

# 吉舒達®注射劑 Keytruda® injection (pembrolizumab)

S-CCDS-MK3475-IV-042018  
MK3475-TWN-2018-017881  
uspi-mk3475-iv-1707-r012

本藥限由醫師使用  
衛部菌疫輸字第001025號

## 1 適應症

### 1.1 黑色素細胞瘤

治療無法切除或轉移性黑色素瘤患者[參見臨床研究(12.1)]。

### 1.2 非小細胞肺癌

單獨使用，用於第一線治療經確效之試驗檢測出腫瘤高度表現PD-L1 (tumor proportion score (TPS) ≥ 50%)的轉移非小細胞肺癌患者，患者不具有EGFR或ALK腫瘤基因異常者[參見臨床研究(12.2)]。

單獨使用，治療接受含鉑化學治療後疾病惡化且經確效之試驗檢測出腫瘤表現PD-L1 (tumor proportion score ≥ 1%)的晚期非小細胞肺癌患者，患者若具有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[參見臨床研究(12.2)]。

與pemetrexed及carboplatin併用，做為轉移性，不具有EGFR或ALK腫瘤基因異常之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物[參見臨床研究(12.2)]。此適應症是以腫瘤療效反應率與無惡化存活期為基礎加速核准。此適應症的後續審查核准可能要視療效確認試驗中之臨床效益的確認結果與陳述內容而定，此適應症仍須執行確證性試驗以證明其臨床效益。

### 1.3 典型何杰金氏淋巴瘤

治療罹患頑固性或先前至少已接受三種治療仍復發之典型何杰金氏淋巴瘤的患者[參見臨床研究(12.3)]。

此適應症是以腫瘤療效反應率與療效反應持久性為基礎加速核准，此適應症仍須執行確證性試驗以證明其臨床效益。

### 1.4 頭頸部鱗狀細胞癌

治療在使用含鉑化學治療期間或治療後出現疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)的患者[參見臨床研究(12.4)]。

本項適應症係依據腫瘤整體反應率及治療反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確證性試驗以證明其臨床效益。

### 1.5 泌尿道上皮癌

治療接受含鉑化學治療期間或治療後出現疾病惡化現象的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌患者[參見臨床研究(12.5)]。

治療不適合接受含cisplatin化學療法的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌患者[參見臨床研究(12.5)]。此適應症係依據腫瘤整體反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確證性試驗以證明其臨床效益。

### 1.6 胃癌

治療患有復發性局部晚期或轉移性胃腺癌或胃食道接合部腺癌，經確效性試驗檢測出腫瘤有PD-L1表現(綜合陽性分數[Combined Positive Score, CPS]≥1)，且先前曾在服用兩種(含)以上之療法(包括含有fluoropyrimidine及含鉑化學療法，以及HER2/neu標靶療法[如果適合])治療時或治療後出現疾病惡化現象的患者[參見臨床研究(12.6)]。

此適應症係依據腫瘤整體反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確證性試驗以證明其臨床效益。

## 2 用法用量

### 2.1 選擇病患(單獨用於治療NSCLC及胃癌時)

應依據是否出現陽性PD-L1表現來選擇適合單獨使用KEYTRUDA做為治療藥物之轉移非小細胞肺癌(NSCLC)患者[參見臨床研究(12.2)]。

應依據是否出現陽性PD-L1表現來選擇適合單獨使用KEYTRUDA做為治療藥物之轉移性胃癌患者[參見臨床研究(12.6)]。如果在備存的胃癌樣本中未檢出PD-L1表現，則應評估採集腫瘤切片樣本進行PD-L1檢驗的可行性。

### 2.2 黑色素瘤的建議劑量

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[參見臨床研究(12.1)]。

### 2.3 非小細胞肺癌的建議劑量

KEYTRUDA的給藥方式為每3週一次，每次以靜脈輸注30分鐘，若出現疾病惡化或發生無法接受之毒性反應、或24個月沒有出現疾病惡化則予以停藥[參見臨床研究(12.2)]。

其建議劑量為：

- 過去未接受過治療的非小細胞肺癌患者單獨使用建議劑量為200毫克
- 與pemetrexed及carboplatin併用治療非鱗狀非小細胞肺癌患者建議劑量為200毫克。
- 過去接受過治療的非小細胞肺癌患者單獨使用建議劑量為2毫克/公斤

將KEYTRUDA與pemetrexed及carboplatin併用時，應先投予KEYTRUDA。亦請參見pemetrexed與carboplatin的仿單說明。

### 2.4 典型何杰金氏淋巴瘤的建議劑量

KEYTRUDA的建議劑量為200毫克，每3週一次，每次以靜脈輸注30分鐘，若出現疾病惡化或發生無法接受之毒性反應、或24個月沒有出現疾病惡化則予以停藥[參見臨床研究(12.3)]。

### 2.5 頭頸癌的建議劑量

KEYTRUDA的建議劑量為200毫克，每3週一次，每次以靜脈輸注30分鐘，若出現疾病惡化、發生無法接受之毒性反應或24個月沒有出現疾病惡化則予以停藥[參見臨床研究(12.4)]。

### 2.6 泌尿道上皮癌的建議劑量

KEYTRUDA的建議劑量為200毫克，每3週一次，每次以靜脈輸注30分鐘，若出現

疾病惡化或發生無法接受的毒性反應、或24個月沒有出現疾病惡化則予以停藥[參見臨床研究(12.5)]。

### 2.7 胃癌的建議劑量

KEYTRUDA的建議劑量為200毫克，每3週一次，每次以靜脈輸注30分鐘，若出現疾病惡化，發生無法接受之毒性反應或24個月沒有出現疾病惡化則予以停藥[參見臨床研究(12.6)]。

### 2.8 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)]
- 典型何杰金氏淋巴瘤患者發生第4級血液學毒性
- 第2級腎炎[參見警語及注意事項(5.6)]
- 第3級嚴重皮膚反應或疑似史蒂文生-強生症候群(Stevens-Johnson syndrome; SJS)或毒性表皮溶解壞死症(toxic epidermal necrolysis; TEN)[參見警語及注意事項(5.7)]
- 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
- 任何其他的第2級或第3級治療相關不良反應，依據反應的嚴重程度及類型[參見警語及注意事項(5.8)]

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(除了經使用荷爾蒙補充治療得到控制的內分泌病變患者或典型何杰金氏淋巴瘤患者發生之血液學毒性)
- 第3或4級肺炎或復發(recurrent)第2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)]
- 第4級嚴重皮膚反應或確診之SJS或TEN[參見警語及注意事項(5.7)]
- 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級心肌炎、腦炎或Guillain-Barré症候群[參見警語及注意事項(5.8)]
- 第3或4級輸注相關反應[參見警語及注意事項(5.9)]
- 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(除了經使用荷爾蒙補充治療得到控制的內分泌病變患者)，且未能於投予最後一劑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(5.8)]

## 2.9 製備

- 投藥前應先目視檢查溶液是否有微粒異物或變色的現象。KEYTRUDA應為澄清至略帶乳白色光彩的無色至淡黃色溶液。如果觀察到外來的微粒異物，則應將此藥瓶丟棄不用。
- 靜脈投藥前，先將KEYTRUDA注射液稀釋。
- 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。

### 稀釋後之溶液的存放

本品不含任何防腐劑。

稀釋後的KEYTRUDA溶液可存放於：

- 室溫環境不可超過6小時。這包括於室溫下，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：100毫克/4毫升 (25毫克/毫升)單次劑量小瓶裝溶液。

## 4 禁忌

無。

## 5 警語及注意事項

病患在接受KEYTRUDA治療後可能會出現免疫媒介性不良反應，包含嚴重或致死性的案例。治療過程或停止治療後皆有可能發生免疫媒介性不良反應。

### 5.1 合併感染B型或C型肝炎患者

本藥品黑色素瘤及非小細胞肺癌之臨床試驗皆排除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)

KEYTRUDA可能會造成免疫媒介性肺炎，包括死亡案例。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)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(2-72.8)及不良反應(6.1)]。

2799位接受KEYTRUDA治療的患者有94位(3.4%)發生肺炎，包括第1級(0.8%)、第2級(1.3%)、第3級(0.9%)、第4級(0.3%)和第5級(0.1%)的肺炎。開始發生肺炎的中位時間為3.3個月(範圍：2天至19.3個月)，中位持續時間為1.5個月(範圍：1天至

17.2+個月)。這94位患者中有63位(67%)接受全身性作用類固醇治療，其中有50位接受高劑量類固醇治療，中位持續時間為8天(範圍：1天至10.1個月)，之後再逐步降低劑量。先前曾接受過胸部放射治療之患者中的肺炎發生率(6.9%)高於先前未曾接受胸部放射治療的患者(2.9%)。有36位(1.3%)患者因發生肺炎而須停止使用KEYTRUDA。這94位患者中有55位(59%)的肺炎消退。

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

KEYTRUDA可能會造成免疫媒介性結腸炎。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(2.8)及不良反應(6.1)]。

2799位接受KEYTRUDA治療的患者有48位(1.7%)發生結腸炎，包括第2級(0.4%)、第3級(1.1%)和第4級(<0.1%)的結腸炎。開始發生結腸炎的中位時間為3.5個月(範圍：10天至16.2個月)，中位持續時間為1.3個月(範圍：1天至8.7+個月)。這48位患者中有33位(69%)接受全身性作用類固醇治療，其中有27位接受高劑量類固醇治療，中位持續時間為7天(範圍：1天至5.3個月)，之後再逐步降低劑量。有15位(0.5%)患者因發生結腸炎而須停止使用KEYTRUDA。這48位患者中有41位(85%)的結腸炎消退。

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

KEYTRUDA可能會造成免疫媒介性肝炎。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，並依據肝臟酵素升高的嚴重程度，暫時停用或停止使用KEYTRUDA [參見用法用量(2.8)及不良反應(6.1)]。

2799位接受KEYTRUDA治療的患者有19位(0.7%)發生肝炎，包括第2級(0.1%)、第3級(0.4%)和第4級(<0.1%)的肝炎。開始發生肝炎的中位時間為1.3個月(範圍：8天至21.4個月)，中位持續時間為1.8個月(範圍：8天至20.9+個月)。這19位患者中有13位(68%)接受全身性作用類固醇治療，其中有12位接受高劑量類固醇治療，中位持續時間為5天(範圍：1天至26天)，之後再逐步降低劑量。有6位(0.2%)患者因發生肝炎而須停止使用KEYTRUDA。這19位患者中有15位(79%)的肝炎消退。

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

#### 腦下垂體炎(Hypophysitis)

KEYTRUDA可能會造成腦下垂體炎。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補充治療。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(2.8)及不良反應(6.1)]。

2799位接受KEYTRUDA治療的患者有17位(0.6%)發生腦下垂體炎，包括第2級(0.2%)、第3級(0.3%)和第4級(<0.1%)的腦下垂體炎。開始發生腦下垂體炎的中位時間為3.7個月(範圍：1天至11.9個月)，中位持續時間為4.7個月(範圍：8+天至12.7+個月)。這17位患者中有16位(94%)接受全身性作用類固醇治療，其中有6位接受高劑量類固醇治療。有4位(0.1%)患者因發生腦下垂體炎而停止使用KEYTRUDA。這17位患者中有7位(41%)的腦下垂體炎消退。

#### 甲狀腺病變(Thyroid Disorders)

KEYTRUDA可能會造成甲狀腺失調，包括甲狀腺機能亢進、甲狀腺機能低下及甲狀腺炎。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。

發生甲狀腺機能低下時可投予荷爾蒙補充治療，發生甲狀腺機能亢進時可適當投予thionamides與β-blockers治療。發生重度(第3級)或危及生命(第4級)的甲狀腺機能亢進時，應暫時停用或停止使用KEYTRUDA [參見用法用量(2.8)及不良反應(6.1)]。

2799位接受KEYTRUDA治療的患者有96位(3.4%)發生甲狀腺機能亢進，包括第2級(0.8%)和第3級(0.1%)的甲狀腺機能亢進。開始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2.1個月(範圍：3天至15.0+個月)。有2位(<0.1%)患者因發生甲狀腺機能亢進而停止使用KEYTRUDA。這96位患者中有71位(74%)的甲狀腺機能亢進消退。

2799位接受KEYTRUDA治療的患者有237位(8.5%)發生甲狀腺機能低下，包括第2級(6.2%)和第3級(0.1%)的甲狀腺機能低下。開始發生甲狀腺機能低下的中位時間為3.5個月(範圍：1天至18.9個月)，中位持續時間並未達到(範圍：2天至27.7+個月)。有1位(<0.1%)患者因發生甲狀腺機能低下而停止使用KEYTRUDA。這237位患者中有48位(20%)的甲狀腺機能低下消退。

接受KEYTRUDA治療的患者中，192位頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)的患者具有較高的機率(28位,15%)出現新的甲狀腺機能低下症狀或原有甲狀腺機能低下症狀惡化等現象，包括第3級(0.5%)的甲狀腺機能低下。在這28位患者中，15位沒有甲狀腺機能低下的病史。

2799位接受KEYTRUDA治療的患者有16位(0.6%)發生甲狀腺炎，包括第2級(0.3%)甲狀腺炎。開始發生甲狀腺炎的中位時間為1.2個月(範圍：0.5個月至3.5個月)。

#### 第1型糖尿病(Type 1 Diabetes mellitus)

KEYTRUDA可能會造成第1型糖尿病，包括糖尿病酮酸中毒。2799位接受KEYTRUDA治療的患者有6位(0.2%)發生第1型糖尿病，包括糖尿病酮酸中毒。應監測患者是否出現高血糖或糖尿病的其他徵兆與症狀。發生第1型糖尿病時，應投予胰島素。對發生嚴重高血糖的患者，應暫時停用KEYTRUDA並投予抗高血糖藥物治療 [參見用法用量(2.8)及不良反應(6.1)]。

### 5.6 免疫媒介性腎炎與腎功能不全(Immune-Mediated Nephritis and Renal Dysfunction)

KEYTRUDA可能會造成免疫媒介性腎炎。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)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(2.7)及不良反應(6.1)]。

2799位接受KEYTRUDA治療的患者有9位(0.3%)發生腎炎，包括第2級(0.1%)、第3級(0.1%)和第4級(<0.1%)的腎炎。開始發生腎炎的中位時間為5.1個月(範圍：12天至12.8個月)，中位持續時間為3.3個月(範圍：12天至8.9+個月)。這9位患者中有8位(89%)接受全身性作用類固醇治療，其中有7位接受高劑量類固醇治療，中位持續時間為15天(範圍：3天至4個月)，之後再逐步降低劑量。有3位(0.1%)患者因發生腎炎

而停止使用KEYTRUDA。這9位患者中有5位(56%)的腎炎消退。

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

可能發生免疫媒介性皮膚疹，包含SJS、TEN(有些為死亡案例)、剝落性皮膚炎以及大疱性類天皰瘡。疑似發生嚴重皮膚反應時，應進行監控並排除其他導因。依據不良反應的嚴重程度，停止或暫時停用KEYTRUDA併投予皮質類固醇。

如果出現SJS或TEN的徵兆或症狀，即停用KEYTRUDA，併轉介至專門科室進行評估及治療。一旦確診為SJS或TEN，即永久停用KEYTRUDA [參見用法用量(2.8)]。

### 5.8 其他免疫媒介性不良反應(Other Immune-Mediated Adverse Reactions)

KEYTRUDA可能會造成其他臨床上重要的免疫媒介性不良反應。免疫媒介性不良反應可影響多種身體系統同時發生。

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及投予皮質類固醇。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。根據有限的臨床研究資料，對發生免疫相關不良反應且使用皮質類固醇仍無法獲得控制的患者，可考慮投予其他的全身性免疫抑制劑。當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)以下時，即可重新開始使用KEYTRUDA。如果出現任何再度發生的第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(2.8)及不良反應(6.1)]。

在2799位接受KEYTRUDA治療的患者中，發生率在1%以下(除非另標示)之具臨床意義的免疫媒介性不良反應：關節炎(1.5%)、葡萄膜炎、肌炎、Guillain-Barré症候群、肌無力症、血管炎、胰臟炎、溶血性貧血、類肉瘤病、腦炎以及一位腦實質有發炎病灶的患者發生局部癱瘓。此外，在包含典型何杰金氏淋巴瘤的其他臨床試驗中及上市後使用，曾有脊髓炎和心肌炎的通報案例。

這些免疫媒介性不良反應案例中，有些嚴重的案例通報於臨床試驗或上市使用後。接受KEYTRUDA治療的患者曾發生實質器官移植排斥的案例。接受KEYTRUDA治療可能增高接受實質器官移植者排斥反應的風險。對於這些病患，應考慮接受KEYTRUDA治療的效益相對於器官排斥的可能風險。

### 5.9 輸注相關反應(Infusion-Related Reactions)

KEYTRUDA可能會造成重度或危及生命的輸注相關反應。2799位接受KEYTRUDA治療的患者有6位(0.2%)通報發生包括過敏及全身性過敏的重度或危及生命的輸注相關反應。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、低血氧症及發燒。一旦發生重度(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(2.8)]。

### 5.10 接受異體造血幹細胞移植之併發症(complications of allogeneic HSCT)

#### KEYTRUDA治療前接受異體造血幹細胞移植

在過去曾接受過異體造血幹細胞移植(HSCT)的病患中，曾在接受KEYTRUDA治療後發生移植植物對抗宿主疾病(GVHD)的案例，包含致死性GVHD。病患若曾在接受移植後發生GVHD，則會增加其在接受KEYTRUDA治療後發生GVHD的風險。對於這些曾接受過異體HSCT的病患，應考慮接受KEYTRUDA治療的效益相對於GVHD的可能風險。

#### KEYTRUDA治療後接受異體造血幹細胞移植

包括死亡案例的免疫媒介性併發症曾發生於接受KEYTRUDA治療後進行異體造血幹細胞移植(HSCT)的患者。23位罹患典型何杰金氏淋巴瘤的患者，在任一試驗中接受KEYTRUDA治療後進行異體造血幹細胞移植，有6位(26%)發生移植植物對抗宿主疾病(GVHD)，其中一位為死亡案例，及2位(9%)在進行減強度前置治療後發生嚴重的肝靜脈栓塞症(VOD)，其中一位為死亡案例。致死性超急性GVHD案例也發生於接受異體造血幹細胞移植前使用PD-1受體阻斷抗體的淋巴瘤患者。這些併發症可能發生於PD-1阻斷劑和異體造血幹細胞移植間的交互干擾治療。應嚴密監測病患是否發生移植相關併發症的早期徵兆，例如超急性GVHD、嚴重的超急性GVHD(第3至4級)、須使用類固醇的發熱綜合症、肝靜脈栓塞症、及其他免疫媒介性不良反應，並立即處置。

### 5.11 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KEYTRUDA會使其死亡率上升。

在兩個針對多發性骨髓瘤病人的隨機臨床試驗中，使用KEYTRUDA與thalidomide衍生物和dexamethasone併用(PD-1或PD-L1抑制劑未核准此種併用方式)會增加死亡率。PD-1或PD-L1抑制劑性抗體併用thalidomide衍生物和dexamethasone不建議於非對照性臨床試驗之外用於治療多發性骨髓瘤病人。

### 5.12 胚胎胎毒性(Embryofetal Toxicity)

根據其作用機制，對孕婦投予KEYTRUDA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品，或患者在使用本品期間懷孕，應告知患者本品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(7.1、7.3)]。

### 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)]
- 免疫媒介性皮膚不良反應 [參見警語及注意事項(5.7)]
- 其他免疫媒介性不良反應 [參見警語及注意事項(5.8)]
- 輸注相關反應 [參見警語及注意事項(5.9)]

在警語及注意事項段中所陳述的資料乃是反映三項隨機、開放性、活性藥物對照臨床試驗(KEYNOTE-002, KEYNOTE-006及KEYNOTE-010),共收錄912位患有黑色素瘤的患者及682位非小細胞肺癌患者)與一項單臂試驗(KEYNOTE-001),共收錄655位黑色素瘤患者及550位非小細胞肺癌患者)中的2799位患者使用KEYTRUDA的結果。此外，這些資料亦反映一項非隨機、開放性、多族群研究(KEYNOTE-012)中的

192位頭頸癌患者使用KEYTRUDA及兩項非隨機、開放性研究(KEYNOTE-013及KEYNOTE-087)中的241位典型何杰金氏淋巴瘤患者使用KEYTRUDA的結果及上市後使用經驗。在所有的研究中，KEYTRUDA的授予劑量分別為每3週靜脈輸注一次2毫克/公斤、每2週靜脈輸注一次10毫克/公斤、每3週靜脈輸注一次10毫克/公斤或每3週靜脈輸注一次200mg。在所有2799位患者中，41%的患者使用KEYTRUDA至少6個月且有21%的患者使用KEYTRUDA至少12個月。

### 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。

此段落所陳述的資料乃是源自五項隨機、開放性、活性藥物對照臨床試驗(KEYNOTE-002, KEYNOTE-006, KEYNOTE-010, KEYNOTE-021及KEYNOTE-045)，這些試驗共收錄912位患有黑色素瘤的患者，741位非小細胞肺癌患者與542位泌尿道上皮癌患者接受KEYTRUDA治療，以及四項非隨機、開放性試驗(KEYNOTE-012, KEYNOTE-087, KEYNOTE-052及KEYNOTE-059)，收錄192位頭頸癌患者、210位典型何杰金氏淋巴瘤患者、370位泌尿道上皮癌患者與259位胃癌患者接受KEYTRUDA治療。在這些試驗中，KEYTRUDA的授予劑量分別為每3週一次2毫克/公斤、每3週一次200毫克或每2或3週一次10毫克/公斤。

#### 黑色素瘤

##### 未曾使用ipilimumab治療的黑色素瘤

試驗KEYNOTE-006曾針對患有無法切除或轉移性黑色素瘤、先前未曾使用ipilimumab治療、且先前曾使用不超過1種全身性療法患者評估使用KEYTRUDA治療的安全性。試驗KEYNOTE-006是一項多中心、開放性、活性藥物對照試驗，患者於隨機分組(1:1)後分別接受KEYTRUDA每2週一次10毫克/公斤(n=278)或KEYTRUDA每3週一次10毫克/公斤(n=277)的治療，直到出現疾病惡化的現象或無法接受的毒性反應為止，或是接受ipilimumab每3週一次3毫克/公斤的治療(共授予4劑，除非因出現疾病惡化的現象或無法接受的毒性反應而提早停藥)(n=256) [參見臨床研究(12.1)]。患有自體免疫疾病、患有必須使用全身性皮質類固醇或其他免疫抑制藥物治療之疾病、有間質性肺病之病史、或患有必須治療之活動性感染症(包括人類免疫缺陷病毒(HIV)、B型或C型肝炎)的患者都被排除於試驗之外。

KEYTRUDA的中位曝藥時間為5.6個月(範圍：1天至11.0個月)，且兩個治療組大致相同。接受KEYTRUDA每2週一次10毫克/公斤或KEYTRUDA每3週一次10毫克/公斤治療的患者分別有51%與46%的治療時間≥6個月。兩個治療組中皆無任何患者的治療時間超過1年。

研究對象的特性為：年齡中位數為62歲(範圍：18至89歲)，60%男性，98%白人，32%在基礎期(baseline)時有乳酸脫氫酶(LDH)升高的現象，65%患有第M1c期疾病，9%有腦轉移病史，並有約36%先前曾使用全身性療法治療，包括BRAF抑制劑(15%)、化學治療(13%)與免疫療法(6%)。

在試驗KEYNOTE-006中，每2週一次與每3週一次之療程中的不良反應概況大致相當，合併分析兩個KEYTRUDA治療組(n=555)的安全性結果顯示：有9%的患者因發生不良反應而永久停用KEYTRUDA。造成超過1位患者停用KEYTRUDA的不良反應包括結腸炎(1.4%)、自體免疫性肝炎(0.7%)、過敏反應(0.4%)、多發性神經病變(0.4%)、以及心臟衰竭(0.4%)。有21%的患者因發生不良反應而中斷使用KEYTRUDA；最常見(≥1%)的原因為腹瀉(2.5%)。最常見的不良反應(有至少20%的患者通報)為疲倦與腹瀉。在接受KEYTRUDA治療的患者中之特定不良反應與實驗室檢驗異常的發生率分別摘列於表1和表2。

表1：在接受KEYTRUDA治療的患者中，發生率≥10%的特定\*不良反應(試驗KEYNOTE-006)

不良反應	KEYTRUDA 每2週或每3週一次 10毫克/公斤 n=555		Ipilimumab n=256	
	所有等級 <sup>†</sup> (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
<b>全身性疾患與投藥部位症狀</b>				
疲倦	28	0.9	28	3.1
<b>皮膚與皮下組織異常</b>				
皮疹 <sup>‡</sup>	24	0.2	23	1.2
白斑 <sup>§</sup>	13	0	2	0
<b>肌肉骨骼與結締組織異常</b>				
關節痛	18	0.4	10	1.2
背痛	12	0.9	7	0.8
<b>呼吸道、胸腔與縱膈異常</b>				
咳嗽	17	0	7	0.4
呼吸困難	11	0.9	7	0.8
<b>代謝與營養異常</b>				
食慾降低	16	0.5	14	0.8
<b>神經系統異常</b>				
頭痛	14	0.2	14	0.8

\* 發生率與 ipilimumab 組相同或高於 ipilimumab 組的不良反應

<sup>†</sup> 依據 NCI CTCAE v4.0 進行分級

<sup>‡</sup> 包括皮疹、紅疹、濾泡樣皮疹、泛發性(generalized)皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、癢疹、以及剝落性(exfoliative)皮疹。

<sup>§</sup> 包括皮膚色素脫失(hypopigmentation)

在接受KEYTRUDA治療的患者中發生率≥10%的其他臨床重要不良反應包括腹瀉(26%)、噁心(21%)及搔癢(17%)。

表2：在接受KEYTRUDA治療的黑色素瘤患者中，發生率≥20%且較基礎期惡化的特定\*實驗室檢驗異常(試驗KEYNOTE-006)

	KEYTRUDA 每2週或每3週一次 10毫克/公斤	Ipilimumab

實驗室檢驗 <sup>†</sup>	所有等級 <sup>‡</sup> %	第3-4級 %	所有等級 %	第3-4級 %
<b>化學</b>				
高血糖	45	4.2	45	3.8
高三酸甘油酯血症	43	2.6	31	1.1
低血鈉	28	4.6	26	7
AST 升高	27	2.6	25	2.5
高膽固醇血症	20	1.2	13	0
<b>血液學</b>				
貧血	35	3.8	33	4.0
淋巴球減少症	33	7	25	6

\* 發生率與 ipilimumab 組相同或高於 ipilimumab 組的實驗室檢驗異常

<sup>†</sup> 各項檢驗中的發生率是以有基礎期檢驗值及至少一次研究中實驗室檢驗值的病人數為計算基礎：KEYTRUDA 組(520 至 546 位患者)與 ipilimumab 組(237 至 247 位患者)；高三酸甘油酯血症：KEYTRUDA 組 n=429，ipilimumab 組 n=183；高膽固醇血症：KEYTRUDA 組 n=484，ipilimumab 組 n=205。

<sup>‡</sup> 依據 NCI CTCAE v4.0 進行分級

在接受KEYTRUDA治療的患者中發生率≥20%的其他實驗室檢驗異常包括低白蛋白血症(所有等級27%；第3-4級2.4%)、ALT升高(所有等級23%；第3-4級3.1%)、以及鹼性磷酸酶升高(所有等級21%；第3-4級2.0%)。

#### Ipilimumab治療無效的黑色素瘤

試驗KEYNOTE-002曾針對患有無法切除或轉移性黑色素瘤，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評估使用KEYTRUDA治療的安全性。試驗KEYNOTE-002是一項多中心、部份盲性(KEYTRUDA的劑量)、隨機分組(1:1:1)的活性藥物對照試驗，有528位患者分別接受KEYTRUDA每3週一次2毫克/公斤(n=178)或KEYTRUDA每3週一次10毫克/公斤(n=179)的治療，或是接受研究人員所選擇的化學治療(n=171)，包括dacarbazine (26%)、temozolomide (25%)、paclitaxel加carboplatin (25%)、paclitaxel (16%)或carboplatin (8%) [參見臨床研究(12.1)]。這項試驗排除了下列患者：患有自體免疫疾病；出現與ipilimumab相關的嚴重免疫性毒性反應，其定義為任何第4級毒性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級毒性反應；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、B型或C型肝炎。

KEYTRUDA每3週一次2毫克/公斤治療組的中位曝藥時間為3.7個月(範圍：1天至16.6個月)，其中36%患者的KEYTRUDA曝藥時間≥6個月，並有4%患者的KEYTRUDA曝藥時間≥12個月。KEYTRUDA每3週一次10毫克/公斤治療組則為4.8個月(範圍：1天至16.8個月)，有41%患者的KEYTRUDA曝藥時間≥6個月，並有6%患者的KEYTRUDA曝藥時間≥12個月。

研究對象的特性為：年齡中位數為62歲(範圍：15至89歲)，61%男性，98%白人，41%在基礎期時有LDH升高的現象，83%患有第M1c期疾病，有73%先前曾使用兩種(含)以上的療法治療晚期或轉移性疾病(100%使用ipilimumab，25%使用BRAF抑制劑)，並有15%有腦轉移病史。

在試驗KEYNOTE-002中，2毫克/公斤劑量與10毫克/公斤劑量的不良反應概況大致相當，合併分析兩個KEYTRUDA治療組(n=357)的安全性結果顯示：有12%接受KEYTRUDA治療的患者因發生不良反應而永久停藥；最常見(≥1%)的原因為整體健康狀況惡化(1%)、虛弱(1%)、呼吸困難(1%)、肺炎(pneumonitis)(1%)、以及全身水腫(1%)。有14%的患者因發生不良反應而中斷使用KEYTRUDA；最常見(≥1%)的原因為呼吸困難(1%)、腹瀉(1%)及斑丘疹(1%)。最常見的KEYTRUDA相關不良反應(有至少20%的患者通報)為疲倦、搔癢、皮疹、便秘、噁心、腹瀉、以及食慾降低。

在接受KEYTRUDA治療的患者中，發生率至少為10%之不良反應的發生率摘列於表3。

表3：在接受KEYTRUDA治療的患者中，發生率≥10%的特定\*不良反應(試驗KEYNOTE-002)

不良反應	KEYTRUDA 每3週一次2毫克/公斤或 10毫克/公斤 n=357		化學治療 <sup>†</sup> n=171	
	所有等級 <sup>‡</sup> (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
<b>全身性疾患與投藥部位症狀</b>				
發燒	14	0.3	9	0.6
虛弱	10	2.0	9	1.8
<b>皮膚與皮下組織異常</b>				
搔癢	28	0	8	0
皮疹 <sup>§</sup>	24	0.6	8	0
<b>胃腸道異常</b>				
便秘	22	0.3	20	2.3
腹瀉	20	0.8	20	2.3
腹痛	13	1.7	8	1.2
<b>呼吸道、胸腔與縱膈異常</b>				
咳嗽	18	0	16	0
<b>肌肉骨骼與結締組織異常</b>				
關節痛	14	0.6	10	1.2

\* 發生率與化學治療組相同或高於化學治療組的不良反應

<sup>†</sup> 化學治療：dacarbazine、temozolomide、carboplatin 加 paclitaxel、paclitaxel 或 carboplatin

<sup>‡</sup> 依據 NCI CTCAE v4.0 進行分級

§ 包括皮疹、紅疹、泛發性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、以及癢疹  
在接受KEYTRUDA治療之患者中所發生的其他臨床重要不良反應包括疲倦(43%)、噁心(22%)、食慾降低(20%)、嘔吐(13%)、以及周邊神經病變(1.7%)。

表4：在接受KEYTRUDA治療的黑色素瘤患者中，發生率≥20%且較基礎期惡化的特定\*實驗室檢驗異常(試驗KEYNOTE-002)

實驗室檢驗†	KEYTRUDA 每3週一次2毫克/公斤 或10毫克/公斤		化學治療	
	所有等級‡ %	第3-4級 %	所有等級 %	第3-4級 %
<b>化學</b>				
高血糖	49	6	44	6
低白蛋白血症	37	1.9	33	0.6
低血鈉	37	7	24	3.8
高三酸甘油酯血症	33	0	32	0.9
鹼性磷酸酶升高	26	3.1	18	1.9
AST升高	24	2.2	16	0.6
重碳酸鹽降低	22	0.4	13	0
低血鈣	21	0.3	18	1.9
ALT升高	21	1.8	16	0.6

\* 發生率與化學治療組相同或高於化學治療組的實驗室檢驗異常。

† 各項檢驗中的發生率是以有基礎期檢驗值及至少一次研究中實驗室檢驗值的病人數為計算基礎：KEYTRUDA組(範圍：320至325位患者)與化學治療組(範圍：154至161位患者)；高三酸甘油酯血症：KEYTRUDA組n=247，化學治療組n=116；重碳酸鹽降低：KEYTRUDA組n=263，化學治療組n=123。

‡ 依據NCI CTCAE v4.0進行分級

在接受KEYTRUDA治療之患者中發生率≥20%的其他實驗室檢驗異常包括貧血(所有等級44%；第3-4級10%)與淋巴球減少症(所有等級40%；第3-4級9%)。

**非小細胞肺癌**

**先前接受過治療的非小細胞肺癌**

曾以試驗KEYNOTE-010，一個多中心、開放性、隨機分組(1:1:1)、活性藥物對照的試驗，針對患有晚期NSCLC，且在使用含鉑化學治療及針對EGFR或ALK突變之標靶療法(如果適用)治療後確定出現疾病惡化現象的患者評估使用KEYTRUDA治療的安全性。991位患者分別接受KEYTRUDA每3週一次2毫克/公斤(n=339)、每3週一次10毫克/公斤(n=343)或docetaxel每3週一次75毫克/米<sup>2</sup>(n=309)的治療。患有自體免疫疾病、患有必須使用全身性皮質類固醇或其他免疫抑制藥物治療之疾病或在先前26週內曾接受30 Gy以上之胸部放射治療的患者都被排除於試驗之外。接受KEYTRUDA每3週一次2毫克/公斤治療的中位曝藥時間為3.5個月(範圍：1天至22.4個月)，而接受KEYTRUDA每3週一次10毫克/公斤治療的中位曝藥時間為3.5個月(範圍：1天至20.8個月)。接受KEYTRUDA每3週一次2毫克/公斤和KEYTRUDA每3週一次10毫克/公斤的患者分別有31%與34%的治療時間≥6個月。研究對象的特性為：年齡中位數為63歲(範圍：20至88歲)，有42%為65歲(含)以上，61%男性，72%白人，21%亞洲人，8%患有局部晚期疾病，91%患有癌症轉移疾病，以及15%有腦轉移病。有29%先前曾使用兩種(含)以上針對晚期或癌症轉移疾病的全身性療法治療。

在試驗KEYNOTE-010中，2毫克/公斤與10毫克/公斤劑量的不良反應概況大致相當，合併分析兩個KEYTRUDA治療組(n=682)的安全性結果顯示：有8%接受KEYTRUDA治療的患者因發生不良反應而停止治療。必須永久停止使用KEYTRUDA最常見的原因為肺炎(pneumonitis)(1.8%)。有23%的患者因發生不良反應而中斷使用KEYTRUDA；最常見(≥1%)的原因為腹瀉(1%)、疲倦(1.3%)、肺炎(pneumonia)(1%)、肝臟酵素升高(1.2%)、食慾降低(1.3%)以及肺炎(pneumonitis)(1%)。

在接受KEYTRUDA治療的患者中，發生率至少為10%之不良反應摘列於表5。

表5：在接受KEYTRUDA治療的患者中，發生率≥10%的特定\*不良反應(試驗KEYNOTE-010)

不良反應	KEYTRUDA 每3週一次 2或10毫克/公斤 n=682		Docetaxel 每3週一次 75毫克/米 <sup>2</sup> n=309	
	所有等級† (%)	第3-4級 (%)	所有等級† (%)	第3-4級 (%)
<b>代謝與營養異常</b>				
食慾降低	25	1.5	23	2.6
<b>胃腸道異常</b>				
噁心	20	1.3	18	0.6
便秘	15	0.6	12	0.6
嘔吐	13	0.9	10	0.6
<b>呼吸道、胸腔與縱膈異常</b>				
呼吸困難	23	3.7	20	2.6
咳嗽	19	0.6	14	0
<b>肌肉骨骼與結締組織異常</b>				
關節痛	11	1.0	9	0.3
背痛	11	1.5	8	0.3
<b>皮膚與皮下組織異常</b>				
皮疹‡	17	0.4	8	0
搔癢	11	0	3	0.3

\* 發生率等同於 docetaxel 組或高於 docetaxel 組的不良反應

† 依據 NCI CTCAE v4.0 進行分級

‡ 包括皮疹、紅疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、以及癢疹

在接受KEYTRUDA治療之患者中所發生的其他臨床重要不良反應包括疲倦(25%)、

腹瀉(14%)、虛弱(11%)及發燒(11%)。

表6：在接受KEYTRUDA治療的NSCLC患者中，發生率≥20%且較基礎期惡化的特定\*實驗室檢驗異常(試驗KEYNOTE-010)

實驗室檢驗†	KEYTRUDA 每3週一次 2或10毫克/公斤		Docetaxel 每3週一次 75毫克/米 <sup>2</sup>	
	所有等級‡ %	第3-4級 %	所有等級‡ %	第3-4級 %
<b>化學</b>				
低血鈉	32	8	27	2.9
鹼性磷酸酶升高	28	3.0	16	0.7
AST升高	26	1.6	12	0.7
ALT升高	22	2.7	9	0.4

\* 發生率與 docetaxel 組相同或高於 docetaxel 組的實驗室檢驗異常。

† 各項檢驗中的發生率是以有基礎期檢驗值及至少一次研究中實驗室檢驗值的患者人數為計算基礎：KEYTRUDA組(範圍：631至638位患者)與 docetaxel 組(範圍：274至277位患者)。

‡ 依據 NCI CTCAE v4.0 進行分級

在接受KEYTRUDA治療之患者中發生率≥20%的其他實驗室檢驗異常包括高血糖(所有等級44%；第3-4級4.1%)、貧血(所有等級37%；第3-4級3.8%)、高三酸甘油酯血症(所有等級36%；第3-4級1.8%)、淋巴球減少症(所有等級35%；第3-4級9%)、低白蛋白血症(所有等級34%；第3-4級1.6%)、以及高膽固醇血症(所有等級20%；第3-4級0.7%)。

**先前未接受治療的非鱗狀非小細胞肺癌，與化學治療併用**

有一項隨機分組(1:1)的開放性試驗(KEYNOTE-021)曾評估KEYTRUDA與pemetrexed及carboplatin併用的安全性。先前未接受治療的轉移性非鱗狀NSCLC患者分別接受KEYTRUDA 200毫克合併pemetrexed與carboplatin治療(n=59)，或是僅接受pemetrexed與carboplatin治療(n=62)。在2年內罹患必須接受全身性療法治療之自體免疫疾病；患有必須使用免疫抑制藥物治療之疾病；或在先前26週內曾接受30 Gy以上之胸部放射治療的患者都被排除於試驗之外[參見臨床研究(14.2)]。

KEYTRUDA的中位曝藥時間為8個月(範圍：1天至16個月)。在KEYTRUDA組中，有68%之患者使用KEYTRUDA 200毫克治療的時間≥6個月。研究對象的特性為：年齡中位數為64歲(範圍：37至80歲)，有48%為65歲(含)以上，39%男性，87%白人，8%亞洲人，97%患有轉移性疾病，並有12%有腦轉移病。

在KEYTRUDA組中，有10%的患者因發生不良反應而停止使用KEYTRUDA。最常見(≥2%)導致停止使用KEYTRUDA的不良反應為急性腎損傷(3.4%)。有39%的患者因發生不良反應而中斷使用KEYTRUDA，最常見(≥2%)的原因為疲倦(8%)、嗜中性白血球減少(8%)、貧血(5%)、呼吸困難(3.4%)、以及肺炎(pneumonitis)(3.4%)。在接受KEYTRUDA與pemetrexed及carboplatin併用治療的患者中，發生率至少為20%的不良反應摘列於表7。

表7：發生率≥20%的不良反應 (KEYNOTE-021)

不良反應	KEYTRUDA + Pemetrexed + Carboplatin n=59		Pemetrexed + Carboplatin n=62	
	所有等級* (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
<b>全身性疾患與投藥部位症狀</b>				
疲倦	71	3.4	50	0
周邊水腫	22	0	18	0
<b>胃腸道異常</b>				
噁心	68	1.7	56	0
便秘	51	0	37	1.6
嘔吐	39	1.7	27	0
腹瀉	37	1.7	23	1.6
<b>皮膚與皮下組織異常</b>				
皮疹†	42	1.7	21	1.6
搔癢	24	0	4.8	0
脫髮	20	0	3.2	0
<b>呼吸道、胸腔與縱膈異常</b>				
呼吸困難	39	3.4	21	0
咳嗽	24	0	18	0
<b>代謝與營養異常</b>				
食慾降低	31	0	23	0
<b>神經系統異常</b>				
頭痛	31	0	16	1.6
頭暈	24	0	16	0
味覺異常	20	0	11	0
<b>精神異常</b>				
失眠	24	0	15	0
<b>傳染和感染</b>				
上呼吸道感染	20	0	3.2	0
<b>肌肉骨骼與結締組織異常</b>				
關節痛	15	0	24	1.6

\* 依據 NCI CTCAE v4.0 進行分級

† 包括皮疹、泛發性皮疹、斑疹、斑丘疹、以及癢疹。

表8：發生率≥20%較基礎期惡化的實驗室檢驗異常(KEYNOTE-021)

	KEYTRUDA +	Pemetrexed +
--	------------	--------------

實驗室檢驗*	Pemetrexed + Carboplatin		Carboplatin	
	所有等級 <sup>†</sup> %	第 3-4 級 %	所有等級 %	第 3-4 級 %
<b>化學</b>				
高血糖	74	9	61	5
AST 升高	51	3.5	46	1.7
高三酸甘油酯血症	50	0	43	0
ALT 升高	40	3.5	32	1.7
肌酸酐升高	34	3.4	19	1.7
低血鈉	33	5	35	3.5
低白蛋白血症	32	0	31	0
低血鈣	30	5	19	1.7
低血鉀	29	5	22	1.7
低血磷	29	5	24	11
鹼性磷酸酶升高	28	0	9	0
<b>血液學</b>				
紅血素減少	83	17	84	19
白血球減少	55	14	57	8
嗜中性白血球減少	47	14	43	8
淋巴球減少	53	23	60	28
血小板減少	24	9	36	10

\* 各項檢驗中的發生率是以有基礎期檢驗值及至少一次研究中實驗室檢驗值的病人數為計算基礎：KEYTRUDA + pemetrexed + carboplatin 組(範圍：56 至 58 位患者)與 pemetrexed + carboplatin 組(範圍：55 至 61 位患者)。

† 依據 NCI CTCAE v4.0 進行分級

#### 典型何杰金氏淋巴瘤

在試驗 KEYNOTE-087 收錄的 210 位典型何杰金氏淋巴瘤患者中[參見臨床研究(12.3)]，KEYTRUDA 的中位藥效時間為 8.4 個月(範圍：1 天至 15.2 個月)。有 5% 的患者因發生不良反應而停用 KEYTRUDA，有 26% 的患者因發生不良反應而中斷治療。15% 的患者發生必須使用全身性皮質類固醇治療的不良反應。16% 的患者發生嚴重不良反應，最常見的嚴重不良反應(≥1%)包括肺炎(pneumonia)、肺炎(pneumonitis)，發燒、呼吸困難、移植物對抗宿主疾病症狀(GVHD)及帶狀皰疹。兩位患者死於非疾病惡化，一位因接受異體造血幹細胞移植後發生 GVHD，另一位因敗血症性休克。

表 9 摘要接受 KEYTRUDA 治療的患者中，發生率≥10%的不良反應。

表 9：在接受 KEYTRUDA 治療的典型何杰金氏淋巴瘤患者中，發生率≥10%的不良反應(試驗 KEYNOTE-087)

不良反應	KEYTRUDA 每 3 週一次 200 毫克 N=210	
	所有等級* (%)	第 3 級 (%)
<b>全身性疾患與投藥部位症狀</b>		
疲倦 <sup>†</sup>	26	1.0
發燒	24	1.0
<b>呼吸道、胸腔與縱膈異常</b>		
咳嗽 <sup>‡</sup>	24	0.5
呼吸困難 <sup>§</sup>	11	1.0
<b>肌肉骨骼與結締組織異常</b>		
肌肉骨骼疼痛 <sup>¶</sup>	21	1.0
關節痛	10	0.5
<b>胃腸道異常</b>		
腹瀉 <sup>#</sup>	20	1.4
嘔吐	15	0
噁心	13	0
<b>皮膚與皮下組織異常</b>		
皮疹 <sup>Ⓟ</sup>	20	0.5
搔癢	11	0
<b>內分泌異常</b>		
甲狀腺低下	14	0.5
<b>傳染和感染</b>		
上呼吸道感染	13	0
<b>神經系統異常</b>		
頭痛	11	0.5
周邊神經病變 <sup>Ⓡ</sup>	10	0

\* 依據 NCI CTCAE v4.0 進行分級

† 包括疲勞、衰弱

‡ 包括咳嗽、咳嗽有痰

§ 包括呼吸困難、活動性呼吸困難、喘鳴

¶ 包括後背痛、肌痛、骨節疼痛、肌肉骨節痛、四肢疼痛、肌肉骨節性胸痛、肌肉骨節不適、頸部痛

# 包括腹瀉、腸胃炎、結腸炎、腸炎

Ⓟ 包括皮疹、斑丘疹、藥物疹、濕疹、乾裂性濕疹、皮膚炎、痤瘡樣皮膚炎、接觸性皮膚炎、紅疹、斑疹、丘疹、癢疹、脂漏性皮膚炎、乾癬狀皮膚炎

Ⓡ 包括周邊神經病變、周邊感覺神經病變、感覺遲鈍、感覺異常、感覺減退、多發性神經病變。

於試驗 KEYNOTE-087，接受 KEYTRUDA 治療的患者中發生率少於 10% 的其他臨床重要不良反應包括輸注反應(9%)、甲狀腺機能低下(3%)、肺炎(pneumonitis)(3%)、葡萄膜炎和肌炎(各 1%)、脊髓炎及心肌炎(各 0.5%)。

表 10：在接受 KEYTRUDA 治療的典型何杰金氏淋巴瘤患者中，發生率≥15% 且較基礎期惡化的特定\*實驗室檢驗異常(試驗 KEYNOTE-087)

實驗室檢驗*	KEYTRUDA 每 3 週 200 毫克	
	所有等級 <sup>†</sup> (%)	第 3-4 級 (%)
<b>化學</b>		
高血清胺基轉移酶 <sup>‡</sup>	34	2
鹼性磷酸酶升高	17	0
肌酸酐升高	15	0.5
<b>血液學</b>		
貧血	30	6
血小板過低	27	4
嗜中性白血球低下	24	7

\* 各項檢驗中的發生率是以有基礎期檢驗值及至少一次研究中實驗室檢驗值的病人數為計算基礎：KEYTRUDA 組(208 至 209 位患者)

† 依據 NCI CTCAE v4.0 進行分級

‡ 包含 AST 或 ALT 升高

試驗 KEYNOTE-087 中有低於 15% 的患者發生高膽紅素血症(所有級別 10%，第 3-4 級 2.4%)。

#### 頭頸部鱗狀細胞癌 (HNSCC)

在試驗 KEYNOTE-012 所收錄的 192 位 HNSCC 患者中，中位藥效時間為 3.3 個月(範圍：1 天至 27.9 個月)。患有自體免疫疾病或必須進行免疫抑制治療之疾病的患者都被排除於試驗之外。患者的年齡中位數為 60 歲(範圍：20 至 84 歲)，有 35% 為 65 歲(含)以上，83% 為男性，77% 為白人，15% 為亞洲人，5% 為黑人。有 61% 的患者曾使用兩種(含)以上的療法治療復發性及/或轉移性疾病，95% 先前曾接受放射治療。基礎 ECOG 日常體能狀態為 0 (30%) 或 1 (70%)，86% 患有第 M1 期疾病。不論使用劑量(每 2 週一次 10 毫克/公斤或每 3 週一次 200 毫克)為何，不良反應(包含嚴重不良反應)發生率相似；合併分析的結果顯示：有 17% 的患者因發生不良反應而停用 KEYTRUDA。使用 KEYTRUDA 的患者有 45% 曾發生嚴重不良反應。至少 2% 患者最常見發生的嚴重不良反應為肺炎(pneumonia)、呼吸困難、意識模糊狀態、嘔吐、胸腔積液、與呼吸衰竭。最常見的不良反應(發生在 ≥20% 的患者)為疲倦、食慾降低及呼吸困難。發生於 HNSCC 患者的不良反應和發生於黑色素瘤或 NSCLC 患者的不良事件大致相同，除了臉部水腫(所有級別 10%; 第 3-4 級 2.1%) 以及甲狀腺機能低下的新案例或症狀惡化[參見警語及注意事項(5.5)] 的發生率增加。

#### 泌尿道上皮癌

##### 先前曾接受含鉑化學療法治療之泌尿道上皮癌

試驗 KEYNOTE-045 曾針對使用含鉑化學療法治療後出現疾病惡化現象的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌患者評估使用 KEYTRUDA 治療的安全性。試驗 KEYNOTE-045 是一項多中心、開放性、隨機分組(1:1)的活性藥物對照試驗，有 266 位患者接受 KEYTRUDA 200 毫克每 3 週一次的治療，或是接受研究人員所選擇的化學療法治療(n=255)，包括 paclitaxel (n=84)、docetaxel (n=84) 或 vinflunine (n=87) [參見臨床研究(12.5)]。患有自體免疫疾病或須使用全身性皮質類固醇或其他免疫抑制藥物治療之疾病的患者都被排除於試驗之外。

接受 KEYTRUDA 治療之患者的中位藥效時間為 3.5 個月(範圍：1 天至 20 個月)，接受化學療法治療的患者則為 1.5 個月(範圍：1 天至 14 個月)。

有 8% 的患者因發生不良反應而停用 KEYTRUDA。最常導致永久停用 KEYTRUDA 的不良反應為肺炎(pneumonitis)(1.9%)。有 20% 的患者因發生不良反應而中斷使用 KEYTRUDA；最常見(≥1%)的原因為泌尿道感染(1.5%)、腹瀉(1.5%) 和結腸炎(1.1%)。最常見的不良反應(有至少 20% 接受 KEYTRUDA 治療的患者發生)為疲倦、肌肉骨骼疼痛、搔癢、食慾降低、噁心及皮疹。有 39% 接受 KEYTRUDA 治療的患者發生嚴重不良反應，最常見(≥2%) 的嚴重不良反應為泌尿道感染、肺炎(pneumonia)、貧血和肺炎(pneumonitis)。

在接受 KEYTRUDA 治療的患者中，發生率至少為 10% 之不良反應的發生率摘列於表 11。在接受 KEYTRUDA 治療的患者中，發生率至少為 20% 之實驗室檢驗異常的發生率摘列於表 12。

表 11：在接受 KEYTRUDA 治療的患者中，發生率≥10% 的不良反應(試驗 KEYNOTE-045)

不良反應	KEYTRUDA 每 3 週一次 200 毫克 n=266		化學治療* n=255	
	所有等級 <sup>†</sup> (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 <sup>†</sup> (%)	第 3-4 級 (%)
<b>血液與淋巴系統異常</b>				
貧血	17	8	36	12
<b>胃腸道異常</b>				
噁心	21	1.1	29	1.6
便秘	19	1.1	32	3.1
腹瀉 <sup>‡</sup>	18	2.3	19	1.6
嘔吐	15	0.4	13	0.4
腹痛	13	1.1	13	2.7
<b>全身性疾患與投藥部位症狀</b>				
疲倦 <sup>§</sup>	38	4.5	56	11
發燒	14	0.8	13	1.2
<b>傳染和感染</b>				
泌尿道感染	15	4.9	14	4.3

<b>代謝與營養異常</b>				
食慾降低	21	3.8	21	1.2
<b>肌肉骨骼與結締組織異常</b>				
肌肉骨骼疼痛 <sup>†</sup>	32	3.0	27	2.0
<b>腎臟與泌尿系統異常</b>				
血尿 <sup>#</sup>	12	2.3	8	1.6
<b>呼吸道、胸腔與縱膈異常</b>				
咳嗽 <sup>‡</sup>	15	0.4	9	0
呼吸困難 <sup>‡</sup>	14	1.9	12	1.2
<b>皮膚與皮下組織異常</b>				
搔癢	23	0	6	0.4
皮疹 <sup>‡</sup>	20	0.4	13	0.4

\* 化學治療：paclitaxel, docetaxel 或 vinflunine

† 依據 NCI CTCAE v4.0 進行分級

‡ 包括腹瀉、腸胃炎、結腸炎、腸炎

§ 包括虛弱(asthenia)、疲倦(fatigue)、倦怠不安(malaise lethargy)

¶ 包括背痛、肌痛、骨節疼痛、肌肉骨骼痛、四肢疼痛、肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼不適、頸部痛

# 包括尿中有血、血尿、尿液變色(chromaturia)

‡ 包括咳嗽、咳嗽有痰

‡ 包括呼吸困難、活動性呼吸困難、喘鳴

‡ 包括皮疹、斑丘疹、生殖器皮疹、紅疹、丘疹、癢疹、膿皰疹、紅斑、藥物疹、濕疹、乾裂性濕疹、接觸性皮炎、痤瘡樣皮膚炎、皮膚炎、脂漏性角化症、苔蘚樣角化症

表 12：在接受 KEYTRUDA 治療的泌尿道上皮癌患者中，發生率≥20%且較基礎期惡化的實驗室檢驗異常(試驗 KEYNOTE-045)

實驗室檢驗*	KEYTRUDA 每 3 週一次 200 毫克		化學治療	
	所有等級 <sup>†</sup> %	第 3-4 級 %	所有等級 <sup>†</sup> %	第 3-4 級 %
<b>化學</b>				
血糖升高	52	8	60	7
血紅素降低	52	13	68	18
淋巴球降低	45	15	53	25
白蛋白降低	43	1.7	50	3.8
血鈉降低	37	9	47	13
鹼性磷酸酶升高	37	7	33	4.9
肌酸酐升高	35	4.4	28	2.9
磷酸鹽降低	29	8	34	14
AST 升高	28	4.1	20	2.5
血鉀升高	28	0.8	27	6
血鈣降低	26	1.6	34	2.1

\* 各項檢驗中的發生率是以有基礎期檢驗值及至少有一次研究中實驗室檢驗值的病人數為計算基礎：KEYTRUDA 組(範圍：240 至 248 位患者)與化學治療組(範圍：238 至 244 位患者)；磷酸鹽降低：KEYTRUDA 組 n=232，化學治療組 n=222。

† 依據 NCI CTCAE v4.0 進行分級

#### 不適合接受含 cisplatin 化學療法的泌尿道上皮癌患者

曾以一項單臂、無對照試驗 KEYNOTE-052，針對 370 位不適合接受含 cisplatin 化學療法之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌患者評估 KEYTRUDA 的安全性。患有自體免疫疾病或須使用全身性皮質類固醇或其他免疫抑制藥物治療之疾病的患者都被排除於試驗之外。患者接受 KEYTRUDA 200 毫克每 3 週一次的治療，直到發生無法接受的毒性反應或疾病惡化為止。

KEYTRUDA 的中位曝藥時間為 2.8 個月(範圍：1 天至 15.8 個月)。

最常見的不良反應(有至少 20% 的患者發生)為疲倦、肌肉骨骼疼痛、食慾降低、便秘、皮疹及腹瀉。有 11% 的患者因發生不良反應而停用 KEYTRUDA。有 18 位(5%) 患者因疾病惡化以外的原因死亡，5 位(1.4%) 患者發生敗血症而導致死亡，3 位(0.8%) 患者發生肺炎(pneumonia)而導致死亡。有 22% 的患者因發生不良反應而中斷使用 KEYTRUDA；最常見(≥1%) 的原因為肝臟酵素升高、腹瀉、泌尿道感染、急性腎損傷、疲倦、關節痛和肺炎(pneumonia)。42% 的患者發生嚴重不良反應，最常見的嚴重不良反應(≥2%) 包括泌尿道感染、血尿、急性腎損傷、肺炎(pneumonia) 和泌尿道敗血症(urosepsis)。

有 8% 的患者發生須以全身性作用皮質類固醇治療的免疫相關不良反應，8% 的患者因免疫相關不良反應接受荷爾蒙補充治療，而有 5% 患者需要至少一次劑量 ≥ 口服 40 毫克 prednisone 或等效藥物的類固醇治療。

在接受 KEYTRUDA 治療的患者中，發生率至少為 10% 之不良反應的發生率摘列於表 13。

表 13：在接受 KEYTRUDA 治療的患者中，發生率 ≥ 10% 的不良反應(試驗 KEYNOTE-052)

不良反應	KEYTRUDA 每 3 週一次 200 毫克 n=370	
	所有等級* (%)	第 3-4 級 (%)
所有不良反應	96	49
<b>血液與淋巴系統異常</b>		
貧血	17	7
<b>胃腸道異常</b>		

便秘	21	1.1
腹瀉 <sup>†</sup>	20	2.4
噁心	18	1.1
腹痛 <sup>‡</sup>	18	2.7
肝臟酵素升高 <sup>§</sup>	13	3.5
嘔吐	12	0
<b>全身性疾患與藥物部位症狀</b>		
疲倦 <sup>¶</sup>	38	6
發燒	11	0.5
體重減輕	10	0
<b>傳染和感染</b>		
泌尿道感染	19	9
<b>代謝與營養異常</b>		
食慾降低	22	1.6
低血鈉症	10	4.1
<b>肌肉骨骼與結締組織異常</b>		
肌肉骨骼疼痛*	24	4.9
關節痛	10	1.1
<b>腎臟與泌尿系統異常</b>		
血液肌酸酐升高	11	1.1
血尿	13	3.0
<b>呼吸道、胸腔與縱膈異常</b>		
咳嗽	14	0
呼吸困難	11	0.5
<b>皮膚與皮下組織異常</b>		
皮疹 <sup>‡</sup>	21	0.5
搔癢	19	0.3
周邊水腫	14	1.1

\* 依據 NCI CTCAE v4.0 進行分級

† 包括腹瀉、結腸炎、腸炎、腸胃炎、頻繁排便

‡ 包括腹痛、骨節痛、腰部疼痛、下腹痛、腫瘤疼痛、膀胱疼痛、肝病、恥骨上疼痛、腹部不適、上腹痛

§ 包括自體免疫性肝炎、肝炎、毒性肝炎、肝損傷、轉胺酶升高、高膽紅素血症、血中膽紅素增加、ALT 升高、AST 升高、肝酵素升高、肝功能檢測結果升高

¶ 包括疲倦(fatigue)、虛弱(asthenia)

# 包括背痛、骨節疼痛、肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼痛、肌痛、頸部痛、四肢疼痛、脊柱疼痛

‡ 包括皮膚炎、大皰性皮膚炎(dermatitis bullous)、濕疹、紅斑、皮疹、斑疹、斑丘疹、癢疹、膿皰疹、皮膚反應、痤瘡樣皮膚炎、脂漏性皮膚炎、掌蹠紅斑痛症候群(palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)、泛發性皮膚屑癬

在試驗 KEYNOTE-059 所收錄的 259 位胃癌患者中，KEYTRUDA 的中位曝藥時間為 2.1 個月(範圍：1 天至 21.4 個月)。患有自體免疫疾病或須使用免疫抑制藥物治療之疾病、或理學檢查發現有腹水之臨床跡象的患者都被排除於試驗之外。

發生於胃癌患者的不良反應和發生於黑色素瘤或非小細胞肺癌患者的不良反應大致相同。

#### 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體分析。在患者接受每 3 週一次 2 毫克/公斤、每 3 週一次 200 毫克或每 2 或 3 週一次 10 毫克/公斤之 pembrolizumab 治療的臨床研究中，1289 位可評估患者有 27 位(2.1%) 檢出於治療期間出現的抗 pembrolizumab 抗體，其中 6 位(0.5%) 有抗 pembrolizumab 中和性抗體。並無任何證據顯示藥物動力學概況或輸注反應會因出現抗 pembrolizumab 結合性抗體而改變或增加。

生成抗體的檢測結果極為倚賴分析方法的敏感度與特异性。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 特殊族群之使用

##### 7.1 懷孕

###### 風險摘要

根據其作用機制，對孕婦投予 KEYTRUDA 會造成胎兒傷害。動物模型試驗顯示，PD-1/PD-L1 訊息路徑對妊娠狀態的維持極為重要，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。目前並無任何可說明發生胚胎胎兒毒性風險的人體試驗資料。應告知懷孕的婦女，其胎兒可能面臨的風險。

###### 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，在懷孕期間投予 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。

##### 7.2 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治療期間及使用最後一劑藥物後的4個月期間要停止餵哺母乳。

### 7.3 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會造成胎兒傷害[參見警語及注意事項(5.12)與特殊族群之使用(7.1)]。應囑咐具生育能力的女性患者，在使用KEYTRUDA治療期間採取有效的避孕措施，在使用最後一劑藥物之後亦應繼續避孕至少4個月。

### 7.4 兒童之使用

KEYTRUDA用於兒童病患的安全性及有效性尚未確立。

### 7.5 老年人之使用

在臨床試驗中的3991位使用KEYTRUDA治療的患者中，有46%為65歲(含)以上，有16%為75歲(含)以上。在老年病患與較年輕的患者之間，並未觀察到任何安全性或療效方面的整體性差異。

### 8 過量

目前並無任何KEYTRUDA使用過量的資訊。

## 9 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IgG4κ免疫球蛋白，分子量約為149 kDa。KEYTRUDA為無菌、不含防腐劑、澄清至稍不透明的無色至淡黃色溶液，須經過稀釋後，供靜脈輸注使用。每小瓶4毫升溶液含有100毫克pembrolizumab。即每毫升溶液含有25毫克pembrolizumab以及L-組胺酸、L-組氨酸鹽酸鹽、聚山梨醇酯80、蔗糖及注射用水(USP)。

## 10 臨床藥理學

### 10.1 作用機制

PD-1配體(PD-L1與PD-L2)與T細胞上的PD-1結合會抑制T細胞增生作用及細胞激素生成作用。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結合並阻斷其與PD-L1及PD-L2的交互作用，解除由PD-1路徑所媒介的免疫反應(包括抗腫瘤免疫反應)抑制作用。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。

### 10.2 藥物效力學

依據藥量、安全性及療效之間的關係顯示，每3週一次使用pembrolizumab 200毫克或2毫克/公斤治療的黑色素瘤或非小細胞肺癌患者，並未發現任何安全性或療效方面的臨床顯著差異。

### 10.3 藥物動力學

曾以一族群藥物動力學(PK)實驗分析，蒐集具有各種不同腫瘤的2993位患者在接受pembrolizumab每2週一次1至10毫克/公斤、每3週一次2至10毫克/公斤或每3週200毫克之劑量治療後的濃度資料，以評估pembrolizumab的藥物動力學。於Pembrolizumab的廓清率(CV%)方面，相較於接受第一劑後[幾何平均值，252毫升/天(37%)，穩定狀態[195毫升/天(40%)]大約低23%。此隨著時間所降低的量並不被認為具有臨床意義。穩定狀態分佈體積及終端半衰期的幾何平均值[變異係數(CV%)]分別為6.0升(20%)及22天(32%)。以每3週一次的方式重複授予pembrolizumab之後，可於16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<sub>max</sub>)、低谷濃度(C<sub>min</sub>)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：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、種族(89%白人)、腎功能不全(eGFR高於或等於15毫升/分鐘/1.73米<sup>2</sup>)、輕度肝功能不全(總膽紅素低於或等於ULN且AST高於ULN，或總膽紅素介於1至1.5倍ULN之間，合併任何AST檢測值、或腫瘤負荷。目前尚無足夠的資料可據以確認pembrolizumab的CL在中至重度肝功能不全患者是否有臨床上重要的差異。

## 11 非臨床毒理學

### 11.1 致癌性、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。

### 11.2 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某些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細胞性脈絡腦膜炎病毒(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。

## 12 臨床研究

### 12.1 黑色素瘤

#### 未曾使用ipilimumab治療的黑色素瘤

曾以試驗KEYNOTE-006，一個隨機分組(1:1:1)、開放性、多中心、活性藥物對照的試驗，評估KEYTRUDA的安全性與療效。患者經隨機分組後分別接受KEYTRUDA每2週靜脈輸注一次10毫克/公斤或KEYTRUDA每3週靜脈輸注一次10毫克/公斤的治療，直到出現疾病惡化的現象或無法接受的毒性反應為止，或是接受ipilimumab每3週靜脈輸注一次3毫克/公斤的治療(共投予4劑，除非因出現疾病惡化的現象或無法接受的毒性反應而提早停藥)。出現疾病惡化現象的患者可接受額外劑量的治療，除非疾病惡化帶有症狀、進展快速、須緊急介入治療、日常體能狀態(performance status)退步、或經到4週重複影像的確認。隨機分組時以過去曾使用的治療對目(0 vs. 1)、ECOG PS (0 vs. 1)、以及依據一項試驗專用(IUO)分析所得的PD-L1表現(≥1%腫瘤細胞[陽性] vs. <1%腫瘤細胞[陰性])進行分層。主要的納入條件

為無法切除或有轉移性黑色素瘤；先前未曾使用ipilimumab治療；以及先前曾使用不超過一種全身性療法治療轉移性黑色素瘤。罹患BRAF V600E突變陽性黑色素瘤的患者先前並不一定接受過BRAF抑制劑的治療。患有自體免疫疾病；患有必須使用免疫抑制劑治療之疾病；先前曾對其他單株抗體製劑產生嚴重過敏反應；以及患有HIV、B型肝炎或C型肝炎等感染症的患者都被排除於試驗之外。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。

主要療效指標為整體存活期(overall survival; OS)和無惡化存活期(progression free survival; PFS)；由盲性獨立中央審查委員會(BICR)依據實體腫瘤反應評估標準[RECIST v1.1]進行評估)。其他療效指標為整體療效反應率(overall response rate; ORR)及療效反應持續時間。

共有834位患者接受隨機分組：277位患者進入KEYTRUDA每3週一次10毫克/公斤治療組，279位進入KEYTRUDA每2週一次10毫克/公斤治療組，278位進入ipilimumab治療組。研究對象的特性為：年齡中位數為62歲(範圍：18至89歲)，60%男性，98%白人，66%先前未曾使用任何全身性療法治療轉移性疾病，69%的ECOG PS為0，80%患有PD-L1陽性黑色素瘤，18%患有PD-L1陰性黑色素瘤，2%的PD-L1狀態不明(依據IUO分析)，65%患有第M1c期疾病，68%的LDH正常，36%患有BRAF突變陽性黑色素瘤，並有9%有腦轉移病史。在患有BRAF突變陽性黑色素瘤的患者中，有139位(46%)先前曾使用BRAF抑制劑治療。

這項研究顯示，和ipilimumab相比較，隨機分配至KEYTRUDA組的患者在OS與PFS方面有具統計意義的改善效果(表14與圖1)。

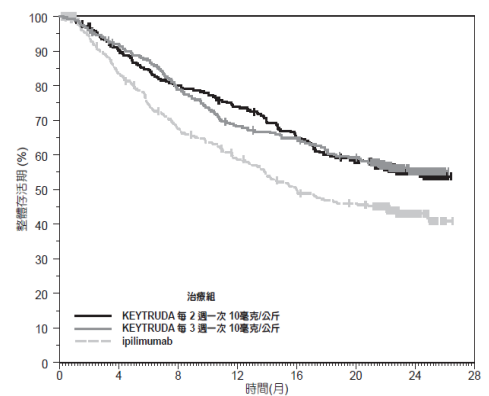
表14：試驗KEYNOTE-006的療效結果

	KEYTRUDA 每3週一次10毫克 /公斤 n=277	KEYTRUDA 每2週一次10毫克 /公斤 n=279	ipilimumab 每3週一次3 毫克/公斤 n=278
<b>OS</b>			
死亡(%)	92 (33%)	85 (30%)	112 (40%)
風險比* (95%信賴區間)	0.69 (0.52, 0.90)	0.63 (0.47, 0.83)	---
p-值(分層對數等級檢 定)	0.004	<0.001	---
<b>依BICR 評定之PFS</b>			
事件數(%)	157 (57%)	157 (56%)	188 (68%)
中位數(月)(95%信賴區間)	4.1(2.9, 6.9)	5.5(3.4, 6.9)	2.8(2.8, 2.9)
風險比* (95%信賴區間)	0.58 (0.47, 0.72)	0.58 (0.46, 0.72)	---
p-值(分層對數等級檢 定)	<0.001	<0.001	---
<b>依BICR評定之最佳整體反應</b>			
ORR(95%信賴區間)	33% (27, 39)	34% (28, 40)	12% (8, 16)
完全反應率	6%	5%	1%
部分反應率	27%	29%	10%

\*風險比(KEYTRUDA與ipilimumab比較)依照分層Cox比例風險模型

在隨機分配至KEYTRUDA每3週一次10毫克/公斤治療組並達到客觀療效反應的91位患者中，療效反應的持續時間為1.4+至8.1+個月。在隨機分配至KEYTRUDA每2週一次10毫克/公斤治療組並達到客觀療效反應的94位患者中，療效反應的持續時間為1.4+至8.2個月。

圖1：試驗KEYNOTE-006整體存活期的Kaplan-Meier曲線\*



處於風險中人數	KEYTRUDA 2週一次 10毫克/公斤: 279	KEYTRUDA 3週一次 10毫克/公斤: 277	ipilimumab: 278
0	249	251	213
4	221	215	170
8	202	184	145
12	176	174	122
16	156	156	110
20	44	44	28
24	0	0	0
28	0	0	0

\*基於額外9個月追蹤期的最終分析(依照計劃書預定的總計383個死亡案例)

### ipilimumab治療無效的黑色素瘤

曾以試驗KEYNOTE-002，一個多中心、隨機分組(1:1:1)、活性藥物對照試驗，評估KEYTRUDA的安全性與療效。患者經隨機分組後依盲性模式接受KEYTRUDA兩種劑量中之一種的治療，或是接受研究人員所選擇的化學治療。治療組包括KEYTRUDA每3週靜脈輸注一次2毫克/公斤或KEYTRUDA每3週靜脈輸注一次10毫克/公斤治療組，或由研究人員選擇下列任一療法的化學治療組：每3週一次靜脈投予dacarbazine 1000毫克/米<sup>2</sup> (26%)；每28天連續5天每天口服一次temozolomide 200毫克/米<sup>2</sup> (25%)；每3週一次靜脈投予carboplatin AUC 6加靜脈投予paclitaxel 225毫克/米<sup>2</sup> (25%)；每3週一次靜脈投予paclitaxel 175毫克/米<sup>2</sup> (16%)；或每3週一次靜脈投予carboplatin AUC 5或6 (8%)。隨機分組時依據ECOG日常體能狀態(0 vs. 1)、LDH濃度(正常 vs. 升高[≥110% ULN])及BRAF V600突變狀態(野生型[WT]或V600E)

進行分層。這項試驗所收錄的對象為患有無法切除或轉移性黑色素瘤，並已出現疾病惡化現象；使用2劑(含)以上之ipilimumab (3毫克/公斤[含]以上)與BRAF或MEK抑制劑(若呈BRAF V600突變陽性)治療無效；且在使用最後一劑ipilimumab後的24週內出現疾病惡化現象的患者。這項試驗排除了患有葡萄膜黑色素瘤及活動性腦轉移的患者。分配到KEYTRUDA組的患者持續接受治療，直到出現無法接受的毒性反應；出現帶有症狀、進展快速、須緊急介入治療、日常體能狀態退步、或經4到6週重複影像確認的疾病惡化現象；受試者取消同意；或醫師決定停止為該患者治療為止。於隨機分組後第12週進行一次腫瘤狀態評估，之後每6週評估一次至第48週，然後每12週評估一次。接受化學治療的患者如果出現疾病惡化的現象，可交叉轉換接受KEYTRUDA治療。主要的療效評估指標為由BICR依據RECIST v1.1進行評估的無惡化存活期(PFS)，以及整體存活期(OS)。其他療效指標為由BICR依據RECIST v1.1進行評估確定的整體療效反應率(ORR)，以及療效反應持續時間。治療組包括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)，或由研究人員選擇療法的化學治療組(n=179)。在540位接受隨機分組的患者中，年齡中位數為62歲(範圍：15至89歲)，43%為65歲(含)以上；61%為男性；98%為白人；分別有55%及45%患者的ECOG日常體能狀態為0和1。有23%的患者為BRAF V600突變陽性、40%在基礎期時有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)以上的療法治療晚期或轉移性疾病。這項研究顯示，和對照組相比較，隨機分配至KEYTRUDA組的患者在PFS方面有具統計意義的改善效果(表15)。針對OS分析，KEYTRUDA 2毫克/公斤與化學治療之間或KEYTRUDA 10毫克/公斤與化學治療之間皆不具統計顯著差異，其中有55%隨機分配接受化學治療的患者交叉轉換為接受KEYTRUDA治療。

表15：試驗KEYNOTE-002的療效結果

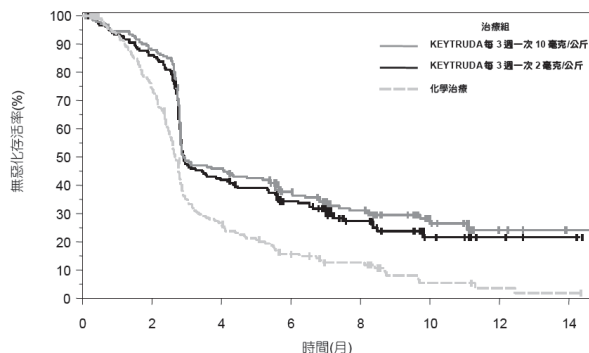
	KEYTRUDA 每3週一次 2毫克/公斤 n=180	KEYTRUDA 每3週一次 10毫克/公斤 n=181	化學治療 n=179
<b>無惡化存活</b>			
事件數, n (%)	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
惡化, n (%)	105 (58%)	107 (59%)	134 (75%)
死亡, n (%)	24 (13%)	19 (10%)	21 (12%)
中位數(月) (95% CI)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
P值(分層對數等級檢定)	<0.001	<0.001	---
風險比* (95% CI)	0.57 (0.45, 0.73)	0.50 (0.39, 0.64)	---
<b>整體存活期†</b>			
死亡(%)	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
風險比* (95% CI)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	---
P值(分層對數等級檢定)	0.117	0.011†	---
中位數(月) (95% CI)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
<b>客觀療效反應率</b>			
ORR (95% CI)	21% (15, 28)	25% (19, 32)	4% (2, 9)
完全反應率	2%	3%	0%
部份反應率	19%	23%	4%

\* 風險比(KEYTRUDA與化學療法比較)依照分層Cox比例風險模式

† 包含無惡化存活期分析後追蹤18個月之資料

‡ 與經多重調整之顯著水平值0.01比較無統計顯著差異

圖2：試驗KEYNOTE-002無惡化存活期的Kaplan-Meier曲線



在隨機分配至KEYTRUDA每3週一次2毫克/公斤治療組並達到客觀療效反應的38位患者中，療效反應的持續時間為1.3+至11.5+個月。在隨機分配至KEYTRUDA每3週一次10毫克/公斤治療組並達到客觀療效反應的46位患者中，療效反應的持續時間為1.1+至11.1+個月。

## 12.2 非小細胞肺癌

### 第一線單藥治療轉移性非小細胞肺癌患者

試驗 KEYNOTE-024 為一個隨機分組、多中心、開放性、活性藥物對照試驗，評估KEYTRUDA的療效。主要納入條件為患有轉移性NSCLC，且腫瘤組織利用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 檢驗套組進行免疫組織化學分析而得的PD-L1 高度表現(腫瘤比例分數(tumor proportion score, TPS)為50%(含)以上)，且先前不曾針對該轉移性NSCLC 使用全身性療法的患者。具有EGFR 或ALK 腫瘤基因異常、患有自體免疫

疾病而在兩年內需接受全身性療法、患有必須使用免疫抑制治療之疾病、或在先前26週內曾接受30 Gy 以上之胸部放射治療的患者皆被排除於試驗之外。患者依照ECOG 日常體能狀態(0及1)、組織學(鱗狀及非鱗狀)以及地理區域(東亞及非東亞)分層隨機分組。患者經隨機分組(1:1)後分別接受KEYTRUDA 每3週一次靜脈注射與200毫克(n=154)、或是接受研究人員所選擇的含鉑化學治療：

- 對於組織學為非鱗狀之患者，從第一天開始每三週使用Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> 及 carboplatin AUC 5 to 6 mg/mL/min，使用4-6週期，接著選擇性每三週使用 pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>；
- 對於組織學為非鱗狀之患者，從第一天開始每三週使用 Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> 及 cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>，使用4-6週期，接著選擇性每三週使用 pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>；
- 第一天及第八天使用 Gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> 以及從第一天開始每三週使用 cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>，使用4-6週期；
- 第一天及第八天使用 Gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> 以及從第一天開始每三週使用 carboplatin AUC 5 to 6 mg/mL/min，使用4-6週期；
- 從第一天開始每三週使用 Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> 及 carboplatin AUC 5 to 6 mg/mL/min，使用4-6週期，接著選擇性使用 pemetrexed 維持治療(對於組織學為非鱗狀之患者)。

患者接受KEYTRUDA 治療，直到獨立放射科小組依RECIST 1.1 定義評估認為疾病惡化、無法接受的毒性反應、或使用達24個月為止。若是患者臨床情況穩定且研究人員評估可獲益於臨床治療，則可在出現疾病惡化現象之後持續接受治療。接受化學治療的患者若經獨立確認確有惡化現象，則可以選擇改以接受KEYTRUDA 治療。

每9週進行一次腫瘤狀態評估。主要的療效評估指標為由盲性中央獨立評估委員會(BICR)依據RECIST v1.1 進行評估的無惡化存活期(PFS)。其他療效指標為整體存活期(OS)，以及客觀療效反應率(ORR)，由BICR 依據RECIST v1.1 進行評估。共有305位患者進入隨機分組，154位加入KEYTRUDA 組，151位加入化學治療組。試驗族群的基礎特性為：年齡中位數為65歲(範圍:33-90)，54%為65歲(含)以上；61%男性；82%白人，15%亞洲人；65%患者的ECOG 日常體能狀態為1，18%疾病組織學為鱗狀及82%為非鱗狀，9%有腦轉移之病史。共有66位加入化學治療組之患者於疾病惡化後接受KEYTRUDA 治療。該試驗顯示患者隨機分配接受KEYTRUDA 後，和化學治療相較，其疾病無惡化存活率有具統計意義之改善。此外，根據先期定義在收集108起事件時進行之期中整體存活率分析亦顯示患者隨機分配接受KEYTRUDA 後，和化學治療相較，其整體存活率有具統計意義之改善，表16 摘錄了試驗KEYNOTE-024 的療效評估結果。

表16：試驗KEYNOTE-024 的療效結果

療效評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=154	化學治療 n=151
<b>無惡化存活期</b>		
發生事件病患數 (%)	73 (47%)	116 (77%)
中位數(月) (95% CI)	10.3 (6.7, NR)	6.0 (4.2, 6.2)
風險比* (95% CI)	0.50 (0.37, 0.68)	
P值(分層log範圍)	<0.001	
<b>整體存活期</b>		
發生事件病患數 (%)	73 (47%)	96 (64%)
中位數(月) (95% CI)	30.0 (18.3, NA)	14.2 (9.8, 19.0)
風險比* (95% CI)	0.63 (0.47, 0.86)	
P值(分層對數範圍)	0.002†	
<b>客觀療效反應率</b>		
ORR % (95% CI)	45% (37, 53)	28% (21, 36)
完全反應比率	4%	1%
部份反應比率	41%	27%
P值(Miettinen-Nurminen)	0.001	
療效持續反應時間(月)中位數 (範圍)	NR (1.9+, 14.5+)	6.3 (2.1+, 12.6+)

\*風險比(KEYTRUDA 與化學治療比較) 依照分層 Cox 比例風險模式

†依照分層對數範圍

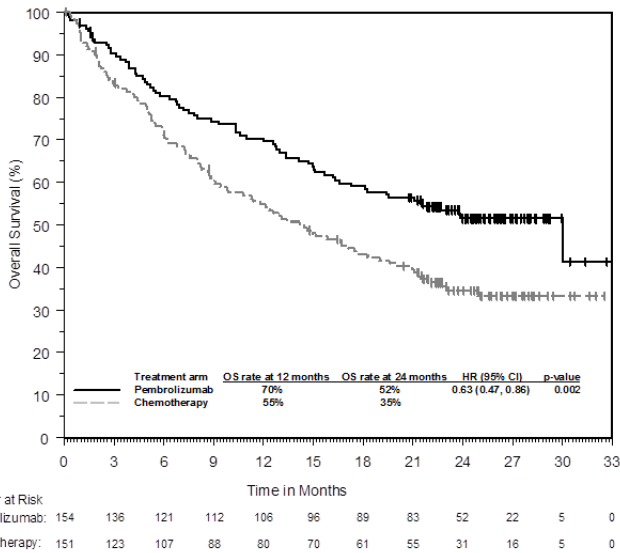
NA = 無法取得

NR=尚未達到

針對169位患者(其中KEYTRUDA 組73位，化學治療組96位)進行追蹤期間中位數為25個月的最終整體存活期分析。KEYTRUDA 組的整體存活期之中位數為30.0個月(95% CI: 18.3, NA)，化學治療組為14.2個月(95% CI: 9.8, 19.0)。整體存活期之風險比為0.63 (95% CI: 0.47, 0.86; p=0.002)。參見圖3。

圖3：試驗KEYNOTE-024 之整體存活期的Kaplan-Meier 曲線

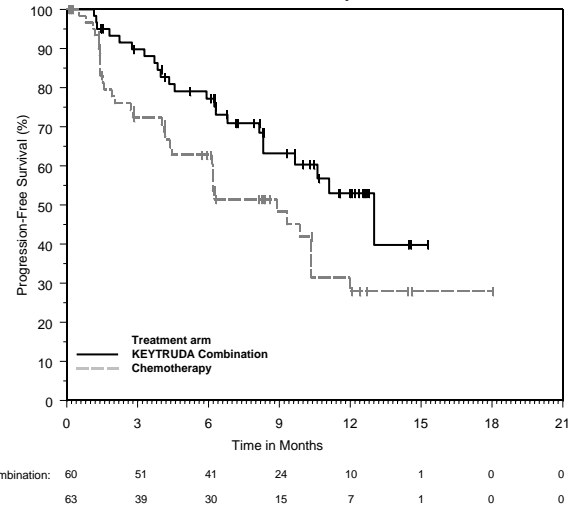




風險比 <sup>‡</sup> (95% CI)	0.90 (0.42, 1.91)	
6個月存活率 <sup>†</sup>	92%	92%

\* 根據Miettinen-Nurminen方法以PD-L1狀態(TPS<1% vs. TPS≥1%)分層  
 † 根據Kaplan-Meier估算  
 ‡ 以Cox比例風險模式為依據以PD-L1狀態(TPS<1% vs. TPS≥1%)分層  
 § 根據對數等級檢定以PD-L1狀態(TPS<1% vs. TPS≥1%)分層  
 NE = 無法估算  
 NR = 未達到

圖4：KEYNOTE-021無惡化存活期的Kaplan-Meier曲線。



根據腫瘤 PD-L1 表現狀態進行的探索性分析結果：在 PD-L1 TPS<1% 的次族群，KEYTRUDA 合併治療組的 ORR 為 57%，化學治療組則為 13%；在 PD-L1 TPS≥1% 的次族群，KEYTRUDA 合併治療組的 ORR 為 54%，化學治療組則為 38%。

先前接受過治療之非小細胞肺癌

曾以試驗 KEYNOTE-010，一個隨機分組、多中心、開放性、活性藥物對照試驗，評估 KEYTRUDA 的療效。主要的納入條件為患有轉移性 NSCLC，在使用含鉑化學治療及針對 EGFR 或 ALK 突變之標靶療法(如果適用)治療後出現惡化現象，且腫瘤組織利用 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 檢套餐組進行免疫組織化學分析而得的 PD-L1 表現腫瘤比例分數(tumor proportion score, TPS)為 1% (含)以上。患有自體免疫疾病、患有必須使用免疫抑制劑治療之疾病、或在先前 26 週內曾接受 30 Gy 以上之胸部放射治療的患者都被排除於試驗之外。隨機分組由腫瘤 PD-L1 表現量 (PD-L1 表現量 TPS≥50% 及 PD-L1 表現量 TPS=1-49%)、ECOG 日常體能狀態(0 及 1)、以及地理區域(東亞及非東亞)分層進行。患者經隨機(1:1:1)分組後分別接受 KEYTRUDA 每 3 週一次靜脈輸注 2 毫克/公斤、KEYTRUDA 每 3 週靜脈輸注一次 10 毫克/公斤或 docetaxel 每 3 週一次 75 毫克/米<sup>2</sup> 的治療，直到出現無法接受之毒性或疾病惡化。分配到 KEYTRUDA 組的患者持續接受治療，直到出現帶有症狀、進展快速、須緊急介入治療、日常體能狀態退步、經 4 到 6 週重複影像確認的疾病惡化現象或 24 個月以上未出現疾病惡化現象為止。

每 9 週進行一次腫瘤狀態評估。主要的療效評估指標為由盲性中央獨立評估委員會 (BICR) 依據 RECIST v1.1 對整個族群中 TPS≥1% 及子族群 TPS≥50% 之患者進行整體存活期 (OS) 以及無惡化存活期 (PFS) 的評估結果。其他療效指標為對整個族群中 TPS≥1% 及子族群 TPS≥50% 之患者客觀療效反應率 (ORR) 以及療效反應持續時間的評估結果。

1033 位患者接受隨機分組：其中 344 位接受 KEYTRUDA 2 毫克/公斤治療、346 位接受 KEYTRUDA 10 毫克/公斤治療、以及 343 位接受 docetaxel 治療。試驗族群特性為：年齡中位數為 63 歲(範圍：20 歲至 88 歲)，42% 為 65 歲[含]以上；61% 男性；72% 白人，21% 亞洲人；66% 之患者的 ECOG 日常體能狀態為 1；43% 之患者腫瘤具有高 PD-L1 表現量。疾病特性為鱗狀(21%)與非鱗狀(70%)，其餘患者(8%)為混合型、其他類型或未知的組織型態；M1 (91%)；有腦轉移病史(15%)；EGFR 突變 (8%)；ALK 突變(1%)。先前的治療包括含鉑雙藥化學治療(100%)；29% 之患者接受兩種(含)以上針對轉移性癌症的療法治療。

表 18 及 19 分別摘列了 TPS≥50% 之子族群以及整個族群患者的療效評估結果。整個族群患者的 OS (TPS≥1%) Kaplan-Meier 曲線如圖 5 所示。

表18：試驗KEYNOTE-010 TPS≥50%之子族群患者的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次 2毫克/公斤 n=139	KEYTRUDA 每3週一次 10毫克/公斤 n=151	Docetaxel 每3週一次 75毫克/米 <sup>2</sup> n=152
<b>整體存活期</b>			
死亡(%)	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
中位數(月) (95% CI)	14.9 (10.4, NR)	17.3 (11.8, NR)	8.2 (6.4, 10.7)
風險比* (95% CI)	0.54 (0.38, 0.77)	0.50 (0.36, 0.70)	---
p-值(分層對數範圍)	<0.001	<0.001	---
<b>無惡化存活期</b>			
事件(%)	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)
中位數(月) (95% CI)	5.2 (4.0, 6.5)	5.2 (4.1, 8.1)	4.1 (3.6, 4.3)
風險比* (95% CI)	0.58 (0.43, 0.77)	0.59 (0.45, 0.78)	---
p-值(分層對數範圍)	<0.001	<0.001	---
<b>客觀療效反應率</b>			

與 pemetrexed 及 carboplatin 併用，第一線治療非鱗狀非小細胞肺癌患者

有一項開放性、多中心、多群組試驗(KEYNOTE-021)曾評估 KEYTRUDA 的療效；以下療效資料僅限於轉移性非鱗狀非小細胞肺癌患者於單一子群組(Cohort G1)之資料。此子群組主要的納入條件為患有局部晚期或轉移性非鱗狀 NSCLC，管腫瘤 PD-L1 表現狀態為何，且先前未使用任何全身性療法治療轉移性 NSCLC 的患者。患有在 2 年內必須接受全身性療法治療之自體免疫疾病；患有必須使用免疫抑制劑藥物治療之疾病；或在先前 26 週內曾接受 30 Gy 以上之胸部放射治療的患者都被排除於試驗之外。患者依據腫瘤的 PD-L1 表現狀態(TPS <1% vs. TPS ≥1%)分層隨機分組。患者於隨機分組(1:1)後分別接受下列其中一種治療：

- 每21天的第一天靜脈輸注KEYTRUDA 200毫克、pemetrexed 500毫克/米<sup>2</sup>及carboplatin AUC 5毫克/毫升/分鐘，連續治療4個週期，然後每3週一次靜脈輸注KEYTRUDA 200毫克，KEYTRUDA在化學治療前投予；
- 每21天的第一天靜脈輸注pemetrexed 500毫克/米<sup>2</sup>及carboplatin AUC 5毫克/毫升/分鐘，連續治療4個週期

在研究人員評估下，二組皆可允許維持每 3 週一次 pemetrexed 500 毫克/米<sup>2</sup> 的治療。患者接受 KEYTRUDA 治療，直到出現經盲性中央獨立評估委員會(BICR)判定符合 RECIST 1.1 定義的疾病惡化現象、無法接受的毒性反應、或使用達 24 個月為止。在出現符合 RECIST 定義之疾病惡化現象之後，如果患者的臨床表現穩定，且研究人員判定仍可獲得臨床效益，則可允許繼續使用 KEYTRUDA。

接受化學治療的患者於出現疾病惡化現象時，提供病患 KEYTRUDA 單獨治療。每 6 週進行一次腫瘤狀態評估至第 18 週，然後每 9 週評估一次。主要的療效指標為由 BICR 依據 RECIST v1.1 進行評估的無惡化存活期(PFS)、療效反應持續時間與整體存活期(OS)。

共有 123 位患者接受隨機分組：60 位患者進入 KEYTRUDA 合併治療組，63 位進入化學治療組。研究對象的特性為：年齡中位數為 64 歲(範圍：37 至 80 歲)；48% 為 65 歲(含)以上；39% 男性；87% 白人，8% 亞洲人；分別有 41% 及 56% 患者的 ECOG 日常體能狀態為 0 和 1；97% 患有轉移性疾病；並有 12% 有腦轉移病史。36% 的 PD-L1 TPS <1%；並無任何患者帶有敏感性 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常。化學治療組中有 20(32%)位患者於疾病惡化後接受 KEYTRUDA 治療，此外有 12(19%)位患者接受其他 checkpoint inhibitor 作為後續治療。該試驗顯示患者隨機分配接受 KEYTRUDA 併用 pemetrexed 與 carboplatin，和僅用 pemetrexed 與 carboplatin 治療相比，在 ORR 有具統計意義的改善。表 17 摘列了試驗 KEYNOTE-021 的療效評估結果。

表17：KEYNOTE-021 Cohort 1的療效結果

評估指標	KEYTRUDA + Pemetrexed + Carboplatin n=60	Pemetrexed + Carboplatin n=63
<b>客觀療效反應率</b>		
ORR* %	55%	29%
95% CI	(42, 68)	(18, 41)
完全反應率	0%	0%
部分反應率	55%	29%
P值*	0.0016	
療效反應持續時間		
療效反應持續時間≥6個月的病患比例(%) <sup>†</sup>	93%	81%
範圍(月)	1.4+ to 13.0+	1.4+ to 15.2+
<b>PFS</b>		
發生事件的病人數(%)	23 (38%)	33 (52%)
疾病惡化	15 (25%)	27 (43%)
死亡	8 (13%)	6 (10%)
中位數(月) (95% CI)	13.0 (8.3, NE)	8.9 (4.4, 10.3)
風險比 <sup>‡</sup> (95% CI)	0.53 (0.31, 0.91)	
p值 <sup>§</sup>	0.010	
<b>OS</b>		
發生事件的病人數(%)	13 (22%)	14 (22%)
中位數(月)	NR	NR

ORR <sup>†</sup> (95% CI)	30% (23, 39)	29% (22, 37)	8% (4, 13)
p-值 (Miettinen-Nurminen)	<0.001	<0.001	---
療效持續反應時間(月) 中位數(範圍)	NR (0.7+, 16.8+)	NR (2.1+, 17.8+)	8.1 (2.1+, 8.8+)

\* 風險比(KEYTRUDA與docetaxel比較) 依照分層Cox比例風險模式

† 所有的療效反應皆為部份反應

NR = 尚未達到

表19：試驗KEYNOTE-010隨機分組整體族群患者(TPS≥1%)的療效結果

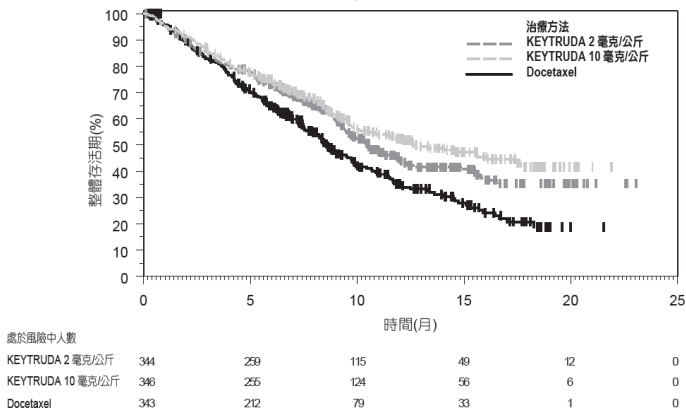
評估指標	KEYTRUDA 每3週一次 2毫克/公斤 n=344	KEYTRUDA 每3週一次 10毫克/公斤 n=346	Docetaxel 每3週一次 75毫克/米 <sup>2</sup> n=343
<b>整體存活期</b>			
死亡(%)	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
中位數(月) (95% CI)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
風險比* (95% CI)	0.71 (0.58, 0.88)	0.61 (0.49, 0.75)	---
p-值(分層對數範圍)	<0.001	<0.001	---
<b>無惡化存活期</b>			
事件(%)	266 (77%)	255 (74%)	257 (75%)
中位數(月) (95% CI)	3.9 (3.1, 4.1)	4.0 (2.6, 4.3)	4.0 (3.1, 4.2)
風險比* (95% CI)	0.88 (0.73, 1.04)	0.79 (0.66, 0.94)	---
p-值(分層對數範圍)	0.068	0.005	---
<b>客觀療效反應率</b>			
ORR <sup>†</sup> (95% CI)	18% (14, 23)	19% (15, 23)	9% (7, 13)
p-值 (Miettinen-Nurminen)	<0.001	<0.001	---
療效持續反應時間(月) 中位數(範圍)	NR (0.7+, 20.1+)	NR (2.1+, 17.8+)	8.1 (1.4+, 8.8+)

\* 風險比(KEYTRUDA與docetaxel比較) 依照分層Cox比例風險模式

† 所有的療效反應皆為部份反應

NR = 未達到

圖5：試驗KEYNOTE-010 整體族群患者(TPS≥1%)的整體存活期的Kaplan-Meier曲線



試驗KEYNOTE-010共收納了191位來自東亞地區的受試者，根據較主要分析時間點額外6個月的追蹤，對TPS≥50%之東亞子族群及整個東亞子族群患者(TPS≥1%)進行回溯性事後分析，比較合併KEYTRUDA 2毫克/公斤及KEYTRUDA 10毫克/公斤兩治療組和docetaxel組的結果。在TPS≥50%之東亞子族群中，合併KEYTRUDA兩治療組[n=47]和docetaxel組[n=26]的整體存活期風險比為0.48 (95% CI: 0.22, 1.07)；在整個東亞子族群患者中，合併KEYTRUDA兩治療組[n=125]和docetaxel組[n=66]的整體存活期風險比為0.83 (95% CI: 0.53, 1.30)。由於東亞族群試驗人數有限，未能就這些試驗結果下任何定論。

### 12.3 典型何杰金氏淋巴瘤

一項多中心、非隨機分組、開放性研究(試驗KEYNOTE-087)收錄210位罹患復發性或頑固性典型何杰金氏淋巴瘤患者，以評估KEYTRUDA的療效。罹患活動性非感染性肺炎、5年內曾進行異體造血幹細胞移植(或移植超過5年但有移植物對抗宿主疾病症狀)、罹患自體免疫疾病、必須使用免疫抑制藥物治療或需要全身性療法治療之活動性感染患者均被排除於該項試驗之外。患者接受KEYTRUDA每3週一次200毫克的治療，直到出現無法接受的毒性反應，或是出現疾病惡化現象為止，或至24個月沒有出現疾病惡化。每12週進行疾病狀態評估。由盲性獨立中央審查委員會依據2007年版之國際工作小組(International Working Group; IWG)標準進行評估主要療效指標(ORR、CRR及反應持續時間)。

此210位患者的基礎期特性為：年齡中位數為35歲(範圍：18至76歲)，9%為65歲(含)以上；54%男性；88%白人；患者的ECOG日常體能狀態為0(49%)和1(51%)。已接受用以治療典型何杰金氏淋巴瘤之前線療法中位數為4種(範圍1至12)；58%對前一線療法無反應，包含35%對第一線療法未反應療效及14%對所有前線化學療法未反應療效。61%的患者曾接受Auto-HSCT；83%曾使用brentuximab vedotin及36%的患者曾接受放射療法。

試驗KEYNOTE-087的療效結果摘要如表20。

表20：試驗KEYNOTE-087的療效結果

試驗KEYNOTE-087*	
評估指標	N=210
<b>整體療效反應率</b>	
ORR (95%信賴區間)	69% (62, 75)
完全反應	22%
部分反應	47%
<b>療效反應的持續時間</b>	
中位時間(月) (範圍)	11.1 (0.0+, 11.1) <sup>†</sup>

\* 中位追蹤時間為9.4個月

† 依據經獨立審查之患者反應(n=145)

### 12.4 頭頸部鱗狀細胞癌 (HNSCC)

一項多中心、非隨機分組、開放性、多族群研究(KEYNOTE-012)曾針對174位患有復發性及/或轉移性HNSCC且在使用含鉑化學療法治療復發或轉移疾病期間或之後出現惡化現象的患者或在含鉑化學療法作為誘導、併用或輔助療法之後出現惡化現象的患者評估KEYTRUDA的療效。患有自體免疫疾病、必須進行免疫抑制治療之疾病、間質性肺病跡象、ECOG PS≥2的患者都被排除於試驗之外。

患者分別接受KEYTRUDA每2週一次10毫克/公斤(n=53)或每3週一次200毫克(n=121)的治療，若出現無法接受的毒性反應，或是出現帶有症狀、進展快速、須緊急介入治療、伴隨日常體能狀態退步、或經至少4週重複影像確認的疾病惡化現象則予以停藥。沒有出現疾病惡化的患者可治療至24個月。後續出現疾病惡化的患者可以再次使用pembrolizumab治療至一年。每8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 v1.1進行評估的整體療效反應率(ORR)，以及療效反應持續時間。

在174位患者中，基礎特性為年齡中位數60歲(32%為65歲(含)以上)，有82%為男性，75%為白人，16%為亞洲人，6%為黑人，有87%患有第M1期疾病，33%為HPV陽性腫瘤，63%患者曾使用cetuximab治療，且分別有29%及71%之患者的ECOG日常體能狀態為0和1，治療HNSCC曾使用的療法(prior lines of therapy)中位數為2。

ORR為16%(95% CI: 11, 22)且完全反應率為5%。追蹤期間中位數為8.9個月。在28位有反應的患者中，療效反應持續時間中位數尚未達到(範圍為2.4+至27.7+個月)，其中23位患者的療效反應達到6個月(含)以上。不論使用劑量(每2週一次10毫克/公斤或每3週一次200毫克)及HPV腫瘤狀態為何，ORR及療效反應持續時間相似。

### 12.5 泌尿道上皮癌

先前曾使用含鉑化學療法治療之泌尿道上皮癌

KEYNOTE-045是一項針對於使用含鉑化學療法治療期間或治療後出現疾病惡化現象之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌患者評估KEYTRUDA療效的多中心、隨機分組(1:1)、活性藥物對照試驗。這項試驗排除了患有自體免疫疾病或患有須使用免疫抑制治療之疾病的患者。

患者於隨機分組後接受KEYTRUDA 200毫克每3週一次的治療(n=270)，或是依研究人員的選擇接受下列任一化學療法(皆為每3週靜脈給藥一次的治療)(n=272)：paclitaxel 175毫克/米<sup>2</sup> (n=84)、docetaxel 75毫克/米<sup>2</sup> (n=84)、或vinflunine 320毫克/米<sup>2</sup> (n=87)。直到出現無法接受的毒性反應或疾病惡化的現象為止。出現影像學疾病惡化現象的患者在確認疾病惡化期間可接受額外劑量的治療，除非疾病惡化帶有症狀、進展快速、須緊急介入治療、或日常體能狀態退步。無疾病惡化現象的患者則接受最長達24個月的治療。隨機分組後第9週進行腫瘤狀態評估，然後在第一年期間每6週評估一次，之後則每12週評估一次。主要的療效評估指標為由盲性中央獨立評估委員會(BICR)依據RECIST 1.1進行評估的整體存活期(OS)與無惡化存活期(PFS)。其他的療效評估指標包括由BICR依據RECIST 1.1進行評估的客觀療效反應率(ORR)，以及療效反應持續時間。

在542位接受隨機分組的患者中，受試族群的特性為：年齡中位數為66歲(範圍：26至88歲)，58%為65歲(含)以上；74%為男性；72%為白人，23%為亞洲人；分別有42%及56%患者的ECOG日常體能狀態為0和1；96%患有M1疾病，4%患有M0疾病。有87%的患者有內臟轉移的現象，包括34%有肝臟轉移的現象。有86%患有下泌尿道原發性腫瘤，有14%患有上泌尿道原發性腫瘤。有15%的患者先前在接受含鉑前導性或輔助性化學療法後出現疾病惡化的現象。有21%先前曾使用2種(含)以上的全身性療法治療轉移疾病。有76%的患者先前曾使用cisplatin治療，有23%先前曾使用carboplatin治療，並有1%曾使用其他含鉑療法治療。

270位使用KEYTRUDA治療之患者的追蹤時間中位數為10.3個月。這項研究顯示，和化學療法相比較，隨機分配至KEYTRUDA組的患者在第二次期間分析OS與ORR方面有具統計意義的改善效果。在PFS方面，KEYTRUDA與化學療法之間並無任何具統計意義的差異。試驗KEYNOTE-045主要的療效評估結果如表21與圖6所示。

表21：KEYNOTE-045的療效結果

	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=270	化學治療 n=272
<b>OS</b>		
死亡(%)	155 (57%)	179 (66%)
中位數(月) (95% CI)	10.3 (8.0, 11.8)	7.4 (6.1, 8.3)
風險比* (95% CI)	0.73 (0.59, 0.91)	
p值(分層對數等級檢定)(1-sided)	0.002	
<b>依BICR評定之PFS</b>		
事件數(%)	218 (81%)	219 (81%)
中位數(月) (95% CI)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.3, 3.5)
風險比* (95% CI)	0.98 (0.81, 1.19)	
p值(分層對數等級檢定)(1-sided)	0.416	
<b>客觀療效反應率</b>		
ORR (95% CI)	21% (16, 27)	11% (8, 16)
完全反應率	7%	3%

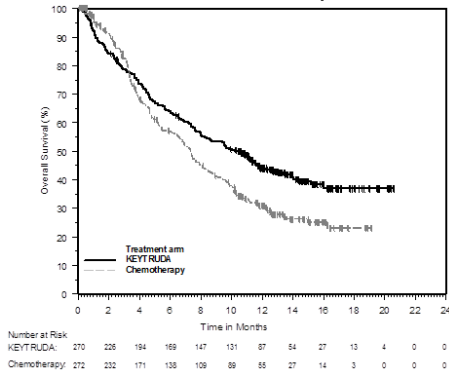
部分反應率	14%	8%
p值(Miettinen and Nurminen)	0.001	
療效反應持續時間中位數(月)(範圍)	NR (1.6+, 15.6+)	4.3 (1.4+, 15.4+)
持續時間≥6個月的病患比例(%)*	78%	40%

\* 風險比(KEYTRUDA與化學療法比較)係以分層Cox比例風險模型為依據

† 依據Kaplan-Meier估算法

NR=未達到

圖6：KEYNOTE-045整體存活期的Kaplan-Meier曲線



### 不適合接受含cisplatin化學療法之泌尿道上皮癌患者

一項多中心、開放性、單臂、無對照組試驗(試驗KEYNOTE-052)曾針對370位患有局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌且不適合接受含cisplatin化學療法的患者評估KEYTRUDA的療效。這項試驗排除了患有自體免疫疾病或須使用免疫抑制劑治療之疾病的患者。

患者接受KEYTRUDA每3週一次200毫克的治療，直到出現無法接受的毒性反應，或是出現疾病惡化現象為止。出現影像學疾病惡化現象的患者在確認疾病惡化期間可接受額外劑量的治療，除非疾病惡化帶有症狀、進展快速、須緊急介入治療、或日常體能狀態退步。無疾病惡化現象的患者則接受最長達24個月的治療。於授予第一劑後的第9週後進行腫瘤狀態評估，然後在第一年期間每6週評估一次，之後則每12週評估一次。主要的療效評估指標為由獨立影像學委員會依據RECIST 1.1進行評估的ORR，以及療效反應持續時間。

這項試驗受試者的基礎特性為年齡中位數74歲(82%為65歲(含)以上)；77%男性；89%白人，7%亞洲人。87%患有M1疾病，13%患有M0疾病，81%患有下泌尿道原發性腫瘤，19%患有上泌尿道原發性腫瘤。有85%的患者有內臟轉移的現象，包括21%有肝臟轉移的現象。不適合使用cisplatin的原因包括：基礎肌酸酐廓清率<60毫升/分鐘(50%)、ECOG日常體能狀態為2(32%)、ECOG為2且基礎肌酸酐廓清率<60毫升/分鐘(9%)、以及其他原因(9%)(Class III心臟衰竭、第2級(含)以上的周邊神經病變、以及第2級(含)以上的聽力喪失)。有90%的患者先前未曾接受治療，有10%先前曾接受輔助性或前導性含鉑化學療法治療。370位使用KEYTRUDA治療之患者的中位追蹤時間為9.5個月。主要的療效評估結果如表22所示。

表22：試驗KEYNOTE-052的療效結果

評估指標	n=370
客觀療效反應率	
ORR (95% CI)	29% (25, 34)
完全反應率	7%
部分反應率	22%
療效反應持續時間	
中位數(月)(範圍)	NR (1.4+, 19.6+)
持續時間≥6個月的病患比例(%)*	82%

\* 依據Kaplan-Meier估算法

NR=未達到

### 12.6 胃癌

試驗KEYNOTE-059，一項收錄259位先前曾在使用至少2種全身性療法治療晚期疾病後出現惡化現象之胃腺癌或胃食道接合部(GEJ)腺癌患者的多中心、非隨機分組、開放性、多群組試驗，曾針對KEYTRUDA的療效進行評估。先前的治療必須包含一種fluoropyrimidine與鉑雙藥療法，HER2/neu陽性患者先前必須接受過已獲核准之HER2/neu標靶療法的治療。

患有自體免疫疾病或須使用免疫抑制劑藥物治療之疾病、或理學檢查發現有腹水之臨床跡象的患者都被排除於試驗之外。

患者接受KEYTRUDA每3週一次200毫克的治療，直到出現無法接受的毒性反應；或出現帶有症狀、進展快速、須緊急介入治療、伴隨日常體能狀態退步、或在至少4週後經重複影像確認的疾病惡化現象為止。無疾病惡化現象的患者則持續治療最長24個月。每6至9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(BICR)依據RECIST v1.1進行評估的ORR，以及療效反應持續時間。

在259位患者中，有55% (n=143)患有具PD-L1表現，綜合陽性分數(CPS)大於或等於1，且帶有微衛星穩定(microsatellite stable: MSS)腫瘤狀態或微衛星不穩定(microsatellite instability: MSI)或錯誤配對修復(mismatch repair: MMR)狀態未定的腫瘤。利用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx檢驗套組確認PD-L1狀態。這143位患者的基礎特性為：年齡中位數為64歲(47%為65歲(含)以上)；77%男性；82%白人，11%亞洲人；ECOG PS為0 (43%)和1 (57%)。85%患有第M1期疾病，7%患有第M0期疾病。有51%先前曾使用兩種療法及有49%先前曾使用三種(含)以上的療法治療復發

性或轉移性疾病。

143位患者中，ORR為13.3% (95% CI : 8.2, 20.0)；有1.4%達到完全療效反應，11.9%達到部份療效反應。在19位產生療效反應的患者中，療效反應持續時間的範圍為2.8+至19.4+個月，其中有11位患者(58%)的療效反應持續時間達6個月(含)以上，有5位患者(26%)的療效反應持續時間達12個月(含)以上。

在KEYNOTE-059所收錄的259位患者中：有7位(3%)患有被確認為高微衛星不穩定性(microsatellite instability-high: MSI-H)腫瘤。其中4位患者可觀察到客觀療效反應，包括1位達到完全療效反應的患者。療效反應持續時間的範圍為5.3+至14.1+個月。

### 13 包裝規格/儲存與操作

KEYTRUDA注射劑：盒裝，每盒裝有一支100毫克/4毫升(25毫克/毫升)單次使用型小瓶。

請將小瓶以原外盒包裝，於2°C至8°C (36°F至46°F)的冷藏環境避光儲存。勿冷凍或振搖。

### 14 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、極度虛弱、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)]。
  - 嚴重皮膚反應：應囑咐患者，如果出現任何嚴重皮膚反應的徵兆或症狀，SJS或TEN，應立即與他們的醫療照護人員聯絡[參見警語及注意事項(5.7)]。
- 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(5.9)]。
- 告知患者有關實質器官移植排斥的風險，應囑咐患者，如果出現器官移植排斥的徵兆或症狀，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)]。
- 應囑咐患者發生異體造血幹細胞移植後併發症的風險[參見警語及注意事項(5.10)]。
- 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會對胎兒造成傷害。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(5.11)及特殊族群之使用(7.1、7.3)]。
- 應囑咐哺乳母親在使用KEYTRUDA治療期間與使用最後一劑藥物之後4個月內不要餵哺母乳[參見特殊族群之使用(7.2)]。

製造廠：MSD Ireland (Carlow)

廠址：Dublin Rd., Carlow, County Carlow, 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12樓