

Anti-PD-1 藥物不良反應通報資料之安全性訊號分析

Adverse drug events of anti-PD-1 drugs: signal detection based on adverse drug reaction reporting data

陳和駿¹、徐嘉駿¹、邱賢宗²、黃薇伊²

¹ 國立臺灣大學藥學系

² 財團法人藥害救濟基金會 / 全國藥物不良反應通報中心

一、前言

抗細胞程序性死亡蛋白-1 (anti-programmed cell death protein-1, anti-PD-1) 藥物為免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitors) 的一種，屬於新一代癌症治療藥物，其藥理機轉為透過阻斷腫瘤細胞 PD-L1 與 T 細胞 PD-1 受體結合，抑制腫瘤躲避身體免疫系統之作用，使 T 細胞能夠辨識腫瘤細胞，將其清除¹。目前我國已上市之 anti-PD-1 藥物包含 pembrolizumab 與 nivolumab，衛生福利部核准之 pembrolizumab 成分製劑藥品許可證共兩張，均為注射製劑，核准之適應症包含黑色素細胞瘤、非小細胞肺癌、典型何杰金氏淋巴瘤及頭頸部鱗狀細胞癌等；nivolumab 成分製劑藥品許可證共兩張，均為注射製劑，核准之適應症包含黑色素細胞瘤、非小細胞肺癌及腎細胞癌等，如表一。

自此兩個藥物被核准上市以來，除了一般及免疫相關的副作用以外，文獻中發現在腫瘤病人使用免疫檢查點抑制劑時，部分病人在使用藥物初期，出現腫瘤體積增加，甚至有新癌症病灶產生，但後續追蹤，腫瘤有縮小之情形，稱之為「假性進展 (pseudoprogression)」²，然國外亦有臨床試驗分析資料與觀察性研究，發現 anti-PD-1 藥物的使用可能與腫瘤快速進展 (hyperprogression) 有關^{3,4}。全國

藥物不良反應通報中心也在藥物於台灣上市後陸續接獲關於使用 anti-PD-1 藥物期間，發生免疫相關不良事件及疾病進展之通報案例。因此，本研究之目的為分析 pembrolizumab 及 nivolumab 上市至今不良反應通報情形，以期能進一步偵測重要的安全性訊號。

二、材料與方法

本研究利用「全國藥物不良反應通報系統資料庫」，分析至 2018 年 6 月 30 日為止，通報懷疑藥品為 pembrolizumab 或 nivolumab 之不良反應通報案例，依據 MedDRA (The Medical Dictionary for Regulatory Activities) 譯碼系統，依器官系統分類 (system organ classes, SOC) 將通報之不良反應症狀分類。另進一步分析疾病進展相關之不良反應通報案例，納入通報之不良反應症狀依 MedDRA 譯碼系統的標準醫學用辭 (preferred term, PT) 編譯為 disease progression、malignant neoplasm progression、neoplasm malignant 及 neoplasm progression 之案例，且排除重複案例後進行分析。

本研究的分析方法採用描述性統計，針對所有及與疾病進展相關之不良反應通報個案進行評估，分析個案之性別、年齡、不良反應後果及其通報症狀，並調查

pembrolizumab 及 nivolumab 使用於不同適應症時，用藥至疾病進展之天數。

三、結果

全國藥物不良反應通報中心至 2018 年 6 月 30 日為止，分別接獲 123 件及 189 件疑似使用 pembrolizumab 及 nivolumab 引起之不良反應通報案例。懷疑藥品為 pembrolizumab 之不良反應通報案例中，男性佔 67.5%，女性佔 29.3%，年齡為 60.8 ± 13.2 歲 (平均值 \pm 標準差)，不良反應後果為死亡之通報案例最多 (48.8%)，其他依次為其他嚴重不良反應 (23.6%) 及導致病人住院或延長病人住院時間 (22.8%)。懷疑藥品為 nivolumab 之不良反應通報案例中，男性佔 70.9%，女性佔 29.1%，年齡為 59.7 ± 11.3 歲 (平均值 \pm 標準差)，不良反應後果為導致病人住院或延長病人住院時間之通報案例最多 (43.9%)，其他依次為死亡 (23.3%) 及其他嚴重不良反應 (16.9%)，如表二。

依器官系統分類分析不良事件通報症狀，共計 258 筆及 555 筆疑似因使用 pembrolizumab 及 nivolumab 引起之不良事件症狀。Pembrolizumab 以全身性和投藥部位為多數 (24.8%)，其他依次為呼吸道、胸部和縱膈 (10.9%)、腸胃道 (9.7%) 及感染 (9.7%) 等。Nivolumab 以全身性和投藥部位為多數 (13.5%)，其他依次為腸胃道 (11.2%)、良性腫瘤、惡性腫瘤和囊腫、息肉等 (9.9%)。疑似免疫相關不良事件通報症狀如表三。

選取疾病進展相關之不良反應通報案例，並排除重複案例後，共計 17 件及 52 件分別疑似使用 pembrolizumab 及 nivolumab 引起之不良反應通報案例。懷

疑藥品為 pembrolizumab 之不良反應通報案例中，男性佔 70.6%，女性佔 23.5%，年齡為 61.6 ± 10.8 歲 (平均值 \pm 標準差)，不良反應後果為死亡及其他嚴重不良反應之通報案例最多 (均為 47.1%)，其他依次為導致病人住院或延長病人住院時間 (5.9%)。懷疑藥品為 nivolumab 之不良反應通報案例中，男性佔 57.7%，女性佔 42.3%，年齡為 60.0 ± 10.3 歲 (平均值 \pm 標準差)，不良反應後果為死亡之通報案例最多 (40.4%)，其他依次為危及生命 (34.6%) 及其他嚴重不良反應 (19.2%)，如表四。

Pembrolizumab 用藥至疾病進展天數分析中，其用藥至疾病進展平均天數為 190.9 天，範圍為 34-486 天；用於黑色素細胞瘤之通報次數為 2 件，頭頸部鱗狀細胞癌為 3 件，乳癌為 1 件，另有 10 件不知用於何種適應症，且無通報 off label use 之不良反應通報案例。Nivolumab 用藥至疾病進展天數分析中，其用藥至疾病進展平均天數為 96.2 天，範圍為 8-390 天，用於肺腺癌之通報次數最多，達 14 件，依次為腎細胞癌 6 件、肺癌 4 件及肝細胞癌 4 件等，52 件疑似因使用 nivolumab 引起之不良反應通報案例有 21 件通報 off label use。如表五及表六。

四、討論

免疫檢查點抑制劑除了可增強 T 細胞對腫瘤細胞的辨識能力外，還被發現可能引起免疫相關不良事件 (immune-related adverse event, irAE)。這些免疫相關不良事件常發生於腸胃道、呼吸道及皮膚器官系統，亦曾發生於血液、心血管、內分泌、眼睛、肝臟、肌肉骨骼、神經、腎臟等器官系統；與全國藥物不良反應通報系

統資料庫中疑似因使用 pembrolizumab 及 nivolumab 引起之不良事件症狀樣態類似。Weber J 等人 (2012) 統計 325 位病人每三週使用一次 ipilimumab (anti-CTLA-4) 10 mg/kg 四個療程後，發現開始用藥後 2 至 3 週首先發生皮膚相關不良反應，6 至 7 週發生腸胃道及肝臟相關不良反應，9 週後才會出現內分泌相關不良反應⁵。關於發生不良反應後的評估及處置，Brahmer J 等人已於 2018 年發表一篇美國臨床腫瘤學會處置免疫相關不良事件之臨床實務指引，指引建議可根據 PICO (population, intervention, comparator, and outcome) 方法，對符合診斷條件之不良反應進行分級，再根據其分級對應建議的處置方式，以及評估是否能繼續使用該藥品。原則上，一級 (grade 1) 不良反應以觀察及症狀治療為主，二級 (grade 2) 以上可能需要停藥並使用免疫抑制劑治療直至不良反應回到一級以下⁶。

投藥後發生疾病進展，過去一般認為是藥物無效，但卻發現使用某些 anti-PD-1 新藥的病人於疾病進展之後又出現腫瘤縮小的情形，被認為是假性進展。這類反應一開始在腦癌的 temozolomide 治療被發現⁷，而後免疫檢查點抑制劑則在使用 ipilimumab 治療黑色素瘤被發現⁸，之後的 pembrolizumab 與 nivolumab 也被陸續發現有此情形⁹。假性進展中初始用藥發生腫瘤變大的原因，被認為僅因為組織學上腫瘤細胞發生胞殺性 T 細胞的浸潤、水腫或腫瘤細胞壞死，導致影像測量時，發現腫瘤的直徑變長或是乘積變大的情形，另外也有可能是治療後免疫反應的延遲⁹。Wang Q 等人 (2018) 統計各免疫檢查點抑制劑的研究發現，假性進展最常發生在黑

色素瘤的治療，發生率為 2.8-15.8%，其他依次為腎臟細胞癌 5.7-8.8%、泌尿道上皮癌 1.5-7.1%、非小細胞肺癌 0.6-5.8%、頭頸部鱗狀細胞癌 1.8%；統計初始腫瘤變大程度為 20-163%²。

根據傳統的固體腫瘤反應評估標準 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)，假性進展之病人會被歸類為疾病惡化 (progressive disease, PD)，因此可能停止現行治療，改用其他療法。進一步分析這類病人的長期存活資料卻發現和疾病明顯惡化的病人不同，反而比較接近經 RECIST 評估認定為有反應或疾病穩定 (stable disease, SD) 的病人。Wolchok J 等人 (2009) 提出的免疫相關反應評估標準 (immune-related response criteria, irRC) 指出有四種反應的型態：腫瘤縮小、腫瘤大小長期穩定或緩慢縮小、腫瘤一開始變大後縮小、產生新的病灶後腫瘤再縮小，並加入了須間隔至少 4 週重複腫瘤影像評估為判定免疫相關 (immune-related) 疾病惡化的條件¹⁰。統計過去使用 RECIST 作為評估免疫檢查點抑制劑對腫瘤反應的臨床試驗，約有 4% 不符合 RECIST 有反應的定義但符合 irRC 有反應的定義⁹。

Hodi F 等人 (2016) 使用 irRC 檢視原來使用 RECIST 1.1 版的研究，327 位使用 pembrolizumab 治療黑色素癌且有影像學追蹤檢查的病人，24 人 (7%) 發生非典型的反應。若將假性進展定義為治療後根據 irRC 評估，腫瘤負荷增加 $\geq 25\%$ ，但下次追蹤腫瘤負荷增加 $< 25\%$ ；12 週內腫瘤負荷增加為早期，12 週後腫瘤負荷增加為晚期；結果發現 15 人 (5%) 有早期假性進展，9 人 (3%) 有晚期假性進展。存活大於 12 週的 592 位病人，有 84 人 (14%) 若

根據 RECIST 1.1 版評估為疾病惡化，但使用 irRC 則否。兩年的整體存活率，使用 RECIST 1.1 版及 irRC 評估均無疾病惡化的病人為 77.6%，經 RECIST 1.1 版評估為疾病惡化但經 irRC 評估為非疾病惡化的病人為 37.5%，經兩者評估均為疾病惡化的病人為 17.3%¹¹。Kim HK 等人 (2017) 納入了 41 位使用免疫檢查點抑制劑治療轉移性或復發性非小細胞肺癌的病人，同樣發現 2 位 (4.9%) 經 RECIST 1.1 版評估為疾病惡化但經 irRC 評估為非疾病惡化的病人¹²。Queirolo P 等人 (2017) 的統合分析則納入了 2400 位病人，發現有 151 位 (6%) 的病人發生非典型反應¹³。更有研究指出假性進展可能與較佳的整體存活期 (overall survival, OS) 相關¹⁴。

美國食品藥物管理局 (FDA) 也於 2018 年發表一篇觀察性研究，在被診斷根據 RECIST 1.1 版定義之疾病進展後，衡量繼續使用 anti-PD-1 藥物的利弊與相關的風險因子，以及哪些族群有繼續治療的效益。從 2017 年 1 月 1 日以前所有 anti-PD-1 藥物治療無法切除或轉移性黑色素瘤的臨床試驗資料中，納入了治療後發生疾病進展的病人，比較後續觀察繼續使用 anti-PD-1 藥物治療與停用藥物治療兩組在初始用藥與發生疾病進展之狀態、RECIST 定義治療有效、治療至有效時間、整體存活期與不良反應之差異。發現在 692 位繼續使用藥物治療的病人中，有 95 人 (14%) 對於後續治療有反應，而在 2624 位接受至少一次 anti-PD-1 藥物治療的病人中佔 4%。繼續使用藥物治療組別整體存活期中位數為 24.4 (95% CI: 21.2-26.3) 個月，而停止使用藥物治療組別整體存活期中位數為 11.2 (95% CI: 10.1-12.9) 個月；繼續使用藥物

治療組別有 11% (692 人中 78 人) 發生不良反應，而停止使用藥物治療組別有 16% (669 人中 106 人) 發生不良反應¹⁵。

除了 RECIST 及 irRC 外，近年來亦有其他腫瘤反應評估標準可供參考，如表七。Tazdait M 等人 (2018) 納入了 160 位使用 anti-PD-1 及 anti-PD-L1 藥物的病人，發現有 20 位 (13%) 的病人發生非典型反應，其中有 8 人 (5%) 為假性進展，在 20 人當中，有 13 人繼續治療仍有臨床效益，且這類病人整體存活期也較疾病惡化的病人長。使用 irRECIST 或 iRECIST 評估疾病惡化的病人僅有 3.8% 結果不一致，但使用 RECIST 1.1 版會低估這類藥物用於 11% 病人的臨床效益¹⁶。Katz S 等人 (2018) 的研究同樣指出相較於 RECIST 1.1 版，irRECIST 或 iRECIST 更能避免將假性進展歸類於疾病惡化而影響臨床判斷¹⁷。

使用免疫檢查點抑制劑發生腫瘤快速進展最早是在一篇 2016 年的案例報告中被發現¹⁸，後續有數篇研究也有發現類似的情形，其發生率為 3.9-29.4%^{3, 4, 19}。Kato S 等人 (2017) 納入了 155 位使用免疫治療的病人，發現有 6 人 (3.9%) 發生腫瘤快速進展，其對腫瘤快速進展的定義為用藥至治療失敗小於 2 個月、治療前後腫瘤負荷成長大於 50% 及腫瘤負荷成長速度大於 2 倍¹⁹。另一篇研究分析 2011 年 12 月至 2014 年 1 月於古斯塔夫魯西研究所 (Gustave Roussy) 接受 anti-PD-1 或 anti-PD-L1 藥物第一期臨床試驗受試者的醫療紀錄，定義腫瘤快速進展為接受試驗用藥後之腫瘤生長動力學數值 (tumor growth kinetics, TGK) 與接受試驗用藥前之腫瘤生長動力學數值比值 ≥ 2 ，共納入了 131 名可供分析之研究對象，其中 12 人 (9%) 發

生腫瘤快速進展，且治療後、前腫瘤生長動力學數值比值 (TGK ratio, ratio of the slope of tumor growth before treatment and the slope of tumor growth on treatment) 為 20.7 (範圍 2.0-141.3)，相較於完全反應及部分反應的病人，疾病穩定、疾病惡化及腫瘤快速進展的病人死亡風險分別為 4.94 倍、16.54 倍及 25.94 倍³。

Saâda-Bouزيد E 等人 (2017) 則納入了 2012 年 9 月至 2015 年 9 月四間法國醫學中心 (Antoine Lacassagne Center, Nice、Le'on Be'rrard Center, Lyon、Curie Institute, Paris 與 Gustave Roussy, Villejuif)，有復發性或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌，並接受 anti-PD-1 或 anti-PD-L1 藥物治療之病人，評估其治療前後之腫瘤生長動力學數值，並將治療後、前腫瘤生長動力學數值比值 ≥ 2 定義為腫瘤快速進展，共納入了 34 位符合條件之研究對象，其中 10 人 (29.4%) 發生腫瘤快速進展，且發生腫瘤快速進展之病人的無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 顯著縮短，但在整體存活期則無統計上顯著差異⁴。

由於不同種類癌症腫瘤進展的速度差異性很大，且癌症發展的變化不太相同，部分研究以線性成長做測量，部分研究則定義腫瘤以指數成長，因此對於腫瘤快速進展的定義難有完全一致的標準。不過，目前研究中的採認方法大致相同，認為應在用藥前、開始用藥及用藥後各有一個影像測量的大小，來計算並獲得用藥前腫瘤成長速度與用藥後腫瘤成長速度，將兩者相除以獲得腫瘤成長速度比值，當比值大於 2 時，即用藥後腫瘤成長速度大於用藥前腫瘤成長速度的兩倍，採認為腫瘤快速進展²。而根據過去的研究，腫瘤快速進展

與初始腫瘤負荷、過去曾使用過幾線藥物、腫瘤多寡或 PD-L1 表現，以及腫瘤型態無關^{3,4}；僅發現可能與年齡較大、放射部位局部復發及基因可能相關^{3,4,19,20}。

由於目前文獻無共同且明確的假性進展及腫瘤快速進展定義，對於其機轉也尚未充分的了解，而透過全國藥物不良反應通報系統資料庫，僅能得知自 pembrolizumab 及 nivolumab 上市後，已分別接獲 17 件 pembrolizumab 及 52 件 nivolumab 與疾病進展相關之不良反應，然受限於通報資料不全，也未有影像測量結果，不足以辨別案例是否為假性進展或腫瘤快速進展，僅能得知各適應症均有疾病進展之通報案例，而通報之用藥至疾病進展時間不盡相同，另發現上市後不良反應通報案例中有大量 off label use 之不良反應通報案例，顯示臨床上適應症外使用這類免疫檢查點抑制劑之情形不在少數。

五、結論與建議

經搜尋全國藥物不良反應通報系統資料庫，疑似與 anti-PD-1 藥物相關之不良事件通報症狀與過去文獻提及之免疫相關不良事件樣態類似，常見之不良事件通報症狀屬於腸胃道、呼吸道或皮膚器官系統之異常，此外，亦有部分通報症狀屬於內分泌、眼睛、肝臟、免疫、腎臟等器官系統之異常。經查詢我國 pembrolizumab 及 nivolumab 之中文仿單，此類不良反應及其處置方式均已刊載於警語及注意事項處。

另目前文獻仍無法確知 anti-PD-1 藥物與腫瘤快速進展之相關性，從本研究之結果也僅能得知自 pembrolizumab 及 nivolumab 上市後，已接獲數十件疾病進展相關之不良反應，然因通報資料不全不

足以辨別案例是否為假性進展或腫瘤快速進展，僅能得知各適應症均有疾病進展之通報案例，而通報之用藥至疾病進展時間不盡相同。建議未來可進行大規模臨床試

驗後續追蹤，或採用醫院資料庫以對這類藥物腫瘤快速進展之風險做進一步的研究。

參考文獻

1. Alsaab, Hashem O., et al. "PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome." *Frontiers in pharmacology* 8 (2017): 561.
2. Wang, Qiaohong, Jingze Gao, and Xia Wu. "Pseudoprogression and hyperprogression after checkpoint blockade." *International immunopharmacology* 58 (2018): 125-135.
3. Champiat, Stéphane, et al. "Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1." *Clinical Cancer Research* (2016).
4. Saâda-Bouزيد, E., et al. "Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma." *Annals of Oncology* 28.7 (2017): 1605-1611.
5. Weber, Jeffrey S., Katharina C. Kähler, and Axel Hauschild. "Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab." *Journal of Clinical Oncology* 30.21 (2012): 2691-2697.
6. Brahmer, Julie R., Christina Lacchetti, and John A. Thompson. "Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary." *Journal of oncology practice* 14.4 (2018): 247-249.
7. Tsiens, Christina, et al. "Parametric response map as an imaging biomarker to distinguish progression from pseudoprogression in high-grade glioma." *Journal of Clinical Oncology* 28.13 (2010): 2293.
8. Di Giacomo, Anna Maria, et al. "Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases." *Cancer immunology, immunotherapy* 58.8 (2009): 1297-1306.
9. Chiou, Victoria L., and Mauricio Burotto. "Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors." *Journal of Clinical Oncology* 33.31 (2015): 3541.
10. Wolchok, Jedd D., et al. "Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria." *Clinical cancer research* 15.23 (2009): 7412-7420.
11. Hodi, F. Stephen, et al. "Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab." *Journal of Clinical Oncology* 34.13 (2016): 1510.
12. Kim, Hee Kyung, et al. "Comparison of RECIST to immune-related response criteria in patients with non-small cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors." *Cancer chemotherapy and pharmacology* 80.3 (2017): 591-598.
13. Queirolo, Paola, and Francesco Spagnolo. "Atypical responses in patients with advanced melanoma, lung cancer, renal-cell carcinoma and other solid tumors treated with anti-PD-1 drugs: a systematic review." *Cancer treatment reviews* 59 (2017): 71-78.
14. Kurra, Vikram, et al. "Pseudoprogression in cancer immunotherapy: Rates, time course and patient outcomes." (2016): 6580-6580.
15. Beaver, Julia A., et al. "Patients with melanoma treated with an anti-PD-1 antibody beyond RECIST progression: a US Food and Drug Administration pooled analysis." *The Lancet Oncology* (2018).
16. Tazdait, M., et al. "Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: Comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria." *European Journal of Cancer* 88 (2018): 38-47.
17. Katz, Sharyn I., et al. "Radiologic Pseudoprogression during Anti-PD-1 Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer." *Journal of Thoracic Oncology* (2018).
18. Chubachi, Shotaro, et al. "A Case of Non-Small Cell Lung Cancer with Possible "Disease Flare" on Nivolumab Treatment." *Case reports in oncological medicine* 2016 (2016).
19. Kato, Shumei, et al. "Hyper-progressors after immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate." *Clinical Cancer Research* (2017): clincanres-3133.
20. Gainor, Justin F., et al. "EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer (NSCLC): a retrospective analysis." *Clinical cancer research* (2016): clincanres-3101.

六、附表

表一、衛生福利部核准之 anti-PD-1 藥物適應症 *

	Pembrolizumab 吉舒達 (Keytruda®)	Nivolumab 保疾伏 (Opdivo®)
黑色素細胞瘤	√	√
非小細胞肺癌	√	√
典型何杰金氏淋巴瘤	√	√
頭頸部鱗狀細胞癌	√	√
泌尿道上皮癌	√	√
腎細胞癌		√
胃癌		√
肝細胞癌		√

* 統計至 2018 年 6 月 30 日

表二、不良反應通報個案基本資料

	Pembrolizumab (%) N=123	Nivolumab (%) N=189
性別		
男性	83 (67.5)	134 (70.9)
女性	36 (29.3)	55 (29.1)
不知	4 (3.3)	0 (0.0)
年齡 (歲)		
平均值 ± 標準差	60.8±13.2	59.7±11.3
不知	11 (8.9)	4 (2.1)
不良反應後果		
死亡	60 (48.8)	44 (23.3)
危及生命	2 (1.6)	24 (12.7)
造成永久性殘疾	1 (0.8)	1 (0.5)
導致病人住院或延長病人住院時間	28 (22.8)	83 (43.9)
其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	29 (23.6)	32 (16.9)
非嚴重不良事件	3 (2.4)	5 (2.6)

表三、疑似因使用 anti-PD-1 藥物引起之免疫相關不良事件通報症狀

器官系統分類	Pembrolizumab		Nivolumab	
	通報症狀	症狀數	通報症狀	症狀數
Endocrine disorders	Adrenal insufficiency	1	Adrenal insufficiency	1
	Hypothyroidism	3	Autoimmune thyroiditis	1
	Thyroid dysfunction in pregnancy	2	Hypothyroidism	5
Eye disorders	Corneal erosion	4	Diplopia	1
	Uveitis	1	Vision blurred	2
	Vision blurred	1		
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain	4	Abdominal distension	4
	Ascites	2	Abdominal pain	5
	Colitis	4	Abdominal pain upper	2
	Diarrhoea	2	Ascites	3
	Duodenal obstruction	1	Colitis	1
	Ileus	3	Constipation	4
	Intestinal dilatation	1	Diarrhoea	9
	Nausea	3	Dry mouth	1
	Pneumoperitoneum	1	Dyspepsia	1
	Vomiting	4	Dysphagia	3
			Gastrointestinal perforation	1
			Haematochezia	3
			Lip swelling	1
			Mouth ulceration	1
			Nausea	7
			Oesophageal varices haemorrhage	1
			Pancreatitis	1
			Stomatitis	4
			Upper gastrointestinal haemorrhage	1
			Vomiting	9

表三 (續)、疑似因使用 anti-PD-1 藥物引起之免疫相關不良事件通報症狀

器官系統分類	Pembrolizumab		Nivolumab	
	通報症狀	症狀數	通報症狀	症狀數
Hepatobiliary disorders	Hepatic cyst	1	Acute hepatic failure	1
	Hepatic failure	1	Hepatic encephalopathy	1
	Hepatic steatosis	1	Hepatic failure	4
	Hepatitis	2	Hepatitis	1
			Jaundice	3
Immune system disorders	Graft versus host disease	2	Autoimmune colitis	1
	Immune system disorder	1	Psoriasis	1
	Type 1 diabetes mellitus	1		
	Type I hypersensitivity	1		
Infections and infestations	Bacteraemia	1	Anal abscess	1
	Breast abscess	2	Biliary tract infection	1
	Catheter site infection	1	Cellulitis	2
	Cellulitis	1	Encephalitis	3
	Central nervous system infection	1	Enterocolitis infectious	1
	Central nervous system inflammation	1	Gingivitis	1
	Fungaemia	1	Influenza	1
	Mastoiditis	1	Klebsiella infection	1
	Pneumonia	11	Lobar pneumonia	1
	Sepsis	3	Pericarditis tuberculous	2
	Sinusitis	1	Pneumonia	22
	Urinary tract infection	1	Sepsis	2
			Septic encephalopathy	1
			Septic shock	4
			Tuberculosis	2
		Wound infection	3	

表三 (續)、疑似因使用 anti-PD-1 藥物引起之免疫相關不良事件通報症狀

器官系統分類	Pembrolizumab		Nivolumab	
	通報症狀	症狀數	通報症狀	症狀數
Investigations	Alanine aminotransferase increased	5	Alanine aminotransferase increased	3
	Aspartate aminotransferase increased	5	Aspartate aminotransferase increased	4
	Blood bilirubin increased	5	Blood bilirubin increased	1
	C-reactive protein increased	1	Blood thyroid stimulating hormone increased	1
	Liver function test abnormal	1	C-reactive protein increased	1
	Myocardial necrosis marker increased	1	Haemoglobin decreased	1
	Transaminases increased	1	Lipase abnormal	1
			Liver function test abnormal	5
			White blood cell count decreased	3
			White blood cell count increased	1
Metabolism and nutrition disorders	Dehydration	1	Adrenal insufficiency	1
	Malnutrition	1	Decreased appetite	8
			Diabetic ketoacidosis	1
			Hypercalcaemia	3
			Hyperglycaemia	1
			Hyperkalaemia	1
			Hyperosmolar hyperglycaemic state	1
		Type 1 diabetes mellitus	1	

表三 (續)、疑似因使用 anti-PD-1 藥物引起之免疫相關不良事件通報症狀

器官系統分類	Pembrolizumab		Nivolumab	
	通報症狀	症狀數	通報症狀	症狀數
Renal and urinary disorders	Acute prerenal failure	1	Acute kidney injury	2
	Glomerulonephritis	1	Haematuria	3
	Glomerulonephritis membranous	1	Nephritis	1
	Renal failure	1	Renal failure	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			Renal impairment	1
	Chest discomfort	1	Chest pain	1
	Cough	1	Cough	3
	Dyspnoea	2	Dyspnoea	5
	Emphysema	1	Dyspnoea exertional	1
	Interstitial lung disease	1	Haemoptysis	2
	Pleural effusion	3	Interstitial lung disease	5
	Pneumocystis jirovecii pneumonia	1	Lung infiltration	1
	Pneumonia	1	Pleural effusion	5
	Pneumonitis	12	Pneumonia aspiration	2
	Pneumothorax	2	Pneumonitis	9
	Respiratory failure	1	Respiratory failure	8
	Wheezing	2	Rhinorrhoea	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia	1	Alopecia	1
	Autoimmune dermatitis	1	Blister	1
	Pruritus	1	Dermatitis acneiform	2
	Pruritus generalised	1	Drug eruption	1
	Rash	4	Generalised erythema	1
	Rash maculo-papular	2	Pruritus	3
	Stevens-Johnson syndrome	1	Psoriasis	1
			Rash	10
			Rash erythematous	3
			Rash pruritic	1
			Stevens-Johnson syndrome	1
		Xeroderma	1	

表四、疾病進展相關之不良反應通報個案基本資料

	Pembrolizumab (%) N=17	Nivolumab (%) N=52
性別		
男性	12 (70.6)	30 (57.7)
女性	4 (23.5)	22 (42.3)
不知	1 (5.9)	0 (0.0)
年齡 (歲)		
平均值 ± 標準差	61.6±10.8	60.0±10.3
不知	2 (11.8)	3 (5.8)
不良反應後果		
死亡	8 (47.1)	21 (40.4)
危及生命	0 (0.0)	18 (34.6)
造成永久性殘疾	0 (0.0)	0 (0.0)
導致病人住院或延長病人住院時間	1 (5.9)	3 (5.8)
其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	8 (47.1)	10 (19.2)
非嚴重不良事件	0 (0.0)	0 (0.0)

^[1]. 已排除重複案例。

^[2]. 疾病進展定義為標準醫學用辭 (preferred term · PT) 包含 disease progression、malignant neoplasm progression、neoplasm malignant 及 neoplasm progression。

表五、Pembrolizumab 用藥至疾病進展天數分析

癌症種類	通報次數	用藥至疾病進展平均天數 (範圍、中位數)
黑色素細胞瘤	2	311.5 (137-486、311.5)
頭頸部鱗狀細胞癌	3	455 ^[1]
乳癌	1	34
未知腺癌	1	84
未知種類之癌症	10	156.4 (57-289、83) ^[2]
總計	17	190.9 (34-486、110.5)

^[1]. 有 2 筆資料無法得知。

^[2]. 有 3 筆資料無法得知。

表六、Nivolumab 用藥至疾病進展天數分析

癌症種類	通報次數 [Off-label use 通報次數]	用藥至疾病進展平均天數 (範圍、中位數)
黑色素細胞瘤	1	5
肺癌	肺癌	4 [1]
	非小細胞肺癌	1
	小細胞肺癌	1 [1]
	肺腺癌	14 [8]
	鱗狀細胞肺癌	3
黑色素細胞瘤 / 非小細胞肺癌	5	22 ^[4]
頭頸部鱗狀細胞癌	鼻咽癌	3 [1]
	喉癌	1
腎細胞癌	6 [1]	127.5 (8-247、127.5) ^[5]
肝細胞癌	4 [3]	144 (15-335、82) ^[6]
脈絡叢腫瘤	1	95
食道癌	2 [2]	74.5 (51-98、74.5)
大腸癌	1 [1]	69
膽管癌	1 [1]	13
子宮內膜癌	1	79
卵巢癌	1 [1]	119
膀胱癌	1	10
黏液樣軟骨肉瘤	1 [1]	無法得知
總計	52 [21]	96.2 (8-390、64)

[1]. 有 1 筆資料無法得知。

[2]. 有 2 筆資料無法得知。

[3]. 有 1 筆資料無法得知。

[4]. 有 4 筆資料無法得知。

[5]. 有 4 筆資料無法得知。

[6]. 有 1 筆資料無法得知。

表七、腫瘤反應評估標準^{10, 16}

	RECIST v1.1	irRC	irRECIST	iRECIST
腫瘤負荷評估	一維測量， 長度	二維測量， 面積	同 RECIST v1.1	同 RECIST v1.1
初始病灶	≥ 10 mm，共 5 個，各器官 2 個	5 mm × 5 mm，共 10 個，各器官 5 個	同 RECIST v1.1	同 RECIST v1.1
新病灶	視為疾病惡化	合併計算腫 瘤負荷	最大直徑合併 計算腫瘤負荷	視為疾病惡化 (iUPD) ^[5]
完全反應 (CR) ^[1]	所有病灶消失， 淋巴結短徑 <10 mm，無新 病灶，並持續 四週以上	同 RECIST v1.1	同 RECIST v1.1	同 RECIST v1.1
部分反應 (PR) ^[2]	腫瘤負荷的最 大直徑減少 ≥ 30%，並持續 四週以上	腫瘤負荷減 少 ≥ 50%， 並持續四週 以上	同 RECIST v1.1	同 RECIST v1.1
疾病穩定 (SD) ^[3]	不符合部分反 應或疾病惡化 的條件	同 RECIST v1.1	同 RECIST v1.1	同 RECIST v1.1
疾病惡化 (PD) ^[4]	腫瘤負荷的最 大直徑增加 ≥ 20%+5 mm， 或有新病灶出 現	腫瘤負荷增 加 ≥ 25%， 至少四週後 再次確認	腫瘤負荷的最 大直徑增加 ≥ 20%+5 mm， 至少四週後再 次確認	iUPD：腫瘤負荷 的最大直徑增加 ≥ 20%+5 mm，或 有新病灶出現，至 少四週後再次確認 iCPD ^[6] ：當最後 一次評估時出現 iUPD，且新病灶 的最大直徑增加 5 mm，或有新病灶 出現

[1]. CR:complete response

[2]. PR:partial response

[3]. SD:stable disease

[4]. PD:progressive disease

[5]. iUPD:unconfirmed progressive disease

[6]. iCPD:confirmed progressive disease