

新 光 藥 訊

黑色素瘤(Melanoma)治療新藥: 105年4月 第140期 Nivolumab (Opdivo®)

一、前言

柯榮川

黑色素瘤是一種黑色素細胞(melanocyte)產生病變的腫瘤，通常好發於皮膚，同時也是所有惡性中最致命的一種，雖然較少見但死亡率卻最高，約占皮膚癌症相關死亡的80%，黑色素瘤也會轉移、擴散到其他組織或器官而造成致命的危險。

早期發現的黑色素瘤(stage 0/I)，一般經由手術切除病灶後，5年後的存活率可以高達90-100%。然而一旦隨著黑色素瘤侵入或轉移至其他器官組織，變成轉移性黑色素瘤時，病人預後性將會變差，平均存活時間會縮短至只有6-10個月。雖然手術切除也可以用於治療晚期黑色素瘤(advanced melanoma)，但是大部分病人仍需接受全身性治療，然而傳統的全身性治療效果並不理想，例如

本期要目

黑色素瘤(Melanoma)治療新藥: Nivolumab (Opdivo®).....柯榮川藥師 P1
治療子宮纖維瘤新藥Ulipristal acetate (Esmya®).....邱梅芳藥師 P6
淺談對萬古黴素具抗藥性腸球菌的治療.....陳品豪藥師 P10
新光吳火獅紀念醫院105年2月、3月藥品異動總覽.....編輯室 P14
藥物不良反應相關公告.....編輯室 P15

本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

使用化學治療藥物dacarbazine 或 temozolomide 的治療反應率(response rate)約僅有10%，另外使用interferon-a-2b或interleukin-2的細胞激素療法(cytokine therapy)也有耐受性不佳的問題。

近代的藥物研究發展則以癌症的免疫治療為重心，並逐漸成熟與獲得成功。特別是以單株抗體的標靶藥物去對抗調節免疫系統的檢查哨分子(checkpoint molecules)，其中又以細胞毒殺T淋巴球抗原-4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)的抑制劑與細胞程序性死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1, PD-1)的抑制劑最具治療效果。Nivolumab為PD-1的抑制劑，於2014/12/22獲得美國FDA核准上市使用於無法手術或已經轉移的黑色素瘤病人，由於癌症免疫療法的優點，在於增強患者本身的免疫T細胞殺死癌細胞的能力，因此PD-1抑制劑所能治療的癌症種類，並不會只限於黑色

素瘤一種，FDA後來又陸續核准了治療轉移性非小細胞肺癌與末期腎細胞癌，另外目前在全球進行的臨床試驗，治療目標包括頭頸癌、神經膠質母細胞瘤、非何杰金氏淋巴瘤、胃癌、結直腸癌、白血病等等，

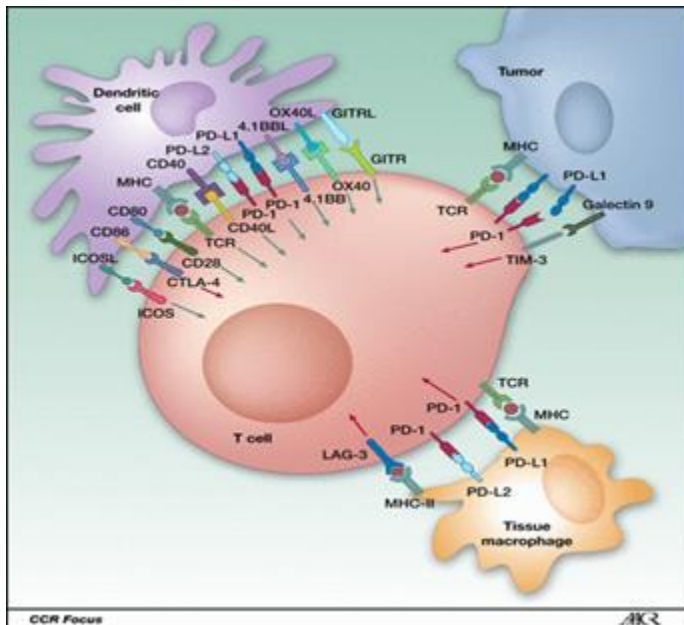
由於相較於化療藥物，PD-1的抑制劑不僅可以提升患者存活率，且能避免一些副作用，因此極有希望成為取代化療的癌症治療主流。

二、作用機轉及藥物動力學

在淋巴結中接觸過抗原的T細胞，經由血流來到腫瘤後，其PD-1的表現會增加，當其與腫瘤細胞表現上的配體，如PD-L1、PD-L2結合，便會傳遞抑制T細胞活性的訊息，因此可以使得腫瘤細胞不被T細胞殺死(圖一)。Nivolumab是完全人類免疫球蛋白G4(IgG4)的單株抗體，為PD-1的抑制劑，選擇性的抑制細胞程序性死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1, PD-1)的活性，藉由與PD-1接受器結合，進而阻斷PD-L1與PD-L2配體(ligand)與PD-1接受

器結合，一旦PD-1的表現受到抑制，將使得T細胞活化，進而可以對抗及毒殺癌細胞。

Nivolumab的藥物動力學，單次靜脈注射(0.3–10 mg/kg)與多次靜脈注射(0.1–10 mg/kg 每2週一次)給藥，平均清除速率(mean clearance)為0.13–0.19 mL/h/kg，平均分布體積(volume of distribution, Vd)為83–113 mL/kg，平均最終之排除半衰期(increased terminal elimination half-life)為17–25天。



圖一 T細胞的活化或抑制，是由許多抗原呈現細胞上的配體與T細胞上的接受器結合所產生⁽⁵⁾。

三、適應症

Nivolumab單獨使用於治療無法進行切除治療的黑色素瘤或轉移性黑色素瘤、晚期轉移性非小細胞肺癌與晚期的腎細胞腎癌的劑量皆為3 mg/kg靜脈注射 每二週一次，如果發生癌症持續進展或是有無法接受的毒性反應時則須停藥。使用於治療無法進行切除治療的黑色素瘤或轉移性黑色素瘤與ipilimumab的合併療法時，劑量為1 mg/kg靜脈注射 每三週一次，給予四次劑量，之後再以3 mg/kg靜脈注射 每二週一次治療。

四、副作用

Nivolumab在臨床試驗中發生的藥物副作用有水腫(17%; grade 3/4: 2%)、胸痛(13%)、疲倦(50%; grade 3/4: 7%)、皮膚疹(16%; grade 3/4: <1%)、搔癢 pruritus (11%; grade 3/4: <1%)、低血鈉症(38%; grade 3/4: 10%)、低血鉀症(20%; grade 3/4: 3%)、低血鎂症(20%)、高血鈣症(20%; grade 3/4: 3%)、高血鉀症(18%; grade 3/4: 4%)、低血鈣症(18%; grade 3/4: 2%)、體重減輕(13%; grade 3/4: <1%)。腸胃道副作用則有食慾降低(35%; grade 3/4: 3%)、噁心(29%; grade 3/4: 2%)、便秘(24%)、大腸炎

在特殊族群病人，老人不需調整劑量。腎功能不全病人不需調整劑量，但是如果在治療中發生腎毒性反應時，Creatinine值超過正常值上限的1.5-6倍時，應暫時停藥，並給予corticosteroids治療，待毒性反應緩解後再繼續治療。當Creatinine值超過正常值上限的6倍時，應永久停藥，並給予corticosteroids治療。肝功能輕度不良病人不需調整劑量，肝功能中、重度不良病人無相關劑量調整建議資料。

(\leq 21%, grades 3/4: 2%)、腹瀉(18% to 21%; grade 3/4: 3%)、嘔吐(19%; grade 3/4: <1%)、腹痛(16%; grade 3/4: 2%)。其他副作用還有淋巴細胞減少症(47%; grade 3/4: 16%)、貧血(28%; grade 3/4: 3%)、血小板減少症(14%)、肝臟血清AST升高(16%; grade 3/4: <1%)、血清ALT升高(12%)、骨骼肌疼痛(36%; grade 3/4: 6%)、關節痛(13%)、血清creatinine值上升(22%)、呼吸困難(38%; grade 3/4: 9%)、咳嗽(32%; grade 3/4: 2%)、肺炎(10%; grade 3/4: 5%)與發燒(17%)等。

五、臨床療效

Topalian SL等人進行的臨床試驗，收錄296名不同類腫瘤的病人，包括黑色素瘤、腎臟癌、非小細胞肺癌、大腸直腸癌，其中黑色素瘤病人，有28%(26/94)的客觀反應率(objective-response rate)，另外腎臟癌的客觀反應率為27% (9/33)，非小細胞肺癌客觀反應率為18% (14/76)。就黑色素瘤而言，抗PD-1單株抗體的效果可能要比抗CTLA-4單株抗體還要好，研究發現雖然nivolumab的治療效果更好，但是仍然需有更多的證據來證實。Wolchok JD等人進行的臨床研究中，併用 ipilimumab(anti-CTLA-4)和 nivolumab(anti-PD-1)治療晚期黑色素瘤病人，研究為共收錄88名病人的第一期臨床試驗，同時給予 ipilimumab與 nivolumab的病人，有高達40%(21/52)的客觀反應率，如果病人使用最大劑量且可接

受副作用的療程來治療時，其客觀反應率甚至可以達到53%(9/17)，而且都可以達到超過80%以上的腫瘤縮小，但是相對的也會發生比較嚴重的免疫相關副作用(grade 3/4)，但一般是可逆的。比較合併使用 ipilimumab、nivolumab與過去單獨使用的研究，合併使用有較快反應時間，且對於腫瘤的客觀反應率會更高，雖然副作用的發生率可能跟著升高，但是副作用皆屬於可以處理的範圍。雖然 ipilimumab、nivolumab都屬於免疫檢查站抑制劑(checkpoint inhibitors)，但是由於作用部位或是機轉並不完全相同，所以合併治療被認為是可以接受的治療方式，由於這是第一期的試驗，所以仍需要等待更大型的臨床試驗來確認療效，但是舊目前的結果已經相當令人期待。

六、結論

癌症免疫治療經過近20年的努力，近幾年各大藥廠也積極於研發癌症免疫療法，可見這個療法已將是目前醫學研究的「顯學」！2013年Science雜誌評選出的年度十大科學突破中，癌症免疫療法登榜首，選為年度之最大突破(Breakthrough of the year)。但是除了我們目前熟知的CTLA-4、PD-1外，仍有許多的免疫檢查站極需我們去深入了解。免疫檢查站可以抑制T細胞的活性，避免免疫系統因為過度活化而造成自體免疫疾病或是過度傷害組織，然而

利用抗體阻斷CTLA-4、PD-1與 PD-L1的癌症的免疫治療，目的是要啟動自身的免疫細胞來攻擊與殺死腫瘤。目前 nivolumab治療最成功的癌症是黑色素瘤，非小細胞肺癌與腎臟癌，與ipilimumab併用也獲得極佳的效果，然而目前還有許多的癌症其腫瘤細胞上也有免疫檢查站的分布，也亟待研究更專一有效，副作用更低的癌症免疫治療，使得癌症病人將來可以得到更好的癌症治療與生活品質。

七、參考資料

1. UpToDate
2. N Engl J Med 2013;369:122-33.
3. Drugs (2014) 74:1233–12395
4. Taiwan Medical journal 2014, Vol.57, No.9
5. Clin Cancer Res 2013; 19: 5300-5309