

Pembrolizumab (Keytruda®)

吉舒達

作用機轉：標靶藥品藉由阻斷T細胞上計畫性細胞死亡第一配體與其受器的結合反應，引發T細胞的活性與增生，而促進免疫反應對腫瘤的抑制作用。

一、致吐性：低 (10-30% 的病人會發生嘔吐)

二、注意事項及常見或嚴重副作用：

- (一) 心血管：周邊水腫 (17%; 3 級：1%)
- (二) 中樞神經：疲憊 (47%; 3 級：7%)，頭痛 (16%)，發寒 (14%)，失眠 (14%)，暈眩 (11%)，局部癲癇 (<1%)
- (三) 皮膚：搔癢 (30%)，紅疹 (29%)，白斑 (11%)，蜂窩性組織炎 ($\geq 2\%$)，紅皮病 (<1%)，脫落性皮炎 (<1%)
- (四) 代謝及內分泌：高血糖 (40%; 3 級：1%)，低血鈉 (35%; 3 級：9%)，低白蛋白 (34%)，高三酸甘油酯血症 (25%)，低血鈣 (24%; 3 級：1%)；甲狀腺機能低下 (8%; 3 級：<1%)，甲狀腺機能亢進 (1%)，腎上腺機能不全 (<1%)，腦下垂體炎
- (五) 腸胃道：噁心 (30%)，食慾減低 (26%)，便秘 (21%)，腹瀉 (20%)，嘔吐 (16%)，腹痛 (12%)，結腸炎 (1%)
- (六) 血液：貧血 (14-55%; 3 級：5-7%)，溶血性貧血 (<1%)
- (七) 肝臟：肝指數上升 (24%; 3 級：1%)
- (八) 骨骼肌肉：關節痛 (20%)，四肢痛 (18%; 3 級：1%)，肌肉痛 (14%; 3 級：1%)，背痛 (12%; 3 級：1%)，關節炎 (<1%)，藍伯-伊頓肌無力症 (<1%)，肌炎 (<1%)，橫紋肌溶解症 (<1%)
- (九) 呼吸系統：咳嗽 (30%; 3 級：1%)，呼吸困難 (18%; 3 級：2%)，上呼吸道感染 (11%; 3 級：1%)，肺炎 ($\geq 2\%$)
- (十) 感染：敗血症 ($\leq 10\%$)
- (十一) 眼：視神經炎 (<1%)，葡萄膜炎 (<1%)
- (十二) 腎臟：腎衰竭 ($\geq 2\%$)，腎炎 (<1%)
- (十三) 其他：發燒 (11%)，胰臟炎 (<1%)

藥師小叮嚀：當發生以上副作用時，請立即知人員（如醫師、藥師、護理師等）。

免疫檢查點抑制劑解除免疫反應抑制作用，因而破壞了周邊免疫耐受，導致不良反應。嚴重和致命的免疫的不良反應可以發生在任何器官系統或組織中。副作用通常發生在治療期間；停藥後也可能發生反應。早期識別和處理免疫導致的不良反應，確保藥物安全使用是必要的。在接受 Pembrolizumab 之前有以下狀況，請先告知您的醫療人員。

- 有自體免疫疾病(一種自己的免疫系統會攻擊自己的細胞)
- 曾發生過癌症且有腦轉移、曾有過肺部發炎、有慢性肝炎，如：A 型肝炎或 B 型肝炎
- 有免疫不全症候群 (AIDS)
- 曾接受過免疫療法但有嚴重不良反應。
- 正在使用刺激或抑制免疫系統的藥品。有以上情形請務必告知醫師。
- 請填寫 Immune check point inhibitor (免疫檢查點抑制劑) 病人自我評估勾選。填完後請交給您的醫師或醫護人員。(附在網站內癌症藥物專業版內的臨床監測與專業處理內免疫檢查點抑制劑自我評估)

自我檢查

- ✓ 皮膚病紅斑或剝脫性皮炎。其特點是全身或大面積皮膚有瀰漫性紅斑、腫脹及脫屑。
- ✓ 藍伯-伊頓肌無力症：一種因神經與肌肉間傳導異常所引起的肌肉無力。
- ✓ 橫紋肌溶解症：肌肉組織因受到嚴重傷害導致肌肉細胞釋放一些物質到血液中，進而引起一些對身體有害的症狀，如肌肉痛、肌肉無力、紅尿或褐色尿。
- ✓ 視神經炎：症狀表現有視力模糊、眼周圍疼痛。
- ✓ 葡萄膜炎：與虹膜、睫狀肌或脈絡膜發炎有關，症狀表現為視力模糊、紅眼、眼周圍疼痛、畏光、飛蚊症等。
- ✓ 第三級副作用：

周邊水腫	肢體間腫脹差異>30%，日常生活無法自理（如穿衣、脫衣、洗澡）
疲憊	休息時，無法症狀緩解，日常生活無法自理（如穿衣、脫衣、洗澡）
甲狀腺機能低下	症狀如活動力下降、容易身體發冷、體重增加等嚴重到日常生活無法自理（如穿衣、脫衣、洗澡）
甲狀腺機能亢進	症狀如心跳加快、焦慮、容易緊張、手會抖、體重下降等嚴重到日常生活無法自理（如穿衣、脫衣、洗澡）
結腸炎	嚴重腹痛（痛到須依賴旁人照顧日常生活）、腸道活動習慣改變等
咳嗽	嚴重到日常生活無法自理（如穿衣、脫衣、洗澡）
呼吸困難	休息時，無法症狀緩解，日常生活無法自理（如穿衣、脫衣、洗澡）

註釋： 癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀、或當下併用的其他藥物的可能副作用。

藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE，又稱常見毒性標準)，用於描述病人接受化療後，

所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微（1級）、中級（2級）、嚴重（3級），或致命（4級）、死亡（5級）。發生3級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥。4級大多需要住院介入醫療處理。

※藥師 Note:

■ Indication

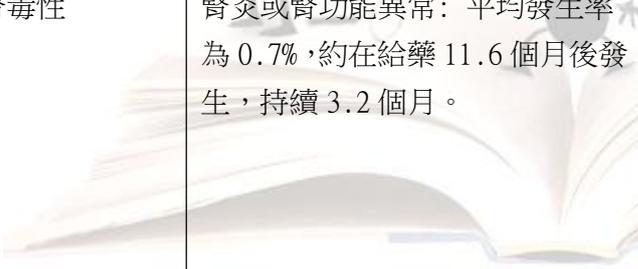
Malignant melanoma, unresectable or metastatic disease with progression following ipilimumab or a BRAF inhibitor (if BRAF V600 mutation-positive), Gastric cancer, head and neck squamous cell, Hodgkin lymphoma, microsatellite instability-high cancer, Non-small cell lung cancer, urothelial carcinoma, Merkel cell carcinoma

■ Dosage and administration

IVF (>30 minutes): 2 mg/kg once every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity.

■ Dose Modifications: 參考副作用處理

免疫調節引起之不良反應*	臨床表現	治療處置
腸胃道毒性	結腸炎：平均發生時間為用藥後6.5個月內（2至10個月），且平均持續2.6個月（範圍：4天至3.6個月）。	<ul style="list-style-type: none"> ● 2至3級結腸炎：暫時停藥，並給予 prednisone \geq 40 mg/day 治療至少7天（範圍：4至41天）後，再漸漸減少劑量。治療後，如改善到零至一級，可重新使用 pembrolizumab，但重新給藥後如3級結腸炎再度復發，應永久停藥；治療12週內，無改善到零至一級或減低 prednisone < 10 mg/day，永久停用。 ● 4級結腸炎：永久停用 pembrolizumab，並給予 prednisone \geq 40 mg/day 治療至少7天（範圍：4至41天）後再漸漸減少劑量。
肝毒性	肝炎：約有0.5%發生率，其中0.2%為4級肝炎。4級肝炎平均於用藥後22天發生，且持續1.1個月。	<ul style="list-style-type: none"> ● 2級肝炎：pembrolizumab 暫時停用，並給予 prednisone \geq 40 mg/day 治療後，再漸漸減少劑量。治療後，如改善到零至一級，可重新使用 pembrolizumab；治療1週後，

		<p>肝指數仍比 baseline 數值增加 50% 或治療 12 週內，無改善到零至一級或減低 prednisone < 10 mg/day (或其他相當劑量強度的類固醇)，則 pembrolizumab 應永久停用。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 3 至 4 級肝炎：永久停用 pembrolizumab，並給予 prednisone \geq 40 mg/day 治療，逐漸減量。
腦下垂體炎	<p>腦下垂體炎：平均發生率為 0.5%，其中二級與四級腦下垂體炎各佔 0.2%。二級與四級腦下垂體炎分別於用藥後 1.3 與 1.7 個月後發生。</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ● 2 級肝炎：pembrolizumab 暫時停用，並給予 prednisone \geq 40 mg/day 治療後，再漸漸減少至生理補充劑量。治療後，如改善到零至一級，可重新使用 pembrolizumab；治療 12 週內，無改善到零至一級或減少 prednisone < 10 mg/day，則應永久停用。 ● 3 至 4 級肝炎：永久停藥，並給予 prednisone \geq 40 mg/day (或其他相當劑量強度的類固醇) 治療後，逐漸減少至生理補充劑量。
腎毒性	<p>腎炎或腎功能異常：平均發生率為 0.7%，約在給藥 11.6 個月後發生，持續 3.2 個月。</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ● 2 級腎炎：pembrolizumab 暫時停用，並給予 prednisone \geq 40 mg/day (或其他相當劑量強度的類固醇) 治療後，再漸漸減少劑量。治療後，如改善到零至一級，可重新使用 pembrolizumab；治療 12 週內，無改善到零至一級或減少 prednisone < 10 mg/day，則 pembrolizumab 應永久停用。 ● 3 至 4 級腎炎：永久停用，並給予 prednisone \geq 40 mg/day 治療，逐漸減量。
肺毒性	<p>肺炎：平均發生率為 2.9%，約在給藥 5 個月後發生 (範圍: 0.3 週至 9.9 個月)，持續 4.9 個月 (範圍: 1 週至 14.4 個月)。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 2 級肺炎：pembrolizumab 暫時停用，並給予 prednisone \geq 40 mg/day (或其他相當劑量強度的類固醇) 連續治療平均 3 天 (範圍: 1-34 天) 後，再漸漸減量。治療後，如改善到零至一級，可重新使用 pembrolizumab；治療 12 週內，無改善到零至一級或減少 prednisone < 10 mg/day，則永久停用。 ● 3 至 4 級肺炎：pembrolizumab 應永久停用，

		並給予 prednisone ≥ 40 mg/day 治療後，逐漸減少劑量。
甲狀腺功能異常	<p>1. 甲狀腺機能亢進：發生率 1.2%，平均於用藥後 1.5 個月（範圍：0.5 至 2.1 個月）發生，持續 2.8 個月（範圍：0.9 至 6.1 個月）。</p> <p>2. 甲狀腺機能低下：發生率 8.3%，平均於用藥後 3.5 個月（範圍：0.7 週至 19 個月）發生。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 3 級以上甲狀腺機能亢進：pembrolizumab 暫時停用，並給予 prednisone ≥ 40 mg/day 治療後，再漸漸減少劑量。治療後，如改善到零至一級，可重新使用 pembrolizumab；治療 12 週內，無改善到零至一級或減少 prednisone < 10 mg/day，則永久停用。 ● 4 級以上甲狀腺機能亢進：永久停用，並給予 prednisone ≥ 40 mg/day 治療後，逐漸減量。 ● 甲狀腺機能低下：使用甲狀腺賀爾蒙替代療法，不需停用 pembrolizumab。
其他不良反應	脫落性皮炎、葡萄膜炎、關節炎、肌炎、胰臟炎、溶血性貧血、局部癲癇發作、腎上腺功能不全、肌無力症、視神經炎與橫紋肌溶解症等。（大部分發生率 $<1\%$ ）	<ul style="list-style-type: none"> ● 3 級不良反應：暫時停用 pembrolizumab，給予 prednisone ≥ 40 mg/day 治療後，改善至第零或一級時，開始減低類固醇劑量（過程應大於一個月），且可重新使用 pembrolizumab，但重新給藥後如 3 級不良反應再度復發，應永久停用；治療 12 週內，無改善到零至一級或減低 prednisone < 10 mg/day 則永久停用。 ● 4 級不良反應：pembrolizumab 應永久停用，並給予 prednisone ≥ 40 mg/day 治療後，逐漸減量。 ● 3-4 級輸注相關反應：pembrolizumab 應永久停用，並給予 prednisone ≥ 40 mg/day 治療後，逐漸減量。

■ 副作用處理

*免疫調節引起不良反應定義為找不到其他病因及需要類固醇治療者。

NOTE: 使用 pembrolizumab 期間，應監測上述不良反應的臨床表現與相關檢驗數值。

藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 5.0，又稱常見毒性標準)，用於描述病人接受化療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微（1 級）、中級（2 級）、嚴重（3 級），或致命（4 級）、死亡（5 級）。

	1 級	2 級	3 級	4 級
神經系統				
皮膚				
Urticaria	< 10 % BSA ; 僅需局部外用藥	10-30 % BSA ; 需口服用藥	> 30 % BSA ; 需IV藥物處置	
紅疹 (青春痘/痤瘡)	丘疹和/或膿疱 <10% 身體表面積	丘疹和/或膿疱 10%-30% 身體表面積; 日常活動受限。	丘疹和/或膿疱 >30% 體表面積; 日常生活活動受限; 雙重感染, 需要口服抗生素。	丘疹和/或膿疱, 有擴大雙重感染, 需要針劑的抗生素; 危及生命, 需緊急處理。
Erythema multiforme 紅疹 (丘形小粒, 高出於皮膚表面, 呈局限性突起的紅色疹子)	斑疹或丘疹 (. 原發性病變 : 平坦突起, 可觸摸得到之病變, 但皮表未破損, 通常小於 0.5 公分) 身體表面積<10%	斑疹或丘疹或紅斑 佔 10%至 30%; 日常工具操作活動受限。	斑疹或丘疹>30%; 日常自我照顧受限。	全身性脫皮、潰瘍, 或水泡性皮炎。危及生命, 需緊急處理。
Rash maculo-papular (斑丘疹) 皮膚紅斑不同時期有多種形狀。多見於手足。以紅斑為主兼有丘疹、水疱等多型性損害的急性炎症性皮膚病。	斑丘疹面積佔體表 <10%	斑丘疹佔 10-30% 體表面積, 可能有 / 沒有 (瘙癢、灼熱、皮膚緊繃, 日常工具操作活動受限。或斑丘疹佔 >30% 體表面積, 但症狀無或輕微。	斑丘疹面積佔體表 >30% 自我照顧受限	
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome 肢端紅腫症	皮膚變化微小或皮炎 (例如, 紅斑, 水腫或角化過度) 但沒有疼痛	皮膚變化 (例如脫皮, 水疱, 出血, 裂縫, 水腫或角化過度) 伴有疼痛; 日常活動受限。	嚴重皮膚變化 (例如脫皮, 水疱, 出血, 裂縫, 水腫或角化過度) 伴有疼痛; 自我生活照顧受限。	
Rash acneiform	丘疹和或膿疱	丘疹和/或膿疱佔	丘疹和/或膿疱佔	

	覆蓋，<10%體表面積，可能有/沒有瘙癢症或壓痛	10-30%體表面積，可能有/沒有瘙癢症或壓痛，對心理社會層面有影響，日常活動受限與丘疹和/或膿包佔>30%體表面積，但症狀輕微。	>30%體表面積，中度至嚴重程度的症狀，自我生活照顧受限。	
胃腸道				
腹瀉 Diarrhea	比自己每日基本次數，增加<4次大便/一天。大腸造口量比基本量稍微增加。	比自己每日基本次數，增加4到6次大便/一天。大腸造口量比基本量中度增加。工具操作能力受限。	比自己每日基本次數，增加7次大便/一天；失禁；需住院；自我照護能力受到限制	危及生命；需要緊急處理
Generalized Lab data 一般檢驗數據				
APTT	>ULN-1.5 x ULN	>1.5-2.5 x ULN	>2.5 x ULN; bleeding	
Amylase elevation	>ULN to 1.5 x ULN	>1.5 to 2 x ULN 2-5x ULN (無症狀)	>2 to 5 x ULN >5 x ULN (無症狀)	>5 x ULN (有症狀)
Lipase elevation	>ULN to 1.5 x ULN	>1.5 to 2 x ULN; 2-5x ULN (無症狀)	>2 to 5 x ULN >5 x ULN (無症狀)	>5 x ULN (有症狀)
Alkaline phosphatase (ALP) elevation	>ULN - 2.5 x ULN 如果基礎值正常；1.5-3x 基礎值就不正常	>2.5 - 5 x ULN	>5 - 20 x ULN	>20 x ULN
ALT elevation (alanine aminotransferase)	>ULN to 3 x ULN 如果基礎值正常，1.5-3x 基礎值就不正常	v4: >3 to 5 x ULN	>5 to 20 x ULN	>20 x ULN
AST elevation (Aspartate aminotransferase)	>ULN to 3 x ULN 如果基礎值正常，1.5-3x 基礎值就不正常	>3 to 5 x ULN	>5 to 20 x ULN	>20 x ULN

FEV1	FEV1% 99-70% (predicted)	FEV1% 60-69%	FEV1% 50-59%	<=49%
GGT elevation (Aspartate aminotransferase)	>ULN-2.5 x ULN If baseline was normal, 2-2.5x baseline if baseline was abnormal	>2.5-5 x ULN	>5 -20 x ULN	>20 x ULN
腎臟				
Cr	>ULN-1.5xULN	>1.5-3 x baseline; 1.5-3 x ULN	>3 x baseline; >3-6 x ULN	>6xULN
肺				
Pneumonitis/pulmonary infiltrates (肺炎)	無症狀; 影像發現 不需醫療介入	有症狀 工具操作能力受限	有症狀; 需用氧氣 自我照顧受限	危及生命; 呼吸衰竭 需用呼吸器
其他				
Fatigue/weakness (疲倦、無力)	休息可緩解	休息無法緩解疲倦 工具操作能力受限	休息無法緩解疲倦 自我照顧受限	無法行動
Infusion-related reaction (輸注引起反應)	輕微; 可停藥或不 必停藥。	需介入處理; 對治療 馬上有反應; 預防藥物 短於 24 小時。	需延長輸注時間 (治療非一開始有反應); 或一開始治療有反應, 隨後又再發; 需住院	危及生命; 需要緊急 處理
甲狀腺機能亢進	無症狀	有症狀, 日常生活可自理, 輕微受限 (如煮菜、逛街 購物、理財)	嚴重症狀影響日常生活 自理能力 (如穿衣、洗澡 等)	危及生命、須立即住院
甲狀腺機能低下	無症狀	有症狀, 日常生活可自理, 輕微受限 (如煮菜、逛街 購物、理財)	嚴重症狀影響日常生活 自理能力 (如穿衣、洗澡 等)	危及生命、須立即住院

Hypophysitis 腦下垂體炎	無症狀或輕度症狀；臨床或診斷觀察，不需醫療介入	中度；非侵犯性醫療介入；受限年齡適合工具日常生活能力。	嚴重或需醫療介入，沒有立即生命危急；需住院或延長住院，日常生活自理能力受限。	有生命危險，需緊急處理。
Fever 發燒	38°C to 39°C	>39°C to 40°C	>40°C (104°F) for ≤24 h	>40°C (104°F) for >24 h

