

保疾伏

OPDIVO (nivolumab) Injection 10mg/mL

衛部菌疫輸字第 001013 號

限由醫師使用

版本日期 2023-03-22

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Nivolumab是一種人類單株抗體，它能阻斷PD-1與其配體PD-L1和PD-L2之間的交互作用。Nivolumab是一種IgG4 kappa免疫球蛋白，經計算其分子質量約為146 kDa。在重組中國倉鼠卵巢(Chinese Hamster Ovary, CHO)細胞株表現。OPDIVO是一種無菌、不含防腐劑、無熱原、澄清至乳白色、無色至淺黃色的液體，可能含有少數顆粒物。OPDIVO靜脈輸注用注射液以單次使用小瓶提供。每毫升 OPDIVO溶液含有nivolumab 10 mg、mannitol (30 mg)、pentetic acid (0.008 mg)、polysorbate 80 (0.2 mg)、sodium chloride (2.92 mg)、sodium citrate dihydrate (5.88 mg)和注射用水USP。可能包含hydrochloric acid和/或sodium hydroxide以調節pH值至6。

1.2 賦形劑

mannitol、pentetic acid、polysorbate 80、sodium chloride、sodium citrate dihydrate和water for Injection。可能含有hydrochloric acid和/或sodium hydroxide。

1.3 劑型

注射劑

1.4 藥品外觀

注射液：20 mg/2 mL (10 mg/mL)、100 mg/10 mL (10 mg/mL) 和120 mg/12 mL (10 mg/mL)澄清至乳白色，無色至淺黃色溶液，以單次使用小瓶提供。

2 適應症

2.1 無法切除或轉移性黑色素瘤

- 單一療法或併用ipilimumab適用於治療無法切除或轉移性黑色素瘤病人。

2.2 黑色素瘤之輔助治療

- 適用於黑色素瘤侵犯至淋巴結或已轉移且曾進行完全切除性手術之病人的輔助治療。

2.3 可切除之非小細胞肺癌的術前輔助治療

- 併用含鉑化學治療適用於可切除(腫瘤 \geq 4公分或淋巴結陽性)且不具EGFR或ALK腫瘤基因異常之非小細胞肺癌(NSCLC)成年病人的術前輔助治療。

2.4 非小細胞肺癌

- 併用ipilimumab適用於帶有PD-L1 (\geq 1%)且不具EGFR或ALK腫瘤基因異常的轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)成年病人的第一線治療。
- 併用ipilimumab及2個週期含鉑化學治療適用於不具EGFR或ALK腫瘤基因異常的轉移性或復發性

非小細胞肺癌(NSCLC)成年病人的第一線治療。

- 併用carboplatin、paclitaxel及bevacizumab適用於不具EGFR或ALK腫瘤基因異常的轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌 (non-squamous NSCLC) 成年病人的第一線治療。
- 適用於接受含鉑化學治療時或之後疾病惡化的晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人，病人若具有EGFR或ALK腫瘤基因異常者，則須經EGFR或ALK抑制劑治療後出現疾病惡化現象。

2.5 惡性肋膜間皮瘤

- 併用ipilimumab適用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人的第一線治療。

2.6 腎細胞癌

- 併用ipilimumab可用於治療中度/重度風險(intermediate/poor-risk)先前未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。
- 併用cabozantinib適用於未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。
- 適用於先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。

2.7 頭頸部鱗狀細胞癌

- 適用於接受含鉑化學治療時或之後疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)病人。

2.8 典型何杰金氏淋巴瘤

- 適用於經下列方式治療後復發或惡化的典型何杰金氏淋巴瘤成人病人：
- 接受自體造血幹細胞移植(HSCT)與brentuximab vedotin，或
- 接受3種或3種以上全身性療法，包括自體造血幹細胞移植(HSCT)。

本項適應症係依據客觀反應率(objective response rate)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗證明確實達到臨床效益。

2.9 泌尿道上皮癌

- 適用於治療接受含鉑療法期間或之後惡化的局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌病人。
- 本項適應症係依據腫瘤反應率(tumor response rate)及治療反應持續時間(duration of response)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗證明確實達到臨床效益。
- 適用於在接受根治性切除術後，有高度復發風險的泌尿道上皮癌病人的輔助治療。

2.10 胃癌、胃食道癌或食道腺癌

- 併用fluoropyrimidine及含鉑化學治療適用於治療晚期或轉移性，且不具有HER2過度表現的胃癌或胃食道癌(Gastroesophageal Junction, GEJ)或食道腺癌的病人。
- 適用於治療先前經兩種或兩種以上化學治療的晚期或復發性胃癌或胃食道癌的病人。

2.11 肝細胞癌

- 併用ipilimumab適用於先前經sorafenib治療的肝細胞癌(HCC)病人

本項適應症係依據客觀反應率(objective response rate)及反應持續時間(duration of time)，獲得加速核准。此適應症仍須執行確認性試驗(confirmatory trial)以證明其臨床效益。

2.12 轉移性大腸直腸癌

- 單一藥物或併用ipilimumab適用於接受fluoropyrimidine、oxaliplatin和irinotecan治療後疾病惡化之具有高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌(CRC)成人病人。

本適應症係依據客觀反應率獲得加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

2.13 食道鱗狀細胞癌

- 併用含fluoropyrimidine及含鉑的化學治療適用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌(ESCC)病人的第一線治療。
- 併用ipilimumab適用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌(ESCC)病人的第一線治療。
- 適用於曾接受合併含鉑及fluoropyrimidine化學治療之後惡化的無法切除晚期或復發性食道鱗狀細胞癌(esophageal squamous cell carcinoma)病人。

2.14 食道癌或胃食道癌切除的輔助治療

- 適用於曾接受術前同步化學與放射治療(neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy)與手術完全切除，經病理檢查確認切除組織仍殘留腫瘤之食道癌或胃食道癌病人的輔助治療。

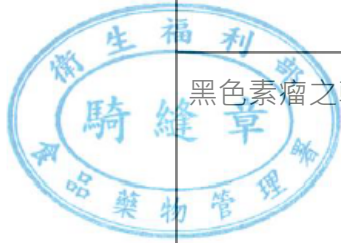
3 用法及用量

3.1 用法用量

OPDIVO單一藥物的建議劑量如表1所示。

表1：OPDIVO單一藥物的建議劑量

適應症	OPDIVO 建議劑量	治療持續時間
無法切除或轉移性黑色素瘤	3 mg/kg · 每2週一 次* 或 240 mg · 每2週一 次* 或 480 mg · 每4週一 次*	直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止
晚期非小細胞肺癌		
晚期腎細胞癌		
典型何杰金氏淋巴瘤		
頭頸部鱗狀細胞癌		
局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌		
無法切除晚期或復發性胃癌		
具有高度微衛星不穩定性(MSI-H) 或錯誤配對修復缺陷(dMMR) 的轉移性大腸直腸癌		
食道鱗狀細胞癌	240 mg · 每2週一 次* 或 480 mg · 每4週一 次*	直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止



黑色素瘤之輔助治療	3 mg/kg · 每2週一次* 或 240 mg · 每2週一次* 或 480 mg · 每4週一次*	直到疾病復發或出現無法接受的毒性為止，至多為期1年。
泌尿道上皮癌的輔助治療	240 mg · 每2週一次* 或 480 mg · 每4週一次*	
食道癌或胃食道癌切除的輔助治療	240 mg · 每2週一次* 或 480 mg · 每4週一次*	完成16週治療後，接著以480 mg每4週給藥一次，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止，總治療期間為1年。

*連續靜脈輸注30分鐘

OPDIVO與ipilimumab或其他治療藥物併用的建議劑量如表2所示。與OPDIVO併用的每種治療藥物之建議劑量(如適用)，請參考個別藥物的處方資訊。

表2：OPDIVO併用其他治療藥物的建議劑量

適應症	OPDIVO建議劑量	治療持續時間
無法切除或轉移性黑色素瘤	1 mg/kg · 每3週一次* 隨後同一天給予 ipilimumab 3 mg/kg*	併用ipilimumab最多4次劑量或出現無法接受的毒性為止，以較早發生者為準。
	3 mg/kg · 每2週一次*	併用治療完成4



	或 240 mg，每2週一次* 或 480 mg，每4週一次*	次劑量後，接著以單一藥物給藥，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。 Nivolumab單一療法之首次劑量應於nivolumab和ipilimumab併用治療最後一次劑量給藥後3週投予。
可切除之非小細胞肺癌的術前輔助治療	360 mg，每3週一次* 並於同一天給予含鉑化學治療，每3週一次	併用含鉑化學治療，共3個週期
PD-L1(≥1%) 轉移性或復發性非小細胞肺癌	3 mg/kg，每2週一次*隨後給予ipilimumab 1 mg/kg，每6週一次* 或 360 mg，每3週一次*隨後給予ipilimumab 1 mg/kg，每6週一次*	併用ipilimumab 直到疾病惡化、出現無法接受的毒性為止， 或若病人無疾病惡化則至多治療2年。
轉移性或復發性非小細胞肺癌	360 mg，每3週一次* 隨後給予 ipilimumab 1 mg/kg，每6週一次* 並依組織學給予含鉑雙藥化學治療，每3週一次	併用ipilimumab 直到疾病惡化、出現無法接受的毒性為止， 或若病人無疾病惡化則至多治療2年。
		依組織學給予含鉑雙藥化學治療，共2個週期
惡性肋膜間皮瘤	360 mg，每3週一次* 隨後給予ipilimumab 1 mg/kg，每6週一次* 或 3 mg/kg，每2週一次* 隨後給予ipilimumab 1 mg/kg，每6週一次*	併用ipilimumab 直到疾病惡化、出現無法接受的毒性為止， 或若病人無疾病惡化則至多治療2年。
轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌	360 mg，每3週一次*併用carboplatin、paclitaxel及bevacizumab，每3週一次	併用bevacizumab 直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。
		Carboplatin及paclitaxel至多治療6個週期
晚期腎細胞癌	3 mg/kg，每3週一次*	併用ipilimumab共4次劑量



	隨後同一天給予 ipilimumab 1 mg/kg*	
	OPDIVO 240 mg · 每2週一次* 併用cabozantinib 40 mg 每日口服一次(且不得與食物併服)	OPDIVO ：直到疾病惡化、出現無法接受的毒性為止，或至多治療2年。 Cabozantinib ：直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止
	3 mg/kg · 每2週一次* 或 240 mg · 每2週一次* 或 480 mg · 每4週一次*	併用治療完成4次劑量後，接著以單一藥物給藥，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。 Nivolumab單一療法之首次劑量應於nivolumab和ipilimumab併用治療最後一次劑量給藥後3週投予。
胃癌、胃食道癌或食道腺癌	360 mg · 每3週一次*隨後給予fluoropyrimidine及含鉑化學治療，每3週一次 或 240 mg · 每2週一次*隨後給予fluoropyrimidine及含鉑化學治療，每2週一次	直到疾病惡化、出現無法接受的毒性為止，或治療至多為期2年。
具有高度微衛星不穩定性 (MSI-H) 或錯誤配對修復缺陷 (dMMR) 的轉移性大腸直腸癌	3 mg/kg · 每3週一次* 隨後同一天給予 ipilimumab 1 mg/kg*	併用ipilimumab共4次劑量
	3 mg/kg · 每2週一次* 或 240 mg · 每2週一次* 或 480 mg · 每4週一次*	併用治療完成4次劑量後，接著以單一藥物給藥，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。
食道鱗狀細胞癌	240 mg · 每2週一次* 或 480 mg · 每4週一次* OPDIVO 併用含fluoropyrimidine及含鉑的化學治療	OPDIVO ：直到疾病惡化、出現無法接受的毒性為止，或至多治療2年。



		化學治療：直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止
	3 mg/kg，每2週一次* 或 360 mg，每3週一次* 併用ipilimumab 1 mg/kg，每6週一次*	併用ipilimumab 直到疾病惡化、出現無法接受的毒性為止， 或至多治療 2年。
肝細胞癌	1 mg/kg，每3週一次 (連續靜脈輸注30分鐘)隨後 給予ipilimumab 3 mg/kg 連續靜脈輸注30分鐘	併用ipilimumab 共4次劑量。
	240 mg，每2週一次 (連續靜脈輸注30分鐘)	併用治療完成4 次劑量後，接著以單一藥物給藥，直到疾病 惡化或出現無法接受的毒性為止。

*同一天連續靜脈輸注30分鐘

3.1.1 劑量調整

OPDIVO劑量調整的建議參閱表3。當OPDIVO併用ipilimumab，若OPDIVO暫停給藥，ipilimumab也應暫停給藥。請詳閱ipilimumab處方資訊的劑量調整之建議。請詳閱cabozantinib處方資訊的劑量調整之建議。

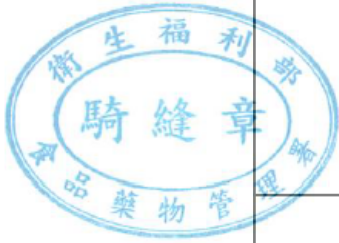
甲狀腺功能低下症或甲狀腺功能亢進症並無劑量調整之建議。

若病人出現輕度或中度輸注相關反應，應中斷或減緩輸注速率。

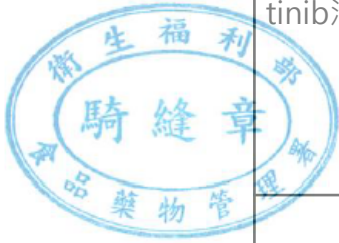
若病人出現嚴重或危及生命的輸注相關反應，應停用OPDIVO。

表3：OPDIVO劑量調整之建議

不良反應	嚴重度*	劑量調整
結腸炎	第2級腹瀉或結腸炎	暫時停用 ^a
	第3級腹瀉或結腸炎	單一療法時暫時停用 ^a
		併用ipilimumab 時永久停用
第4級腹瀉或結腸炎	永久停用	
肺炎 (Pneumonitis)	第2級肺炎	暫時停用 ^a
	第3或第4級肺炎	永久停用
肝炎/非肝癌 ^b	天門冬胺酸轉胺酶(AST)或丙胺酸轉胺酶	暫時停用 ^a



	(ALT)> 3倍至最多5倍的正常值上限(ULN) · 或總膽紅素> 1.5倍至最多3倍ULN	
	AST或ALT>5倍ULN · 或總膽紅素> 3倍ULN	永久停用
肝炎/肝癌 ^b	<ul style="list-style-type: none"> 若基期時AST/ALT於正常值內且增加至 > 3倍至5倍ULN 若基期時AST/ALT> 1倍至3倍ULN 且增加至5倍至10倍ULN 若基期時AST/ALT> 3倍至5倍ULN 且增加至8倍至10倍ULN 	暫時停用 ^c
	若AST或ALT增加至> 10倍ULN或總膽紅素> 3倍ULN	永久停用
腦下垂體炎 (Hypophysitis)	第2或第3級腦下垂體炎	暫時停用 ^a
	第4級腦下垂體炎	永久停用
腎上腺功能不全	第2級腎上腺功能不全	暫時停用 ^a
	第3或第4級腎上腺功能不全	永久停用
第I型糖尿病	第3級高血糖症	暫時停用 ^a
	第4級高血糖症	永久停用
腎炎及腎功能不全	血清肌酸酐> 1.5倍至最多6倍ULN	暫時停用 ^a
	血清肌酸酐> 6倍ULN	永久停用
皮膚	第3級皮疹或疑似史蒂芬強生症候群(SJS) 或毒性表皮溶解症(TEN)	暫時停用 ^a
	第4級皮疹或確診SJS或TEN	永久停用
腦炎	新發作之中度或重度神經性徵兆或症狀	暫時停用 ^a
	免疫媒介性腦炎	永久停用
肝臟酵素上升 接受OPDIVO 併用cabozan	ALT或AST> 正常值上限(ULN)的3倍但≤10倍ULN · 且同時總膽紅素<2倍ULN	暫時停用 ^d OPDIVO和 cabozantinib 直到不良反應恢復 ^e 至第



tinib治療		0至1級
	ALT或AST > 10倍ULN或 > 3倍ULN 且同時總膽紅素 ≥ 2倍ULN	應永久停用 ^d OPDIVO和 cabozantinib
其他	其他第3級不良反應	
	首次發生	暫時停用 ^a
	相同的第3級不良反應復發	永久停用
	危及生命或第4級不良反應	永久停用
	第3級心肌炎	永久停用
	需接受prednisone ≥ 10 mg/day 或等效藥物治療12週以上	永久停用
	第2或第3級不良反應持續12週或12週以上	永久停用

*毒性分級之依據為美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準4.0版(NCI CTCAE v4)。

^a當不良反應降至第0級或第1級，則可恢復治療。

^b 肝癌: 肝細胞癌。

^c 當AST/ALT降至基期則可恢復治療。

^d 當OPDIVO併用cabozantinib時，若OPDIVO暫時停用或永久停用，可考慮以皮質類固醇治療肝臟不良反應。

^e 測量值恢復正常後可考慮重新使用一種藥物或同時使用兩種藥物。若重新使用cabozantinib是否併用OPDIVO，請參閱cabozantinib仿單。

3.2 調製方式

應以肉眼檢查有無顆粒物質及變色的情形。OPDIVO為澄清至乳白色、無色至淺黃色溶液。若溶液呈混濁、變色，或內含些許半透明至白色類蛋白質顆粒以外的顆粒異物，請丟棄該藥瓶。請勿搖晃藥瓶。

製備

- 抽取所需的OPDIVO容積，並注入靜脈輸液袋內。
- 以0.9%氯化鈉注射液(USP)或5%葡萄糖注射液(USP)稀釋OPDIVO，製備成最終濃度為1 mg/mL至10 mg/mL的輸注液。
- 對於體重 ≥ 30 kg的病人給予固定劑量(flat-dose)的總體積不得超過150 mL而體重 < 30 kg的病人給予之總體積不得超過100 mL。
- 輕輕翻轉混合稀釋液。請勿振搖輸液袋。
- 部分使用或用完的OPDIVO藥瓶應予以丟棄。

輸注液的儲存方式

本品不含防腐劑。

製備後，以下列任一方式儲存OPDIVO輸注液：

- 從製備開始至輸注結束，置於室溫下的時間不得超過8小時。如果在製備後的8小時內未使用



，請丟棄稀釋液；或

- 從製備開始至輸注結束，冷藏於2°C-8°C (36°F-46°F)的時間不得超過24小時。如果在製備後的24小時內未使用，請丟棄稀釋液。

請勿冷凍。

給藥

透過含無菌、無熱原、低蛋白結合率過濾器(孔徑大小為0.2微米至1.2微米)的靜脈導管連續輸注30分鐘。

請勿以相同的靜脈導管同時輸注其他藥物。

輸注結束後應沖洗靜脈導管。

OPDIVO併用其他藥物的給藥方式如下：

- 併用ipilimumab：OPDIVO先給藥，隨後於同一天給予ipilimumab。
 - 併用化學治療時：OPDIVO先給藥，隨後於同一天給予化學治療。
 - 併用 ipilimumab和化學治療時，同一天應先給予OPDIVO接著給予 ipilimumab，最後再給予化學治療。
 - 併用fluoropyrimidine及含鉑化學治療：OPDIVO先給藥，隨後於同一天給予fluoropyrimidine及含鉑化學治療。
- 應使用個別的輸液袋和過濾器。

4 禁忌症

無相關禁忌症。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 免疫媒介性肺炎(Immue-Mediated Pneumonitis)

使用OPDIVO治療有可能造成免疫媒介性肺炎，其定義為需要以皮質類固醇治療、無明顯其他病因且曾通報死亡病例。

病人應以放射線影像監測肺炎徵兆並觀察肺炎症狀。中度(第2級)或更嚴重(第3-4級)肺炎應給予1-2 mg/kg/day prednisone或等效劑量之皮質類固醇治療，之後再逐漸降低劑量。重度(第3級)或危及生命(第4級)之肺炎應永久停用OPDIVO，中度(第2級)肺炎應暫時停用OPDIVO直到症狀緩解為止[請參閱用法用量 (第3.1節)]。

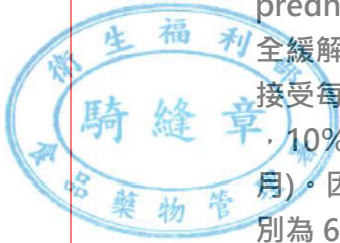
OPDIVO單一藥物治療

接受OPDIVO治療的病人中，有3.1% (61/1994)病人發生免疫媒介性肺炎，發病時間中位數為3.5個月(範圍：1天至22.3個月)。免疫媒介性肺炎造成1.1%病人永久停用OPDIVO及1.3%病人暫時停用OPDIVO。約89%發生肺炎的病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天40 mg prednisone或等效劑量)治療時間中位數為26天(範圍：1天至6個月)。67%病人在逐漸降低皮質類固醇劑量後症狀完全緩解，約8%病人重新給予OPDIVO治療後肺炎復發。

OPDIVO併用Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg併用Ipilimumab 3 mg/kg

接受每3週一次OPDIVO 1 mg/kg併用ipilimumab 3 mg/kg治療的黑色素瘤病人中，有6% (25/407)病人發生免疫媒介性肺炎，發病時間中位數為1.6個月(範圍：24天至10.1個月)。免疫媒介性肺炎造成病人永久停用或暫時停用OPDIVO併用ipilimumab治療的比例分別為2.2%及3.7%。約84%發生肺炎的病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天40 mg



prednisone或等效劑量)持續時間中位數為30天(範圍：5天至11.8個月)。68%病人症狀完全緩解，約13%病人重新給予OPDIVO併用ipilimumab治療後肺炎復發。

接受每3週一次OPDIVO 1 mg/kg 併用ipilimumab 3 mg/kg 治療的肝細胞癌病人中，10% (5/49)發生免疫媒介性肺炎。發病時間中位數為 8.3 個月(範圍：1.2 個月至 17.5 個月)。因免疫媒介性肺炎而導致病人永久停用或暫停OPDIVO併用ipilimumab治療的比例分別為 6.1% 及 4.1%。所有發生肺炎的病人都接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)，持續時間中位數為 23 天 (範圍：12 天至 1.4 個月)。60% 病人症狀完全緩解，1名病人在症狀緩解後重新給予治療，沒有發生復發。

OPDIVO 3 mg/kg併用Ipilimumab 1 mg/kg

接受每3週一次OPDIVO 3 mg/kg 併用 ipilimumab 1 mg/kg治療的腎細胞癌(RCC)和大腸直腸癌(CRC)病人中，分別有4.4% (24/547)和1.7% (2/119)病人發生免疫媒介性肺炎。發病時間中位數於RCC病人為2.6個月(範圍:8天至9.2個月)而於CRC病人則為1.9個月(範圍:27天至3個月)。

免疫媒介性肺炎造成RCC或CRC (n=666)病人中有1.8%病人永久停藥和1.7%病人暫時停用。所有肺炎病人接受全身性皮質類固醇治療，其中92%病人需接受高劑量皮質類固醇(至少每天40 mg prednisone或等效劑量)治療時間中位數為19天(範圍: 4天至3.2個月)。約8%病人除了高劑量皮質類固醇外需要額外使用infliximab治療。81%病人肺炎症狀完全緩解。

1名CRC病人重新給予OPDIVO併用ipilimumab治療後肺炎復發。

接受每2週一次OPDIVO 3 mg/kg 併用每6週一次ipilimumab 1 mg/kg治療的非小細胞肺癌(NSCLC)病人中，有8.7% (50/576)病人發生免疫媒介性肺炎，包括第4級(0.5%)、第3級(3.5%)及第2級(4.0%)的免疫媒介性肺炎。4名(0.7%)病人死於肺炎(pneumonitis)。持續時間中位數為1.5個月(範圍：5天至25⁺個月)。免疫媒介性肺炎造成5.2%病人永久停用OPDIVO併用ipilimumab和3.6%病人暫時停用OPDIVO併用ipilimumab。

100%(50/50)發生免疫媒介性肺炎的病人接受全身性皮質類固醇治療，之後再逐漸降低皮質類固醇劑量。72%病人肺炎獲得緩解。大約12.5%(2/16)病人於重新給予OPDIVO併用ipilimumab治療後肺炎復發。

接受每2週一次OPDIVO 3 mg/kg 併用每6週一次 ipilimumab 1 mg/kg治療的惡性肋膜間皮瘤病人其免疫媒介性肺炎之發生率及嚴重度於相似於非小細胞肺癌病人。

5.1.2 免疫媒介性結腸炎(Immune-Mediated Colitis)

使用OPDIVO治療有可能造成免疫媒介性結腸炎，其定義為需要以皮質類固醇治療且無明顯其他病因。

應監測病人結腸炎的徵兆及症狀。重度(第3級)或危及生命(第4級)之結腸炎應給予1-2 mg/kg/day prednisone或等效劑量之皮質類固醇治療，之後再逐漸降低皮質類固醇劑量。時間超過5天的中度(第2級)結腸炎應給予0.5-1 mg/kg/day prednisone或等效劑量之皮質類固醇治療，之後再逐漸降低皮質類固醇劑量；開始給予皮質類固醇治療後，若症狀惡化或無改善，則皮質類固醇的劑量可增加至1-2 mg/kg/day prednisone或等效劑量藥物。已有皮質類固醇抗藥性免疫媒介性結腸炎病人巨細胞病毒(Cytomegalovirus, CMV)感染/再活化的報告。在皮質類固醇抗藥性結腸炎情況下，考慮重複進行感染性檢查以排除其他病因。若排除其他原因，應在皮質類固醇抗藥性免疫媒介性的結腸炎中，考慮在皮質類固醇治療中添加其他免疫性抑制劑，或考慮取代皮質類固醇治療。

發生中度或重度(第2或第3級)結腸炎應暫時停用OPDIVO。發生危及生命(第4級)結腸炎或OPDIVO重新給藥後結腸炎復發者，應永久停用OPDIVO [請參閱用法用量 (第3.1節)]。

當併用ipilimumab時，中度(第2級)結腸炎應暫時停用OPDIVO及ipilimumab。重度或危及生命(第3或第4級)結腸炎或結腸炎復發者應永久停用OPDIVO及ipilimumab[請參閱用法用量(第3.1節)]。

OPDIVO單一藥物治療

接受OPDIVO治療的病人中，有2.9% (58/1994)病人發生免疫媒介性結腸炎，發病時間中位數為5.3個月(範圍：2天至20.9個月)。免疫媒介性結腸炎造成0.7%病人永久停用OPDIVO及1%病人暫時停用OPDIVO。約91%發生結腸炎的病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天40 mg prednisone或等效劑量)治療時間中位數為23天(範圍：1天至9.3個月)。4名病人除了高劑量皮質類固醇外需要額外使用infliximab治療。74%病人症狀完全緩解，約16%病人重新給予OPDIVO治療後結腸炎復發。

OPDIVO併用Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg併用Ipilimumab 3 mg/kg

接受每3週一次OPDIVO 1 mg/kg併用ipilimumab 3 mg/kg治療的黑色素瘤病人中，有26% (107/407)病人發生免疫媒介性結腸炎，包括3名致死案例，發病時間中位數為1.6個月(範圍：3天至15.2個月)。免疫媒介性結腸炎造成病人永久停用或暫時停用OPDIVO併用ipilimumab治療的比例分別為16%及7%。約96%發生結腸炎的病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天40 mg prednisone或等效劑量)持續時間中位數為1.1個月(範圍：1天至12個月)。約23%病人除了高劑量皮質類固醇外需要額外使用infliximab治療。75%病人症狀完全緩解，約28%病人重新給予OPDIVO併用ipilimumab治療後結腸炎復發。

接受每3週一次OPDIVO 1 mg/kg 併用ipilimumab 3 mg/kg治療的肝細胞癌病人中，10% (5/49)發生免疫媒介性結腸炎。發病時間中位數為2個月(範圍：1.1個月至19個月)。因免疫媒介性結腸炎而導致病人永久停用或暫停治療的比例分別為4.1%及6.1%。60%發生結腸炎的病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天40 mg prednisone或等效劑量)，持續時間中位數為15天(範圍：9天至1.1個月)。有80%病人症狀完全緩解，在重新給予治療後沒有病人結腸炎復發。

OPDIVO 3 mg/kg併用Ipilimumab 1 mg/kg

接受每3週一次OPDIVO 3 mg/kg 併用 ipilimumab 1 mg/kg治療的腎細胞癌(RCC)和大腸直腸癌(CRC)病人中，分別有10% (52/547)和7% (8/119)病人發生免疫媒介性結腸炎。發病時間中位數於RCC病人為1.7個月(範圍:2天至19.2個月)而於轉移性CRC病人則為2.4個月(範圍：22天至5.2個月)。

免疫媒介性結腸炎造成RCC或CRC (n=666)病人中有3.2%病人永久停藥和3.9%病人暫時停用。所有結腸炎病人接受全身性皮質類固醇治療，其中80%病人需接受高劑量皮質類固醇(至少每天40 mg prednisone或等效劑量)治療時間中位數為21天(範圍: 1天至27個月)。約23%免疫媒介性結腸炎病人除了高劑量皮質類固醇外需要額外使用infliximab治療。88%病人症狀完全緩解。2名RCC病人重新給予OPDIVO併用ipilimumab治療後結腸炎復發。

5.1.3 免疫媒介性肝炎(Immune-Mediated Hepatitis)

使用OPDIVO治療有可能造成免疫媒介性肝炎，其定義為需要以皮質類固醇治療且無明顯其他病因。治療前及治療期間應定期監測病人是否有肝功能檢測異常。伴隨或未伴隨總膽紅素合併上升的重度(第3級)或危及生命(第4級)轉胺酶上升應給予1至2 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇治療，之後再逐漸降低劑量。中度(第2級)轉胺酶上升應給予0.5至1 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇治療。

無肝細胞癌之病人：中度(第2級)之免疫媒介性肝炎應暫時停用OPDIVO，嚴重(第3級)或危



及生命(第4級)之免疫媒介性肝炎應永久停用OPDIVO [請參閱用法用量 (第3.1節)]。

有肝細胞癌之病人：依據免疫媒介性肝炎嚴重程度及表3所描述之基期AST和ALT量永久停用、暫時停用或持續接受OPDIVO [請參閱用法用量 (第3.1節)]。此外應給予1至2 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇治療，當OPDIVO因免疫媒介性肝炎而暫時停用或永久停用後再逐漸降低皮質類固醇劑量。

OPDIVO單一藥物治療

接受OPDIVO治療的病人中，有1.8% (35/1994)病人發生免疫媒介性肝炎，發病時間中位數為3.3個月(範圍：6天至9個月)。免疫媒介性肝炎造成0.7%病人永久停用OPDIVO及1%病人暫時停用OPDIVO。全部有肝炎的病人皆接受高劑量皮質類固醇治療(至少40 mg prednisone或等效劑量)治療時間中位數為23天(範圍：1天至2個月)。2名病人除了高劑量皮質類固醇外需要額外使用麥考酚酸(mycophenolic acid)治療。74%病人症狀完全緩解，約29%病人重新給予OPDIVO治療後肝炎復發。

OPDIVO併用Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg併用Ipilimumab 3 mg/kg

接受每3週一次OPDIVO 1 mg/kg併用ipilimumab 3 mg/kg治療的黑色素瘤病人中，有13% (51/407)病人發生免疫媒介性肝炎，發病時間中位數為2.1個月(範圍：15天至11個月)。免疫媒介性肝炎造成病人永久停用或暫時停用OPDIVO併用ipilimumab治療的比例分別為6%及5%。約92%發生肝炎的病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天40 mg prednisone或等效劑量)持續時間中位數為1.1個月(範圍：1天至13.2個月)。75%病人症狀完全緩解，約11%病人重新給予OPDIVO併用ipilimumab治療後肝炎復發。

接受每3週一次OPDIVO 1 mg/kg 併用ipilimumab 3 mg/kg治療的肝細胞癌病人中，20% (10/49)發生免疫媒介性肝炎。發病時間中位數為 1.3 個月(範圍：22 天至 4.1 個月)。因免疫媒介性肝炎而導致病人永久停用或暫停治療的比例分別為 6.1% 及 14.3%。70% 發生肝炎的病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)，持續時間中位數為 14 天(範圍：3 天至 34 個月)。70% 病人症狀完全緩解，4名病人在緩解後重新給予治療，皆沒有發生肝炎復發。

OPDIVO 3 mg/kg併用Ipilimumab 1 mg/kg

接受每3週一次OPDIVO 3 mg/kg 併用 ipilimumab 1 mg/kg治療的腎細胞癌(RCC)和大腸直腸癌(CRC)病人中，分別有7% (38/547)和8% (10/119)病人發生免疫媒介性肝炎。發病時間中位數於RCC病人為2個月(範圍:14天至26.8個月)而於CRC病人則為2.2個月(範圍：22天至10.5個月)。

免疫媒介性肝炎造成RCC或CRC (n=666)病人中有3.6%病人永久停藥和3.5%病人暫時停用。所有肝炎病人接受全身性皮質類固醇治療，其中94%病人需接受高劑量皮質類固醇(至少每天40 mg prednisone或等效劑量)治療時間中位數為1個月(範圍: 1天至7個月)。約19%免疫媒介性肝炎病人除了高劑量皮質類固醇外需要額外使用麥考酚酸治療。83%病人症狀完全緩解。重新給予OPDIVO併用ipilimumab治療後無病人復發肝炎。

OPDIVO併用Cabozantinib

OPDIVO併用cabozantinib有可能導致肝毒性，其第3級和第4級ALT和AST增加的發生率高於單獨使用OPDIVO時。開始治療之前及整個治療期間皆應定期監測肝臟酵素。相對於單獨使用OPDIVO，應考慮更頻繁地監測肝臟酵素。對肝臟酵素升高者，應中斷OPDIVO和cabozantinib治療，並視需要考慮使用皮質類固醇[請參閱用法用量 (第3.1節)]。

使用OPDIVO和cabozantinib合併療法時，病人有11%曾出現第3級和第4級ALT或AST增加[請參閱不良反應(第6.1節)]。在83位曾出現ALT或AST上升>正常值上限的3倍(2級以上

)病人中，有23位(28%)接受皮質類固醇治療；有74位(89%)緩解至0-1級。在原發生2級以上ALT或AST上升的44名病人在重新接受OPDIVO (n=11) 或 cabozantinib (n=9) 單方療法或同時接受兩種藥物 (n=24) 後，發生2級以上ALT或AST上升的復發的病人中，分別有2位接受OPDIVO單方療法、2位接受cabozantinib單方療法與7位同時接受兩種藥物。

5.1.4 免疫媒介性內分泌病變(Immune-Mediated Endocrinopathies)

腦下垂體炎(Hypophysitis)

使用OPDIVO治療有可能造成腦下垂體炎。應監測病人腦下垂體炎的徵兆及症狀。中度(第2級)或更嚴重之腦下垂體炎應依臨床徵狀給予荷爾蒙替代療法及1 mg/kg/day prednisone或等效劑量之皮質類固醇治療，之後再逐漸降低皮質類固醇劑量。中度(第2級)或重度(第3級)腦下垂體炎應暫時停用OPDIVO，危及生命(第4級)之腦下垂體炎應永久停用OPDIVO [請參閱用法用量(第3.1節)]。

OPDIVO單一藥物治療

接受OPDIVO單一藥物治療的病人中，有0.6% (12/1994)病人發生腦下垂體炎，發病時間中位數為4.9個月(範圍：1.4至11個月)。腦下垂體炎造成0.1%病人永久停用OPDIVO及0.2%病人暫時停用OPDIVO。約67%發生腦下垂體炎的病人接受荷爾蒙替代療法及33%病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天40 mg prednisone或等效劑量)持續時間中位數為14天(範圍：5至26天)。

OPDIVO併用Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg併用Ipilimumab 3 mg/kg

接受每3週一次OPDIVO 1 mg/kg併用ipilimumab 3 mg/kg 治療的黑色素瘤病人中，有9% (36/407)病人發生腦下垂體炎，發病時間中位數為2.7個月(範圍：27天至5.5個月)。腦下垂體炎造成病人永久停用或暫時停用OPDIVO併用ipilimumab治療的比例分別為1.0%及3.9%。約75%發生腦下垂體炎的病人接受荷爾蒙替代療法及56%病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天40 mg prednisone或等效劑量)持續時間中位數為19天(範圍：1天至2.0個月)。

接受每3週一次OPDIVO 1 mg/kg 併用ipilimumab 3 mg/kg治療的肝細胞癌病人中，4% (2/49)發生腦垂腺炎。發病時間中位數為3.7個月(範圍：3個月至4.3個月)。因腦垂腺炎而導致病人暫停治療的比例為2%。一名發生腦垂腺炎的病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天40 mg prednisone 或等效劑量)，持續6天。

OPDIVO 3 mg/kg併用Ipilimumab 1 mg/kg

接受每3週一次OPDIVO 3 mg/kg 併用 ipilimumab 1 mg/kg治療的腎細胞癌(RCC)和大腸直腸癌(CRC)病人中，分別有4.6% (25/547)和3.4% (4/119)病人發生腦下垂體炎。發病時間中位數於RCC病人為2.8個月(範圍：1.3個月至7.3個月)而於CRC病人則為3.7個月(範圍：2.8至5.5個月)。

腦下垂體炎造成RCC或CRC (n=666)病人中有1.2%病人永久停藥和2.6%病人暫時停藥。約72%腦下垂體炎病人接受荷爾蒙替代療法及55%病人接受高劑量皮質類固醇(至少每天40 mg prednisone或等效劑量)治療時間中位數為13天(範圍：1天至1.6個月)。

腎上腺功能不全(Adrenal Insufficiency)

使用OPDIVO治療有可能造成腎上腺功能不全。應監測病人腎上腺功能不全的徵兆及症狀。重度(第3級)或危及生命(第4級)之腎上腺功能不全應給予1-2 mg/kg/day prednisone或等效劑量之皮質類固醇治療，之後再逐漸降低劑量。中度(第2級)腎上腺功能不全應暫時停用OPDIVO，重度(第3級)或危及生命(第4級)之腎上腺功能不全應永久停用OPDIVO [請參閱用

法用量(第3.1節)]。

OPDIVO單一藥物治療

接受OPDIVO單一藥物治療的病人中，有1% (20/1994)病人發生腎上腺功能不全，發病時間中位數為4.3個月(範圍：15天至21個月)。腎上腺功能不全造成0.1%病人永久停用

OPDIVO，0.5%病人暫時停用OPDIVO。約85%有腎上腺功能不全的病人接受荷爾蒙替代療法及25%病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天40 mg prednisone或等效劑量)持續時間中位數為11天(範圍：1天至1個月)。

OPDIVO併用Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg併用Ipilimumab 3 mg/kg

接受每3週一次OPDIVO 1 mg/kg併用ipilimumab 3 mg/kg治療的黑色素瘤病人中，有5% (21/407)病人發生腎上腺功能不全，發病時間中位數為3.0個月(範圍：21天至9.4個月)。腎上腺功能不全造成病人永久停用或暫時停用OPDIVO併用ipilimumab治療的比例分別為0.5%及1.7%。約57%發生腎上腺功能不全的病人接受荷爾蒙替代療法及33%病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天40 mg prednisone或等效劑量)持續時間中位數為9天(範圍：1天至2.7個月)。

接受每3週一次OPDIVO 1 mg/kg 併用ipilimumab 3 mg/kg治療的肝細胞癌病人中，18% (9/49)發生腎上腺功能不全。發病時間中位數為 2.8 個月(範圍：1.4 個月至 8 個月)。因腎上腺功能不全而導致病人暫停治療的比例為 4%。一名發生腎上腺功能不全的病人接受高劑量皮質類固醇治療 (至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)，持續 1.2 個月。22% 病人症狀完全緩解。

OPDIVO 3 mg/kg併用Ipilimumab 1 mg/kg

接受每3週一次OPDIVO 3 mg/kg 併用 ipilimumab 1 mg/kg治療的腎細胞癌(RCC)和大腸直腸癌(CRC)病人中，分別有7% (41/547)和5.9% (7/119)病人發生腎上腺功能不全。發病時間中位數於RCC病人為3.4個月(範圍: 2.0個月至22.3個月)而於CRC病人則為3.7個月(範圍：2.5至13.4個月)。

腎上腺功能不全造成RCC或CRC (n=666)病人中有1.2%病人永久停藥和2.6%病人暫時停藥。約94%腎上腺功能不全病人接受荷爾蒙替代療法及27%病人接受高劑量皮質類固醇(至少每天40 mg prednisone或等效劑量)治療時間中位數為12天(範圍: 2天至5.6個月)。

OPDIVO併用Cabozantinib

使用OPDIVO和cabozantinib合併療法時可能導致原發性或繼發性腎上腺功能不全。對於2級以上腎上腺功能不全，初始症狀治療包括依臨床指示之賀爾蒙替代療法。視疾病嚴重度，考慮暫停使用cabozantinib或OPDIVO任一藥物或兩種藥物。

使用OPDIVO和cabozantinib合併療法時，有4.7%(15/320)腎細胞癌病人曾出現腎上腺功能不全，其中包括第3級(2.2%)與第2級(1.9%)不良反應。晚期腎細胞癌病人因腎上腺功能不全停用OPDIVO與cabozantinib合併療法中，有0.9% 病人永遠停用，2.8%病人暫停使用。出現腎上腺功能不全病人中，約有80% (12/15)接受賀爾蒙替代療法，包括全身性皮質類固醇。此15位病人中，有27% (n=4)恢復正常。其中9位因腎上腺功能不全暫停使用

OPDIVO與cabozantinib合併療法病人中，有6位症狀改善後重新使用合併療法，這些病人(n=6)皆有接受賀爾蒙替代療法，重新使用合併療法後，有2人發生腎上腺功能不全復發。

甲狀腺功能低下症(Hypothyroidism)及甲狀腺功能亢進症(Hyperthyroidism)

使用OPDIVO治療有可能造成自體免疫甲狀腺疾病。治療前及治療期間應定期監測病人的甲狀腺功能。甲狀腺功能低下症可給予荷爾蒙替代療法。甲狀腺功能亢進症則使用藥物控制。

甲狀腺功能低下症或甲狀腺功能亢進症皆無調整OPDIVO劑量之建議。

OPDIVO單一藥物治療

接受OPDIVO單一藥物治療的病人中，有9% (171/1994)病人發生甲狀腺功能低下症或甲狀腺炎導致的甲狀腺功能低下，發病時間中位數為2.9個月(範圍：1天至16.6個月)。約79%發生甲狀腺功能低下症的病人接受levothyroxine治療，4%病人同時也需要接受皮質類固醇治療。35%病人症狀緩解。

接受OPDIVO單一藥物治療的病人中，有2.7% (54/1994)病人發生甲狀腺功能亢進症，發病時間中位數為1.5個月(範圍：1天至14.2個月)。約26%發生甲狀腺功能亢進症的病人接受methimazole治療，9%接受carbimazole治療，4%接受propylthiouracil治療，9%接受皮質類固醇治療。76%病人症狀緩解。

OPDIVO併用Ipilimumab**OPDIVO 1 mg/kg併用Ipilimumab 3 mg/kg**

接受每3週一次OPDIVO 1 mg/kg併用ipilimumab 3 mg/kg治療的黑色素瘤病人中，有22% (89/407)病人發生甲狀腺功能低下症或甲狀腺炎導致的甲狀腺功能低下，發病時間中位數為2.1個月(範圍：1天至10.1個月)。約73%發生甲狀腺功能低下症或甲狀腺炎的病人接受levothyroxine治療。45%病人症狀緩解。

接受OPDIVO併用ipilimumab治療的黑色素瘤病人中，有8% (34/407)病人發生甲狀腺功能亢進症，發病時間中位數為23天(範圍：3天至3.7個月)。約29%發生甲狀腺功能亢進症的病人接受methimazole治療及24%接受carbimazole治療。94%病人症狀緩解。

接受每3週一次OPDIVO 1 mg/kg 併用ipilimumab 3 mg/kg治療的肝細胞癌病人中，22% (11/49)發生甲狀腺功能低下或發生甲狀腺炎導致甲狀腺功能低下。發病時間中位數為3.3 個月(範圍：1.4 個月至16.2個月)。46% 病人症狀完全緩解。

接受每3週一次OPDIVO 1 mg/kg 併用ipilimumab 3 mg/kg治療的肝細胞癌病人中，10% (5/49)發生甲狀腺功能亢進。發病時間中位數為1.4 個月(範圍：1.4 個月至 2.8 個月)。80%病人症狀完全緩解。

OPDIVO 3 mg/kg併用Ipilimumab 1 mg/kg

接受每3週一次OPDIVO 3 mg/kg 併用 ipilimumab 1 mg/kg治療的腎細胞癌(RCC)和大腸直腸癌(CRC)病人中，分別有22% (119/547)和15% (18/119)病人發生甲狀腺功能低下症或甲狀腺炎導致的甲狀腺功能低下。發病時間中位數於RCC病人為2.2個月(範圍: 1天至21.4個月)而於CRC病人則為2.3個月(範圍：22天至9.8個月)。137名發生甲狀腺功能低下症的RCC或CRC病人中，約81% RCC病人及78% CRC病人接受levothyroxine治療。

接受每3週一次OPDIVO 3 mg/kg 併用 ipilimumab 1 mg/kg治療的腎細胞癌(RCC)和大腸直腸癌(CRC)病人中，分別有12% (66/547)病人和12% (14/119)病人發生甲狀腺功能亢進症。發病時間中位數於RCC病人為1.4個月(範圍: 6天至14.2個月)而於CRC病人則為1.1個月(範圍：21天至5.4個月)。80名發生甲狀腺功能亢進症的RCC或CRC病人中，約15%病人接受methimazole治療及2%病人接受carbimazole治療。

第1型糖尿病(Type 1 Diabetes Mellitus)

使用OPDIVO治療有可能造成第1型糖尿病。應監測高血糖。重度(第3級)高血糖症應暫時停用OPDIVO至代謝達到控制為止。危及生命(第4級)之高血糖症應永久停用OPDIVO。[請參閱用法用量(第3.1節)]。

OPDIVO單一藥物治療

接受OPDIVO單一藥物治療的病人中，有0.9% (17/1994)病人發生糖尿病，包括2名糖尿病酮酸中毒的案例，發病時間中位數為4.4個月(範圍：15天至22個月)。

OPDIVO併用Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg併用Ipilimumab 3 mg/kg

接受每3週一次OPDIVO 1 mg/kg併用ipilimumab 3 mg/kg治療的黑色素瘤病人中，有1.5% (6/407) 病人發生糖尿病，發病時間中位數為2.5個月(範圍：1.3至4.4個月)。1名病人發生糖尿病後暫時停用OPDIVO併用ipilimumab治療，第2名病人發生糖尿病後，永久停用OPDIVO併用ipilimumab治療。

OPDIVO 3 mg/kg併用Ipilimumab 1 mg/kg

接受每3週一次OPDIVO 3 mg/kg 併用ipilimumab 1 mg/kg治療的腎細胞癌(RCC)病人中，有2.7%(15/547)病人發生糖尿病。發病時間中位數為3.2個月(範圍：19天至16.8個月)。發生糖尿病的病人中，33%病人暫時停藥，和20%病人永久停藥。

5.1.5 免疫媒介性腎炎和腎功能不全(Immune-Mediated Nephritis and Renal Dysfunction)

使用OPDIVO治療有可能發生定義為需要以皮質類固醇治療且無明顯其他病因之腎功能不全或肌酸酐 \geq 第2級升高的免疫媒介性腎炎。治療前及治療期間應定期監測病人是否有血清肌酸酐濃度上升。危及生命(第4級)血清肌酸酐增加應給予1-2 mg/kg/day prednisone或等效劑量之皮質類固醇治療，之後再逐漸降低皮質類固醇劑量。中度(第2級)或重度(第3級)血清肌酸酐增加應暫時停用OPDIVO且給予0.5-1 mg/kg/day prednisone或等效劑量之皮質類固醇治療，若情況惡化或無改善，皮質類固醇劑量可增加至1-2 mg/kg/day prednisone或等效劑量藥物。

中度(第2級)或重度(第3級)血清肌酸酐增加應暫時停用OPDIVO，危及生命(第4級)之血清肌酸酐增加應永久停用OPDIVO [請參閱用法用量(第3.1節)]。

OPDIVO單一藥物治療

接受OPDIVO單一藥物治療的病人中，有1.2% (23/1994)病人發生免疫媒介性腎炎和腎功能不全，發病時間中位數為4.6個月(範圍：23天至12.3個月)。免疫媒介性腎炎和腎功能不全造成0.3%病人永久停用OPDIVO，0.8%病人暫時停用OPDIVO。全部病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天40 mg prednisone或等效劑量)持續時間中位數為21天(範圍：1天至15.4個月)。48%病人症狀完全緩解，重新給予OPDIVO治療後沒有病人復發腎炎或腎功能不全。

OPDIVO併用Ipilimumab**OPDIVO 1 mg/kg併用Ipilimumab 3 mg/kg**

接受每3週一次OPDIVO 1 mg/kg併用ipilimumab 3 mg/kg治療的黑色素瘤病人中，有2.2%(9/407)病人發生免疫媒介性腎炎和腎功能不全，發病時間中位數為2.7個月(範圍：9天至7.9個月)。免疫媒介性腎炎和腎功能不全造成病人永久停用或暫時停用OPDIVO併用ipilimumab治療的比例分別為0.7%及0.5%。約67%病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天40 mg prednisone或等效劑量)持續時間中位數為13.5天(範圍：1天至1.1個月)。全部病人症狀皆完全緩解，2名病人在恢復OPDIVO併用ipilimumab治療後沒有復發腎炎或腎功能不全。

OPDIVO 3 mg/kg併用Ipilimumab 1 mg/kg

接受每3週一次OPDIVO 3 mg/kg 併用ipilimumab 1 mg/kg治療的腎細胞癌(RCC)和大腸直腸癌(CRC)病人中，分別有4.6% (25/547)和1.7% (2/119)病人發生免疫媒介性腎炎和腎功能不全。此27名病人之發病時間中位數為3個月(範圍：1天至13.2個月)。

免疫媒介性腎炎和腎功能不全造成RCC或CRC (n=666)病人中有1.2%病人永久停藥和2.3%病人暫時停用。約78%發生免疫媒介性腎炎和腎功能不全病人接受高劑量皮質類固醇(至少每天40 mg prednisone或等效劑量)治療時間中位數為17天(範圍：1天至6個月)。

63%病人症狀完全緩解。16名RCC病人中有1名病人重新給予OPDIVO併用ipilimumab治療後復發腎炎或腎功能不全。

5.1.6 免疫媒介性皮膚不良反應(Immune-Mediated Skin Adverse Reactions)

使用OPDIVO治療有可能發生免疫媒介性皮疹，包括史蒂芬強生症候群(SJS)及毒性表皮溶解症(TEN)，曾有致死病例。出現SJS或TEN之徵兆及症狀時，應暫時停用OPDIVO，並將病人轉介至專科進行評估及治療。若確診為SJS或TEN，應永久停用OPDIVO [請參閱用法用量(第3.1)節]。

重度(第3級)或危及生命(第4級)之免疫媒介性皮疹應給予1-2 mg/kg/day prednisone或等效劑量之皮質類固醇治療，之後再逐漸降低劑量。重度(第3級)皮疹應暫時停用OPDIVO，危及生命(第4級)之皮疹應永久停用OPDIVO。

OPDIVO單一藥物治療

接受OPDIVO單一藥物治療的病人中，有9% (171/1994)病人發生免疫媒介性皮疹，發病時間中位數為2.8個月(範圍：<1天至25.8個月)。免疫媒介性皮疹造成0.3%病人永久停用OPDIVO，0.8%病人暫時停用OPDIVO。約16%發生皮疹的病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天40 mg prednisone或等效劑量)持續時間中位數為12天(範圍：1天至8.9個月)，85%病人接受局部皮質類固醇治療。48%病人症狀完全緩解。皮疹症狀緩解後，1.4%恢復OPDIVO治療的病人皮疹復發。

OPDIVO併用Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg併用Ipilimumab 3 mg/kg

接受每3週一次OPDIVO 1 mg/kg併用ipilimumab 3 mg/kg治療的黑色素瘤病人中，有22.6% (92/407)病人發生免疫媒介性皮疹，發病時間中位數為18天(範圍：1天至9.7個月)，免疫媒介性皮疹造成病人永久停用或暫時停用OPDIVO併用ipilimumab治療的比例分別為0.5%及3.9%。約17%發生皮疹的病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天40 mg prednisone或等效劑量)持續時間中位數為14天(範圍：2天至4.7個月)。47%病人症狀完全緩解。症狀緩解後，恢復OPDIVO併用ipilimumab治療的病人中約6%出現皮疹復發。

接受每3週一次OPDIVO 1 mg/kg 併用ipilimumab 3 mg/kg治療的肝細胞癌病人中，35% (17/49)發生免疫媒介性皮疹。發病時間中位數為15天(範圍：6天至3.1個月)。因免疫媒介性皮疹而導致病人暫停治療的比例為6.1%。12%發生皮疹的病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天40 mg prednisone 或等效劑量)，持續時間中位數為8天(範圍：1天至15天)。65%病人症狀完全緩解，2名病人在緩解後重新給予治療，皆沒有發生皮疹復發。

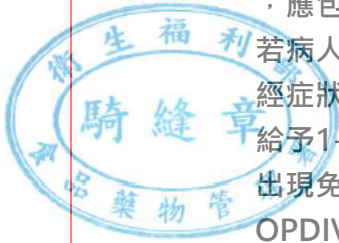
OPDIVO 3 mg/kg併用Ipilimumab 1 mg/kg

接受每3週一次OPDIVO 3 mg/kg 併用 ipilimumab 1 mg/kg治療的腎細胞癌(RCC)和大腸直腸癌(CRC)病人中，分別有16% (90/547)和14% (17/119)病人發生免疫媒介性皮疹。發病時間中位數於RCC病人為1.5個月(範圍: 1天至20.9個月)而於CRC病人則為26天(範圍：5天至9.8個月)。

免疫媒介性皮疹造成RCC或CRC (n=666)病人中有0.5%病人永久停用OPDIVO併用ipilimumab而有2.6%病人暫時停藥。所有發生免疫媒介性皮疹病人接受全身性皮質類固醇治療，其中19%病人接受高劑量皮質類固醇(至少每天40 mg prednisone或等效劑量)治療時間中位數為22天(範圍: 1天至23個月)。有66%病人症狀完全緩解。重新給予OPDIVO併用ipilimumab治療後約3% (3/98)病人復發免疫媒介性皮疹。

5.1.7 免疫媒介性腦炎(Immune-Mediated Encephalitis)

使用OPDIVO治療有可能發生無明顯其他病因的免疫媒介性腦炎。應評估病人的神經學症狀



，應包括(但不限於)諮詢神經專科醫師、進行腦部磁振造影(MRI)及腰椎穿刺。

若病人有新發生的中度至重度神經學徵兆或症狀，且評估排除感染或其他造成中度至重度神經症狀惡化的病因，應暫時停用OPDIVO。若排除其他病因，發生免疫媒介性腦炎的病人應給予1-2 mg/kg/day prednisone或等效劑量之皮質類固醇治療，之後再逐漸降低劑量。若出現免疫媒介性腦炎，應永久停用OPDIVO [請參閱用法用量(第3.1節)]。

OPDIVO單一藥物治療

接受OPDIVO單一藥物治療的病人中，有0.2% (3/1994)病人發生腦炎。1名病人在曝藥後7.2個月，儘管已停止使用OPDIVO和給予皮質類固醇治療，仍發生致死性邊葉腦炎。另外2名病人在異體造血幹細胞移植(HSCT)後發生腦炎[請參閱警語及注意事項(第5.1.10節)]。

OPDIVO併用Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg併用Ipilimumab 3 mg/kg

1名黑色素瘤病人(0.2%)在接受每3週一次OPDIVO 1 mg/kg併用Ipilimumab 3 mg/kg曝藥1.7個月後發生腦炎。

OPDIVO 3 mg/kg併用Ipilimumab 1 mg/kg

腎細胞癌(RCC)病人中有1名(0.2%)在曝藥約4個月後而大腸直腸癌(CRC)病人中有1名(0.8%)病人在曝藥15天後發生腦炎。這名CRC病人接受infliximab和高劑量皮質類固醇治療(至少每天40 mg prednisone或等效劑量)。

5.1.8 其他免疫媒介性不良反應

OPDIVO治療可能會發生其他具臨床意義及潛在致命的免疫媒介性不良反應。OPDIVO治療停藥後仍可能會出現免疫媒介性不良反應。對於任何疑似免疫媒介性不良反應，應排除其他病因。依據不良反應的嚴重度，永久或暫時停用OPDIVO，給予高劑量皮質類固醇治療，以及在適當時開始使用荷爾蒙替代療法。當改善至第1級或第0級時，皮質類固醇就可以開始降低劑量並持續減量為期至少1個月。依事件嚴重度，在皮質類固醇減量完成後，可考慮重新使用OPDIVO [請參閱用法用量(第3.1節)]。

在OPDIVO作為單一藥物或併用Ipilimumab治療的臨床試驗中，下列具臨床意義的免疫媒介性不良反應在(普通報死亡病例)OPDIVO治療的病人中的發生率小於1.0%：心肌炎、橫紋肌溶解症、肌炎、葡萄膜炎、虹膜炎、胰臟炎、臉部及外展神經輕癱(paresis)、髓鞘脫失(demyelination)、風濕性多發性肌痛、自體免疫神經病變、急性多發性神經炎(Guillain-Barre syndrome)、腦下垂體功能低下症、全身發炎反應症候群、胃炎、十二指腸炎、類肉瘤病(sarcoidosis)、組織細胞壞死性淋巴炎(菊地氏病)(Kikuchi lymphadenitis)、運動功能障礙、血管炎、再生不良性貧血、心包膜炎、肌無力症、噬血球性淋巴組織球增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis)及自體免疫溶血性貧血。

若葡萄膜炎與其他免疫媒介性不良反應合併發生時，視為類原田氏症(Vogt-Koyanagi-Harada-like syndrome)，接受OPDIVO或OPDIVO併用Ipilimumab病人中曾觀察到，且可能需要接受全身性類固醇治療以降低永久性視力喪失之風險。

5.1.9 輸注相關反應(Infusion-Related Reactions)

臨床試驗中接受OPDIVO治療之病人，其嚴重輸注相關反應的發生率小於1.0%。發生嚴重或危及生命之輸注相關反應的病人應停用OPDIVO。發生輕度或中度輸注相關反應的病人，可中斷或減緩輸注速率[請參閱用法用量(第3.1節)]。

OPDIVO單一藥物治療

接受OPDIVO靜脈輸注60分鐘治療的病人中，有6.4% (127/1994)病人發生輸注相關反應。於一項評估更快輸液速度的藥物動力學和安全性的研究中，病人接受60分鐘或30分鐘靜脈

輸注OPDIVO，病人出現輸注相關反應發生率分別為2.2% (8/368)及2.7% (10/369)。此外，分別有0.5% (2/368) 及1.4% (5/369)於輸注後48小時內發生不良反應並導致延後給藥、暫時或永久停用OPDIVO。

OPDIVO併用Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg併用Ipilimumab 3 mg/kg

接受每3週一次OPDIVO 1 mg/kg併用ipilimumab 3 mg/kg治療的黑色素瘤及肝細胞癌病人中，分別有2.5% (10/407)和8%(4/49)病人發生輸注相關反應。

OPDIVO 3 mg/kg併用Ipilimumab 1 mg/kg

接受每3週一次OPDIVO 3 mg/kg 併用 ipilimumab 1 mg/kg治療的腎細胞癌(RCC)和大腸直腸癌(CRC)病人中，分別有5.1% (28/547)和4.2% (5/119)病人發生輸注相關反應。接受每2週一次OPDIVO 3 mg/kg 併用每6週一次 ipilimumab 1 mg/kg治療的惡性肋膜間皮瘤病人中，有12% (37/300)病人發生輸注相關反應。

5.1.10 OPDIVO治療後之異體造血幹細胞移植(HSCT)併發症

在PD-1受體阻斷抗體治療前或後接受異體造血幹細胞移植(HSCT)之病人曾發生致死或其他嚴重併發症。移植相關併發症包括超急性移植物抗宿主疾病(GVHD)、急性GVHD、慢性GVHD、接受低強度前置處理後之肝靜脈栓塞疾病(VOD)，及需要接受類固醇治療之發熱性症候群(未確認感染原因) [請參閱不良反應(第8.1節)]。儘管在PD-1阻斷和異體HSCT中間有介入性治療，仍可能發生這些併發症。

應密集追蹤病人移植相關併發症的症狀並迅速介入治療。應考慮於異體HSCT之前或之後接受PD-1受體阻斷抗體治療的益處與風險。

5.1.11 胚胎毒性

根據作用機轉和動物試驗資料，對孕婦投予OPDIVO可能會對胎兒造成傷害。在動物生殖研究中，馬來猴(*cynomolgus monkey*)從胎兒器官形成開始到生產期間投予nivolumab，導致流產和早產胎兒死亡的情形增加。應告知孕婦本品對胎兒的潛在風險。具生育能力的女性病人，在接受OPDIVO治療期間應採用高度有效的避孕措施，在使用最後一劑OPDIVO之後亦應繼續避孕至少5個月 [請參閱特殊族群之使用(第6.1、6.3節)]。

5.1.12 腫瘤出血

有可能發生腫瘤出血，此與腫瘤消退/壞死有關。

在試驗ONO-4538-24/BMS CA209473 (一項以食道癌病人為對象的第3期、隨機、開放性試驗)中，接受OPDIVO 240 mg每2週給藥一次的192名病人有3名(1.6%)發生腫瘤出血。

5.1.13 患有多發性骨髓瘤的病人在使用thalidomide衍生物和dexamethasone治療的過程中加入OPDIVO會使其死亡率上升

PD-1或PD-L1抑制性抗體未核准於併用thalidomide衍生物和dexamethasone。

在多發性骨髓瘤病人的隨機臨床試驗中，使用PD-1抑制性抗體(包含OPDIVO)與thalidomide衍生物和dexamethasone併用會增加死亡率(PD-1或PD-L1抑制性抗體未核准此種併用方式)。不建議於對照性臨床試驗之外使用PD-1或PD-L1抑制性抗體併用thalidomide衍生物和dexamethasone治療多發性骨髓瘤病人。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

根據其作用機轉和動物試驗資料，當對孕婦投予OPDIVO，可能會對胎兒造成傷害[請參閱作用機轉(10.1)]。在動物生殖研究中，對馬來猴從器官形成開始到生產期間投予nivolumab，導致流產和早產胎兒死亡情形增加[請參閱臨床前安全性資料(10.3)]。已知人類IgG4會通過胎盤障壁，nivolumab亦為一種免疫球蛋白G4 (IgG4)；因此，nivolumab可能會從母體傳遞到發育中的胎兒。OPDIVO對第二及第三孕期的影響可能較大。目前尚無可說明此藥物相關風險的人類研究資料。應告知孕婦本品對胎兒的潛在風險。

目前不清楚對適用族群之重大先天缺陷和流產的背景風險；不過，在美國一般族群中，臨床上確認懷孕的背景風險分別是重大先天缺陷為2%-4%，以及流產為15%-20%。

資料**動物資料**

PD-1/ PD-L1途徑的一項核心作用為透過維持母體對胎兒的免疫耐受性來持續孕期。已在懷孕鼠模型證明，阻斷PD-L1信號會破壞對胎兒的耐受性並導致流產的增加。從器官形成開始到生產期間，對猴子每週投予兩次nivolumab (其曝藥量比接受nivolumab 3 mg/kg臨床劑量所觀察到之曝藥量高出9至42倍[根據血中濃度時間曲線下面積，AUC])，以評估nivolumab對產前和產後發育的影響。投予nivolumab會導致非劑量相關的自然流產和新生兒死亡增加。根據其作用機轉，胎兒暴露於nivolumab可能會使免疫調節性異常或正常免疫反應改變的風險增加，在PD-1基因剔除小鼠中曾發生免疫調節性異常。接受nivolumab治療的馬來猴存活子代中 (32隻中有18隻相較於未給藥組16隻有11隻)，產後6個月期間並未出現明顯畸形且未對神經行為、免疫學和臨床病理學參數造成影響。

6.2 哺乳**風險摘要**

目前不清楚OPDIVO是否會分泌至人體乳汁中。由於許多藥物(包括抗體)會分泌至人體乳汁中，且因為OPDIVO對接受哺乳的嬰兒可能造成嚴重不良反應，建議孕婦在接受OPDIVO治療期間停止哺乳。

6.3 有生育能力的女性與男性**避孕**

根據作用機轉，對孕婦投予OPDIVO可能會對胎兒造成傷害[請參閱特殊族群之使用 (第8.1節)]。建議具生育能力的女性病人，在接受OPDIVO治療期間應採用高度有效的避孕措施，在使用最後一劑OPDIVO之後亦應繼續避孕至少5個月。

6.4 小兒

OPDIVO的安全性和療效尚未建立於年齡小於18歲的兒童病人。

6.5 老年人

試驗CA209017、CA209057、CA209066、CA209025及CA209067中隨機分配接受OPDIVO單一藥物治療的1359名病人，39%病人為65歲(含)以上及9%病人為75歲(含)以上。在這些試驗中，年長病人與年輕病人在整體安全性和療效上並無差異。

在試驗CA209275(轉移性或晚期泌尿道上皮癌)中，55%病人為65歲(含)以上及14%病人為75歲(含)以上。在此試驗中，年長病人與年輕病人在安全性和療效上並無整體差異。

在試驗CA209274(泌尿道上皮癌的輔助治療)中，56%病人為65歲(含)以上及19%病人為75歲(含)以上。在此試驗中，年長病人與年輕病人在安全性和療效上並無整體差異。

在試驗CA209238(黑色素瘤之輔助治療)中，26%病人為65歲(含)以上及3%病人為75歲(含)以上

。在此試驗中，年長病人與年輕病人在安全性或療效上並無整體差異。

在試驗CA209577(食道癌或胃食道癌之輔助治療)中，36%病人為65歲(含)以上及5%病人為75歲(含)以上。在此試驗中，年長病人(65歲(含)以上)與年輕病人間並無整體安全性或療效差異的報導。

試驗CA209037、CA209205、CA209039、CA209141及CA209142並未納入充足65歲(含)以上的病人數以判斷是否與年輕病人反應有所差異。

試驗CA209067中隨機分配接受OPDIVO併用ipilimumab治療的314名病人中，41%病人為65歲(含)以上及11%病人為75歲(含)以上。在此試驗中，年長病人與年輕病人在安全性和療效上並無整體差異。

試驗CA209214(腎細胞癌)中隨機分配接受nivolumab 3 mg/kg和ipilimumab 1 mg/kg併用治療的550名病人中，38%病人為65歲(含)以上及8%病人為75歲(含)以上。在年長病人與年輕病人間並無整體安全性差異的報導。在中度或重度風險之年長病人並無整體療效差異的報導。

試驗CA209040中接受OPDIVO 1 mg/kg併用ipilimumab 3 mg/kg治療的49名肝細胞癌病人中，29%病人為65歲以上未滿75歲及8%病人為75歲(含)以上。OPDIVO併用ipilimumab臨床試驗並未納入充足65歲(含)以上的肝細胞癌病人數以判斷是否與年輕病人反應有所差異。

試驗CA209816中隨機分配接受每3週一次OPDIVO 360 mg併用含鉑雙藥化療共3個週期的179名病人中，48%病人為65歲(含)以上及6%病人為75歲(含)以上。在此試驗中，65歲(含)以上年長病人與65歲以下年輕病人間並無整體安全性或療效差異的報導。

試驗CA209227(非小細胞肺癌)中隨機分配接受每2週一次OPDIVO 3 mg/kg併用每6週一次ipilimumab 1 mg/kg治療的576名病人中，48%病人為65歲(含)以上及10%病人為75歲(含)以上。在年長病人與年輕病人間並無整體安全性差異的報導。然而與全體受試者相比，75歲以上受試者有較高比例因不良反應而退出治療(全體受試者18%；75歲以上受試者29%)。在CA209227主要療效分析群體(PD-L1 \geq 1%)，隨機分配以每2週一次OPDIVO 3 mg/kg 併用每6週一次ipilimumab 1 mg/kg治療的396名病人中，199名未滿65歲病人的整體存活率風險比為0.70 (95%信賴區間：0.55, 0.89)，197名65歲以上病人的整體存活率風險比則為0.91 (95%信賴區間：0.72, 1.15) [請參閱臨床試驗資料(第12.3節)]。

試驗CA2099LA(非小細胞肺癌)中隨機分配接受每3週一次OPDIVO 360 mg併用每6週一次ipilimumab 1 mg/kg及每3週一次含鉑雙藥化療(2個週期)的361名病人中，51%病人為65歲(含)以上及10%病人為75歲(含)以上。在年長病人與年輕病人間並無整體安全性差異的報導。然而與全體受試者相比，75歲以上受試者有較高比例因不良反應而退出治療(全體受試者24%；75歲以上受試者43%)。僅接受化學治療的75歲以上病人因不良反應導致的停藥率為16%，而整體僅接受化學治療病人因不良反應導致的停藥率則為13%。根據一項針對試驗CA2099LA中361位隨機分配接受OPDIVO併用ipilimumab與含鉑雙藥化療的整體存活期更新分析結果，176名未滿65歲病人的整體存活期風險比為0.61 (95%信賴區間：0.47, 0.80)，185名65歲以上病人的整體存活期風險比則為0.73 (95%信賴區間：0.56, 0.95)。

試驗CA209743(惡性肋膜間皮瘤)中隨機分配每2週一次接受OPDIVO 3 mg/kg和每6週一次ipilimumab 1 mg/kg併用治療的303名病人中，77%病人為65歲(含)以上及26%病人為75歲(含)以上。在年長病人與年輕病人間並無整體安全性差異的報導；然而，和所有接受OPDIVO和ipilimumab 併用治療的病人相比(分別為54%和28%)，75歲(含)以上的病人發生嚴重不良反應和因不良反應而停藥的發生率較高(分別為68%和35%)。75歲(含)以上的病人接受化學治療不良反應發生率為34%因不良反應而停藥的發生率為26%，而所有病人則分別為28%和19%。隨機接受OPDIVO併用ipilimumab病人中，71名65歲以下病人整體存活風險比為0.76 (95%CI: 0.52, 1.11)，232名65歲(含)以上病人整體存活風險比為0.74 (95%CI: 0.59, 0.93)。

試驗CA209649(胃癌、胃食道癌或食道腺癌)中隨機分配接受每2週一次OPDIVO 240 mg或每3週一次OPDIVO 360 mg且併用fluoropyrimidine和含鉑化學治療的1581名病人中，39%病人為65歲(含)以上及10%病人為75歲(含)以上。在年長病人與年輕病人間並無整體安全性差異的報導。

在試驗CA2099ER(腎細胞癌)中隨機分配至OPDIVO和cabozantinib組的320名病人中，41%為65歲以上、9%為75歲以上。整體而言，老年病人和年輕病人的安全性狀況並無差異。

試驗CA209648 (食道鱗狀細胞癌)中隨機分配接受每2週一次OPDIVO 240 mg併用含fluoropyrimidine及含鉑化學治療的321名病人中，48%病人為65歲(含)以上及10%病人為75歲(含)以上。在年長病人與年輕病人間並無整體安全性差異的報導。

試驗CA209648(食道鱗狀細胞癌)中接受每2週一次OPDIVO 3 mg/kg併用每6週一次ipilimumab 1 mg/kg治療的325名病人中，43%病人為65歲(含)以上及7%病人為75歲(含)以上。在年長病人與年輕病人間並無整體安全性差異的報導。然而與全體受試者相比，75歲以上受試者有較高比例因不良反應而停用OPDIVO併用ipilimumab治療(全體受試者23%；75歲以上受試者38%)。接受化學治療的75歲(含)以上病人因不良反應導致的停藥率為33%，而接受化學治療的全體病人停藥率則為23%。相較於僅接受化學治療的病人，185名未滿65歲病人的整體存活期危險比為0.92 (95% CI: 0.72, 1.18)，140名65歲(含)以上病人的整體存活期危險比為0.63 (95% CI: 0.47, 0.84)。

6.6 肝功能不全

根據群體藥物動力學分析，對輕度或中度肝功能不全病人並無劑量調整之建議。目前尚未針對重度肝功能不全的病人進行OPDIVO的研究[請參閱藥效藥理特性(第10.2節)]。

6.7 腎功能不全

根據群體藥物動力學分析，對腎功能不全病人並無劑量調整之建議[請參閱藥效藥理特性(第10.2節)]。

7 交互作用

尚未正式進行OPDIVO的藥物動力學藥物交互作用研究。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列不良反應在其他章節中有更詳細的說明：

- 免疫媒介性肺炎[請參閱警語及注意事項(第5.1.1節)]
- 免疫媒介性結腸炎[請參閱警語及注意事項(第5.1.2節)]
- 免疫媒介性肝炎[請參閱警語及注意事項(第5.1.3節)]
- 免疫媒介性內分泌病變[請參閱警語及注意事項(第5.1.4節)]
- 免疫媒介性腎炎和腎功能不全[請參閱警語及注意事項(第5.1.5節)]
- 免疫媒介性皮膚不良反應[請參閱警語及注意事項(第5.1.6節)]
- 免疫媒介性腦炎[請參閱警語及注意事項(第5.1.7節)]
- 其他免疫媒介性不良反應[請參閱警語及注意事項(第5.1.8節)]
- 輸注相關反應 [請參閱警語及注意事項(第5.1.9節)]
- OPDIVO治療後之異體造血幹細胞移植(HSCT)併發症[請參閱警語及注意事項(第5.1.10節)]
- 腫瘤出血[請參閱警語及注意事項(第5.1.12節)]

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在廣泛不同的條件下進行，因此某種藥物在臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率，並無法與另一種藥物在臨床試驗中的不良反應發生率直接進行比較，亦可能無法反映實際臨床所觀察到的不良反應發生率。

在警語及注意事項一節中的資料反映納入接受OPDIVO單一藥物治療的1994名受試者(試驗CA209037、CA209066、CA209067、CA209017、CA209057、CA209025、CA209205及CA209039)，或OPDIVO單一藥物治療的非小細胞肺癌單臂試驗(n=117)；接受OPDIVO 1 mg/kg 併用Ipilimumab 3 mg/kg治療的313名受試者(試驗CA209067)，試驗CA209040(n=49)或另一隨機試驗(n=94)；及接受OPDIVO 3 mg/kg併用Ipilimumab 1 mg/kg治療的666名受試者(試驗CA209214或CA209142)；及接受每2週一次OPDIVO 3 mg/kg併用每6週一次Ipilimumab 1 mg/kg治療的300名受試者(試驗CA209743)；及接受每2週一次OPDIVO 3 mg/kg併用每6週一次ipilimumab 1 mg/kg治療的576名受試者(試驗CA290227)；及接受OPDIVO 240 mg併用cabozantinib 40 mg治療的320名受試者(試驗CA2099ER)。

無法切除或轉移性黑色素瘤

曾經接受治療的轉移性黑色素瘤

OPDIVO單一藥物治療的安全性已於試驗CA209037(一項隨機分配、開放性試驗，對象為370名患有無法切除或轉移性黑色素瘤之病人，每2週一次接受OPDIVO 3 mg/kg治療(268名)，或接受試驗主持人選擇之化學治療(102名) [每3週一次接受dacarbazine 1000 mg/m²，或每3週一次carboplatin AUC 6併用每3週一次paclitaxel 175 mg/m²])中進行評估[請參閱臨床試驗資料(第12.1節)]。接受OPDIVO治療者的曝藥時間中位數為5.3個月(範圍：1天至13.8⁺個月)，而接受化學治療者的曝藥時間中位數為2個月(範圍：1天至9.6⁺個月)。在此項進行中的試驗，24%的病人接受OPDIVO治療超過6個月，3%的病人接受OPDIVO治療超過1年。

在試驗CA209037中，病人於接受ipilimumab以及BRAF抑制劑(若為BRAF V600突變陽性)治療經證實出現疾病惡化。該試驗排除具有以下病況的病人：自體免疫疾病、曾發生ipilimumab相關的第4級不良反應(內分泌病變除外)或發生ipilimumab相關第3級不良反應且在事件起始後12週內尚未緩解或未獲適當控制、病人的病況需要長期使用全身性皮質類固醇 (> 10 mg/day prednisone或等效劑量藥物)或其他免疫抑制劑治療、B型肝炎或C型肝炎檢測結果呈陽性，以及曾感染過人類免疫缺陷病毒(HIV)。

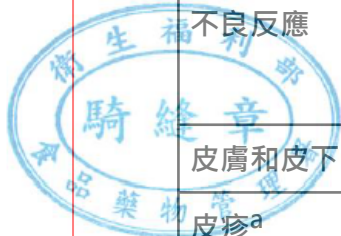
OPDIVO組和化學治療組的試驗族群特性相似：66%為男性、年齡中位數為59.5歲、98%為白人、基期的美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態分數為0分(59%)或1分(41%)、74%罹患M1c分期疾病、73%罹患皮膚黑色素瘤、11%罹患黏膜黑色素瘤、73%曾接受兩種(含)以上的療法以治療晚期或轉移性疾病，以及18%出現腦轉移。OPDIVO組中有較多病人在基期時出現乳酸脫氫酶(LDH)升高(51%相較於38%)。

因不良反應停用OPDIVO的病人比例占9%。接受OPDIVO治療的病人有26%因不良反應而延後給藥。接受OPDIVO治療者的嚴重不良反應發生率為41%。接受OPDIVO治療者的第3和第4級不良反應發生率為42%。接受OPDIVO治療者最常見的第3和第4級不良反應(發生率為2%至<5%)包括腹痛、低血鈉症、AST增加及脂肪酶增加。

表4 彙整試驗CA209037中發生在至少10%接受OPDIVO治療者的不良反應。最常見的不良反應(病人的發生率至少為20%)為皮疹。

表4：發生在≥10%接受OPDIVO治療的病人，且發生率高於化學治療組的特定不良反應(組間差異≥5%[全部級別]或≥2%[第3-4級]) (試驗CA209037)

	OPDIVO (268名)	化學治療 (102名)



不良反應	全部級別	第3-4級	全部級別	第3-4級
	病人百分比(%)			
皮膚和皮下組織異常				
皮疹 ^a	21	0.4	7	0
搔癢	19	0	3.9	0
呼吸道、胸部和縱膈異常				
咳嗽	17	0	6	0
感染				
上呼吸道感染 ^b	11	0	2.0	0
全身性異常與用藥部位狀況				
周邊水腫	10	0	5	0
<p>毒性分級之依據為NCI CTCAE v4。</p> <p>^a 皮疹為一總稱，其中包括斑丘疹、紅斑性皮炎、搔癢性皮炎、瀰泡性皮炎、斑疹、丘疹狀皮炎、膿疱性皮炎、水泡性皮炎及痊瘡性皮膚炎。</p> <p>^b 上呼吸道感染為一總稱，其中包括鼻炎、咽炎和鼻咽炎。</p>				

試驗CA209037中接受OPDIVO治療者其發生率少於10%的其他臨床重要不良反應：

心臟異常：心室性心律不整

眼部異常：虹膜睫狀體炎

全身性異常與用藥部位狀況：輸注相關反應

各項檢查：澱粉酶增加、脂肪酶增加

神經系統異常：頭暈、周邊與感覺神經病變

皮膚和皮下組織異常：剝落性皮膚炎、多形性紅斑、白斑病、乾癬。

表5：發生在 $\geq 10\%$ 接受OPDIVO治療的病人，且發生率高於化學治療組的實驗室檢測值異常(從基期起發生惡化，組間差異 $\geq 5\%$ [全部級別]或 $\geq 2\%$ [第3-4級]) (試驗CA209037)

實驗室檢測值異常	實驗室檢測值從基期起發生惡化之病人百分比 ^a			
	OPDIVO		化學治療	
	全部級別	第3-4級	全部級別	第3-4級
AST增加	28	2.4	12	1.0
鹼性磷酸酶增加	22	2.4	13	1.1
低血鈉症	25	5	18	1.1
ALT增加	16	1.6	5	0
高血鉀症	15	2.0	6	0

^a每項檢測的發生率乃根據可同時提供基期和至少一項試驗期間實驗室測量值的病人人數：OPDIVO組(範圍：252至256名病人)和化學治療組(範圍：94至96名病人)。

過去未曾接受治療的轉移性黑色素瘤

試驗CA209066

在試驗CA209066，一項隨機分配、雙盲、活性藥物對照試驗，對象為411名患有無法切除或轉移性BRAF V600野生型(wild-type)黑色素瘤且沒有接受過治療的病人，接受每2週一次OPDIVO 3 mg/kg治療(206名)，或接受每3週一次dacarbazine 1000 mg/m²治療(205名)[請參閱臨床試驗資料(第12.1節)]，也進行過OPDIVO的安全性評估。接受OPDIVO治療的病人，曝藥時間中位數為6.5個月(範圍：1天至16.6個月)。在這項試驗中，47%病人使用OPDIVO超過6個月，12%病人使用OPDIVO長達一年以上。

這項試驗排除有自體免疫疾病和需要長期全身性皮質類固醇(> 10 mg/day prednisone或等效劑量藥物)或其他免疫抑制藥物治療的病人。

OPDIVO組及dacarbazine組的試驗族群特性：59%為男性，年齡中位數為65歲，99.5%為白人，61%罹患M1c分期疾病，74%罹患皮膚黑色素瘤，11%罹患黏膜黑色素瘤，4%出現腦部轉移和37%在基期時有LDH升高。在OPDIVO組有更多ECOG體能狀態分數為0分的病人(71%相較於59%)。

因不良反應導致有7%的病人永久停用OPDIVO，有26%的病人暫時停用OPDIVO；在大多數停用OPDIVO的病人中並無單一型態的不良反應發生。接受OPDIVO治療病人的嚴重不良反應發生率為36%。接受OPDIVO治療病人的第3和第4級不良反應發生率為41%。接受OPDIVO治療病人最常見的第3和第4級不良反應(發生率至少為2%)為丙麩氨轉胺酶(gamma-glutamyltransferase)上升(3.9%)和腹瀉(3.4%)。

表6彙整發生在10%以上接受OPDIVO治療病人的特定不良反應。最常見的不良反應(病人的發生率至少為20%，且發生率高於dacarbazine治療組)為疲倦、肌肉骨骼疼痛、皮疹和搔癢症。

表6：發生在≥10%接受OPDIVO治療的病人，且發生率高於Dacarbazine組的不良反應(組間差異≥5%[全部級別]或≥2%[第3-4級]) (試驗CA209066)

不良反應	OPDIVO (206名)		Dacarbazine (205名)	
	所有級別	第3-4級	所有級別	第3-4級
	病人百分比(%)			
全身性異常與用藥部位狀況				
疲倦	49	1.9	39	3.4
水腫 ^a	12	1.5	4.9	0
肌肉骨骼與結締組織異常				
肌肉骨骼疼痛 ^b	32	2.9	25	2.4
皮膚和皮下組織異常				
皮疹 ^c	28	1.5	12	0

搔癢	23	0.5	12	0
紅斑	10	0	2.9	0
白斑症	11	0	0.5	0
感染				
上呼吸道感染 ^d	17	0	6	0

毒性分級之依據為NCI CTCAE v4。

a 包括眼眶周圍水腫、臉部水腫、全身性水腫、重力性水腫、局部性水腫、周邊水腫、肺水腫和淋巴水腫。

b 包括背痛、骨頭痛、胸部肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼不舒服、肌痛、脖子痛、肢端痛、下巴痛和脊椎痛。

c 包括斑丘疹、紅斑性皮炎、搔癢性皮炎、瀰泡性皮炎、斑疹、丘疹狀皮炎、膿胞性皮炎、水泡性皮炎、皮膚炎、過敏性皮膚炎、剝落性皮炎、痤瘡性皮炎、藥疹和皮膚反應。

d 包括鼻炎、病毒性鼻炎、咽炎和鼻咽炎。

在試驗CA209066中，發生在少於10%接受OPDIVO治療病人其他臨床上重要的不良反應為：
神經系統疾病：周邊神經病變

表7：發生在 $\geq 10\%$ 接受OPDIVO治療的病人，且發生率高於Dacarbazine治療組的實驗室檢測值異常(從基期起發生惡化，組間差異 $\geq 5\%$ [全部級別]或 $\geq 2\%$ [第3-4級]) (試驗CA209066)

實驗室檢測值異常	實驗室檢測值從基期起發生惡化之病人百分比 ^a			
	OPDIVO		Dacarbazine	
	所有級別	第3~4級	所有級別	第3~4級
ALT增加	25	3.0	19	0.5
AST增加	24	3.6	19	0.5
鹼性磷酸酶增加	21	2.6	14	1.6
膽紅素增加	13	3.1	6	0

^a每一項檢測發生率乃根據可同時提供基期和至少一項試驗期間實驗室測量值的病人人數而得：
在OPDIVO組(範圍：194至197名病人)和dacarbazine組(範圍：186至193名病人)。

試驗CA209067

OPDIVO併用ipilimumab或以單一藥物治療的安全性已在試驗CA209067進行評估，這是一項隨機分配(1:1:1)、雙盲試驗，試驗對象為937名先前未曾接受治療、無法切除或轉移性黑色素瘤病人[請參閱臨床試驗資料(第12.1節)]。這項試驗排除有自體免疫疾病、需要全身性皮質類固醇治療(> 10 mg prednisone/day或等效藥物)或試驗開始前14天內需要其他免疫抑制藥物、B型肝炎或C型肝炎檢驗結果陽性、或患有HIV的病人。

病人隨機分配接受：

- 每3週以60分鐘時間靜脈輸注OPDIVO 1 mg/kg併用ipilimumab 3 mg/kg持續4次劑量，接著每2週以60分鐘時間靜脈輸注OPDIVO 3 mg/kg單一藥物(OPDIVO併用ipilimumab治療組；n=313)，或

- 每2週以60分鐘時間靜脈輸注OPDIVO 3 mg/kg (OPDIVO治療組；n=313) · 或
- 每3週靜脈輸注ipilimumab 3 mg/kg持續最多4次劑量(ipilimumab治療組；n=311)。

OPDIVO曝藥時間中位數在OPDIVO併用ipilimumab治療組為2.8個月(範圍：1天至36.4個月)而在OPDIVO治療組為6.6個月(範圍：1天至36.0個月)。在OPDIVO併用ipilimumab治療組，有39%病人接受OPDIVO治療超過6個月，30%病人接受OPDIVO治療超過1年。在OPDIVO治療組，有53%病人接受OPDIVO治療超過6個月，40%病人接受OPDIVO治療超過1年。

試驗族群的特性為：65%男性、年齡中位數61歲、97%白人、基期ECOG體能狀態0 (73%)或1 (27%)、93%為有美國癌症聯合委員會(AJCC)第四期疾病、58%罹患M1c分期疾病；36%基期時LDH升高、4%曾有腦部轉移，及22%曾接受術後輔助性治療。

嚴重不良反應 (74%和44%)、導致永久停用的不良反應(47%和18%)或延後給藥(58%和36%)，和第3或第4級不良反應(72%和51%)皆為OPDIVO併用ipilimumab治療組的發生比例高於OPDIVO治療組。

OPDIVO併用ipilimumab治療組和OPDIVO治療組最常見($\geq 10\%$)的嚴重不良反應分別為腹瀉(13%和2.2%)、結腸炎(10%和1.9%)及發熱(10%和1.0%)。最常見導致停用OPDIVO及ipilimumab兩種藥物(OPDIVO併用ipilimumab治療組)和OPDIVO藥物(OPDIVO治療組)的不良反應分別為結腸炎(10%和0.6%)、腹瀉(8%和2.2%)、ALT增加(4.8%和1.0%)、AST增加(4.5%和0.6%)及肺炎(1.9%和0.3%)。

OPDIVO併用ipilimumab治療組最常見($\geq 20\%$)的不良反應為疲倦、腹瀉、皮疹、噁心、發熱、搔癢、肌肉骨骼疼痛、嘔吐、食慾降低、咳嗽、頭痛、呼吸困難、上呼吸道感染、關節痛和轉胺酶增加。OPDIVO治療組最常見($\geq 20\%$)的不良反應為疲倦、皮疹、肌肉骨骼疼痛、腹瀉、噁心、咳嗽、搔癢、上呼吸道感染、食慾減低、頭痛、便秘、關節痛和嘔吐。

表8和9分別彙整試驗CA209067不良反應發生率和實驗室檢測值異常。

表 8：發生在 $\geq 10\%$ 接受OPDIVO併用ipilimumab治療組或OPDIVO治療組的病人，且發生率高於ipilimumab治療組的不良反應(組間差異為 $\geq 5\%$ [所有等級]或 $\geq 2\%$ [第3-4級]) (試驗CA209067)

不良反應	病人百分比(%)					
	OPDIVO併用 Ipilimumab (n=313)		OPDIVO (n=313)		Ipilimumab (n=311)	
	所有等級	第3-4級	所有等級	第3-4級	所有等級	第3-4級
全身性異常與用藥部位狀況						
疲倦 ^a	62	7	59	1.6	51	4.2
發熱	40	1.6	16	0	18	0.6
胃腸道異常						
腹瀉	54	11	36	5	47	7
噁心	44	3.8	30	0.6	31	1.9
嘔吐	31	3.8	20	1.0	17	1.6
皮膚與皮下組織異						



常						
皮疹 ^b	53	6	40	1.9	42	3.5
白斑症	9	0	10	0.3	5	0
肌肉骨骼及結締組織異常						
肌肉骨骼疼痛 ^c	32	2.6	42	3.8	36	1.9
關節痛	21	0.3	21	1.0	16	0.3
代謝及營養失調						
食慾減低	29	1.9	22	0	24	1.3
呼吸道、胸部和縱膈異常						
咳嗽/有痰性咳嗽	27	0.3	28	0.6	22	0
呼吸困難/運動性呼吸困難	24	2.9	18	1.3	17	0.6
感染及寄生蟲感染						
上呼吸道感染 ^d	23	0	22	0.3	17	0
內分泌異常						
甲狀腺功能低下症	19	0.6	11	0	5	0
甲狀腺功能亢進症	11	1.3	6	0	1	0
各項檢查						
體重減輕	12	0	7	0	7	0.3
血管疾病						
高血壓 ^e	7	2.2	11	5	9	2.3

毒性分級之依據為NCI CTCAE v4。

^a包括無力和疲倦。

^b包括膿疱疹、皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、過敏性皮膚炎、異位性皮膚炎、水泡性皮膚炎、剝落性皮膚炎、乾癬性皮膚炎、藥物疹、剝落性皮疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑疹、斑丘疹、蕁麻疹、丘疹、丘疹鱗片狀疹和搔癢皮疹。

^c包括背痛、骨骼痛、胸部肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼不舒服、肌痛、脖子痛、肢端痛和脊椎痛。

^d包括上呼吸道感染、鼻咽炎、咽炎和鼻炎。

^e包括高血壓和血壓升高。

接受OPDIVO併用ipilimumab或OPDIVO單一藥物治療者其發生率少於10%的臨床重要不良反應

胃腸異常：口腔炎、腸道穿孔

皮膚與皮下組織異常：白斑症

肌肉骨骼及結締組織異常：肌肉病變、修格蘭氏症候群(Sjogren's syndrome)、脊椎關節病變、肌炎(包括多發性肌炎)

神經系統異常：神經炎、腓骨神經麻痺

表 9：發生在 $\geq 20\%$ 接受OPDIVO併用ipilimumab或OPDIVO單一藥物治療的病人，且發生率高於ipilimumab治療組的實驗室檢測值異常(從基期起發生惡化，組間差異 $\geq 5\%$ [所有等級]或 $\geq 2\%$ [第3-4級]) (試驗CA209067)

實驗室檢測異常	病人百分比(%) ^a					
	OPDIVO併用 Ipilimumab		OPDIVO		Ipilimumab	
	所有等級	第3-4級	所有等級	第3-4級	所有等級	第3-4級
化學檢測						
ALT增加	55	16	25	3.0	29	2.7
高血糖症	53	5.3	46	7	26	0
AST增加	52	13	29	3.7	29	1.7
低血鈉症	45	10	22	3.3	26	7
脂肪酶增加	43	22	32	12	24	7
鹼性磷酸酶增加	41	6	27	2.0	23	2.0
低血鈣症	31	1.1	15	0.7	20	0.7
澱粉酶增加	27	10	19	2.7	15	1.6
肌酸酐增加	26	2.7	19	0.7	17	1.3
血液學						
貧血	52	2.7	41	2.6	41	6
淋巴球減少症	39	5	41	4.9	29	4.0

^a 每項檢測發生率乃依據可同時提供基期和至少一次試驗期間實驗室測量值的病人人數：OPDIVO併用ipilimumab (範圍：75至297)；OPDIVO (範圍：81至306)；ipilimumab (範圍：61至301)。

黑色素瘤的輔助治療

OPDIVO做為單一藥物治療的安全性已於試驗CA209238進行評估(一項隨機分配(1:1)、雙盲試驗，納入905名接受手術完全切除之第IIIB/C期或第IV期黑色素瘤病人，每2週一次接受OPDIVO 3 mg/kg靜脈輸注(n=452)，或每3週一次接受ipilimumab 10 mg/kg靜脈輸注(n=453)，共給予4次劑量，自第24週起每12週給藥一次至最多1年為止)[請參閱臨床試驗資料(第12.2節)]。接受

OPDIVO治療者的曝藥時間中位數為11.5個月，而接受ipilimumab治療者的曝藥時間中位數為2.7個月。這項仍在進行中的試驗，有74%的病人接受OPDIVO治療超過6個月。

因不良反應停用試驗治療的病人比例於OPDIVO治療組占了9%，於ipilimumab治療組占了42%。OPDIVO治療組有28%病人因不良反應至少停用一次劑量。OPDIVO治療組病人的第3級或第4級不良反應發生率為25%。OPDIVO治療組病人的最常見(發生率至少2%)第3級和第4級不良反應為腹瀉、澱粉酶增加和脂肪酶增加。OPDIVO治療組病人有18%出現嚴重不良反應。最常見的不良反應(發生於至少20%接受OPDIVO治療的病人)為疲倦、腹瀉、皮疹、肌肉骨骼疼痛、搔癢、頭痛、噁心、上呼吸道感染及腹痛。最常見的免疫媒介性不良反應為皮疹(16%)、腹瀉/結腸炎(6%)及肝炎(3%)。

表10彙整試驗CA209238中發生在至少10%接受OPDIVO治療者的不良反應

表10：發生在 $\geq 10\%$ 接受OPDIVO治療病人的不良反應(試驗CA209238)

不良反應	OPDIVO (452名)		Ipilimumab 10 mg/kg (453名)	
	全部級別	第3-4級	全部級別	第3-4級
	病人百分比(%)			
全身性異常與用藥部位狀況				
疲倦 ^a	57	0.9	55	2.4
胃腸道異常				
腹瀉	37	2.4	55	11
噁心	23	0.2	28	0
腹痛 ^b	21	0.2	23	0.9
便秘	10	0	9	0
皮膚與皮下組織異常				
皮疹 ^c	35	1.1	47	5.3
搔癢	28	0	37	1.1
感染及寄生蟲感染				
上呼吸道感染 ^d	22	0	15	0.2
骨骼肌肉與結締組織異常				
肌肉骨骼疼痛 ^e	32	0.4	27	0.4
關節痛	19	0.4	13	0.4
神經系統異常				
頭痛	23	0.4	31	2.0



頭暈 ^f	11	0	8	0
呼吸道、胸部和縱膈異常				
咳嗽/有痰性咳嗽	19	0	19	0
呼吸困難/運動性呼吸困難	10	0.4	10	0.2
內分泌異常				
甲狀腺功能低下 ^g	12	0.2	7.5	0.4
<p>毒性分級之依據為NCI CTCAE v4。</p> <p>a 包括無力。</p> <p>b 包括腹部不適、下腹痛、上腹痛及腹部壓痛。</p> <p>c 包括皮膚炎，分為痤瘡性、過敏性、水泡性、或剝落性皮膚炎，以及皮疹分為全身性、紅斑性、斑疹、丘疹狀、斑丘狀、搔癢性、膿胞性、水泡性，或蝴蝶斑，以及藥疹。</p> <p>d 包括上呼吸道感染如病毒性呼吸道感染、下呼吸道感染、鼻炎、咽炎及鼻咽炎。</p> <p>e 包括背痛、骨骼痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不適、肌痛、頸痛、脊椎痛及肢端痛。</p> <p>f 包括姿勢性頭暈及眩暈。</p> <p>g 包括續發性甲狀腺功能低下症及自體免疫甲狀腺功能低下症。</p>				

表11：發生在 $\geq 10\%$ 接受OPDIVO治療的病人，自基期起惡化的實驗室檢測值異常 (試驗CA209238)

實驗室檢測異常	實驗室檢測值從基期起發生惡化的病人百分比 ^a			
	OPDIVO		Ipilimumab 10mg/kg	
	全部級別	第3-4級	全部級別	第3-4級
血液學				
淋巴球減少症	27	0.4	12	0.9
貧血	26	0	34	0.5
白血球減少症	14	0	2.7	0.2
嗜中性白血球減少症	13	0	6	0.5
化學檢測				
脂肪酶增加	25	7	23	9
ALT增加	25	1.8	40	12
AST增加	24	1.3	33	9
澱粉酶增加	17	3.3	13	3.1
低血鈉症	16	1.1	22	3.2

高血鉀症	12	0.2	9	0.5
肌酸酐增加	12	0	13	0
低血鈣症	10	0.7	16	0.5
a 每項檢測發生率乃依據可同時提供基期和至少一項試驗期間實驗室測量值的病人人數：OPDIVO治療組 (範圍：400至447名病人)及ipilimumab 10 mg/kg治療組 (範圍：392至443名病人)。				

可切除(腫瘤 \geq 4公分或淋巴結陽性)之非小細胞肺癌的術前輔助治療

OPDIVO併用含鉑化學治療的安全性已在試驗CA209816進行評估，這是一項隨機分配、開放性、多中心試驗，試驗對象為可切除之非小細胞肺癌(NSCLC)病人[請參閱臨床資料(12.3)]。病人每3週一次接受OPDIVO 360 mg併用含鉑雙藥化療共3個週期；或每3週一次接受含鉑雙藥化療共3個週期。

接受OPDIVO併用含鉑雙藥化療或接受含鉑雙藥化療病人之年齡中位數為65歲(範圍: 34-84歲)；72%為男性；47%為白人、50%亞洲人，及2%為黑人/非裔美國人。

接受OPDIVO併用含鉑雙藥化療的病人有30%出現嚴重不良反應。最常見(>2%)的嚴重不良反應為肺炎(pneumonia)及嘔吐。無致死性不良反應發生於接受OPDIVO併用含鉑雙藥化療的病人。在試驗治療中接受OPDIVO併用含鉑雙藥化療的病人有10%因不良反應永久停藥，以及30%病人因不良反應至少暫停一種治療。導致永久停用OPDIVO併用含鉑雙藥化療的最常見(\geq 1%)不良反應為過敏反應(1.7%)、急性腎臟損傷(1.1%)、皮疹(1.1%)及疲倦(1.1%)。

最常見(>20%)不良反應為噁心、便秘、疲倦、食慾減退及皮疹。最常見(\geq 2%)第3或第4級實驗室檢測異常為嗜中性白血球減少症、高血糖、白血球減少症、淋巴球減少症、澱粉酶增加、貧血、血小板減少症及低血鈉。

表12及表13分別彙整了試驗CA209816的特定不良反應和實驗室檢測值異常。

表 12：發生在>10%接受術前OPDIVO併用含鉑雙藥化療之早期NSCLC病人的不良反應(試驗CA209816)

不良反應	OPDIVO併用含鉑雙藥化療 (n=176)		含鉑雙藥化療 (n=176)	
	所有等級 (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
胃腸道				
噁心	38	0.6	45	1.1
便秘	34	0	32	1.1
嘔吐	11	1.1	13	0.6
全身性				
疲倦 ^a	26	2.3	23	1.1
全身無力	15	0.6	14	0.6
代謝和營養				

食慾減退	20	1.1	23	2.3
皮膚和皮下組織				
皮疹 ^b	20	2.3	7	0
脫髮	11	0	15	0
神經系統				
周邊神經病變 ^c	13	0	6	0
<p>毒性分級之依據為NCI CTCAE v4。</p> <p>a 包括疲倦及虛弱。</p> <p>b 包括皮疹、皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、異位性皮膚炎、大皰性皮膚炎、藥疹、斑丘疹及搔癢性皮疹。</p> <p>c 包括周邊神經病變、不悅異常感、感覺減退、周邊運動神經病變、周邊感覺神經病變。</p>				

表 13：接受術前OPDIVO併用含鉑雙藥化療的早期NSCLC病人中自基期^a起惡化>20%的特定實驗室檢測值(試驗CA209816)

實驗室檢測異常	OPDIVO併用含鉑雙藥化療 ^a		含鉑雙藥化療 ^a	
	所有等級(%)	第3-4級(%)	所有等級(%)	第3-4級(%)
血液學				
貧血	63	3.5	70	6
嗜中性白血球減少症	58	22	58	27
白血球減少症	53	5	51	11
淋巴球減少症	38	4.7	31	1.8
血小板減少症	24	2.9	22	3.0
化學檢測				
高血糖	37	6	35	2.9
低血鎂	25	1.2	29	1.2
低血鈉	25	2.4	28	1.8
澱粉酶增加	23	3.6	13	1.8
ALT增加	23	0	20	1.2
<p>a每項檢測的發生率乃根據可同時提供基期和至少一項試驗期間實驗室測量值的病人人數而得：OPDIVO 併用含鉑雙藥化療組(範圍：73至171名病人)及含鉑雙藥化療組(範圍：68至171名病人)。</p>				

轉移性或復發性非小細胞肺癌的第一線治療：併用 Ipilimumab

OPDIVO 併用ipilimumab的安全性已在試驗CA209227進行評估，這是一項隨機、多中心、多治療組(cohort)、開放性試驗，試驗對象為先前未曾接受治療且無EGFR或ALK腫瘤基因異常的轉移性或復發性非小細胞肺癌病人[請參閱臨床試驗資料(第12.3節)]。本試驗排除有未經治療的腦轉移、癌性腦膜炎、目前有自體免疫疾病或需要接受全身性免疫抑制劑治療之病症的病人。病人每2週一次以30分鐘時間靜脈輸注OPDIVO 3 mg/kg併用每6週一次以30分鐘時間靜脈輸注ipilimumab 1 mg/kg，或每3週一次接受含鉑雙藥化學治療共4個療程。病人接受OPDIVO併用ipilimumab的治療時間中位數為4.2個月(範圍：1天至25.5個月)；39%病人接受OPDIVO 和ipilimumab併用治療>6個月及23%病人接受OPDIVO 和ipilimumab併用治療>1年。族群特性為：年齡中位數為64歲(範圍：26-87歲)；其中48%病人≥65歲，76%為白人及67%為男性。基期ECOG體能狀態分數為0分(35%)或1分(65%)，85%病人以前/目前有抽菸，11%有腦轉移，28%腫瘤組織學型態為鱗狀細胞型及72%為非鱗狀細胞型。

有58%病人出現嚴重不良反應。24%病人因不良反應停用OPDIVO和ipilimumab併用治療，以及53%病人因不良反應至少暫停1次劑量。

最常見(≥2%)的嚴重不良反應為肺炎(pneumonia)、腹瀉/結腸炎、肺炎(pneumonitis)、肝炎、肺栓塞、腎上腺功能不全與腦下垂體炎。1.7%病人發生致命的不良反應，包括肺炎(pneumonitis，4名病人)、心肌炎、急性腎傷害、休克、高血糖、多系統器官衰竭與腎衰竭。最常見(≥20%)的不良反應為疲倦、食慾不振、肌肉骨骼疼痛、腹瀉/結腸炎、呼吸困難、咳嗽、肝炎、噁心和搔癢。

表14和表15分別彙整了試驗CA209227的特定不良反應和實驗室檢測值異常。

表14：發生在≥10%接受OPDIVO和ipilimumab併用治療者的不良反應(試驗CA209227)

不良反應	OPDIVO併用ipilimumab (n=576)		含鉑雙藥化學治療 (n=570)	
	所有等級 (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
全身性				
疲倦 ^a	44	6	42	4.4
發熱	18	0.5	11	0.4
水腫 ^b	14	0.2	12	0.5
皮膚和皮下組織				
皮疹 ^c	34	4.7	10	0.4
搔癢 ^d	21	0.5	3.3	0
代謝和營養				
食慾降低	31	2.3	26	1.4
肌肉骨骼及結締組織				
肌肉骨骼疼痛 ^e	27	1.9	16	0.7
關節痛	13	0.9	2.5	0.2

胃腸道

腹瀉/結腸炎 ^f	26	3.6	16	0.9
噁心	21	1.0	42	2.5
便秘	18	0.3	27	0.5
嘔吐	13	1.0	18	2.3
腹痛 ^g	10	0.2	9	0.7

呼吸系統、胸腔及縱膈腔

呼吸困難 ^h	26	4.3	16	2.1
咳嗽 ⁱ	23	0.2	13	0

肝膽

肝炎 ^j	21	9	10	1.2
-----------------	----	---	----	-----

內分泌

甲狀腺功能低下 ^k	16	0.5	1.2	0
甲狀腺功能亢進 ^l	10	0	0.5	0

感染及寄生蟲

肺炎 ^m	13	7	8	4.0
-----------------	----	---	---	-----

神經系統

頭痛	11	0.5	6	0
----	----	-----	---	---

a 包括疲倦及虛弱。

b 包括眼瞼水腫、臉部水腫、全身水腫、局部水腫、水腫、周邊水腫，以及眼眶水腫。

c 包括自體免疫皮膚炎、皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、過敏性皮膚炎、異位性皮膚炎、大皰性皮膚炎、接觸性皮膚炎、剝落性皮膚炎、乾癬性皮膚炎、肉芽腫皮膚炎、全身性皮疹、藥物疹、汗胞疹、濕疹、剝落性皮疹、結節性皮疹、皮疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、搔癢性皮疹、膿胞疹、毒性表皮溶解。

d 包括搔癢及全身性搔癢。

e 包括背痛、骨骼痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不適、肌肉骨骼疼痛、肌痛及肢端痛。

f 包括結腸炎、顯微下結腸炎、潰瘍性結腸炎、腹瀉、感染性腸炎、小腸結腸炎、感染性小腸結腸炎及病毒性小腸結腸炎。

g 包括腹部不適、腹部疼痛、下腹痛、上腹痛及腹部壓痛。

h 包括呼吸困難及運動性呼吸困難。

i 包括咳嗽及有痰性咳嗽。

j 包括丙胺酸轉胺酶增加、天門冬胺酸轉胺酶增加、自體免疫肝炎、血中膽紅素增加、肝臟酵素增加、肝衰竭、肝功能異常、肝炎、E型肝炎、肝細胞損傷、肝毒性、高膽紅素血症、免疫媒介性肝炎、肝功能檢測異常、肝功能檢測增加、轉胺酶增加。

^k 包括自體免疫甲狀腺炎、血中甲狀腺刺激素增加、甲狀腺功能低下、原發性甲狀腺功能低下、甲狀腺炎，以及游離三碘甲狀腺素減少。

^l 包括血中甲狀腺刺激素減少、甲狀腺功能亢進，以及游離三碘甲狀腺素增加。

^m 包括下呼吸道感染、下呼吸道細菌感染、肺部感染、肺炎、腺病毒肺炎、吸入性肺炎、細菌性肺炎、克雷伯氏菌肺炎、流感肺炎、病毒性肺炎、非典型肺炎、組織化肺炎。

試驗CA209227的其他臨床重要不良反應包括：

皮膚及皮下組織：蕁麻疹、脫髮、多形性紅斑、白斑病

胃腸道：口腔炎、胰臟炎、胃炎

肌肉骨骼和結締組織：關節炎、風濕性多發性肌痛、橫紋肌溶解症

神經系統：周邊神經病變、自體免疫性腦炎

血液和淋巴系統：嗜酸性白血球增多症

眼睛疾病：視力模糊、葡萄膜炎

心臟：心房顫動、心肌炎

表15：發生在 $\geq 20\%$ 接受OPDIVO 和ipilimumab併用治療者相較於基期^a惡化的實驗室檢測值(試驗CA209227)

實驗室檢測異常	OPDIVO 併用Ipilimumab		含鉑雙藥化學治療	
	第1-4級 (%)	第3-4級 (%)	第1-4級 (%)	第3-4級 (%)
血液學				
貧血	46	3.6	78	14
淋巴球減少症	46	5	60	15
化學檢測				
低血鈉症	41	12	26	4.9
AST增加	39	5	26	0.4
ALT增加	36	7	27	0.7
脂肪酶增加	35	14	14	3.4
鹼性磷酸酶增加	34	3.8	20	0.2
澱粉酶增加	28	9	18	1.9
低血鈣	28	1.7	17	1.3
高血鉀	27	3.4	22	0.4
肌酸酐增加	22	0.9	17	0.2

^a 每項檢測的發生率乃根據可同時提供基期和至少一項試驗期間實驗室測量值的病人人數而得：OPDIVO和ipilimumab併用治療組(範圍：494至556名病人)和化學治療組(範圍：469至542名病人)。

轉移性或復發性非小細胞肺癌之第一線治療：併用Ipilimumab及含鉑雙藥化學治療

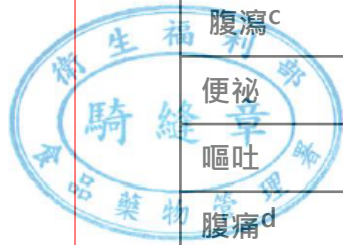
OPDIVO 併用ipilimumab及含鉑化學治療2個週期的安全性已在試驗CA2099LA進行評估，這是一項隨機分配、多中心、開放性試驗，試驗對象為先前未曾接受治療且無EGFR或ALK腫瘤基因異常的轉移性或復發性非小細胞肺癌病人[請參閱臨床試驗資料(第12.3節)]。本試驗排除已知有EGFR突變或ALK轉位基因突變且對目前可用的標靶抑制劑治療敏感、有未經治療的腦轉移、癌性腦膜炎、目前有自體免疫疾病或需要接受全身性免疫抑制劑治療之病症的病人。已接受治療的腦轉移病人，若神經學狀態在納入試驗前至少2週已回復至基期且已停用皮質類固醇或正接受相當於prednisone < 10 mg/day之穩定劑量或逐漸減少劑量之治療，仍可符合試驗資格。病人每3週一次以30分鐘時間靜脈輸注OPDIVO 360 mg併用每6週一次以30分鐘時間靜脈輸注ipilimumab 1 mg/kg，加上每3週一次含鉑雙藥化學治療共2個週期；或每3週一次接受含鉑雙藥化學治療共4個週期。對照組的非鱗狀細胞非小細胞肺癌病人可選擇接受pemetrexed維持治療。病人接受OPDIVO併用ipilimumab及含鉑雙藥化學治療2個週期的治療時間中位數為6.1個月(範圍：1天至19.1個月)；50%病人接受OPDIVO 和ipilimumab併用治療>6個月及13%病人接受OPDIVO 和ipilimumab併用治療>1年。族群特性為：年齡中位數為65歲(範圍：26-86歲)；其中51%病人≥65歲，89%為白人及70%為男性。基期ECOG體能狀態分數為0分(31%)或1分(68%)，86%病人以前/目前有抽菸，17%有腦轉移，31%腫瘤組織學型態為鱗狀細胞型及69%為非鱗狀細胞型。接受OPDIVO併用ipilimumab與2個療程含鉑雙藥化療的病人中57%發生嚴重不良反應，最常見(≥2%)的嚴重不良反應為肺炎(pneumonia)、腹瀉、嗜中性白血球減少合併發燒、貧血、急性腎損傷、肌肉骨骼疼痛、呼吸困難、肺炎(pneumonitis)與呼吸衰竭。7名(2%)病人發生致命的不良反應，包括肝毒性、急性腎衰竭、敗血症、肺炎(pneumonitis)、腹瀉合併低血鉀症以及血小板低下情況出現的大量咳血。

因不良反應而導致永久停止OPDIVO併用ipilimumab與2個療程含鉑雙藥化療的病人比例為24%，暫停使用至少一劑的病人比例為56%。最常見(>20%)的不良反應為倦怠、肌肉骨骼疼痛、噁心、腹瀉、皮疹、食慾減退、便秘以及搔癢。

表16和表17分別彙整了試驗CA2099LA的特定不良反應和實驗室檢測值異常。

表16：發生在>10%接受OPDIVO併用Ipilimumab和含鉑雙藥化療之病人的不良反應(試驗CA2099LA)

不良反應	OPDIVO併用Ipilimumab和含鉑雙藥化療 (n=358)		含鉑雙藥化療 (n=349)	
	所有等級 (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
全身				
疲倦 ^a	49	5	40	4.9
發熱	14	0.6	10	0.6
肌肉骨骼及結締組織				
肌肉骨骼疼痛 ^b	39	4.5	27	2.0
胃腸道				
噁心	32	1.7	41	0.9



腹瀉 ^c	31	6	18	1.7
便秘	21	0.6	23	0.6
嘔吐	18	2.0	17	1.4
腹痛 ^d	12	0.6	11	0.9
皮膚和皮下組織				
皮疹 ^e	30	4.7	10	0.3
搔癢 ^f	21	0.8	2.9	0
禿髮	11	0.8	10	0.6
代謝和營養				
食慾減退	28	2.0	22	1.7
呼吸系統、胸腔及縱膈腔				
咳嗽 ^g	19	0.6	15	0.9
呼吸困難 ^h	18	4.7	14	3.2
內分泌				
甲狀腺功能低下 ⁱ	19	0.3	3.4	0
神經系統				
頭痛	11	0.6	7	0
頭暈 ^j	11	0.6	6	0

依據NCI CTCAE第四版進行毒性分級。

a包括疲倦與虛弱。

b包括肌痛、背痛、四肢疼痛、肌肉骨骼疼痛、骨骼痛、腰痛、肌肉痙攣、肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼異常、骨炎、肌肉骨骼僵硬、非心因性胸痛、關節痛、關節炎、關節病變、關節積液、乾癱性關節病變、滑膜炎。

c包括結腸炎、潰瘍性結腸炎、腹瀉與小腸結腸炎。

d包括腹部不適、腹痛、下腹痛、上腹痛與胃腸疼痛。

e包括痤瘡、皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、過敏性皮膚炎、異位性皮膚炎、水泡性皮膚炎、全身性剝落性皮膚炎、濕疹、膿溢性皮膚角化病 (keratoderma blenorrhagica)、掌蹠紅斑觸痛徵候群 (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)、皮疹、紅疹、全身性皮疹、斑疹、斑丘疹、麻疹樣皮疹、丘疹、癢疹、剝落性皮疹、皮膚反應、皮膚毒性、史蒂芬強生症候群以及蕁麻疹。

f包括搔癢以及全身性搔癢。

g包括咳嗽、有痰咳嗽以及上呼吸道咳嗽症候群。

h包括呼吸困難、休息時呼吸困難、運動呼吸困難。

i包括自體免疫甲狀腺炎、血中甲狀腺刺激素增加、甲狀腺功能低下症、甲狀腺炎以及游離三碘

甲狀腺素降低。
 j 包括頭暈、眩暈以及姿勢性眩暈。

表17: 發生在>20%接受OPDIVO 併用Ipilimumab及含鉑雙藥化學治療之病人相較於基期^a惡化的實驗室檢測值(CA2099LA)

實驗室檢測異常	OPDIVO 併用Ipilimumab及含鉑雙藥 化療		含鉑雙藥化療	
	第1-4級(%)	第3-4級(%)	第1-4級(%)	第3-4級(%)
血液學				
貧血	70	9	74	16
淋巴球減少症	41	6	40	11
嗜中性白血球 減少症	40	15	42	15
白血球減少症	36	10	40	9
血小板減少症	23	4.3	24	5
化學檢測				
高血糖	45	7	42	2.6
低血鈉	37	10	27	7
ALT增加	34	4.3	24	1.2
脂肪酶增加	31	12	10	2.2
鹼性磷酸酶增 加	31	1.2	26	0.3
澱粉酶增加	30	7	19	1.3
AST增加	30	3.5	22	0.3
低血鎂	29	1.2	33	0.6
低血鈣	26	1.4	22	1.8
肌酸酐增加	26	1.2	23	0.6
高血鉀	22	1.7	21	2.1

^a 每項檢測的發生率乃根據可同時提供基期和至少一項試驗期間實驗室測量值的病人人數而得：OPDIVO 併用Ipilimumab及含鉑雙藥化療治療組(範圍：197至347名病人)及含鉑雙藥化療治療組(範圍：191至335名病人)。

轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌之第一線治療：併用carboplatin、paclitaxel及bevacizumab

OPDIVO 併用含carboplatin、paclitaxel及bevacizumab化學治療的安全性已在試驗ONO-4538-52進行評估，這是一項多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，試驗對象為不曾接受化學治療且不適合接受放射線治療的第IIIB/IV期或復發性非小細胞肺癌病人。本試驗排除已知有EGFR突變或ALK轉位基因突變、有未經治療的腦轉移、癌性腦膜炎、目前有自體免疫疾病或需要接受全身性免疫抑制劑治療之病症的病人。病人每3週一次以30分鐘時間靜脈輸注OPDIVO 360 mg併用carboplatin (AUC 6)、paclitaxel (200 mg/m²)及bevacizumab (15 mg/kg)每3週一次，至多6個週期。之後給予OPDIVO 360 mg每3週一次以30分鐘時間靜脈輸注併用bevacizumab (15 mg/kg) 每3週一次。併用治療期間，OPDIVO先給藥，OPDIVO輸注完畢後至少間隔30分鐘才開始給予化學治療。病人接受OPDIVO併用化學治療的治療時間中位數為8.25個月(範圍：0.0天至29.0個月)；63%病人接受治療>6個月及29%病人接受治療>1年。

接受OPDIVO併用化學治療的病人中56%出現嚴重不良反應。因不良反應導致OPDIVO併用化學治療永久停藥的病人比例為21%，導致延後給藥的病人比例為58%。最常見(≥2%)的嚴重不良反應為嗜中性白血球減少合併發燒、肺炎(pneumonia)、發燒、肺炎(pneumonitis)、結腸炎、氣胸、腎上腺功能不全、嗜中性白血球數目減少、間質性肺病及斑丘疹。15名(5.5%)病人發生致命的不良反應；這些事件包括嗜中性白血球減少合併發燒、心跳停止、心跳呼吸停止、死亡、猝死、膽管炎、敗血症、惡性腫瘤惡化、意識不清、咳血及肺炎(pneumonitis)。

OPDIVO併用化學治療的病人最常見(≥20%)的不良反應為便秘、禿髮、周邊感覺神經病變、嗜中性白血球數目減少、皮疹、食慾減退、白血球數目減少、貧血、噁心、腹瀉、肌痛、發燒、高血壓、關節痛、全身無力、蛋白尿、血小板數目減少、搔癢、口腔炎及周邊神經病變。

表18和表19分別彙整了試驗ONO-4538-52的特定不良反應和實驗室檢測值異常。

表18：在接受OPDIVO和carboplatin、paclitaxel及bevacizumab併用治療的病人中發生>10%之不良反應 (試驗ONO-4538-52)

不良反應	OPDIVO併用化學治療 (n=273)		化學治療 (n=275)	
	所有等級 (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
血液及淋巴系統異常				
貧血	33	7.7	37	7.6
嗜中性白血球減少合併發燒	16	16	9.1	8.7
嗜中性白血球減少症	19	16	14	12
胃腸道異常				
便秘	55	1.8	49	0.7
腹瀉	30	3.3	24	1.8
噁心	32	1.1	36	2.2
口腔炎	22	1.1	21	0.4

嘔吐	12	0	10	0.4
全身性異常與用藥部位狀況				
全身無力	26	0.4	28	0
發燒	27	0.7	16	0.4
感染及寄生蟲感染				
肺炎	12	5.5	9.1	5.5
各項檢查				
丙胺酸轉胺酶增加	12	1.5	13	1.1
天門冬胺酸轉胺酶增加	14	1.5	10	0.7
嗜中性白血球數目減少	44	32	51	36
血小板數目減少	23	5.9	24	3.3
白血球數目減少	35	15.	36	15
代謝及營養失調				
食慾減退	36	3.7	41	4.7
肌肉骨骼及結締組織異常				
關節痛	27	0	31	0.7
肌痛	28	0	33	0
神經系統異常				
味覺障礙	12	0	7.3	0
頭痛	13	0	10	0
周邊神經病變	22	0.4	23	0.7
周邊感覺神經病變	44	1.1	43	2.5
精神異常				
失眠	16	0	18	0
腎臟及泌尿系統異常				
蛋白尿	25	4.8	27	3.6
呼吸系統、胸腔及縱膈腔異常				
流鼻血	19	0	17	0.4
打嗝	16	0	13	0

皮膚和皮下組織異常

禿髮	52	0	55	0
皮膚乾燥	12	0	8.7	0
搔癢	22	0	17	0
皮疹	36	4.8	17	0.4
斑丘疹	12	4.4	5.1	1.1
血管異常				
高血壓	27	15	32	17

表19：在接受OPDIVO和carboplatin、paclitaxel及bevacizumab併用治療的病人中發生>20%相較於基期惡化之實驗室檢測值 (試驗ONO-4538-52)

實驗室檢測異常	OPDIVO 併用化學治療 (n=273)		化學治療 (n=275)	
	第1-4級(%)	第3-4級(%)	第1-4級(%)	第3-4級(%)
血液學				
白血球減少症	76	27	74	25
貧血	75	4.4	76	2.5
嗜中性白血球減少症	57	0.4	60	0
血小板減少症	56	7.7	59	4.0
淋巴球減少症	55	10.3	40	4.7
化學檢測				
AST增加	51	3.3	35	1.1
ALT增加	44	4.0	37	0.7
鹼性磷酸酶增加	27	1.5	25	0
肌酸酐增加	26	1.1	18	0

轉移性非小細胞肺癌的第二線治療

已針對曾於接受一次含鉑雙藥化學治療期間或之後出現疾病惡化的轉移性鱗狀非小細胞肺癌病人進行一項隨機分配、開放性、多中心(試驗CA209017)，及針對先前接受一次含鉑雙重化學治療期間或之後出現疾病惡化的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌病人進行一項隨機分配、開放性、多中心(試驗CA209057)以評估OPDIVO在非小細胞肺癌的安全性[請參閱臨床試驗資料(第12.3節)]。病人每2週一次以60分鐘時間靜脈輸注OPDIVO 3 mg/kg，或每3週一次靜脈輸注docetaxel 75 mg/m²。OPDIVO治療組病人的治療期間中位數於試驗CA209017為3.3個月(範圍：1天至21.7⁺個月)，於試驗CA209057則為2.6個月(範圍：0至24.0⁺個月)。在試驗CA209017中

- 36%的病人接受OPDIVO至少6個月，18%的病人接受OPDIVO至少1年。在試驗CA209057中
- 30%的病人接受OPDIVO至少6個月，20%的病人接受OPDIVO至少1年。

試驗CA209017及CA209057排除患有活躍自體免疫疾病、需要全身性免疫抑制治療或患有症狀性間質性肺部疾病的病人。

此二項試驗中，OPDIVO治療組的年齡中位數為61歲(範圍：37至85歲)；38%的病人 ≥ 65 歲，61%為男性，91%為白人。10%病人有腦部轉移及基期ECOG體能狀態分數為0分(26%)或1分(74%)。

因不良反應停用OPDIVO的病人有11%，因不良反應而延後用藥的病人有28%。接受OPDIVO的病人有46%發生嚴重不良反應。OPDIVO治療病人最常通報發生的嚴重不良反應(發生率至少2%)為肺炎、肺栓塞、呼吸困難、發熱、肋膜積水、肺炎(pneumonitis)及呼吸衰竭。試驗CA209057中，OPDIVO治療組中有7名病人因感染死亡，包括1名為肺囊蟲肺炎，4名病人因肺栓塞死亡，1名因邊緣葉腦炎而死亡。兩試驗中，最常見的不良反應(病人的發生率至少為20%)為疲倦、肌肉骨頭疼痛、咳嗽、呼吸困難和食慾減退。

表20彙整發生在至少10%以上接受OPDIVO治療病人的常見特定不良反應。

表20：發生在 $\geq 10\%$ 接受OPDIVO治療的病人，且發生率高於Docetaxel組的特定不良反應(組間差異 $\geq 5\%$ [全部級別]或 $\geq 2\%$ [第3-4級](試驗CA209017及CA209057))

不良反應	OPDIVO (n=418)		Docetaxel (n=397)	
	所有等級	第3-4級	所有等級	第3-4級
	病人百分比(%)			
呼吸、胸腔與縱膈腔異常				
咳嗽	31	0.7	24	0
代謝及營養失調				
食慾降低	28	1.4	23	1.5
皮膚和皮下組織異常				
搔癢	10	0.2	2.0	0
毒性分級之依據為NCI CTCAE v4。				

OPDIVO治療組所觀察到的其他具臨床重要性之不良反應，其發生率與docetaxel治療組相當且未列於第8節者包括：疲倦/虛弱無力(48%第1-4級，5%第3-4級)、肌肉骨骼疼痛(33%)、肋膜積水(4.5%)、肺栓塞(3.3%)。

表21： $\geq 10\%$ OPDIVO治療病人發生全部NCI CTCAE等級自基期以來惡化以及發生率高於Docetaxel (組間差異 $\geq 5\%$ [所有等級]或 $\geq 2\%$ [等級3-4])的特定實驗室檢測值異常(試驗CA209017及CA209057)

實驗室檢測異常	發生實驗室檢測自基期以來惡化的病人百分比 ^a			
	OPDIVO		Docetaxel	
	所有等級	等級3-4	所有等級	等級3-4
化學檢測				

低血鈉症	35	7	34	4.9
AST增加	27	1.9	13	0.8
鹼性磷酸酶增加	26	0.7	18	0.8
ALT增加	22	1.7	17	0.5
肌酸酐增加	18	0	12	0.5
甲狀腺刺激素(TSH)增加 ^b	14	無資料	6	無資料

^a每一項檢測發生率乃根據可同時提供基期和至少一項試驗期間實驗室測量值的病人人數而得：在OPDIVO組(範圍：405至417個病人)和docetaxel組(範圍：372至390個病人)。TSH: OPDIVO組314個病人和docetaxel組297個病人。

^b不在NCI CTCAE v4之分級內。

試驗CA209078

試驗CA209078是一項第3期、隨機分配開放性試驗，評估nivolumab治療局部晚期或轉移性鱗狀及非鱗狀非小細胞肺癌(NSCLC)的安全性[請參閱臨床試驗資料(第12.3節)]。總共有504名(451名來自中國)病人以2:1比例，隨機分配接受每2週一次nivolumab 3 mg/kg (338名)連續靜脈輸注60分鐘，或每3週一次靜脈輸注docetaxel 75 mg/m² (166名)。

Nivolumab治療組最常通報(≥5%)的藥物相關不良事件為皮疹(11.6%)、疲倦(9.8%)、ALT增加(9.5%)、AST增加(9.5%)、搔癢(8.3%)、食慾降低(7.4%)、澱粉酶增加(6.2%)。

Nivolumab治療組在接受最後一劑藥物後30天內，出現從基期惡化為第3或第4級之實驗室檢測異常的病人比例如下：貧血3% (皆為第3級)、血小板減少症0.6%、白血球減少症1.5%、淋巴球減少症4.3%、嗜中性白血球減少症1.5%、鹼性磷酸酶增加1.8%、天門冬胺酸轉胺酶增加1.5%、丙胺酸轉胺酶增加1.2%、膽紅素增加0.6%、澱粉酶增加4.0%、脂肪酶增加5.1%、高血鈉症0.3%、低血鈉症7.4%、高血鉀症0.9%、低血鉀症0.9%、高血鈣症2.5%、低血鈣症1.8%、高血鎂症2.5%、低血鎂症0.3%。

Nivolumab治療組最常通報之任何等級藥物相關特定不良事件類別為皮膚(21.1%)、肝臟(18.4%)、內分泌(9.5%)及肺臟(6.5%)。在這些特定不良事件類別中的大多數事件都是可以處理的，通常在給予免疫調節藥物(大多為全身性皮質類固醇)後就會緩解。

試驗CA209078的整體安全性與全球族群的安全性大致相當。

惡性肋膜間皮瘤

OPDIVO 併用ipilimumab的安全性已於試驗CA209743進行評估，一項隨機、開放性試驗，對象為患有無法切除惡性肋膜間皮瘤且沒有接受過治療的病人[請參閱臨床試驗資料(第12.4節)]。病人接受每2週一次OPDIVO 3 mg/kg連續靜脈輸注30分鐘併用每6週一次ipilimumab 1 mg/kg連續靜脈輸注30分鐘至多治療2年，或含鉑雙藥化學治療至多6個週期。病人接受OPDIVO併用ipilimumab的治療時間中位數為5.6個月(範圍：0至26.2個月)；48%病人接受OPDIVO 和ipilimumab併用治療大於6個月及24%病人接受OPDIVO和ipilimumab併用治療大於1年。接受OPDIVO 和ipilimumab併用治療的病人有54%出現嚴重不良反應。最常見(≥2%)的嚴重不良反應為肺炎(pneumonia)、發燒、腹瀉、肺炎(pneumonitis)、肋膜積水、呼吸困難、急性腎臟損傷、輸注相關反應、肌肉骨骼疼痛和肺栓塞。致死性不良反應發生於4名(1.3%)病人，這包括肺炎(pneumonitis)、急性心衰竭、敗血症及腦炎。

有23%病人因不良反應永久停用OPDIVO及ipilimumab，以及52%病人因不良反應至少暫停1次

劑量。

最常見($\geq 20\%$)的不良反應為疲倦、肌肉骨骼疼痛、皮疹、腹瀉、呼吸困難、噁心、食慾降低、咳嗽和搔癢。

表22和表23分別彙整了試驗CA209743的不良反應和實驗室檢測值異常。

表22：發生在 $\geq 10\%$ 接受OPDIVO和Ipilimumab併用治療者的不良反應-試驗CA209743

不良反應	OPDIVO併用Ipilimumab (300名)		化學治療 (284名)	
	所有等級 (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
全身性				
疲倦 ^a	43	4.3	45	6
發燒 ^b	18	1.3	4.6	0.7
水腫 ^c	17	0	8	0
肌肉骨骼及結締組織				
肌肉骨骼疼痛 ^d	38	3.3	17	1.1
關節痛	13	1.0	1.1	0
皮膚和皮下組織				
皮疹 ^e	34	2.7	11	0.4
搔癢 ^f	21	1.0	1.4	0
胃腸道				
腹瀉 ^g	32	6	12	1.1
噁心	24	0.7	43	2.5
便秘	19	0.3	30	0.7
腹痛 ^h	15	1	10	0.7
嘔吐	14	0	18	2.1
呼吸道、胸部和縱膈				
呼吸困難 ⁱ	27	2.3	16	3.2
咳嗽 ^j	23	0.7	9	0
代謝及營養				
食慾降低	24	1.0	25	1.4
內分泌				

甲狀腺功能低下 ^k	15	0	1.4	0
感染及寄生蟲感染				
上呼吸道感染 ^l	12	0.3	7	0
肺炎 ^m	10	4.0	4.2	2.1

- a 包括疲倦及無力。
- b 包括發燒及腫瘤相關發燒。
- c 包括水腫、全身性水腫、周邊水腫和周邊腫脹。
- d 包括肌肉骨骼疼痛、背痛、骨骼痛、腰部疼痛、不隨意肌收縮、肌肉痙攣、肌肉抽搐、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼僵硬、肌痛、頸痛、非心臟性胸痛、肢端痛、風濕性多發性肌痛及脊椎痛。
- e 包括皮疹、瘡瘡、瘡瘡性皮膚炎、過敏性皮膚炎、異位性皮膚炎、自體免疫性皮膚炎、水泡性皮膚炎、接觸性皮膚炎、皮膚炎、藥疹、汗皰疹、濕疹、紅斑性皮疹、剝落性皮疹、全身性剝落性皮膚炎、全身性皮疹、肉芽腫皮膚炎、膿溢性皮膚角化病、斑疹、斑丘疹、麻疹樣皮疹、結節性皮疹、丘疹、乾癬性皮膚炎、搔癢性皮疹、膿皰疹、皮膚脫落、皮膚反應、皮膚毒性、史蒂芬強生症候群、毒性皮膚溶解和蕁麻疹。
- f 包括搔癢、過敏性搔癢和全身性搔癢。
- g 包括腹瀉、結腸炎、腸炎、感染性腸炎、小腸結腸炎、感染性小腸結腸炎、顯微鏡下結腸炎、潰瘍性結腸炎、病毒性小腸結腸炎。
- h 包括腹痛、腹部不適、腹部壓痛、胃腸道疼痛、下腹痛及上腹痛。
- i 包括呼吸困難、休息時呼吸困難及運動性呼吸困難。
- j 包括咳嗽、有痰性咳嗽及上呼吸道咳嗽症候群。
- k 包括甲狀腺功能低下症、自體免疫甲狀腺炎、游離三碘甲狀腺素減少、血液中促甲狀腺激素增加、原發性甲狀腺功能低下症和自體免疫性甲狀腺功能低下症。
- l 包括上呼吸道感染、鼻咽炎、咽炎和鼻炎。
- m 包括肺炎(pneumonia)、下呼吸道感染、肺部感染、吸入性肺炎和肺囊蟲肺炎。

表23：發生在 $\geq 20\%$ 接受OPDIVO 和ipilimumab併用治療者相較於基期^a惡化的實驗室檢測值(試驗CA209743)

實驗室檢測異常	OPDIVO併用Ipilimumab		化學治療	
	第1-4級 (%)	第3-4級 (%)	第1-4級 (%)	第3-4級 (%)
化學檢測				
高血糖症	53	3.7	34	1.1
AST增加	38	7	17	0
ALT增加	37	7	15	0.4
脂肪酶增加	34	13	9	0.8
低血鈉症	32	8	21	2.9

鹼性磷酸酶增加	31	3.1	12	0
高血鉀症	30	4.1	16	0.7
低血鈣症	28	0	16	0
澱粉酶增加	26	5	13	0.9
肌酸酐增加	20	0.3	20	0.4
血液學				
淋巴球減少症	43	8	57	14
貧血	43	2.4	75	15
a 每項檢測發生率乃依據可同時提供基期和至少一次試驗期間實驗室測量值的病人人數而得：OPDIVO和ipilimumab併用治療組(範圍：109至297名病人)及化學治療組(範圍：90至276名病人)。				

腎細胞癌

過去未曾接受過治療的腎細胞癌

CA209214

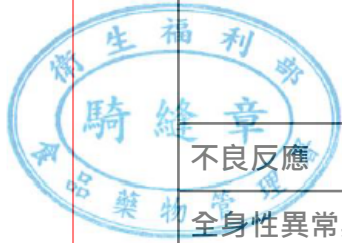
OPDIVO 3 mg/kg和ipilimumab 1 mg/kg併用治療的安全性已在一項隨機、開放性的試驗CA209214中針對1082名先前未曾接受過治療的晚期腎細胞癌病人進行評估，病人接受OPDIVO 3 mg/kg和ipilimumab 1 mg/kg併用治療，每3週一次共4次劑量，接著每2週一次給予OPDIVO 3 mg/kg單一藥物治療(547名)，或每日口服sunitinib 50 mg連續服藥4週接著停藥2週(此為一週期)(535名)[請參閱臨床試驗資料(第12.5節)]。接受OPDIVO 和ipilimumab併用治療者的治療持續時間中位數為7.9個月(範圍：1天至21.4⁺個月)，接受sunitinib治療者則為7.8個月(範圍：1天至20.2⁺個月)。在這項試驗中，57%病人使用OPDIVO併用ipilimumab超過6個月，38%病人使用OPDIVO併用ipilimumab長達一年以上。

接受OPDIVO 和ipilimumab併用治療的病人有31%因不良反應停用試驗治療，接受sunitinib治療的病人中則有21%。接受OPDIVO 和ipilimumab併用治療的病人有54%而接受sunitinib治療的病人中則有43%因不良反應延後試驗治療。接受sunitinib治療的病人有53%需要降低劑量；而接受OPDIVO和ipilimumab併用治療的病人則不允許降低劑量。接受OPDIVO 和ipilimumab併用治療的病人有59%而接受sunitinib治療的病人則有43%出現嚴重不良反應。被通報的最常見嚴重不良反應(發生率至少2%)在接受OPDIVO 和ipilimumab併用治療的病人為腹瀉、發燒、肺炎(pneumonia)、肺炎(pneumonitis)、腦下垂體炎、急性腎臟受損、呼吸困難、腎上腺功能不全及結腸炎；在接受sunitinib治療的病人為肺炎(pneumonia)、肋膜積水和呼吸困難。

最常見的不良反應(發生於至少20%接受OPDIVO 和ipilimumab併用治療的病人)為疲倦、皮疹、腹瀉、肌肉骨骼疼痛、搔癢、噁心、咳嗽、發燒、關節痛及食慾降低。表22彙整了發生在至少15%接受OPDIVO和ipilimumab併用治療者的不良反應。

表24：發生在>15%接受OPDIVO和ipilimumab併用治療者的第1-4級不良反應(試驗CA209214)

	OPDIVO併用ipilimumab (547名)	Sunitinib (535名)
--	------------------------------	---------------------



	病人百分比(%)			
	第1-4級	第3-4級	第1-4級	第3-4級
不良反應	99	65	99	76
全身性異常與用藥部位狀況				
疲倦 ^a	58	8	69	13
發燒	25	0.7	17	0.6
水腫 ^b	16	0.5	17	0.6
呼吸道、胸部和縱膈異常				
咳嗽/有痰性咳嗽	28	0.2	25	0.4
呼吸困難/運動性呼吸困難	20	2.4	21	2.1
胃腸道異常				
腹瀉	38	4.6	58	6
噁心	30	2.0	43	1.5
嘔吐	20	0.9	28	2.1
腹痛	19	1.6	24	1.9
便秘	17	0.4	18	0
皮膚和皮下組織異常				
皮疹 ^c	39	3.7	25	1.1
搔癢/全身性搔癢	33	0.5	11	0
內分泌異常				
甲狀腺功能低下	18	0.4	27	0.2
神經系統異常				
頭痛	19	0.9	23	0.9
代謝及營養失調				
食慾降低	21	1.8	29	0.9
肌肉骨骼及結締組織異常				
肌肉骨骼疼痛 ^d	37	4.0	40	2.6

關節痛	23	1.3	16	0
<p>毒性分級之依據為 NCI CTCAE v4。</p> <p>a包括虛弱。</p> <p>b包括周邊水腫、周邊腫脹。</p> <p>c包括痤瘡性皮膚炎、水泡性皮膚炎及剝落性皮膚炎、藥物疹，皮疹包括剝落性、紅斑性、瀰泡性、全身性、斑疹、斑丘疹、丘疹、搔癢性、及膿皰性、固定型藥物疹。</p> <p>d包括背痛、骨骼痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不適、肌痛、頸痛、肢端痛、脊椎痛。</p>				

相較於基期惡化的最常見實驗室檢測值異常(接受OPDIVO 和ipilimumab併用治療的病人發生率 ≥30%)包括脂肪酶增加、貧血、肌酸酐增加、ALT增加、AST增加、低血鈉症、澱粉酶增加及淋巴球減少症。表25彙整發生在至少15% 接受OPDIVO 和ipilimumab併用治療者的實驗室檢測值異常。

表25：發生在>15%接受OPDIVO 和ipilimumab併用治療者的相較於基期惡化之第1-4級實驗室檢測值(試驗CA209214)

實驗室檢測異常	實驗室檢測值從基期起發生惡化之病人百分比 ^a			
	OPDIVO併用ipilimumab		Sunitinib	
	第1-4級	第3-4級	第1-4級	第3-4級
血液學				
貧血	43	3.0	64	9
淋巴球減少症	36	5	63	14
化學檢測				
脂肪酶增加	48	20	51	20
肌酸酐增加	42	2.1	46	1.7
ALT增加	41	7	44	2.7
AST增加	40	4.8	60	2.1
澱粉酶增加	39	12	33	7
低血鈉症	39	10	36	7
鹼性磷酸酶增加	29	2.0	32	1.0
高血鉀症	29	2.4	28	2.9
低血鈣症	21	0.4	35	0.6
低血鎂症	16	0.4	26	1.6

^a 每項檢測的發生率乃根據可同時提供基期和至少一項試驗期間實驗室測量值的病人人數而得：OPDIVO和ipilimumab併用治療組(範圍：490至538名病人)和sunitinib治療組(範圍：485至523名病人)。

此外，在基期TSH \leq 正常值上限的病人中，OPDIVO和Ipilimumab併用治療組出現治療引起的TSH上升 $>$ 正常值上限之比例低於sunitinib治療組(分別為31%及61%)。

CA2099ER (NCT03141177)

在針對先前未曾接受治療之晚期RCC病人進行的隨機分配、開放標示試驗CA2099ER中，進行OPDIVO與cabozantinib的安全性評估。病人接受每2週一次OPDIVO 240 mg靜脈輸注30分鐘併用每日口服一次cabozantinib 40 mg (n=320) 或每日口服一次sunitinib 50 mg治療4週，接著停藥2週 (n=320) [請參閱臨床試驗資料(第12.5節)]。

Cabozantinib可中斷使用或將劑量降至每日20 mg或每隔一日20 mg。接受OPDIVO和cabozantinib治療之病人的治療持續時間中位數為14個月(範圍: 0.2至27個月)。在此項試驗中，OPDIVO和cabozantinib組有82%的病人接受超過6個月的治療，有60%的病人接受超過1年的治療。

在接受OPDIVO和cabozantinib的病人中有48%發生嚴重不良反應。最常見的嚴重不良反應($\geq 2\%$)為腹瀉、肺炎(pneumonia)、肺發炎(pneumonitis)、肺栓塞、尿道感染和低鈉血症。有3名(0.9%)病人發生致命小腸穿孔。

有20%的病人發生導致停用OPDIVO或cabozantinib的不良反應：停用OPDIVO者有7%、停用cabozantinib者有8%、因同時發生相同不良反應而停用兩種藥物者有6%。有83%的病人發生導致治療中斷或降低OPDIVO或cabozantinib劑量的不良反應：中斷或降低OPDIVO劑量者有3%、中斷或降低cabozantinib劑量者有46%、因同時發生相同不良反應而同時中斷或降低這兩種藥物劑量者有21%、接續中斷或降低這兩種藥物劑量者有6%。

接受OPDIVO和cabozantinib治療之病人最常見(發生率 $\geq 20\%$)的不良反應為腹瀉、疲勞、肝毒性、肢端紅腫症、口腔炎、皮疹、高血壓、甲狀腺功能低下、肌肉骨骼疼痛、食慾下降、噁心、味覺障礙、腹痛、咳嗽和上呼吸道感染。

表 26及表27分別彙整了試驗CA2099ER的不良反應和實驗室檢測值異常。

表 26：試驗CA2099ER中 $> 15\%$ OPDIVO和Cabozantinib治療組病人發生的不良反應

不良反應	OPDIVO與Cabozantinib (320名)		Sunitinib (320名)	
	第1-4級 (%)	第3-4級 (%)	第1-4級 (%)	第3-4級 (%)
胃腸道				
腹瀉	64	7	47	4.4
噁心	27	0.6	31	0.3
腹痛 ^a	22	1.9	15	0.3
嘔吐	17	1.9	21	0.3
消化不良 ^b	15	0	22	0.3
全身性				
疲倦 ^c	51	8	50	8
肝膽				
肝毒性 ^d	44	11	26	5



皮膚和皮下組織				
肢端紅腫症候群	40	8	41	8
口腔炎 ^e	37	3.4	46	4.4
皮疹 ^f	36	3.1	14	0
搔癢	19	0.3	4.4	0
血管				
高血壓 ^g	36	13	39	14
內分泌				
甲狀腺功能低下 ^h	34	0.3	30	0.3
肌肉骨骼和結締組織				
肌肉骨骼疼痛 ⁱ	33	3.8	29	3.1
關節痛	18	0.3	9	0.3
代謝和營養				
食慾降低	28	1.9	20	1.3
神經系統疾患				
味覺障礙	24	0	22	0
頭痛	16	0	12	0.6
呼吸道、胸部及縱膈				
咳嗽 ^j	20	0.3	17	0
發聲困難	17	0.3	3.4	0
細菌感染及寄生蟲感染				
上呼吸道感染 ^k	20	0.3	8	0.3

毒性係根據美國國家癌症研究所常見不良事件評價標準 (NCI CTCAE) 4.0版分級。

a 包括腹部不適、下腹痛、上腹痛。

b 包括胃食道逆流疾病。

c 包括虛弱。

d 包括肝毒性、ALT增加、AST增加、血中鹼性磷酸酶增加、 γ -麩胺醯轉移酶增加、自體免疫性肝炎、血中膽紅素增加、藥物性肝損傷、肝臟酵素增加、肝炎、高膽紅素血症、肝功能指數升高、肝功能檢測結果異常、轉胺酶增加、肝衰竭。

e 包括黏膜發炎、口瘡、口腔潰瘍。

f 包括皮膚炎、皮炎痤瘡、大皰性皮膚炎、剝脫性皮炎、紅斑皮疹、毛囊皮疹、斑疹、斑性丘狀發疹、丘疹、瘙癢性皮炎。

g 包括血壓升高、收縮壓升高。

h 包括原發性甲狀腺功能低下。

i 包括背痛、骨骼疼痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不適、肌痛、頸部疼痛、四肢疼痛、脊椎痛。

j 包括痰性咳嗽。

k 包括鼻咽炎、咽炎、鼻炎。

表 27：在試驗CA2099ER中>20% OPDIVO和Cabozantinib治療組病人發生的較基期^a惡化之實驗室檢測值

實驗室檢測異常	OPDIVO併用Cabozantinib		Sunitinib	
	第1-4級 (%)	第3-4級 (%)	第1-4級 (%)	第3-4級 (%)
化學				
ALT 增加	79	9.8	39	3.5
AST 增加	77	7.9	57	2.6
低磷血症	69	28	48	10
低鈣血症	54	1.9	24	0.6
低鎂血症	47	1.3	25	0.3
高血糖症	44	3.5	44	1.7
低鈉血症	43	11	36	12
脂肪酶增加	41	14	38	13
澱粉酶增加	41	10	28	6
鹼性磷酸酶增加	41	2.8	37	1.6
肌酸酐增加	39	1.3	42	0.6
高鉀血症	35	4.7	27	1
低血糖症	26	0.8	14	0.4
血液學				
淋巴球減少	42	6.6	45	10
血小板減少	41	0.3	70	9.7
貧血	37	2.5	61	4.8
白血球減少	37	0.3	66	5.1
嗜中性白血球減少	35	3.2	67	12

^a 每項檢測的發生率乃根據可同時提供基期和至少一項試驗期間實驗室測量值的病人人數而得：

OPDIVO併用cabozantinib治療組 (範圍：170至317名病人) · 或sunitinib治療組 (範圍：173至311名病人)。

曾經接受過治療的腎細胞癌

OPDIVO的安全性已於試驗CA209025 (一項隨機分配、開放性研究，試驗對象為803名患有晚期腎細胞癌且先前於接受至少1種抗血管新生療法 (anti-angiogenic therapy) 治療期間或治療後疾病仍然惡化者，給予OPDIVO 3 mg/kg每2週一次 (406名) 或everolimus每日10 mg (397名) 進行評估[請參閱臨床試驗資料(第12.5節)]。接受OPDIVO治療者的治療時間中位數為5.5個月(範圍：1天至29.6⁺個月)，接受everolimus治療者的治療時間中位數為3.7個月(範圍：6天至25.7⁺個月)。

因不良反應停用OPDIVO治療的發生率為16%，everolimus治療組為19%。接受OPDIVO治療者有44%病人因不良反應延後給藥。以OPDIVO治療的嚴重不良反應發生率為47%。至少2%病人被通報的最常見嚴重不良反應為急性腎臟損傷、肋膜積水、肺炎、腹瀉及高血鈣症。

治療期間或試驗藥物最後一次給藥後30天之內之死亡率於OPDIVO治療組為4.7%及everolimus治療組為8.6%。

最常見的不良反應(病人的發生率至少為20%)為虛弱狀態、咳嗽、噁心、皮疹、呼吸困難、腹瀉、便秘、食慾降低、背痛及關節痛。表28彙整了發生在至少15%接受OPDIVO治療者的不良反應。

表28：發生在>15%接受OPDIVO治療者的第1-4級不良反應 (試驗CA209025)

	OPDIVO (406名)		Everolimus (397名)	
	病人百分比(%)			
	第1-4級	第3-4級	第1-4級	第3-4級
不良反應	98	56	96	62
全身性異常與用藥部位狀況				
虛弱狀態 ^a	56	6	57	7
發熱	17	0.7	20	0.8
呼吸道、胸部和縱膈異常				
咳嗽/有痰性咳嗽	34	0	38	0.5
呼吸困難/運動性呼吸困難	27	3.0	31	2.0
上呼吸道感染 ^b	18	0	11	0
胃腸道異常				
噁心	28	0.5	29	1
腹瀉 ^c	25	2.2	32	1.8
便秘	23	0.5	18	0.5
嘔吐	16	0.5	16	0.5

皮膚和皮下組織異常				
皮疹 ^d	28	1.5	36	1.0
搔癢/全身性搔癢	19	0	14	0
代謝及營養失調				
食慾降低	23	1.2	30	1.5
肌肉骨骼及結締組織異常				
關節痛	20	1.0	14	0.5
背痛	21	3.4	16	2.8

毒性分級之依據為 NCI CTCAE v4。

a 虛弱狀況包括首選用語虛弱、活動力減少、疲倦及全身無力。

b 包括鼻咽炎、咽炎、鼻炎及病毒性上呼吸道感染。

c 包括結腸炎、小腸結腸炎及胃腸炎。

d 包括皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹狀皮疹、搔癢性皮疹、多形性紅斑及紅斑。

試驗CA209025中其他具臨床重要性的不良反應：

全身性異常與用藥部位狀況：周邊水腫/水腫

胃腸道異常：腹部疼痛/不適

肌肉骨骼及結締組織異常：四肢疼痛、肌肉骨骼疼痛

神經系統異常：頭痛/偏頭痛、周邊神經病變

調查研究：體重減輕

皮膚異常：肢端紅腫症

相較於基期惡化的最常見實驗室檢測值異常 (病人發生率 \geq 30%) 包括肌酸酐增加、淋巴球減少症、貧血、天門冬胺酸轉胺酶(AST)增加、鹼性磷酸酶增加、低血鈉症、三酸甘油酯增加及高血鉀症。表29彙整發生在至少15% 接受OPDIVO治療者的實驗室檢測值異常。

表29：發生在 $>$ 15%接受OPDIVO治療者的相較於基期惡化之第1-4級實驗室檢測值(試驗CA209025)

實驗室檢測異常	實驗室檢測值從基期起發生惡化之病人百分比 ^a			
	OPDIVO		Everolimus	
	第1-4級	第3-4級	第1-4級	第3-4級
血液學				
淋巴球減少症	42	6	53	11
貧血	39	8	69	16
化學檢測				
肌酸酐增加	42	2.0	45	1.6

AST增加	33	2.8	39	1.6
鹼性磷酸酶增加	32	2.3	32	0.8
低血鈉症	32	7	26	6
高血鉀症	30	4.0	20	2.1
低血鈣症	23	0.9	26	1.3
ALT增加	22	3.2	31	0.8
高血鈣症	19	3.2	6	0.3
血脂				
三酸甘油脂增加	32	1.5	67	11
膽固醇增加	21	0.3	55	1.4

^a每項檢測的發生率乃根據可同時提供基期和至少一項試驗期間實驗室測量值的病人人數而得：OPDIVO治療組(範圍：259至401名病人)和everolimus治療組(範圍：257至376名病人)。

此外，基期甲狀腺刺激素(TSH) < 正常值上限的病人中，出現治療引起的甲狀腺刺激素(TSH) 上升 > 正常值上限的病人比例為OPDIVO治療組高於everolimus治療組 (分別為26%及14%)。

復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌

OPDIVO的安全性已於試驗CA209141 (一項隨機分配、活性對照、開放性之多中心研究，試驗對象為先前曾接受一種含鉑藥物治療期間或治療6個月內惡化之復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌病人) 進行評估 [請參閱臨床試驗資料(12.6)]。病人接受OPDIVO 3 mg/kg每2週一次60分鐘之靜脈輸注 (236名)，或由試驗醫師選擇藥物，可能給予：

- cetuximab起始劑量400 mg/m²後，接著給予每週IV 250 mg/m² (13名)
- 或給予methotrexate 每週IV 40 - 60 mg/m² (46名)，或
- 給予docetaxel 每週IV 30 - 40 mg/m² (52名)。

OPDIVO治療組的治療時間中位數為1.9個月(範圍：1天至16.1⁺月)。本試驗有18%病人接受OPDIVO治療超過6個月，2.5%病人接受OPDIVO治療超過1年。

CA209141排除下列疾病之病人：活躍自體免疫疾病、需接受全身性免疫抑制劑治療的病症、復發或轉移性鼻咽癌、未知原發性組織學、唾腺或非鱗狀組織學(例如，黏膜黑色素瘤)的鱗狀細胞癌。

所有進入隨機分配之病人的年齡中位數為60歲(範圍：28至83歲)；OPDIVO治療組年齡 ≥ 65歲者占28%及對照組年齡 ≥ 65歲者占37%，83%為男性及83%為白人，12%為亞洲人及4%為黑人。基期ECOG體能狀態分數為0分 (20%)或1分 (78%)，45%病人先前曾接受僅一種全身性藥物治療，其餘55%病人先前曾接受兩種或更多種藥物治療，且90%病人先前曾接受放射治療。

因不良反應而停用OPDIVO的病人有14%，延後給藥者有24%。OPDIVO治療組病人的嚴重不良反應發生率為49%。OPDIVO治療組最常被通報之至少2%發生率的嚴重不良反應為肺炎、呼吸困難、呼吸衰竭、呼吸道感染及敗血症。頭頸部鱗狀細胞癌病人發生的不良反應及實驗室檢測異常大致與黑色素瘤及非小細胞肺癌相似。OPDIVO治療組中發生率至少10%相較於試驗醫師決定藥物組有更高的發生率其最常見不良反應為咳嗽及呼吸困難。

發生在至少10%接受OPDIVO治療病人最常見的實驗室檢測異常且相較於試驗醫師選擇之治療方式有更高的發生率為鹼性磷酸酶增加、澱粉酶增加、高血鈣、高血鉀、甲狀腺刺激素(TSH)增加。

典型何杰金氏淋巴瘤

OPDIVO的安全性已於試驗CA209205及CA209039(試驗對象為266名患有典型何杰金氏淋巴瘤成人(試驗CA209205納入243名病人，試驗CA209039納入23名病人)靜脈輸注給予OPDIVO 3 mg/kg每2週一次)進行評估。持續治療至疾病惡化、達到最大臨床利益或發生無法接受之毒性。病人年齡中位數為34歲(範圍18至72歲)，98%的病人曾接受自體HSCT，無病人曾接受異體HSCT，74%的病人曾接受brentuximab vedotin。曾接受全身性治療次數中位數為4次(範圍：2至15次)。OPDIVO治療劑量(週期)中位數為23(範圍：1至48)，治療期間中位數為11個月(範圍：0至23個月)。

有7%的病人因不良反應而停用OPDIVO。34%的病人因不良反應而延後給藥。26%的病人發生嚴重不良反應。至少1%病人被通報的最常見嚴重不良反應為肺炎(pneumonia)、輸注相關反應、發熱、結腸炎或腹瀉、肋膜積水、肺炎(pneumonitis)及皮疹。

11名病人死於疾病惡化以外的原因：3名病人於OPDIVO最後一次用藥30天內因不良反應死亡、2名病人於完成nivolumab治療後8至9個月因感染死亡及6名病人因異體HSCT併發症而死亡。所有病人最常見的不良反應(發生率至少為20%)為上呼吸道感染、疲倦、咳嗽、腹瀉、發熱、肌肉骨骼疼痛、皮疹、噁心及搔癢。

表30彙整了於安全性族群中發生率至少10%的不良反應(除了實驗室檢測值)。

表30：發生於 $\geq 10\%$ cHL病人非實驗室不良反應(試驗CA209205和CA209039)

	OPDIVO cHL安全性族群 (n=266)	
	病人百分比(%)	
不良反應 ^a	所有等級	第3-4級
全身性異常與用藥部位狀況		
疲倦 ^b	39	1.9
發熱	29	<1
胃腸道異常		
腹瀉 ^c	33	1.5
噁心	20	0
嘔吐	19	<1
腹痛 ^d	16	<1
便秘	14	0.4
感染		
上呼吸道感染 ^e	44	0.8
肺炎/支氣管肺炎 ^f	13	3.8
鼻塞	11	0
呼吸道、胸腔和縱膈異常		



咳嗽/有痰性咳嗽	36	0
呼吸困難/運動性呼吸困難	15	1.5
皮膚與皮下組織異常		
皮疹 ^g	24	1.5
搔癢	20	0
肌肉骨骼與結締組織異常		
肌肉骨骼疼痛 ^h	26	1.1
關節痛	16	<1
內分泌異常		
甲狀腺功能低下/甲狀腺炎	12	0
神經系統異常		
頭痛	17	<1
周邊神經病變 ⁱ	12	<1
損傷、中毒與手術併發症		
輸注相關反應	14	<1

毒性分級依據NCI CTCAE v4。

^a包括發生於最後一劑OPDIVO後30天內的事件，不論原因為何。發生免疫媒介性不良反應後，若在完成初期OPDIVO療程後之30天內重新給藥時，發生下述情形，則納入該反應。

^b包括無力。

^c包括結腸炎。

^d包括腹部不適與上腹痛。

^e包括鼻咽炎、咽炎、鼻炎與鼻竇炎。

^f包括細菌性肺炎、黴漿菌肺炎、肺囊蟲肺炎。

^g包括皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、剝落性皮膚炎，以及皮疹包括斑疹、丘疹狀、斑丘狀、搔癢性、剝落性或痤瘡性。

^h包括背痛、骨骼痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不適、肌痛、頸部疼痛與肢體疼痛。

ⁱ包括感覺過度、感覺減退、感覺異常、不悅異常感、周邊運動神經病變、周邊感覺神經病變與多發性神經病變。這些數字特指於治療後出現之事件。

有關臨床上重要不良反應之其他資訊：

免疫媒介性肺炎：試驗CA209205與CA209039中，接受OPDIVO治療者的肺炎(包含間質性肺病)發生率為6.0%(16/266)。接受OPDIVO治療者的免疫媒介性肺炎發生率為4.9%(13/266)(1名第3級及12名第2級)。發病時間中位數為4.5個月(範圍：5天至12個月)。13名接受全身性皮質類固醇的病人中，12名獲得緩解。4名病人因肺炎永久停用OPDIVO。8名持續使用OPDIVO(3名病人於延後給藥後持續使用)的病人中，其中2名肺炎腹發。

周邊神經病變：試驗CA209205與CA209039中，接受OPDIVO治療的全部病人中，有14%

(31/266)病人通報治療後出現之周邊神經病變。28名(11%)病人為新發生的周邊神經病變，40名病人中的3名自基期起神經惡化。所有事件為第1或2級，除了1名(<1%)為第3級事件。發病時間中位數為50天(範圍：1至309天)。

使用OPDIVO後進行異體HSCT病人之併發症：試驗CA209205及試驗CA209039中，有17名接受OPDIVO治療後進行異體HSCT的cHL病人中，有6名(35%)病人死於移植相關併發症。5名病人死於嚴重(第3至4級)或難治GVHD。2名(12%)病人發生超急性GVHD及5名(29%)病人通報發生第3級或更高等級之GVHD。1名病人發生肝靜脈栓塞疾病(VOD)，此位病人曾接受含低強度前置治療之異體HSCT，並因GVHD與多重器官衰竭死亡。

表31彙整於 $\geq 10\%$ 之cHL病人發生或惡化的實驗室檢測值異常。最常見(發生率至少為20%)治療後出現之實驗室事件為血細胞減少、肝功能異常和脂肪酶升高。其他常見(發生率至少為10%)異常發現包含肌酸酐增加、電解質異常和澱粉酶升高。

表31：發生於 $\geq 10\%$ 接受OPDIVO治療之cHL病人的自基期起惡化的實驗室檢測值異常(試驗CA209205和CA209039)

	OPDIVO cHL安全性族群 ^a (n=266)	
	病人百分比 ^b	
實驗室檢測異常	所有等級	第3-4級
血液學		
白血球減少	38	4.5
嗜中性白血球減少	37	5
血小板減少	37	3.0
淋巴球減少	32	11
貧血	26	2.6
化學 ^c		
AST增加	33	2.6
ALT增加	31	3.4
脂肪酶增加	22	9
鹼性磷酸酶增加	20	1.5
低血鈉	20	1.1
低血鉀	16	1.9
肌酸酐增加	16	<1
低血鈣	15	<1
低血鎂	14	<1

低血鉀	15	1.5
澱粉酶增加	13	1.5
膽紅素升高	11	1.5

a 安全性族群之可評估病人人數範圍為203人至266人。

b 包括發生於最後一劑OPDIVO後30天內的事件。發生免疫媒介性不良反應後，若在完成初期OPDIVO療程後之30天內重新給藥時，發生下述情況，則納入該反應。

c 此外，於安全性族群中，可評估之69名病人中，有27名(39%)通報發生空腹高血糖(均為第1-2級)及11名(16%)通報發生空腹低血糖(均為第1-2級)。

晚期或轉移性泌尿道上皮癌

OPDIVO的安全性已於試驗CA209275(一項單臂試驗)，對象為270名接受含鉑化學治療期間或之後疾病惡化、或在以含鉑化學治療作為術前輔助性或術後輔助性治療12個月內疾病惡化的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌之病人，每2週一次接受OPDIVO 3 mg/kg，直到疾病惡化或發生無法接受之毒性。治療時間中位數為3.3個月(範圍：0至13.4⁺)。有46%病人因不良反應延後給藥。有14名(5.2%)病人非死於疾病惡化，其中含4名(1.5%)病人死於肺炎或因OPDIVO治療導致之心血管衰竭。有17%病人因不良反應中斷治療。嚴重不良反應發生於54%病人。最常見的嚴重不良反應(至少2%病人通報發生)為泌尿道感染、敗血症、腹瀉、小腸阻塞與整體生理健康衰退。有25名(9%)病人因免疫媒介性不良反應而接受至少每天口服40 mg prednisone或等效劑量[請參閱警語及注意事項(5)]。

最常見的不良反應(至少20%病人通報發生)為疲倦、骨骼肌肉疼痛、噁心與食慾減退。

表32彙整發生在10%以上病人的不良反應。

表32：發生在≥10%病人的不良反應(試驗CA209275)

	OPDIVO泌尿道上皮癌	
	病人百分比(%)	
	所有等級	第3-4級
不良反應	99	51
全身性異常與用藥部位狀況		
虛弱/疲倦/不適	46	7
發熱/腫瘤相關性發燒	17	0.4
水腫/周邊水腫/周邊腫脹	13	0.4
感染及寄生蟲感染		
泌尿道感染/大腸桿菌屬/真菌泌尿道感染	17	7
呼吸道、胸部與縱膈異常		
咳嗽/痰性咳嗽	18	0



呼吸困難/運動性呼吸困難	14	3.3
胃腸道異常		
噁心	22	0.7
腹瀉	17	2.6
便秘	16	0.4
腹痛 ^a	13	1.5
嘔吐	12	1.9
皮膚與皮下組織異常		
皮疹 ^b	16	1.5
搔癢	12	0
骨骼肌肉與結締組織異常		
骨骼肌肉疼痛 ^c	30	2.6
關節痛	10	0.7
代謝及營養失調		
食慾減退	22	2.2
內分泌失調		
甲狀腺異常 ^d	15	0
<p>毒性分級依據NCI CTCAE v4。</p> <p>a 包括腹部不適、下及上腹疼痛。</p> <p>b 包括皮膚炎、痤瘡性皮炎、大皰性皮膚炎，及全身性、斑疹狀、斑丘狀或搔癢性皮炎。</p> <p>c 包括背痛、骨頭痛、胸部肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼不舒服、肌痛、脖子痛、肢端痛及脊椎痛。</p> <p>d 包括自體免疫甲狀腺炎、血中TSH降低、血中TSH增加、甲狀腺功能亢進症、甲狀腺功能低下症、甲狀腺炎、甲狀腺素降低、游離甲狀腺素增加、甲狀腺素增加、游離三碘甲狀腺素增加、三碘甲狀腺素增加。</p>		

表33：發生在≥10%病人基期起發生惡化的實驗室檢測值異常(試驗CA209275)

檢測	OPDIVO泌尿道上皮癌 ^a	
	病人百分比(%)	
	所有等級	第3-4級
血液學		
淋巴球減少	42	9
貧血	40	7

血小板減少	15	2.4
白血球減少	11	0
化學檢測		
高血糖	42	2.4
低血鈉	41	11
肌酸酐增加	39	2.0
鹼性磷酸酶增加	33	5.5
低血鈣	26	0.8
AST增加	24	3.5
高血鉀	19	1.2
ALT增加	18	1.2
低血鎂	16	0
脂肪酶增加	20	7
澱粉酶增加	18	4.4
^a 每項檢測發生率乃依據可同時提供基期和至少一次試驗期間實驗室測量值的病人人數：範圍84至256名病人。		

泌尿道上皮癌的輔助治療

OPDIVO的安全性已於試驗CA209274 (一項第3期，隨機分配、雙盲、多中心試驗，對於患有源自膀胱或上泌尿道(腎盂或輸尿管)之泌尿道上皮癌(UC)，在接受根治性切除術後且有高度復發風險的成年病人，給予OPDIVO或安慰劑之輔助治療) 進行評估[請參閱臨床試驗(12.8)]。病人每2週一次接受OPDIVO 240 mg連續靜脈輸注30分鐘 (351名) 或安慰劑 (348名)，直到疾病復發或出現無法接受的毒性為止，至多治療1年。OPDIVO治療持續時間中位數為8.8個月(範圍：0至12.5個月)。

嚴重不良反應發生於30% OPDIVO治療組病人。最常見的嚴重不良反應(至少2%病人通報發生)為泌尿道感染。1% 病人發生致死性不良反應；這些事件包括肺炎 (pneumonitis) (0.6%)。18% 病人因不良反應停用 OPDIVO。33% 病人因不良反應延後使用 OPDIVO。

最常見的不良反應(至少20%病人通報發生)為皮疹、疲倦、腹瀉、搔癢、肌肉骨骼疼痛及泌尿道感染。

表34及表35分別彙整試驗CA209274所發生的不良反應及實驗室檢測值異常。

表34： 發生在 $\geq 10\%$ 病人的不良反應 (試驗CA209274)

不良反應	OPDIVO (351名)		安慰劑 (348名)	
	所有等級 (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
全身性異常				

疲倦/虛弱	36	1.1	32	0.3
發燒	10	0.3	10	0.3
皮膚及皮下組織異常				
皮疹 ^a	36	1.7	19	0.3
搔癢	30	0	16	0
胃腸道異常				
腹瀉 ^b	30	2.8	27	1.7
噁心	16	0.6	13	0
腹痛 ^c	15	0.9	15	0.6
便秘	13	0.3	15	0.3
肌肉骨骼及結締組織異常				
肌肉骨骼疼痛 ^d	28	0.6	24	0.9
關節痛	11	0.3	13	0
感染				
泌尿道感染 ^e	22	6	23	9
上呼吸道感染 ^f	16	0.3	16	0.6
腎臟及泌尿道異常				
腎功能不全 ^g	17	1.7	16	0.9
呼吸道、胸部和縱膈異常				
咳嗽 ^h	14	0	11	0
呼吸困難 ⁱ	11	0.3	6	0.3
代謝及營養失調				
食慾降低	13	0.9	7	0.3
神經系統異常				
頭暈 ^j	11	0.3	9	0
內分泌異常				
甲狀腺功能亢進	11	0	1.1	0
甲狀腺功能低下	11	0	2.3	0
肝膽異常				

肝炎 ^k	11	4	8	0.6
<p>毒性分級之依據為 NCI CTCAE v4。</p> <p>a 包括痤瘡、水皰、皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、過敏性皮膚炎、接觸性皮膚炎、濕疹、缺脂性濕疹、錢幣狀濕疹、紅斑、多形性紅斑、硬化性苔蘚、苔蘚樣角化症、類天皰瘡、光過敏反應、皮膚色素沉著異常、乾癬、皮疹、紅斑性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹狀皮疹、搔癢性皮疹、玫瑰斑、皮膚表皮剝落、皮膚病灶、皮膚反應、毒性皮膚疹、蕁麻疹。</p> <p>b 包括結腸炎、顯微性結腸炎、腹瀉、十二指腸炎、小腸炎、免疫媒介性小腸結腸炎。</p> <p>c 包括腹痛、腹部不適、腹部壓痛、下腹和上腹疼痛。</p> <p>d 包括肌肉骨骼疼痛、背痛、骨骼痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不適、肌痛、頸痛、肢端痛及脊椎痛。</p> <p>e 包括膀胱炎、大腸桿菌屬泌尿道感染、腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、慢性腎盂腎炎、尿道炎、泌尿道感染、細菌性泌尿道感染、葡萄球菌屬泌尿道感染，及尿路敗血症。</p> <p>f 包括上呼吸道感染、鼻咽炎、咽炎及鼻炎。</p> <p>g 包括急性腎損傷、自體免疫腎炎、血中肌酸酐增加、腎絲球過濾率下降、免疫媒介性腎炎、腎炎、腎衰竭，及腎功能不全。</p> <p>h 包括咳嗽、有痰咳嗽及上呼吸道咳嗽症候群。</p> <p>i 包括呼吸困難及運動性呼吸困難。</p> <p>j 包括頭暈、姿勢性頭暈及眩暈。</p> <p>k 包括天門冬胺酸轉胺酶增加、丙胺酸轉胺酶增加、血中膽紅素增加、膽管炎、藥物誘發之肝損傷、肝衰竭、肝功能異常、肝炎、肝細胞損傷、高膽紅素血症、丙麩氨轉胺酶 (gamma-glutamyltransferase) 增加、肝損傷，及轉胺酶增加。</p>				

表35：發生在 $\geq 10\%$ 病人自基期起惡化的實驗室檢測值異常 (試驗CA209274)

實驗室檢測異常	OPDIVO (351名)		安慰劑 (348名)	
	所有等級(%)	第3-4級(%)	所有等級(%)	第3-4級(%)
化學檢測				
肌酸酐增加	36	1.7	36	2.6
澱粉酶增加	34	8.1	23	3.2
脂肪酶增加	33	12	31	10
高血鉀症	32	5.0	30	5.6
鹼性磷酸酶增加	24	2.3	15	0.6
AST增加	24	3.5	16	0.9
ALT增加	23	2.9	15	0.6
低血鈉症	22	4.1	17	1.8
低血鈣症	17	1.2	11	0.9
低血鎂症	16	0	9	0

高血鈣症	12	0.3	8	0.3
血液學				
淋巴球減少症	33	2.9	27	1.5
貧血	30	1.4	28	0.9
嗜中性白血球減少症	11	0.6	10	0.3
a 每項檢測的發生率乃根據可同時提供基期和至少一項試驗期間實驗室測量值的病人人數而得：OPDIVO 治療組 (範圍：322至348名病人)及安慰劑組 (範圍：312至341名病人)。				

胃癌、胃食道癌或食道腺癌

過去未曾接受過治療的胃癌

OPDIVO併用化學治療的安全性已在試驗CA209649中進行評估，這是一項隨機、多中心、開放性試驗，試驗對象為未曾接受過治療的晚期或轉移性胃癌或胃食道癌或食道腺癌病人[請參閱臨床研究(第12.9節)]。本試驗排除已知有人類表皮生長因子受體2 (HER2)陽性，或有未經治療中樞神經系統(CNS)轉移的病人。病人隨機接受OPDIVO併用化學治療或化學治療。病人接受以下其中一種治療：

- OPDIVO 240 mg併用mFOLFOX6 (fluorouracil、leucovorin及oxaliplatin) 每2週一次，或mFOLFOX6每2週一次。
- OPDIVO 360 mg併用CapeOX (capecitabine及oxaliplatin) 每3週一次，或CapeOX每3週一次。

病人接受OPDIVO併用化學治療或化學治療直到疾病惡化、出現無法接受的毒性，或至多治療2年。病人接受OPDIVO併用化學治療的治療時間中位數為6.8個月(範圍：0至33.5個月)。接受OPDIVO併用化學治療的病人中，54%治療時間> 6個月，28%治療時間> 1年。

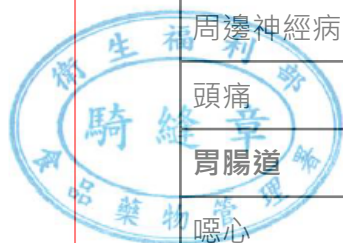
接受OPDIVO併用化學治療的病人中有16名(2.0%)出現致死性不良反應；這包括肺炎(pneumonitis) (4名)、嗜中性白血球減少症合併發燒(2名)、中風(2名)、胃腸道毒性、腸道黏膜炎、敗血性休克、肺炎(pneumonia)、感染、胃腸道出血、腸系膜血管栓塞，以及瀰漫性血管內凝血。接受OPDIVO併用化學治療的病人中，52%出現嚴重不良反應，44%因不良反應而停用OPDIVO及/或化學治療的病人，76%因不良反應至少暫停1次劑量。

接受OPDIVO併用化學治療病人的最常見($\geq 2\%$)嚴重不良反應為嘔吐(3.7%)、肺炎(pneumonia) (3.6%)、貧血(3.6%)、發熱(2.8%)、腹瀉(2.7%)、嗜中性白血球減少症合併發燒(2.6%)及肺炎(pneumonitis) (2.4%)。接受OPDIVO併用化學治療病人的最常見($\geq 20\%$)不良反應為周邊神經病變、噁心、疲倦、腹瀉、嘔吐、食慾降低、腹痛、便秘及肌肉骨骼疼痛。

表 36及表37分別彙整了試驗CA209649的不良反應和實驗室檢測值異常。

表 36：發生在 $\geq 10\%$ 接受OPDIVO併用化學治療病人的不良反應-試驗CA209649

不良反應	OPDIVO 併用mFOLFOX6 或 CapeOX (782名)		mFOLFOX6 或CapeOX (767名)	
	所有等級(%)	第3-4級 (%)	所有等級(%)	第3-4級(%)
不良反應	99	69	98	59
神經系統				



周邊神經病變 ^a	53	7	46	4.8
頭痛	11	0.8	6	0.3
胃腸道				
噁心	48	3.2	44	3.7
腹瀉	39	5	34	3.7
嘔吐	31	4.2	29	4.2
腹痛 ^b	27	2.8	24	2.6
便秘	25	0.6	21	0.4
口腔炎 ^c	17	1.8	13	0.8
全身性				
疲倦 ^d	44	7	40	5
發熱 ^e	19	1.0	11	0.4
水腫 ^f	12	0.5	8	0.1
代謝和營養				
食慾降低	29	3.6	26	2.5
低白蛋白血症 ^g	14	0.3	9	0.3
各項檢查				
體重減輕	17	1.3	15	0.7
脂肪酶增加	14	7	8	3.7
澱粉酶增加	12	3.1	5	0.4
肌肉骨骼和結締組織				
肌肉骨骼疼痛 ^h	20	1.3	14	2.0
皮膚和皮下組織				
皮疹 ⁱ	18	1.7	4.4	0.1
肢端紅腫症候群	13	1.5	12	0.8
呼吸道、胸部和縱膈				
咳嗽 ^j	13	0.1	9	0
感染和寄生蟲感染				
上呼吸道感染 ^k	10	0.1	7	0.1

毒性分級之依據為NCI CTCAE v4。

- a 包括感覺異常、感覺遲鈍、周邊運動神經病變、周邊感覺運動神經病變及周邊感覺神經病變。
- b 包括腹部不適、下腹痛及上腹痛。
- c 包括口瘡性潰瘍、口腔潰瘍及黏膜發炎。
- d 包括虛弱。
- e 包括腫瘤相關性發燒。
- f 包括腫脹、全身性水腫、周邊水腫以及周邊腫脹。
- g 包括血中白蛋白減少。
- h 包括背痛、骨骼痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不適、肌痛、頸痛、肢端痛及脊椎痛。
- i 包括皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、過敏性皮膚炎、大皰性皮膚炎、藥物疹、剝落性皮疹、結節性皮疹、紅斑性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、搔癢性皮疹及水泡性皮疹。
- j 包括有痰性咳嗽。
- k 包括鼻咽炎、咽炎及鼻炎。

表 37：發生在 $\geq 10\%$ 病人相較於基期^a惡化的實驗室檢測值 - 試驗CA209649

實驗室檢測異常	OPDIVO 併用mFOLFOX6或 CapeOX (782名)		mFOLFOX6 或 CapeOX (767名)	
	第1-4級 (%)	第3-4級 (%)	第1-4級 (%)	第3-4級 (%)
血液學				
嗜中性白血球減少症	73	29	62	23
白血球減少症	69	12	59	9
血小板減少症	68	7	63	4.4
貧血	59	14	60	10
淋巴球減少症	59	12	49	9
化學檢測				
AST增加	52	4.6	47	1.9
低血鈣症	42	1.6	37	1.0
高血糖	41	3.9	38	2.7
ALT增加	37	3.4	30	1.9
低血鈉症	34	6	24	5
低血鉀症	27	7	24	4.8
高膽紅素血症	24	2.8	21	2.0

肌酸酐增加	15	1.0	9	0.5
高血鉀症	14	1.4	11	0.7
低血糖	12	0.7	9	0.2
高血鈉症	11	0.5	7.1	0

a 每項檢測的發生率乃根據可同時提供基期和至少一項試驗期間實驗室測量值的病人人數而得：OPDIVO併用mFOLFOX6或CapeOX治療組(範圍：407至767名病人)·mFOLFOX6 或 CapeOX治療組 (範圍：405至735名病人)。

曾經接受過治療的胃癌

試驗ONO-4538-12對象為患有無法切除的晚期或復發性胃癌且對標準治療有抗藥性或無法耐受之病人，每2週一次接受OPDIVO 3 mg/kg直到疾病惡化或發生無法接受之毒性。總計有330名病人進入安全性分析，治療時間中位數為1.92個月(範圍：0至19.5)。其中有25名(7.6%)病人在治療期間或最後一次用藥後28天內死亡，嚴重不良反應發生於39.7%病人，7.0%的病人因不良反應而停用OPDIVO，有300名(90.9%)病人出現不良反應，141名(42.7%)病人出現藥物不良反應(包括實驗室檢測異常)。常見的藥物不良反應(發生率 \geq 5%)有搔癢(30名病人，9.1%)、腹瀉(23名病人，7.0%)、皮疹(19名病人，5.8%)及疲倦(18名病人，5.5%)。未通報發生率 \geq 10%之藥物不良反應(依核准數據)。

肝細胞癌

CA209040 試驗針對49名患有肝細胞癌且Child-Pugh肝硬化分級為A之病人，評估了OPDIVO 1 mg/kg併用 ipilimumab 3 mg/kg 的安全性。共 49名病人隨機分配接受每3週一次共4次劑量的併用療法，隨後接受 OPDIVO 240 mg單一藥物，每 2 週一次，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。

OPDIVO併用 ipilimumab期間，OPDIVO 與 ipilimumab的劑量中位數皆為 4.0；49 名病人中，有 33 名 (67%) 接受 OPDIVO併用 ipilimumab的全部 4 劑預定劑量。整個治療期間，OPDIVO 治療持續時間中位數為5.09個月，ipilimumab則為 2.10 個月。59% 病人發生嚴重不良反應，29% 病人因發生不良反應停止治療，65% 病人延後治療。


發生於 >4% 病人的嚴重不良反應為發燒、貧血、腹瀉、AST增加、腎上腺功能不全、腹水、食道靜脈曲張出血、低血鈉症、血中膽紅素增加及肺炎(pneumonitis)。

最常見的不良反應(發生於 \geq 20%病人)為皮疹、搔癢、肌肉骨骼疼痛、腹瀉、咳嗽、食慾降低、疲倦、發燒、腹痛、頭痛、體重減輕、甲狀腺功能低下、頭暈及噁心。發生於<10%接受 YERVOY併用nivolumab病人的臨床重要不良反應為高血糖(8%)、結腸炎(4%)及血中肌酸磷酸機酶增加(1%)。


表 38及39分別彙整不良反應及實驗室檢驗異常結果。

表38：發生在 \geq 10% 病人的不良反應 - CA209040 (OPDIVO併用Ipilimumab)

Adverse Reaction	OPDIVO 1 mg/kg 併用Ipilimumab 3 mg/kg (n=49)	
	所有等級(%)	第3-4級 (%)
皮膚及皮下組織		
皮疹	53	8

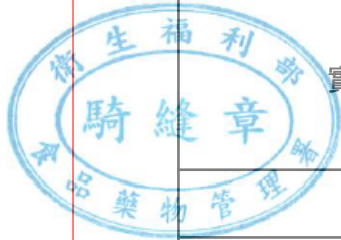


搔癢	53	4
肌肉骨骼及結締組織		
肌肉骨骼疼痛	41	2
關節痛	10	0
胃腸道		
腹瀉	39	4
腹痛	22	6
噁心	20	0
腹水	14	6
便秘	14	0
口乾	12	0
消化不良	12	2
嘔吐	12	2
口腔炎	10	0
呼吸道、胸腔及縱膈		
咳嗽	37	0
呼吸困難	14	0
肺炎	10	2
代謝及營養		
食慾降低	35	2
全身性		
疲倦	27	2
發燒	27	0
不適	18	2
水腫	16	2
類流感症狀	14	0
發冷	10	0
神經系統		
頭痛	22	0



頭暈	20	0
內分泌		
甲狀腺功能低下	20	0
腎上腺功能不全	18	4
各項檢查		
體重減輕	20	0
精神性		
失眠	18	0
血液及淋巴系統		
貧血	10	4
感染		
流感	10	2
血管性		
低血壓	10	0

表39: CA209-040 試驗第 4 世代 YERVOY 併用 Nivolumab 治療組 (發生率 $\geq 10\%$) 較基期惡化的實驗室檢驗異常



實驗室檢測異常

YERVOY 併用Nivolumab
(n=47)

所有等級 (%)

第 3-4 級 (%)

血液學

淋巴球減少症	53	13
貧血	43	4.1
嗜中性白血球減少	43	9
白血球減少	40	2.1
血小板減少	34	4.3
生化學		
AST 增加	66	40
ALT 增加	66	21
膽紅素增加	55	11
脂肪酶增加	51	26
低血鈉症	49	32
低血鈣症	47	0
鹼性磷酸酶增加	40	4.3
澱粉酶增加	38	15
低血鉀症	26	2.1
高血鉀症	23	4.3
肌酸酐增加	21	0
低血鎂症	11	0

曾經接受治療的MSI-H或dMMR轉移性大腸直腸癌

OPDIVO的單一用藥或併用Ipilimumab治療的安全性已於試驗CA209142(一項多中心、非隨機、多個平行試驗世代(cohort)、開放性試驗)進行評估。於CA209142中，74名轉移性大腸直腸癌病人接受每2週一次OPDIVO 3 mg/kg 連續靜脈輸注60分鐘治療直到疾病惡化或無法接受毒性為止，119名轉移性大腸直腸癌病人接受每3週一次OPDIVO 3 mg/kg和ipilimumab 1 mg/kg併用治療共4個週期，之後為每2週一次接受OPDIVO 3 mg/kg 治療直到疾病惡化或無法接受毒性為止。

在OPDIVO併用Ipilimumab治療的世代，嚴重不良反應發生於47%病人。因不良反應導致13%病人停藥及45%病人延後給藥。最常見的嚴重不良反應(≥2%病人通報發生)為結腸炎/腹瀉、肝臟事件、腹痛、急性腎臟損傷、發熱及脫水。最常見的不良反應(≥20%病人通報發生)為疲倦、腹瀉、發熱、肌肉骨骼疼痛、腹痛、搔癢、噁心、皮疹、食慾降低及嘔吐。

表40和41分別彙整發生在試驗CA209142之病人不良反應及實驗室檢測值異常。依照試驗CA209142之設計，下表所述之數據無法用於鑑別兩個試驗世代間之任何不良反應之統計上顯著差異。

表40：發生在 $\geq 10\%$ 病人的不良反應 (試驗CA209142)

不良反應	OPDIVO (74名)		OPDIVO 併用Ipilimumab (119名)	
	所有等級 (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
全身性				
疲倦 ^a	54	5	49	6
發熱	24	0	36	0
水腫 ^b	12	0	7	0
胃腸道異常				
腹瀉	43	2.7	45	3.4
腹痛 ^c	34	2.7	30	5
噁心	34	1.4	26	0.8
嘔吐	28	4.1	20	1.7
便秘	20	0	15	0
骨骼肌肉與結締組織				
骨骼肌肉疼痛 ^d	28	1.4	36	3.4
關節痛	19	0	14	0.8
呼吸道、胸部和縱膈				
咳嗽	26	0	19	0.8
呼吸困難	8	1	13	1.7
皮膚與皮下組織				
皮疹 ^e	23	1.4	25	4.2
搔癢	19	0	28	1.7
皮膚乾燥	7	0	11	0



感染				
上呼吸道感染 ^f	20	0	9	0
內分泌				
高血糖	19	2.7	6	1
甲狀腺功能低下	5	0	14	0.8
甲狀腺功能亢進	4	0	12	0
神經系統				
頭痛	16	0	17	1.7
頭暈	14	0	11	0
代謝及營養				
食慾降低	14	1.4	20	1.7
精神疾病				
失眠	9	0	13	0.8
各項檢查				
體重減輕	8	0	10	0

毒性分級之依據為NCI CTCAE v4。

a 包括無力。

b 包括周邊水腫和周邊腫脹。

c 包括上腹痛、下腹痛和腹部不適。

d 包括背痛、肢端痛、肌痛、頸痛及骨骼痛。

e 包括皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、以及皮疹如丘疹狀、紅斑性及全身性。

f 包括鼻咽炎和鼻炎。

在試驗CA209142接受OPDIVO 併用ipilimumab治療之其他臨床上重要不良反應(通報發生於<10%病人)為：腦炎(0.8%)、壞死性肌炎(0.8%)和葡萄膜炎(0.8%)。

表41： 發生在≥10%病人自基期^a起惡化的實驗室檢測值異常(試驗CA209142)



實驗室檢測異常	OPDIVO (74名)		OPDIVO + Ipilimumab (119名)	
	所有等級 (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
血液學				
貧血	50	7	42	9
淋巴球減少症	36	7	25	6
嗜中性白血球減少症	20	4.3	18	0
血小板減少症	16	1.4	26	0.9
化學檢測				
鹼性磷酸酶增加	37	2.8	28	5
脂肪酶增加	33	19	39	12
ALT增加	32	2.8	33	12
AST增加	31	1.4	40	12
低血鈉症	27	4.3	26	5
低血鈣症	19	0	16	0
低血鎂症	17	0	18	0
澱粉酶增加	16	4.8	36	3.4
膽紅素增加	14	4.2	21	5
低血鉀症	14	0	15	1.8
肌酸酐增加	12	0	25	3.6
高血鉀症	11	0	23	0.9

a 每項檢測的發生率乃根據可同時提供基礎期和至少一項試驗期間實驗室測量值的病人人數而得：可評估病人數範圍於OPDIVO世代為62至71名而於OPDIVO併用ipilimumab世代為87至114名。

食道鱗狀細胞癌

晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌(ESCC)的第一線治療：併用含Fluoropyrimidine及含鉑的化學治療OPDIVO併用化學治療的安全性已在試驗CA209648中進行評估，這是一項隨機、活性藥物對照、多中心、開放性試驗，試驗對象為先前未曾接受治療患有無法切除的晚期、復發性或轉移性食道鱗狀細胞癌(ESCC)病人[請參閱臨床研究(第12.12節)]。病人接受以下其中一種治療：

- (以4週為一週期)於第1天和第15天給予OPDIVO 240 mg，於第1至5天(共5天)靜脈輸注5-FU (fluorouracil) 800 mg/m²/day，以及於第1天靜脈輸注cisplatin 80 mg/m²。

• (以4週為一週期)於第1至5天(共5天)靜脈輸注5-FU (fluorouracil) 800 mg/m²/day · 以及於第1天靜脈輸注cisplatin 80 mg/m²。

接受OPDIVO併用化學治療的病人中，48%病人治療時間> 6個月及20%病人治療時間> 1年。治療持續時間中位數為5.7個月(範圍：0.1至30.6個月)。

接受OPDIVO併用化學治療的病人中有5名(1.6%)出現致死性治療相關不良反應；這些反應包括非感染性肺炎(pneumonitis)、腸壁積氣、肺炎(pneumonia)及急性腎臟損傷。接受OPDIVO併用化學治療的病人中有62%出現嚴重不良反應。39%病人因不良反應停用OPDIVO及/或化學治療，以及71%病人延後給藥。

發生於≥2%接受OPDIVO併用化學治療病人的最常見嚴重不良反應為肺炎(pneumonia)(10.6%)、吞嚥困難(6.5%)、食道狹窄(2.9%)、急性腎臟損傷(2.9%)及發熱(2.3%)。發生於≥20%接受OPDIVO併用化學治療病人的最常見不良反應為噁心、食慾降低、便秘、口腔炎、疲倦、腹瀉及嘔吐。

表 42及表43分別彙整了試驗CA209648的不良反應和實驗室檢測值異常。

表 42：發生在≥10%接受OPDIVO併用化學治療之病人的不良反應-試驗CA209648

不良反應	OPDIVO 併用Cisplatin 及5-FU (310名)		Cisplatin 併用5-FU (304名)	
	所有等級(%)	第3-4級 (%)	所有等級(%)	第3-4級 (%)
不良反應	99	70	99	54
胃腸道				
噁心	65	4.2	56	2.6
便秘	44	1.0	43	1.0
口腔炎 ^a	44	9	35	3.0
腹瀉	29	2.9	20	2.0
嘔吐	23	2.3	19	3.0
吞嚥困難	14	7	12	4.9
腹痛 ^b	13	1.9	11	0.7
代謝和營養				
食慾降低	51	7	50	6
低血鈉症	17	8	10	3.9
低血鉀症 ^c	15	7	9	3.9
全身性				
疲倦 ^d	32	3.2	26	4.9

發熱 ^e	19	0.3	12	0.3
全身無力	18	0.3	17	0
水腫 ^f	16	0	13	0
神經系統				
周邊神經病變 ^g	18	1.3	13	1.0
精神性				
失眠	16	0	10	0.3
皮膚和皮下組織				
皮疹 ^h	16	0.6	7	0
搔癢	11	0	3.6	0
禿髮	10	0	11	0
呼吸道、胸部和縱膈				
咳嗽 ⁱ	16	0.3	13	0.3
感染和寄生蟲感染				
肺炎 ^j	13	5	10	2.6
各項檢查				
體重減輕	12	0.6	11	1.0
肌肉骨骼和結締組織				
肌肉骨骼疼痛 ^k	11	0.3	8	0.3
<p>毒性分級之依據為NCI CTCAE v4。</p> <p>a 包括口瘡性潰瘍、口腔潰瘍及黏膜發炎。</p> <p>b 包括腹部不適、下腹痛及上腹痛。</p> <p>c 包括血鉀濃度下降。</p> <p>d 包括虛弱。</p> <p>e 包括腫瘤相關性發燒。</p> <p>f 包括腫脹、全身性水腫、周邊水腫以及周邊腫脹。</p> <p>g 包括感覺過度、感覺減退、周邊運動神經病變、周邊感覺運動神經病變，以及周邊感覺神經病變。</p> <p>h 包括皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、過敏性皮膚炎、大疱性皮膚炎、藥物疹、剝落性皮炎、紅斑性皮炎、瀉泡樣皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、搔癢性皮炎。</p> <p>i 包括有痰性咳嗽。</p> <p>j 包括器質化肺炎(organizing pneumonia)、細菌性肺炎及綠膿桿菌肺炎(pneumonia pseudomonas)。</p>				

k 包括背痛、骨骼痛、肌肉骨骼胸痛、肌痛、頸痛、肢端痛及脊椎痛。

表 43：發生在 $\geq 10\%$ 接受OPDIVO、Cisplatin 和 5-FU併用治療病人相較於基期^a惡化的實驗室檢測值 - 試驗CA209648

實驗室檢測異常	OPDIVO 併用 Cisplatin 及 5-FU (310名)		Cisplatin併用 5-FU (304名)	
	第1-4級 (%)	第3-4級 (%)	第1-4級 (%)	第3-4級 (%)
血液學				
貧血	81	21	66	14
淋巴球減少症	67	23	44	8
嗜中性白血球減少症	61	18	48	13
白血球減少症	53	11	39	5
血小板減少症	43	3.3	29	2.8
化學檢測				
低血鈉症	52	15	40	8
低血鈣症	43	3.0	23	0.7
肌酸酐增加	41	2.3	31	0.7
低血鎂症	35	1.7	25	1.8
高血糖	34	0	36	0.8
高血鉀症	33	2.3	24	0.7
低血鉀症	29	9	17	6
鹼性磷酸酶增加	26	1.3	15	0
AST增加	23	3.3	11	1.4
ALT增加	23	2.3	8	0.7
低血糖	18	0.4	7	0
高血鈣症	11	2.6	8	0

a 每項檢測的發生率乃根據可同時提供基期和至少一項試驗期間實驗室測量值的病人人數而得：OPDIVO併用cisplatin及5-FU治療組(範圍：60至305名病人)，或cisplatin併用5-FU治療組(範圍：56至283名病人)。

晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌(ESCC)的第一線治療：併用Ipilimumab

OPDIVO併用ipilimumab的安全性已在試驗CA209648中進行評估，這是一項隨機、活性藥物對

照、多中心、開放性試驗，試驗對象為先前未曾接受治療患有無法切除的晚期、復發性或轉移性食道鱗狀細胞癌(ESCC)病人[請參閱臨床研究(第12.12節)]。病人接受以下其中一種治療：

- 每2週一次OPDIVO 3 mg/kg併用每6週一次ipilimumab 1 mg/kg。
- (以4週為一週期)於第1至5天(共5天)靜脈輸注5-FU (fluorouracil) 800 mg/m²/day，以及於第1天靜脈輸注cisplatin 80 mg/m²。

接受OPDIVO併用ipilimumab治療的病人中，28%病人治療時間> 6個月及15%病人治療時間> 1年。治療持續時間中位數為2.8個月(範圍：0至24個月)。

接受OPDIVO併用ipilimumab治療的病人中有5名(1.6%)出現致死性治療相關不良反應；這些反應包括非感染性肺炎(pneumonitis)、間質性肺病、肺栓塞和急性呼吸窘迫症候群。接受OPDIVO併用ipilimumab治療的病人中有69%出現嚴重不良反應。23%病人因不良反應停用OPDIVO及/或ipilimumab治療，以及47%病人延後給藥。

發生於≥2%接受OPDIVO併用ipilimumab治療病人的最常見嚴重不良反應為肺炎(pneumonia) (9.6%)、發熱(4.3%)、非感染性肺炎(pneumonitis) (4.0%)、吸入性肺炎(3.7%)、吞嚥困難(3.7%)、肝功能異常(2.8%)、食慾降低(2.8%)、腎上腺功能不全(2.5%)及脫水(2.5%)。發生於≥20%接受OPDIVO併用ipilimumab治療病人的最常見不良反應為皮疹、發熱、噁心、腹瀉、疲倦及便秘。

表 44及表45分別彙整了試驗CA209648的不良反應和實驗室檢測值異常。

表 44：發生在≥10% 接受OPDIVO併用 Ipilimumab治療病人的不良反應-試驗CA209648

不良反應	OPDIVO 併用Ipilimumab (322 名)		Cisplatin併用5-FU (304名)	
	所有等級(%)	第3-4級 (%)	所有等級(%)	第3-4級 (%)
不良反應	98	57	99	54
皮膚和皮下組織				
皮疹 ^a	31	3.1	7	0
搔癢	17	0.9	3.6	0
全身性				
發熱 ^b	23	0.9	12	0.3
疲倦 ^c	21	2.5	26	4.9
胃腸道				
噁心	22	0.6	56	2.6
腹瀉	22	1.9	20	2.0
便秘	20	0.3	43	1.0
嘔吐	15	1.6	19	3.0
吞嚥困難	12	5	12	4.9

口腔炎 ^d	11	0.6	35	3.0
腹痛 ^e	10	0.9	11	0.7
代謝和營養				
食慾降低	17	4.0	50	6
呼吸道、胸部和縱膈				
咳嗽 ^f	13	0.3	13	0.3
肌肉骨骼和結締組織				
肌肉骨骼疼痛 ^g	14	0.6	8	0.3
感染和寄生蟲感染				
肺炎 ^h	14	8	10	2.6
內分泌				
甲狀腺功能低下	14	0	0.3	0
各項檢查				
體重減輕	12	1.9	11	1.0
<p>毒性分級之依據為NCI CTCAE v4。</p> <p>a 包括皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、過敏性皮膚炎、大皰性皮膚炎、藥物疹、剝落性皮炎、紅斑性皮炎、瀰泡樣皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、搔癢性皮炎。</p> <p>b 包括腫瘤相關性發燒。</p> <p>c 包括虛弱。</p> <p>d 包括口瘡性潰瘍、口腔潰瘍及黏膜發炎。</p> <p>e 包括腹部不適、下腹痛及上腹痛。</p> <p>f 包括有痰性咳嗽。</p> <p>g 包括背痛、骨骼痛、肌肉骨骼胸痛、肌痛、頸痛、肢端痛及脊椎痛。</p> <p>h 包括器質化肺炎(organizing pneumonia)、細菌性肺炎及綠膿桿菌肺炎(pneumonia pseudomonas)。</p>				

表 45：發生在 $\geq 10\%$ 接受OPDIVO併用Ipilimumab治療病人相較於基期^a惡化的實驗室檢測值-試驗CA209648

實驗室檢測異常	OPDIVO併用Ipilimumab (322名)		Cisplatin併用5-FU (304名)	
	第1-4級 (%)	第3-4級 (%)	第1-4級 (%)	第3-4級 (%)
血液學				
貧血	52	7	66	14

淋巴球減少症	50	13	44	8
嗜中性白血球減少症	13	1.3	48	13
血小板減少症	12	1.0	29	2.8
化學檢測				
低血鈉症	45	11	40	8
高血糖	43	4.3	36	0.8
AST增加	39	6	11	1.4
ALT增加	33	6	8	0.7
低血鈣症	32	0	23	0.7
鹼性磷酸酶增加	31	3.3	15	0
高血鉀症	23	1.6	24	0.7
低血鉀症	19	5	17	6
高血鈣症	15	2.0	8	0
低血糖	15	1.2	7	0
肌酸酐增加	15	0.7	31	0.7
低血鎂症	15	0	25	1.8

^a 每項檢測的發生率乃根據可同時提供基期和至少一項試驗期間實驗室測量值的病人人數而得：OPDIVO併用ipilimumab治療組(範圍：59至307名病人)，或cisplatin併用5-FU治療組(範圍：56至283名病人)。

先前曾接受治療之無法切除的晚期、復發性或轉移性食道鱗狀細胞癌(ESCC)

試驗ONO-4538-24/BMS CA209473乃針對接受fluoropyrimidine併用含鉑化學治療後有抗藥性或無法耐受的食道癌病人，每2週給予OPDIVO 240 mg一次，直到疾病惡化或發生無法耐受之毒性為止。

總計有192名病人接受OPDIVO治療，治療時間中位數為2.69個月(範圍：0.0至29.2個月)。其中有14名(7.3%)病人在治療期間或最後一次用藥後28天內死亡。嚴重不良反應發生於57名(29.7%)病人，24名(12.5%)病人因不良反應而停用OPDIVO，有172名(89.6%)病人出現不良反應，129名(67.2%)病人出現藥物不良反應(包括實驗室檢測異常)。

最常見的藥物不良反應(發生率 $\geq 5\%$)為皮疹(23名病人，12.0%)、腹瀉(20名病人，10.4%)、甲狀腺功能低下(17名病人，8.9%)、搔癢(17名病人，8.9%)、食慾下降(15名病人，7.8%)、發燒(15名病人，7.8%)及疲倦(14名病人，7.3%)。

表46：發生在 $\geq 10\%$ 接受OPDIVO治療的病人，且發生率高對照組的特定不良反應(組間差異 $\geq 5\%$ [全部級別]或 $\geq 2\%$ [第3-4級](試驗ONO-4538-24))

	OPDIVO (n=192)	Control (n=194)
--	----------------	-----------------

不良反應	所有等級	第3-4級	所有等級	第3-4級
	病人百分比(%)			
皮膚和皮下組織異常				
搔癢	12	0	6	0
毒性分級之依據為NCI CTCAE v4。				

表47：≥10% OPDIVO治療組病人發生全部NCI CTCAE 等級自基期以來惡化以及發生率高於對照組(組間差異≥5%[全部級別]或≥2%[第3-4級] (試驗ONO-4538-24))

實驗室檢測異常	發生實驗室檢測自基期以來惡化的病人百分比 ^a			
	OPDIVO (n=192)		Control (n=194)	
	所有等級	第3-4級	所有等級	第3-4級
化學檢測				
肌酸酐增加	80	0.5	68	0.5
AST增加	40	6.8	31	1.0
鹼性磷酸酶增加	33	5.2	22	1.0
ALT增加	32	5.7	21	2.1
高血鈣症	21	6.8	14	3.1
甲狀腺刺激素(TSH)增加 ^a	20	N/A	14	N/A
TSH減少 ^a	13	N/A	3.6	N/A
^a 不在NCI CTCAE v4之分級內。				

食道癌或胃食道癌切除的輔助治療

OPDIVO的安全性已在試驗CA209577 (一項隨機、安慰劑對照、雙盲、多中心試驗)中進行評估。接受試驗治療的對象為792名曾接受術前同步化學與放射治療(neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy)與手術完全切除(手術邊緣無癌細胞, negative margin)·經病理檢查確認切除組織仍殘留腫瘤的食道癌或胃食道癌病人[請參閱臨床研究(第12.13節)]。本試驗排除手術前沒有使用同步化學放射治療、疾病雖可切除但為第IV期、有自體免疫疾病、及任何需要全身性皮質類固醇(> 10 mg/day prednisone或等效劑量)或其他免疫抑制藥物之病人。病人接受每2週一次OPDIVO 240 mg或安慰劑靜脈輸注30分鐘,共為期16週,自第17週開始,病人接受每4週一次OPDIVO 480 mg或安慰劑靜脈輸注30分鐘。病人接受治療直到疾病復發、或出現無法接受的毒性為止,總治療期間至多為1年。OPDIVO治療組的治療時間中位數為10.1個月(範圍:<0.1至14.2個月),安慰劑組為9個月(範圍:<0.1至15個月)。OPDIVO治療組的病人中有61%治療時間超過6個月及54%治療時間超過9個月。

接受OPDIVO治療的病人有33%出現嚴重不良反應,其中嚴重不良反應發生率≥2%的為肺發炎

(pneumonitis)。接受OPDIVO治療的病人有一位出現致死性的心肌梗塞藥物不良反應。

接受OPDIVO治療的病人，因不良反應而導致停用OPDIVO的有12%，因不良反應而導致延後給藥的有28%。

表48及表49分別彙整試驗CA209577的不良反應及實驗室檢測值異常。

表 48：發生在 $\geq 10\%$ 接受OPDIVO治療病人的不良反應 - 試驗CA209577

不良反應	OPDIVO (532名)		安慰劑 (260名)	
	所有等級 (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
不良反應	96	34	93	32
胃腸道異常				
腹瀉	29	0.9	29	0.8
噁心	23	0.8	21	0
腹痛 ^a	17	0.8	20	1.5
嘔吐	15	0.6	16	1.2
吞嚥困難	13	0.8	17	3.5
消化不良 ^b	12	0.2	16	0.4
便秘	11	0	12	0
全身性異常				
疲倦 ^c	34	1.3	29	1.5
呼吸道、胸部和縱膈異常				
咳嗽 ^d	20	0.2	21	0.4
呼吸困難 ^e	12	0.8	12	0.4
皮膚與皮下組織異常				
皮疹 ^f	21	0.9	10	0.4
搔癢	13	0.4	6	0
各項檢查				
體重減輕	13	0.4	9	0
骨骼肌肉與結締組織異常				
骨骼肌肉疼痛 ^g	21	0.6	20	0.8
關節痛	10	0.2	8	0

代謝及營養失調

食慾降低	15	0.9	10	0.8
------	----	-----	----	-----

內分泌異常

甲狀腺功能低下	11	0	1.5	0
---------	----	---	-----	---

- a 包括上腹痛、下腹痛和腹部不適。
 b 包括胃食道逆流。
 c 包括虛弱。
 d 包括有痰性咳嗽。
 e 包括運動性呼吸困難。
 f 包括膿胞性皮炎、皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、過敏性皮炎、大皰性皮膚炎、剝落性皮炎、紅斑性皮炎、斑疹、斑丘疹、丘疹、搔癢性皮炎。
 g 包括背痛、骨骼痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不適、肌痛、肋間肌痛、頸痛、肢端痛、脊椎痛。

表49：發生在 $\geq 10\%$ 病人自基期^a起惡化的實驗室檢測值異常 - 試驗CA209577

實驗室檢測異常	OPDIVO (532名)		安慰劑 (260名)	
	所有等級 (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
化學檢測				
AST增加	27	2.1	22	0.8
鹼性磷酸酶增加	25	0.8	18	0.8
白蛋白增加	21	0.2	18	0
ALT增加	20	1.9	16	1.2
澱粉酶增加	20	3.9	13	1.3
低血鈉症	19	1.7	12	1.2
高血鉀症	17	0.8	15	1.6
低血鉀症	12	1	11	1.2
血液學				
淋巴球減少症	44	17	35	12
貧血	27	0.8	21	0.4
嗜中性白血球減少症	24	1.5	23	0.4

a 每項檢測發生率乃依據可同時提供基期和至少一次試驗期間實驗室測量值的病人人數：OPDIVO治療組(範圍：163至526名病人)及安慰劑組(範圍：86至256名病人)。

[日本人與西方人不良反應比例差異]

在患有無法切除或轉移性黑色素瘤的日本人和西方人之不良反應結果資料分別來自試驗A與試驗CA209037。

試驗A為一項開放性單臂無對照組臨床試驗。試驗納入35名曾接受含dacarbazine化學治療的無法切除第III/IV期或復發性惡性黑色素瘤病人。合格受試者每三週接受一次Nivolumab 2 mg/kg，以6週為一個治療週期。

3級或以上的系統器官分類不良反應由試驗主持人評估，試驗A (日本人)發生率高於試驗CA209037(西方人)的反應如下(試驗間差異 $\geq 3\%$)：胃腸道異常 (日本病人發生率：5.7%)、肝膽異常 (日本病人發生率：5.7%) 及檢驗值異常 (日本病人發生率：17.1%)。

在患有轉移性鱗狀非小細胞肺癌的日本人和西方人之不良反應結果資料分別來自試驗B與試驗CA209017。

試驗B為一項開放性、無對照組試驗，試驗納入35名不適合接受放療且對含鉑化療具有抗藥性之第IIIB/IV期或復發性鱗狀非小細胞肺癌日本病人，評估接受每2週一次靜脈輸注Nivolumab 3 mg/kg的療效(整體反應率)與安全性。

3級或以上的系統器官分類不良反應，試驗B (日本人)發生率高於試驗CA209017 (西方人)的反應如下(試驗間差異 $\geq 3\%$)：檢驗值異常 (日本病人發生率：5.7%)。

免疫原性

如同所有的治療性蛋白質，此藥物也可能產生免疫原性。抗體形成之偵測高度仰賴檢定方法的敏感度和專一性。此外，檢定中觀察到的抗體(包括中和抗體)陽性率可能會受到許多因素影響，包括檢定方法、檢體處理方式、採樣時間、併用藥物及潛在疾病。基於這些原因，比較OPDIVO的抗體發生率與其他藥物的抗體發生率可能會造成誤導。

接受每2週一次OPDIVO 3 mg/kg單一藥物治療且可評估是否帶有抗nivolumab抗體的2085名病人中，以電化學冷光法(electrochemiluminescent assay)檢測治療產生的抗-nivolumab抗體有11%檢測呈陽性及0.7%被檢測出對抗nivolumab的中和抗體。未有任何證據顯示因形成抗-nivolumab抗體而改變藥物動力學特性或輸注相關反應發生率增加。

接受OPDIVO和ipilimumab併用治療且可評估是否帶有抗-nivolumab抗體的黑色素瘤、晚期腎細胞癌、轉移性大腸直腸癌、惡性肋膜間皮瘤以及轉移性或復發性非小細胞肺癌病人中，每3週一次使用OPDIVO 3 mg/kg 隨後給予ipilimumab 1 mg/kg的抗-nivolumab抗體發生率為26% (132/516)，每2週一次使用OPDIVO 3 mg/kg和每6週一次ipilimumab 1 mg/kg的惡性肋膜間皮瘤病人的抗-nivolumab抗體發生率為25.7% (69/269)，而每2週一次使用OPDIVO 3 mg/kg併用每6週使用一次ipilimumab 1 mg/kg的非小細胞肺癌病人的抗-nivolumab抗體發生率為36.7% (180/491)，以及每3週一次使用OPDIVO 1 mg/kg 隨後給予ipilimumab 3 mg/kg的抗-nivolumab抗體發生率為38% (149/394)。對抗nivolumab的中和抗體於每3週一次使用OPDIVO 3 mg/kg 隨後給予ipilimumab 1 mg/kg的病人發生率為0.8% (4/516)，每2週一次使用OPDIVO 3 mg/kg併用每6週一次使用ipilimumab 1 mg/kg的惡性肋膜間皮瘤病人的抗-nivolumab的中和抗體發生率為0.7% (2/269)，每2週一次使用OPDIVO 3 mg/kg 併用每6週使用一次ipilimumab 1 mg/kg的非小細胞肺癌病人的病人發生率為1.4% (7/491)，以及每3週一次使用OPDIVO 1 mg/kg 隨後給予ipilimumab 3 mg/kg的病人發生率為4.6% (18/394)。

接受每3週一次OPDIVO併用ipilimumab治療共4次劑量後接著每2週一次OPDIVO單一藥物治療且可評估是否帶有-nivolumab抗體的肝細胞癌病人中，使用OPDIVO 3 mg/kg 隨後給予ipilimumab 1 mg/kg的抗-nivolumab抗體發生率為45% (20/44)，而使用OPDIVO 1 mg/kg隨後給予ipilimumab 3 mg/kg的抗-nivolumab抗體發生率為56%(27/48)；對抗nivolumab的中和抗體的發生率則分別為14%(6/44)及23%(11/48)。

接受每3週一次使用OPDIVO 360 mg併用每6週一次ipilimumab 1 mg/kg及2個週期含鉑雙藥化學治療且可評估是否帶有抗-nivolumab抗體的非小細胞肺癌病人中，抗-nivolumab抗體發生率為33.8% (104/308)；抗nivolumab中和抗體發生率為2.6% (8/308)。

未有任何證據顯示因形成抗-nivolumab抗體而使輸注相關反應發生率增加或對療效造成明顯影響

8.3 上市後經驗

下列所述不良反應已於OPDIVO上市後使用證實。因這類不良反應為由無法確認數量之人群主動通報，可能無法可靠地評估發生頻率或建立藥物暴露因果關係。

眼部異常: 原田氏症 (Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrome)

異體HSCT後接受OPDIVO治療之併發症: 難治、重度急性及慢性的移植物抗宿主疾病(GVHD)

血液及淋巴系統：噬血球性淋巴組織球增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis) (包含致死案例)、自體免疫溶血性貧血(包含致死案例)

9 藥物過量

無OPDIVO藥物過量之資訊。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

PD-1配體 (PD-L1和PD-L2)與T細胞上的PD-1受體相結合，能抑制T細胞增生和細胞激素的生成。某些腫瘤會調高PD-1配體的表現，並透過此途徑的信號傳導抑制活動性T細胞對腫瘤的免疫監控。Nivolumab是一種人類免疫球蛋白G4 (IgG4) 單株抗體，它可與PD-1受體結合並阻斷其與PD-L1和PD-L2的交互作用，進而釋出調節PD-1途徑的免疫抑制作用，包括抗腫瘤免疫反應。在同源基因小鼠腫瘤模型中，阻斷PD-1的活性能減緩腫瘤的生長。

併用nivolumab (抗PD-1)和ipilimumab (抗CTLA-4)調節抑制作用所提升T細胞功能比任何其一單一抗體的效果更大，並導致在轉移性黑色素瘤及晚期腎細胞癌的抗腫瘤反應提升。在同源基因腫瘤小鼠模型中，PD-1和CTLA-4的雙重封鎖效果導致抗腫瘤活性增加。

10.2 藥效藥理特性

在動物模式中，PD-1信號傳導受到抑制會增加某些感染的嚴重度並提高發炎反應。相較於野生型對照組，受結核桿菌感染的PD-1基因剔除小鼠其存活率明顯降低，此與這些動物之細菌增生和發炎反應增加有關。PD-1基因剔除小鼠在受到淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒感染後，其存活率亦下降。

10.3 臨床前安全性資料

尚無評估nivolumab潛在致癌性或基因毒性之研究。目前雖無針對nivolumab進行的生育力研究。在猴子接受1個月和3個月重覆劑量的毒理學研究中，未見雄猴與雌猴的生殖器官受到顯著影響；然而，這些研究中的大部分動物皆尚未性成熟。

11 藥物動力學特性

Nivolumab之藥物動力學透過群體藥動學(population PK)方法對OPDIVO單一藥物治療和OPDIVO併用ipilimumab治療進行評估。

OPDIVO單一藥物治療：Nivolumab單一藥物治療之藥動學乃針對每2或3週一次以60分鐘靜脈輸注方式給予OPDIVO單次劑量或多次劑量，使用劑量範圍介於0.1-20 mg/kg的病人進行研究。轉移性腫瘤病人的nivolumab廓清率(CL)會隨著時間而降低，相較於基值的平均最大降幅(變異係數

%[CV%])為24.5% (47.6%)，導致穩定狀態廓清率(CLss) (CV%)的幾何平均數為8.2 mL/h (53.9%)；CLss的降低與臨床並無關聯。黑色素瘤完全切除的病人，nivolumab廓清率不會隨著時間而降低，這群病人在穩定狀態下的族群廓清率幾何平均數比轉移性黑色素瘤病人要低了24%。穩定狀態的分布體積(Vss) (CV%)的幾何平均數為6.8 L (27.3%)且排除半衰期(t_{1/2})的幾何平均數為25天 (77.5%)。每2週一次給予3 mg/kg，nivolumab穩定狀態濃度會在12週達到，且全身性累積量為3.7倍。當nivolumab劑量範圍在0.1-10 mg/kg之間，每2週給藥一次，nivolumab曝藥量會隨著劑量比例增加。在靜脈輸注30分鐘後的nivolumab預期曝藥量與輸注60分鐘後觀察的相當。

OPDIVO併用ipilimumab：與OPDIVO單一藥物治療相比，當OPDIVO 1 mg/kg併用ipilimumab 3 mg/kg時，nivolumab的廓清率(CL)增加了29%，而ipilimumab的CL與ipilimumab單獨使用相比不變。當OPDIVO 3 mg/kg併用ipilimumab 1 mg/kg時，nivolumab和ipilimumab的CL皆不變。接受每3週一次OPDIVO 360 mg併用每6週一次ipilimumab 1 mg/kg及化學治療時，OPDIVO的CL與OPDIVO單一藥物治療相比無改變，ipilimumab的CL與ipilimumab單一治療相比大約增加了22%。

當併用給藥時，nivolumab的廓清率在抗-nivolumab抗體存在的情況下增加了20%，而ipilimumab的廓清率在抗-ipilimumab抗體存在的情況下不受影響。

特殊族群：依群體藥動學分析顯示下列因素對nivolumab的廓清率在臨床上並無重要影響：年齡(29至87歲)、體重(35至160 kg)、性別、種族、乳酸脫氫酶(LDH)基期濃度、PD-L1的表現、實體腫瘤類型、腫瘤大小、腎功能不全及輕度肝功能不全。

腎功能不全：腎功能不全對nivolumab廓清率的影響，已針對輕度(腎絲球過濾率[eGFR]為60-89 mL/min/1.73 m²；313名)、中度(eGFR為30-59 mL/min/1.73 m²；140名)或重度(eGFR為15-29 mL/min/1.73 m²；3名)腎功能不全病人進行群體藥動學之分析評估。結果並未發現nivolumab廓清率在腎功能不全病人和腎功能正常病人之間有臨床上之重要差異[請參閱特殊族群之使用(第6.7節)]。

肝功能不全：肝功能不全對nivolumab廓清率的影響，已針對有肝細胞癌(HCC) (152名)和其他腫瘤(92名)的輕度肝功能不全病人(總膽紅素[TB]≤正常值上限(ULN)和天門冬胺酸轉胺酶(AST)>ULN，或TB>1-1.5倍ULN和任何AST)以及有肝細胞癌(HCC)的中度肝功能不全病人(TB>1.5-3倍ULN和任何AST；13名)進行群體藥動學之分析評估。結果並未發現nivolumab廓清率在輕/中度肝功能不全病人和肝功能正常病人之間有臨床上之重要差異。Nivolumab尚未針對重度肝功能不全病人(TB>3倍ULN和任何AST)進行研究[請參閱特殊族群注意事項(第6.6節)]。

12 臨床試驗資料

12.1 無法切除或轉移性黑色素瘤

曾經接受過治療的轉移性黑色素瘤

試驗CA209037是一項多中心、開放性試驗，將患有無法切除或轉移性黑色素瘤的病人隨機分配(2:1)，接受每2週靜脈輸注一次OPDIVO 3 mg/kg，或接受試驗主持人選擇之化學治療，包括每3週靜脈輸注一次單一藥物dacarbazine 1000 mg/m²，或每3週靜脈輸注一次carboplatin AUC 6併用每3週靜脈輸注一次paclitaxel 175 mg/m²。病人必須符合的條件為接受ipilimumab與BRAF抑制劑(若為BRAF V600突變陽性)期間或之後出現疾病惡化。該試驗排除具有以下病況的病人：自體免疫疾病、需要使用全身性免疫抑制藥物的病症、眼部黑色素瘤、活動性腦轉移，或曾發生ipilimumab相關第4級不良反應(內分泌病變除外)或發生ipilimumab相關第3級不良反應且於事件起始後12週內未獲緩解或未獲適當控制。腫瘤評估在隨機分配後9週進行，接著第一年每6週評估一次，之後為每12週評估一次。

在一項單組、非比較性、預定期中分析中，對試驗CA209037中接受OPDIVO治療且至少追蹤6個月的120名病人進行療效評估。此族群中的主要療效結果指標為由盲性獨立中央審查採用



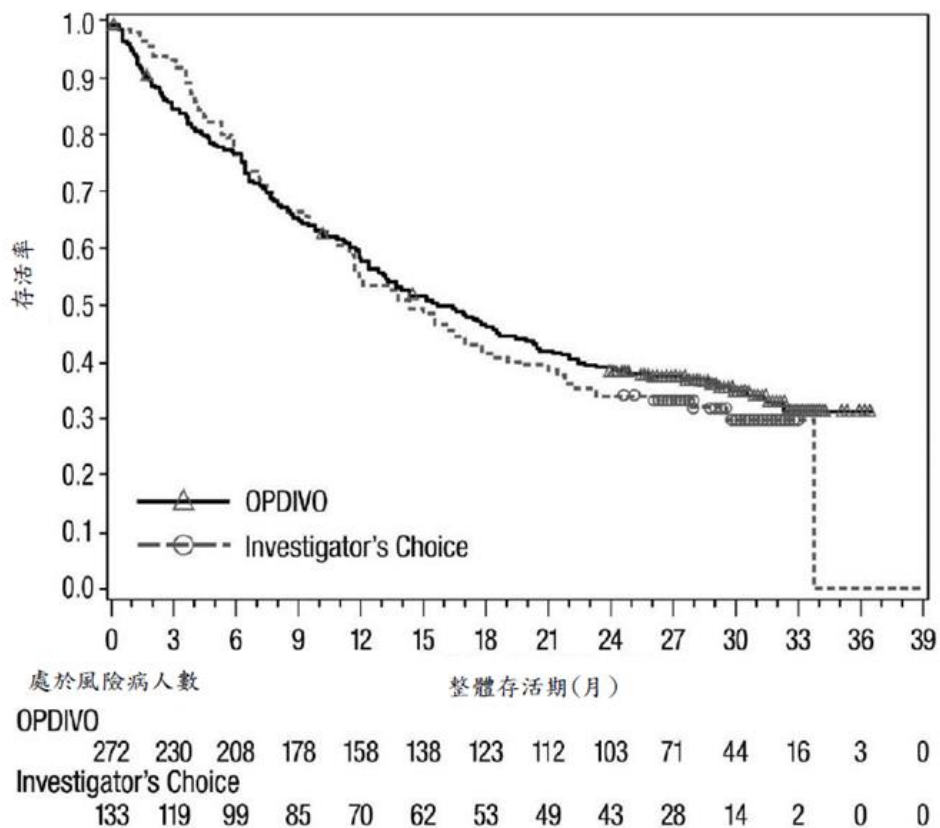
實體腫瘤反應評估標準(RECIST1.1)所測得之確定客觀反應率(ORR)和反應時間。

在接受OPDIVO治療的120名病人中，年齡中位數為58歲(範圍：25至88歲)，65%病人為男性，98%為白人，而ECOG體能狀態分數為0分(58%)或1分(42%)。疾病特徵為M1c疾病(76%)、BRAF V600突變陽性(22%)、LDH升高(56%)、腦轉移病史(18%)以及曾接受兩種(含)以上的全身性療法以治療轉移性疾病(68%)。

接受OPDIVO治療者的客觀反應率(ORR)為32% (95%信賴區間[CI]：23，41)，包括4例完全反應和34例部分反應。38名出現反應的病人中，87%病人有持續反應，反應時間範圍為2.6+至10+個月，其中包括13名病人之持續反應時間達6個月(含)以上。

無論病人是否罹患BRAF V600突變陽性黑色素瘤，均觀察到客觀反應。共隨機分配405病人且於接受OPDIVO治療的病人之整體存活期中位數持續時間為15.7個月(95% CI: 12.9, 19.9)相比接受試驗主持人選擇之治療的病人為14.4個月(95% CI: 11.7, 18.2) (HR 0.95; 95.54% CI: 0.73, 1.24)。圖1彙整了整體存活期結果。

圖1: 整體存活期的Kaplan-Meier曲線：試驗CA209037*



*OS初步分析未因考慮後續治療方式而調整，於化學治療組中有54名病人(40.6%)後續接受抗-PD1治療。OS可能被退出、不對等的後續治療以及基期因子不同干擾。

過去未曾接受過治療的轉移性黑色素瘤

試驗CA209066

試驗CA209066是一項多中心、隨機雙盲試驗，將患有無法切除或轉移性BRAF V600野生型(wild-type)黑色素瘤的病人隨機分配(1：1)到接受每2週靜脈輸注一次OPDIVO 3 mg/kg，或每3週靜脈輸注一次dacarbazine 1000 mg/m²，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。隨機分配是以PD-L1的狀態(以免疫組織化學法做腫瘤細胞膜染色，≥5%腫瘤細胞表現相較於<5%或不確定結果)和M分期(M0/M1a/M1b 相較於M1c)做分層隨機。主要納入條件包括：經組織學確認的無法切除或轉移性，皮膚、黏膜或肢端的黑色素瘤；先前沒有接受針對轉移性疾病的治療；在隨機分配前至少6週完成之前的輔助性(adjuvant)或術前治療(neoadjuvant)；ECOG體能狀

態分數為0分或1分；沒有自體免疫疾病；沒有進行性腦部或軟腦膜轉移。此試驗排除眼部黑色素瘤的病人。於隨機分配後9週開始進行腫瘤評估，第一年每6週評估一次，之後每12週評估一次。

此試驗的主要療效結果指標為整體存活期(OS)。其他結果指標包括由試驗主持人依據RECIST1.1版評估的無惡化存活期(PFS)和客觀反應率(ORR)。

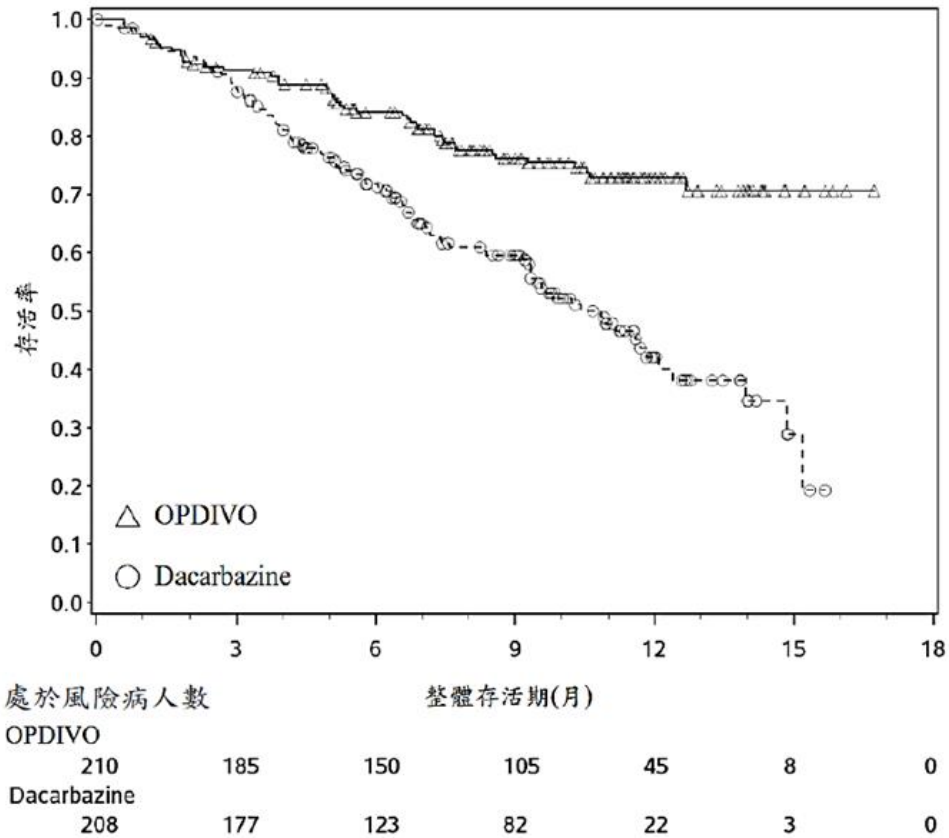
共418名病人隨機分配至OPDIVO組(210名)或dacarbazine組(208名)。年齡中位數為65歲(範圍：18至87歲)，59%為男性，99.5%為白人。疾病特徵為M1c分期的疾病(61%)、皮膚黑色素瘤(74%)、黏膜黑色素瘤(11%)、LDH升高(37%)、有 $\geq 5\%$ 腫瘤細胞表現PD-L1(35%)、腦轉移病史(4%)。在OPDIVO組有更多病人的ECOG體能狀態分數為0分(71%相較於58%)。

根據整體存活期的期中分析(佔所有預定事件數的47%)，試驗CA209066證實了隨機分配至OPDIVO治療組的病人相較於dacarbazine治療組病人，在整體存活期(OS)上具有統計意義之顯著改善。表50和圖2彙整了這些療效結果。

表50：療效結果 - 試驗CA209066

	OPDIVO (210名)	Dacarbazine (208名)
整體存活期		
死亡(%)	50 (24)	96 (46)
中位數(月) (95%CI)	尚未達到	10.8 (9.3, 12.1)
風險比(95%CI) ^a	0.42 (0.30, 0.60)	
p值 ^{b,c}	<0.0001	
無惡化存活期		
疾病惡化或死亡(%)	108 (51)	163 (78)
中位數(月) (95%CI)	5.1 (3.5, 10.8)	2.2 (2.1, 2.4)
風險比(95%CI) ^a	0.43 (0.34, 0.56)	
p值 ^{b,c}	<0.0001	
客觀反應率 (95%信賴區間)	34% (28%, 41%)	9% (5%, 13%)
完全反應率	4%	1%
部份反應率	30%	8%
<p>^a 依據分層比例風險模型而得。</p> <p>^b 依據分層對數等級檢定而得。</p> <p>^c p值在此期中分析上是與α值0.0021作比較。</p>		

圖2：整體存活期的Kaplan-Meier曲線 - 試驗CA209066



在分析的時候，有88%接受OPDIVO的病人(72名中有63名)有持續反應，其中有43名病人反應持續時間達6個月或更久。

試驗CA209067

試驗CA209067是一項多中心、隨機分配、雙盲試驗，納入945名先前未接受治療、無法切除或轉移性黑色素瘤病人接受下列任一治療組：OPDIVO併用ipilimumab、OPDIVO或ipilimumab。病人需要在隨機分配至少6週前已完成術後或術前輔助性治療，而且之前未曾接受抗CTLA-4抗體的治療，且無證據顯示活性腦部轉移、眼內黑色素瘤、自體免疫疾病或需要全身性免疫抑制劑治療的疾病。

病人隨機分配接受：

- 每3週靜脈輸注OPDIVO 1 mg/kg併用ipilimumab 3 mg/kg持續4次劑量，接著每2週靜脈輸注OPDIVO 3 mg/kg單一藥物(OPDIVO併用ipilimumab治療組)。
- 每2週靜脈輸注OPDIVO 3 mg/kg (OPDIVO治療組)，或
- 每3週靜脈輸注ipilimumab 3 mg/kg持續4次劑量，接著每2週安慰劑(ipilimumab治療組)。

隨機分配的分層是依據臨床試驗分析法判定PD-L1的表現($\geq 5\%$ 相較於 $< 5\%$ 腫瘤細胞膜表現)、BRAF V600突變狀態以及依AJCC分期系統的M分期(M0、M1a、M1b相較於M1c)。於隨機分配後12週開始進行腫瘤評估，第一年每6週評估一次，之後每12週評估一次。

主要療效評估指標為試驗主持人評估的PFS(依據RECIST 1.1版)和OS。其他療效結果指標為已確認的ORR和反應持續時間。

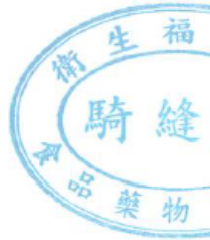
試驗族群特性為：年齡中位數61歲(範圍：18至90)；65%男性；97%白人；ECOG體能分數0(73%)或1(27%)。疾病特性為：AJCC第四期疾病(93%)；M1c分期的疾病(58%)；LDH升高(36%)；曾經腦部轉移(4%)；BRAF V600突變陽性黑色素瘤(32%)；臨床試驗分析 $\geq 5\%$ 的腫瘤細胞表現PD-L1(46%)；以及先前接受術後輔助性治療(22%)。

試驗CA209067顯示隨機分配至含OPDIVO之治療組的病人相較於ipilimumab治療組，在OS及

PFS具有統計上之顯著改善。本試驗並非旨在評估OPDIVO併用ipilimumab相比單一用藥OPDIVO能否改善PFS或OS。療效結果呈現於表51和圖3。

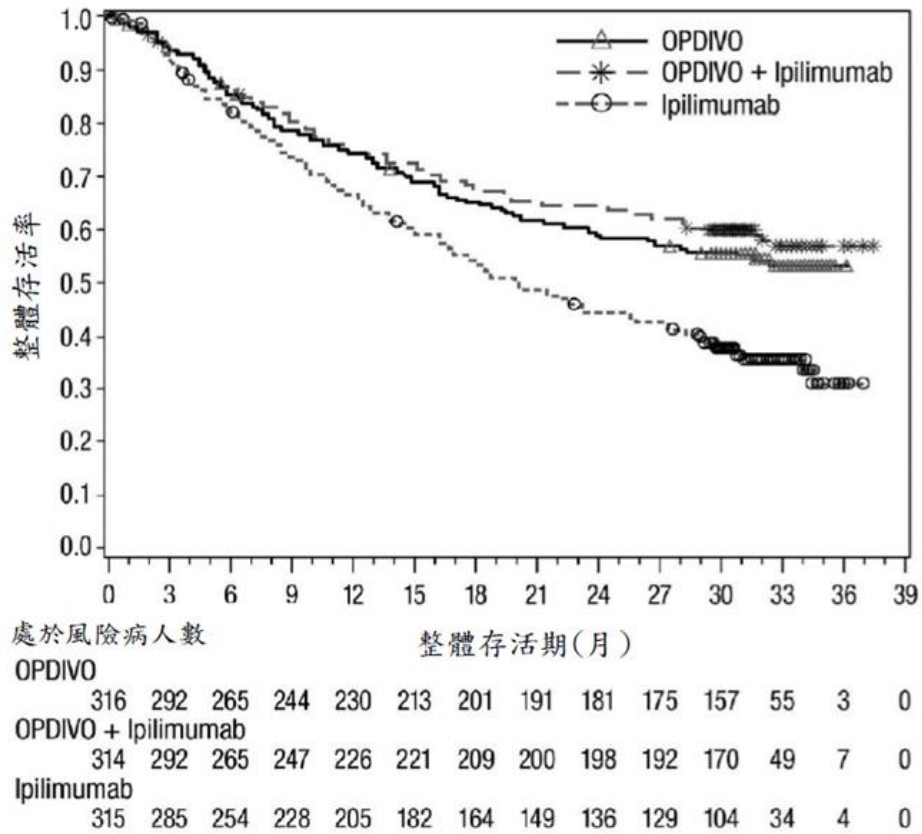
表 51：試驗CA209067的療效結果

	OPDIVO併用 Ipilimumab (n=314)	OPDIVO (n=316)	Ipilimumab (n=315)
整體存活期^a			
死亡(%)	128 (41%)	142 (45%)	197 (63%)
風險比 ^b (相較於ipilimumab) (95% 信賴區間)	0.55 (0.44, 0.69)	0.63 (0.50, 0.78)	
p值 ^{c,d}	<0.0001	<0.0001	
無惡化存活期^a			
疾病惡化或死亡(%)	151 (48%)	174 (55%)	234 (74%)
中位數(月) (95% CI)	11.5 (8.9, 16.7)	6.9 (4.3, 9.5)	2.9 (2.8, 3.4)
風險比 ^b (相較於ipilimumab) (95% 信賴區間)	0.42 (0.34, 0.51)	0.57 (0.47, 0.69)	
p值 ^{c,e}	<0.0001	<0.0001	
已確認的客觀反應率^a	50%	40%	14%
(95%信賴區間)	(44, 55)	(34, 46)	(10, 18)
p值 ^f	<0.0001	<0.0001	
完全反應	8.9%	8.5%	1.9%
部分反應	41%	31%	12%
反應持續時間			
持續時間≥6個月的比例	76%	74%	63%
範圍(月)	1.2 ⁺ 至 15.8 ⁺	1.3 ⁺ 至 14.6 ⁺	1.0 ⁺ 至 13.8 ⁺
<p>^a OS結果基於最終的OS分析，最少追蹤28個月；PFS(共同主要指標)以及ORR(次要指標)結果則基於最少追蹤9個月的初步分析。</p> <p>^b 依據分層比例風險模型而得。</p> <p>^c 依據分層對數等級檢定而得。</p> <p>^d 若兩個OS p值的最大值小於0.04(Hochberg步驟分配的顯著程度)，則兩個p值均視為顯</p>			



著。
 e p值在此期中分析上是與最終PFS治療比較所分配的 α 值0.005做比較。
 f 依據分層Cochran-Mantel-Haenszel檢定。
 + 設限觀察

圖3：整體存活期-試驗CA209067



根據至少48個月的追蹤，於OPDIVO併用ipilimumab治療組之OS中位數尚未達到(95% CI: 38.2, NR)。於OPDIVO治療組之OS中位數為36.9個月(95% CI: 28.3, NR)，而於ipilimumab治療組則為19.9個月(95% CI: 16.9, 24.6)。

根據至少28個月的追蹤，於OPDIVO併用ipilimumab治療組之PFS中位數為11.7個月(95% CI: 8.9, 21.9)，於OPDIVO治療組為6.9個月(95% CI: 4.3, 9.5)，於ipilimumab治療組為2.9個月(95% CI: 2.8, 3.2)。根據至少28個月的追蹤，於OPDIVO併用ipilimumab治療組反應持續至少24個月的比例為55%，於OPDIVO治療組為56%，於ipilimumab治療組為39%。

12.2 黑色素瘤之輔助治療

試驗CA209238是一項隨機、雙盲試驗，納入對象為已接受手術完全切除第III B/C期或第IV期黑色素瘤之病人。病人以隨機分配方式(1:1)接受每2週一次靜脈輸注60分鐘OPDIVO 3 mg/kg，或接受每3週一次靜脈輸注ipilimumab 10 mg/kg，共給予4次劑量，自第24週起每12週給藥一次至1年為止。納入試驗的病人必須在隨機分組前12週內完全切除黑色素瘤且無腫瘤殘留(margins negative)。本試驗排除有眼部/葡萄膜黑色素瘤病史、自體免疫疾病，及任何需要全身性皮質類固醇治療(≥ 10 mg/day prednisone或等效劑量)或其他免疫抑制藥物之病人，以及先前已接受過黑色素瘤治療，但不包括手術、神經手術切除中樞神經系統病變後之輔助性放射治療、以及隨機分組前6個月(含以上)已完成干擾素輔助治療之病人。隨機分組乃依據PD-L1狀態(陽性[以5%作為判別標準]vs.陰性/無法確定)及美國癌症聯合委員會(AJCC)分期(第

III B/C期vs.第IV期M1a-M1b vs.第IV期 M1c) 進行分層。主要療效結果指標為無復發存活期 (recurrence-free survival)，其定義為從隨機分組當日算起至首次復發當日(局部、區域性或遠端轉移)這段期間、新的原發性黑色素瘤，或死亡(不論任何原因)，以先發生者為準且經由試驗主持人評估。病人在最初2年內為每12週一次對腫瘤復發情形進行影像攝影，之後為每6個月一次。

試驗CA209238共有906名病人進入隨機分組：453名病人分配至OPDIVO治療組及453名病人分配至ipilimumab治療組。年齡中位數為55歲(範圍：18至86歲)，58%病人為男性，95%為白人，且90%病人的ECOG體能狀態分數為0分。疾病特徵為AJCC第III B期 (34%)、第III C期 (47%)、第IV期 (19%)、M1a-b (14%)、BRAF V600突變陽性(42%)、BRAF野生型 (45%)、LDH升高(8%)、經臨床試驗檢測確定 $\geq 5\%$ 腫瘤細胞膜表現PD-L1 (34%)、肉眼可見的淋巴結 (48%)，以及腫瘤潰瘍(32%)。

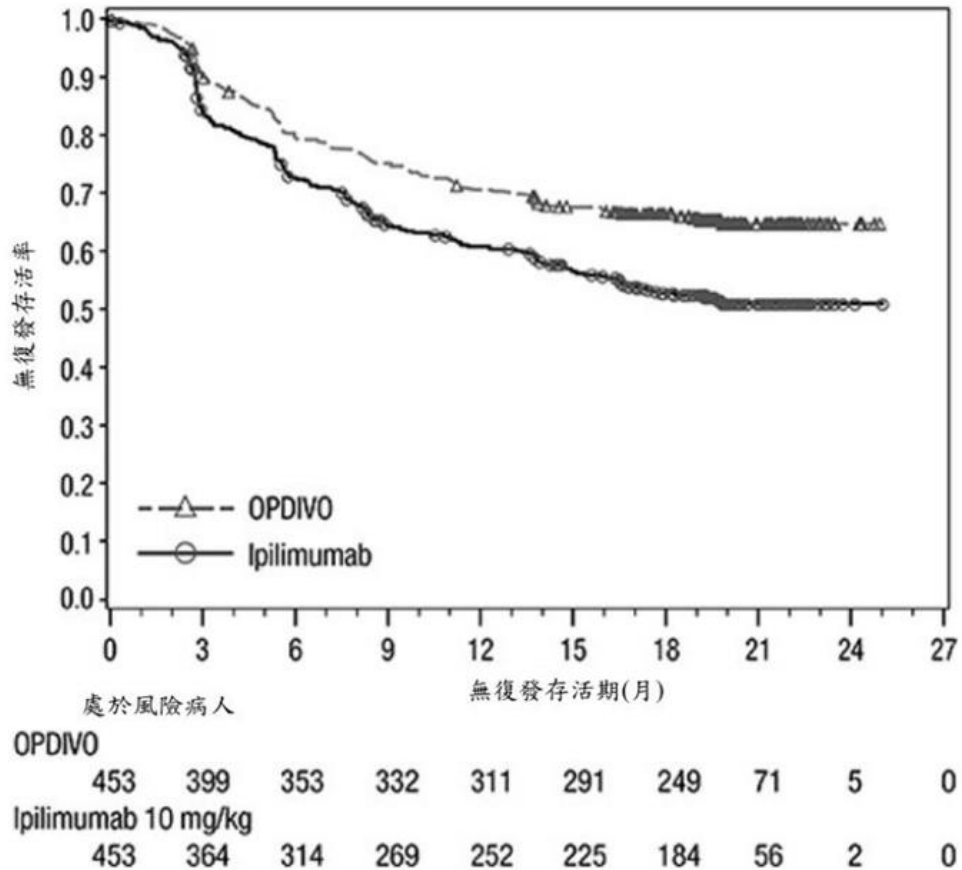
試驗 CA209238證實了隨機分配至OPDIVO治療組的病人相較於ipilimumab 10 mg/kg治療組的病人，在無復發存活期(RFS)上具有統計意義之顯著改善。

療效結果呈現於表52和圖4。

表 52：試驗CA209238的療效結果

無復發存活期	OPDIVO 453名	Ipilimumab 10 mg/kg 453名
事件數(%)	154 (34.0%)	206 (45.5%)
中位數(月) (95%信賴區間)	NRa	NRa (16.56, NRa)
風險比b (95%信賴區間) p值c,d	0.65 (0.53, 0.80) p<0.0001	
a NR：尚未達到 b 依據比例風險模型分層而得。 c 依據對數等級檢定分層而得。 d p值在此分析為與 α 值0.0244作比較。		

圖4：無復發存活期 - 試驗CA209238



12.3 可切除(腫瘤≥4公分或淋巴結陽性)之非小細胞肺癌的術前輔助治療

試驗CA209816 是一項以可切除非小細胞肺癌(NSCLC)病人為對象的隨機、開放性試驗。試驗納入的病人為患有可切除且經組織學證實為第IB (≥4 cm)、II或IIIA期的NSCLC (依據第7版美國癌症聯合委員會癌症分期(AJCC)/國際抗癌聯盟[UICC]的分期標準)、ECOG體能狀態分數為0分或1分及有可測量的疾病(依據RECIST v1.1)。若病人為不可切除或轉移性NSCLC、已知有EGFR突變或ALK轉位基因突變、第2級(含)以上的周邊神經病變、目前有自體免疫疾病或需要使用全身性免疫抑制劑治療之病症則會被排除於試驗之外。

病人隨機接受以下一種治療：

- 每3週一次OPDIVO 360 mg連續靜脈輸注30分鐘併用含鉑雙藥化療共3週期，或
- 每3週一次含鉑雙藥化療共3週期。

含鉑雙藥化療的藥物包括paclitaxel 175 mg/m² 或200 mg/m² 併用carboplatin AUC 5或AUC 6 (任何組織學)；或pemetrexed 500 mg/m²併用cisplatin 75 mg/m² (非鱗狀細胞組織學)；或gemcitabine 1000 mg/m²或1250 mg/m² 併用cisplatin 75 mg/m² (鱗狀細胞組織學)。含鉑雙藥化療組有兩個額外的治療療程選擇，包括vinorelbine 25 mg/m²或30 mg/m²併用cisplatin 75 mg/m²；或docetaxel 60 mg/m²或75 mg/m²併用cisplatin 75 mg/m² (任何組織學)。

隨機分配的分層因子為腫瘤PD-L1表現程度(≥1% 相對於<1%或無法定量)、疾病分期 (IB/II相對於IIIA)以及性別(男性相對於女性)。腫瘤評估時間點分別在基期、手術後14天內、手術後每12週一次共2年，之後為每6個月一次共3年，接著為每年一次共5年直到疾病復發或惡化。主要療效結果指標為依據BICR評估而得的無事件存活期(EFS)及由盲性獨立病理審查(BIPR)評估而得的病理完全緩解(pCR)。其他療效結果指標包括整體存活期(OS)。

總共有358名病人隨機分配接受OPDIVO併用含鉑雙藥化療(179名)或含鉑雙藥化療(179名)。年

齡中位數為65歲(範圍：34至84歲)且51%病人 \geq 65歲及7%病人 \geq 75歲、50%為亞洲人、47%為白人、2%為黑人及71%為男性。基期ECOG體能狀態為0分(67%)或1分(33%)；50%病人的腫瘤PD-L1表現 \geq 1%；35%病人疾病分期為第IB/II期及64%為第IIIA期；51%病人腫瘤組織學型態為鱗狀細胞型及49%病人的腫瘤為非鱗狀細胞型；89%病人以前/目前有抽菸。

OPDIVO併用含鉑雙藥化療組接受根治性手術(definitive surgery)的病人數為83%；於含鉑雙藥化療組為75%。

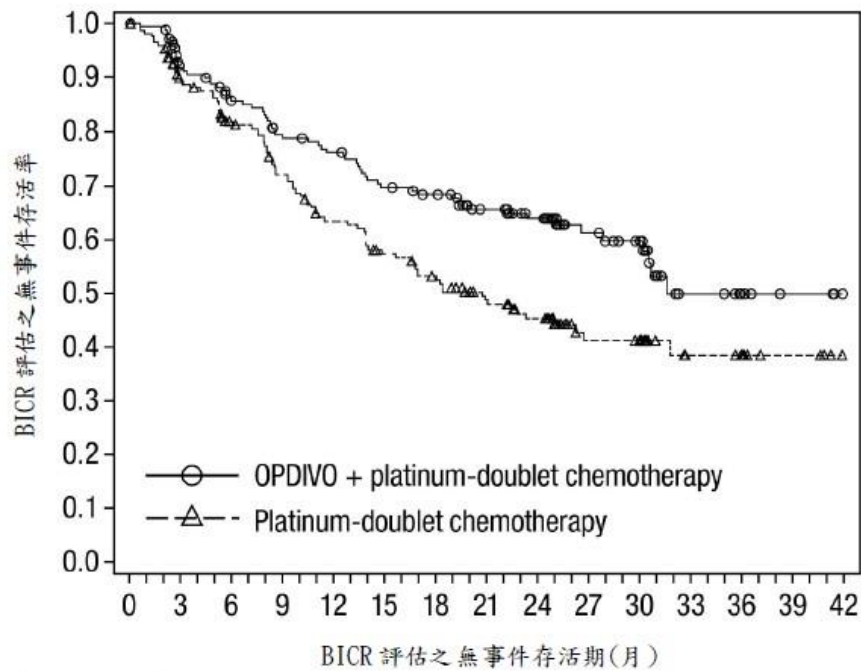
試驗結果顯示，EFS及pCR在統計上有顯著改善。療效結果見表53及圖5。

表53：療效結果-試驗CA209816

	OPDIVO併用含鉑雙藥化療 (179名)	含鉑雙藥化療 (179名)
由BICR評估而得的無事件存活期 (EFS)		
事件 (%)	64 (35.8)	87 (48.6)
中位數(月) ^a (95% CI)	31.6 (30.2, NR)	20.8 (14.0, 26.7)
風險比 ^b (95% CI)	0.63 (0.45, 0.87)	
分層對數等級檢定p-值 ^c	0.0052	
由BIPR評估而得的病理完全緩解(pCR)		
完全緩解病人數	43	4
pCR比例(%) · (95%CI) ^d	24.0 (18.0, 31.0)	2.2 (0.6, 5.6)
預估治療差異 (95% CI) ^e	21.6 (15.1, 28.2)	
p-值 ^f	<0.0001	
EFS至少追蹤21個月。		
a 依據Kaplan-Meier 估算。		
b 依據分層Cox比例危險模型而得。		
c 依據對數等級檢定分層而得。統計意義臨界值：p-值<0.0262。		
d 依據Clopper和Pearson方法估算。		
e 分層調整的差異依據Cochran-Mantel-Haenszel檢定加權而得。		
f 依據CMH檢定分層而得。		

圖5: 無事件存活率- 試驗CA209816

在分析EFS時，26%病人死亡。於預先設定的OS期中分析其風險比為0.57 (95%CI: 0.38, 0.87)，並未跨越統計學意義的臨界值。



處於風險病人數

OPDIVO + platinum-doublet chemotherapy

179 151 136 124 118 107 102 87 74 41 34 13 6 3 0

Platinum-doublet chemotherapy

179 144 126 109 94 83 75 61 52 26 24 13 11 4 0

12.4 轉移性非小細胞肺癌

轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)的第一線治療

PD-L1表現(≥1%)：與ipilimumab併用

試驗CA209227是一項以轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)病人為對象的隨機、開放性試驗。試驗納入的病人(18歲或以上)經組織學證實為第IV期或復發性 NSCLC(依據第7版國際肺癌研究協會[IASLC]的分類)、ECOG體能狀態分數為0分或1分且先前不曾接受抗癌治療(包括EGFR及ALK抑制劑)。不論病人腫瘤PD-L1表現狀態為何皆可納入試驗。若病人已知有表皮生長因子受體(EGFR)突變或間變性淋巴瘤激酶(ALK)轉位基因突變且對目前可用的標靶抑制劑治療敏感、有未經治療的腦轉移、癌性腦膜炎、目前有自體免疫疾病，或有需要使用全身性免疫抑制劑治療之病症則會被排除於試驗之外。已接受治療的腦轉移病人，若神經學狀態在納入試驗至少2週前已回復至基期且已停用皮質類固醇或正接受相當於prednisone < 10 mg/day之穩定劑量或逐漸減少劑量之治療，則符合納入條件。

試驗先以PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay檢驗受試者的腫瘤檢體，病人依PD-L1狀態分別納入1a或1b部分，1a部分收納腫瘤PD-L1表現≥1%的病人。主要療效是根據1a部分的結果，隨機分配以腫瘤組織型態分層(非鱗狀與鱗狀)，療效的評估是根據以下兩組的比較結果：

- OPDIVO 3 mg/kg連續靜脈輸注30分鐘，每2週一次，併用ipilimumab 1 mg/kg連續靜脈輸注30分鐘，每6週一次；或
- 含鉑雙藥化療。

非鱗狀非小細胞肺癌的化學治療為pemetrexed (500 mg/m²)併用cisplatin (75 mg/m²)，或pemetrexed (500 mg/m²)併用carboplatin (AUC 5或6)；鱗狀非小細胞肺癌的化學治療為gemcitabine (1000或1250 mg/m²) 併用cisplatin (75 mg/m²)、或gemcitabine (1000 mg/m²) 併用carboplatin (AUC 5) (每個療程第1天及第8天使用gemcitabine)。



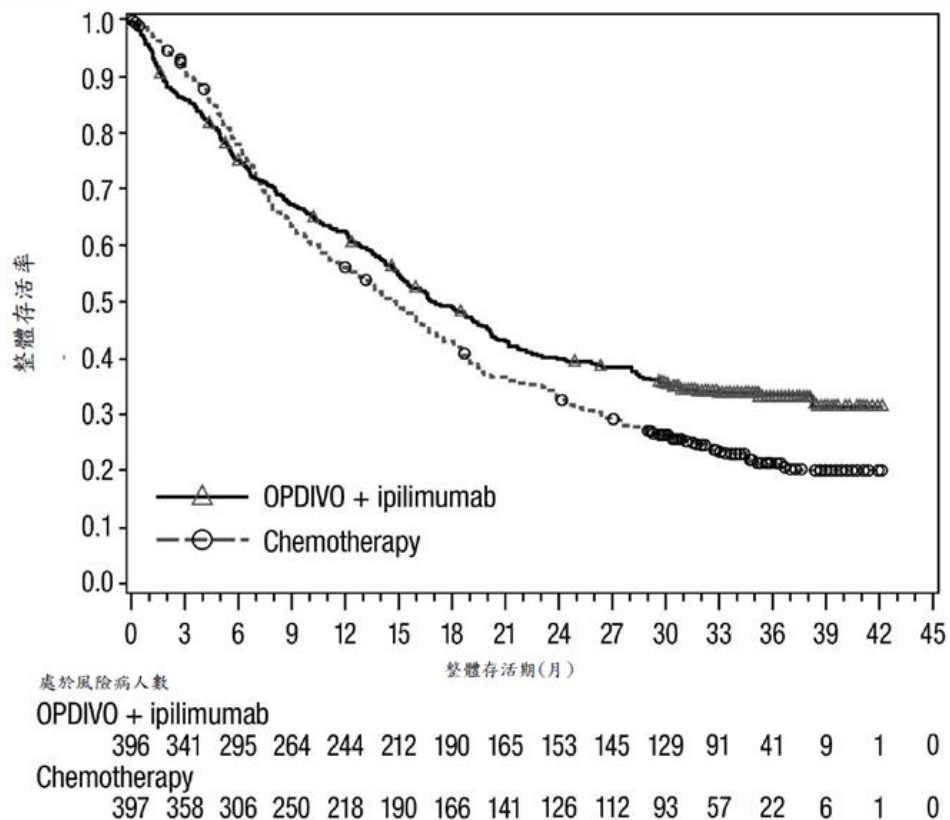
OPDIVO併用ipilimumab的試驗治療持續至疾病惡化、出現無法接受的毒性，或至多達24個月為止。若病人的臨床狀況穩定且試驗醫師認為仍具臨床效益，則疾病惡化後仍可繼續接受治療。因ipilimumab所造成的不良事件停用合併治療的病人可繼續接受OPDIVO單藥治療。腫瘤評估從試驗治療第一次給藥後開始算起，最初12個月為每6週評估一次，之後為每12週評估一次直到疾病惡化或試驗治療停藥為止。主要療效指標為整體存活期(OS)。其他療效指標包括由盲性獨立中央審查(BICR)評估而得的無惡化存活期(PFS)和客觀反應率(ORR)及反應持續時間。在1a部分中，總共有793名病人隨機分配接受OPDIVO和ipilimumab併用治療(396名)或含鉑雙藥化學治療(397名)。年齡中位數為64歲(範圍：26至87歲)且49%病人 ≥ 65 歲及10%病人 ≥ 75 歲、76%為白人、65%為男性。基期ECOG體能狀態為0分(34%)或1分(65%)、50%病人的PD-L1表現 $\geq 50\%$ 、29%病人腫瘤組織學型態為鱗狀細胞型及71%為非鱗狀細胞型、10%有腦轉移，以及85%病人以前/目前有抽菸。

試驗結果顯示，腫瘤PD-L1表現 $\geq 1\%$ 的病人，相較於接受含鉑雙藥化學治療，隨機分配接受OPDIVO和ipilimumab併用治療在整體存活期(OS)上具有統計顯著效益。療效結果見表54及圖6。

表54：療效結果 (PD-L1 $\geq 1\%$) – 試驗CA209227

	OPDIVO 併用Ipilimumab (396名)	化學治療 (397名)
整體存活期		
事件(%)	258 (65.2)	298 (75.1)
中位數(月) (95% CI)	17.1 (15, 20.1)	14.9 (12.7, 16.7)
風險比(97.72% CI) ^a	0.79 (0.65, 0.96)	
分層對數等級檢定p-值	0.0066	
12個月時的比例(95% CI)	62.6 (57.7, 67.2)	56.2 (51.1, 61.0)
24個月時的比例(95% CI)	40.0 (35.1, 44.9)	32.8 (28.2, 37.5)
無惡化存活期		
事件(%)	288 (72.7)	286 (72.0)
風險比(95% CI) ^a	0.82 (0.69, 0.97)	
中位數(months) ^b (95% CI)	5.1 (4.07, 6.31)	5.6 (4.63, 5.82)
整體反應率(%)^c		
(95% CI)	(31.1, 40.8)	(25.5, 34.7)
完全反應(%)	23 (5.8)	7 (1.8)

部分反應(%)	119 (30.1)	112 (28.2)
反應持續時間		
中位數(月) (95% CI) ^b	23.2 (15.2, 32.2)	6.2 (5.6, 7.4)
持續時間 \geq 12個月所占% ^d	64	28
持續時間 \geq 24個月所占% ^d	49	11
<p>^a從分層Cox比例危險模型而得。</p> <p>^b以Kaplan-Meier 估算。</p> <p>^c完全反應或部分反應的比例；依據Clopper和Pearson方法而得之信賴區間。</p> <p>^d 反應持續時間依據Kaplan-Meier估算。</p>		

圖6：整體存活期(PD-L1 \geq 1%) - 試驗CA209227

轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)之第一線治療：併用Ipilimumab及含鉑雙藥化學治療

試驗CA2099LA是一項以轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)病人為對象的隨機分配、開放性試驗。試驗納入的病人(18歲或以上)經組織學證實為第IV期或復發性NSCLC(依據第7版國際肺癌研究協會[IASLC]的分類)、ECOG體能狀態分數為0分或1分且先前不曾接受轉移性疾病的抗癌治療(包括EGFR及ALK抑制劑)。不論病人腫瘤PD-L1表現狀態為何皆可納入試驗。若病人已知有EGFR突變或ALK轉位基因突變且對目前可用的標靶抑制劑治療敏感、有未經治療的腦轉移、癌性腦膜炎、目前有自體免疫疾病，或有需要使用全身性免疫抑制劑治療之病症則會被排除於試驗之外。患有腦轉移但疾病狀態穩定的病人，仍可符合試驗資格。

病人以1:1比例隨機接受：

- 每3週一次OPDIVO 360 mg連續靜脈輸注30分鐘併用每6週一次 ipilimumab 1 mg/kg連續靜

脈輸注30分鐘及每3週一次靜脈輸注含鉑雙藥化學治療共2週期；或

•每3週一次含鉑雙藥化學治療共4週期。

非鱗狀非小細胞肺癌的含鉑雙藥化療為carboplatin (AUC 5或6)與pemetrexed 500 mg/m²；或cisplatin 75 mg/m² 與pemetrexed 500 mg/m²。鱗狀非小細胞肺癌的含鉑雙藥化療則為carboplatin (AUC 6)與paclitaxel 200 mg/m²。對照組的非鱗狀非小細胞肺癌病人

可接受選擇性pemetrexed維持治療。隨機分配的分層因子為腫瘤PD-L1表現程度(≥1% 相對於 <1%或無法定量)、組織學(鱗狀細胞相對於非鱗狀細胞)，以及性別(男性相對於女性)。

試驗治療持續至疾病惡化、出現無法接受的毒性，或至多達2年為止。若病人的臨床狀況穩定且試驗醫師認為仍具臨床效益，即使疾病惡化後仍可繼續接受治療。因ipilimumab所造成的不良事件導致停用合併治療的病人可繼續接受OPDIVO單藥治療。腫瘤評估從試驗治療第一次給藥後開始算起，最初12個月為每6週評估一次，接著為每12週評估一次直到疾病惡化或停止試驗治療為止。主要療效指標為整體存活期(OS)。其他療效指標包括由盲性獨立中央審查(BICR)評估而得的無惡化存活期(PFS)和客觀反應率(ORR)及反應持續時間。

總共有719名病人隨機分配接受OPDIVO併用ipilimumab及含鉑雙藥化學治療(361名)或含鉑雙藥化學治療(358名)。年齡中位數為65歲(範圍：26至86歲)且51%病人≥65歲及10%病人≥75歲、89%為白人、70%為男性。基期ECOG體能狀態為0分(31%)或1分(68%)、57%病人的PD-L1表現≥1%及37%病人的腫瘤PD-L1表現<1%，31%病人腫瘤組織學型態為鱗狀細胞型及69%病人的腫瘤為非鱗狀細胞型、17%病人有腦轉移，以及86%病人以前/目前有抽菸。

試驗結果顯示，隨機分組中接受OPDIVO併用ipilimumab及含鉑雙藥化學治療2個週期的病人相較於只接受含鉑雙藥化學治療的病人在整體存活期(OS)、無惡化存活期(PFS)和客觀反應率(ORR)上具有統計顯著效益。預先設定於觀察到351起事件(計畫最終分析事件總數的87%)的期中分析療效結果如表55所示。

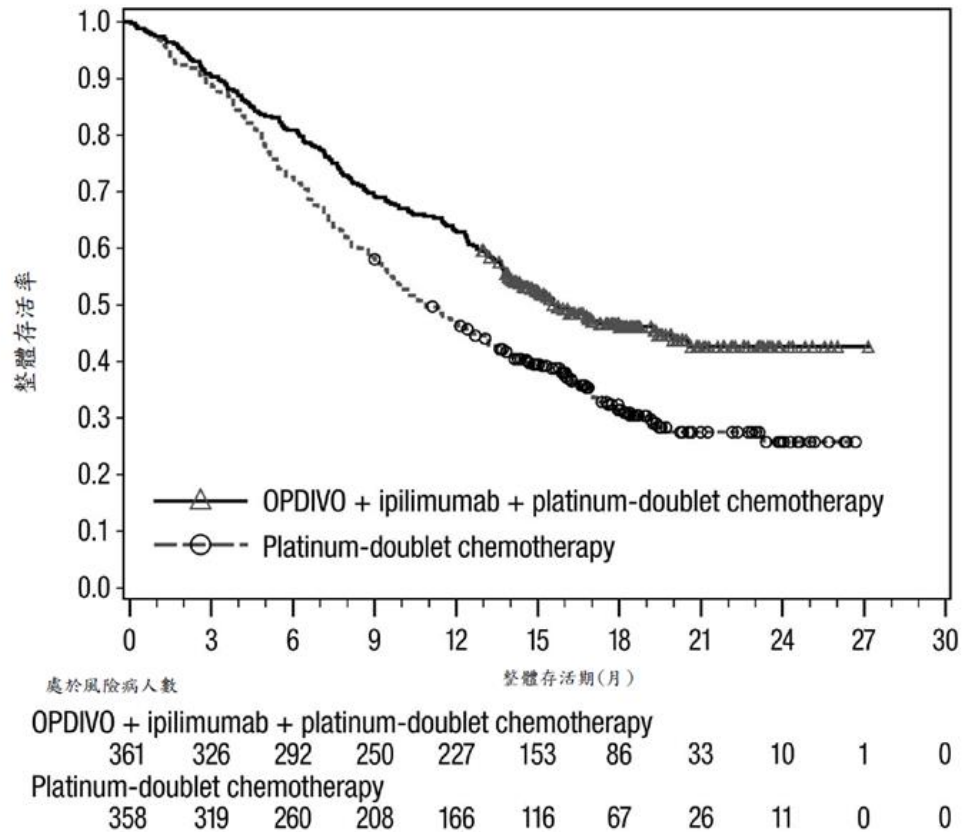
表55：療效結果-試驗CA2099LA

	OPDIVO 併用Ipilimumab 和含鉑雙藥化學治療 (361名)	含鉑雙藥化學治療 (358名)
整體存活期		
事件(%)	156 (43.2)	195 (54.5)
中位數(月) (95% CI)	14.1 (13.2, 16.2)	10.7 (9.5, 12.5)
風險比 (96.71% CI) ^a	0.69 (0.55, 0.87)	
分層對數等級檢定p-值 ^b	0.0006	
6個月時的比例 (95% CI)	80.9 (76.4, 84.6)	72.3 (67.4, 76.7)
由BICR評估而得的無惡化存活期		
事件(%)	232 (64.3)	249 (69.6)
風險比 (97.48% CI) ^a	0.70 (0.57, 0.86)	
分層對數等級檢定p-值 ^c	0.0001	

中位數(月) ^d (95% CI)	6.8 (5.6, 7.7)	5.0 (4.3, 5.6)
6個月時的比例 (95% CI)	51.7 (46.2, 56.8)	35.9 (30.5, 41.3)
由BICR評估的客觀反應率 (%) ^e	38	25
(95% CI) ^e	(33, 43)	(21, 30)
分層CMH檢定p-值 ^f	0.0003	
完全反應(%)	7 (1.9)	3 (0.8)
部分反應(%)	129 (35.7)	87 (24.3)
由BICR評估的反應持續時間		
中位數(月) (95% CI) ^d	10.0 (8.2, 13.0)	5.1 (4.3, 7.0)
持續時間≥6個月所占% ^g	74	41
<p>a 依據分層Cox比例危險模型而得。</p> <p>b p值為與本期中分析分配的α值0.033作比較。</p> <p>c p值為與本期中分析分配的α值0.0252作比較。</p> <p>d 以Kaplan-Meier 估算。</p> <p>e 完全反應或部分反應的比例；依據Clopper和Pearson方法而得的信賴區間。</p> <p>f p值為與本期中分析分配的α值0.025作比較。</p> <p>g 反應持續時間依據Kaplan-Meier估算。</p>		

額外追蹤4.6個月的結果顯示，整體存活期的風險比為0.66 (95%信賴區間: 0.55, 0.80) · 接受OPDIVO併用ipilimumab和含鉑雙藥化療治療病人的整體存活中位數為15.6個月(95%信賴區間: 13.9, 20.0) · 接受含鉑雙藥化療治療病人的整體存活中位數則為10.9個月(95% 信賴區間: 9.5, 12.5) (圖 7)。

圖7：整體存活期 - 試驗CA2099LA



轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌 (Non-Squamous NSCLC) 之第一線治療：併用 carboplatin、paclitaxel及bevacizumab

試驗ONO-4538-52是一項多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，試驗對象為不曾接受化學治療且不適合接受放射線治療的第IIIB/IV期或復發性非小細胞肺癌病人。試驗納入的病人(20歲或以上)經組織學證實患有第IIIB/IV期或復發性NSCLC(依據第7版國際抗癌聯盟[UICC]TNM分期)、ECOG體能狀態分數為0分或1分且先前不曾接受抗癌治療。不論病人腫瘤PD-L1表現狀態為何，皆可納入試驗。若病人已知有EGFR突變或ALK或ROS1轉位基因突變、有未經治療的腦轉移、癌性腦膜炎、自體免疫疾病，或有需要使用全身性免疫抑制劑治療之病症則會被排除於試驗之外。已接受治療的腦轉移病人，若神經學狀態在納入試驗前至少14天已回復至基期且經電腦斷層(CT)/磁共振造影(MRI)掃描證實無疾病惡化，則符合資格。

病人以1:1比例隨機接受：

- 每3週一次OPDIVO 360 mg連續靜脈輸注30分鐘併用每3週一次化學治療；或
- 每3週一次併用安慰劑和化學治療。

病人接受每3週一次OPDIVO 360 mg或安慰劑連續靜脈輸注30分鐘併用每3週一次包含carboplatin (AUC 6)、paclitaxel (200 mg/m²)及bevacizumab (15 mg/kg)之化學治療，至多6個週期。之後給予每3週一次OPDIVO 360 mg或安慰劑連續靜脈輸注給藥30分鐘併用每3週一次bevacizumab (15 mg/kg)。併用治療期間，OPDIVO先給藥，OPDIVO輸注完畢後至少間隔30分鐘才開始給予化學治療。

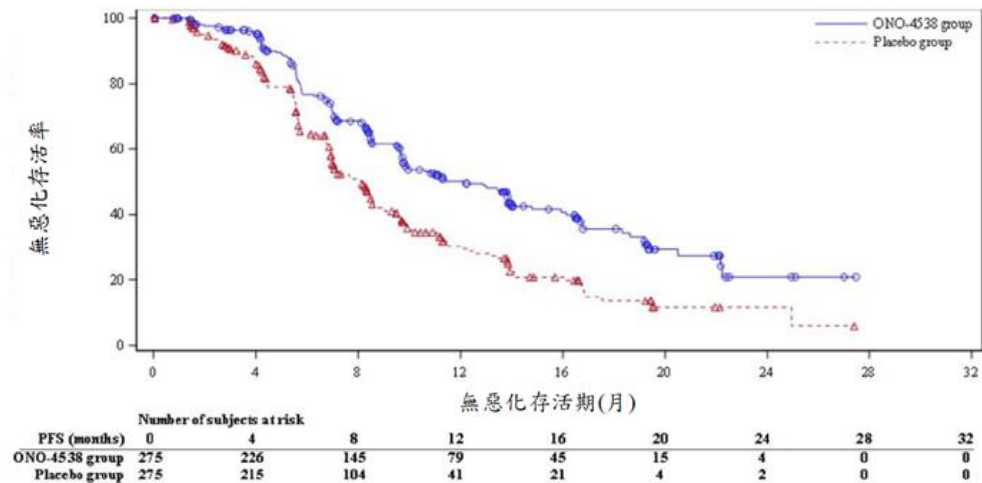
試驗治療持續至疾病惡化或出現無法接受的毒性。若病人的臨床狀況穩定且試驗醫師認為仍具臨床效益，即使疾病惡化後仍可繼續接受治療。因化學治療所造成的不良事件導致停用合併治療的病人可繼續接受OPDIVO單藥治療。腫瘤評估從試驗治療第一次給藥後開始算起，最初48週為每6週評估一次，接著為每12週評估一次直到疾病惡化或停止試驗治療為止。主要療效指標為由獨立放射線造影評估委員會(IRRC)評估的無惡化存活期(PFS)。

總共有550名病人隨機分配接受OPDIVO併用化學治療(275名)或安慰劑併用化學治療(275名)

)。Nivolumab治療組的年齡中位數為66歲(範圍：27至85歲)且52%病人 ≥ 65 歲及10%病人 ≥ 75 歲、100%為亞洲人、75%為男性。基期ECOG體能狀態為0分(47%)或1分(53%)、56%病人的PD-L1表現 $\geq 1\%$ 及13%病人有腦轉移，以及78%病人以前/目前有抽菸。

主要療效指標之無惡化存活期中位數於nivolumab+化學治療組為12.12 (96.37% CI: 9.76–14.00) 個月，安慰劑+化學治療組為8.11(96.37% CI:6.97–8.54)個月，nivolumab+化學治療組相較於安慰劑+化學治療組其PFS達到統計學上有意義之延長(風險比：0.56 [96.37% CI: 0.43–0.71], $p < 0.0001$ [分層對數等級檢定]，數據收集截止日為2020年2月10日)(圖8)。

圖8：無惡化存活期 - 試驗ONO-4538-52



轉移性鱗狀非小細胞肺癌(Squamous NSCLC)之第二線治療

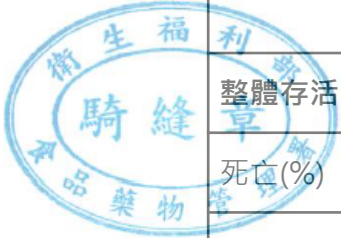
試驗 CA209017是一項隨機分配(1:1)、開放性試驗，納入272名曾在接受一種含鉑雙藥化學治療期間或之後出現疾病惡化的轉移性鱗狀非小細胞肺癌病人。病人接受每2週靜脈輸注一次 OPDIVO 3 mg/kg (135名)，或每3週靜脈輸注一次docetaxel 75 mg/m² (137名)之治療。依照曾接受paclitaxel相較於其他先前治療及區域(美國/加拿大相較於歐洲相較於世界其他地區)隨機分層。本試驗所納入病人不考慮PD-L1的狀態。此項試驗排除患有自體免疫疾病、需要使用全身性免疫抑制治療之病症、症狀性間質性肺病或未經治療腦轉移的病人。先前已接受腦轉移治療的病人可符合資格，只要在納入前至少2週的神經學檢查恢復至基期狀態，且皮質類固醇已停用或者使用穩定或減少劑量為 < 10 mg/day prednisone或等效劑量之皮質類固醇。第一次腫瘤評估在隨機分配後9週進行，之後持續每6週評估一次。主要療效結果指標為整體存活期(OS)。其他療效結果指標包括由試驗主持人評估的客觀反應率(ORR)與無惡化存活期(PFS)。

試驗CA209017中，病人年齡中位數為63歲(範圍：39至85歲)，其中44% ≥ 65 歲及11% ≥ 75 歲。大多數病人為白人(93%)和男性(76%)，主要納入病人在歐洲(57%)，其餘納入病人在美國/加拿大(32%)及世界其他地區(11%)。基期ECOG體能狀態分數為0分(24%)或1分(76%)，及92%以前/目前有抽菸。試驗主持人報告之族群基期疾病特性為第IIIb期(19%)、第IV期(80%)與腦部轉移(6%)。所有病人先前曾接受含鉑雙藥治療(platinum-doublet regimen)且99%病人其腫瘤組織學為鱗狀細胞。

依據本試驗預先設定的期中分析(當觀察到199起事件發生時，占最終分析預定事件數的86%)結果顯示，隨機分配至OPDIVO治療組的病人相較於docetaxel治療組病人在整體存活期(OS)上為具有統計意義之顯著改善(表56和圖9)。

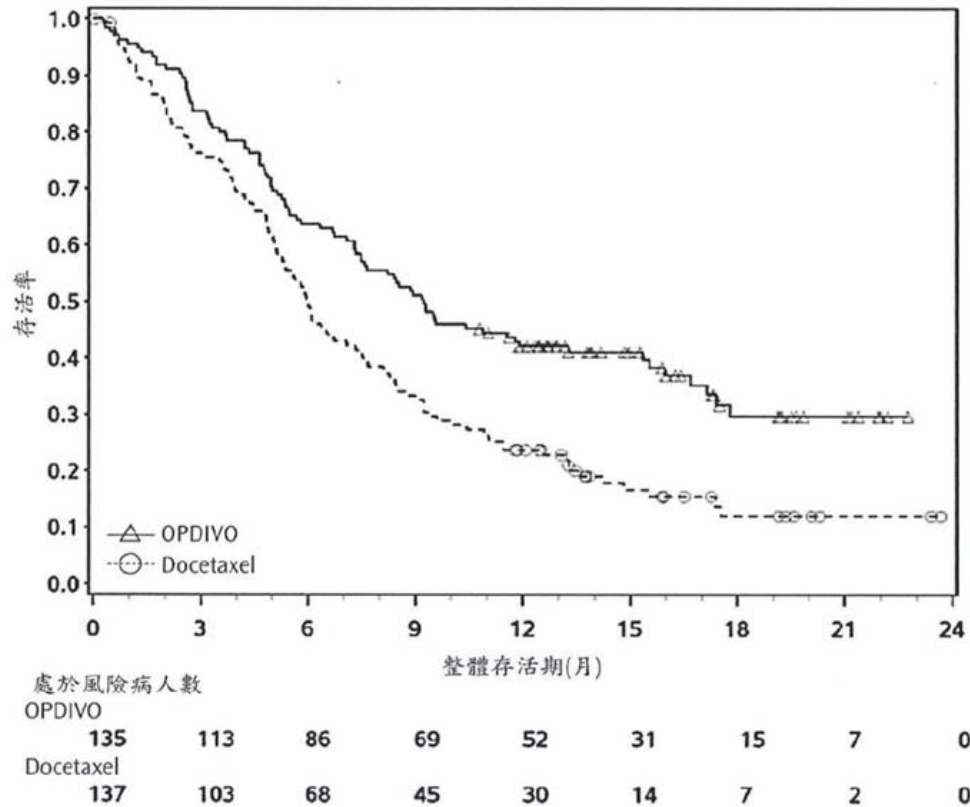
表56：試驗CA209017的療效結果

	OPDIVO	Docetaxel



	(n=135)	(n=137)
整體存活期		
死亡(%)	86 (64%)	113 (82%)
中位數(月)	9.2	6.0
(95% CI) ^a	(7.3, 13.3)	(5.1, 7.3)
風險比 (95% CI) ^a	0.59 (0.44, 0.79)	
p值 ^{b, c}	0.0002	
客觀反應率	27 (20%)	12 (9%)
(95% CI)	(14, 28)	(5, 15)
p值 ^d	0.0083	
完全反應	1 (0.7%)	0
反應期間中位數 · 月(95% CI)	尚未達到 (9.8, 尚未達到)	8.4 (3.6, 10.8)
無惡化存活期		
疾病惡化或死亡(%)	105 (78%)	122 (89%)
中位數(月)	3.5	2.8
風險比 (95% CI) ^a	0.62 (0.47, 0.81)	
p值 ^b	0.0004	
^a 依據比例風險模型分層而得。 ^b 依據分層對數等級檢定而得。 ^c p值在此期中分析上是與 α 值0.0315比較。 ^d 依據Cochran-Mantel-Haenszel檢定分層而得。		

圖9： 整體存活期 - 試驗CA209017



留存的腫瘤檢體進行PD-L1表現之回溯確認。試驗族群中，有17%(47/272)病人未獲得量化結果。其餘具量化結果的225名病人中，47%病人(225名中有106名)為PD-L1陰性(其定義為<1%鱗狀非小細胞肺癌腫瘤細胞有PD-L1表現)，53%病人(225名中有119名)為PD-L1陽性(其定義為≥1%鱗狀非小細胞肺癌腫瘤細胞有PD-L1表現)。在預先設定的探索性次族群分析中，PD-L1陰性次族群之存活風險比為0.58 (95% CI: 0.37, 0.92)，PD-L1陽性次族群之存活風險比為0.69 (95% CI: 0.45, 1.05)。

轉移性非鱗狀非小細胞肺癌(Non-Squamous NSCLC)之第二線治療

試驗CA209057為一項隨機分配(1:1)、開放性試驗，共納入582名曾在接受一種含鉑雙重化療期間或之後出現疾病惡化的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌(Non-Squamous NSCLC)病人。對於已知有敏感性表皮生長因子受體(EGFR)突變或間變性淋巴瘤激酶(ALK)轉位基因突變且先前曾接受適當標靶治療的病人可加入試驗。病人接受每2週靜脈輸注一次OPDIVO 3 mg/kg (292名)，或 docetaxel 75 mg/m² (290名)每3週靜脈輸注一次之治療。隨機分組會依照先前是否曾接受維持治療(是或否)及先前接受治療之次數(1次或2次)進行分層。本試驗排除患有自體免疫疾病、需要使用全身性免疫抑制藥物的病症、症狀性間質性肺病，或未經治療腦轉移的病人。已接受治療的腦轉移病人只要神經學狀態穩定即符合資格。第一次腫瘤評估在隨機分組後9週進行，之後持續每6週評估一次。主要療效結果指標為整體存活期(OS)。其他療效結果指標為試驗醫師評估的客觀反應率(ORR)及疾病無惡化存活期(PFS)。此外，針對PD-L1表現定義之次族群進行預先設定分析。

試驗CA209057中，病人年齡中位數為62歲(範圍：21至85歲)，其中42% ≥65歲及7% ≥75歲。大多數病人為白人(92%)和男性(55%)；大多數的收納病人來自歐洲(46%)，其次為美國/加拿大(37%)及全球其他地區(17%)。基期ECOG體能狀態分數為0分(31%)或1分(69%)，79%病人以前/現在有抽菸，3.6%病人為間變性淋巴瘤激酶(ALK)基因重組的非小細胞肺癌(NSCLC)，14%病人為表皮生長因子受體(EGFR)突變之非小細胞肺癌(NSCLC)，12%為先前曾接受過治療的腦轉移病人。先前的治療包括含鉑雙重化療(100%)及40%病人曾在第一線治療中

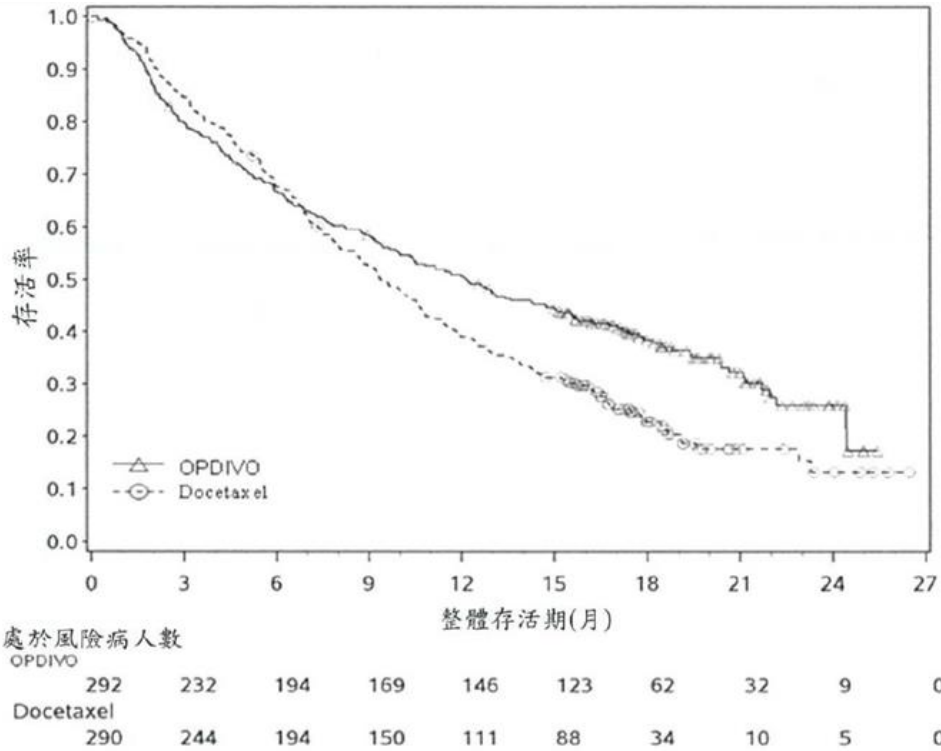
接受維持治療。組織學亞型包括腺癌(93%)、大細胞癌 (2.4%)及支氣管肺泡癌(0.9%)。

依據試驗CA209057預先設定的期中分析(當觀察到413起事件發生時，此占最終分析預定事件數的93%) 結果顯示，隨機分配至OPDIVO治療組的病人相較於docetaxel治療組病人在整體存活期 (OS)上為具有統計意義之顯著改善 (表57和圖10)。

表57：試驗CA209057療效結果

	OPDIVO (292名)	Docetaxel (290名)
整體存活期		
死亡(%)	190 (65%)	223 (77%)
中位數(月)	12.2	9.4
(95%信賴區間)	(9.7, 15.0)	(8.0, 10.7)
風險比 (95%信賴區間) ^c	0.73 (0.60, 0.89)	
p值 ^{a,b}	0.0015	
客觀反應率	56 (19%)	36 (12%)
(95%信賴區間)	(15, 24)	(9, 17)
p值 ^d	0.02	
完全反應率	4 (1.4%)	1 (0.3%)
反應持續時間中位數 (月)	17	6
(95%信賴區間)	(8.4, NA)	(4.4, 7.0)
無惡化存活期		
疾病惡化或死亡 (%)	234 (80%)	245 (84%)
中位數(月)	2.3	4.2
風險比 (95%信賴區間) ^c	0.92 (0.77, 1.11)	
p值 ^a	0.39	
<p>^a 依據分層對數等級檢定而得。</p> <p>^b 將p值與為本項期中分析分配的α值0.0408比較。</p> <p>^c 依據比例危險模型分層而得。</p> <p>^d 依據Cochran-Mantel-Maenszel檢定分層而得。</p>		

圖10：整體存活期 - 試驗CA209057



留存的腫瘤檢體於試驗完成後進行PD-L1表現之評估。試驗族群中，有22%病人(582名中有127名)未獲得量化結果。其餘455名病人中，根據使用PD-L1 IHC 28-8 pharmDx免疫組織化學檢測法對PD-L1進行檢測，獲得回溯確認的次族群比例如下：46%病人(455名中有209名)為PD-L1陰性(其定義為<1%腫瘤細胞有PD-L1表現)，54%病人(455名中有246名)有PD-L1表現(其定義為≥1%腫瘤細胞有PD-L1表現)。有PD-L1表現的246名病人中，其腫瘤細胞≥1%且<5%呈染色陽性的病人比例為26% (246名中有65名)。腫瘤細胞≥5%且<10%呈染色陽性的病人比例為7% (246名中有16名)，及腫瘤細胞≥10%呈染色陽性的病人比例為67% (246名中有165名)。從圖11可概要看出各個次族群(依腫瘤細胞PD-L1表現之不同比例分層)在預先設定之期中分析的存活期結果。從圖12可概要看出各個次族群(依腫瘤細胞PD-L1表現之不同比例分層)在預先設定之期中分析的疾病無惡化存活期結果。

圖11：森林圖 (Forest Plot)：依PD-L1表現之整體存活期- 試驗CA209057

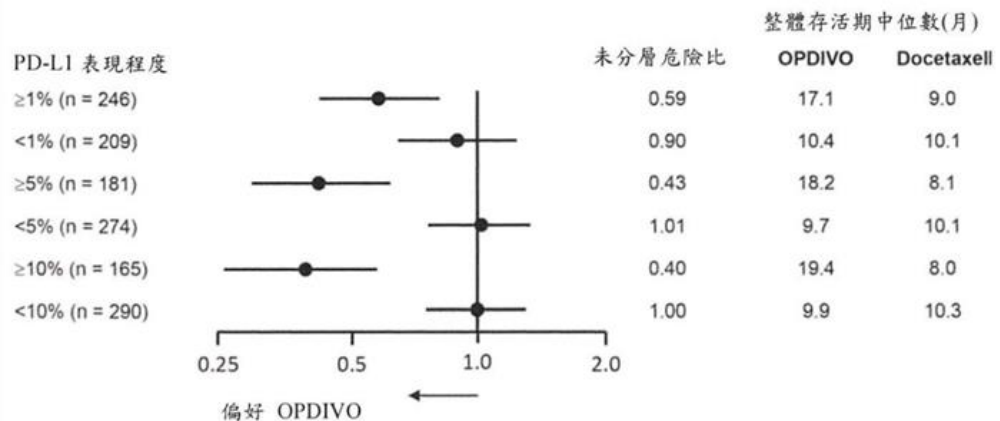
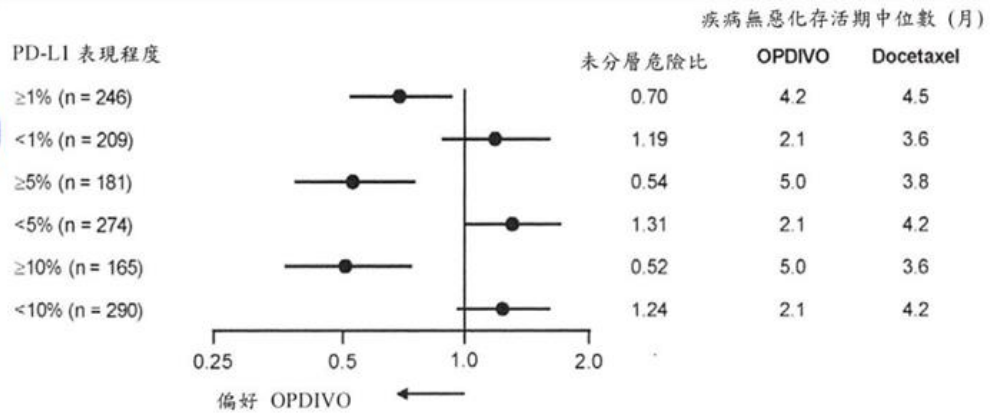


圖12：森林圖 (Forest Plot)：依PD-L1表現之疾病無惡化存活期- 試驗CA209057



試驗CA209078

Nivolumab 3 mg/kg 單一藥物治療局部晚期或轉移性鱗狀及非鱗狀非小細胞肺癌(NSCLC)的療效已在一項第3期、隨機分配開放性試驗(CA209078)中進行評估。若病人有表皮生長因子受體(EGFR)突變(非鱗狀細胞)或已知有間變性淋巴瘤激酶(ALK)轉位基因突變則予以排除。本試驗納入的病人(18歲或以上)於先前接受一次含鉑雙重化學治療期間或之後曾出現疾病惡化且 ECOG 體能狀態為0或1分。不論病人試驗前腫瘤PD-L1表現狀態為何，皆可納入試驗，且將依照PD-L1表現進行分層(區分點為1%)。已接受治療的腦轉移病人，若神經學狀態在納入試驗前至少2週已回復至基期且已停用皮質類固醇或正接受相當於prednisone \leq 10 mg/day之穩定劑量或逐漸減少劑量之治療，則符合納入條件。

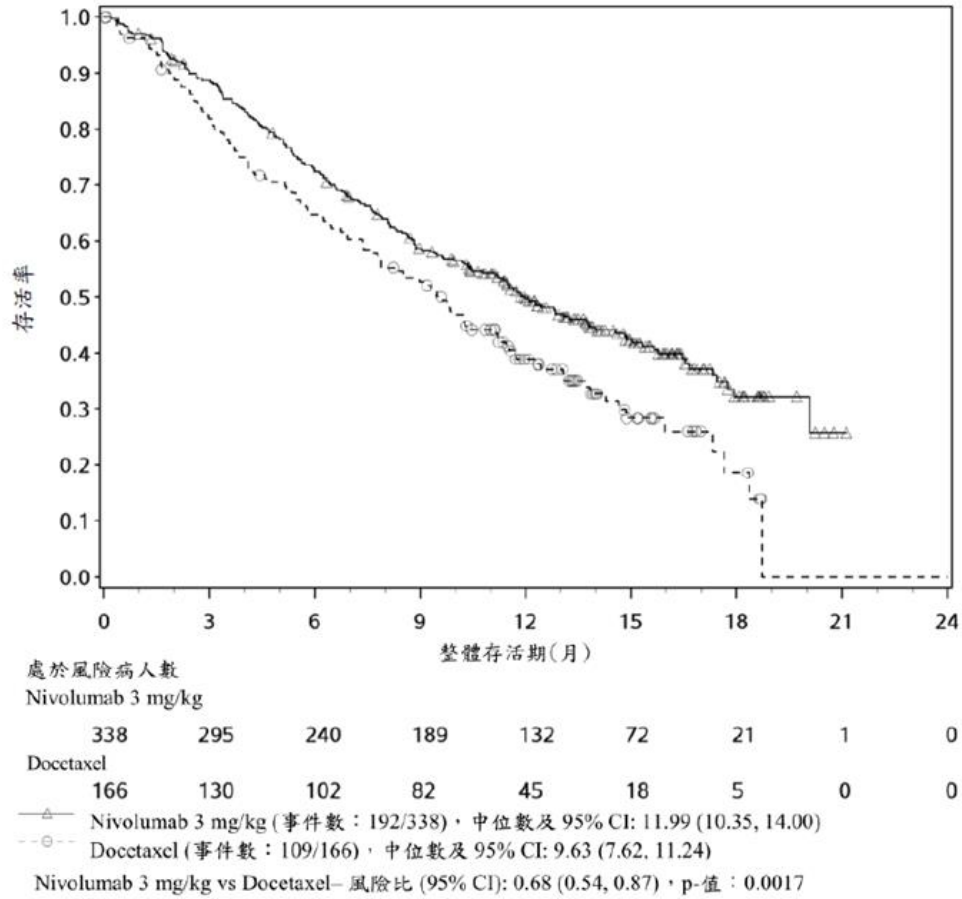
總共有504名病人以2:1比例，隨機分配方式，接受每2週一次nivolumab 3 mg/kg (338名) 連續靜脈輸注60分鐘，或每3週一次docetaxel 75 mg/m² (166名)。只要可觀察到臨床效益，就會持續給予治療，或直到治療不耐受為止。腫瘤評估在隨機分組後每6週進行一次。主要療效結果指標為整體存活期(OS)。次要療效結果指標為試驗主持人根據RECISIT第1.1版評估的客觀反應率(ORR)及無惡化存活期(PFS)。

兩組的基期特性大致相當。年齡中位數為60.0歲(範圍：27至78歲)， \geq 65歲者占了25.2%， \geq 75歲者占了2.4%。大多數病人為中國人(90.7%)及男性(78.8%)。所有納入的病人中有20.6%病人最近先前療程之最佳反應為疾病惡化，且有53.6%病人是在最近先前療程完成後的3個月內接受nivolumab或docetaxel治療。基期ECOG體能狀態分數為0分(13.5%)或1分(86.3%)。總共39.7%病人為鱗狀細胞癌，70.2%病人目前或以前有抽菸，且有PD-L1表現(\geq 1%)者占了50.0%。

根據觀察到301個事件(佔最終分析預定事件數的79%)時，所作的預先設定期中分析顯示，隨機分配至nivolumab治療組的病人相較於docetaxel治療組在整體存活期(OS)上獲得具統計意義之顯著改善。

圖13所示為整體存活期(OS)的Kaplan-Meier曲線

圖13：整體存活期(OS) - 試驗CA209078



在最短達8.8個月的追蹤期間，nivolumab治療組的整體存活期(OS)優於docetaxel治療組，風險比為0.68 [95%CI: 0.54,0.87]且分層對數等級檢定p值為0.0017。Nivolumab治療組的OS中位數為11.99個月 (95%CI: 10.35,14.00)相對於docetaxel治療組的OS中位數為9.63個月 (95%CI: 7.62,11.24)。療效結果見表58。

表58：試驗CA209078療效結果

	Nivolumab (338名)	Docetaxel (166名)
ITT族群		
整體存活期		
事件數(%)	192 (56.8%)	109 (65.7%)
風險比 ^a	0.68	
95%CI	(0.54, 0.87)	
p值	0.0017 ^b	
中位數(月)(95%CI)	11.99 (10.35, 14.00)	9.63 (7.62, 11.24)
6個月時的存活比例(95%CI), %	72.4 (67.3, 76.9)	64.8 (56.8, 71.6)
12個月時的存活比例(95%CI), %	49.7 (44.1, 55.0)	38.8 (31.1, 46.5)



已確認的客觀反應率	56 (16.6%)	7 (4.2%)
95%CI	(12.8, 21.0)	(1.7, 8.5)
勝算比 (95%CI)	4.42 (1.99, 9.85)	
p值	0.00000125 ^c	
完全反應(CR)	1 (0.3%)	0
部分反應(PR)	55 (16.3%)	7 (4.2%)
疾病穩定(SD)	121 (35.8%)	77 (46.4%)
反應持續時間中位數		
月(最小值·最大值)	NA (2.3, 19.2 ⁺)	5.29 (2.2 ⁺ , 8.6 ⁺)
無惡化存活期		
事件	270 (79.9%)	134 (80.7%)
風險比	0.77	
95%CI	(0.62, 0.95)	
p值	0.0147 ^b	
中位數(月)(95%CI)	2.76 (2.37, 3.35)	2.76 (1.64, 2.92)
6個月時的無惡化存活比例(95%CI), %	28.9 (24.0, 33.9)	22.7 (16.0, 30.1)
NA：無資料 a 從分層Cox比例危險模型而得。 b p值依分層對數等級檢定而得。 c p值依分層CMH檢定而得。		

Nivolumab治療組有90.5%病人及docetaxel治療組有91%病人被檢測出可量化的腫瘤PD-L1表現。兩個治療組 (nivolumab相對於docetaxel) 在各項事前定義的腫瘤PD-L1表現程度中，包括<1% (45.1% 相對於 44.4%)和≥1% (54.9 % 相對於55.6%)，其腫瘤PD-L1表現程度皆相當。在所有被定義有腫瘤PD-L1表現的次族群分析中顯示，nivolumab比docetaxel更有可能改善存活期。

表59：依PD-L1腫瘤表現和組織學彙整的整體存活期(OS)結果(試驗CA209078)

PD-L1表現	Nivolumab	Docetaxel	
整體存活期(ITT)	事件數 (病人數)		未分層風險比 (95%CI)
<1%	78 (138)	44 (67)	0.75 (0.52, 1.09)
中位數(月)(95%CI)	11.37 (8.84, 16.46)	10.25 (7.62, 13.11)	
≥1%	98 (168)	58 (84)	0.62 (0.45, 0.87)

中位數(月)(95%CI)	12.29 (10.18, 14.00)	7.89 (5.32, 9.86)	
整體存活期(非鱗狀細胞)			
<1%	51 (86)	29 (41)	0.78 (0.49, 1.24)
中位數(月)(95%CI)	9.95 (8.08, 14.85)	10.25 (7.62, 14.65)	
≥1%	53 (97)	31 (47)	0.67 (0.43, 1.04)
中位數(月)(95%CI)	12.29 (9.03, 15.31)	8.97 (4.11, 11.73)	
整體存活期(鱗狀細胞)			
<1%	27 (52)	15 (26)	0.71 (0.38, 1.33)
中位數(月)(95%CI)	11.76 (8.28, NA)	9.46 (2.66, NA)	
≥1%	45 (71)	27 (37)	0.52 (0.32, 0.86)
中位數(月)(95%CI)	12.29 (8.08, 14.00)	7.79 (4.27, 11.43)	

12.5 惡性肋膜間皮瘤

試驗CA209743是一項隨機分配、開放性試驗，試驗對象為先前未曾接受治療患有手術無法切除的惡性肋膜間皮瘤病人。試驗納入的病人經組織學證實且先前未曾接受治療的惡性肋膜間皮瘤病人，首次治療前14天內沒有接受緩和性放射治療。本試驗排除患有間質性肺病、活躍自體免疫疾病、需接受全身性免疫抑制劑治療的病症，及活躍腦轉移的病人。

病人隨機分配(1:1)給予：

- 每2週一次OPDIVO 3 mg/kg連續靜脈輸注30分鐘併用每6週一次ipilimumab 1 mg/kg連續靜脈輸注30分鐘至多治療2年，或
- 每3週一次cisplatin 75 mg/m²和pemetrexed 500 mg/m²，或carboplatin 5 AUC 和pemetrexed 500 mg/m²至多6個週期。

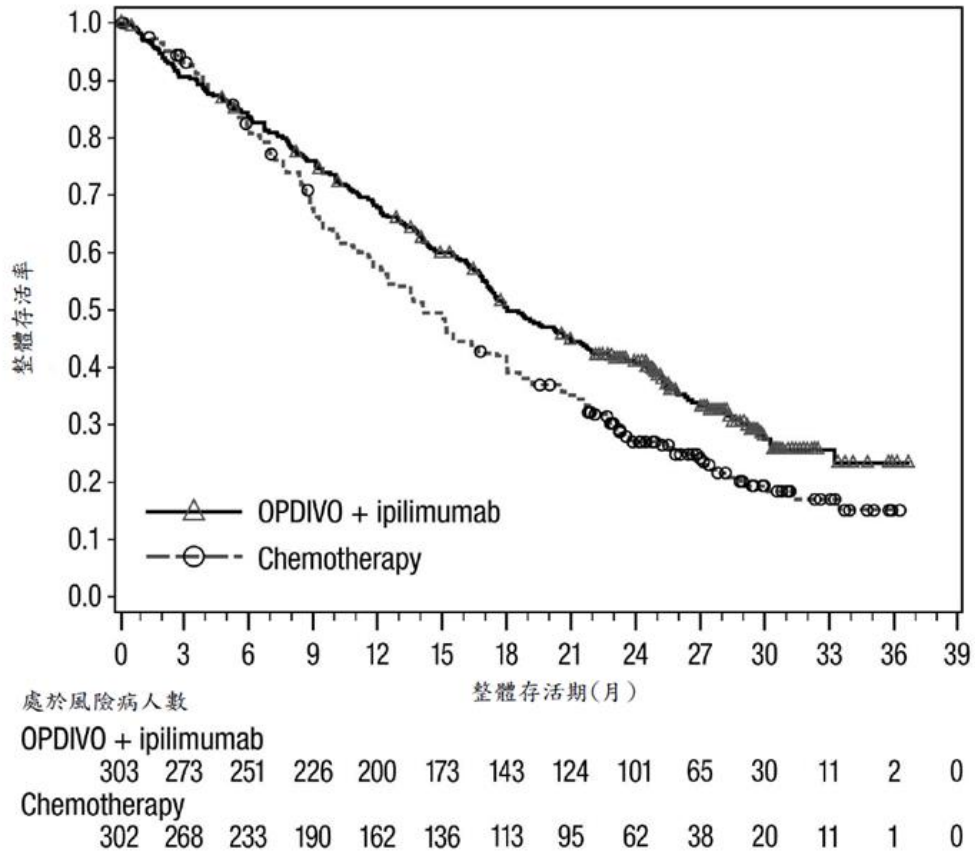
隨機分組的分層因子為腫瘤組織學(上皮樣相對於肉瘤樣或混合組織學亞型)及性別(男性相對於女性)。試驗治療持續至多2年或直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。因ipilimumab所引起的不良反應而停止併用治療的病人，在本試驗中可繼續接受OPDIVO單一藥物治療。若病人的臨床狀況穩定且試驗醫師認為具臨床效益，則疾病惡化後仍可繼續接受治療。腫瘤評估從試驗治療第一次給藥後開始算起，最初12個月為每6週評估一次，接著為每12週評估一次直到疾病惡化或試驗治療停藥為止。主要療效結果指標為整體存活期(OS)。其他療效結果指標包括由盲性獨立中央審查(BICR)依調整後的RECIST標準評估而得的PFS、ORR及反應持續時間。共有605名病人隨機給予OPDIVO和ipilimumab併用治療(303名)或化學治療(302名)。年齡中位數為69歲(範圍：25至89歲)且72%病人≥65歲及26%病人≥75歲、85%為白人、11%為亞洲人，及77%為男性。基期ECOG體能狀態為0分(40%)或1分(60%)，35%病人為第III期疾病及51%病人為第IV期疾病，75%病人為上皮樣及25%為非上皮樣組織學，75%病人有腫瘤PD-L1表現≥1%及22%病人有腫瘤PD-L1表現<1%。

本試驗證實，隨機分組中接受OPDIVO和ipilimumab併用治療的病人相較於接受化學治療者，在整體存活期(OS)上為具有統計意義之顯著改善。根據預先設定之期中分析的療效結果見表

表60：療效結果 – 試驗CA209743

	OPDIVO 併用Ipilimumab (303名)	化學治療 (302名)
整體存活期^a		
事件(%)	200 (66)	219 (73)
中位數(月) b (95% CI)	18.1 (16.8, 21.5)	14.1 (12.5, 16.2)
風險比(95% CI) c	0.74 (0.61, 0.89)	
分層對數等級檢定p-值d	0.002	
無惡化存活期		
事件(%)	218 (72)	209 (69)
風險比(95% CI)c	1.0 (0.82, 1.21)	
中位數(月)b (95% CI)	6.8 (5.6, 7.4)	7.2 (6.9, 8.1)
整體反應率(%)e	40%	43%
(95% CI)	(34, 45)	(37, 49)
反應持續時間		
中位數(月) b (95% CI)	11.0 (8.1, 16.5)	6.7 (5.3, 7.1)
^a 期中分析時，發生了419例死亡(佔最終分析所需的死亡事件89%)。 ^b 以Kaplan-Meier估算。 ^c 依據分層Cox比例風險模型而得。 ^d p值在此期中分析為與 α 值0.0345作比較。 ^e 根據BICR確認之反應。		

圖14：整體存活期 – 試驗CA209743



在一基於組織學的預先設定探索性分析中，具上皮樣組織學的次族群病人其整體存活率(OS)危險比為0.85 (95%CI: 0.68, 1.06)，在OPDIVO與ipilimumab併用治療組之OS中位數為18.7個月而在化學治療組則為16.2個月。具非上皮樣組織學的次族群病人其整體存活率(OS)危險比為0.46 (95%CI: 0.31, 0.70)，在OPDIVO與ipilimumab併用治療組之OS中位數為16.9個月而在化學治療組則為8.8個月。

12.6 腎細胞癌

過去未曾接受過治療的腎細胞癌

CA209214

試驗CA209214是一項隨機分配(1:1)、開放性試驗，試驗對象為過去未曾接受治療的晚期腎細胞癌(RCC)病人。納入病人不論其PD-L1表現狀態。試驗CA209214排除有下列任何病史或併有下列病症之病人，包括腦轉移、活躍自體免疫疾病、或需使用全身性免疫抑制劑治療之病症。

病人依據國際轉移性腎細胞癌資料庫聯盟(International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC))預後評分和區域進行分層。

療效於中度/重度風險且6項預後風險因子至少有1項或以上的病人中評估，此乃依據IMDC標準(從腎細胞癌確診至進入隨機分組之期間不到1年、Karnofsky氏體能表現狀態<80%、血紅素低於正常值下限、校正後之血鈣濃度>10 mg/dL、血小板計數大於正常值上限，以及絕對嗜中性白血球計數大於正常值上限)。

中度/重度風險病人隨機分配給予OPDIVO 3 mg/kg和ipilimumab 1 mg/kg併用治療(425名)，每3週靜脈輸注一次共4次劑量，接著給予OPDIVO 3 mg/kg單一藥物治療，每2週一次，或每日口服sunitinib 50 mg (422名)連續服藥4週接著停藥2週(此為一週期)。治療持續至疾病惡化或無法接受之毒性為止。

病人年齡中位數為61歲(範圍：21至85歲)，其中38%≥65歲及8%≥75歲。大多數病人為男性(73%)和白人(87%)，基期KPS為70%-80%及90%-100%的病人分別占了26%及74%。

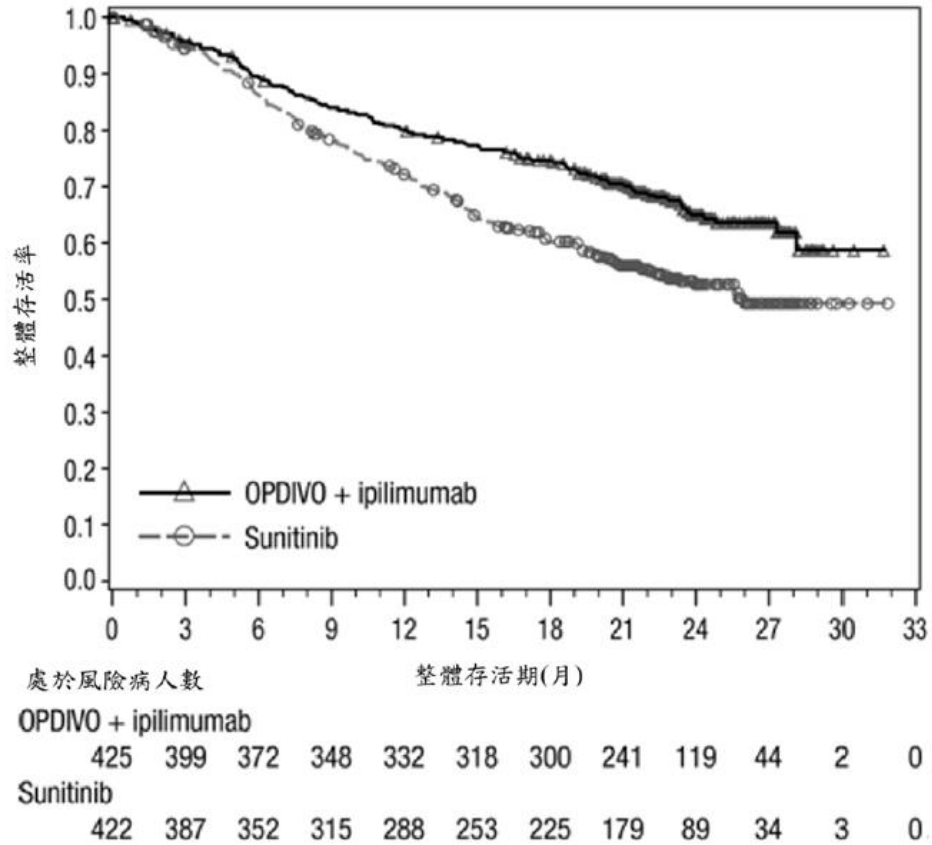
於中度/重度風險的病人主要療效結果指標為OS、PFS(由IRRC判定)及確認之ORR(由IRRC判定)。試驗證實經隨機分配接受OPDIVO和ipilimumab併用治療者相較於接受sunitinib治療者具有統計上顯著改善OS及ORR。(表61及圖15)。無論病人的PD-L1表現程度如何，均可看出在OS上之效益。本試驗並未證實統計上顯著改善PFS。

試驗CA209214療效結果呈現於表61。

表61：療效結果-試驗CA290214

	中度/重度風險	
	OPDIVO併用Ipilimumab (425名)	Sunitinib (422名)
整體存活期		
死亡(%)	140 (32.9)	188 (44.5)
存活期中位數(月)	無法估計	25.9
風險比 (99.8%CI) ^a	0.63 (0.44, 0.89)	
p值 ^{b,c}	<0.0001	
確認之客觀反應率 (95% CI)	41.6% (36.9, 46.5)	26.5% (22.4, 31.0)
p值 ^{d,e}	<0.0001	
完全反應 (CR)	40 (9.4)	5 (1.2)
部分反應 (PR)	137 (32.2)	107 (25.4)
反應持續時間中位數(月) (95%CI)	無法估計 (21.8, 無法估計)	18.2 (14.8, 無法估計)
無惡化存活期		
疾病惡化或死亡 (%)	228 (53.6)	228 (54.0)
中位數(月)	11.6	8.4
風險比 (99.1% CI) ^a	0.82 (0.64, 1.05)	
p值 ^b	NS ^f	
<p>a 依據比例風險模型分層而得。</p> <p>b 依據分層對數等級檢定而得。</p> <p>c p值與α值0.002作比較以達到統計意義。</p> <p>d 依據DerSimonian-Laird檢定分層而得。</p> <p>e p值與α值0.001作比較以達到統計意義。</p> <p>f p值與α值0.009作比較無統計意義。</p>		

圖15：整體存活期 (中度/重度風險族群)-試驗CA209214



試驗CA209214亦隨機分配249名良好風險(根據IMDC標準)的病人至OPDIVO併用 ipilimumab治療組(125名)或sunitinib治療組(124名)。這些病人並未納入療效性分析族群。於良好風險病人中，OPDIVO併用ipilimumab治療組的病人相較於sunitinib治療組的病人OS之風險比為1.45(95% CI: 0.75, 2.81)。於先前未曾接受過治療的良好風險腎細胞癌病人接受 OPDIVO併用ipilimumab之療效尚未建立。

CA2099ER

試驗CA2099ER(NCT03141177)是以OPDIVO併用cabozantinib或sunitinib治療先前未曾接受治療之晚期RCC病人進行的隨機分配、開放標示試驗。試驗CA2099ER排除患有自體免疫疾病或其他需要全身性免疫抑制療法治療之健康狀況的病人。依據IMDC預後分數 (低度vs. 中度 vs. 重度風險)、PD-L1腫瘤表現量(≥1% vs. <1%或中度)和所在區域(美國/加拿大/西歐/北歐 vs.其他)對病人進行分層。

病人經隨機分配至每2週一次OPDIVO 240 mg靜脈輸注30分鐘和每日口服一次 (n=323) cabozantinib 40 mg，或在6週週期的前4週期間每日口服一次sunitinib 50 mg (治療4週，接著停藥2週) (n=328)。繼續治療至符合RECIST 1.1版的疾病惡化標準或出現無法接受的毒性。若病人的臨床狀況穩定並經試驗主持人認定治療具有臨床助益，則允許在符合RECIST定義的疾病惡化之後繼續接受治療。腫瘤評估是在基期和隨機分組後第12週進行，然後每6週進行一次，直到第60週，之後改為每12週進行一次。

試驗族群的特徵為：年齡中位數61歲 (範圍：28至90歲)，其中38% ≥ 65歲、10% ≥ 75歲。大多數病人為男性 (74%) 和白人 (82%)，分別有23% 和77% 病人的基期KPS為70%-80% 和90% -100%。病人的IMDC風險類別分布為：22%低風險、58%中度風險 和20%重度風險。

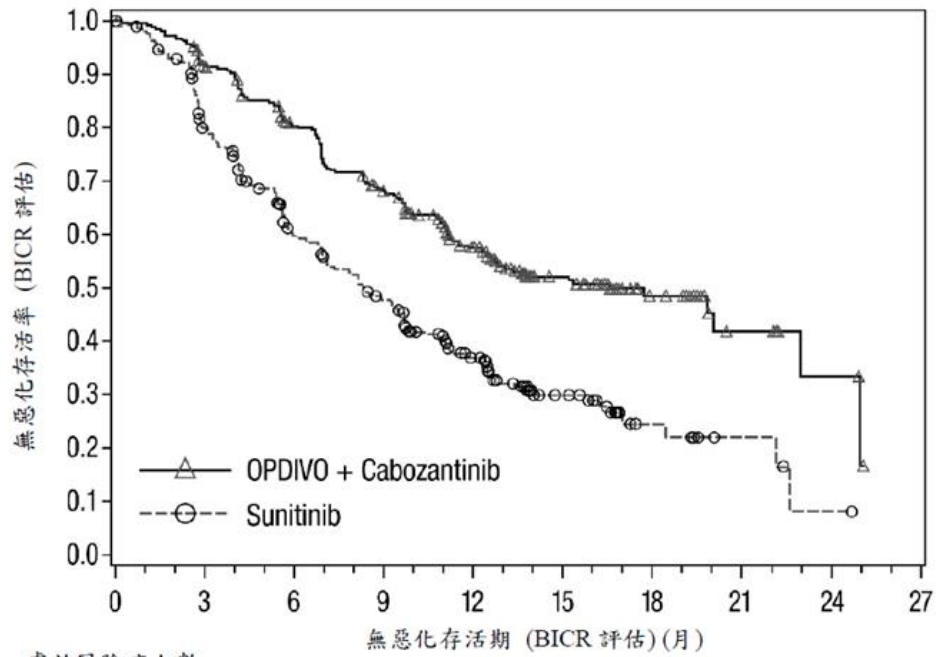
主要療效評估指標為PFS (由BICR評估)，其他療效評估指標為OS和ORR (由BICR評估)。此項試驗顯示，與sunitinib相較，隨機分配至OPDIVO和cabozantinib組之病人的PFS、OS和ORR皆出現具有統計顯著性的改善。根據IMDC風險類別和PD-L1腫瘤表現狀態分層後，各個亞

群中，觀察PFS皆得一致結果。療效結果如表62及圖16和圖17所示。

表62：試驗CA2099ER的療效結果

	OPDIVO併用Cabozantinib (323名)	Sunitinib (328名)
無惡化存活期		
疾病惡化或死亡(%)	144 (45)	191 (58)
PFS中位數(月) ^a (95% CI)	16.6 (12.5, 24.9)	8.3 (7.0, 9.7)
風險比 (95% CI) ^b	0.51 (0.41, 0.64)	
p值 ^{c,d}	<0.0001	
整體存活期		
死亡 (%)	67 (21)	99 (30)
中位數 (月) ^a (95% CI)	NR ^e	NR (22.6, NR ^e)
風險比 (98.89% CI) ^b	0.60 (0.40, 0.89)	
p值 ^{c, d, f}	0.0010	
確認的客觀反應率 (95% CI) ^g	55.7% (50.1, 61.2)	27.1% (22.4, 32.3)
p值 ^h	<0.0001	
完全反應(CR)	26 (8%)	15 (4.6%)
部分反應(PR)	154 (48%)	74 (23%)
反應持續時間中位數 (月)(95% CI) ^a	20.2 (17.3, NR ^e)	11.5 (8.3, 18.4)
<p>a 根據Kaplan-Meier估計值。</p> <p>b 分層Cox比例風險模型。</p> <p>c 根據分層對數等級檢定。</p> <p>d 來自分層對數等級檢定的雙尾p 值。</p> <p>e 無法計算</p> <p>f p值在此期中分析為與α值0.0111作比較。</p> <p>g 根據Clopper與Pearson方法計算信賴區間(CI)。</p> <p>h 來自CMH檢測的雙尾p 值。</p>		

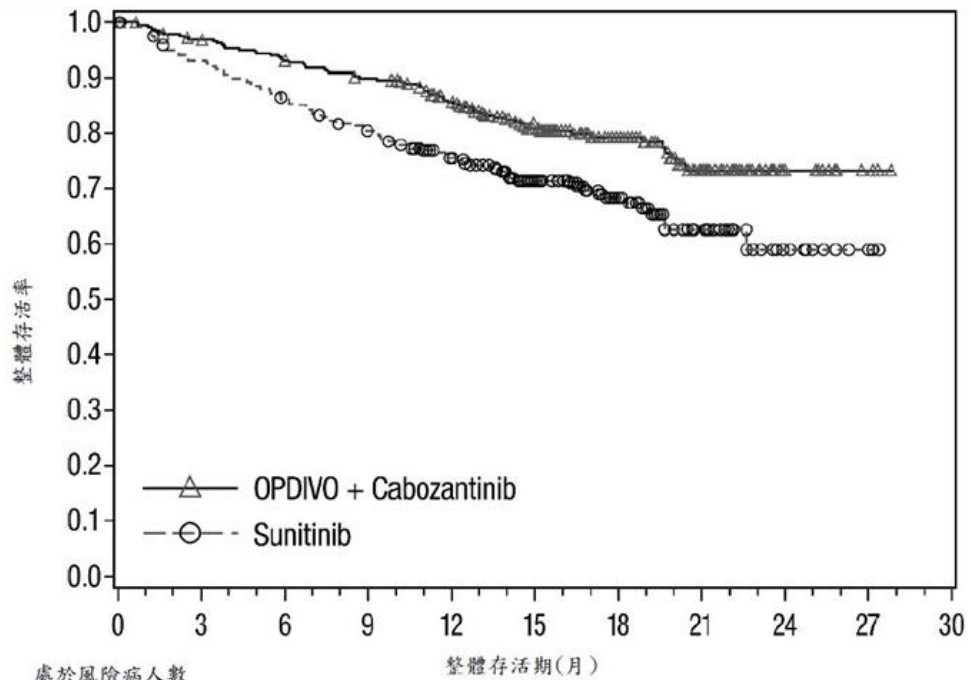
圖16：試驗CA2099ER之無惡化存活期的Kaplan-Meier曲線



處於風險病人數

OPDIVO + Cabozantinib	323	279	234	196	144	77	35	11	4	0
Sunitinib	328	228	159	122	79	31	10	4	1	0

圖17：試驗CA2099ER之整體存活期的Kaplan-Meier曲線



處於風險病人數

OPDIVO + Cabozantinib	323	308	295	283	259	184	106	55	11	3	0
Sunitinib	328	296	273	253	223	154	83	36	10	3	0

曾經接受過治療的腎細胞癌

試驗CA209025是一項隨機分配(1 : 1)、開放性試驗，試驗對象為曾在接受1種或2種抗血管新生療法 (anti-angiogenic therapy) 期間或之後出現疾病惡化的晚期腎細胞癌(RCC)病人。納入

病人之Karnofsky氏體能表現狀態 (Karnofsky Performance Score, KPS) $\geq 70\%$ 且不論其PD-L1表現狀態。試驗CA209025排除有下列任何病史或併有下列病症之病人，包括腦轉移、先前曾接受哺乳動物雷帕黴素標靶蛋白(mTOR)抑制劑治療、患有活躍自體免疫疾病、或需使用全身性免疫抑制劑治療之病症。根據病人的區域、史隆-凱特林紀念癌症中心 (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC) 危險分群及先前曾接受抗血管新生療法 (anti-angiogenic therapy) 之次數進行分層。

病人隨機分配給予OPDIVO (410名) 3 mg/kg每2週靜脈輸注一次，或everolimus (411名)每日口服10 mg。病人年齡中位數為62歲(範圍：18至88歲)，其中40% ≥ 65 歲及9% ≥ 75 歲。大多數病人為男性(75%)和白人(88%)，KPS為70%-80%及90%-100%的病人分別占了34%及66%。大多數的病人 (77%)曾接受過1種抗血管新生療法。病人在MSKCC危險分群中的分布分別為34%良好、47%中等，及19%較差。

第一次腫瘤評估在隨機分組後8週進行，之後在第1年持續每8週評估一次，接著每12週評估一次直到疾病惡化或治療停止，以較晚發生者為準。

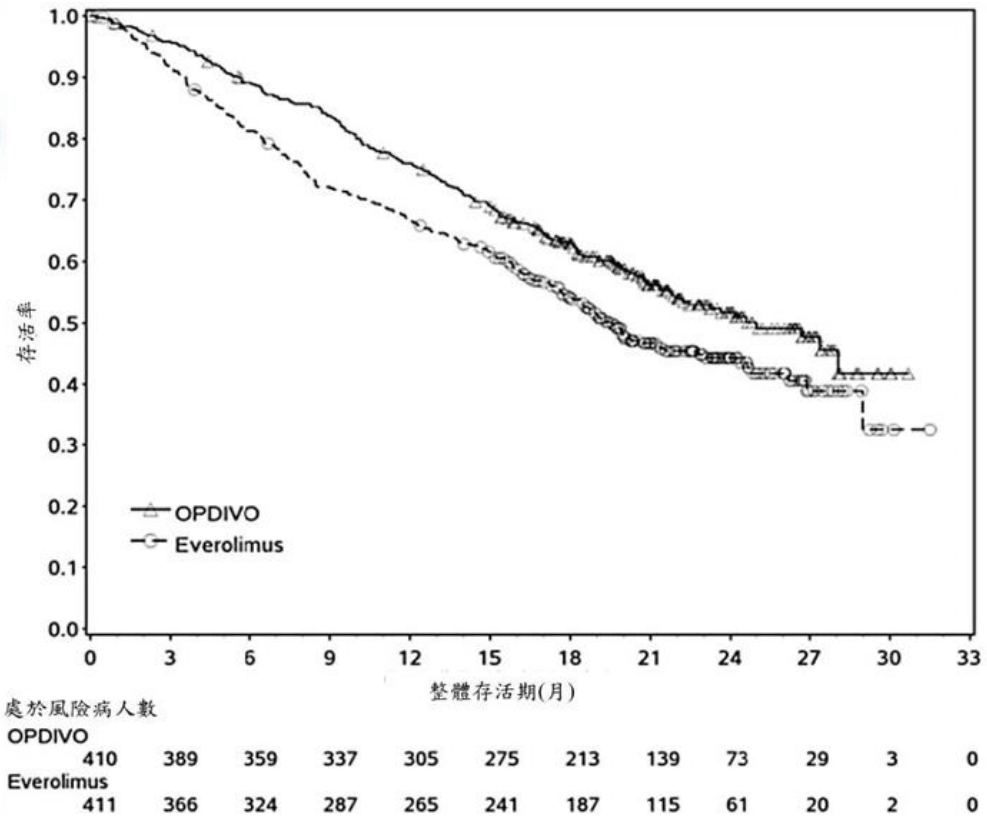
主要療效結果指標為整體存活期 (OS)。依據本試驗預先設定的期中分析 (當觀察到398起事件發生時，此占最終分析預定事件數的70%) 結果顯示，隨機分配至OPDIVO治療組的病人相較於everolimus治療組病人在OS上為具有統計意義之顯著改善 (表63及圖18)。無論病人的PD-L1表現程度如何，均可看出在OS上之效益。

其他指標，包括已確認之客觀反應率也列入表63。

表63：療效結果-試驗CA209025

	OPDIVO (410名)	Everolimus (411名)
整體存活期		
死亡(%)	183 (45)	215 (52)
存活期中位數(月) (95%CI)	25.0 (21.7, 無法估計)	19.6 (17.6, 23.1)
風險比 (95%CI) ^a	0.73 (0.60, 0.89)	
p值 ^{b,c}	0.0018	
確認之客觀反應率 (95%CI)	21.5% (17.6, 25.8)	3.9% (2.2, 6.2)
反應持續時間中位數 (月) (95%CI)	23.0 (12.0, 無法估計)	13.7 (8.3, 21.9)
確認反應開始出現之月中位時間 (最小值, 最大值)	3.0 (1.4, 13.0)	3.7 (1.5, 11.2)
^a 依比例風險模型分層而得。 ^b 依據分層對數等級檢定而得。 ^c p值在此期中分析為與 α 值0.0148作比較。		

圖18：整體存活期- 試驗CA209025



12.7 復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌

試驗CA209141是一項隨機分配 (2 : 1)、活性對照、開放性試驗，納入轉移或復發且於先前曾接受一種含鉑藥物治療期間或治療6個月內惡化之頭頸部鱗狀細胞癌病人。所接受的治療不是術後輔助性治療 (adjuvant)、術前輔助性治療 (neo-adjuvant)及原發(無法切除的局部晚期)就是轉移性處理。本試驗排除患有自體免疫疾病、需接受免疫抑制劑治療之病症、復發或轉移性鼻咽癌、未知原發性組織學之鱗狀細胞癌、唾腺或非鱗狀組織學(例如，黏膜黑色素瘤)，或未經治療的腦轉移病人。若腦轉移已治療之病人其神經學處於穩定狀態，則可符合資格納入試驗。病人隨機分配靜脈給予OPDIVO 3 mg/kg，每2週靜脈輸注或由試驗醫師選擇：

- cetuximab起始劑量400 mg/m²後，接著給予每週IV 250 mg/m²
- 給予methotrexate 每週IV 40 - 60 mg/m²，或
- 給予docetaxel 每週IV 30 - 40 mg/m²。

隨機分配乃依照先前是否曾接受cetuximab治療(有/無) 進行分層。第一次腫瘤評估在隨機分配後9週進行，之後每6週持續評估一次。主要療效指標為整體存活期(OS)。其他療效指標為無惡化存活期(PFS)及客觀反應率(ORR)。

試驗CA209141中，進入隨機分組的病人共361名，OPDIVO治療組(240名)及由試驗主持人選擇治療方式(121名，45%接受docetaxel、43%接受methotrexate及12%接受cetuximab)。病人年齡中位數為60歲(範圍：28至83歲)，其中有31% ≥65歲，83%為白人、12%為亞洲人、4%為黑人及83%為男性。基期ECOG體能狀態分數為0分 (20%) 或1分(78%)，76%病人以前/目前有抽菸，90%病人有第IV期癌症，45%病人先前僅接受一種全身性藥物治療，其餘55%病人先前曾接受兩種或更多種全身性藥物治療，且腫瘤為人類乳突病毒(HPV)-p16陽性的病人比例為25%，HPV-p16陰性的病人比例為24%，且51%病人為未知狀態。

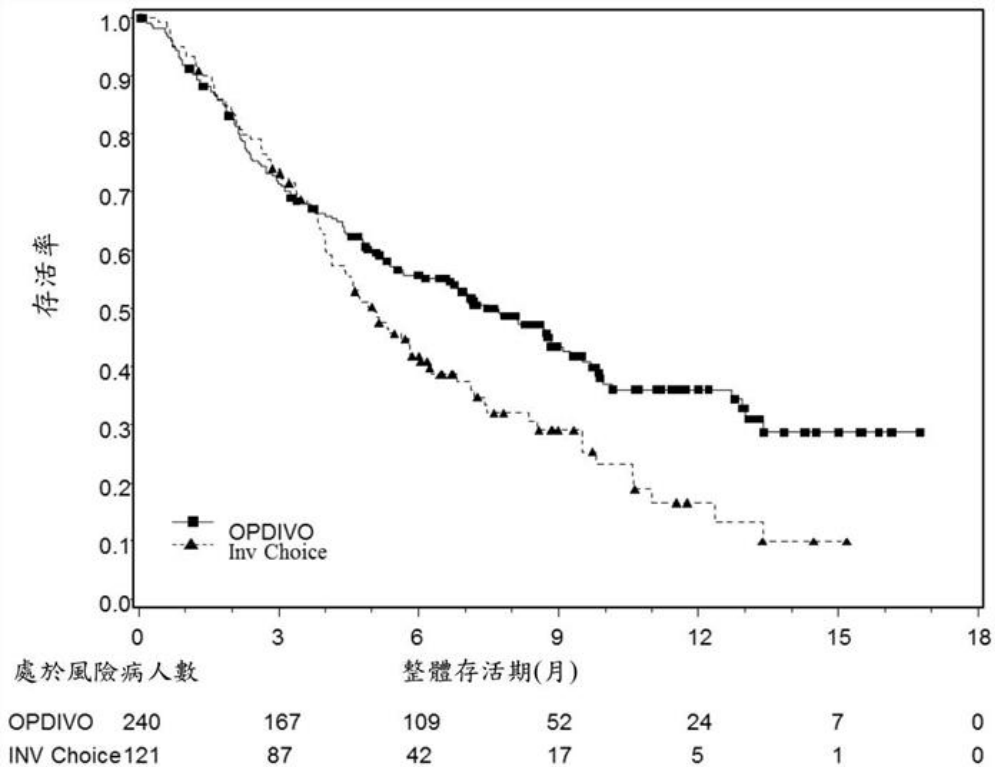
依據本試驗事先定義的期中分析 (占最終分析預定事件數的78%) 結果顯示，隨機分配至OPDIVO治療組的病人相較於試驗醫師決定藥物組的病人在整體存活期(OS)上具有統計意義之顯著改善(表64和圖19)。兩組之無惡化存活期(PFS) [HR=0.89 ; 95%CI: 0.70, 1.13]或客觀反應

率(ORR)於OPDIVO治療組(13.3% [95%CI: 9.3, 18.3])相較於試驗醫師選擇之治療方式(5.8% [95%CI: 2.4, 11.6])無統計學上顯著差異。

表64：CA209141之整體存活期

	OPDIVO (240名)	由試驗醫師決定藥物組 (121名)
整體存活期		
死亡 (%)	133 (55%)	85 (70%)
中位數 (月) (95%信賴區間)	7.5 (5.5, 9.1)	5.1 (4.0, 6.0)
風險比 (95%CI) ^a p值 ^{b,c}	0.70 (0.53, 0.92) 0.0101	
a 依據比例風險模型分層而得。 b 依據對數等級檢定分層而得。 c p值在此期中分析為與 α 值0.0227作比較。		

圖 19： 整體存活期 – 試驗 CA209141



留存的腫瘤檢體進行PD-L1表現之回溯確認(使用PD-L1 IHC 28-8 pharmDx分析)。試驗族群中，有28%(101/361)病人未獲得量化結果。其餘具量化結果的260名病人中，43%病人(260名中有111名)為頭頸部鱗狀細胞癌PD-L1陰性(其定義為<1%腫瘤細胞有PD-L1表現)，57%病人(260名中有149名)為頭頸部鱗狀細胞癌PD-L1陽性(其定義為≥1%腫瘤細胞有PD-L1表現)。在預先設定的探索性次族群分析中，PD-L1陰性次族群之存活風險比為0.89 (95% CI: 0.54, 1.45)，OPDIVO與化學治療組之存活期中位數分別為5.7和5.8個月。頭頸部鱗狀細胞癌PD-L1陽性次族群之存活風險比為0.55 (95% CI: 0.36, 0.83)，OPDIVO與化學治療組之存活期中位

數分別為8.7和4.6個月。

12.8 典型何杰金氏淋巴瘤

OPDIVO作為單一藥物治療之療效已於針對自體HSCT失敗後之典型何杰金氏淋巴瘤(cHL)成人病人兩項試驗中評估。

試驗CA209205為針對cHL所進行的一項單組、開放性、多中心、多群組試驗。試驗

CA209039為納入cHL病人之一項開放性、多中心、劑量遞增試驗。兩項試驗納入病人時均不分腫瘤PD-L1狀態，且排除基期ECOG體能狀態2(含)以上、自體免疫疾病、具有症狀的間質性肺病、肝臟轉胺酶超過3倍ULN、肌酸酐廓清率低於40 mL/min、曾接受異體HSCT或於24週內曾接受胸部放射治療之病人。此外，兩項試驗均要求曾發生肺部毒性的病人必須為調整後肺部一氧化氮擴散容量(DLCO)超過60%。

病人接受每2週一次OPDIVO 3 mg/kg靜脈輸注60分鐘，直到疾病惡化、達到最大臨床效益或發生無法接受之毒性。一個週期包含一個劑量。不允許降低劑量。

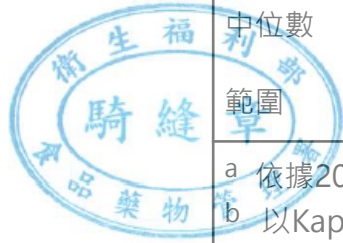
依據獨立放射線造影評估委員會(IRRC)所判定之客觀反應率(ORR)進行療效評估。其它結果指標包括反應持續期間(DOR)。

試驗CA209205與CA209039共針對95名曾在自體HSCT失敗及移植後接受brentuximab vedotin之病人進行療效評估。年齡中位數為37歲(範圍：18至72歲)。大部分為男性(64%)與白種人(87%)。病人曾接受的全身性療程數中位數為5(範圍：2至15)。病人接受OPDIVO劑量中位數為27劑(範圍：3至48)，治療持續時間中位數為14個月(範圍：1至23個月)。

結果請參閱表65。

表65：接受過自體HSCT移植與移植後Brentuximab Vedotin治療之cHL病人療效

	試驗CA209205與CA209039 (n=95)
客觀反應率 · n (%) ^a (95% 信賴區間)	63 (66%) (56, 76)
完全緩解率 (95% 信賴區間)	6 (6%) (2, 13)
部分緩解率 (95% 信賴區間)	57 (60%) (49, 70)
反應持續時間 (月) 中位數 ^b (95% 信賴區間) 範圍 ^c	13.1 (9.5, NE) 0 ⁺ , 23.1 ⁺
反應發生時間 (月)	



中位數	2.0
範圍	0.7, 11.1
<p>a 依據2007年修訂之國際工作小組標準</p> <p>b 以Kaplan-Meier估算。反應者中，以首次出現反應當日算起的反應持續時間(DOR)追蹤中位數為9.9個月。</p> <p>c + 記號表示為設限值。</p>	

亦針對試驗CA209205 及試驗CA209039合併之258名接受自體HSCT後cHL復發或惡化的病人進行療效評估。該分析包括上述組別。年齡中位數為34歲 (範圍：18至72歲)。大多數為男性(59%)及白人(86%)。病人曾接受的全身性治療療程數中位數為4 (範圍：2至15)，有85%病人先前接受全身性治療療程數為3(含)以上，且有76%病人曾接受brentuximab vedotin治療。195名先前曾接受brentuximab vedotin治療的病人中，17%病人只在接受自體HSCT前使用過brentuximab vedotin，78%病人只在接受HSCT後使用過，5%病人在接受HSCT前後皆使用過。病人接受OPDIVO劑量中位數為21劑 (範圍：1至48)，治療持續時間中位數為10個月(範圍：0至23個月)。結果請參閱表66。

表66：接受過自體HSCT移植之cHL病人療效

	試驗CA209205 與 CA209039 (258名)
客觀反應率，n (%) (95%信賴區間)	179 (69%) (63, 75)
完全緩解率 (95%信賴區間)	37 (14%) (10, 19)
部分緩解率 (95%信賴區間)	142 (55%) (49, 61)
反應持續時間 (月) 中位數 ^{a, b} (95%信賴區間) 範圍	NE (12.0, NE) 0 ⁺ , 23.1 ⁺
反應發生時間 (月) 中位數 範圍	2.0 0.7, 11.1
<p>^a以Kaplan-Meier估算。反應者中，以首次出現反應當日算起的反應持續時間(DOR)追蹤中位數為6.7個月。</p> <p>^b 部分反應(PR)持續時間中位數估計值為13.1個月(95%信賴區間，9.5, 無法估計(NE))。完全反應(CR)持續時間中位數尚未達到。</p>	

12.9 泌尿道上皮癌

試驗CA209275納入270名接受含鉑化療期間或之後疾病惡化、或在先導性(neoadjuvant)或輔助性含鉑化療治療12個月內疾病惡化的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人接受OPDIVO治療

。本試驗排除活動性腦部或軟腦膜轉移、活躍自體免疫疾病、需要使用全身性免疫抑制藥物的病症及 ECOG 狀態 >1 之病人。病人接受每 2 週靜脈輸注一次 OPDIVO 3 mg/kg，直到無法接受之毒性或放射學或臨床惡化。前 48 週每 8 週評估一次腫瘤反應之後每 12 週一次。主要療效結果指標包含確認之客觀反應率 (ORR) 由獨立放射學評審委員會 (IRRC) 採用 RECIST v1.1 版及反應持續時間 (DOR)。

病人年齡中位數為 66 歲 (範圍：38 至 90 歲)，78% 男性，86% 白人。27% 的病人患有非膀胱泌尿道上皮癌，84% 患有內臟轉移。34% 的病人先前曾接受先導性或輔助性含鉑治療後疾病惡化。29% 的病人曾因轉移性疾病接受 ≥ 2 項全身性療程。36% 的病人曾僅接受 cisplatin 治療，23% 曾僅接受 carboplatin 治療，7% 的轉移性癌症病人接受 cisplatin 與 carboplatin 治療。46% 的病人 ECOG 體能狀態為 1。18% 的病人血紅素 < 10 g/dL，28% 的病人基期時肝臟轉移。無論 PD-L1 狀態，皆納入病人。

腫瘤檢體於中央實驗室使用 PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 分析法進行預期性評估，而其結果用於定義預先設定之次族群分析。270 名病人中，46% 的病人定義為 PD-L1 表現 ≥ 1% (其定義為 ≥ 1% 腫瘤細胞有 PD-L1 表現)。其餘 54% 的病人則分類為 PD-L1 表現 < 1% (其定義為 < 1% 腫瘤細胞有 PD-L1 表現)。表 67 彙整所有病人及兩個 PD-L1 次族群之確認 ORR。反應時間中位數為 1.9 個月 (範圍：1.6 至 7.2 個月)。在先前僅接受一種先導性或輔助性全身性治療的 77 名病人中，其 ORR 為 23.4% (95% 信賴區間: 14.5%, 34.4%)。

表 67：試驗 CA209275 的療效結果

	所有病人	PD-L1 < 1%	PD-L1 ≥ 1%
	N=270	N=146	N=124
確認之客觀反應率，n (%) (95% 信賴區間)	53 (19.6%) (15.1, 24.9)	22 (15.1%) (9.7, 21.9)	31 (25.0%) (17.7, 33.6)
完全反應率	7 (2.6%)	1 (0.7%)	6 (4.8%)
部分反應率	46 (17.0%)	21 (14.4%)	25 (20.2%)
反應持續時間中位數(月) ^a (範圍)	10.3 (1.9+, 12.0+)	7.6 (3.7, 12.0+)	NE (1.9+, 12.0+)
^a 從 Kaplan-Meier Curve 預估			

高度復發風險之泌尿道上皮癌的輔助治療

試驗 CA209274 (NCT02632409) 是一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，對於膀胱或上泌尿道 (腎盂或輸尿管) 患有泌尿道上皮癌的病人，在接受根治性切除術 (R0) 後 120 天內且有高度復發風險者，給予 OPDIVO 之輔助治療。高度復發風險的定義為 1) 病人曾接受 cisplatin 術前 (neoadjuvant) 化療且疾病分期為 ypT2-ypT4a 或 ypN+ 或 2) 病人沒有接受 cisplatin 術前 (neoadjuvant) 化療、疾病分期為 pT3-pT4a 或 pN+ 且不符合接受或拒絕接受 cisplatin 輔助 (adjuvant) 化療。病人以 1:1 比例隨機接受每 2 週一次之靜脈輸注 OPDIVO 240 mg 或安慰劑，直到疾病復發或出現無法接受的毒性為止，治療期間至多一年。病人依病理淋巴結狀態 ([N+] 相對於 [N0/x 且移除 < 10 個淋巴結] 相對於 [N0 且移除 ≥ 10 個淋巴結])、腫瘤細胞 PD-L1 表現 (≥ 1%) 相對於 (< 1%/不確定)，由中央實驗室使用 PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 檢測法作確認，以及是否曾接受 cisplatin 術前輔助化療 ([是] 相對於 [否]) 進行分層。

試驗族群的特性為：年齡中位數 67 歲 (範圍：30 至 92 歲)；76% 為男性；76% 為白人、22% 為亞洲人、0.7% 為黑人，以及 0.1% 為美洲印地安人或阿拉斯加原住民。在 335 名 (47%) 患有淋巴結

陽性的UC病人中，44名(6%)病人患有非肌肉侵入性(<pT2)原發性腫瘤。ECOG體能狀態為0分(63%)、1分(35%)或2分(2%)。43%病人先前曾接受cisplatin術前化療；57%病人先前不曾接受cisplatin術前化療，其原因包括條件不符(22%)、病人偏好(33%)及其他/未通報(2%)。40%病人的腫瘤PD-L1表現 $\geq 1\%$ ，21%病人患有上泌尿道UC。

主要療效指標為試驗主持人評估之無疾病存活期(DFS)，評估對象為進入隨機分組的所有病人及腫瘤表現PD-L1 $\geq 1\%$ 的病人。DFS的定義為至首次出現復發(局部泌尿道上皮、局部非泌尿道上皮，或遠端轉移)或死亡的時間。其他療效指標包括整體存活期(OS)。

根據事前指定的期中分析，試驗CA209274顯示進入隨機分組的所有病人以及腫瘤表現PD-L1 $\geq 1\%$ 的次族群病人中，OPDIVO組相較於安慰劑組在DFS上獲得具統計意義之改善，如表68及圖20所示。

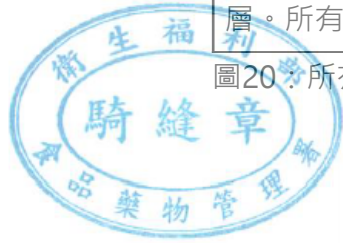
針對患有上泌尿道UC病人(149名)所做的探索性次族群分析顯示，nivolumab治療組相對於安慰劑組在DFS上並無改善。未分層的DFS風險比估計值為1.15 (95%CI: 0.74, 1.80)。

針對腫瘤PD-L1表現<1%病人(414名)所做的探索性次族群分析顯示，未分層的DFS風險比估計值為0.83 (95% CI: 0.64, 1.08)。

進入隨機分組的整體族群有33%死亡，OS數據尚未成熟。在上泌尿道UC (UTUC)次族群中，有37名病人死亡 (nivolumab治療組20名，安慰劑組17名)。

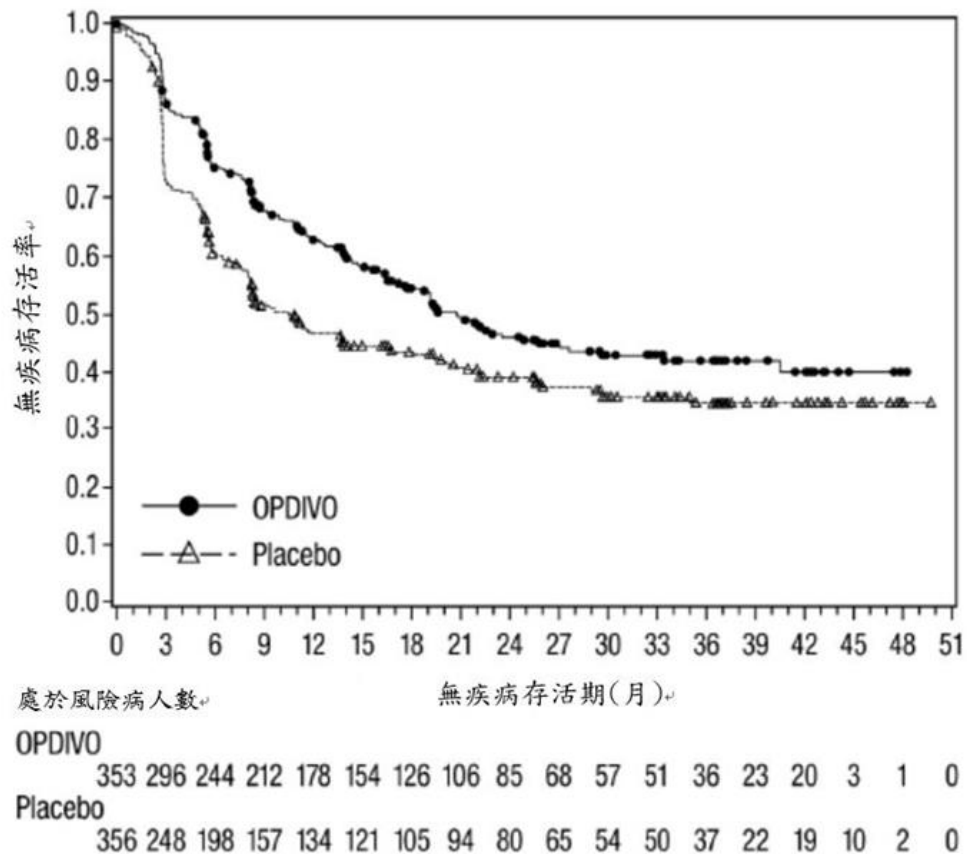
表68：療效結果 – 試驗CA209274

	進入隨機分組的所有病人		PD-L1 $\geq 1\%$	
	OPDIVO (353名)	安慰劑 (356名)	OPDIVO (140名)	安慰劑 (142名)
無疾病存活期				
事件 ^a ，人數 (%)	170 (48)	204 (57)	55 (39)	81 (57)
局部復發	47 (13)	64 (18)	10 (7)	24 (17)
遠端復發	108 (31)	127 (36)	40 (29)	52 (37)
死亡	14 (4)	10 (3)	5 (4)	5 (4)
DFS中位數(月) ^b (95% CI)	20.8 (16.5, 27.6)	10.8 (8.3, 13.9)	N.R. (21.2, N.E.)	8.4 (5.6, 21.2)
風險比 ^c (95% CI)	0.70 (0.57, 0.86)		0.55 (0.39, 0.77)	
p值	0.0008 ^d		0.0005 ^e	
N.R.：未達到，N.E.：無法估計 ^a 包括基期疾病事件(試驗計畫書偏差)：OPDIVO治療組1名及安慰劑組3名。 ^b 以Kaplan-Meier 估算。 ^c 分層Cox比例危險模型。危險比為OPDIVO相對於安慰劑。 ^d 對數等級檢定乃依據先前是否曾接受cisplatin術前輔助化療、病理淋巴結狀態、PD-L1狀態($\geq 1\%$ 相對於 <1%/不確定) 進行分層。所有進入隨機分組之病人達到具統計意義的臨界值為p值 <0.01784。 ^e 對數等級檢定乃依據先前是否曾接受cisplatin術前輔助化療、病理淋巴結狀態進行分				



層。所有進入隨機分組且PD-L1 $\geq 1\%$ 之病人達到具統計意義的臨界值為p值 <0.01282 。

圖20：所有進入隨機分組之病人的無疾病存活期 – 試驗 CA209274



12.10 胃癌、胃食道癌或食道腺癌

過去未曾接受過治療的胃癌

試驗CA209649為以先前未曾接受治療的晚期或轉移性胃癌(GC)、胃食道癌(GEJC)或食道腺癌(EAC)病人為對象所進行的一項隨機、多中心、開放性試驗。不論病人腫瘤PD-L1表現狀態為何皆可納入試驗，腫瘤檢體藉由PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 檢測法在中央實驗室進行前瞻性評估。試驗排除已知有人類表皮生長因子受體2 (HER2) 陽性，或有未經治療中樞神經系統(CNS)轉移的病人。病人隨機分配接受OPDIVO併用化學治療或化學治療。病人接受以下其中一種治療：

- OPDIVO 240 mg併用mFOLFOX6 (fluorouracil、leucovorin及oxaliplatin) 每2週一次，或mFOLFOX6每2週一次。
- OPDIVO 360 mg併用CapeOX (capecitabine及oxaliplatin) 每3週一次，或CapeOX每3週一次。

病人接受治療直到疾病惡化、出現無法接受的毒性，或治療至多達2年為止。在接受OPDIVO併用化學治療且停用化學治療的病人中，可在開始治療後的2年內繼續接受每2週一次OPDIVO 240 mg、每3週一次OPDIVO 360 mg或每4週一次OPDIVO 480 mg的單一藥物治療。

隨機分組的分層為依據腫瘤細胞PD-L1表現程度($\geq 1\%$ 相對於 $<1\%$ 或無法確定)、區域(亞洲相對於北美地區相對於全球其他地區)、ECOG體能狀態(0分相對於1分)以及化學治療療程(mFOLFOX6 相對於 CapeOX)。主要療效結果指標(針對PD-L1 CPS ≥ 5 的病人進行評估)為無惡化存活期(PFS，由盲性獨立中央審查(BICR)評估而得)及整體存活期(OS)。其他療效結果指標

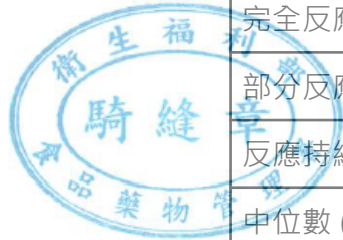
包括PD-L1 CPS \geq 1與所有進入隨機分組之病人的OS及PFS，以及PD-L1 CPS \geq 1、PD-L1 CPS \geq 5和所有進入隨機分組病人由BICR評估的ORR與DOR。依據RECIST 1.1版進行腫瘤評估，每6週一次直到(含)第48週，之後為每12週評估一次。

總共有1581名病人進入隨機分組；OPDIVO併用化學治療組有789名及化學治療組有792名。試驗族群特性為：年齡中位數61歲(範圍：18至90歲)，39%病人 \geq 65歲、70%為男性、24%為亞洲人，以及69%為白人。基期ECOG 體能狀態為0分(42%)或1分(58%)。70%病人罹患胃腺癌、16%病人為胃食道癌及13%病人為食道腺癌。

試驗CA209649 證實，PD-L1 CPS \geq 5的病人其OS及PFS獲得統計上顯著改善。所有進入隨機分組的病人其OS亦證實獲得統計上顯著改善。最短追蹤時間為12.1個月。療效結果見表69及圖21和圖22。

表69：療效結果 – 試驗CA209649

	OPDIVO 併用 mFOLFOX6 或CapeOX (789名)	mFOLFOX6 或CapeOX (792名)	OPDIVO 併用 mFOLFOX6 或 CapeOX (473名)	mFOLFOX6 或CapeOX (482名)
	所有病人		PD-L1 CPS \geq 5	
整體存活期				
死亡 (%)	544 (69)	591 (75)	309 (65)	362 (75)
中位數 (月) ^a (95% CI)	13.8 (12.6, 14.6)	11.6 (10.9, 12.5)	14.4 (13.1, 16.2)	11.1 (10.0, 12.1)
風險比 (CI) ^b	0.80 (99.3% CI: 0.68, 0.94)		0.71 (98.4% CI: 0.59, 0.86)	
p-值 ^c	0.0002		<0.0001	
無惡化存活期 ^d				
疾病惡化或死亡 (%)	559 (70.8)	557 (70.3)	328 (69.3)	350 (72.6)
中位數 (月) ^a (95% CI)	7.66 (7.10, 8.54)	6.93 (6.60, 7.13)	7.69 (7.03, 9.17)	6.05 (5.55, 6.90)
風險比(CI) ^b	0.77 (95% CI: 0.68, 0.87)		0.68 (98% CI: 0.56, 0.81)	
p-值 ^c	-e		<0.0001	
基期有可測量疾病的病人人數	603名	608名	378名	391名
整體反應率·人數 (%) ^d	350 (58)	280 (46)	226 (60)	177 (45)
(95% CI)	(54, 62)	(42, 50)	(55, 65)	(40, 50)



完全反應 (%)	59 (10)	39 (6)	44 (12)	27 (7)
部分反應 (%)	291 (48)	241 (40)	182 (48)	150 (38)
反應持續時間 ^d				
中位數 (月) ^a (95% CI)	8.51 (7.23, 9.92)	6.93 (5.82, 7.16)	9.49 (7.98, 11.37)	6.97 (5.65, 7.85)
範圍	1.0+, 29.6+	1.2+, 30.8+	1.1+, 29.6+	1.2+, 30.8+

a 以Kaplan-Meier估算
 b 依據分層對數Cox比例危險模型而得。
 c 依據分層對數等級檢定而得。
 d 由BICR確認而得。
 e 未進行統計意義評估。

圖21：整體存活期 (所有病人) – 試驗CA209649

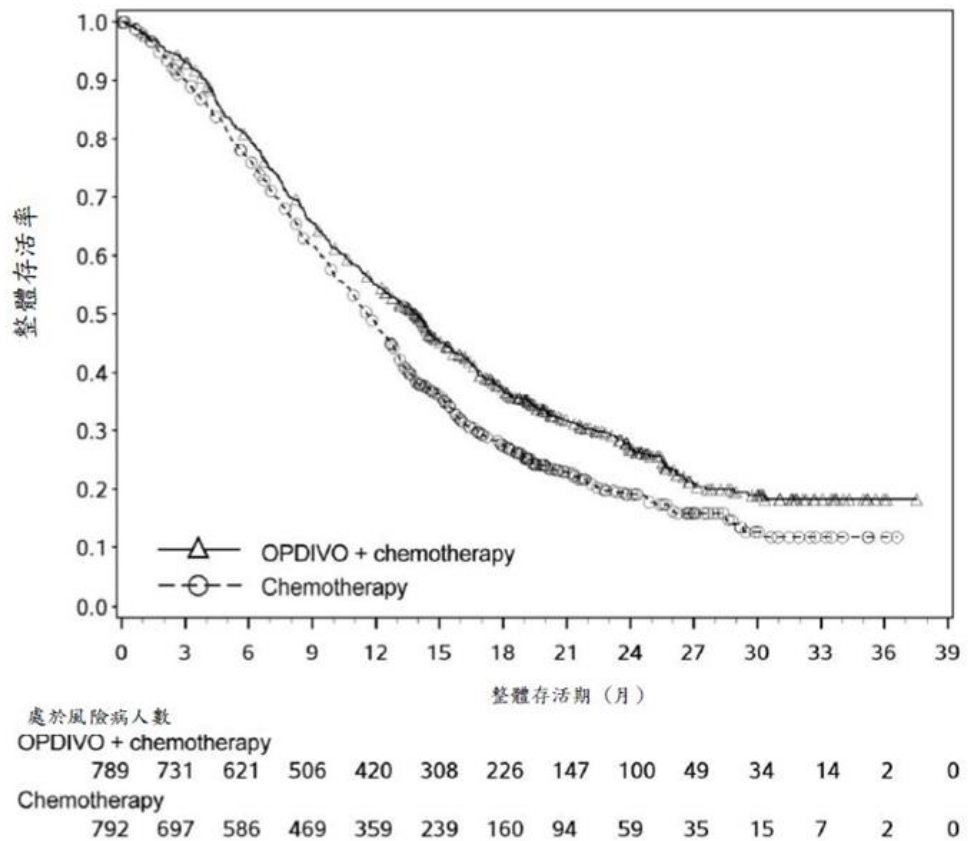
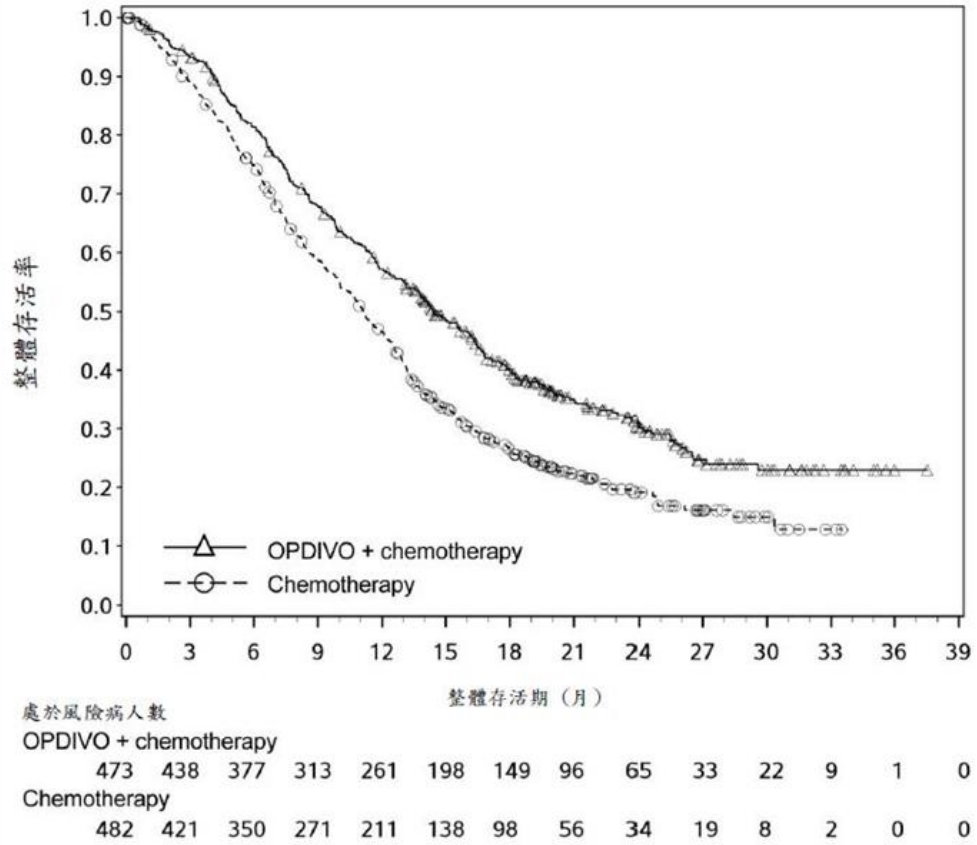


圖22：整體存活期 (PD-L1 CPS ≥5) – 試驗CA209649



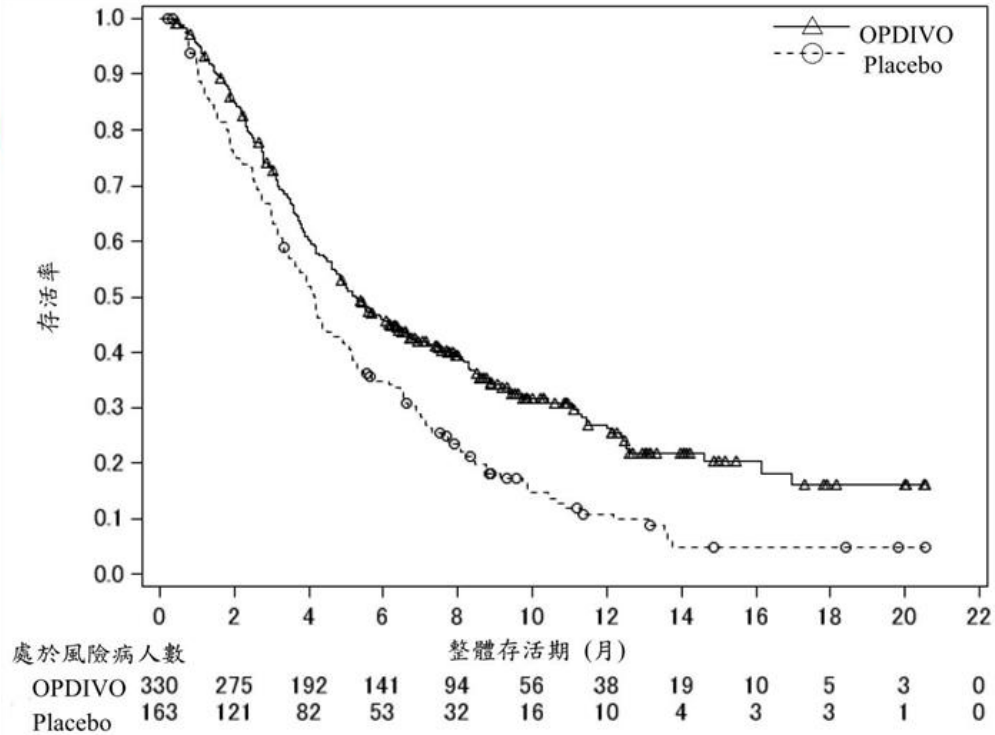
曾經接受過治療的胃癌

以胃癌病人為對象的第III期全球性試驗 (試驗ONO-4538-12)

對於患有無法切除的晚期或復發性胃癌且對標準治療有抗藥性或無法耐受的493名病人 (OPDIVO治療組有330名；安慰劑組有163名) 給予OPDIVO 3 mg/kg 每2週一次之靜脈輸注以探討其相較於安慰劑的療效和安全性。主要試驗指標為整體存活期(中位數 [95%信賴區間])於OPDIVO治療組及安慰劑組分別為5.26 [4.60, 6.37]個月及4.14 [3.42, 4.86] 個月。

OPDIVO相較於安慰劑能延長整體存活期且具有統計學上之顯著意義 (風險比(Hazard Ratio, HR) · 0.63 [95%信賴區間 · 0.51, 0.78] · p < 0.0001 [分層對數等級檢定])。

圖23： 整體存活期- 試驗ONO-4538-12



12.11 肝細胞癌

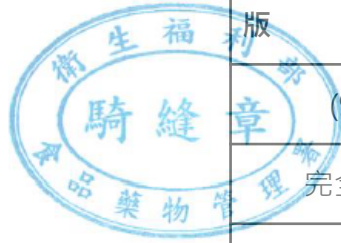
CA209-040 是針對接受sorafenib後疾病惡化或無法耐受 sorafenib 的肝細胞癌病人的一項開放性、多中心試驗。其他納入條件包括以組織學確認肝細胞癌，及 Child-Pugh 肝硬化分級 A。試驗排除有活動性自體免疫疾病、腦部轉移、曾患有肝性腦病變、具臨床意義之腹水、HIV 感染等病人，或活動性共同感染 B 型肝炎病毒 (HBV) 與 C 型肝炎病毒 (HCV)，或 HBV 與 D 型肝炎病毒 (HDV)；不過，僅患有活動性 HBV 或 HCV 的病人，仍符合納入條件。

CA209040 試驗中的第四群組(cohort 4)評估了 OPDIVO 1 mg/kg併用 ipilimumab 3 mg/kg的療效。共49名病人接受此併用療法，每 3 週一次共 4 次劑量，隨後接受 OPDIVO 240 mg單一藥物，每 2 週一次，直到疾病惡化或出現無法耐受的毒性為止。年齡中位數為 61歲 (範圍：18 至 80)；86% 為男性；74% 為亞洲人，24% 為白人。基期 ECOG 體能狀態為 0 (62%) 或 1 (38%)。56% 病人感染HBV，14% 感染HCV，26% 沒有感染HBV 或 HCV。16% 病人的 HCC 病因為酒精性肝病，6% 病人為非酒精性脂肪肝病。基期ECOG體能狀態為 0(62%)或1(38%)。82% 病人的 Child-Pugh 分級和分數為 A5，18% 為 A6；80% 病人發生肝外轉移；36% 病人出現血管侵犯；以及 50% 病人的 α -胎兒蛋白 (AFP) 濃度 $\geq 400 \mu\text{g/L}$ 。先前的治療史包括手術(72%)、放射療法(28%)或局部治療(58%)。所有病人先前皆曾接受 sorafenib 治療，其中有 10%人無法耐受 sorafenib；30%病人曾接受 2 項以上的全身性療法。

療效結果列於表 70。第四群組的OPDIVO和ipilimumab併用治療結果最少追蹤28個月而得。

表 70：療效結果 - CA209040 (OPDIVO 併用 Ipilimumab)

	OPDIVO 與Ipilimumab (第四群組) (n=49)
依據盲性獨立中央審查BICR ^a 的整體療效反應率，n RECIST 1.1	16 (33%)



(95% CI) ^b	(20, 48)
完全反應	4 (8%)
部分反應	12 (24%)
依據盲性獨立中央審查BICR^a 的反應持續時間，RECIST 1.1 版	
範圍(月)	4.6, 30.5+
持續時間 [≥] 6個月的百分比	88%
持續時間 [≥] 12個月的百分比	56%
持續時間 [≥] 24個月的百分比	31% ^c
依據盲性獨立中央審查BICR^a 的整體療效反應率，n (%)， mRECIST	
(95% CI) ^b	(22, 50)
完全反應	6 (12%)
部分反應	11 (22%)
a 由盲性獨立中央審查 (BICR) 確認。	
b 使用 Clopper 及 Pearson 法計算信賴區間。	

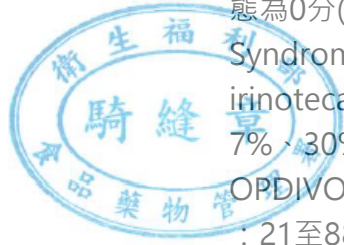
12.12 高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌

試驗CA209142是一項多中心、非隨機、多個平行試驗世代(cohort)、開放性試驗，試驗對象為地區實驗室判定具有高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌病人且先前曾接受以fluoropyrimidine、oxaliplatin或irinotecan為基礎藥物之化學治療並於治療期間或治療後疾病惡化。主要納入條件為至少曾接受一種轉移性疾病治療、ECOG體能狀態為0或1且無以下情況：活躍腦轉移、活躍自體免疫疾病，或需要使用全身性免疫抑制劑治療的病症。

OPDIVO單一藥物治療世代納入之MSI-H mCRC病人每2週接受一次靜脈輸注OPDIVO 3 mg/kg 治療。OPDIVO併用Ipilimumab治療世代納入之MSI-H mCRC病人每3週接受一次靜脈輸注OPDIVO 3 mg/kg併用Ipilimumab 1 mg/kg治療，共4次劑量，之後每2週接受一次靜脈輸注OPDIVO 3 mg/kg單一藥物治療。兩個世代均治療至無法接受之毒性或放射影像惡化為止。

腫瘤評估在最初24週為每6週一次，之後為每12週一次。療效結果指標包括由獨立放射線造影評估委員會(IRRC)採用實體腫瘤反應評估標準(RECIST v1.1)評估ORR及DOR。

OPDIVO單一藥物治療世代共納入74名MSI-H mCRC病人。年齡中位數為53歲 (範圍：26至79歲)，有23%病人 \geq 65歲，有5%病人 \geq 75歲，59%為男性及88%為白人。基期ECOG體能狀



態為0分(43%)、1分(55%)或3分(1.4%)，且有36%病人有遺傳性非息肉症結直腸癌(Lynch Syndrome)。這74名病人中有72%先前曾接受過fluoropyrimidine、oxaliplatin及irinotecan治療；先前曾接受0、1、2、3、或4種以上治療轉移性疾病療法的病人比例分別為7%、30%、28%、19%及16%，且有42%病人曾接受抗-EGFR抗體治療。

OPDIVO併用Ipilimumab治療世代共納入119名MSI-H mCRC病人。年齡中位數為58歲(範圍：21至88歲)，有32%病人 \geq 65歲，有9%病人 \geq 75歲，59%為男性及92%為白人。基期ECOG體能狀態為0分(45%)及1分(55%)，且有29%病人有遺傳性非息肉症結直腸癌(Lynch Syndrome)。這119名病人中有69%先前曾接受過fluoropyrimidine、oxaliplatin及irinotecan治療；先前曾接受1、2、3、或4種以上治療轉移性疾病療法的病人比例分別為10%、40%、24%及15%，且有29%病人曾接受抗-EGFR抗體治療。

各單臂世代療效結果請參閱表71。

表71：療效結果—試驗CA209142

	OPDIVO ^a MSI-H/dMMR世代		OPDIVO 和 Ipilimumab ^b MSI-H/dMMR世代	
	所有 病人 (74名)	先前治療 (Fluoropyrimidine、Oxaliplatin及 Irinotecan) (53名)	所有 病人 (119名)	先前治療 (Fluoropyrimidine、Oxaliplatin及 Irinotecan) (82名)
BICR判斷之客觀反應率；n (%)	28 (38%)	17 (32%)	71 (60%)	46 (56%)
(95%CI) ^c	(27, 50)	(20, 46)	(50, 69)	(45, 67)
完全反應(%)	8 (11%)	5 (9%)	17 (14%)	11 (13%)
部分反應 (%)	20 (27%)	12 (23%)	54 (45%)	35 (43%)
反應持續時間				
持續 \geq 6個月 (%)	86%	94%	89%	87%
持續 \geq 12個月 (%)	82%	88%	77%	74%
<p>a 接受OPDIVO單一藥物治療組(n=74)，所有病人最短追蹤至33.7個月。</p> <p>b 接受OPDIVO和ipilimumab併用治療組(n=119)，所有病人最短追蹤至27.5個月。</p> <p>c 依據Clopper-Pearson方法預估。</p>				

12.13 食道鱗狀細胞癌

晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌(ESCC)的第一線治療：併用含Fluoropyrimidine及含鉑的化學治療

試驗CA209648是一項隨機、活性藥物對照、開放性試驗，試驗對象為先前未曾接受治療患有無法切除的晚期、復發性或轉移性食道鱗狀細胞癌病人。試驗納入具有可評估腫瘤細胞PD-L1表現狀態的病人，且腫瘤檢體乃採用PD-L1 IHC 28-8 pharmDx檢測法在中央實驗室進行前



瞻性評估。病人必須患有食道鱗狀細胞癌或腺鱗狀細胞癌，且無法接受化學放射性治療及/或手術。若納入試驗前所接受的治療意向療程中包括輔助治療、前置性輔助治療，或確定性治療、化學治療、放射性治療或化學放射性治療是可被允許的。試驗排除有症狀性腦轉移、患有活躍自體免疫疾病、使用全身性皮質類固醇或免疫抑制劑的病人，或因腫瘤明顯侵犯食道腫瘤附近器官而有出血或瘻管形成高風險的病人。病人隨機接受以下一種治療：

- (以4週為一週期)於第1天和第15天給予OPDIVO 240 mg，於第1至5天(共5天)靜脈輸注 fluorouracil 800 mg/m²/day，以及於第1天靜脈輸注 cisplatin 80 mg/m²。
- (以4週為一週期)於第1至5天(共5天)靜脈輸注 Fluorouracil 800 mg/m²/day，以及於第1天靜脈輸注 cisplatin 80 mg/m²。

病人接受OPDIVO治療直到疾病惡化、出現無法接受的毒性，或治療至多達2年為止。接受OPDIVO併用化學治療的病人若fluorouracil及/或 cisplatin停藥，治療方案中的其他藥物仍可繼續使用。

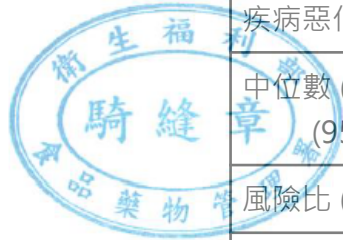
隨機分組乃依據腫瘤細胞PD-L1表現狀態(≥1%相對於<1%或無法確定)、區域(東亞相對於東亞以外的亞洲地區相對於亞洲以外的全球地區)、ECOG體能狀態(0分相對於1分)以及腫瘤轉移的器官數目(≤1相對於≥2)進行分層。主要療效結果指標為針對腫瘤細胞PD-L1表現≥1%的病人，由盲性獨立中央審查(BICR)評估其無惡化存活期(PFS)及整體存活期(OS)。其他療效指標包括所有隨機分組病人的OS、所有隨機分組病人經由BICR評估而得的PFS，以及針對腫瘤細胞PD-L1表現和所有隨機分組病人由BICR評估其客觀反應率(ORR)。腫瘤評估乃依據RECIST 1.1版進行評估，每6週一次直到並包含第48週，之後為每12週評估一次。

接受OPDIVO併用化學治療及單獨接受化學治療的試驗族群特性為：年齡中位數64歲(範圍：26至90歲)，48.4%病人≥65歲、81.9%為男性、70.4%為亞洲人、26.2%為白人及1.1%為黑人。病人在組織學上經證實為食道鱗狀細胞癌(97.5%)或腺鱗狀細胞癌(2.3%)。48.8%病人基期腫瘤細胞PD-L1表現狀態為陽性(其定義為腫瘤細胞PD-L1表現≥1%)，50.9%病人為陰性，或0.3%病人為無法確定。基期ECOG體能狀態為0分(46.5%)或1分(53.3%)。

試驗CA209648證實，所有隨機分組病人的OS以及腫瘤細胞PD-L1表現狀態陽性之病人的PFS皆獲得統計上顯著改善。最短追蹤期間為12.9個月。療效結果見表72及圖24。

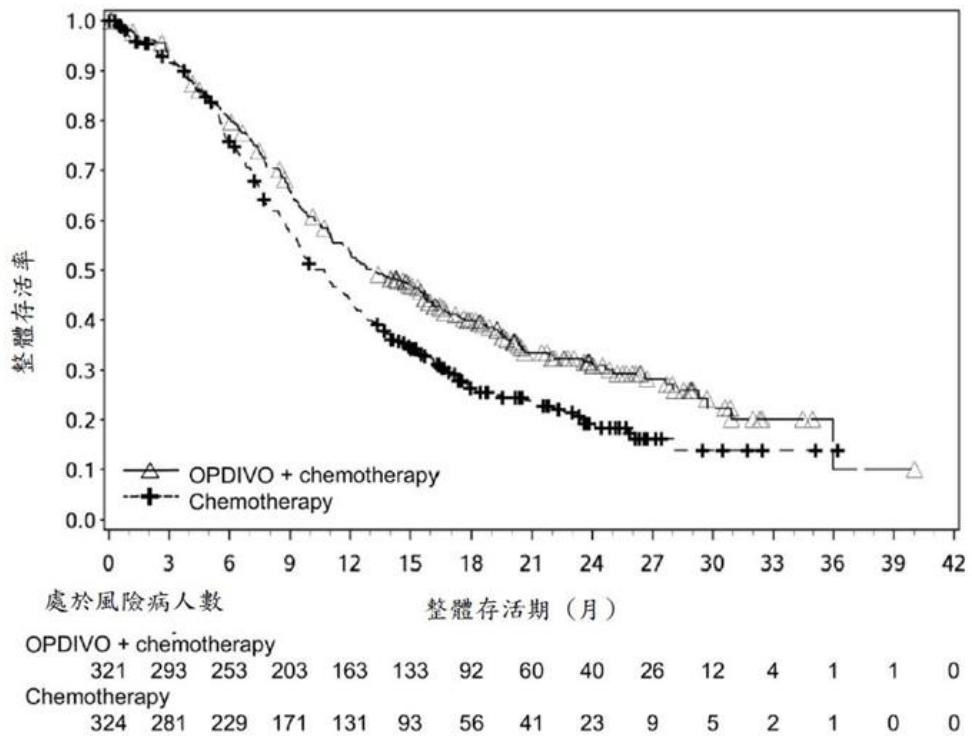
表 72：療效結果—試驗CA209648之治療組B及治療組C

	OPDIVO 併用 Cisplatin 及 Fluorouracil il (321名)	Cisplatin併用Fluorouracil il (324名)
	所有病人	
整體存活期		
死亡 (%)	209 (65)	232 (72)
中位數 (月) (95% CI)	13.2 (11.1, 15.7)	10.7 (9.4, 11.9)
風險比 (95% CI) ^b	0.74 (0.61, 0.90)	
p-值 ^c	0.0021	
無惡化存活期^a		

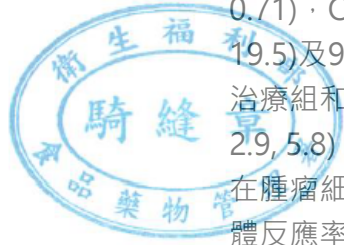


疾病惡化或死亡 (%)	235 (73)	210 (65)
中位數 (月) (95% CI)	5.8 (5.6, 7.0)	5.6 (4.3, 5.9)
風險比 (95% CI) ^b	0.81 (0.67, 0.99)	
p-值 ^c	0.0355	
整體反應率 · 人數 (%) a	152 (47)	87 (27)
(95% CI)	(42, 53)	(22, 32)
完全反應 (%)	43 (13)	20 (6)
部分反應 (%)	109 (34)	67 (21)
反應持續時間 (月) ^a		
中位數 (95% CI) 範圍	8.2 (6.9, 9.7) 1.4+, 35.9+	7.1 (5.7, 8.2) 1.4+, 31.8+
<p>a 由BICR進行評估。</p> <p>b 依據分層Cox比例危險模型而得。</p> <p>c 依據分層雙尾對數等級檢定而得。</p>		

圖24：整體存活期(所有隨機分組病人) – 試驗CA209648



在腫瘤細胞PD-L1表現狀態為陽性的315名病人中，OS的風險比(HR)為0.54 (95% CI: 0.41,



0.71) · OPDIVO併用化學治療組和單獨化學治療組的OS中位數分別為15.4個月(95% CI: 11.9, 19.5)及9.1個月(95% CI: 7.7, 10.0) · PFS的HR為0.65 (95% CI: 0.49, 0.86) · OPDIVO併用化學治療組和單獨化學治療組的PFS中位數分別為6.9 個月(95% CI: 5.7, 8.3)及4.4 個月(95% CI: 2.9, 5.8)。

在腫瘤細胞PD-L1表現狀態為陽性的病人中 · OPDIVO併用化學治療組和單獨化學治療組的整體反應率分別為53%及20% · 反應持續時間中位數則分別為8.4個月(95% CI: 6.9, 12.4)及5.7個月(95% CI: 4.4, 8.7)。

晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌(ESCC)的第一線治療：併用Ipilimumab

試驗CA209648是一項隨機、活性藥物對照、開放性試驗 · 試驗對象為先前未曾接受治療患有無法切除的晚期、復發性或轉移性食道鱗狀細胞癌病人 · 試驗納入具有可評估腫瘤細胞PD-L1表現狀態的病人 · 且腫瘤檢體乃採用PD-L1 IHC 28-8 pharmDx檢測法在中央實驗室進行前瞻性評估 · 病人必須患有食道鱗狀細胞癌或腺鱗狀細胞癌 · 且無法接受化學放射性治療及/或手術 · 若納入試驗前所接受的治療意向療程中包括輔助治療、前置性輔助治療 · 或確定性治療、化學治療、放射性治療或化學放射性治療是可被允許的 · 試驗排除有症狀性腦轉移、患有活躍自體免疫疾病、使用全身性皮質類固醇或免疫抑制劑的病人 · 或因腫瘤明顯侵犯食道腫瘤附近器官而有出血或瘻管形成高風險的病人 · 病人接受治療直到疾病惡化、出現無法接受的毒性 · 或治療至多達2年為止 · 因ipilimumab所造成的不良反應停止併用治療的病人可繼續接受OPDIVO單藥治療 · 病人隨機接受以下一種治療：

- 每2週一次OPDIVO 3 mg/kg併用每6週一次ipilimumab 1 mg/kg ·
- (以4週為一週期)於第1至5天(共5天)靜脈輸注Fluorouracil 800 mg/m²/day · 以及於第1天靜脈輸注cisplatin 80 mg/m² ·

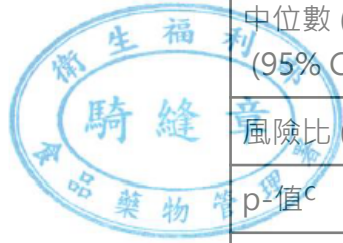
隨機分組乃依據腫瘤細胞PD-L1表現狀態(≥1%相對於<1%或無法確定)、區域(東亞相對於東亞以外的亞洲地區相對於亞洲以外的全球地區)、ECOG體能狀態(0分相對於1分)以及腫瘤轉移的器官數目(≤1相對於≥2)進行分層 · 主要療效結果指標為針對腫瘤細胞PD-L1表現≥1%的病人 · 由盲性獨立中央審查(BICR)評估其無惡化存活期(PFS)及整體存活期(OS) · 其他療效指標包括所有隨機分組病人的OS · 所有隨機分組病人經由BICR評估而得的PFS · 以及針對腫瘤細胞PD-L1表現和所有隨機分組病人由BICR評估其客觀反應率(ORR) · 腫瘤評估乃依據RECIST 1.1版進行評估 · 每6週一次直到並包含第48週 · 之後為每12週評估一次 ·

試驗族群的特性為：年齡中位數64歲(範圍：26至81歲) · 45.9%病人≥65歲 · 83.8%為男性 · 70.5%為亞洲人 · 25.1%為白人及1.5%為黑人 · 病人在組織學上經證實為食道鱗狀細胞癌(98.6%)或腺鱗狀細胞癌(1.4%) · 48.5%病人基期腫瘤細胞PD-L1表現狀態為陽性(其定義為腫瘤細胞PD-L1表現≥1%) · 50.7%病人為陰性 · 或0.8%病人為無法確定 · 基期ECOG 體能狀態為0分(46.2%)或1分(53.6%) ·

試驗CA209648 證實 · 所有隨機分組病人的OS皆獲得統計上顯著改善 · 最短追蹤期間為13.1個月 · 療效結果見表73及圖25 ·

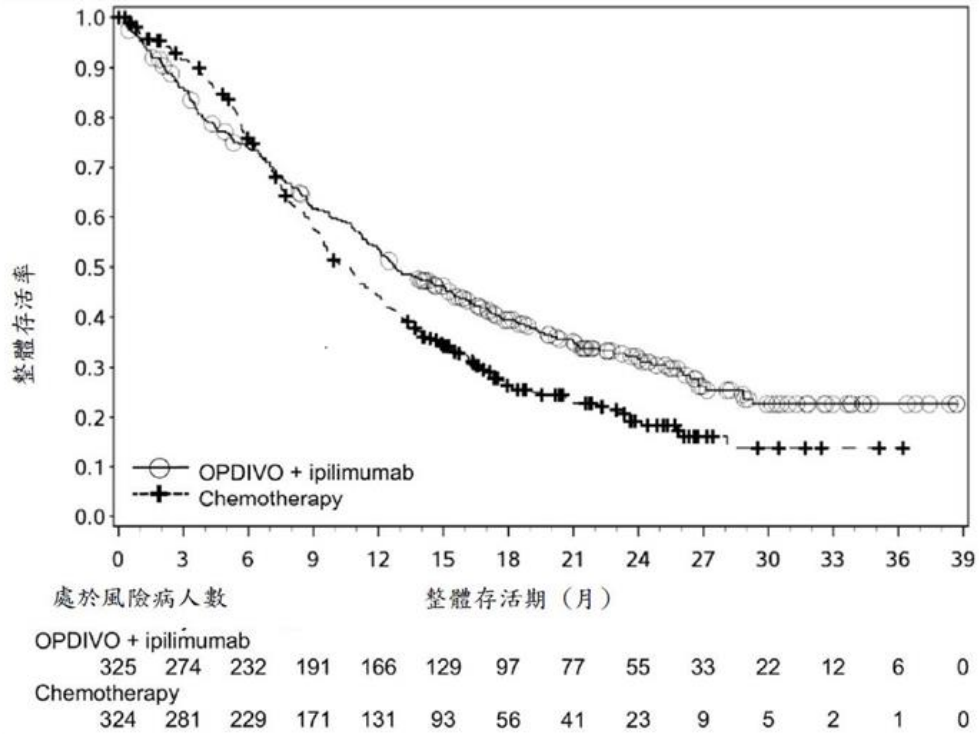
表 73：療效結果—試驗CA209648 之治療組A及治療組C

	OPDIVO 併用 Ipilimumab (325 名)	Cisplatin 併用 Fluorouracil (324 名)
	所有病人	
整體存活期		
死亡 (%)	216 (67)	232 (72)



中位數 (月) (95% CI)	12.8 (11.3, 15.5)	10.7 (9.4, 11.9)
風險比 (95% CI) ^b	0.78 (0.65, 0.95)	
p-值 ^c	0.0110	
無惡化存活期^a		
疾病惡化或死亡 (%)	258 (79)	210 (65)
中位數 (月) (95% CI)	2.9 (2.7, 4.2)	5.6 (4.3, 5.9)
風險比 (95% CI) ^b	1.26 (1.04, 1.52)	
p-值 ^c	-	
整體反應率 · 人數 (%)^a	90 (28)	87 (27)
(95% CI)	(23, 33)	(22, 32)
完全反應 (%)	36 (11)	20 (6)
部分反應 (%)	54 (17)	67 (21)
反應持續時間 (月)^a		
中位數 (95% CI) 範圍	11.1 (8.3, 14.0) 1.4+, 34.5+	7.1 (5.7, 8.2) 1.4+, 31.8+
<p>^a 由BICR進行評估。</p> <p>^b 依據分層Cox比例危險模型而得。</p> <p>^c 依據分層雙尾對數等級檢定而得。</p>		

圖25：整體存活期(所有隨機分組病人)–試驗CA209648



在腫瘤細胞PD-L1表現狀態為陽性的315名病人中，OS的風險比(HR)為0.64 (95% CI: 0.49, 0.84)。OPDIVO併用ipilimumab治療組和單獨化學治療組的OS中位數分別為13.7個月(95% CI: 11.2, 17.0)及9.1個月(95% CI: 7.7, 10.0)。PFS的HR為1.02 (95% CI: 0.78, 1.34)。OPDIVO併用ipilimumab治療組和單獨化學治療組的PFS中位數則分別為4.0個月(95% CI: 2.4, 4.9)及4.4個月(95% CI: 2.9, 5.8)。

在腫瘤細胞PD-L1表現狀態為陽性的病人中，OPDIVO併用ipilimumab治療組和單獨化學治療組的整體反應率分別為35%及20%，反應持續時間中位數則分別為11.8個月(95% CI: 7.1, 27.4)及5.7個月(95% CI: 4.4, 8.7)。

先前曾接受治療之無法切除的晚期、復發性或轉移性食道鱗狀細胞癌(ESCC)

以食道癌病人為對象的第III期全球性試驗(試驗ONO-4538-24/BMS CA209473)

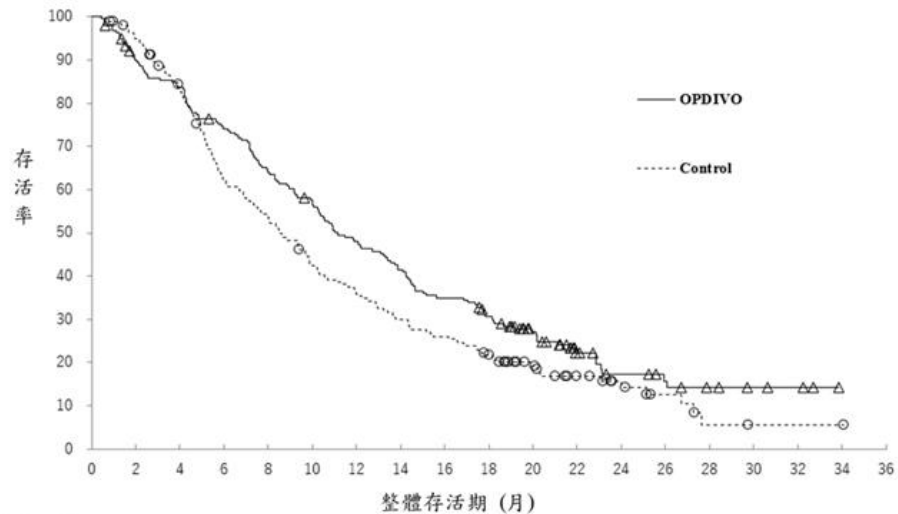
對於接受併用化療(包含fluoropyrimidine及含鉑藥物)後有抗藥性或無法耐受的388名食道鱗狀細胞癌病人(OPDIVO治療組有193名；對照組有195名)每2週靜脈輸注OPDIVO 240 mg一次，以評估其相較於taxane類藥物(每3週靜脈輸注docetaxel 75 mg/m²一次或每週靜脈輸注paclitaxel 100 mg/m²一次，連續6週後休藥2週)之療效。

OPDIVO組別試驗族群特性: 年齡中位數為65歲(範圍: 37至82歲)，且50.8%病人≥ 65歲，83.9%病人為男性，95.3%病人為亞洲人以及4.7%為白人。基期ECOG體能狀態為0分(49.7%)或1分(50.3%)。所有病人(100%)之組織學型態均為鱗狀細胞癌。最常見的轉移部位為淋巴結(77.2%)、肺臟(45.1%)及肝臟(28.0%)。

主要試驗指標為整體存活期(中位數 [95%信賴區間])於OPDIVO治療組及對照組分別為11.17 [9.99, 13.73]個月及8.54 [7.20, 9.89]個月。OPDIVO相較於taxane類藥物已證實能延長整體存活期且具統計學上之顯著意義(風險比，0.79 [95%信賴區間，0.63, 0.99]，p = 0.0381 [分層對數等級檢定])。

圖26所示為整體存活期(OS)的Kaplan-Meier曲線

圖26： 整體存活期- 試驗ONO-4538-24/BMS CA209473



處於風險病人數

OPDIVO	193	170	158	139	120	105	89	77	65	55	38	20	13	10	6	4	3	0	0
Control	195	182	157	116	100	79	66	55	48	39	26	16	11	6	2	1	1	1	0

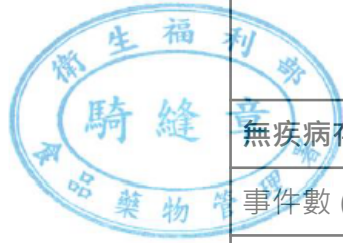
12.14 食道癌或胃食道癌切除的輔助治療

試驗CA209577是一項隨機、多中心、雙盲試驗，收納794名曾接受術前同步化學與放射治療 (neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy) 與手術完全切除 (手術邊緣無癌細胞，negative margin)，經病理檢查確認切除組織仍殘留腫瘤的食道癌或胃食道癌病人。病人隨機分配 (2:1 比例) 接受 OPDIVO 240 mg 或安慰劑靜脈輸注 30 分鐘，每 2 週一次共 16 週，自第 17 週開始，每 4 週一次接受 OPDIVO 480 mg 或安慰劑靜脈輸注 30 分鐘。病人接受治療直到疾病復發或出現無法接受的毒性為止，總治療期間至多為 1 年。納入試驗的病人必須為隨機分組前 4-16 週內進行手術完全切除且組織邊緣沒有癌細胞 (negative margins)，隨機分組前 4 週內無腫瘤復發的證據。本試驗排除手術前沒有使用同步化學放射治療、疾病雖可切除但為第 IV 期、有自體免疫疾病、及任何需要全身性皮質類固醇 (> 10 mg/day prednisone 或等效劑量) 或其他免疫抑制藥物之病人。隨機分配的分層因子為腫瘤 PD-L1 表現狀態 ($\geq 1\%$ 相對於 < 1% 或無法確定或無法評估)、病理淋巴結狀態 (陽性 \geq ypN1 相對於陰性 ypN0)，以及組織學 (鱗狀細胞癌相對於腺細胞癌)。主要療效指標為無疾病存活期 (disease-free survival, DFS)，其定義為從隨機分配當日算起至給予後續抗癌治療之前，由試驗主持人評估的首次復發 (局部、區域性，或遠端復發) 或不論原因為何的死亡當日為止，以先發生者為準。接受治療的病人於前 2 年必須每 12 週進行一次影像掃描以評估腫瘤是否復發，第 3-5 年必須至少每 6-12 個月掃描一次。試驗族群的特性：年齡中位數 62 歲 (範圍：26 至 86 歲)、36% 病人 ≥ 65 歲、85% 為男性、15% 為亞洲人及 82% 為白人。疾病特性：依據美國癌症聯合委員會癌症分期 (AJCC)，初期診斷時 35% 為第 II 期，65% 為第 III 期、初期診斷時 60% 為食道癌，40% 為胃食道癌，主要的組織學型態 71% 為腺細胞癌，29% 為鱗狀細胞癌，納入試驗時 58% 為病理淋巴結陽性。基期腫瘤 PD-L1 表現狀態有 16% 病人呈陽性 (其定義為 $\geq 1\%$ 腫瘤細胞有 PD-L1 表現)，72% 病人呈陰性。基期 ECOG 體能狀態為 0 分 (58%) 或 1 分 (42%)。

試驗 CA209577 結果顯示，隨機分配至 OPDIVO 治療組的病人相較於安慰劑組病人，其無疾病存活期 (DFS) 在統計上有顯著改善。在不同的腫瘤 PD-L1 表現狀態及組織學型態，均有觀察到 DFS 的效益。

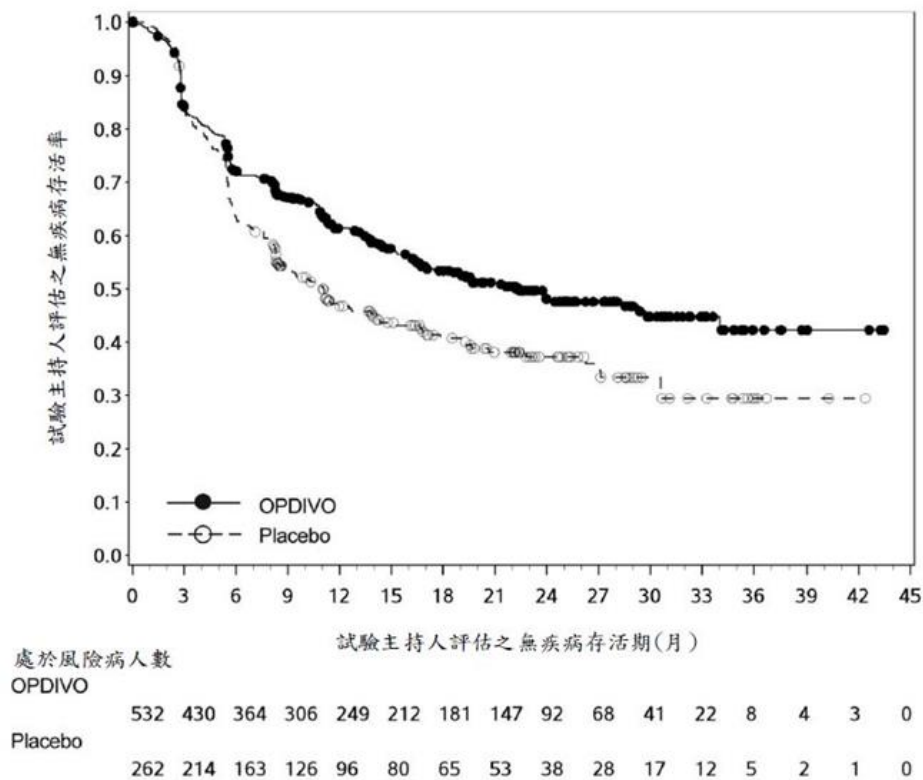
療效結果見表 74 和圖 27。

表 74：療效結果-試驗 CA209577



	OPDIVO (532名)	安慰劑 (262名)
無疾病存活期 ^a		
事件數 (%)	241 (45.3%)	155 (59.2%)
中位數 (月) (95% CI)	22.41 (16.62, 34.00)	11.04 (8.34, 14.32)
風險比 ^b (相對於安慰劑) (96.4% CI)	0.69 (0.56, 0.86)	
p-值 ^c	0.0003	
^a 依據所有進入隨機分配的病人而得。 ^b 依據分層比例風險模型而得。 ^c 依據分層對數等級檢定而得。		

圖27：無疾病存活期-試驗CA209577



13 包裝及儲存

13.1 包裝

OPDIVO® (nivolumab)的供應方式：20 mg/2 mL單次使用小瓶、100 mg/10 mL單次使用小瓶及120 mg/12 mL單次使用小瓶。

13.2 效期

如外包裝所示

13.3 儲存條件

OPDIVO應冷藏儲存於2°C-8°C (36°F-46°F)。OPDIVO使用前應避光儲存，並存放於原包裝中。請勿冷凍或搖晃。

14 病人使用須知

應告知病人有發生免疫媒介性不良反應的風險，這可能需要使用皮質類固醇治療及暫時停用或永久停用OPDIVO，包括：

- 肺炎：若有任何新出現的咳嗽、胸痛或呼吸急促，或前述症狀惡化，建議病人立即聯絡其醫療照護提供者[請參閱警語及注意事項(第5.1.1節)]。
- 結腸炎：若出現腹瀉或嚴重腹痛，建議病人立即聯絡其醫療照護提供者[請參閱警語及注意事項(第5.1.2節)]。
- 肝炎：若出現黃疸、嚴重噁心或嘔吐、右側腹部疼痛、昏昏欲睡或容易瘀青或出血，建議病人立即聯絡其醫療照護提供者[請參閱警語及注意事項(第5.1.3節)]。
- 內分泌病變：若出現腦下垂體炎、腎上腺功能不全、甲狀腺功能低下症、甲狀腺功能亢進症及糖尿病的徵兆或症狀，建議病人立即聯絡其醫療照護提供者[請參閱警語及注意事項(第5.1.4節)]。
- 腎炎和腎功能不全：若出現腎炎的徵兆或症狀，包括尿量減少、血尿、腳踝腫脹、食慾不振，及任何其他腎功能不全症狀，建議病人立即聯絡其醫療照護提供者[請參閱警語及注意事項(第5.1.5節)]。
- 皮膚不良反應：若出現皮疹，建議病人立即聯絡其醫療照護提供者[請參閱警語及注意事項(第5.1.6節)]。
- 腦炎：若出現腦炎的神經學徵兆或症狀，建議病人立即聯絡其醫療照護提供者 [請參閱警語及注意事項(第5.1.7節)]。
- 輸注相關反應：應告知病人有發生輸注相關反應的潛在風險[請參閱警語及注意事項(第5.1.9節)]。
- 使用OPDIVO後進行異體造血幹細胞移植(HSCT)之併發症: 應告知病人有移植後併發症的潛在風險[請參閱警語及注意事項(第5.1.10節)]
- 具有生育能力的女性：應告知具生育能力的女性有關本品對胎兒的潛在風險，並在確定或疑似懷孕時告知其醫療照護提供者 [請參閱警語及注意事項(第5.1.11節)，特殊族群注意事項(第6節)]。建議具生育能力的女性在OPDIVO治療期間及至OPDIVO最後一劑給藥後至少5個月，採取有效的避孕措施[請參閱特殊族群注意事項(第6.3節)]。
- 哺乳：應告知婦女在接受OPDIVO治療期間不得進行哺乳[請參閱特殊族群注意事項(第6.2節)]。

15 其他

2023年2月7日修訂20230207 (CA209040)

製造廠

ONO PHARMACEUTICAL CO.,
LTD YAMAGUCHI PLANT 3-45,SAYAMA YAMAGUCHI-SHI YAMAGUCHI, JAPAN

ONO PHARMACEUTICAL CO.,
LTD. FUJIYAMA PLANT 5221-1, AZAHIGASHISHIMOGUMI, KITAYAMA, FUJINOMIYA-SHI, SHIZUOKA, JAPAN

藥商

台灣小野藥品工業股份有限公司 臺北市信義區忠孝東路5段68號12樓