

# 吉舒達®凍晶注射劑50毫克

## Keytruda® powder for injection

MK3475-TWN-2015-012115

本藥限由醫師使用  
衛部醫藥輸字第001000號

### 1 適應症

適用於治療罹患無法切除或有轉移現象之黑色素瘤且在使用ipilimumab及BRAF抑制劑(若呈BRAF V600突變陽性)治療後出現疾病惡化現象的患者[參見臨床研究(14)]。

### 2 用法用量

#### 2.1 建議劑量

KEYTRUDA的建議劑量為2毫克/公斤，每3週一次，每次以靜脈輸注30分鐘，直到出現疾病惡化的現象或無法接受的毒性反應為止。

#### 2.2 劑量調整

如果發生下列任一反應，即應暫時停用KEYTRUDA：

- 第2級肺炎(pneumonitis)[參見警語及注意事項(5.2)]
- 第2或3級結腸炎[參見警語及注意事項(5.3)]
- 第3或4級內分泌病變[參見警語及注意事項(5.5)]
- 第2級腎炎[參見警語及注意事項(5.6)]
- 天冬胺酸轉胺酶(AST)或丙胺酸轉胺酶(ALT)高於3倍但不超過5倍正常值上限(ULN)，或總膽紅素高於1.5倍但不超過3倍ULN
- 任何其他的重度或第3級治療相關不良反應[參見警語及注意事項(5.7)]

不良反應回復至第0-1級的患者，可重新開始使用KEYTRUDA。

如果發生下列任一反應，即應永久停用KEYTRUDA：

- 任何危及生命的不良反應(除了經使用荷爾蒙替代治療得到控制的內分泌病變患者)
- 第3或4級肺炎或復發(recurrent)第二級肺炎[參見警語及注意事項(5.2)]
- 第3或4級腎炎[參見警語及注意事項(5.6)]
- AST或ALT高於5倍ULN或總膽紅素高於3倍ULN
  - 對開始治療時有第2級AST或ALT升高現象的肝臟轉移患者，如果AST或ALT較基礎值升高的程度大於或等於50%，且持續至少1週，即應永久停用KEYTRUDA
- 第3或4級輸注相關反應[參見警語及注意事項(5.8)]
- 無法在12週內將皮質類固醇的劑量降低至prednisone每日10毫克(含)以下或等效的藥物
- 持續的第2或3級不良反應(除了經使用荷爾蒙替代治療得到控制的內分泌病變患者)，且未能於授予最後一劑KEYTRUDA後的12週內回復至第0-1級
- 任何再度發生的重度或第3級治療相關不良反應[參見警語及注意事項(5.7)]

### 2.3 製備及給藥

#### 製備

- 以沿著藥瓶內壁注水的方式加入2.3毫升無菌注射用水(USP)，不要直接將水加在冷凍乾燥藥粉上(所形成的濃度為25毫克/毫升)。
- 緩慢旋轉藥瓶。靜置5分鐘，以待氣泡消失。切勿搖振藥瓶。
- 投藥前應先目視檢查泡製後的溶液是否有微粒異物或變色的現象。泡製後的KEYTRUDA應為澄清至略帶乳白色光彩的無色至淡黃色溶液。如果除了半透明至白色的蛋白質微粒之外還觀察到外來的微粒異物，則應將此泡製後的藥瓶丟棄不用。
- 自KEYTRUDA藥瓶中抽取需要的藥量，然後注入裝有0.9%氯化鈉注射液(USP)或5%葡萄糖注射液(USP)的靜脈輸注(IV)袋中。以輕輕翻轉的方式將稀釋溶液混合均勻。此稀釋溶液的最終濃度應介於1毫克/毫升至10毫克/毫升之間。
- 任何殘留於藥瓶中的未使用藥物都應予以丟棄。

#### 泡製及稀釋後之溶液的存放

本品不含任何防腐劑。

泡製及稀釋後的KEYTRUDA溶液可存放於：

- 室溫環境，但自泡製完成後算起不可超過6小時。這包括於室溫下，泡製後之藥瓶的存放時間、IV袋中之輸注溶液的存放時間、以及輸注所需要的時間。
- 2°C至8°C (36°F至46°F)的冷藏環境，但自泡製完成後算起不可超過24小時。如果是冷藏存放，投藥前應先讓稀釋後的溶液回復至室溫。

切勿冷凍。

#### 給藥

- 透過裝有無菌、無熱源、低蛋白結合性、0.2微米至5微米之管線內置型或外接型過濾器的輸注管線，以30分鐘的時間靜脈投予輸注溶液。
- 切勿透過同一輸注管線合併投予其他藥物。

### 3 劑型與含量

注射用藥：50毫克冷凍乾燥粉劑，單次使用型小瓶裝，須泡製使用。

### 4 禁忌

無。

### 5 警語及注意事項

#### 5.1 合併感染B型或C型肝炎患者

本藥品黑色素瘤之臨床試驗皆排除B型或C型肝炎患者(包括無症狀帶原者)，本藥品對於該族群之安全性仍未知，因此目前尚無足夠資料用以建議本藥品使用於合併感染B型或C型肝炎患者。

#### 5.2 免疫媒介性肺炎 (Immune-Mediated Pneumonitis)

接受KEYTRUDA治療的患者曾發生包含死亡的肺炎案例。在試驗1和試驗2中，1012位接受KEYTRUDA治療的黑色素瘤患者有26位(2.6%)發生肺炎，其中分別有9位(0.9%)及5位(0.5%)患者為第2級和第3級的病例。開始發生肺炎的中位時間為4.3個月(範圍：2天-19.3個月)。中位持續時間為2.8個月(範圍：2天-15.1個月)。有8位(0.8%)患者因發生肺炎而須停止使用KEYTRUDA。有17位患者的肺炎完全消退。

應監視患者是否出現肺炎的徵兆與症狀。對疑似發生肺炎的患者，應進行放射造影評估，發生第2級(含)以上的肺炎時，應投予皮質類固醇(起始劑量每天每公升1至2毫克prednisone或等效的藥物，之後再逐步降低)。發生中度(第2級)肺炎時，應暫時停用KEYTRUDA，發生重度(第3級)、危及生命(第4級)或復發中度(第2級)的肺炎時，應永久停用KEYTRUDA [參見用法用量(2.2)及不良反應(6.1)]。

#### 5.3 免疫媒介性結腸炎

在試驗1和2中，1012位接受KEYTRUDA治療的患者有16位(1.6%)發生結腸炎，其中分別有5位(0.5%)及9位(0.9%)患者為第2級和第3級的病例。開始發生結腸炎的中位時間為4.2個月(範圍：10天-9.7個月)。中位持續時間為1.4個月(範圍：4天-7.2個月)。有6位患者(0.6%)因發生結腸炎而須永久停用KEYTRUDA。15位患者的結腸炎最後都消退。應監視患者是否出現結腸炎的徵兆與症狀。發生第2級(含)以上的結腸炎時，應投予皮質類固醇(起始劑量每天每公升1至2毫克prednisone或等效的藥物，之後再逐步降低)。發生中度(第2級)或重度(第3級)結腸炎時，應暫時停用KEYTRUDA，發生危及生命(第4級)的結腸炎時，應永久停用KEYTRUDA [參見用法用量(2.2)及不良反應(6.1)]。

#### 5.4 免疫媒介性肝炎

在試驗1和2中，1012位接受KEYTRUDA治療的患者有8位(0.8%)發生肝炎，包含2例(0.2%)第2級、4例(0.4%)第3級及1例(0.1%)第4級。開始發生肝炎的中位時間為0.7個月(範圍：1.1週至22個月)。中位持續時間為1.3個月(範圍：1.1週-2.2個月)。因肝炎導致2位(0.2%)患者停用KEYTRUDA，有6位患者的肝炎消退。

應監測患者的肝功能是否發生變化。發生第2級肝炎時，應投予皮質類固醇，起始劑量每天每公升0.5至1毫克的prednisone或等效的藥物，之後再逐步降低、第3級(含)以上的肝炎則給予起始劑量每天每公升1至2毫克的prednisone或等效的藥物，之後再逐步降低，並依據肝臟酶素升高的嚴重程度，暫時停用或停止使用KEYTRUDA [參見用法用量(2.2)及不良反應(6.1)]。

#### 5.5 免疫媒介性內分泌病變

##### 腦下垂體炎

在試驗1和2中，1012位接受KEYTRUDA治療的患者有10位(1.0%)發生腦下垂體炎，包括4例(0.4%)第2級、3例(0.3%)第3級及1例(0.1%)第4級。開始發生腦下垂體炎的中位時間為46天(範圍：1至198天)。中位持續時間為3.4個月(範圍：0.8至12.7個月)。因腦下垂體炎導致4位(0.4%)患者停用KEYTRUDA，有4位患者的腦下垂體炎消退。

應監視患者是否出現腦下垂體炎的徵兆與症狀(包括腦下垂體功能低下和腎上腺功能不足)。應依臨床判斷投予皮質類固醇和荷爾蒙替代治療。發生中度(第2級)腦下垂體炎時，應暫時停用KEYTRUDA，發生重度(第3級)或危及生命(第4級)腦下垂體炎時，應暫時停用或停止使用KEYTRUDA [參見用法用量(2.2)及不良反應(6.1)]。

##### 甲狀腺病變

在試驗1和2中，1012位接受KEYTRUDA治療的患者有24位(2.4%)發生甲狀腺機能亢進，包括4例(0.4%)第2級及2例(0.2%)第3級。發生甲狀腺機能亢進的中位時間為1.4個月(範圍：1天至21.9個月)。中位持續時間為1.8個月(範圍：1.4週至12.8個月)。因甲狀腺機能亢進導致2位(0.2%)患者停用KEYTRUDA，有19位患者的甲狀腺機能亢進消退。

在試驗1和2中，1012位接受KEYTRUDA治療的患者有75位(7.4%)發生甲狀腺機能低下，包括1例(0.1%)第3級。發生甲狀腺機能低下的中位時間為3.5個月(範圍：5天至18.9個月)。沒有因甲狀腺機能低下導致停用KEYTRUDA的案例發生。

治療期間隨時都可能發生甲狀腺失調。應監測患者的甲狀腺功能是否發生變化(開始

治療時、治療期間(定期、以及臨床評估顯示有必要時)，以及是否出現甲狀腺失調的臨床徵兆與症狀。甲狀腺機能低下病例可授予荷爾蒙替代治療。甲狀腺機能亢進可適當授予thionamides與β-blockers治療。發生嚴重的(第3級)或危及生命(第4級)的甲狀腺機能亢進時，應暫時停用或永久停用KEYTRUDA [參見用法用量(2.2)及不良反應(6.1)]。

#### 第1型糖尿病

在試驗1和2中，1012位接受KEYTRUDA治療的患者中，有1位(0.1%)通報發生包含糖尿病引起的酮酸中毒的第1型糖尿病病例。應監測患者的血糖值，以及是否出現糖尿病的臨床徵兆與症狀。發生第一型糖尿病時，應授予胰島素。若血糖值嚴重升高時，應暫時停用KEYTRUDA並授予抗高血糖藥物治療。[參見用法用量(2.2)及不良反應(6.1)] 嚴重(第3級)或危及生命(第4級)的內分泌病變，經荷爾蒙替代治療後得以控制及緩解至第2級以下，可考慮繼續使用KEYTRUDA。

#### 5.6 免疫媒介性腎炎與腎功能不全

在試驗1和2中，1012位接受KEYTRUDA治療的患者中，有4位(0.4%)患者發生腎炎，包括第2、3或4級分別有2例(0.2%)、1例(0.1%)及1例(0.1%)。發生腎炎的中位時間為6.8個月(範圍：1.7週至12.8個月)。中位持續時間為1.1個月(範圍：2.1週至3.3個月)。因腎炎導致1位(0.1%)患者停用KEYTRUDA，所有4位患者的腎炎均消退。應監測患者的腎功能是否發生變化。發生第2級(含)以上的腎炎時，應授予皮質類固醇(起始劑量為每天每公斤1至2毫克prednisone或等效的藥物，之後再逐步降低)。發生中度(第2級)腎炎時，應暫時停用KEYTRUDA，發生重度(第3級)或危及生命(第4級)的腎炎時，應永久停用KEYTRUDA [參見用法用量(2.2)及不良反應(6.1)]。

#### 5.7 其他免疫媒介性不良反應

可能會發生其他臨床上重要的免疫媒介性不良反應。

在試驗1和2中，接受KEYTRUDA治療的患者有不到1% (除非特別註明)發生下列具臨床意義的免疫媒介性不良反應：葡萄膜炎、關節炎(1.9%)、肌炎、胰臟炎、嚴重皮膚炎(1.3%)、肌無力症、視神經炎、橫紋肌溶解症、溶血性貧血、以及腦實質有發炎病灶的患者發生局部癲癇。

下列具臨床意義的免疫媒介性不良反應曾發生於KEYTRUDA的臨床試驗：類天皰瘡(bullous pemphigoid)及Guillain-Barré症候群。

疑似發生免疫媒介性不良反應時，一定要進行適當的評估，以確定病因或排除其他導因。應依據不良反應的嚴重程度，暫時停用KEYTRUDA及授予皮質類固醇。狀況改善到第1級(含)以下時，應開始逐步降低皮質類固醇的劑量，並應以至少1個月的時間持續降低劑量。如果免疫媒介性不良反應在逐步降低皮質類固醇劑量後維持在第1級(含)以下，即可重新開始使用KEYTRUDA。如果出現任何再度發生的重度或第3級免疫媒介性不良反應，或發生任何危及生命的免疫媒介性不良反應，應永久停用KEYTRUDA [參見用法用量(2.2)及不良反應(6.1)]。

#### 5.8 輸注相關反應

在試驗1和2中，1012位接受KEYTRUDA治療的患者有1位(0.1%)通報發生包含嚴重及危及生命的輸注相關反應(anaphylactic reaction)。應監測患者是否發生輸注相關反應的徵兆與症狀，包含寒顫、畏寒、呼吸喘鳴聲、搔癢、潮紅、皮疹、低血壓、低氧血症及發燒。一旦發生嚴重(第3級)或危及生命(第4級)的輸注相關反應，應停止輸注，並永久停用KEYTRUDA [參見用法用量(2.2)]。發生輕度或中度輸注反應的患者在嚴密監視下可繼續輸注KEYTRUDA。可考慮事先給予解熱劑及抗組織胺。

#### 5.9 胚胎胎兒毒性

根據其作用機制，對孕婦授予KEYTRUDA可能會造成胎兒傷害。動物模型試驗顯示，PD-1/PD-L1訊息路徑與維持妊娠狀態有關，因為此路徑會誘導母體對胎兒組織產生免疫耐受性。如果在懷孕期間使用本藥，或患者在使用本藥期間懷孕，應告知患者本藥對胎兒造成傷害的可能性。應囑咐具生育能力的女性患者，在使用KEYTRUDA治療期間應採取高度有效的避孕措施，在使用最後一劑KEYTRUDA之後亦應繼續避孕4個月[參見特殊族群之使用(8.1、8.3)]。

#### 6 不良反應

下列不良反應在本仿單的其他段落中有較為詳盡的說明。

- 免疫媒介性肺炎[參見警語及注意事項(5.2)]
- 免疫媒介性結腸炎[參見警語及注意事項(5.3)]
- 免疫媒介性肝炎[參見警語及注意事項(5.4)]
- 免疫媒介性內分泌病變[參見警語及注意事項(5.5)]
- 免疫媒介性腎炎與腎功能不全[參見警語及注意事項(5.6)]
- 其他免疫媒介性不良反應[參見警語及注意事項(5.7)]
- 輸注相關反應[參見警語及注意事項(5.8)]

#### 6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映臨床實務中所觀察到的發生率。

在警語及注意事項與以下段落中所陳述的資料乃是反映試驗1和2中1012位患者使用

KEYTRUDA的結果。試驗1是一項無對照組的開放性多族群試驗，針對無法以手術切除或轉移性之黑色素瘤患者(n=655)分別接受每3週一次2毫克/公斤或每2或3週一次10毫克/公斤之KEYTRUDA的治療。試驗2是一項多中心、隨機對照性試驗，針對無法以手術切除或轉移性之黑色素瘤患者(n=528)分別接受每3週一次2毫克/公斤(n=178)或每3週一次10毫克/公斤(n=179)KEYTRUDA治療或化學治療(n=171)。KEYTRUDA的中位曝藥時間為4.9個月(範圍：1天至28.3個月)，中位使用劑數為8劑(範圍：1至59劑)。

在1012位患者中，有11%因發生不良反應而停用KEYTRUDA，有至少5位患者通報的導致停用KEYTRUDA的不良反應包括：肺炎、結腸炎、呼吸困難及死亡。有37%接受KEYTRUDA治療的患者發生嚴重不良反應，最為常見並有2%(含)以上之患者通報的嚴重藥物不良反應為肺炎(2.3%)及呼吸困難(2.1%)。

在試驗1和2中排除了下列患者：患有須使用全身性皮質類固醇或其他免疫抑制藥物治療的疾病；有肺炎或間質性肺病的病史；或患有任何須接受治療的活動性感染症，包括HIV或B型或C型肝炎。另外也排除了使用ipilimumab及BRAF抑制劑(若呈BRAF V600突變陽性)治療後出現疾病惡化現象患者中有與ipilimumab相關嚴重免疫性不良反應病史的患者，其定義為任何第4級不良反應，或須使用皮質類固醇(高於10毫克/天的prednisone或等效的藥物)治療12週以上的第3級不良反應。

試驗2中，KEYTRUDA組和化學治療組的病患特性相當：年齡中位數為62歲(範圍：15-89歲)，有43%為65歲(含)以上，61%男性，98%白人，40%有LDH升高的現象，82%患有第M1c期疾病，並有73%先前曾使用兩種(含)以上的療法治療後期或轉移性疾病。

因發生不良反應而停止治療者，在178位接受每3週一次2毫克/公斤KEYTRUDA治療的患者中有10%，在171位接受化學治療者為12%。表1摘要以KEYTRUDA治療的病患中，發生率≥10%的不良反應，最常見(通報率≥20%)的不良反應為搔癢(25%)。

表1：試驗2接受KEYTRUDA治療的患者發生率≥10%且高於以化學治療組的不良反應(組間差異≥5%[所有等級]或≥2%[第3-4級])

不良反應	KEYTRUDA 每3週一次2毫克/公斤 n=178		化學治療 n=171	
	所有等級 (%)	第3-4級*	所有等級 (%)	第3-4級*
<b>胃腸道疾患</b>				
腹痛	13	2	8	1
<b>皮膚與皮下組織疾患</b>				
搔癢	25	0	8	0
皮疹	13	0	8	0
<b>代謝與營養疾患</b>				
低血鈉症	11	3	5	1
<b>肌肉骨骼與結締組織疾患</b>				
關節痛	15	1	10	1

\* 以每公斤2毫克KEYTRUDA治療的患者通報發生率≥10%的不良反應中，並無任何被通報為第4級。以化學治療的患者有一例第四級低血鈉症的通報。

表2：以KEYTRUDA治療的黑色素瘤患者中，發生率≥20%且較基礎期惡化並高於以化學治療組(組間差異≥5%[所有等級]或≥2%[第3-4級])的實驗室檢驗異常

實驗室檢驗	KEYTRUDA 每3週一次2毫克/公斤 n=178		化學治療 n=171	
	所有等級 %	第3-4級 %	所有等級 %	第3-4級 %
<b>化學</b>				
高血糖	63	9	56	6
低白蛋白血症	43	4	39	1
低血鈉	45	8	29	5
鹼性磷酸酶升高	35	4	28	2
天冬胺酸轉胺酶升高	26	2	17	1
<b>血液學</b>				
貧血	69	12	76	8

#### 6.2 免疫刺激性

和所有的治療性蛋白質製劑一樣，本品也可能會產生免疫刺激性。由於低谷濃度(trough level)的 pembrolizumab 會干擾電化學發光(ECL)分析的結果，因此另針對 pembrolizumab濃度低於抗藥品抗體分析中之藥物耐受濃度的患者進行子群分析。在這

項分析中，接受每3週一次2毫克/公斤之劑量治療的225位患者皆未檢出於治療期間出現的抗pembrolizumab抗體。

生成抗體的檢測結果極為倚賴分析方法的敏感度與特異性。此外，在一項分析中所觀察到的抗體(包括中和性抗體)陽性發生率可能會受到多種因素的影響，包括分析的方法、樣本的處理方式、採樣的時間點、併用的藥物、以及基礎疾病。基於這些原因，將KEYTRUDA引發抗體的發生率和其他產品引發抗體的發生率進行比較可能會造成誤導。

## 7 藥物交互作用

目前尚未對KEYTRUDA進行過任何正式的藥物動力學藥物交互作用研究。

## 8 特殊族群之使用

### 8.1 懷孕

#### 風險摘要

根據其作用機制，對孕婦授予KEYTRUDA可能會造成胎兒傷害。動物模型試驗顯示，PD-1/PD-L1訊息路徑與維持妊娠狀態有關，因為此路徑會誘導母體對胎兒組織產生免疫耐受性[參見數據]。人類IgG4(免疫球蛋白)已知會通過胎盤；因此，pembrolizumab也可能會從母親轉移至發育中的胎兒體內。目前沒有提示藥物相關危險性的人體資料。如果在懷孕期間使用本藥，或患者在使用本藥期間懷孕，應告知患者本藥對胎兒造成傷害的可能性。

未知本藥適應症患者族群之重大出生後缺陷及流產的背景風險機率。

#### 數據

##### 動物數據

目前尚未針對KEYTRUDA進行過評估其對生殖及胎兒發育之影響的動物生殖研究，但曾評估過其對生殖的影響。PD-1/PD-L1路徑的主要功能為維持母體對胎兒的免疫耐受性，從而維持妊娠狀態。鼠科動物懷孕模型試驗顯示，阻斷PD-L1傳訊作用會破壞母體對胎兒的耐受性，從而導致胎兒流失增加；因此，在懷孕期間授予KEYTRUDA的潛在風險應包含流產率或死產率升高。根據文獻中的報告，在這些動物的子代中皆未出現任何與阻斷PD-L1傳訊作用相關的畸形案例；不過，在PD-1基因剔除小鼠中有發生免疫媒介性疾患的案例。

從其作用機制來看，胎兒曝露於pembrolizumab可能會升高發生免疫媒介性疾患或發生正常免疫反應改變的風險。

### 8.2 哺乳

#### 風險摘要

目前並不確知KEYTRUDA是否會分泌進入人類的乳汁。目前尚未進行過任何評估KEYTRUDA對乳汁生成作用之影響或其於乳汁中之出現情形的研究。由於許多藥物都會分泌進入人類的乳汁，因此應囑咐女性患者在使用KEYTRUDA治療期間要停止餵哺母乳。

### 8.3 具生育能力的女性與男性

#### 避孕

根據其作用機制，對孕婦授予KEYTRUDA可能會造成胎兒傷害[參見警語及注意事項(5.9)與特殊族群之使用(8.1)]。應囑咐具生育能力的女性患者，在使用KEYTRUDA治療期間採取高度有效的避孕措施，在使用最後一劑pembrolizumab之後亦應繼續避孕至少4個月。

### 8.4 兒童之使用

KEYTRUDA用於兒童病患的安全性及有效性尚未確立。

### 8.5 老年人之使用

在1012位使用KEYTRUDA治療的患者中，有41%為65歲(含)以上。在老年病患與較年輕的患者之間，並未發現任何安全性或療效方面的整體性差異。

### 8.6 腎功能不全

根據族群藥物動力學分析的結果，對腎功能不全的患者，並不須調整劑量[參見臨床藥理學(12.3)]。

### 8.7 肝功能不全

根據族群藥物動力學分析的結果，對輕度肝功能不全[總膽紅素(TB)低於或等於ULN且AST高於ULN，或TB高於1至1.5倍ULN，合併任何AST檢測值]的患者，並不須調整劑量。目前尚未對中度(TB高於1.5至3倍ULN，合併任何AST檢測值)或重度(TB高於3倍ULN，合併任何AST檢測值)肝功能不全的患者進行過KEYTRUDA的研究[參見臨床藥理學(12.3)]。

## 10 過量

目前並無任何KEYTRUDA使用過量的資訊。

## 11 性狀說明

Pembrolizumab是一種源自人類的單株抗體，可阻斷PD-1與其配體(PD-L1與PD-L2)之間的交互作用。Pembrolizumab是一種IgG4<sub>k</sub>免疫球蛋白，分子量約為149 kDa。

KEYTRUDA為無菌、不含防腐劑、白色至灰白色的冷凍乾燥粉劑，盛裝於單次使用型小瓶中。每瓶藥物皆須經過泡製及稀釋，以供靜脈輸注使用。泡製後的溶液每2毫升含

有50毫克pembrolizumab，配方中並含有L-組胺酸(3.1毫克)、聚山梨醇酯80(0.4毫克)、蔗糖(140毫克)。可能含有用於將pH值調整成5.5的鹽酸/氫氧化鈉。

## 12 臨床藥理學

### 12.1 作用機制

PD-1配體(PD-L1與PD-L2)與T細胞上的PD-1受體結合會抑制T細胞增生作用及細胞毒素生成作用。在某些腫瘤中會出現PD-1配體增加的現象，而透過此路徑傳遞訊息則會抑制活性T細胞對腫瘤的免疫監視作用。Pembrolizumab是一種單株抗體，會與PD-1受體結合並阻斷其與PD-L1及PD-L2的交互作用，此交互作用會引發由PD-1路徑所媒介的免疫反應抑制(包括抗腫瘤免疫反應)作用。在同源小鼠腫瘤模型試驗中，阻斷PD-1的活性會降低腫瘤生長。

### 12.3 藥物動力學

曾針對1139位接受每2週一次1至10毫克/公斤或每3週一次2至10毫克/公斤之劑量治療的患者評估pembrolizumab的藥物動力學。根據族群藥物動力學分析的結果，平均廓清率(CL)[變異係數% (CV%)]為0.23升/天(41%)，平均半衰期( $t_{1/2}$ ) (CV%)為26天(43%)。以每3週一次的方式重複授予pembrolizumab之後，可於18週內達到穩定狀態濃度，全身蓄積率為2.1倍。在每3週一次2至10毫克/公斤的劑量範圍內，pembrolizumab的尖峰濃度( $C_{max}$ )、低谷濃度( $C_{min}$ )及穩定狀態血中濃度時間曲線下面積(AUC<sub>ss</sub>)都會以與劑量成比例的模式升高。

**特殊族群：**在族群藥物動力學分析中曾評估過各種共變數對pembrolizumab之藥物動力學的影響。Pembrolizumab的CL會隨體重增加而升高；依體重授予適當的劑量即可充分因應此項因素所造成的曝藥量差異。下列因素對pembrolizumab的CL並不會造成任何臨床上重要的影響：年齡(範圍：15-94歲)、性別、腎功能不全、輕度肝功能不全、以及腫瘤負荷。由於非白人病患方面的資料有限，因此無法評估種族的影響。

**腎功能不全：**在族群藥物動力學分析中曾針對輕度(eGFR 60至89毫升/分鐘/1.73米<sup>2</sup>；n=482)、中度(eGFR 30至59毫升/分鐘/1.73米<sup>2</sup>；n=106)或重度(eGFR 15至29毫升/分鐘/1.73米<sup>2</sup>；n=3)腎功能不全的患者和腎功能正常(eGFR高於或等於90毫升/分鐘/1.73米<sup>2</sup>；n=528)的患者進行比較，藉以評估腎功能不全對pembrolizumab之CL的影響。在腎功能不全的患者與腎功能正常的患者之間，在pembrolizumab的CL方面並未發現任何臨床上重要的差異[參見特殊族群之使用(8.6)]。

**肝功能不全：**在族群藥物動力學分析中曾針對輕度肝功能不全(TB低於或等於ULN且AST高於ULN，或TB介於1至1.5倍ULN之間，合併任何AST檢測值；n=132)的患者和肝功能正常(TB與AST皆低於或等於ULN；n=976)的患者進行比較，藉以評估肝功能不全對pembrolizumab之CL的影響。在輕度肝功能不全的患者與肝功能正常的患者之間，在pembrolizumab的CL方面並未發現任何臨床上重要的差異。目前尚未對中度(TB高於1.5至3倍ULN，合併任何AST檢測值)或重度(TB高於3倍ULN，合併任何AST檢測值)肝功能不全的患者進行過KEYTRUDA的研究[參見特殊族群之使用(8.7)]。

## 13 非臨床毒理學

### 13.1 致毒性、致突變性、生育力損害

目前尚未進行過任何評估pembrolizumab是否具致癌性或基因毒性的研究。

目前尚未對pembrolizumab進行過生育力研究。在以猴子進行的1個月及6個月重複投藥毒理學研究中，雄性與雌性生殖器官皆未受到明顯的影響；不過，在這些研究中，大部份的動物都尚未達到性成熟的階段。

### 13.2 動物毒理學及/或藥理學

在動物模型試驗中，抑制PD-1訊息傳遞作用會導致感染發生率升高及發炎反應增強。和野生型對照組相比較，感染結核分枝桿菌(M. tuberculosis)之PD-1基因剔除小鼠的存活率有明顯降低的現象，此現象和這些動物中的細菌增生作用升高及發炎反應增強有關。PD-1基因剔除小鼠在感染淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒(LCMV)之後也有存活率降低的現象。對自然發生慢性B型肝炎感染症的黑猩猩授予pembrolizumab之後，每4隻動物就有2隻會出現血清ALT、AST及GGT濃度明顯升高的現象，且此現象在停用pembrolizumab之後會持續存在至少1個月。

## 14 臨床研究

曾以試驗2，一個多中心、隨機分組、對照性的試驗，評估KEYTRUDA的療效。主要的病患納入條件為無法以手術切除或轉移性黑色素瘤，對兩劑或更多劑ipilimumab(3毫克/公斤或更高的劑量)及BRAF或MEK抑制劑(若呈BRAF V600突變陽性)的治療無效；以及在授予最後一劑ipilimumab後24週內出現疾病惡化的現象。這項試驗排除了下列患者：患有自體免疫疾病；患有必須進行免疫抑制治療的疾病；以及曾在使用ipilimumab治療時出現嚴重的免疫媒介性不良反應，定義為任何第4級不良反應，或須使用皮質類固醇(高於10毫克/天的prednisone或等效的藥物)治療12週以上的第3級不良反應。患者經隨機分組(1:1:1)後分別接受每3週一次2毫克/公斤(n=180)或10毫克/公斤(n=181)之KEYTRUDA、或化學藥物(n=179，包含dacarbazine、temozolomide、carboplatin、paclitaxel或carboplatin + paclitaxel)的治療，直到出現無法接受的毒性反應或疾病惡化為止，疾病惡化可為症狀上、或急須須緊急醫治的惡化、日常體能狀態(performance status)出現退步、或經4到6週重複影像確認的惡化。腫瘤狀態評估的時間點為第12週，

之後每6週一次至第48週，之後每12週一次。接受化學治療的患者在第一次表訂疾病評估(第12週)之後，經獨立單位確認為疾病惡化，可在雙盲方式下交叉轉換為接受每3週一次2毫克/公斤或10毫克/公斤的KEYTRUDA。

各治療組間患者特性與基礎期疾病特性相當。在所收錄的540位患者中，年齡中位數為62歲(43%為65歲(含)以上)；61%男性；98%白人；45%患者的ECOG日常體能狀態為1。疾病特徵包括BRAF V600突變(23%)、乳酸脫氫酶升高(40%)、M1c (82%)、先前曾使用兩種(含)以上的療法治療後期或轉移性疾病(73%)。

主要療效指標為整合放射及腫瘤審核小組(Integrated Radiology and Oncology Assessment；IRO)依據實體腫瘤反應評估標準(RECIST 1.1)進行獨立評估的無惡化存活期(progression free survival; PFS)和整體存活率(overall survival; OS)。次要療效指標為試驗主持人根據RECIST 1.1進行評估的PFS、整體療效反應率(overall response rate; ORR)及療效反應持續時間。表3為重點療效指標評估摘要，PFS之Kaplan-Meier曲線如圖1所示。在PFS分析時，OS資料尚未成熟。未排除交叉治療之可能影響作校正的前期OS分析結果顯示，KEYTRUDA組和化學治療組間沒有統計上差異。隨機分配至化學治療組的患者中，有48%交叉轉換以KEYTRUDA做後續治療。

表3: 試驗2中無法以手術切除或轉移性黑色素瘤患者對每3週一次2毫克/公斤或10毫克/公斤KEYTRUDA治療的反應

療效評估指標	KEYTRUDA 每3週一次2毫克/ 公斤 n=180	KEYTRUDA 每3週一次10毫克/ 公斤 n=181	化學治療 n=179
<b>依IRO*評定之PFS</b>			
個案數(%)	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
風險比† (95%信賴區間)	0.57 (0.45, 0.73)	0.50 (0.39, 0.64)	---
p-值‡	<0.0001	<0.0001	---
中位數(月)(95%信賴區間)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
<b>依INV†評定之PFS</b>			
個案數(%)	122 (68%)	112 (62%)	157 (88%)
風險比† (95%信賴區間)	0.49 (0.38, 0.62)	0.41 (0.32, 0.52)	---
p-值‡	<0.0001	<0.0001	---
中位數(月)(95%信賴區間)	3.7 (2.9, 5.4)	5.4 (3.8, 6.8)	2.6 (2.4, 2.8)
<b>依IRO*評定之最佳整體反應</b>			
ORR % (95%信賴區間)	21% (15, 28)	25% (19, 32)	4% (2, 9)
完全反應%	2%	3%	0%
部分反應%	19%	23%	4%
<b>依IRO*評定之反應持續時間*</b>			
中位數(月) (範圍)	尚未達到 (1.4+, 11.5+)	尚未達到 (1.2+, 11.1+)	8.5 (1.6+, 9.5)
持續進行比率%	87%	80%	63%

\* IRO = 獨立放射審核小組加上腫瘤醫師以RECIST 1.1評估

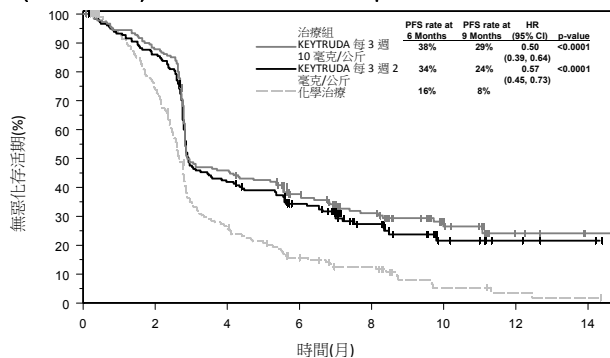
† 風險比(pembrolizumab與化學治療比較)依照分層Cox比例風險模式

‡ 依照分層時序檢驗法(stratified Log rank test)

† INV = 計畫主持人以RECIST 1.1評估

\* 包含在基礎期經獨立放射審核小組評估為未罹患可偵測疾病的患者

圖1: 試驗2中(意圖治療群體)各治療組無惡化存活期之Kaplan-Meier曲線



處於風險中人數

KEYTRUDA 10 毫克/公斤:	181	158	82	55	39	15	5	1
KEYTRUDA 2 毫克/公斤:	180	153	74	53	26	9	4	2
化學治療	179	128	43	22	15	4	2	1

另以試驗1，一個多中心、開放性、隨機分組(1:1)、劑量比較性、活動性評估群組，評估KEYTRUDA的療效。主要的病患納入排除條件及停止治療條件與試驗2相似。患者經隨機分組後分別接受每3週一次2毫克/公斤(n=89)或10毫克/公斤(n=84)KEYTRUDA的治療，每12週進行一次腫瘤狀態評估。主要的療效評估指標為由盲性獨立中央審查委員會依據RECIST 1.1進行評估的ORR，以及療效反應持續時間。

在所收錄的173位患者中，年齡中位數為61歲(36%為65歲(含)以上)；60%為男性；97%為白人；分別有66%及34%患者的ECOG日常體能狀態為0和1。疾病特徵包括BRAF V600突變(17%)、乳酸脫氫酶升高(39%)、M1c (82%)、腦轉移(9%)、以及先前曾使用兩種(含)以上的療法治療後期或轉移性疾病(73%)。

使用2毫克/公斤劑量組中的ORR為24% (95%信賴區間: 15, 34)，其中有1位患者達到完全療效反應，有20位患者達到部份療效反應。在這21位達到客觀療效反應的患者中，有3位(14%)在開始出現療效反應的2.8、2.9及8.2個月後出現疾病惡化的現象。其餘18位患者(86%)都出現持續性的療效反應，持續時間的範圍為1.4+至8.5+個月，其中有8位患者的持續性療效反應達到6個月(含)以上。另有一位患者在第一次腫瘤評估時出現兩處新的無症狀病灶，但整體腫瘤負荷同時降低了75%；繼續使用KEYTRUDA之後，這種腫瘤負荷降低的現象持續了5+個月之久。

罹患及未罹患BRAF V600突變陽性黑色素瘤的患者都可達到客觀的療效反應。在10毫克/公斤組中也觀察到類似的ORR結果。

## 16 包裝規格/儲存與操作

KEYTRUDA為盒裝，每盒裝有一支50毫克單次使用型小瓶。請將小瓶存放於2°C至8°C (36°F至46°F)的冷藏環境。

## 17 病患諮詢須知

請囑咐患者詳細閱讀核准的病患仿單與用藥指南。

- ◆ 請告知患者發生可能須使用皮質類固醇治療並中斷使用或永久停用KEYTRUDA之免疫媒介性不良反應的風險，包括：
  - 肺炎：應囑咐患者，如果出現新的咳嗽症狀或原有咳嗽症狀惡化、胸痛或呼吸短促症狀，應立即與他們的醫療照護人員聯絡[參見警語及注意事項(5.2)]。
  - 結腸炎：應囑咐患者，如果出現腹瀉或嚴重腹痛的現象，應立即與他們的醫療照護人員聯絡[參見警語及注意事項(5.3)]。
  - 肝炎：應囑咐患者，如果出現黃疸、嚴重噁心或嘔吐、或容易瘀傷或出血的現象，應立即與他們的醫療照護人員聯絡[參見警語及注意事項(5.4)]。
  - 腦下垂體炎：應囑咐患者，如果出現持續不退或異常的頭痛、四肢虛弱、頭暈或昏厥、或視覺改變的現象，應立即與他們的醫療照護人員聯絡[參見警語及注意事項(5.5)]。
  - 甲狀腺機能亢進與甲狀腺機能低下：應囑咐患者，如果出現甲狀腺機能亢進或甲狀腺機能低下的徵兆或症狀，應立即與他們的醫療照護人員聯絡[參見警語及注意事項(5.5)]。
  - 第一型糖尿病：應囑咐患者，如果出現第一型糖尿病的徵兆或症狀，應立即與他們的醫療照護人員聯絡[參見警語及注意事項(5.5)]。
  - 腎炎：應囑咐患者，如果出現腎炎的徵兆或症狀，應立即與他們的醫療照護人員聯絡[參見警語及注意事項(5.6)]。
- ◆ 告知患者有關發生輸注相關反應的風險，應囑咐患者，如果出現輸注相關反應的徵兆或症狀，應立即與他們的醫療照護人員聯絡[參見警語及注意事項(5.8)]。
- ◆ 應告知患者按時回診接受血液檢查及其他實驗室檢驗的重要性[參見警語及注意事項(5.4, 5.5, 5.6)]。
- ◆ 應告知女性患者KEYTRUDA對胎兒造成傷害的可能性。應囑咐具生育能力的女性患者，在使用KEYTRUDA治療期間應採取高度有效的避孕措施，在使用最後一劑KEYTRUDA之後亦應繼續避孕4個月[參見警語及注意事項(5.9)]及特殊族群之使用(8.1, 8.3)]。
- ◆ 應囑咐哺乳母親在使用KEYTRUDA治療期間與使用最後一劑KEYTRUDA之後4個月內不要餵哺母乳[參見特殊族群之使用(8.2)]。

製造廠：Schering-Plough (Brinny) Company

廠址：Brinny, Innishannon, County Cork, Ireland

包裝廠：Schering-Plough Labo N.V.

廠址：Industriepark 30 B-2220, Heist-op-den-Berg, Belgium

藥商：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

地址：台北市信義路五段106號14樓