑色素瘤病人，同樣是 phase III RCT，對照組為醫師自行選擇治療方案。試驗結果顯示兩組並無顯著差異。

作用機轉

免疫療法的標靶藥物。為一種單株抗體，與 T 細胞死亡蛋白質(PD-1)結合，阻止其與 PD-L1 及 PD-L2 的結合，阻止腫瘤細胞對 T 淋巴細胞的抑制訊號，進而增強免疫細胞抗腫瘤的效果，以抑制腫瘤生長。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低致吐風險 (20%-30%的病人會發生嘔吐)
- 抑制血球生長程度：低度抑制。貧血(26%-41% ; 3/4 級 : ≤3%)、白血球低下(14%)、淋巴球減少(27%-41% ; 3/4 級 : ≤5%)、嗜中性顆粒球減少症(13%)、血球或血小板下大部份來自於併用的化療藥物。

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管：水腫(12%)、高血壓(11%)。
2. 中樞神經系統：疲累(49%-59%)、頭痛(23%)、嗜睡(11%)、神經炎(<10%)。
3. 周邊神經系統：神經炎(<10%)、周邊神經麻痺(腓神經: <10%)、周邊神經病變(<10%)
4. 胃腸道消化系統：腹瀉(36%-37% ; 3/4 級: 2%-5%)、食慾降低(22%)、腹痛(21%)、脂肪酶上升(25%-32%)、血清澱粉酶上升(17%-19%)、噁心(23%-30%)、嘔吐(20%)、便秘(10%)、結腸炎(≤6% ; 嚴重結腸癌：2%)、腸穿孔(1-10%)、口角炎(1-10%)。藥物的調整，都可達有效的症狀控制。
5. 內分泌與代謝系統：高血糖(46%)、高血鉀(12%)、低血鈣(10%-15%)、低血鈉(16%-22%)、甲狀腺機能低下(11%-12% , 較 Ipilimumab 常見(5%-8%))、腎上腺皮質功能不全(1%)、甲狀腺功能亢進(3%-6% , 較 Ipilimumab 常見(1%))、體重下降(7%)、糖尿病酮症酸中毒(黑色素癌病人 , 3/4 級:<1%)
6. 肝臟方面：血清丙胺酸轉胺酶(ALT)上升(25%)、鹼性磷酸酶(ALP)上升(21%-27%)、血清天門冬胺酸轉胺酶(AST)上升(24%-29%)、血清膽紅素上升(13%)、麥胺酸轉胺酶(GGT)上升 (3/4 級 : 4%)、肝炎(2%-3%)。通常發生在開始用藥的兩個月內，當發現自己有出現黃疸情況(皮膚、眼白變黃、深褐色尿液等情況)，也請告知醫師。
7. 骨骼肌肉系統：關節疼痛(19%-21%)、虛弱無力(≤57%)、肌肉骨骼疼痛(32%-

- 42%)、肌病變(<10%)、肌炎(<10%)、多發性肌炎(<10%)、風濕病(脊椎關節炎: <10%)。可用普拿疼緩解。
8. 腎臟方面：肌酸酐上升(12%-19%)、腎炎($\leq 1\%$)、腎功能不全($\leq 1\%$)
9. 視覺系統：虹膜炎(<1%)、葡萄膜炎(<1%)
10. 呼吸系統：咳嗽($\leq 28\%$)、呼吸困難($\leq 18\%$)、運動後呼吸困難($\leq 18\%$)、有痰性咳嗽($\leq 28\%$)、上呼吸道感染(17%-22%)、肺炎(3%；黑色素癌病人：3/4 級：<1%)、間質性肺炎(非小細胞肺癌，3/4 級：<2%)。若有出現呼吸狀況比過去要差的情況或異常，請立即告知醫師。
11. 皮膚系統：搔癢(23%-28%)、紅疹(28%-40%)、白斑症(10%-11%)、紅斑(1%)
12. 免疫系統：產生藥物抗體(11%，<1%會產生中和性抗體)、修格蘭氏症候群(Sjögren's syndrome，<10%)
13. 輸注反應： $\leq 6\%$ ；嚴重輸注反應: <1%
14. 其他: 發燒(16%)

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

- 腎功能不全者劑量調整：製造商沒有明確標示劑量調整
- 肝功能不全劑量調整：製造商沒有明確標示劑量調整
 - 輕度(total bilirubin $\leq$ ULN and AST > ULN or total bilirubin > 1 to 1.5 $\times$ ULN and any AST)：不需要調整劑量。
 - 中度((total bilirubin > 1.5 to 3 $\times$ ULN and any AST)：不需要調整劑量。

- 重度(total bilirubin >3 × ULN and any AST)：不需要調整劑量，但這類病人未納入研究，需小心使用。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 副作用發生率：單用 nivolumab 3 mg/kg IF Q2W 的劑量下，All grade 治療相關副作用約 58%-73%；而 3/4 級則是 7-19%。(metastatic melanoma: 73%/11%；advanced cisplatin-refractory NSCLC: 58%/7%；metastatic RCC: 79%/19%；recurrent head and neck carcinoma: 58%/13%)。若並用 CTLA4 抑制劑(如 ipilimumab)，All grade 治療相關副作用高達 95%，而 grade 3-4 則提升到 55%。(ref: N Engl J Med 2015；373: 23-34.)
- 副作用起始時間(time to onset): 發生時間不定，大多發生於開始用藥數週至數月後，但依然有停藥後一年依然產生副作用之案例。因此停藥後仍需追蹤副作用。若並用 CLTA-4 單株抗體(如 ipilimumab)不但副作用的 onset 會加快，持續時間也會延長。
- 免疫相關的肺炎: 使用 nivolumab 的病人曾發生嚴重的肺炎，甚至有死亡案例。肺炎的發生率為 3.1%，起始時間的中位數為 3.5 個月，最早有一天就發生之案例。1.1%的病人需因免疫相關的肺炎而永久停藥，因肺炎而使用高劑量類固醇(至少或等同 40 mg prednisone 每日當量)的持續時間，中位數為 26 天，其中有 67%病人能順利緩解肺炎並停用類固醇。8%的病人停藥後再次使用 nivolumab 會復發肺炎。

副作用	處理
中度，2 級肺炎	■ 給予相當於 1 mg/kg/day prednisone 的類固醇，並於 4-6 週緩慢減量，至停用類固醇後才可重新給 nivolumab。
重度，3-4 級肺炎	■ 永遠停用 nivolumab。 ■ 給予相當於 1 mg/kg/day prednisone 的類固醇，並於至少大於 6 週緩慢減量，觀察肺炎是否復發。 ■ 若使用高劑量類固醇 2 天後，症狀與影像依然沒有改善，需考慮給予其他免疫抑制劑，如 infliximab、MMF 或 cyclophosphamide 等。

* MMF: mycophenolate mofetil.

➤ 腸胃道副作用: 發生率較 CTLA-4 單株抗體來的低，grade 3-4 的結腸炎僅 1%-2%。平均需用藥 3 個月後出現症狀。常見的腸胃症狀包括腹瀉、噁心嘔吐與副痛。而結腸炎平均起始時間為 5.3 個月。0.7% 的病人因結腸炎而永久停藥，1% 的病人需暫時停用。91% 的病人在高劑量的類固醇治療後痊癒，平均需花 23 天的時間，其中有 4 位病人需要用到 infliximab 輔助治療。16% 的病人停藥後再次使用 nivolumab 會復發結腸炎。

副作用	處理
中度，2 級 腹瀉或結腸炎	■ 需暫停使用 nivolumab，直到不良反應降至 0-1 級。 ■ 給予相當於 0.5-1 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。
重度，3 級 腹瀉或結腸炎	■ 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。 ■ 若反覆結腸炎或原並用 ipilimumab 治療，需永久停用 nivolumab。
致命性，4 級腹瀉或結腸炎	■ 永久停用 nivolumab。 ■ 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。

➤ 免疫相關肝炎:

族群	副作用	處理
Non-HCC (Hepatocellular carcinoma)	■ AST or ALT 為正常上限值的 3-5 倍。 ■ 或 total bilirubin 為正常上限值的 1.5-3 倍。	■ 暫停用藥，直到不良反應恢復至 0-1 級。
	■ AST or ALT 為正常上限值的 5 倍以上。	■ 永久停用 nivolumab。

	■ 或 total bilirubin 為正常上限值的 3 倍。	
HCC	■ 若起始 AST/ALT 為正常值，用藥後 AST or ALT 為正常上限值的 3-5 倍。 ■ 若起始 AST/ALT 為 1-3 倍於正常上限值，用藥後 AST or ALT 為正常上限值的 5-10 倍。 ■ 若起始 AST/ALT 為 3-5 倍於正常上限值，用藥後 AST or ALT 為正常上限值的 8-10 倍。	■ 暫停用藥，直到 AST/ALT 回歸用藥前起始值。
	■ AST or ALT 為正常上限值的 10 倍以上。 ■ 或 total bilirubin 為正常上限值的 3 倍。	■ 永久停用 nivolumab。

* AST: aspartate aminotransferase ; ALT: alanine aminotransferase ; ULN: upper normal limit.

➤ 內分泌系統異常:

- 腦下垂腺炎: 發生率很低，單獨給予 nivolumab 僅 0.6%，約用藥開始後平均 4.9 個月發生，0.1% 的病人會因為此副作用而永久停藥。
- 腎上腺機能異常: 發生率為 1%，中位發生時間為 4.3 個月，0.1% 的病人需要永久停藥。
- 甲狀腺功能低下或甲狀腺炎: 發生率 9%，中位發生時間為 2.9 個月，79% 病人使用甲狀腺素補充療法即可緩解，僅 4% 病人需合併類固醇使用。而 2.7% 病人會有甲狀腺功能亢進之副作用，中位發生時間為 1.5 個月，26% 病人需使用抗甲狀腺藥物控制。
針對 Nivolumab 引起的甲狀腺機能亢進或低下，尚沒有明確的劑量調整建議。
- 第一型糖尿病：發生率 0.9%，中位發生時間為 4.4 個月，其中包含兩例 (0.1%) 糖尿病酮酸血症。

副作用	處理
2、3 級腦垂腺炎	■ 給予相當於 1 mg/kg/day prednisone 的類固醇，並緩慢減量。考慮併用荷爾蒙替代療法。 ■ 暫停用藥，直到不良反應降至 0-1 級。。
4 級腦垂腺炎	■ 給予相當於 1 mg/kg/day prednisone 的類固醇，並緩慢減量。考慮併用荷爾蒙替代療法。 ■ 永久停用 nivolumab。
2、3 級腎上腺機能不全	■ 暫停用藥，直到不良反應降至 0-1 級。
4 級腎上腺機能不全	■ 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。 ■ 永久停用 nivolumab。
甲狀腺機能亢進	■ 可考慮使用抗甲狀腺藥物。
甲狀腺機能低下	■ 使用 levothyroxine，若較嚴重可考慮使用類固醇，
第一型糖尿病 嚴重高血糖，需住院使用胰島素控制	■ 使用胰島素控制血糖。 ■ 暫停用藥，直到不良反應降至 0-1 級。
第一型糖尿病 高血糖急症，需做緊急處置	■ 若發生糖尿病酮酸血症，給予輸液並校正離子異常，需維持鉀離子於 4-5 mEq/L，並密集監測。 ■ 胰島素給予 loading 0.1 U/kg，並接續 0.1 U/kg/hr 持續輸注。 ■ 永久停藥。(Ref: Diabetes Care 2009 Jul ; 32(7): 1335-1343.)

- 免疫相關的腎炎與腎功能失常: 發生率 1.2%，平均約開始用藥後 4.6 個月產生。0.3%病人發生後永久停藥。使用類固醇後約 48%的病人能完全緩解。

副作用	處理
2、3 級腎上腺機能不全	■ 給予相當於 0.5-1 mg/kg/day prednisone 的類固醇，並緩慢減量。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。 ■ 需暫停使用 nivolumab，直到不良反應降至 0-1 級。
4 級腎上腺機能不全	■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇。 ■ 永久停藥。

- 免疫相關皮膚毒性：發生率 9%，中位發生時間為 2.8 個月，最短於一日內即起紅疹。0.3%病人因紅疹而需永久停藥。使用類固醇後約 48%的病人能完全緩解。相關皮膚毒性包括紅疹、Stevens-Johnson syndrome (SJS)、及 toxic epidermal necrolysis (TEN)。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	處理
1 級紅疹或搔癢(體表面積 <10%)	■ 使用弱效的外用類固醇，或可合併使用口服抗組織胺藥物。
2 級紅疹或搔癢(體表面積 10%-30%)	■ 使用中效的外用類固醇，或可合併使用口服抗組織胺藥物。若經治療後仍未改善，考慮暫停用藥。
3 級紅疹(體表面積 >30%)	■ 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) 任一等級 SJS or TENS	■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇，並緩慢減量。 ■ 永久停藥。

- 免疫相關腦炎: 發生率 0.2%。中位發生時間為 7.2 個月，三位其中的兩位是異體感細胞移植後的病人

副作用	處理
新出現的腦炎，或神經學症狀異常，尚未排除是其它原因引起	■ 暫停用藥，直到不良反應降至 0-1 級。
已排除其他可能原因，很可能是 nivolumab 造成之腦炎	■ 永久停藥。 ■ 給予 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇，並緩慢減量。

註：Encephalitis 於 CTCAE 5.0 中並沒有明確定義分級

- 輸注反應: 60 分鐘內輸注反應發生率 6.4%，三級以上則小於 1%。減緩輸注速率能減少輸注反應的發生率，在一項研究中，輸注 60 分鐘與輸注 30 分鐘的組別，其輸注反應的發生率分別為 2.2%及 2.7%。

副作用	處理
輕微	■ 降低輸注速率。 ■ 給予症狀治療藥物。
臨床上嚴重，對於輸注反應症狀治療的藥物無反應，降低流速也無效。	■ 暫停用藥。 ■ 持續給予症狀治療藥物。

- 胚胎毒性: 在一則食蟹猴的動物實驗中，給予胚胎器官發育期中的母猴 nivolumab，會導致流產以及嬰兒提早死亡。
建議接受 nivolumab 治療的女性，若有受孕可能，需嚴格執行避孕直到停藥後 5 個月。
- 多發性骨髓瘤(multiple myeloma): 一篇隨機性分派試驗顯示，nivolumab 若並用 thalidomide analogue 及 dexamethasone 會增加死亡率。不建議使用 nivolumab 並用以上兩藥物於多發性骨髓瘤病人。
- 異體幹細胞移植後病人: 需注意急性移植物對抗宿主疾病(graft versus host disease, GvHD)，以及使用高劑量類固醇的虛弱反應及副作用

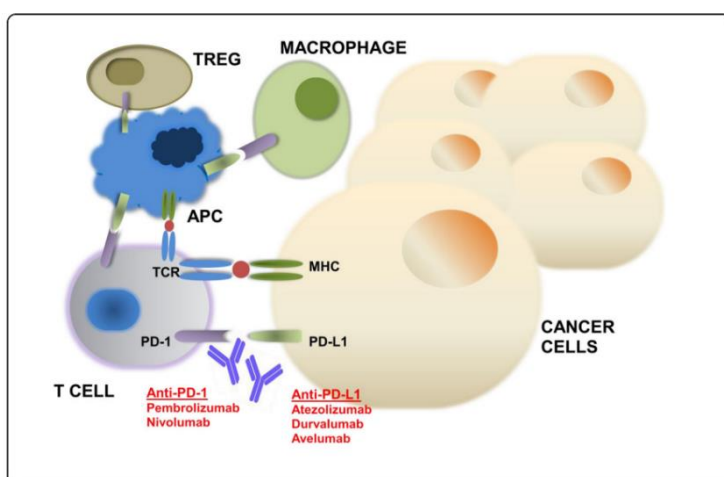
藥物交互作用

- 目前無 nivolumab 交互作用之藥物動力學試驗，以下交互作用為學理上推估之交互作用。
- 皮質性類固醇: 其免疫抑制性可能使 nivolumab 的藥效降低。若有類固醇的需要，需考慮調降類固醇劑量。
- Desmopressin: 可能增加低血鈉風險。

臨床監測項目

- 監控醫囑遵從性。
- 監測免疫相關毒性，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



B 細胞、T 細胞及巨噬細胞等免疫細胞上皆有 programmed cell death 1 (PD-1) 的表現，若接上 programmed death ligand 1 或 B7 family of ligands 會抑制 T 細胞的活化與分化訊息。特定的腫瘤細胞會透過

這種蛋白來躲避免疫偵查，並持續增長。

- 抗 PD-1 的單株抗體則能阻斷這項抑制訊號，使 T 細胞抗腫瘤細胞的功能恢復正常，而達到抗癌的效果。

Ref: J Immunother Cancer. 2018 Jan 23 ; 6(1):8.

Reference:

1. Product Information: OPDIVO(R) intravenous injection, nivolumab intravenous injection. Bristol-Myers Squibb Company (per FDA), Princeton, NJ, 2021.
2. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015 ; 372(4):320-330. doi:10.1056/NEJMoa1412082.
3. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med. 2017 ; 377(19):1824-1835. doi:10.1056/NEJMoa1709030.
4. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 ; 373(2):123-135. doi:10.1056/NEJMoa1504627.
5. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer [published correction appears in J Clin Oncol. 2019 Feb 10 ; 37(5):443]. J Clin Oncol. 2018 ; 36(28):2836-2844. doi:10.1200/JCO.2017.76.6212.
6. Product Information: OPDIVO(R) intravenous injection, nivolumab intravenous injection. Bristol-Myers Squibb Company (per FDA), Princeton, NJ, 2021.
7. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-

- Arm Phase II CheckMate 205 Trial [published correction appears in J Clin Oncol. 2018 Sep 10 ; 36(26):2748]. J Clin Oncol. 2018 ; 36(14):1428-1439. doi:10.1200/JCO.2017.76.0793.
8. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G Jr, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 ; 18(8):1104-1115. doi:10.1016/S1470-2045(17)30421-7.
 9. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 ; 18(3):312-322. doi:10.1016/S1470-2045(17)30065-7.
 10. 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.
 11. 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.
 12. Gong J, Chehrazi-Raffle A, Reddi S, Salgia R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. J Immunother Cancer. 2018 ; 6(1):8. Published 2018 Jan 23. doi:10.1186/s40425-018-0316-z

藥師小叮嚀

1. PD-1 / PD-L1 阻斷劑 (包括 Nivolumab) 解除免疫反應抑制作用，因而破壞了周邊免疫耐受，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 Nivolumab 安全使用是必要的。在接受 Nivolumab 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)
 - 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)
- 2.如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
- 3.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、右側腹部疼痛。
 - 尿量減少、血尿、腳踝腫脹。
 - 皮疹。
- 4.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協助緩解症狀。
- 5.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 5 個月期間應採有效避孕措施並避免哺乳。
- 6.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。
- 7.臨床監測: 肝功能、甲狀腺。