

吉舒達®注射劑 Keytruda® injection (pembrolizumab)

CCDS-RCN000011468-TW-20210708
uspi-mk3475-iv-2011r040

本藥係由醫師使用
衛部函衛輸字第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病人。
作為輔助性療法治療侵犯至淋巴結並已進行完全切除的黑色素瘤病人。

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表現PD-L1 (tumor proportion score (TPS) \geq 1%)且不具有EGFR或ALK腫瘤基因異常的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人[參見用法用量(2.1)]。

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 \geq 1%)的晚期非小細胞肺癌病人[參見用法用量(2.1)]，病人若具有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。

與pemetrexed及含鉑化學療法併用，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。

與carboplatin及paclitaxel或nab-paclitaxel併用，做為轉移性鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。

1.3 小細胞肺癌

治療先前至少已接受兩種治療的局部晚期或轉移性小細胞肺癌(SCLC)病人。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[參見臨床研究(12.3)]，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

1.4 典型何杰金氏淋巴瘤

治療罹患復發或頑固性典型何杰金氏淋巴瘤的成人病人。
治療罹患頑固性或先前至少已接受兩線治療仍復發之典型何杰金氏淋巴瘤的兒童病人。

1.5 頭頸部鱗狀細胞癌

與含鉑化學療法及fluorouracil(FU)併用，做為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)病人的第一線治療藥物。

單獨使用，治療患有轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌，且經確效之試驗檢測出腫瘤有PD-L1表現[綜合陽性分數(CPS) \geq 1]之病人的第一線治療藥物。

單獨使用，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，且經確效之試驗檢測出腫瘤有PD-L1表現[綜合陽性分數(CPS) \geq 1]的病人。

1.6 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，或於使用含鉑化學療法進行前導性或輔助性治療後12個月內出現疾病惡化現象的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人。

治療不適合接受含cisplatin化學療法且其經確效之試驗檢測出腫瘤有PD-L1表現[綜合陽性分數(CPS) \geq 10]的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人，或是不適合接受任何含鉑化學治療(不論PD-L1狀態為何)的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人。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[參見臨床研究(12.6)]，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

治療有原位癌(CIS)，有或沒有乳頭狀腫瘤，且不适合進行或決定不進行膀胱切除術的卡介苗(BCG)無反應性、高危險、非肌肉侵犯性膀胱癌(NMIBC)病人。

1.7 胃癌

治療患有復發性局部晚期或轉移性胃癌或胃食管接合部腺癌，經確效之試驗檢測出腫瘤有PD-L1表現[綜合陽性分數[Combined Positive Score, CPS] \geq 1] [參見用法用量(2.1)]，且先前曾在使用兩種(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病人。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認性試驗以證明其臨床效益。

1.8 原發性縱膈腔B細胞淋巴瘤

治療罹患頑固性或先前至少已接受兩種治療仍復發之原發性縱膈腔B細胞淋巴瘤的成人及兒童病人。

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[參見臨床研究(12.8)]，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

使用限制: 不建議需要立即細胞減量治療之原發性縱膈腔B細胞淋巴瘤病人使用KEYTRUDA。

1.9 高微衛星不穩定性(microsatellite instability high; MSI-H)或錯誤配對修復功能不足性(mismatch repair deficient; dMMR)癌症

治療患有無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(dMMR)之下列癌症的成人病人:

- 使用fluoropyrimidine, oxaliplatin及irinotecan治療後出現惡化現象的大腸直腸癌，或
- 於先前治療後出現惡化現象且無任何其他適當之替代治療選擇的實體腫瘤。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[參見臨床研究(12.9)]，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

1.10 高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性大腸直腸癌

做為無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(dMMR)大腸直腸癌(CRC)病人的第一線治療藥物。

1.11 肝細胞癌

治療先前經sorafenib治療的肝細胞癌(HCC)病人。
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[參見臨床研究(12.11)]，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

1.12 子宮頸癌

治療經確效之試驗檢測出腫瘤有PD-L1表現(CPS \geq 1)，且在接受化學治療期間或治療後出現疾病惡化現象的復發或轉移性子宮頸癌病人。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[參見臨床研究(12.12)]，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

1.13 腎細胞癌

與axitinib併用，做為晚期腎細胞癌病人的第一線治療藥物。

1.14 子宮內膜癌

與lenvatinib併用適用於曾經接受過全身性治療後疾病惡化，且不適合根治手術或放射治療的不具有高微衛星不穩定性(microsatellite instability-high, MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(mismatch repair deficient, dMMR)之晚期子宮內膜癌病人。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[參見臨床研究(12.14)]，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

1.15 食道癌

與含鉑及fluoropyrimidine之化學療法併用，做為局部晚期無法切除或轉移性食道癌或胃食管接合部癌病人的第一線治療藥物。

治療患有復發性局部晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌，經確效之試驗檢測出腫瘤有PD-L1表現[綜合陽性分數(CPS) \geq 10]，且先前曾接受一種(含)以上全身性治療，於治療時或治療後發生疾病惡化的病人。

1.16 三陰性乳癌(Triple Negative Breast Cancer)

與化學療法併用，治療局部復發性無法切除或轉移性三陰性乳癌(TNBC)，且經確效之試驗檢測出腫瘤有PD-L1表現[綜合陽性分數(CPS) \geq 10]病人[參見用法用量(2.1)]。

此適應症係依據無惡化存活期結果(Progression-free survival)加速核准[參見臨床研究(12.16)]，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

1.17 高腫瘤突變負荷量(Tumor Mutational Burden-High; TMB-H)癌症

治療患有無法切除或轉移性、經確效之試驗檢測出高腫瘤突變負荷量(TMB H) \geq 10 mutations/megabase (mut/Mb)、於先前治療後出現惡化現象且無任何其他適當替代治療選擇之實體腫瘤的成人病人。

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[參見臨床研究(12.17)]，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

2 用法用量

2.1 選擇病人

應依據是否出現陽性PD-L1表現來選擇適合單獨使用KEYTRUDA做為治療藥物之病人:

- 局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC) [參見臨床研究(12.2)]。
- 轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC) [參見臨床研究(12.5)]
- 轉移性泌尿道上皮癌[參見臨床研究(12.6)]。
- 轉移性胃癌[參見臨床研究(12.7)]。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。
- 先前接受過治療的復發性局部晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌[參見臨床研究(12.7)]。
- 復發或轉移子宮頸癌[參見臨床研究(12.12)]。

對MSI-H/dMMR適應症，應依據腫瘤樣本的MSI-H/dMMR狀態來選擇適合單獨使用KEYTRUDA做為單一治療藥物的病人[參見臨床研究(12.9、12.10)]。

應依據是否出現陽性PD-L1表現來選擇適合使用KEYTRUDA合併化學療法治療的病人:

- 局部復發性無法切除或轉移性三陰性乳癌(TNBC) [參見臨床研究(12.16)]。
- 對TMB-H適應症，應依據腫瘤樣本的TMB-H狀態來選擇適合單獨使用KEYTRUDA治療的病人[參見臨床研究(12.17)]。

由於先前的化學治療對於高級別神經膠質瘤病人的腫瘤突變負荷量(TMB-H)、MSI-H或dMMR檢測結果的影響未知，因此，對高級別神經膠質瘤病人，建議使用開始進行temozolomide化學治療之前所獲得的原發性腫瘤樣本檢測這些指標。

2.2 建議劑量

表1: 建議劑量

適應症	KEYTRUDA的建議用法用量	期間/治療時程
單一藥物治療		
無法切除或轉移性黑色素瘤病人	每三週一次2毫克/公斤 *	疾病惡化的現象或無法接受的毒性反應則予以停藥
黑色素瘤病人的輔助性療法	每三週一次200毫克* 或 每六週一次400毫克*	疾病復發的現象或無法接受的毒性反應為止，輔助治療至多為期一年
過去接受過治療的非小細胞肺癌病人	每三週一次2毫克/公斤 *	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
小細胞肺癌、典型何杰金氏淋巴瘤、頭頸部鱗狀細胞癌、局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌、胃癌、原發性縱膈腔B細胞淋巴瘤、MSI-H或dMMR癌症、MSI-H或dMMR CRC、肝細胞癌、TMB-H癌症、子宮頸癌、或食道癌的成人或過去未接受過治療的非小細胞肺癌	每三週一次200毫克* 或 每六週一次400毫克*	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
卡介苗(BCG)無反應性、高危險、非肌肉侵犯	每三週一次200毫克* 或	若出現持續性或復發性高危險NMIBC、出現疾病

性膀胱癌(NMIBC)病人	每六週一次400毫克*	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
典型何杰金氏淋巴瘤或原發性縱膈腔B細胞淋巴瘤的兒童病人	每三週一次2毫克/公斤(最多200毫克)*	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
併用治療†		
非小細胞肺癌、頭頸部鱗狀細胞癌或食道癌的病人	每三週一次200毫克* 或 每六週一次400毫克* 如果是在同一天給藥，於進行化學療法之前先投予KEYTRUDA	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
腎細胞癌的病人	每三週一次200毫克* 或 每六週一次400毫克* 併用一日兩次口服5毫克axitinib‡	疾病惡化或發生無法接受的毒性反應、或使用KEYTRUDA達24個月沒有出現疾病惡化
子宮內膜癌的病人	每三週一次200毫克* 或 每六週一次400毫克* 合併每天一次口服lenvatinib 20毫克	疾病惡化或發生無法接受的毒性反應，則停止治療；若24個月沒有出現疾病惡化，則停用KEYTRUDA
局部復發性無法切除或轉移性之三陰性乳癌病人	每三週一次200毫克* 或 每六週一次400毫克* 如果是在同一天給藥，於進行化學療法之前先投予KEYTRUDA	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

*靜脈輸注30分鐘

†請參見併用之化學治療劑的仿單中與KEYTRUDA併用的用法用量說明

‡當與KEYTRUDA併用時，若需調升axitinib的使用劑量比5毫克的起始劑量高時，應考量間隔六週以上再做調整

成人每6週一次400 mg的給藥方案

此給藥方案係依據藥物動力學數據，與療效的關係以及與安全性的關係來核准[參見臨床藥理學(10.2)和臨床研究(12.16)]。此用法用量仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

2.3 劑量調整

不建議調降KEYTRUDA的劑量。針對各不良反應須暫停或永久停用KEYTRUDA的建議如表2所示。

表2：依據不良反應所作的建議劑量調整[參見警語及注意事項(5.1-5.9)]

不良反應	嚴重程度	劑量調整
免疫媒介性肺炎	第2級	暫停給藥†
	第3或4級或復發第2級	永久停用
免疫媒介性結膜炎	第2或3級	暫停給藥†
	第4級	永久停用
肝細胞癌病人發生的免疫媒介性肝炎	天冬胺酸轉胺酶(AST)或丙胺酸轉胺酶(ALT)基礎值小於2倍ULN且增加至大於5倍(含)ULN； AST/ALT基礎值大於2倍(含)ULN且增加至大於3倍基礎值； 總膽紅素基礎值小於1.5 mg/dL且增加至大於2 mg/dL；或 總膽紅素大於3.0 mg/dL 不論基礎值大小	暫停給藥†
	ALT或AST大於10倍ULN；或Child Pugh分數大於9(含)； 暗示門脈高壓的胃腸道出血；或 剛發生臨床診出的腹水或腦病變	永久停用
非肝細胞癌病人發生的免疫媒介性肝炎 接受合併藥物治療的腎細胞癌病人發生肝臟酵素升高，請參照本表下面的用法用量指引	AST或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	暫停給藥†
	不具肝臟轉移的病人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病人，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	永久停用
免疫媒介性內分泌病變	第3或4級	停用至不良反應呈臨床穩定
免疫媒介性腎炎	第2級	暫停給藥†
	第3或4級	永久停用
免疫媒介性皮膚不良反應	第3級或疑似史蒂文斯-強生症候群(Stevens-Johnson syndrome; SJS)或毒性表皮溶解壞死症(toxic epidermal necrolysis; TEN)	暫停給藥
	第4級或確診之SJS或TEN	永久停用

典型何杰金氏淋巴瘤或原發性縱膈腔B細胞淋巴瘤病人的血液毒性	第4級	停用直到不良反應回復至第0-1級
其他免疫媒介性不良反應	第2或3級依嚴重程度及反應類別	暫停給藥†
	第3級依嚴重程度及反應類別或第4級	永久停用
復發的免疫媒介性不良反應	復發的第2級肺炎 第3或4級復發	永久停用
無法調降皮質類固醇的劑量	無法在使用最後一劑KEYTRUDA的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	永久停用
持續的第2或3級不良反應(除了內分泌病變)	使用最後一劑KEYTRUDA後持續12週(含)以上的第2或3級不良反應	永久停用
輸注相關反應	第1或2級	暫停或降低輸注速度
	第3或4級	永久停用

* 毒性分級係依據美國國家癌症機構不良事件通用術語標準第四版(NCI-CTCAE V4.0)

† 經皮質類固醇治療後不良反應降至第0級或第1級，則可恢復治療。

‡ 針對肝細胞癌病人，當AST或ALT及總膽紅素回復至第0或1級或基礎值，則可恢復治療。

對於併用KEYTRUDA和axitinib治療的腎細胞癌病人：

- 如果ALT或AST高於3倍(含)但不超過10倍ULN，且同時沒有總膽紅素大於2倍(含)ULN，暫時停用KEYTRUDA和axitinib直到這些不良反應回復至第0-1級。考慮以皮質類固醇治療。復原後恢復給藥時，考慮給予單一種藥品或依序給予兩種藥品(sequential challenge)以觀察反應。重新給予axitinib時，可參考axitinib仿單資訊降低劑量。
- 如果ALT或AST高於10倍(含)ULN、或高於3倍ULN同時總膽紅素高於2倍(含)ULN，應永久停用KEYTRUDA及axitinib，並考量投予皮質類固醇治療。

合併使用KEYTRUDA與lenvatinib治療子宮內膜癌時，應視情況中斷使用其中一種或兩種藥物。不建議調降KEYTRUDA的劑量。

應依據lenvatinib之處方資訊中的指示暫時停用lenvatinib、調降其劑量或停止使用lenvatinib。

2.4 製備及給藥

製備

- 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。請勿震搖。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，稀釋後溶液的存放時間、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96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。請勿震搖。

室溫下超過6小時或存放冰箱超過96小時則予以丟棄。

切勿冷凍。

給藥

- 稀釋後的溶液可能有半透明至白色的蛋白質顆粒。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經稀釋之溶液。
- 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

病人在接受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型肝炎病人

除了肝細胞癌(肝癌)以外，本藥品之臨床試驗，皆排除B型或C型肝炎病人(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型肝炎病人。

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。應監視病人是否出現肺炎的徵兆與症狀。對疑似發生肺炎的病人，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(2.3)及不良反應(6.1)]。

2799位接受KEYTRUDA治療的病人有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位病人中有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病人中的肺炎發生率(6.9%)高於先前未曾接受過胸部放射治療的病人(2.9%)。有36位(1.3%)病人因發生肺炎而須停止使用KEYTRUDA。這94位病人中有55位(59%)的肺炎消退。

在單獨使用KEYTRUDA治療NSCLC病人的個別研究中(受試者總數n=2022)，肺炎(所有等級)發生率的範圍為3.8%至8.3%。

在收錄300位接受KEYTRUDA單一藥物治療之HNSCC病人的KEYNOTE-048試驗中，有18位(6%)病人發生肺炎，包括第3級(1.3%)、第4級(0%)和第5級(0.3%)的肺炎。這18位病人中有8位接受高劑量皮質類固醇治療，中位治療時間為14天(範圍：1至77天)。有2位(0.7%)病人因發生肺炎而須停用KEYTRUDA。有12位(66%)病人的肺炎完全消退。在276位使用KEYTRUDA合併含鉑療法與FU做為晚期疾病之第一線治療藥物的HNSCC病人中，有15位(5.4%)病人發生肺炎，包括第3級(1.1%)、第4級(0%)和第5級(0.4%)的肺炎。這15位病人中有4位接受高劑量皮質類固醇治療，中位治療時間為16天(範圍：2至32天)。有5位(1.8%)病人因發生肺炎而須停用KEYTRUDA。有12位(80%)病人的肺炎完全消退。

在收錄389位接受KEYTRUDA單一藥物治療之cHL成人病人的臨床研究中，有31位(8%)病人發生肺炎，包括第2級(3.4%)的肺炎。病人都接受高劑量皮質類固醇治療，中位治療時間為10天(範圍：3天至53個月)。在先前曾接受和未接受過胸部放射治療的病人中，肺炎的發生率大致相當。有21位(5.4%)病人因發生肺炎而須停用KEYTRUDA。在發生肺炎的病人中，有42%中斷使用KEYTRUDA，68%停用KEYTRUDA，並有77%完全消退。

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。應監視病人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(2.3)及不良反應(6.1)]。

2799位接受KEYTRUDA治療的病人有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位病人中有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%)病人因發生結腸炎而須停止使用KEYTRUDA。這48位病人中有41位(85%)的結腸炎消退。

5.4 免疫媒介性肝炎(Immune-Mediated Hepatitis) (KEYTRUDA)及肝毒性(KEYTRUDA併用Axitinib)

免疫媒介性肝炎

KEYTRUDA可能會造成免疫媒介性肝炎。應監測病人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(2.3)及不良反應(6.1)]。

2799位接受KEYTRUDA治療的病人有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位病人中有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%)病人因發生肝炎而須停止使用KEYTRUDA。這19位病人中有15位(79%)的肝炎消退。

併用Axitinib所產生的肝毒性

KEYTRUDA與axitinib併用可能造成肝毒性，發生第3級和第4級ALT及AST升高的機會高於KEYTRUDA單獨使用的預期發生率。在開始治療前應監視肝酵素指數，治療期間亦應定期監視，監視頻率應比使用單一種藥品治療頻繁，發生肝臟酵素升高時，暫時停用KEYTRUDA與axitinib，並視需要給予皮質類固醇治療。[參見用法用量(2.3)及axitinib仿單的處方資訊]

接受KEYTRUDA與axitinib併用治療的病人中，有20%發生第3級和第4級的ALT升高，13%發生第3級和第4級的AST升高。開始發生ALT升高的中位時間為2.3個月(範圍：7天至19.8個月)。59%發生ALT升高的病人接受全身性作用類固醇治療。在116位發生ALT升高大於3倍(含)ULN(第2至4級)的病人中，94%恢復到第0至1級。在92位重新接受治療的病人中(包含3%單獨使用KEYTRUDA、31%單獨使用axitinib與50%使用兩種藥品)，55%沒有復發ALT升高大於3倍ULN。

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

腎上腺功能不足

KEYTRUDA可能會造成腎上腺功能不足(原發性或次發性)。應監視病人是否出現腎上腺功能不足的徵兆與症狀。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)腎上腺功能不足時，應暫時停用KEYTRUDA，發生重度(第3級)或危及生命(第4級)腎上腺功能不足時，應暫時停用或停止使用KEYTRUDA [參見用法用量(2.3)及不良反應(6.1)]。

接受KEYTRUDA治療的病人有0.8%(22/2799)發生腎上腺功能不足，包括第4級(<0.1%)、第3級(0.3%)和第2級(0.3%)的腎上腺功能不足。開始發生腎上腺功能不足的中位時間為5.3個月(範圍：26天至16.6個月)，中位持續時間未達到(範圍：4天至1.9+年)。有<0.1%病人因發生腎上腺功能不足而永久停止使用KEYTRUDA，有0.3%病人因發生腎上腺功能不足而暫時停用KEYTRUDA。

發生腎上腺功能不足的病人當中有77%(17/22)需接受全身性作用類固醇治療。其中有9%接受高劑量類固醇治療(每天≥40毫克的prednisone或等效的藥物)，中位持續時間為4天(範圍：1天至6天)，之後再逐步降低劑量。有23%的病病人的腎上腺功能不足消退。

腦下垂體炎(Hypophysitis)

KEYTRUDA可能會造成腦下垂體炎。應監視病人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)。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(2.3)及不良反

應(6.1)]。

2799位接受KEYTRUDA治療的病人有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位病人中有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%)病人因發生腦下垂體炎而停止使用KEYTRUDA。這17位病人中有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。應監測病人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(2.3)及不良反應(6.1)]。

2799位接受KEYTRUDA治療的病人有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%)病人因發生甲狀腺機能亢進而停止使用KEYTRUDA。這96位病人中有71位(74%)的甲狀腺機能亢進消退。

2799位接受KEYTRUDA治療的病人有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%)病人因發生甲狀腺機能低下而停止使用KEYTRUDA。這237位病人中有48位(20%)的甲狀腺機能低下消退。

接受KEYTRUDA單獨治療或合併使用含鉑及fluorouracil (FU)治療的1185位頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)病人有較高的機率(16%)出現新的甲狀腺機能低下或原有甲狀腺機能低下惡化，包括第三級(0.3%)的甲狀腺機能低下。接受KEYTRUDA單獨治療的389位典型何杰金氏淋巴瘤(cHL)病人有較高的機率(17%)出現新的甲狀腺機能低下或原有甲狀腺機能低下惡化，包括第1級(6.2%)與第2級(10.8%)的甲狀腺機能低下。2799位接受KEYTRUDA治療的病人有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治療的病人有6位(0.2%)發生第1型糖尿病，包括糖尿病酮酸中毒。應監測病人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病人，應暫時停用KEYTRUDA並投予抗高血糖藥物治療 [參見用法用量(2.3)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。應監測病人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(2.3)及不良反應(6.1)]。

2799位接受KEYTRUDA治療的病人有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位病人中有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%)病人因發生腎炎而停止使用KEYTRUDA。這9位病人中有5位(56%)的腎炎消退。在KEYNOTE-189中，接受KEYTRUDA合併pemetrexed 與含鉑化學療法治療之非鱗狀非小細胞肺癌病人中的腎炎發生率較高，在405位病人中有7例(1.7%)，包括第3級(1.0%)與第4級(0.5%)的腎炎。

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(2.3)]。

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病人，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(2.3)及不良反應(6.1)]。

在2799位接受KEYTRUDA治療的病人中，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、肌無力症候群/肌無力症(包含惡化)、血管炎、胰臟炎、溶血性貧血、類肉瘤病以及腦炎。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治療的病人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。對於這些病人，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

治療的病人有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。應監測病人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(2.3)]。

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

於使用PD-1/PD-L1阻斷劑治療之前和之後接受異體造血幹細胞移植(HSCT)的病人可能會發生致命性併發症和其他嚴重併發症。移植相關併發症包括超急性(hyperacute)移植物對抗宿主疾病(GVHD)、急性GVHD、慢性GVHD、於低劑量前置化療後發生肝靜脈阻塞症(VOD)、以及須使用類固醇治療的發燒症候群(無明確感染性導因)。即使在使用PD-1/PD-L1阻斷劑與進行異體HSCT之間進行介入治療，仍可能會發生這些併發症。

應嚴密追蹤病人是否出現發生移植相關併發症的跡象，並及時進行介入治療。應權衡於進行異體HSCT之前或之後使用PD-1/PD-L1阻斷劑治療的效益和風險。

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抑制劑併用thalidomide衍生物和dexamethasone不建議於非對照性試驗之外用於治療多發性骨髓瘤病人。

5.12 胚胎胎兒毒性 (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，因此此路徑會誘導母體對胎兒組織產生免疫耐受性。應告知婦女關於本品對胎兒的風險性。應囑咐具有生育能力的性病人，在使用KEYTRUDA治療期間應採取有效的避孕措施，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

下列臨床上重要的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(KEYTRUDA)和肝毒性(KEYTRUDA併用axitinib) [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)]

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。

在警語及注意事項中所陳述的資料乃是反映三項隨機、開放性、活性藥物對照試驗(KEYNOTE-002, KEYNOTE-006及KEYNOTE-010,共收錄912位患有黑色素瘤的病人及682位非小細胞肺癌病人)與一項單臂試驗(KEYNOTE-001,共收錄655位黑色素瘤病人及550位非小細胞肺癌病人)中的2799位病人單獨使用KEYTRUDA治療的結果。此外，也包含一項針對636位非小細胞肺癌病人單獨使用KEYTRUDA的隨機、開放性、活性藥物對照性臨床研究(KEYNOTE-042)，一項非隨機、開放性、多群組研究(KEYNOTE-012)，一項非隨機、開放性、單群組研究(KEYNOTE-055)及兩項隨機、開放性、活性藥物對照性研究(KEYNOTE-040與KEYNOTE-048單一藥物治療組)中的909位頭頸癌病人單獨使用Keytruda治療、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病人單獨使用KEYTRUDA治療的資料，一項隨機、活性藥物對照臨床試驗(KEYNOTE-189)中的405位非鱗狀非小細胞肺癌病人使用KEYTRUDA合併pemetrexed與含鉑化學療法治療的資料，一項隨機、開放性、活性藥物對照臨床試驗(KEYNOTE-048合併治療組)中的276位頭頸癌病人使用KEYTRUDA合併含鉑化學療法及fluorouracil (FU)治療的資料，一項隨機、活性藥物對照試驗(KEYNOTE-426)中的429位腎細胞癌病人使用KEYTRUDA合併axitinib治療的資料，以及上市後使用經驗。在所有的研究中，KEYTRUDA的投予劑量分別為每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200毫克。在所有2799位病人中，41%的病人使用KEYTRUDA至少6個月且有21%的病人使用KEYTRUDA至少12個月。

黑色素瘤

未曾使用ipilimumab治療的黑色素瘤

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種全身性療法的病人評估使用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，病人於隨機分組(1:1:1)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)(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的疾病、有間質性肺病的病史、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)的病人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/公斤治療的病人分別有51%與46%的治療時間≥6個月。兩個治療組中皆無任何病人的治療時間超過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%在基線時有乳酸脫氫酶(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%的病人因發生不良反應而永久停用KEYTRUDA。造成超過1位病人停用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%的病人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%)。在試驗KEYNOTE-006中，接受KEYTRUDA治療的病人發生之特定不良反應與實驗室檢驗異常分別摘列於表3和表4。

表3:在接受KEYTRUDA治療的病人中，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 [†] (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
全身性				
疲倦	28	0.9	28	3.1
皮膚與皮下組織				
皮疹 [‡]	24	0.2	23	1.2
白斑 [§]	13	0	2	0
肌肉骨骼與結締組織				
關節痛	18	0.4	10	1.2
背痛	12	0.9	7	0.8
呼吸道、胸腔與縱膈				
咳嗽	17	0	7	0.4
呼吸困難	11	0.9	7	0.8
代謝與營養				
食慾降低	16	0.5	14	0.8
神經系統				
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

† 依據 NCI CTCAE v4.0 進行分級

‡ 包括皮疹、紅疹、瀉泡樣皮疹、泛發性(generalized)皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、癢疹、以及剝落性(exfoliative)皮疹。

§ 包括皮膚色素脫失(hypopigmentation)

在接受KEYTRUDA治療之病人中發生率≥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4:在接受KEYTRUDA治療的黑色素瘤病人中，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)

實驗室檢驗 [†]	KEYTRUDA 每2週或每3週一次 10毫克/公斤		Ipilimumab	
	所有等級 [‡] %	第3-4級 %	所有等級 %	第3-4級 %
化學				
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
血液學				
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

† 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位病人)與 ipilimumab 組(237至247位病人);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。

‡ 依據 NCI CTCAE v4.0 進行分級

在接受KEYTRUDA治療之病人中發生率≥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病人評估使用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位病人分別接受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病人: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%病人的KEYTRUDA曝藥時間≥6個月，並有4%病人的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%病人的KEYTRUDA曝藥時間≥6個月，並有6%病人的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治療的病人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%的病人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%的病人通報)為疲倦、搔癢、皮疹、便秘、噁心、腹瀉、以及食慾降低。在接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率至少為10%之不良反應的發生率摘列於表5。

表5：在接受KEYTRUDA治療的病人中，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† n=171	
	所有等級‡ (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
全身性				
發燒	14	0.3	9	0.6
虛弱	10	2.0	9	1.8
皮膚與皮下組織				
搔癢	28	0	8	0
皮疹§	24	0.6	8	0
胃腸道				
便秘	22	0.3	20	2.3
腹瀉	20	0.8	20	2.3
腹痛	13	1.7	8	1.2
呼吸道、胸腔與縱膈				
咳嗽	18	0	16	0
肌肉骨骼與結締組織				
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

† 化學治療：dacarbazine、temozolomide、carboplatin 加 paclitaxel 或 carboplatin

‡ 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、以及瘙癢

在接受KEYTRUDA治療之病人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6：在接受KEYTRUDA治療的黑色素瘤病人中，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 %
化學				
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人數為計算基礎：KEYTRUDA 組(範圍：320 至 325 位病人)與化學治療組(範圍：154 至 161 位病人)；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治療之病人中發生率≥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%)。

經切除的黑色素瘤

試驗KEYNOTE-054 曾針對第三期(IIIA 期>1mm 淋巴結轉移、IIIB 期或 IIIC 期)黑色素瘤經完全切除之病人，評估使用KEYTRUDA作為輔助性療法的安全性。試驗KEYNOTE-054 是一項多中心、隨機分組雙盲、安慰劑對照試驗，病人於隨機分組(1:1)後分別接受每3週一次KEYTRUDA 200毫克治療(n=509)或安慰劑(n=502)，治療持續一年，直到出現疾病復發的現象或無法接受的毒性反應為止。患有自體免疫疾病、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、或黑色素瘤位於黏膜或眼睛之病人都被排斥於試驗之外。

有76%病人接受KEYTRUDA超過六個月。KEYTRUDA的中位曝藥次數為18次(範

圍：1次至18次)。研究對象的特性為：年齡中位數為54歲(範圍：19至88歲)，62%男性，94% ECOG 日常體能狀態為0。

有兩位病人(0.4%)因疾病惡化以外的原因死亡，一位因藥物反應引發嗜伊性紅血球症及全身性症狀，一位發生自體免疫性肌炎導致呼吸衰竭。25%的病人發生嚴重不良反應，14%的病人因發生不良反應而停止使用KEYTRUDA；最常見(≥1%)停止使用KEYTRUDA的原因為肺炎(1.4%)、腸炎(1.2%)、及腹瀉(1%)。在接受KEYTRUDA治療的病人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7和8。

表7：在接受KEYTRUDA治療的黑色素瘤病人中，發生率≥10%的特定*不良反應(試驗KEYNOTE-054)

不良反應	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=509		安慰劑 n=502	
	所有等級‡ (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
胃腸道				
腹瀉	28	1.2	26	1.2
噁心	17	0.2	15	0
皮膚與皮下組織				
搔癢	19	0	12	0
皮疹	13	0.2	9	0
肌肉骨骼與結締組織				
關節痛	16	1.2	14	0
內分泌				
甲狀腺功能低下	15	0	2.8	0
甲狀腺功能亢進	10	0.2	1.2	0
呼吸道、胸腔與縱膈				
咳嗽	14	0	11	0
全身性疾患				
虛弱	11	0.2	8	0
類流感	11	0	8	0
檢查發現				
體重減輕	11	0	8	0

* 發生率與安慰劑組相同或高於安慰劑組的不良反應

‡ 依據 NCI CTCAE v4.03 進行分級

表8：在接受KEYTRUDA治療的黑色素瘤病人中，發生率≥20%且被基礎期惡化的特定*實驗室檢驗異常(試驗KEYNOTE-054)

實驗室檢驗	KEYTRUDA 每3週一次200毫克		安慰劑	
	所有等級‡ (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
化學				
ALT 升高	27	2.4	16	0.2
AST 升高	24	1.6	15	0.4
血液學				
淋巴球減少症	24	1	16	1.2

* 發生率與安慰劑組相同或高於安慰劑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得病人人數為計算基礎：KEYTRUDA 組(範圍：503 至 507 位病人)與安慰劑組(範圍：492 至 498 位病人)

‡ 依據 NCI CTCAE v4.03 進行分級

非小細胞肺癌

先前未接受治療的非小細胞肺癌

有一項多中心、開放性、隨機分組(1:1)的活性藥物對照試驗(KEYNOTE-042)曾針對先前未接受治療的局部晚期或轉移性 NSCLC 病人評估KEYTRUDA的安全性。病人接受KEYTRUDA 每3週一次200毫克的治療(n=636)，或是接受研究人員所選擇的化學治療(n=615)，包括先使用pemetrexed加carboplatin，然後選擇性使用pemetrexed (n=312)，或先使用paclitaxel加carboplatin，然後選擇性使用pemetrexed (n=303)。具有EGFR或ALK腫瘤基因異常；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病人都被排除於試驗之外[參見臨床研究(12.2)]。

KEYTRUDA的中位曝藥時間為5.6個月(範圍：1天至27.3個月)。在KEYTRUDA組中，有48%之病人使用KEYTRUDA治療的時間≥6個月。研究對象的基礎期特性為：年齡中位數為63歲(範圍：25至90歲)，有45%為65歲(含)以上，71%男性，64%白人，30%亞洲人，19%西班牙人或拉丁美洲人，87%患有M1疾病，並有6%患有經過治療的腦轉移。

有19%的病人因發生不良反應而停用KEYTRUDA。最常導致停藥的不良反應為肺炎(pneumonitis) (3.0%)與肺炎(pneumonia) (1.4%)。有33%的病人因發生不良反應而中斷使用KEYTRUDA，最常見(≥2%)的原因為肺炎(pneumonitis) (3.1%)、肺炎(pneumonia) (3.0%)、甲狀腺機能低下(2.2%)、以及ALT升高(2.0%)。在接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率至少為10%的不良反應及發生率至少為20%的實驗室檢驗異常分別摘列於表9及表10。

表9：發生率≥10%的不良反應(KEYNOTE-042)

不良反應	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=636		化學治療 n=615	
	所有等級‡ (%)	第3-5級 (%)	所有等級 (%)	第3-5級 (%)

代謝與營養				
食慾降低	17	1.7	21	1.5
呼吸道、胸腔與縱膈				
呼吸困難	17	2.0	11	0.8
咳嗽	16	0.2	11	0.3
全身性				
疲倦	16	1.9	21	1.5
虛弱	11	1.3	14	2.4
發燒	10	0.3	8	0
皮膚與皮下組織				
皮疹 [†]	15	1.3	8	0.2
胃腸道				
便秘	12	0	21	0.2
腹瀉	12	0.8	12	0.5
嘔心	12	0.5	32	1.1
內分泌				
甲狀腺機能低下	12	0.2	1.5	0
傳染和感染				
肺炎(Pneumonia)	12	7	9	6
檢查發現				
體重減輕	10	0.9	7	0.2

* 依據 NCI CTCAE v4.03 進行分級

[†] 包括皮疹、泛發性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、癢疹、以及膿疱疹。

表 10：發生率≥20%且較基礎期惡化的實驗室檢驗異常(KEYNOTE-042)

實驗室檢驗 [*]	KEYTRUDA 每3週一次 200 毫克		化學治療	
	所有等級 [†] %	第 3-4 級 %	所有等級 %	第 3-4 級 %
化學				
高血糖	52	4.7	51	5
ALT 升高	33	4.8	34	2.9
低白蛋白血症	33	2.2	29	1.0
AST 升高	31	3.6	32	1.7
低血鈉	31	9	32	8
鹼性磷酸酶升高	29	2.3	29	0.3
低血鈣	25	2.5	19	0.7
高血鉀	23	3.0	20	2.2
低血磷	20	4.7	17	4.3
凝血酶原 INR 升高	21	2.0	15	2.9
血液學				
血紅素減少	43	4.4	79	19
淋巴球減少	30	7	41	13

* 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人數為計算基礎：KEYTRUDA 組(範圍：598 至 610 位病人)與化學治療組(範圍：588 至 597 位病人)；凝血酶原 INR 升高：KEYTRUDA 組 n=203，化學治療組 n=173。

[†] 依據 NCI CTCAE v4.03 進行分級

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病人評估使用 KEYTRUDA 治療的安全性。991 位病人分別接受 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²(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病人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/公斤的病人分別有 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%有腦轉移病史。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 治療的病人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%的病人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 治療的病人中，發生率至少為 10%之不良反應摘列於表 11。

表 11：在接受 KEYTRUDA 治療的病人中，發生率≥10%的特定^{*}不良反應(試驗 KEYNOTE-010)

	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 ² n=309

不良反應	所有等級 [†] (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 [†] (%)	第 3-4 級 (%)
代謝與營養				
食慾降低	25	1.5	23	2.6
胃腸道				
噁心	20	1.3	18	0.6
便秘	15	0.6	12	0.6
嘔吐	13	0.9	10	0.6
呼吸道、胸腔與縱膈				
呼吸困難	23	3.7	20	2.6
咳嗽	19	0.6	14	0
肌肉骨骼與結締組織				
關節痛	11	1.0	9	0.3
背痛	11	1.5	8	0.3
皮膚與皮下組織				
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 治療之病人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 12：在接受 KEYTRUDA 治療的 NSCLC 病人中，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 ²	
	所有等級 [†] %	第 3-4 級 %	所有等級 [†] %	第 3-4 級 %
化學				
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病人人數為計算基礎：KEYTRUDA 組(範圍：631 至 638 位病人)與 docetaxel 組(範圍：274 至 277 位病人)。

[‡] 依據 NCI CTCAE v4.0 進行分級

在接受 KEYTRUDA 治療之病人中發生率≥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(2:1)的活性藥物對照性雙盲多中心試驗(KEYNOTE-189)曾針對先前未接受治療的轉移性非鱗狀 NSCLC，未具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的病人評估 KEYTRUDA 與 pemetrexed 及含鉑化學療法(carboplatin 或 cisplatin)併用的安全性。病人分別接受 KEYTRUDA 每 3 週 200 毫克、合併 pemetrexed 加含鉑藥物治療(n=405)，或是接受安慰劑、pemetrexed 加含鉑藥物治療(n=202)。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病人都被排除於試驗之外[參見臨床研究(12.2)]。

在試驗 KEYNOTE-407 中，先前未接受治療並於試驗中接受 KEYTRUDA 合併 carboplatin 與 paclitaxel 或 nab-paclitaxel 治療之 NSCLC 病人所發生的不良反應，除了脫髮(46%)與關節痛(21%)之外，都和試驗 KEYNOTE-189 中之病人所發生的不良反應大致相當。

KEYTRUDA 每 3 週 200 毫克的中位曝藥時間為 7.2 個月(範圍：1 天至 20.1 個月)。在 KEYTRUDA 組中，有 60%之病人使用 KEYTRUDA 200 毫克治療的時間≥6 個月。在 KEYTRUDA 組的病人中，pemetrexed 的中位曝藥時間為 9 個週期，並有 78%之病人使用 pemetrexed 治療的時間≥5 個週期。研究對象的特性為：年齡中位數為 64 歲(範圍：34 至 84 歲)，有 49%為 65 歲(含)以上，59%男性，94%白人，3%亞洲人，並有 18%在基礎期時患有經過治療或未經過治療的腦轉移。有 72%的病人接受 carboplatin 治療。

有 20%的病人因發生不良反應而停止 KEYTRUDA。最常見的導致永久停用 KEYTRUDA 的不良反應為肺炎(pneumonitis)(3%)與急性腎損傷(2%)。有 53%的病人因發生不良反應而中斷 KEYTRUDA；其中最常見(≥2%)的不良反應或實驗室數據異常導致中斷 KEYTRUDA 的為嗜中性白血球減少(13%)、無力/疲倦(7%)、貧血(7%)、血小板減少(5%)、腹瀉(4%)、肺炎(pneumonia) (4%)、血液肌肝酸上升(3%)、呼吸困難(2%)、嗜中性白血球低下發燒(2%)、上呼吸道感染(2%)、ALT 上升(2%)以及發燒(2%)。

表 13 和表 14 分別摘列了有至少 20%使用 KEYTRUDA 治療之病人發生的不良反應，以及有至少 20%使用 KEYTRUDA 治療之病人出現惡化現象的實驗室檢驗異常。

表 13：在 KEYNOTE-189 中，有≥20%之病人發生的不良反應

	KEYTRUDA Pemetrexed 含鉑化學療法 n=405	安慰劑 Pemetrexed 含鉑化學療法 n=202

不良反應	所有等級* (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
胃腸道				
噁心	56	3.5	52	3.5
便秘	35	1.0	32	0.5
腹瀉	31	5	21	3.0
嘔吐	24	3.7	23	3.0
全身性				
疲倦†	56	12	58	6
發燒	20	0.2	15	0
代謝與營養				
食慾降低	28	1.5	30	0.5
皮膚與皮下組織				
皮疹‡	25	2.0	17	2.5
呼吸道、胸腔與縱膈				
咳嗽	21	0	28	0
呼吸困難	21	3.7	26	5

* 依據 NCI CTCAE v4.03 進行分級

† 包括無力及疲倦

‡ 包括生殖器皮疹、皮疹、泛發性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、癢疹、以及膿皰疹。

表 14：在 KEYNOTE-189 中，有 ≥20% 之病人較基礎期惡化的實驗室檢驗異常

實驗室檢驗*	KEYTRUDA Pemetrexed 含鉑化學療法		安慰劑 Pemetrexed 含鉑化學療法	
	所有等級† %	第 3-4 級 %	所有等級 %	第 3-4 級 %
化學				
高血糖	63	9	60	7
丙胺酸轉胺酶升高	47	3.8	42	2.6
天冬胺酸轉胺酶升高	47	2.8	40	1.0
低白蛋白血症	39	2.8	39	1.1
肌酸酐升高	37	4.2	25	1.0
低血鈉	32	7	23	6
低血磷	30	10	28	14
鹼性磷酸酶升高	26	1.8	29	2.1
低血鈣	24	2.8	17	0.5
高血鉀	24	2.8	19	3.1
低血鉀	21	5	20	5
血液學				
血紅素減少	85	17	81	18
淋巴球減少	64	22	64	25
白血球減少	53	12	50	10
嗜中性白血球減少	48	20	41	19
血小板減少	30	12	29	8

* 各項檢驗中之發生率的計算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人數為基礎：KEYTRUDA/pemetrexed/含鉑化學療法組(範圍：381 至 401 位病人)，安慰劑/pemetrexed/含鉑化學療法組(範圍：184 至 197 位病人)。

† 依據 NCI CTCAE v4.03 進行分級

小細胞肺癌

發生在小細胞肺癌病人的不良反應通常與發生在其他實體癌病人接受 KEYTRUDA 單獨治療的不良反應相似。

復發性或頑固性典型何杰金氏淋巴瘤

KEYNOTE-204

試驗 KEYNOTE-204 [參見臨床研究(12.4)]曾評估 KEYTRUDA 的安全性。患有復發性或頑固性典型何杰金氏淋巴瘤的成人分別接受每 3 週靜脈輸注一次 KEYTRUDA 200 毫克(n=148)或每 3 週靜脈輸注一次 brentuximab vedotin (BV) 1.8 毫克/公斤(n=152)的治療。這項試驗的要求包括 ANC ≥1000/μL、血小板計數 ≥75,000/μL、肝臟轉胺酶 ≤2.5 倍正常值上限(ULN)、膽紅素 ≤1.5 倍 ULN、以及 ECOG 日常體能狀態為 0 或 1。患有活動性非感染性肺炎、先前曾罹患須使用類固醇治療之肺炎、患有活動性自體免疫疾病、須使用免疫抑制劑治療之疾病、或過去 5 年內曾進行異體 HSCT 的病人都被排除於這項試驗之外。KEYTRUDA 的中位曝露時間為 10.0 個月(範圍 1 天至 2.2 年)，有 68% 接受至少 6 個月的治療，有 48% 接受至少 1 年的治療。

接受 KEYTRUDA 治療的病人有 30% 發生嚴重不良反應。發生率 ≥1% 的嚴重不良反應包括肺炎(pneumonitis)、肺炎(pneumonia)、發燒、心肌炎、急性腎損傷、發燒性嗜中性白血球減少症、以及敗血症。有三位病人(2%)因疾病惡化以外的原因而死亡；兩位死於異體 HSCT 後的併發症，另一位死因不明。

有 14% 的病人因發生不良反應而永久停用 KEYTRUDA；其中有 7% 的病人是因發生肺炎(pneumonitis)而永久停止治療。有 30% 的病人因發生不良反應而中斷使用 KEYTRUDA。造成 ≥3% 之病人必須中斷給藥的不良反應包括上呼吸道感染、肺炎(pneumonitis)、轉胺酶升高、以及肺炎(pneumonia)。

有 38% 的病人發生須使用全身性皮質類固醇治療的不良反應。

表 15 摘列了試驗 KEYNOTE-204 中的不良反應。

表 15：在試驗 KEYNOTE-204 接受 KEYTRUDA 治療之典型何杰金氏淋巴瘤病人中的不良反應(≥10%)

不良反應	KEYTRUDA 每 3 週一次 200 毫克 N=148		Brentuximab Vedotin 1.8 毫克/公斤 每 3 週一次 N=152	
	所有等級* (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級* (%)	第 3-4 級† (%)
感染				
上呼吸道感染‡	41	1.4	24	0
尿道感染	11	0	3	0.7
肌肉骨骼與結締組織				
肌肉骨骼疼痛§	32	0	29	1.3
胃腸道				
腹瀉¶	22	2.7	17	1.3
噁心	14	0	24	0.7
嘔吐	14	1.4	20	0
腹痛#	11	0.7	13	1.3
全身性				
發燒	20	0.7	13	0.7
疲倦‡	20	0	22	0.7
皮膚與皮下組織				
皮疹β	20	0	19	0.7
搔癢	18	0	12	0
呼吸道、胸腔與縱膈				
咳嗽‡	20	0.7	14	0.7
肺炎 (Pneumonitis)δ	11	5	3	1.3
呼吸困難ε	11	0.7	7	0.7
內分泌				
甲狀腺機能低下	19	0	3	0
神經系統				
周邊神經病變ζ	11	0.7	43	7
頭痛‡	11	0	11	0

* 依據 NCI CTCAE v4.0 進行分級

† BV 組中的不良反應僅為第 3 級。

‡ 包括急性鼻竇炎、鼻咽炎、咽炎、咽扁桃腺炎、鼻炎、鼻竇炎、細菌性鼻竇炎、扁桃腺炎、上呼吸道感染、病毒性上呼吸道感染

§ 包括關節痛、背痛、骨節疼痛、肌肉骨骼不適、肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼疼痛、肌痛、頸部疼痛、非心臟性胸痛、四肢疼痛

¶ 包括腹瀉、腸胃炎、結腸炎、小腸結腸炎

包括腹部不適、腹痛、下腹痛、上腹痛

‡ 包括疲倦、虛弱

β 包括痤瘡樣皮膚炎、異位性皮膚炎、過敏性皮膚炎、接觸性皮膚炎、剝落性皮膚炎、乾癬樣皮膚炎、濕疹、皮疹、紅疹、濾泡樣皮疹、斑丘疹、丘疹、癢疹、毒性皮膚疹

‡ 包括咳嗽、咳嗽有痰

δ 包括呼吸困難、活動性呼吸困難、喘鳴

ε 包括感覺減退、感覺遲鈍、周邊神經病變、感覺異常、周邊運動神經病變、周邊感覺運動神經病變、周邊感覺神經病變、多發性神經病變

ζ 包括頭痛、偏頭痛、緊張性頭痛

有 <10% 接受 KEYTRUDA 治療之病人發生的臨床相關不良反應包括疱疹病毒感染(9%)、肺炎(pneumonia) (8%)、口咽疼痛(8%)、甲狀腺機能亢進(5%)、過敏(4.1%)、輸注反應(3.4%)、神智狀態改變(2.7%)、以及葡萄膜炎、心肌炎、甲狀腺炎、發燒性嗜中性白血球減少症、敗血症和腫瘤加劇(各 1.4%)。

表 16 摘列了試驗 KEYNOTE-204 中的實驗室檢驗異常。

表 16：在試驗 KEYNOTE-204 的典型何杰金氏淋巴瘤病人中，較基礎期惡化的實驗室檢驗異常(≥15%)

實驗室檢驗異常*	KEYTRUDA 每 3 週一次 200 毫克		Brentuximab Vedotin 1.8 毫克/公斤 每 3 週一次	
	所有等級† (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級† (%)	第 3-4 級 (%)
化學				
高血糖	46	4.1	36	2.0
AST 升高	39	5	41	3.9
ALT 升高	34	6	45	5
低磷酸鹽血症	31	5	18	2.7
肌酸酐升高	28	3.4	14	2.6
低血鎂	25	0	12	0
低血鈉	24	4.1	20	3.3
低血鈣	22	2.0	16	0
鹼性磷酸酶升高	21	2.1	22	2.6
高膽紅素血症	16	2.0	9	1.3
低白蛋白血症	16	0.7	19	0.7
高血鉀	15	1.4	8	0
血液學				
淋巴球減少症	35	9	32	13
血小板減少症	34	10	26	5
嗜中性白血球減少症	28	8	43	17

貧血	24	5	33	8
----	----	---	----	---

* 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人數為計算基礎：KEYTRUDA 組(範圍：143 至 148 位病人)，BV 組(範圍：146 至 152 位病人)；低血鈣：KEYTRUDA 組 n=53, BV 組 n=50。

† 依據 NCI CTCAE v4.0 進行分級

KEYNOTE-087

在試驗 KEYNOTE-087 [參見臨床研究(12.5)]接受 KEYTRUDA 治療的 210 位典型何杰金氏淋巴瘤(cHL)病人中，KEYTRUDA 的中位曝藥時間為 8.4 個月(範圍 1 天至 15.2 個月)。接受 KEYTRUDA 治療的病人有 16% 發生嚴重不良反應。有 ≥1% 之病人發生的嚴重不良反應包括肺炎(pneumonia)、肺炎(pneumonitis)、發燒、呼吸困難、移植後抗宿主疾病(GVHD)、以及帶狀皰疹。有兩位病人因疾病惡化以外的原因而死亡；一位死於後續異體 HSCT 後的 GVHD，另一位死於敗血症性休克。

有 5% 的病人因發生不良反應而永久停用 KEYTRUDA，並有 26% 的病人因發生不良反應而中斷給藥。有 15% 的病人發生須使用全身性皮質類固醇治療的不良反應。表 17 與 18 分別摘列了試驗 KEYNOTE-087 中的不良反應與實驗室檢驗異常。

表 17：在試驗 KEYNOTE-087 接受 KEYTRUDA 治療之典型何杰金氏淋巴瘤病人中的不良反應(≥10%)

不良反應	KEYTRUDA 每 3 週一次 200 毫克 N=210	
	所有等級* (%)	第 3 級 (%)
全身性		
疲倦†	26	1.0
發燒	24	1.0
呼吸道、胸腔與縱膈		
咳嗽‡	24	0.5
呼吸困難§	11	1.0
肌肉骨骼與結締組織		
肌肉骨骼疼痛¶	21	1.0
關節痛	10	0.5
胃腸道		
腹瀉#	20	1.4
嘔吐	15	0
噁心	13	0
皮膚與皮下組織		
皮疹 [Ⓛ]	20	0.5
搔癢	11	0
內分泌		
甲狀腺機能低下	14	0.5
感染		
上呼吸道感染	13	0
神經系統		
頭痛	11	0.5
周邊神經病變 [Ⓟ]	10	0

* 依據 NCI CTCAE v4.0 進行分級

† 包括疲倦、虛弱

‡ 包括咳嗽、咳嗽有痰

§ 包括呼吸困難、活動性呼吸困難、喘鳴

¶ 包括背痛、肌痛、骨骼疼痛、肌肉骨骼疼痛、四肢疼痛、肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼不適、頸部疼痛

包括腹瀉、腸胃炎、結腸炎、小腸結腸炎

Ⓛ 包括皮疹、斑丘疹、藥疹、濕疹、缺脂性濕疹、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、乾癬樣皮膚炎

Ⓟ 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

有 <10% 接受 KEYTRUDA 治療之病人發生的臨床相關不良反應包括輸注反應(9%)、甲狀腺機能亢進(3%)、肺炎(pneumonitis) (3%)、葡萄膜炎和肌炎(各 1%)、以及脊髓炎和心肌炎(各 0.5%)。

表 18：在試驗 KEYNOTE-087 接受 KEYTRUDA 治療之典型何杰金氏淋巴瘤病人中，較基礎期惡化的特定實驗室檢驗異常(≥15%)

實驗室檢驗異常*	KEYTRUDA 每 3 週一次 200 毫克	
	所有等級† (%)	第 3-4 級 (%)
化學		
高轉胺酶血症‡	34	2
鹼性磷酸酶升高	17	0
肌酸酐升高	15	0.5
血液學		
貧血	30	6
血小板減少症	27	4
嗜中性白血球減少症	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人數為計算基礎：KEYTRUDA 組(範圍：208 至 209 位病人)

† 依據 NCI CTCAE v4.0 進行分級

‡ 包括 AST 或 ALT 升高

在試驗 KEYNOTE-087 中，有不到 15% 的病人發生高膽紅素血症(所有等級 10%，第 3-4 級 2.4%)。

頭頸部鱗狀細胞癌 (HNSCC)

第一線治療轉移性或無法切除的復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)

試驗 KEYNOTE-048 曾評估單獨使用 KEYTRUDA 以及 KEYTRUDA 與含鉑(cisplatin 或 carboplatin)和 FU 化學療法併用的安全性，這是一項針對先前未接受治療之復發性或轉移性 HNSCC 病人所進行的多中心、開放性、隨機分組(1:1:1)、活性藥物對照試驗[參見臨床研究(12.5)]。在 2 年內罹患須使用全身性療法治療之自體免疫疾病或患有須使用免疫抑制劑治療之疾病的病人都被排除於試驗之外。共有 576 位病人接受每 3 週一次 KEYTRUDA 200 毫克的治療，包括單獨使用(n=300)，或是先與每 3 週一次含鉑及 FU 化學療法併用治療 6 個週期，再單獨使用 KEYTRUDA 治療(n=276)，另有 287 位病人先接受每週一次 cetuximab 合併每 3 週一次含鉑與 FU 化學治療 6 個週期，再單獨使用 cetuximab 治療。

在 KEYTRUDA 單一藥物治療組中，KEYTRUDA 的中位曝藥時間為 3.5 個月(範圍：1 天至 24.2 個月)，合併治療組則為 5.8 個月(範圍：3 天至 24.2 個月)。KEYTRUDA 單一藥物治療組與合併治療組分別有 17% 及 18% 之病人的 KEYTRUDA 曝藥時間 ≥12 個月。接受 KEYTRUDA 合併化學療法治療的病人中有 57% 在開始時是使用 carboplatin 治療。

KEYTRUDA 單一藥物治療組有 12% 的病人因發生不良反應而停用 KEYTRUDA。最常導致永久停用 KEYTRUDA 的不良反應為敗血症(1.7%)與肺炎(pneumonia)(1.3%)。有 31% 的病人因發生不良反應而中斷使用 KEYTRUDA；最常(≥2%)導致中斷使用 KEYTRUDA 的不良反應為肺炎(pneumonia) (2.3%)、肺炎(pneumonitis) (2.3%)和白血球減少(2%)。

合併治療組有 16% 的病人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(pneumonia) (2.5%)、肺炎(pneumonitis) (1.8%)和敗血症性休克(1.4%)。有 45% 的病人因發生不良反應而中斷使用 KEYTRUDA；最常(≥2%)導致中斷使用 KEYTRUDA 的不良反應為嗜中性白血球減少(14%)、血小板減少(10%)、貧血(6%)、肺炎(pneumonia) (4.7%)、以及嗜中性白血球低下發燒(2.9%)。表 19 和表 20 分別摘列了 KEYNOTE-048 中使用 KEYTRUDA 治療之病人所發生的不良反應與實驗室檢驗異常。

表 19：在 KEYNOTE-048 接受 KEYTRUDA 治療的病人中，發生率 ≥10% 的不良反應

不良反應	KEYTRUDA 每 3 週一次 200 毫克 n=300		KEYTRUDA 每 3 週一次 200 毫克 含鉑化學療法 FU n=276		Cetuximab 含鉑化學療法 FU n=287	
	所有等級* (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級* (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級* (%)	第 3-4 級 (%)
全身						
疲倦†	33	4	49	11	48	8
發燒	13	0.7	16	0.7	12	0
黏膜發炎	4.3	1.3	31	10	28	5
胃腸道						
便秘	20	0.3	37	0	33	1.4
噁心	17	0	51	6	51	6
腹瀉‡	16	0.7	29	3.3	35	3.1
嘔吐	11	0.3	32	3.6	28	2.8
吞嚥困難	8	2.3	12	2.9	10	2.1
口腔炎	3	0	26	8	28	3.5
皮膚						
皮疹§	20	2.3	17	0.7	70	8
搔癢	11	0	8	0	10	0.3
呼吸道、胸腔與縱膈						
咳嗽¶	18	0.3	22	0	15	0
呼吸困難#	14	2.0	10	1.8	8	1.0
內分泌						
甲狀腺機能低下	18	0	15	0	6	0
代謝與營養						
食慾降低	15	1.0	29	4.7	30	3.5
體重減輕	15	2	16	2.9	21	1.4
感染						
肺炎 (Pneumonia) [Ⓛ]	12	7	19	11	13	6
神經系統						
頭痛	12	0.3	11	0.7	8	0.3
暈眩	5	0.3	10	0.4	13	0.3
周邊感覺神經病變 [Ⓟ]	1	0	14	1.1	7	1
肌肉骨骼						
肌痛 [Ⓛ]	12	1.0	13	0.4	11	0.3
頸部疼痛	6	0.7	10	1.1	7	0.7
精神						
失眠	7	0.7	10	0	8	0

* 依據 NCI CTCAE v4.0 進行分級

† 包括疲倦、虛弱

‡ 包括腹瀉、結腸炎、出血性腹瀉、顯微鏡下結腸炎

§ 包括皮膚炎、痤瘡樣皮膚炎、過敏性皮膚炎、大皰性皮膚炎、接觸性皮膚炎、剝落性皮膚炎、藥物疹、紅斑、多形性紅斑、皮疹、紅疹、泛發性皮疹、斑疹、斑丘疹、癢疹、脂漏性皮膚炎

¶ 包括咳嗽、咳嗽有痰

包括呼吸困難、活動性呼吸困難

▷ 包括肺炎、非典型肺炎、細菌性肺炎、葡萄球菌肺炎、吸人性肺炎、下呼吸道感染、肺部感染、假單胞菌肺部感染

β 包括周邊感覺神經病變、周邊神經病變、感覺遲鈍、感覺異常

α 包括背痛、肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼疼痛、肌痛

表20: 在KEYNOTE-048接受KEYTRUDA治療的病人中,發生率≥20%且較基礎期惡化的實驗室檢驗異常

實驗室檢驗*	KEYTRUDA 每3週一次200毫克		KEYTRUDA 每3週一次200毫克 含鉑化學療法 FU		Cetuximab 含鉑化學療法 FU	
	所有等級 [†] (%)	第3-4級 [‡] (%)	所有等級 [†] (%)	第3-4級 [‡] (%)	所有等級 [†] (%)	第3-4級 [‡] (%)
血液學						
淋巴球減少	54	25	69	35	74	45
貧血	52	7	89	28	78	19
血小板減少	12	3.8	73	18	76	18
嗜中性白血球減少	7	1.4	67	35	71	42
化學						
高血糖	47	3.8	55	6	66	4.7
低血鈉	46	17	56	20	59	20
低白蛋白血症	44	3.2	47	4.0	49	1.1
AST 升高	28	3.1	24	2.0	37	3.6
ALT 升高	25	2.1	22	1.6	38	1.8
鹼性磷酸酶升高	25	2.1	27	1.2	33	1.1
高血鈣	22	4.6	16	4.3	13	2.6
低血鈣	22	1.1	32	4	58	7
高血鉀	21	2.8	27	4.3	29	4.3
低血磷	20	5	35	12	48	19
低血鉀	19	5	34	12	47	15
肌酸酐升高	18	1.1	36	2.3	27	2.2
低血鎂	16	0.4	42	1.7	76	6

* 各項檢驗中之發生率的計算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基礎:KEYTRUDA/化學療法組(範圍:235至266位病人)、KEYTRUDA組(範圍:241至288位病人)、cetuximab/化學療法組(範圍:249至282位病人)。

† 依據 NCI CTCAE v4.0 進行分級

先前曾接受治療之轉移性或復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)

試驗KEYNOTE-040曾針對患有復發性或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC),且先前於接受含鉑化學療法治療後出現疾病惡化現象的病人評估使用KEYTRUDA治療的安全性。試驗KEYNOTE-040是一項多中心、開放性、隨機分組(1:1)、活性藥物對照試驗,病人分別接受每3週一次KEYTRUDA200毫克的治療(n=246),或接受3種標準療法的治療(n=234):methotrexate (n=64)、docetaxel (n=99)或cetuximab (n=71) [參見臨床研究(12.5)]。這項試驗排除了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、或先前曾使用3種(含)以上之全身性療法治療復發性及/或轉移性HNSCC的病人。接受KEYTRUDA治療之病人的中位曝藥時間為2.8個月(範圍:1天至24個月),接受methotrexate、docetaxel和cetuximab治療的病人則分別為1.4個月(範圍:1天至9.2個月)、1.7個月(範圍:1天至13.2個月)及2.3個月(範圍:1天至18個月)。

有11%的病人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(pneumonia) (2.4%)。有26%的病人因發生不良反應而中斷使用KEYTRUDA,最常見(≥1%)的原因為貧血(4.1%)、肺炎(pneumonia) (2%)、食慾降低(1.6%)、高血鈣(1.6%)、肺炎(pneumonitis) (1.6%)、腹瀉(1.2%)、皮疹(1.2%)、以及上呼吸道感染(1.2%)。最常見的不良反應(有至少20%接受KEYTRUDA治療的病人發生)為疲倦。

有至少10%接受KEYTRUDA治療之病人發生的不良反應的發生率摘列於表21。有至少20%接受KEYTRUDA治療之病人發生的實驗室檢驗異常的發生率摘列於表22。

表 21: 在 KEYNOTE-040 接受 KEYTRUDA 治療的病人中,發生率≥10%的不良反應

不良反應	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=246		標準療法* n=234	
	所有等級 [†] (%)	第3-5級 [‡] (%)	所有等級 [†] (%)	第3-5級 [‡] (%)
胃腸道異常				
便秘	17	0	16	0.9

腹瀉	16	2.4	18	1.3
噁心	14	0	19	0.4
全身性疾患與投藥部位症狀				
疲倦	20	2	27	2.1
虛弱	15	0.4	18	4.7
發燒	10	0.4	12	0.4
傳染和感染				
肺炎(Pneumonia)	11	9 [‡]	9	6 [‡]
代謝與營養異常				
食慾降低	14	2	18	0
呼吸道、胸腔與縱膈異常				
咳嗽	17	0	15	0.4
呼吸困難	14	2 [†]	12	1.7 [†]
內分泌異常				
甲狀腺機能低下	15	0.4	4	0
皮膚與皮下組織異常				
皮疹 [§]	11	0.4	20	1.3

* 標準療法: methotrexate, docetaxel, or cetuximab

† 依據 NCI CTCAE v4.0 進行分級

‡ 第5級肺炎(Pneumonia)於KEYTRUDA組為2.4%,標準療法組為2.1%,第5級呼吸困難(Dyspnea)於KEYTRUDA組為0%,標準療法組為0.4%

§ 包括皮疹、紅疹、泛發性皮疹、斑丘疹、丘疹、以及癢疹

表 22: 在 KEYNOTE-040 接受 KEYTRUDA 治療的病人中,發生率≥20%且較基礎期惡化的實驗室檢驗異常

實驗室檢驗*	KEYTRUDA 每3週一次200毫克		標準療法	
	所有等級 [†] (%)	第3-4級 [‡] (%)	所有等級 [†] (%)	第3-4級 [‡] (%)
化學				
高血糖	50	1.9	55	5
低血鈉	43	11	39	13
低白蛋白血症	42	0.9	46	2.5
低血磷	30	10	30	8
鹼性磷酸酶升高	26	1.4	25	1
高血鈣	24	7.3	18	4.9
AST 升高	22	1.9	24	4.8
低血鈣	21	1.8	23	1.4
高血鉀	20	3.2	15	1.9
血液學				
淋巴球減少	51	18	64	33
貧血	45	10	53	10

* 各項檢驗中之發生率的計算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基礎:KEYTRUDA(範圍:181至246位病人),化學療法組(範圍:183至234位病人)。

† 依據 NCI CTCAE v4.0 分級

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病人評估使用 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 位病人接受 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治療(n=255),包括 paclitaxel (n=84)、docetaxel (n=84)或 vinflunine (n=87) [參見臨床研究(12.6)]。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病人都被排除於試驗之外。

接受 KEYTRUDA 治療之病人的中位曝藥時間為 3.5 個月(範圍:1 天至 20 個月),接受化學療法治療的病人則為 1.5 個月(範圍:1 天至 14 個月)。

有 8%的病人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%的病人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 治療的病人發生)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 治療的病人發生嚴重不良反應,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治療的病人中,發生率至少為10%之不良反應的發生率摘列於表23。在接受KEYTRUDA治療的病人中,發生率至少為20%之實驗室檢驗異常的發生率摘列於表24。

表 23: 在接受 KEYTRUDA 治療的病人中,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 [†] (%)	第3-4級 [‡] (%)	所有等級 [†] (%)	第3-4級 [‡] (%)
血液與淋巴系統				
貧血	17	8	36	12

胃腸道				
噁心	21	1.1	29	1.6
便秘	19	1.1	32	3.1
腹瀉 [†]	18	2.3	19	1.6
嘔吐	15	0.4	13	0.4
腹痛	13	1.1	13	2.7
全身性				
疲倦 [§]	38	4.5	56	11
發燒	14	0.8	13	1.2
傳染和感染				
泌尿道感染	15	4.9	14	4.3
代謝與營養				
食慾降低	21	3.8	21	1.2
肌肉骨骼與結締組織				
肌肉骨骼疼痛 [¶]	32	3.0	27	2.0
腎臟與泌尿系統				
血尿 ^{††}	12	2.3	8	1.6
呼吸道、胸腔與縱膈				
咳嗽 [‡]	15	0.4	9	0
呼吸困難 [‡]	14	1.9	12	1.2
皮膚與皮下組織				
搔癢	23	0	6	0.4
皮疹 [‡]	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、骨骼疼痛、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、膿疱疹、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 24：在接受 KEYTRUDA 治療的泌尿道上皮癌病人中，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 [†] %	第3-4級 %	所有等級 [†] %	第3-4級 %
化學				
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 位病人)與化學治療組(範圍：238 至 244 位病人)；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病人

曾以一項單臂、無對照組試驗KEYNOTE-052，針對370位不適合接受含cisplatin化學療法的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人評估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病人都被排除於試驗之外。病人接受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)。

最常見的不良反应(有至少20%的病人發生)為疲倦、肌肉骨骼疼痛、食慾降低、便秘、皮疹及腹瀉。有11%的病人因發生不良反应而停用KEYTRUDA。有18位(5%)病人因疾病惡化以外的原因死亡，5位(1.4%)病人發生敗血症而導致死亡，3位(0.8%)病人發生肺炎(pneumonia)而導致死亡。有22%的病人因發生不良反应而中斷使用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%的病人發生嚴重不良反应，最常見的嚴重不良反应(≥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%的病人發生須以全身性作用皮質類固醇治療的免疫相關不良反应，8%的病人因免疫相關不良反应接受荷爾蒙補充治療，而有5%病人需要至少一次劑量≥口服40毫克prednisone或等效藥物的類固醇治療。

在接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率至少為10%之不良反应的發生率摘列於表25。

表25：在接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率≥10%的不良反应(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
血液與淋巴系統		
貧血	17	7
胃腸道		
便秘	21	1.1
腹瀉 [†]	20	2.4
噁心	18	1.1
腹痛 [‡]	18	2.7
肝臟酵素升高 [§]	13	3.5
嘔吐	12	0
全身性		
疲倦 [¶]	38	6
發燒	11	0.5
體重減輕	10	0
傳染和感染		
泌尿道感染	19	9
代謝與營養		
食慾降低	22	1.6
低血鈉症	10	4.1
肌肉骨骼與結締組織		
肌肉骨骼疼痛 [¶]	24	4.9
關節痛	10	1.1
腎臟與泌尿系統		
血液肌酸酐升高	11	1.1
血尿	13	3.0
呼吸道、胸腔與縱膈		
咳嗽	14	0
呼吸困難	11	0.5
皮膚與皮下組織		
皮疹 [‡]	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、骨盆痛、腰部疼痛、下腹痛、腫瘤疼痛、膀胱疼痛、肝痛、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、骨骼疼痛、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、大疱性皮膚炎(dermatitis bullous)、濕疹、紅斑、皮疹、斑疹、斑丘疹、癢疹、膿疱疹、皮膚反應、痤瘡樣皮膚炎、脂漏性皮膚炎、掌蹠紅斑、觸痛症候群(palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)、泛發性皮疹

BCG無反應性高危險NMIBC

試驗KEYNOTE-057曾針對KEYTRUDA的安全性進行評估，這是一項總共收錄148位高危險非肌肉侵犯性膀胱癌(NMIBC)病人的多中心、開放性、單臂試驗，其中有96位有BCG無反應性原位癌(CIS)，且併有或未併有乳突腫瘤。病人都接受KEYTRUDA 200毫克每3週一次的治療，直到出現無法接受的毒性反應、持續性或復發性高危險NMIBC或疾病惡化、或治療達24個月且未出現疾病惡化現象。KEYTRUDA的中位曝藥時間為4.3個月(範圍：1天至25.6個月)。

有11%的病人因發生不良反应而停用KEYTRUDA。最常見(>1%)導致永久停用KEYTRUDA的不良反應為肺炎(pneumonitis) (1.4%)。有22%的病人因發生不良反应而中斷使用KEYTRUDA；最常見(≥2%)的原因為腹瀉(4%)與泌尿道感染(2%)。有28%使用KEYTRUDA治療的病人發生嚴重不良反应，最常見(≥2%)的嚴重不良反应為肺炎(pneumonia) (3%)、心臟缺血(2%)、結腸炎(2%)、肺栓塞(2%)、敗血症(2%)及泌尿道感染(2%)。表26與27分別摘列了試驗KEYNOTE-057中使用KEYTRUDA治療之病人所發生的不良反应與實驗室檢驗異常。

表26：在接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率≥10%的不良反应(試驗 KEYNOTE-057)

不良反應	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 N=148	
	所有等級* (%)	第3-4級 (%)
全身性		
疲倦 [†]	29	0.7
周邊水腫 [‡]	11	0
胃腸道		
腹瀉 [§]	24	2.0
噁心	13	0
便秘	12	0
皮膚與皮下組織		

皮疹 [†]	24	0.7
搔癢	19	0.7
肌肉骨骼與結締組織		
肌肉骨骼疼痛 [‡]	19	0
關節痛	14	1.4
腎臟與泌尿道		
血尿	19	1.4
呼吸道、胸腔與縱膈		
咳嗽 [‡]	19	0
感染		
泌尿道感染	12	2.0
鼻咽炎	10	0
內分泌		
甲狀腺機能低下	11	0

* 依據NCI CTCAE v4.03進行分級

[†] 包括虛弱(asthenia)、疲倦(fatigue)、身體不適(malaise)

[‡] 包括周邊水腫、周邊腫脹

[§] 包括腹瀉、腸胃炎、結腸炎

[¶] 包括斑丘疹、皮疹、紅疹、癢疹、膿疱疹、紅斑、濕疹、乾裂性濕疹、苔蘚樣角化症、蕁麻疹、皮膚炎

[‡] 包括背痛、肌痛、肌肉骨骼痛、四肢疼痛、肌肉骨骼性胸痛、頸部痛

[‡] 包括咳嗽、咳嗽有痰

表27：在接受KEYTRUDA治療的BCG無反應性NMIBC病人中，發生率≥20%且較基礎期惡化的實驗室檢驗異常(試驗KEYNOTE-057)

實驗室檢驗*	KEYTRUDA 每3週一次200毫克	
	所有等級 [†] (%)	第3-4級 (%)
化學		
高血糖	59	8
ALT升高	25	3.4
低血鈉	24	7
低血磷	24	6
低白蛋白血症	24	2.1
高血鈣	23	1.4
低血鈣	22	0.7
AST升高	20	3.4
肌酸酐升高	20	0.7
血液學		
貧血	35	1.4
淋巴球減少	29	1.6

* 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：124至147位病人)

[†] 依據NCI CTCAE v4.03進行分級

高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性大腸直腸癌

在收錄於試驗KEYNOTE-177 [參見臨床研究(12.10)]並使用KEYTRUDA治療的153位MSI-H或dMMR CRC病人中，KEYTRUDA的中位曝藥時間為11.1個月(範圍：1天至30.6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的病人都被排除於試驗之外。發生於MSI-H或dMMR CRC病人的不良反應和發生於2799位使用KEYTRUDA做為單一治療藥物之黑色素瘤或非小細胞肺癌病人的不良反應大致相同。

胃癌

在試驗KEYNOTE-059所收錄的259位胃癌病人中，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病人都被排除於試驗之外。發生於胃癌病人的不良反應和發生於以KEYTRUDA做單一治療的2799個黑色素瘤病人或非小細胞肺癌病人的不良反應大致相同。

原發性縱膈腔B細胞淋巴瘤(PMBCL)

在試驗KEYNOTE-170 [參見臨床研究(12.8)]中接受治療的53位病人中，KEYTRUDA的中位曝藥時間為3.5個月(範圍：1天至22.8個月)。有8%的病人因發生不良反應而停用KEYTRUDA，並有15%因發生不良反應而中斷治療。有25%的病人發生需使用全身性皮質類固醇治療的不良反應。有26%的病人發生嚴重不良反應，包括心律不整(4%)、心包填塞(2%)、心肌梗塞(2%)、心包積液(2%)及心包炎(2%)。有6位(11%)病人在開始治療後30天內死亡。

有至少10%使用KEYTRUDA治療之病人發生的不良反應摘列於表28。有至少15%接受KEYTRUDA治療之病人發生的實驗室檢驗異常的發生率摘列於表29。

表28：在接受KEYNOTE-170中，有≥10%之PMBCL病人發生的不良反應

不良反應	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 N=53	
	所有等級* (%)	第3-4級 (%)
肌肉骨骼與結締組織		
肌肉骨骼疼痛 [†]	30	0
傳染和感染		
上呼吸道感染 [‡]	28	0
全身性		

發燒	28	0
疲倦 [§]	23	2
呼吸道、胸腔與縱膈		
咳嗽 [¶]	26	2
呼吸困難	21	11
胃腸道		
腹瀉 [‡]	13	2
腹痛 [‡]	13	0
噁心	11	0
心臟		
心律不整 ^β	11	4
神經系統		
頭痛	11	0

* 依據NCI CTCAE v4.0進行分級

[†] 包括關節痛、後背痛、肌痛、肌肉骨骼痛、四肢疼痛、肌肉骨骼性胸痛、骨節疼痛、頸部痛、非心臟性胸痛

[‡] 包括鼻咽炎、咽炎、流鼻涕、鼻炎、鼻竇炎、上呼吸道感染

[§] 包括疲倦、虛弱

[¶] 包括過敏性咳嗽、咳嗽、咳嗽有痰

[‡] 包括腹瀉、腸胃炎

[‡] 包括腹痛、上腹痛

^β 包括心房纖維顫動、竇性心搏過速、心室上心搏過速、心搏過速

在試驗KEYNOTE-170中，有少於10%之病人發生的其他臨床重要不良反應包括甲狀腺機能低下(8%)、甲狀腺機能亢進與心包炎(各4%)、以及甲狀腺炎、心包積液、肺炎、關節炎與急性腎損傷(各2%)。

表29：在試驗KEYNOTE-170中，有≥15%接受KEYTRUDA治療之PMBCL病人發生且較基礎期惡化的實驗室檢驗異常

實驗室檢驗*	KEYTRUDA 每3週一次200毫克	
	所有等級 [†] (%)	第3-4級 (%)
化學		
高血糖	38	4
低磷酸鹽血症	29	10
高轉胺酶血症 [‡]	27	4
低血糖	19	0
鹼性磷酸酶升高	17	0
肌酸酐升高	17	0
低血鈣	15	4
低血鈣	15	4
血液學		
貧血	47	0
白血球減少	35	9
淋巴球減少	32	18
嗜中性白血球減少	30	11

* 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：44至48位病人)

[†] 依據NCI CTCAE v4.0進行分級

[‡] 包括AST或ALT升高

肝細胞癌(HCC)

在試驗KEYNOTE-224，104位接受KEYTRUDA的HCC病人中，中位曝藥時間為4.2個月(範圍：1天至1.5年)。發生於HCC病人的不良反應和發生於以KEYTRUDA做單一治療的2799個黑色素瘤或NSCLC病人的不良事件大致相同，除了腹水(第3-4級8%)以及免疫媒介性肝炎(2.9%)的發生率較高。發生率較高的實驗室檢驗異常(第3-4級)為AST升高(20%)、ALT升高(9%)及高膽紅素血症(10%)。

子宮頸癌

在試驗KEYNOTE-158之群組E所收錄的98位子宮頸癌病人中，KEYTRUDA的中位曝藥時間為2.9個月(範圍：1天至22.1個月)。患有自體免疫疾病或須使用免疫抑制治療之疾病的病人都被排除於試驗之外。

有8%的病人因發生不良反應而停用KEYTRUDA。有39%接受KEYTRUDA治療的病人發生嚴重不良反應。最常見的嚴重不良反應包括貧血(7%)、癱瘓(4.1%)、出血(4.1%)、以及感染 [除了UTIs之外] (4.1%)。

在接受KEYTRUDA治療之病人中，發生率至少10%之不良反應的發生率摘列於表30。

表30：在接受KEYTRUDA治療的子宮頸癌病人中，發生率≥10%的不良反應(試驗KEYNOTE-158)

不良反應	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 N=98	
	所有等級* (%)	第3-4級 (%)
全身性		
疲倦 [†]	43	5
疼痛 [‡]	22	2.0
發燒	19	1.0
周邊水腫 [§]	15	2.0
肌肉骨骼與結締組織		

肌肉骨骼疼痛 [†]	27	5
胃腸道		
腹瀉 [‡]	23	2.0
腹痛 [‡]	22	3.1
噁心	19	0
嘔吐	19	1.0
便秘	14	0
代謝與營養		
食慾降低	21	0
血管		
出血 [§]	19	5
傳染和感染		
泌尿道感染(UTI) [¶]	18	6
感染(除了UTI之外) [¶]	16	4.1
皮膚與皮下組織		
皮疹 [¶]	17	2.0
內分泌		
甲狀腺低下	11	0
神經系統		
頭痛	11	2.0
呼吸道、胸腔與縱膈		
呼吸困難	10	1.0

- * 依據NCI CTCAE v4.0進行分級
† 包括虛弱、疲倦、嗜睡、身體不適(malaise)
‡ 包括乳房疼痛、癌症疼痛、不悅異常感(dyesthesia)、排尿疼痛、耳痛、牙齦疼痛、腹股溝疼痛、淋巴結疼痛、口咽疼痛、疼痛、皮膚痛、骨痛、神經根疼痛、造口部位疼痛、牙痛
§ 包括周邊水腫、周邊腫脹
¶ 包括關節痛、背痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼疼痛、肌痛、肌炎、頸部痛、非心臟性胸痛、四肢疼痛
包括結腸炎、腹瀉、腸胃炎
‡ 包括腹部不適、腹脹、腹痛、下腹痛、上腹痛
§ 包括流鼻血、血尿、咳血、血崩、直腸出血、子宮出血、陰道出血
¶ 包括細菌性腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、泌尿道感染、細菌性尿道感染、綠膿桿菌性尿道感染、泌尿道敗血症
¶ 包括蜂窩性組織炎、困難梭菌感染、器械相關感染、膿胸、丹毒、疱疹病毒感染、腫瘤感染、感染、流行性感冒、下呼吸道充血、肺部感染、口腔念珠菌病、口腔黴菌感染、骨髓炎、綠膿桿菌感染、呼吸道感染、牙齒膿腫、上呼吸道感染、子宮膿腫、外陰陰道念珠菌病
¶ 包括皮膚炎、藥疹、濕疹、紅斑、掌蹠紅斑觸痛症候群、皮疹、泛發性皮疹、斑丘疹

在接受 KEYTRUDA 治療之病人中，發生率至少為 20%之實驗室檢驗異常的發生率摘列於表 31。

表 31：在接受 KEYTRUDA 治療之子宮頸癌病人中，發生率≥20%且較基礎期惡化的實驗室檢驗異常(試驗 KEYNOTE-158)

實驗室檢驗*	KEYTRUDA 每3週一次200毫克	
	所有等級 [†] (%)	第3-4級 (%)
化學		
低白蛋白血症	44	5
鹼性磷酸酶升高	42	2.6
低血鈉	38	13
高血糖	38	1.3
AST升高	34	3.9
肌酸酐升高	32	5
低血鈣	27	0
ALT升高	21	3.9
低血鉀	20	6
血液學		
貧血	54	24
淋巴球減少	47	9

- * 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 (範圍：76至79位病人)
† 依據NCI CTCAE v4.0進行分級

在接受 KEYTRUDA 治療之病人中發生率≥10%的其他實驗室檢驗異常包括低磷酸鹽血症(所有等級 19%；第 3-4 級 6%)、INR 升高(所有等級 19%；第 3-4 級 0%)、高血鈣(所有等級 14%；第 3-4 級 2.6%)、血小板減少(所有等級 14%；第 3-4 級 1.3%)、活化部份凝血活酶時間(所有等級 14%；第 3-4 級 0%)、低血糖(所有等級 13%；第 3-4 級 1.3%)、白血球減少(所有等級 13%；第 3-4 級 2.6%)、以及高血鉀(所有等級 13%；第 3-4 級 1.3%)。

腎細胞癌 (RCC)

試驗 KEYNOTE-426 評估了先前未接受過治療之腎細胞癌病人接受 KEYTRUDA 和 axitinib 合併治療的安全性。患有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嚴重自體免疫疾病(不含第 1 型糖尿病、白斑、 Sjogren's syndrome、穩定

使用賀爾蒙補充治療的甲狀腺機能低下)的病人都被排除於試驗之外。病人接受 KEYTRUDA 200 毫克每 3 週一次靜脈輸注合併 axitinib 5 毫克每天口服兩次的治療或 sunitinib 50 毫克每天一次、持續 4 週後停藥 2 週的治療。接受 KEYTRUDA 與 axitinib 合併治療的中位曝藥時間為 10.4 個月(範圍：1 天至 21.2 個月)。

研究對象的特性為：年齡中位數為 62 歲(範圍：30 至 89 歲)、有 40%為 65 歲(含)以上、71%男性、80%白人、15%亞洲人、80%病人的 Karnofsky Performance Status (KPS)為 90-100、20%病人的 KPS 為 70-80。

3.3%接受 KEYTRUDA 與 axitinib 合併治療的病人發生致命的不良反應，包含 3 例心搏停止、2 例肺栓塞、以及各 1 例的心臟衰竭、死因不明、重症肌無力、心肌炎、Fournier's 壞疽、漿細胞骨髓瘤、肋膜積液、肺炎(pneumonitis)與呼吸衰竭。

40%接受 KEYTRUDA 與 axitinib 合併治療的病人發生嚴重不良反應，發生率≥1%的嚴重不良反應包括：肝毒性(7%)、腹瀉(4.2%)、急性腎損傷(2.3%)、脫水(1%)與肺炎(pneumonitis)(1%)。

31%接受 KEYTRUDA 與 axitinib 合併治療的病人因不良反應而永久停用 KEYTRUDA 或 axitinib，包括 13%僅停用 KEYTRUDA、包括 13%僅停用 axitinib 與 8%停用兩種藥品。最常(≥1%)導致永久停用一種或兩種藥品的不良反應包括：肝毒性(13%)、腹瀉/結腸炎(1.9%)、急性腎損傷(1.6%)與腦中風(1.2%)。

排除因輸注相關反應造成的 KEYTRUDA 暫時性給藥中斷，有 76%接受 KEYTRUDA 與 axitinib 合併治療的病人因不良反應而中斷治療或降低劑量，包括 50%病人中斷 KEYTRUDA 治療、64%病人中斷 axitinib 治療與 22%病人降低 axitinib 劑量。最常(≥10%)導致中斷 KEYTRUDA 治療的不良反應為肝毒性(14%)和腹瀉(11%)；最常(≥10%)導致中斷 axitinib 治療或降低 axitinib 劑量的不良反應為肝毒性(21%)、腹瀉(19%)和高血壓(18%)。

接受 KEYTRUDA 與 axitinib 合併治療最常見(≥20%)的不良反應為腹瀉、疲倦/虛弱、高血壓、甲狀腺機能低下、食慾減退、肝毒性、掌蹠紅斑觸痛症候群(palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)、噁心、口腔炎/黏膜發炎、發聲障礙、皮疹、咳嗽及便秘。

27%接受 KEYTRUDA 與 axitinib 合併治療的病人因免疫媒介性不良反應接受劑量≥每日口服 40 毫克 prednisone 或等效藥物的類固醇治療。

在試驗 KEYNOTE-426 中接受 KEYTRUDA 與 axitinib 合併治療的病人中，發生率至少為 20%之不良反應與實驗室檢驗異常的發生率分別摘列於表 32 與表 33。

表 32：在接受 KEYTRUDA 與 axitinib 合併治療的病人中，發生率≥20%的不良反應(試驗 KEYNOTE-426)

不良反應	KEYTRUDA 每3週一次200毫克與 axitinib N=429		Sunitinib n=425	
	所有等級 [*] (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
胃腸道				
腹瀉 [†]	56	11	45	5
噁心	28	0.9	32	0.9
便秘	21	0	15	0.2
全身性				
疲倦/虛弱	52	5	51	10
血管				
高血壓 [‡]	48	24	48	20
肝膽				
肝毒性 [§]	39	20	25	4.9
內分泌				
甲狀腺機能低下	35	0.2	32	0.2
代謝與營養				
食慾降低	30	2.8	29	0.7
皮膚與皮下組織				
掌蹠紅斑觸痛症候群 (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)	28	5	40	3.8
口腔炎/黏膜發炎	27	1.6	41	4
皮疹 [¶]	25	1.4	21	0.7
呼吸道、胸腔與縱膈				
發聲障礙	25	0.2	3.3	0
咳嗽	21	0.2	14	0.5

- * 依據NCI CTCAE v4.03進行分級
† 包括腹瀉、結腸炎、小腸結腸炎、腸胃炎、腸炎、出血性小腸結腸炎
‡ 包括高血壓、血壓升高、高血壓危象(hypertensive crisis)、不穩定高血壓(labile hypertension)
§ 包括ALT升高、AST升高、自體免疫性肝炎、血中膽紅素升高、藥物導致肝傷害(drug-induced liver injury)、肝臟酵素升高、肝功能異常、肝炎、爆发性肝炎、肝細胞傷害、肝毒性、高膽紅素血症、免疫媒介性肝炎、肝功能檢驗結果升高、肝臟傷害、轉胺酶升高
¶ 包括皮疹、蝴蝶斑(butterfly rash)、皮膚炎、痤瘡樣皮膚炎、異位性皮膚炎、大疱性皮膚炎(dermatitis bullous)、接觸性皮膚炎、剝落性皮膚炎、生殖器皮膚炎、紅斑、泛發性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、癢疹、脂漏性皮膚炎、皮膚變色、皮膚剝落、會陰皮膚

表 33：在接受 KEYTRUDA 與 axitinib 合併治療的病人中，發生率≥20%且較基礎期惡化的實驗室檢驗異常(試驗 KEYNOTE-426)

實驗室檢驗*	KEYTRUDA 每3週一次200毫克與 axitinib		Sunitinib	
	所有等級† (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
化學				
高血糖	62	9	54	3.2
ALT升高	60	20	44	5
AST升高	57	13	56	5
肌酸酐升高	43	4.3	40	2.4
低血鈉	35	8	29	8
高血鉀	34	6	22	1.7
低白蛋白血症	32	0.5	34	1.7
高血鈣	27	0.7	15	1.9
低血磷	26	6	49	17
鹼性磷酸酶升高	26	1.7	30	2.7
低血鈣 [‡]	22	0.2	29	0.7
血膽紅素增加	22	2.1	21	1.9
活化部分凝血活酶時間 延長 [§]	22	1.2	14	0
血液學				
淋巴球減少	33	11	46	8
貧血	29	2.1	65	8
血小板減少	27	1.4	78	14

* 各項檢驗中的發生率的計算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基礎：KEYTRUDA/axitinib組(範圍：342至425位病人)。

† 依據NCI CTCAE v4.03進行分級

‡ 依據albumin校正

§ 兩位發生第3級活化部分凝血活酶時間延長病人也通報發生肝毒性不良反應。

子宮內膜癌

試驗 KEYNOTE-146 (一項單臂、多中心、開放性試驗)曾針對 94 位腫瘤並非 MSI-H 亦非 dMMR，且在接受一種全身性療法治療後出現惡化現象的子宮內膜癌病人評估 KEYTRUDA 合併 lenvatinib (每日一次口服 20 毫克)的安全性[參見臨床研究(12.14)]。研究治療的中位持續時間為 7 個月(範圍：0.03 至 37.8 個月)。KEYTRUDA 的中位曝藥時間為 6 個月(範圍：0.03 至 23.8 個月)。最多於治療滿 24 個月後停用 KEYTRUDA；不過，在滿 24 個月之後可繼續使用 lenvatinib 治療。

有 3%接受 KEYTRUDA 合併 lenvatinib 治療的病人發生致命性不良反應，包括胃腸穿孔、可逆性後腦病變候群(RPLS)合併腦室內出血、以及顱內出血。

有52%接受KEYTRUDA合併lenvatinib治療的病人發生嚴重不良反應。有≥3%之病人發生的嚴重不良反應為高血壓(9%)、腹痛(6%)、肌肉骨骼疼痛(5%)、出血(4%)、疲倦(4%)、噁心(4%)、意識混亂狀態(4%)、胸腔積液(4%)、腎上腺功能不全(3%)、結腸炎(3%)、呼吸困難(3%)及發燒(3%)。

有 19%的病人因發生不良反應(第 1-4 級)而停用 KEYTRUDA (不論對 lenvatinib 採取何種行動)。最常導致停用 KEYTRUDA 的不良反應(≥2%)為腎上腺功能不全(2%)、結腸炎(2%)、胰臟炎(2%)及肌肉無力(2%)。

有 49%的病人因發生不良反應而中斷使用 KEYTRUDA；最常導致中斷使用 KEYTRUDA 的不良反應(≥2%)為：疲倦(14%)、腹瀉(6%)、食慾降低(6%)、皮疹(5%)、腎功能不全(4%)、嘔吐(4%)、脂肪酶升高(4%)、體重減輕(4%)、噁心(3%)、血中鹼性磷酸酶升高(3%)、皮膚潰瘍(3%)、腎上腺功能不全(2%)、澱粉酶升高(2%)、低血鈣(2%)、低血鎂(2%)、低血鈉(2%)、周邊水腫(2%)、肌肉骨骼疼痛(2%)、胰臟炎(2%)及暈厥(2%)。

接受KEYTRUDA合併lenvatinib治療的病病人所發生的不良反應與實驗室檢驗異常分別摘列於表34與35。

表 34：在子宮內膜癌病人中，發生率≥20%的不良反應(試驗 KEYNOTE-146)

不良反應	KEYTRUDA 每 3 週一次 200 毫克 合併 Lenvatinib N=94	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
全身		
疲倦*	65	17
肌肉骨骼與結締組織		
肌肉骨骼疼痛†	65	3
血管		
高血壓‡	65	38
出血事件§	28	4
胃腸道		
腹瀉¶	64	4
噁心	48	5
口炎#	43	0
嘔吐	39	0
腹痛 [‡]	33	6
便秘	32	0
代謝		
食慾降低 [§]	52	0
低血鎂	27	3

內分泌		
甲狀腺機能低下 [‡]	51	1
檢查發現		
體重減輕	36	3
神經系統		
頭痛	33	1
感染		
尿道感染 [‡]	31	4
呼吸道、胸腔與縱膈		
發聲困難	29	0
呼吸困難 [§]	24	2
咳嗽	21	0
皮膚與皮下組織		
掌趾紅斑觸痛症候群	26	3
皮疹 [¶]	21	3

* 包括虛弱、疲倦與不適

† 包括關節痛、關節炎、背痛、乳房疼痛、肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼僵硬、肌痛、頸部痛、非心臟性胸痛、四肢疼痛

‡ 包括原發性高血壓、高血壓及高血壓性腦病變

§ 包括導管部位擦傷、挫傷、鼻出血、胃腸出血、吐血、血尿、顱內出血、注射部位出血、腦室內出血、大腸出血、子宮不定期出血、口腔出血、子宮出血及陰道出血

¶ 包括腹瀉、胃腸炎、胃腸道病毒感染及病毒性腹瀉

包括舌炎、口腔潰瘍、口腔不適、口腔黏膜起水疱、口咽疼痛及口炎

‡ 包括腹部不適、腹痛、下腹痛及上腹痛

§ 包括食慾降低及易有飽足感

‡ 包括血中促甲狀腺激素升高及甲狀腺機能低下

‡ 包括膀胱炎及尿道感染

§ 包括呼吸困難與活動性呼吸困難

¶ 包括皮疹、全身性皮疹、斑疹及斑丘疹

表 35：在子宮內膜癌病人中，發生率≥20% (所有等級)或≥3%(第 3-4 級)且較基礎期惡化的實驗室檢驗異常(試驗 KEYNOTE-146)

實驗室檢驗*	KEYTRUDA 每 3 週一次 200 毫克 合併 Lenvatinib	
	所有等級 (%)†	第 3-4 級 (%)†
化學		
肌酸酐升高	80	7
高三酸甘油酯血症	58	4
高血糖	53	1
高膽固醇血症	49	6
低白蛋白血症	48	0
低血鎂	47	2
AST 升高	43	4
低血鈉	42	13
脂肪酶升高	42	18
ALT 升高	35	3
鹼性磷酸酶升高	32	1
低血鉀	27	5
澱粉酶升高	19	6
低血鈣	14	3
高血鎂	4	3
血液學		
血小板減少	48	0
白血球減少	38	2
淋巴球減少	36	7
貧血	35	1
INR 升高	21	3
嗜中性白血球減少	12	3

* 較基礎期升高至少 1 級

† 各項參數的實驗室檢驗異常發生率是以有基礎期檢驗值且至少有一次基礎期後實驗室檢驗值的病人數為計算基礎(範圍：71 至 92 位病人)

食道癌

局部晚期無法切除或轉移性食道癌/胃食管接合部癌的第一線治療

試驗 KEYNOTE-590 (一項多中心、雙盲、隨機分組(1:1)、安慰劑對照試驗)曾針對無法經手術切除或化學放射性治療的轉移性或局部晚期食道癌與胃食管接合部癌(胃接合部上方 1-5 公分的腫瘤)病人評估使用 KEYTRUDA 合併 cisplatin 及 FU 化學療法做為第一線治療藥物的安全性[參見臨床研究(14.11)]。共有 740 位病人分別接受每 3 週一次 KEYTRUDA 200 毫克(n=370)或安慰劑(n=370)治療最多 35 個週期，兩組都合併使用 6 個週期的 cisplatin 及最多 35 個週期的 FU 治療。

KEYTRUDA 合併治療組的中位曝藥時間為 5.7 個月(範圍：1 天至 26 個月)，化學治療組則為 5.1 個月(範圍：3 天至 27 個月)。

有 15%的病人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(≥1%)為肺炎(pneumonitis)(1.6%)、急性腎損傷(1.1%)及肺炎(pneumonia)(1.1%)。有 67%的病人因發生不良反應而中斷使用 KEYTRUDA。最常導致中斷使用 KEYTRUDA 的不良反應(≥2%)為嗜中性白血球減少症(19%)、疲倦/虛弱(8%)、白血球計數降低(5%)、肺炎(pneumonia)(5%)、食慾降低(4.3%)、貧血(3.2%)、血中肌酸酐升高(3.2%)、口炎(3.2%)、全身無力(3.0%)、血小板減少症(3.0%)、肺炎

(pneumonitis)(2.7%)、腹瀉(2.4%)、吞嚥困難(2.2%)、以及噁心(2.2%)。表36和表37分別摘列了KEYNOTE-590中使用KEYTRUDA治療之病人所發生的不良反應與實驗室檢驗異常。

表36：在KEYNOTE-590接受KEYTRUDA治療的病人中，發生率≥20%的不良反應

不良反應	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 Cisplatin FU n=370		安慰劑 Cisplatin FU n=370	
	所有等級*	第3-4級†	所有等級*	第3-4級†
	(%)	(%)	(%)	(%)
胃腸道				
噁心	67	7	63	7
便秘	40	0	40	0
腹瀉	36	4.1	33	3.2
嘔吐	34	7	32	5
口炎	27	6	26	3.8
代謝與營養				
食慾降低	44	4.1	38	5
全身				
疲倦‡	57	12	46	9
檢查發現				
體重減輕	24	3.0	24	5

* 依據 NCI CTCAE v4.03 進行分級
† 兩組皆有一位因腹瀉死亡的案例通報
‡ 包括虛弱與疲倦

表37：在接受KEYTRUDA治療的食道癌病人中，發生率≥20%且較基礎期惡化的實驗室檢驗異常(試驗KEYNOTE-590)

實驗室檢驗*	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 Cisplatin FU		化學療法 (Cisplatin加FU)	
	所有等級†	第3-4級	所有等級†	第3-4級
	%	%	%	%
血液學				
貧血	83	21	86	24
嗜中性白血球減少症	74	43	71	41
白血球減少症	72	21	73	17
淋巴球減少症	55	22	53	18
血小板減少症	43	5	46	8
化學				
高血糖	56	7	55	6
低血鈉	53	19	54	19
低白蛋白血症	52	2.8	52	2.3
肌酸酐升高	45	2.5	42	2.5
低血鈣	44	3.9	38	2.0
低血磷	37	9	31	10
低血鉀	30	12	34	15
鹼性磷酸酶升高	29	1.9	29	1.7
高血鉀	28	3.6	27	2.6
AST升高	25	4.4	22	2.8
ALT升高	23	3.6	18	1.7

* 各項檢驗異常的發生率是以有基礎期檢驗值且至少有一次研究中實驗室檢驗值的病人數為計算基礎：KEYTRUDA/cisplatin/FU 組(範圍：345至365位病人)，安慰劑/cisplatin/FU 組(範圍：330至358位病人)
† 依據 NCI CTCAE v4.03 進行分級

先前接受過治療的復發性局部晚期或轉移性食道癌在試驗KEYNOTE-181所收錄的314位食道癌病人中，KEYTRUDA的中位曝露時間為2.1個月(範圍：1天至24.4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的病人都被排除於試驗之外。發生於食道癌病人的不良反應和發生於以KEYTRUDA做單一治療的2799個黑色素瘤病人或非小細胞肺癌病人的不良反應大致相同

三陰性乳癌

試驗KEYNOTE-355(一項多中心、雙盲、隨機分組(2:1)的安慰劑對照試驗)曾針對先前未曾使用化學療法治療轉移性疾病的局部復發性無法切除或轉移性三陰性乳癌(TNBC)病人評估KEYTRUDA與paclitaxel、蛋白質結合型paclitaxel或gemcitabine加carboplatin併用的安全性[參見臨床研究(14.19)]。共有596位病人(包括34位先進入安全性導入期的病人)接受KEYTRUDA 200毫克每3週一次併用paclitaxel、蛋白質結合型paclitaxel或gemcitabine及carboplatin的治療。KEYTRUDA的中位曝露時間為5.7個月(範圍：1天至33.0個月)。有2.5%接受KEYTRUDA併用化學療法治療的病人發生致命性不良反應，包括心肺停止(0.7%)與敗血症性休克(0.3%)。有30%接受KEYTRUDA併用paclitaxel、蛋白質結合型paclitaxel或gemcitabine及carboplatin的治療的病人發生嚴重不良反應。有≥2%之病人發生的嚴重不良反應為肺炎(2.9%)、貧血(2.2%)及血小板減少(2%)。有11%的病人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(≥1%)為ALT升高(2.2%)、AST升高(1.5%)及肺炎(1.2%)。有50%的病人因發生不良反應而中斷使用KEYTRUDA。最常導致中斷使用KEYTRUDA的不良反應(≥2%)為嗜中性白血球減少(22%)、血小板減少(14%)、貧血(7%)、ALT升高(6%)、白血球減少(5%)、AST升高(5%)、白血球計數降低(3.9%)及腹瀉(2%)。在試驗KEYNOTE-355中接受KEYTRUDA治療的病人所發生的不良反應與實驗室檢驗異常分別摘列於表38與39。

表38：在試驗KEYNOTE-355中，有≥20%接受KEYTRUDA併用化學療法治療的病人發生的不良反應

不良反應	KEYTRUDA 200毫克每3週一次 併用化學療法 n=596		安慰劑 每3週一次 併用化學療法 n=281	
	所有等級*	第3-4級	所有等級*	第3-4級
	(%)	(%)	(%)	(%)
全身				
疲倦‡	48	5	49	4.3
胃腸道				
噁心	44	1.7	47	1.8
腹瀉	28	1.8	23	1.8
便秘	28	0.5	27	0.4
嘔吐	26	2.7	22	3.2
皮膚與皮下組織				
脫髮	34	0.8	35	1.1
皮疹‡	26	2	16	0
呼吸道、胸腔與縱膈				
咳嗽§	23	0	20	0.4
代謝與營養				
食慾降低	21	0.8	14	0.4
神經系統				
頭痛¶	20	0.7	23	0.7

* 依據 NCI CTCAE v4.03 進行分級
† 包括疲倦與虛弱
‡ 包括皮疹、斑丘疹、癢疹、膿疱疹、斑疹、丘疹、蝴蝶斑、紅斑、眼瞼皮膚疹
§ 包括咳嗽、咳嗽有痰、上呼吸道咳嗽症候群
¶ 包括頭痛、偏頭痛、緊張性頭痛

表39：在試驗KEYNOTE-355中，有≥20%接受KEYTRUDA併用化學療法治療的病人發生的較基礎期惡化的實驗室檢驗異常

實驗室檢驗*	KEYTRUDA 200毫克每3週一次 併用化學療法		安慰劑 每3週一次 併用化學療法	
	所有等級†	第3-4級	所有等級†	第3-4級
	%	%	%	%
血液學				
貧血	90	20	85	19
白血球減少	85	39	86	39
嗜中性白血球減少	76	49	77	52
淋巴球減少	70	26	70	19
血小板減少	54	19	53	21
化學				
ALT升高	60	11	58	8
AST升高	57	9	55	6
高血糖	52	4.4	51	2.2
低白蛋白血症	37	2.2	32	2.2
鹼性磷酸酶升高	35	3.9	39	2.2
低血鈣	29	3.3	27	1.8
低血鈉	28	5	26	6
低血磷	21	7	18	4.8
低血鉀	20	4.4	18	4.0

* 各項檢驗中之發生率的計算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基礎：KEYTRUDA+化學療法組(範圍：566至592位病人)與安慰劑+化學療法組(範圍：269至280位病人)
† 依據 NCI CTCAE v4.03 進行分級

TMB-H 癌症

曾針對試驗KEYNOTE-158中所收錄的105位TMB-H癌症病人評估KEYTRUDA的安全性[參見臨床研究(12.17)]。KEYTRUDA的中位曝露時間為4.9個月(範圍：0.03至35.2個月)。發生於TMB-H癌症病人的不良反應和發生於接受KEYTRUDA單一藥物治療之其他實體腫瘤病人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。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。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濃度低於抗藥性抗體分析中之藥物耐受濃度的病人進行子群體分析。在病人接受每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位可評估病人有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。

6.3 上市後經驗

以下增列之副作用，係KEYTRUDA於上市後曾報告之不良反應。由於這些反應來自不確定人數的自願性報告，無法確實地評估其發生頻率或建立與藥物曝露之因果相關性。

眼睛視力方面的異常：原田氏症 (Vogt-Koyanagi-Harada disease)

免疫系統異常：噬血性淋巴組織球增生症 (Hemophagocytic lymphohistiocytosis)

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。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。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。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。一項文獻資料曾評估過PD-1路徑對生殖的影響，顯示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

目前沒有KEYTRUDA是否會分泌進入動物或人類的乳汁、或對接受哺乳兒童的作用、對乳汁生成作用影響的資料。由於對接受哺乳兒童潛在引起嚴重不良反應的可能，因此應囑咐女性病人在使用KEYTRUDA治療期間及使用最後一劑藥物後的4個月期間不要餵哺母乳。

7.3 具生育能力的女性與男性

懷孕

可能懷孕的婦女開始使用KEYTRUDA前應先確認是否懷孕[參見特殊族群之使用(7.1)]

避孕

對孕婦投予KEYTRUDA會造成胎兒傷害[參見警語及注意事項(5.13)、特殊族群之使用(7.1)]。應囑咐具生育能力的女性病人，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

對患有cHL、PMBCL等癌症的兒童病人，使用KEYTRUDA做為單一治療藥物的安全性和有效性已經確立。從適當且控制良好的成人研究所獲得的證據，以及額外的兒童病人的藥物動力學資料與安全性資料，可為使用KEYTRUDA治療兒童病人的這些適應症提供佐證。[參見不良反應(6.1)、臨床藥理學(10.2)、臨床研究(12.4, 12.8)。在試驗KEYNOTE-051中，有161位患有晚期黑色素瘤、淋巴瘤或PD-L1陽性實體腫瘤的兒童病人(62位6個月大至小於12歲的兒童病人和99位12至17歲的兒童病人)接受KEYTRUDA每3週一次2毫克/公斤的治療。中位曝藥時間為2.1個月(範圍：1天至24個月)。在兒童病人中之發生率較成人高出≥10%的不良反應包括發燒(33%)、嘔吐(30%)、上呼吸道感染(29%)及頭痛(25%)。在兒童病人中之發生率較成人高出≥10%的實驗室檢驗異常為白血球減少症(30%)、嗜中性白血球減少症(26%)及第3級貧血(17%)。

在其他核准適應症方面，KEYTRUDA用於兒童病人的安全性和有效性尚未確立[參見用法用量(1)]。

7.5 老年人之使用

在臨床試驗中的3781位使用KEYTRUDA治療的黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、頭頸部鱗狀細胞癌(NHSCC)或尿道癌病人中，有48%為65歲(含)以上，有17%為75歲(含)以上。在老年病人與較年輕的病人之間，並未觀察到任何安全性或療效方面的整體性差異。

在臨床試驗中的389位使用KEYTRUDA治療的典型何杰金氏淋巴瘤(cHL)成人病人中，有46位(12%)為65歲(含)以上。65歲(含)以上之病人中的嚴重不良反應發生率(50%)要高於65歲以下的病人(24%)。使用KEYTRUDA治療cHL的臨床研究並未收錄足夠的65歲(含)以上的病人，因此無法確認其有效性是否不同於較年輕的病人。

8 過量

目前並無任何KEYTRUDA使用過量的資訊。

9 性狀說明

Pembrolizumab是一種細胞程式死亡受體-1 (programmed cell death protein 1, PD-1)的單株抗體。Pembrolizumab是一種源自人類的單株抗體IgG4_κ免疫球蛋白，分子量約為149 kDa。

Pembrolizumab是以重組中國倉鼠卵巢 (Chinese Hamster Ovary, CHO)細胞株生產的。

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，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

依據曝藥量、安全性及療效之間關係的模型以及於每6週一次投予400毫克pembrolizumab治療的41名黑色素瘤病人期中分析所觀察到的藥物動力學數據顯示，每3週一次使用pembrolizumab 200毫克或2毫克/公斤或每6週一次使用400毫克治療，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位病人在接受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。

以每3週一次的方式重複投予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_{max})、低谷濃度(C_{min})及穩定狀態血中濃度時間曲線下面積(AUC_{ss})都會以劑量成比例的模式升高。

分布

穩定狀態分布體積的幾何平均值[變異係數% (CV%)]為6.0公升(20%)。

排泄

Perbrolizumab的廓清率(CV%)，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。終端半衰期為22天(32%)。

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 ≥15毫升/分鐘/1.73m²)、輕度肝功能不全(總膽紅素 ≤ULN且AST >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。目前尚未知中至重度肝功能不全病人對於pembrolizumab藥物動力學的影響。

兒童病人：接受每3週一次2毫克/公斤之劑量的兒童病人(10個月大至17歲)其pembrolizumab濃度與接受相同劑量的成人病人相似。

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是否具有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，大部份的動物均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型肝炎感染的小黑猩猩投予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。病人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病人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4到6週重複影像的確認。隨機分組時以過去曾使用的治療數目(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1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病人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型肝炎等感染症的病人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(duration of response; DoR)。共有834位病人接受隨機分組：277位病人進入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)；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病人中，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組的病人在OS與PFS方面有具統計意義的改善效果(表40與圖1)。

表40：試驗KEYNOTE-006的療效結果

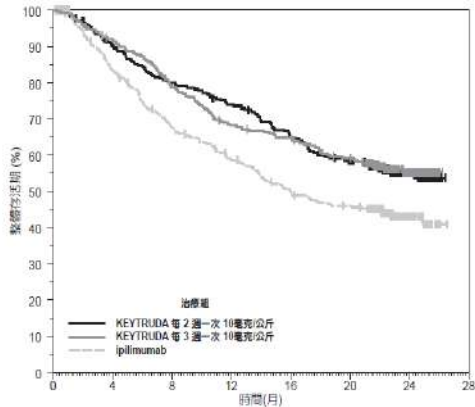
	KEYTRUDA 每3週一次10毫克/ 公斤 n=277	KEYTRUDA 每2週一次10毫克/ 公斤 n=279	ipilimumab 每3週一次3 毫克/公斤 n=278
OS			
死亡(%)	92 (33%)	85 (30%)	112 (40%)

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	---
依BICR 評定之PFS			
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	---
依BICR評定之最佳整體反應			
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比例風險模式

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 位病人中，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 位病人中，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*



*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。病人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² (26%)；每28天連續5天每天口服一次temozolomide 200毫克/米² (25%)；每3週一次靜脈投予carboplatin AUC 6 mg/mL/min加靜脈投予paclitaxel 225毫克/米²，治療4個週期，然後每3週一次投予carboplatin AUC 5 mg/mL/min加paclitaxel 175毫克/米² (25%)；每3週一次靜脈投予paclitaxel 175毫克/米² (16%)；或每3週一次靜脈投予carboplatin AUC 5或6 mg/mL/min (8%)。隨機分組時依據ECOG PS(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，或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病人。這項試驗排除了患有葡萄膜黑色素瘤及活動性腦轉移的病人。分配到KEYTRUDA組的病人持續接受治療，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病人治療為止。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。接受化學治療的病人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 (修訂標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)，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 (修訂標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)，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(DoR)。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位接受隨機分組的病人中，年齡中位數為62歲(範圍：15至89)，43%為65歲(含)以上；61%男性；98%白人；55%病人的ECOG PS為0及45%ECOG PS為1。有23%的病人為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，和對照組比較，隨機分配至KEYTRUDA組的病人在PFS方面有具統計意義的改善效果(表41)。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病人交叉轉換為接受KEYTRUDA治療。

表41：試驗KEYNOTE-002的療效結果

	KEYTRUDA	KEYTRUDA	化學治療
ORR(95% CI)	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%

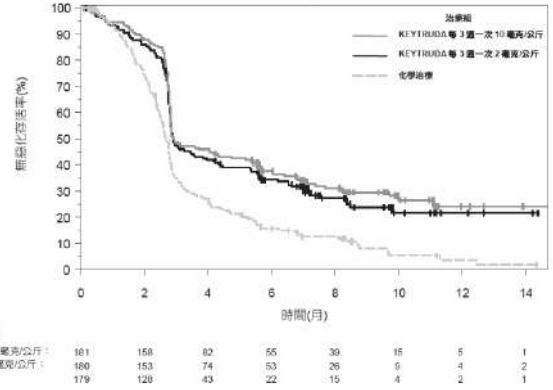
	每3週一次 2毫克/公斤 n=180	每3週一次 10毫克/公斤 n=181	n=179
無惡化存活			
事件數, n (%)	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
惡化, n (%)	105 (58%)	107 (59%)	134 (75%)
死亡, n (%)	24 (13%)	19 (10%)	21 (12%)
中位數(月) (95% CI)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
P值(分層對數等級檢定)	<0.001	<0.001	---
風險比* (95% CI)	0.57 (0.45, 0.73)	0.50 (0.39, 0.64)	---
整體存活期†			
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)
客觀療效反應率			
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位病人中，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位病人中，療效反應的持續時間為1.1+至11.1+個月。

KEYNOTE-054: 黑色素瘤經完全切除後接受輔助性療法的安慰劑對照試驗

曾以KEYNOTE-054試驗，一個多中心、隨機分組雙盲、安慰劑對照試驗，評估KEYTRUDA對於經完全切除的IIIA期(>1mm淋巴結轉移)、IIIB期或IIIC期的黑色素瘤病人之療效。1019位病人經隨機分組(1:1)後，每三週接受KEYTRUDA 200毫克(n=514)或安慰劑(n=505)的治療，其治療持續一年，直到出現疾病復發的現象或無法接受的毒性反應為止。病人依照美國癌症聯合委員會第七版(AJCC)的分期(IIIA、IIIB、IIIC 1-3淋巴節陽性及IIIC≥4淋巴節陽性)以及地理區域(北美、歐洲、澳洲或其他國家)進行隨機分組。病人在接受Keytruda治療前，必須在13周內接受手術以完整切除腫瘤並完成必要的放射線治療。罹患自體免疫疾病、必須用免疫抑制藥物治療疾病或患有黏膜或眼睛黑色素瘤的病人都被排除於該項試驗之外。病人在第一次KEYTRUDA治療的兩年後，進行每12週一次的影像確認，接受治療的三至五年間，進行每6個月一次的影像確認，之後則為每年一次的影像確認。

此 1019 位病人的基礎期特性為：年齡中位數為 54 歲(25%為 65 歲[含]以上)；62% 男性；病人的 ECOG 日常體能狀態為 0(94%)和 1(6%)。16%為第 IIIA 期、46%為第 IIIB 期、18%為第 IIIC 期(1-3 淋巴節陽性)以及 20%為第 IIIC 期(≥4 淋巴節陽性)；50% BRAF V600 突變表現為陽性及 44%為 BRAF 野生型；依據一項試驗專用(IUO)分析所得有 84%病人具有 PD-L1 陽性的黑色素瘤。

第一療效結果為由觀測者評估的病人整體族群及腫瘤表現 PD-L1 陽性之族群的無疾病復發存活期(RFS)。RFS 的定義為隨機分組後到疾病復發(局部性、區域性或遠處轉移性)或死亡兩者其一先發生的期間。這項研究顯示，和安慰劑組相比較，隨機分配至 KEYTRUDA 組的病人在 RFS 方面有具統計意義的改善效果。表 42 及圖 3 摘錄了試驗該療效評估結果。

表 42：KEYNOTE-054 的療效結果

療效評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫 克 n=514	安慰劑 n=505
6個月的無疾病復發存活期(RFS)		
發生事件病人數 (%)	135 (26%)	216 (43%)
RFS 率	82%	73%

中位數(月) (95% CI)	NR	20.4 (16.2, NR)
風險比* (98% CI)	0.57 (0.43, 0.74)	
P值(分層log範圍)	<0.0001†	
12個月的無疾病復發存活期(RFS)		
RFS 率	75%	61%

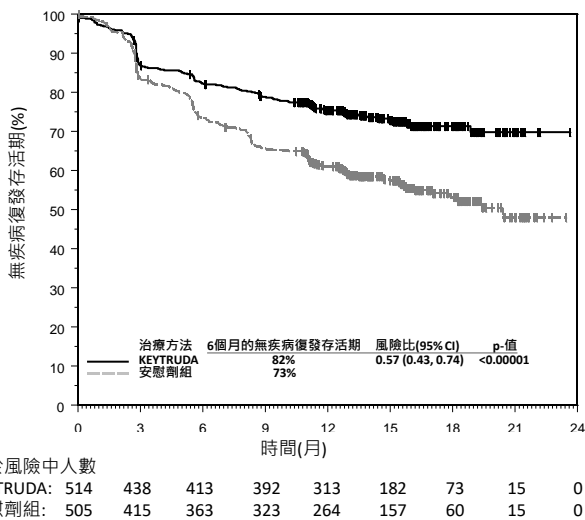
*風險比(KEYTRUDA 與化學治療比較) 依照分層 Cox 比例風險模式

† p 值是與期中分析中分配之 alpha 值 0.008 相較

NR=尚未達到

腫瘤具PD-L1陽性表現的病人，KEYTRUDA治療組的6個月的無疾病復發存活期為84%，安慰劑組則為75%(風險比為0.54 (95% CI: 0.42, 0.69); p <0.0001)。此外也針對PD-L1陰性、BRAF突變陽性或陰性的病人進行預先定義的次族群分析。經觀察顯示，相較於安慰劑組，KEYTRUDA 組所具有的RFS益處不會因腫瘤PD-L1的表現或BRAF的突變狀態而有所差異。KEYTRUDA組中，腫瘤為PD-L1陰性的無疾病復發存活期的風險比為0.47(95% CI: 0.26, 0.85)。腫瘤為BRAF突變陽性的無疾病復發存活期的風險比為0.49 (95% CI: 0.36, 0.67)。而腫瘤為BRAF突變陰性的無疾病復發存活期的風險比為0.64 (95% CI: 0.47, 0.87)。

圖3：試驗KEYNOTE-054無疾病復發存活期的Kaplan-Meier曲線 (意圖治療族群)



12.2 非小細胞肺癌

第一線單獨治療轉移性非小細胞肺癌病人

試驗KEYNOTE-042是一項針對利用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx檢驗套組進行免疫組織化學分析的結果顯示腫瘤有PD-L1表現[腫瘤比例分數(tumor proportion score, TPS)為1% (含)以上]，且先前未曾使用全身性療法治療局部晚期或轉移性NSCLC病人所進行的隨機分組、多中心、開放性、活性藥物對照試驗。具有EGFR或ALK腫瘤基因異常；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；或在研究開始前26週內曾接受30 Gy以上之胸部放射治療的病人都被排除於試驗之外。隨機分組時依據ECOG PS(0及1)、組織學(鱗狀及非鱗狀)、地理區域(東亞及非東亞)以及PD-L1表現(TPS ≥ 50%及TPS為1%至49%)進行分層。病人於隨機分組(1:1)後分別接受每3週一次靜脈投予KEYTRUDA 200毫克的治療，或是接受下列任一由研究人員所選擇的含鉍化學治療：

- 對組織學為非鱗狀的病人，從第一天開始每3週一次使用pemetrexed 500毫克/米²加carboplatin AUC 5至6毫克/毫升/分鐘，最多治療6個週期，然後選擇性使用pemetrexed 500毫克/米²每3週一次治療；
- 從第一天開始每3週一次使用paclitaxel 200毫克/米²加carboplatin AUC 5至6毫克/毫升/分鐘，最多治療6個週期，然後選擇性使用pemetrexed 500毫克/米²每3週一次治療(對於組織學非鱗狀之病人)。

病人持續使用KEYTRUDA治療，直到出現符合RECIST 1.1 (修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)定義的疾病惡化現象、無法接受的毒性反應、或治療達24個月為止。在出現符合RECIST定義的疾病惡化現象之後，如果病人的臨床表現穩定，且研究人員判定仍可獲得臨床效益，則允許繼續使用KEYTRUDA。對後續出現疾病惡化現象的病人，可重新開始使用KEYTRUDA額外治療一年。

每9週進行一次腫瘤狀態評估。主要的療效評估指標為整體存活期(OS)。其他療效指標為由BICR依據RECIST v1.1(修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)進行評估的無惡化存活期(PFS)與客觀療效反應率(ORR)。共有1274位病人接受隨機分組：637位進入KEYTRUDA組，637位進入化學治療組。研究對象的基礎期特性為：年齡中位數為63歲(範圍：25至90歲)，45%為65歲(含)以上；71%男性；及64%白人，30%亞洲人，19%西班牙人或拉丁美洲人；69%之病人的ECOG PS為1；39%之病人的組織學為鱗狀，61%為非鱗狀；87%患有M1疾病；並有6%患有經過治療的腦轉移。有47%之病人的TPS ≥ 50%，53%的TPS為1至49%。這項試驗顯示，和化學治療組相比較，隨機分配至KEYTRUDA組的病人(PD-L1 TPS ≥ 50%，TPS ≥ 20%，TPS ≥ 1%)在OS方面有具統計意義的改善效果。表43擷取了試驗KEYNOTE-042中PD-L1 TPS ≥ 1%之病人的主要療效評估結果。

表43：試驗KEYNOTE-042中所有接受隨機分組之病人(TPS ≥ 1%)的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=637	化學治療 n=637
------	---------------------------------	---------------

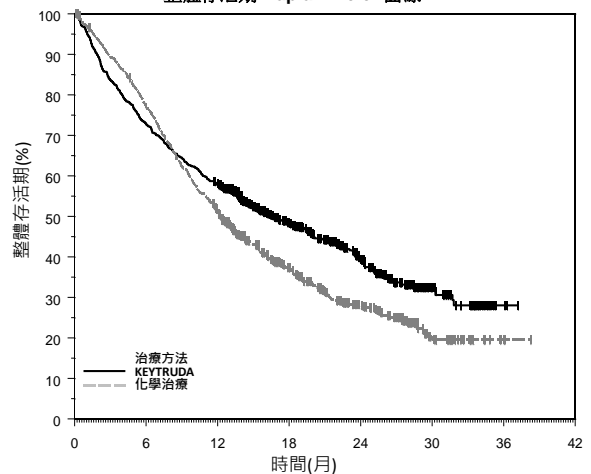
OS		
發生事件的病人人數(%)	371 (58%)	438 (69%)
中位數(月) (95% CI)	16.7 (13.9, 19.7)	12.1 (11.3, 13.3)
風險比* (95% CI)	0.81 (0.71, 0.93)	
p值(分層對數等級檢定)	0.002	
PFS		
發生事件的病人人數(%)	507 (80%)	506 (79%)
中位數(月) (95% CI)	5.4 (4.3, 6.2)	6.5 (6.3, 7.0)
風險比*† (95% CI)	1.07 (0.94, 1.21)	
客觀療效反應率		
ORR† (95% CI)	27% (24, 31)	27% (23, 30)
完全反應率	1%	1%
部分反應率	27%	26%
療效反應持續時間		
療效反應持續時間中位數(月)‡ (範圍)	20.2 (2.1+, 31.2+)	8.3 (1.8+, 28.1)
持續時間≥18個月的病人比例(%)‡	53%	30%

* 根據分層Cox比例風險模式

† 不評估統計意義，此為次要評估指標採取順序檢定步驟後的結論。

‡ 根據Kaplan-Meier估算法

圖4：試驗KEYNOTE-042中所有接受隨機分組之病人(TPS ≥ 1%)的整體存活期Kaplan-Meier曲線



KEYNOTE-024

試驗KEYNOTE-024這項隨機分組、多中心、開放性、活性藥物對照試驗也曾針對先前未接受治療的NSCLC病人評估KEYTRUDA的療效。這項試驗的設計和試驗KEYNOTE-042類似，但僅收納患有轉移性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的結果顯示腫瘤有高度PD-L1表現(TPS為50% (含)以上)的病人。病人經隨機分組(1:1)後分別接受KEYTRUDA每3週一次靜脈投與200毫克(n=154)、或是接受研究人員所選擇的含鉍化學治療：

- 對於組織學為非鱗狀之病人，從第一天開始每三週使用Pemetrexed 500 mg/m²及carboplatin AUC 5至6 mg/mL/min，使用4-6週期，接著選擇性每三週使用pemetrexed 500 mg/m²；
- 對於組織學為非鱗狀之病人，從第一天開始每三週使用Pemetrexed 500 mg/m²及cisplatin 75 mg/m²，使用4-6週期，接著選擇性每三週使用pemetrexed 500 mg/m²；
- 第一天及第八天使用Gemcitabine 1250 mg/m²以及從第一天開始每三週使用cisplatin 75 mg/m²，使用4-6週期；
- 第一天及第八天使用Gemcitabine 1250 mg/m²以及從第一天開始每三週使用carboplatin AUC 5至6 mg/mL/min，使用4-6週期；
- 從第一天開始每三週使用Paclitaxel 200 mg/m²及carboplatin AUC 5至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病人)。

隨機接受化學治療的病人在疾病有惡化現象時，則可以選擇改以接受KEYTRUDA治療。

主要的療效評估指標為由BICR依據RECIST v1.1(修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)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(修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)進行評估。

共有305位病人進入隨機分組，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%病人的ECOG PS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病人於疾病惡化後接受KEYTRUDA治療。

該試驗顯示病人隨機分配接受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病人隨機分配接受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 44 摘列了試驗 KEYNOTE-024 的療效評估結果。

表 44 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
無惡化存活期		
發生事件病人數 (%)	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	
整體存活期		
發生事件病人數 (%)	73 (47%)	96 (64%)
中位數(月) (95% CI)	30.0 (18.3, NR)	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†	
客觀療效反應率		
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+)

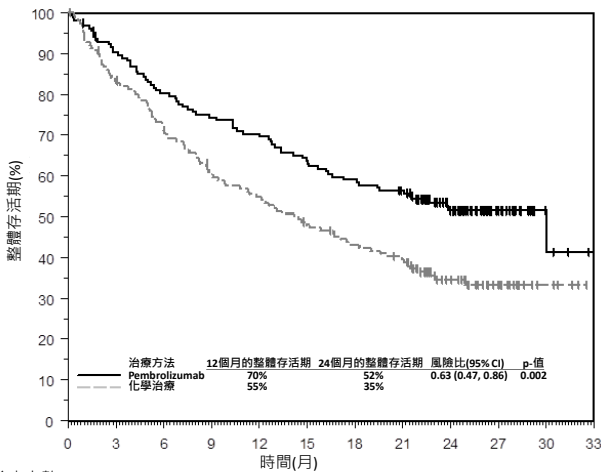
*風險比(KEYTRUDA 與化學治療比較) 依照分層 Cox 比例風險模式

†依照分層對數範圍

NR=尚未達到

針對 169 位病人(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, NR)，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 5。

圖 5：試驗 KEYNOTE-024 之整體存活期的 Kaplan-Meier 曲線



處於風險中人數	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Pembrolizumab:	154	136	121	112	106	96	89	83	52	22	5	0
化學治療:	151	123	107	88	80	70	61	55	31	16	5	0

與 pemetrexed 及含鉑化學療法併用，第一線治療轉移性非鱗狀非小細胞肺癌病人有一項隨機分組的活性藥物對照性多中心雙盲試驗(研究 KEYNOTE-189 (NCT02578680))曾針對 616 位先前未使用全身性療法治療轉移性疾病且未帶有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性非鱗狀 NSCLC 病人(不論腫瘤的 PD-L1 表現狀態為何)評估 KEYTRUDA 的療效。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病人都被排除於試驗之外。隨機分組時並依據吸菸狀態、使用 cisplatin 或 carboplatin、以及腫瘤的 PD-L1 表現狀態(TPS <1% [陰性] vs. TPS ≥1%) 進行分層。病人於隨機分組(2:1)後分別接受下列其中一種治療：

- 於每 21 天週期的第一天靜脈輸注 KEYTRUDA 200 毫克、pemetrexed 500 毫克/米² 及 cisplatin 75 毫克/米² 或 carboplatin AUC 5 毫克/毫升/分鐘(視研究人員的選擇而定)，連續治療 4 個週期，然後每 3 週一次靜脈輸注 KEYTRUDA 200 毫克及 pemetrexed 500 毫克/米²。第一天係於進行化學治療之前先投予 KEYTRUDA；
- 於每 21 天週期的第一天靜脈輸注安慰劑、pemetrexed 500 毫克/米² 及 cisplatin 75 毫克/米² 或 carboplatin AUC 5 毫克/毫升/分鐘(視研究人員的選擇而定)，連續治療 4 個週期，然後每 3 週一次靜脈輸注安慰劑及 pemetrexed 500 毫克/米²。

KEYTRUDA 的治療都持續進行至出現經研究人員判定符合 RECIST 1.1(修改為遵循最多總共 10 個標的病變及每個器官最多 5 個標的病變)定義的疾病惡化現象、無法接受的毒性反應、或達到 24 個月的最長治療時間為止。在出現經 BICR 判定符合 RECIST 定義的疾病惡化現象之後，或停用 pemetrexed 之後，如果病人的臨床表現穩定，且研究人員判定仍可獲得臨床效益，則允許繼續使用 KEYTRUDA。接受安慰劑加化學治療的病人如果出現疾病惡化的現象，則提供 KEYTRUDA 單一藥物治療。

於第 6 週與第 12 週進行腫瘤狀態評估，然後每 9 週評估一次。主要的療效指標為

OS 與 PFS(由 BICR 依據 RECIST 1.1(修訂遵行標準為最多 10 個病灶且每器官不超過 5 個病灶)進行評估)。次要的療效指標為由 BICR 依據 RECIST 1.1(修訂遵行標準為最多 10 個病灶且每器官不超過 5 個病灶)進行評估的 ORR 與療效反應持續時間。共有 616 位病人接受隨機分組：410 位病人進入 KEYTRUDA 加化學治療組，206 位病人進入安慰劑加化學治療組。研究對象的特性為：年齡中位數為 64 歲(範圍：34 至 84 歲)；49% 為 65 歲(含)以上；59% 男性；94% 白人，3% 亞洲人；分別有 43% 及 56% 病人的 ECOG 日常體能狀態(ECOG PS) 為 0 和 1；並有 18% 在基礎期時患有經過治療或未治療的腦轉移。31% 的腫瘤 PD-L1 表現狀態 TPS <1% [陰性]。有 72% 的病人接受 carboplatin 治療，並有 12% 從未吸菸。在安慰劑加化學治療組中，共有 67 位病人於出現疾病惡化現象時交叉轉換為接受 KEYTRUDA 單一藥物治療，另有 18 位病人使用檢查點抑制劑(checkpoint inhibitor)進行後續的治療。在 KEYNOTE-189 中，和安慰劑、pemetrexed 加含鉑化學療法相比較，隨機分配進入 KEYTRUDA 合併 pemetrexed 及含鉑化學療法組之病人中的 OS 與 PFS 有具統計意義的改善(參見表 45 及圖 6 與圖 7) 中位追蹤時間為 10.5 個月(範圍：0.2 至 20.4 個月)。

表 45：KEYNOTE-189 的療效結果

評估指標	KEYTRUDA Pemetrexed 含鉑化學療法 n=410	安慰劑 Pemetrexed 含鉑化學療法 n=206
OS		
發生事件的病人數(%)	127 (31%)	108 (52%)
中位數(月) (95% CI)	NR (NR, NR)	11.3 (8.7, 15.1)
風險比* (95% CI)	0.49 (0.38, 0.64)	
p值†	<0.00001	
PFS		
發生事件的病人數(%)	244 (60%)	166 (81%)
中位數(月) (95% CI)	8.8 (7.6, 9.2)	4.9 (4.7, 5.5)
風險比* (95% CI)	0.52 (0.43, 0.64)	
p值†	<0.00001	
ORR		
整體療效反應率‡ (95% CI)	48% (43, 53)	19% (14, 25)
完全反應率	0.5%	0.5%
部份反應率	47%	18%
P值§	<0.0001	
療效反應持續時間		
中位數(月) (範圍)	11.2 (1.1+, 18.0+)	7.8 (2.1+, 16.4+)
持續時間≥6個月的病人比例(%)¶	81%	63%
持續時間≥9個月的病人比例(%)¶	60%	44%

* 依據分層Cox比例風險模型

† 依據分層對數等級檢定

‡ 療效反應：最佳客觀療效反應確定為完全反應或部份反應

§ 依據依PD-L1狀態、含鉑化學療法及吸菸狀態進行分層的 Miettinen-Nurminen法

¶ 依據Kaplan-Meier估算法

NR=未達到

圖 6：KEYNOTE-189 中之整體存活期的 Kaplan-Meier 曲線

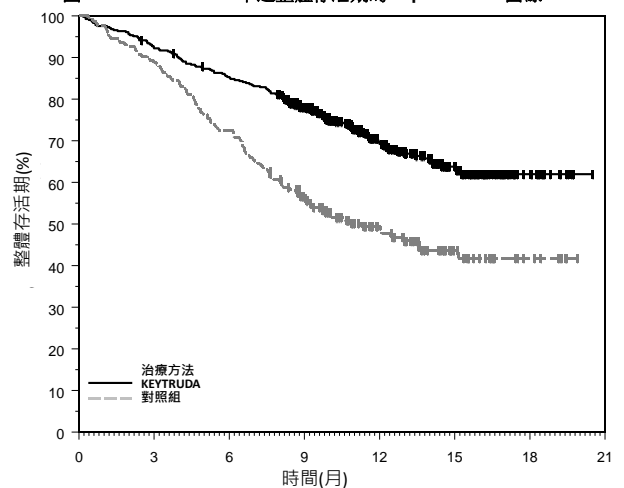
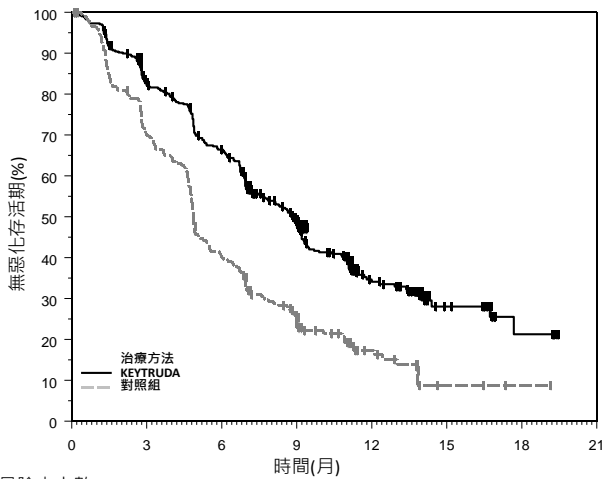


圖 7：KEYNOTE-189 中之無惡化存活期的 Kaplan-Meier 曲線



處於風險中人數	0	3	6	9	12	15	18	21
KEYTRUDA:	410	322	256	149	60	17	5	0
對照組:	206	141	80	40	16	3	1	0

與carboplatin及paclitaxel或nab-paclitaxel併用，第一線治療轉移性鱗狀非小細胞肺癌病人

有一項隨機、雙盲、多中心、安慰劑對照試驗(KEYNOTE-407) 曾評估 KEYTRUDA 與 carboplatin 及 paclitaxel 或 nab-paclitaxel 併用的療效。此項試驗執行於 559 名患有轉移性鱗狀 NSCLC，不考量病人腫瘤的 PD-L1 表現狀態。受試者須先前未曾使用任何全身性療法治療轉移性疾病。罹患自體免疫疾病，在 2 年內必須接受全身性療法治療；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病人都符合試驗資格。隨機分配依據腫瘤的 PD-L1 表現 (TPS<1% [陰性] vs. TPS≥1%)、試驗主持人選用 paclitaxel 或 nab-paclitaxel，以及地理區域(東亞 vs. 非東亞)進行分層。病人隨機(1:1)分配至下列其中一個治療組接受靜脈輸注治療：

- 於每 21 天週期的第一天投予 KEYTRUDA 200 毫克與 carboplatin AUC 6 毫克/毫升/分鐘，連續 4 個週期，並於每 21 天週期的第一天投予 paclitaxel 200 毫克/米²，連續 4 個週期，或於每 21 天週期的第 1、8 及 15 天投予 nab-paclitaxel 100 毫克/米²，連續 4 個週期，然後每 3 週一次投予 KEYTRUDA 200 毫克。在第 1 天時，KEYTRUDA 於化學治療之前投予。
- 於每 21 天週期的第一天投予安慰劑與 carboplatin AUC 6 毫克/毫升/分鐘，連續 4 個週期，並於每 21 天週期的第一天投予 paclitaxel 200 毫克/米²，連續 4 個週期，或於每 21 天週期的第 1、8 及 15 天投予 nab-paclitaxel 100 毫克/米²，連續 4 個週期，然後每 3 週一次投予安慰劑。

病人持續接受 KEYTRUDA 或安慰劑治療，直到出現經盲性獨立中央評估委員會 (BICR) 判定符合 RECIST 1.1 (修訂遵行標準為最多 10 個病灶且每器官不超過 5 個病灶) 定義的疾病惡化現象、無法接受的毒性反應、或達 24 個月為止。在出現符合 RECIST 定義的疾病惡化現象之後，如果病人的臨床表現穩定，且試驗主持人判定仍可獲得臨床效益，則允許繼續使用 KEYTRUDA。

安慰劑組的病人出現疾病惡化現象時，則提供 KEYTRUDA 單獨治療。於第 18 週前，每 6 週進行一次腫瘤狀態評估，然後每 9 週評估一次至第 45 週，之後則每 12 週評估一次。試驗主要療效指標為由 BICR 依據 RECIST v1.1 (修訂遵行標準為最多 10 個病灶且每器官不超過 5 個病灶) 評估的無惡化存活期 (OS) 與客觀療效反應率 (ORR)，以及整體存活期 (OS)。其他療效指標為由 BICR 依據 RECIST v1.1 (修訂遵行標準為最多 10 個病灶且每器官不超過 5 個病灶) 評估的療效反應持續時間 (DoR)。

共有 559 位病人接受隨機分組：278 位病人進入 KEYTRUDA 組，281 位進入安慰劑組。試驗族群特徵為：年齡中位數為 65 歲 (範圍：29 至 88 歲)；55% 為 65 歲 (含) 以上；81% 男性；77% 白人；71% ECOG 日常體能狀態 (ECOG PS) 為 1；並有 8% 患有經過治療的腦轉移。有 35% 的腫瘤 PD-L1 表現為 TPS<1% [陰性]；19% 來自東亞地區；並有 60% 曾接受 paclitaxel 治療。

試驗結果顯示，隨機分配接受安慰劑合併 carboplatin 及 paclitaxel 或 nab-paclitaxel 治療的病人相比，接受 KEYTRUDA 合併 carboplatin 及 paclitaxel 或 nab-paclitaxel 的病人，對於 OS、PFS 及 ORR 皆有統計顯著的改善 (參見表 46 與圖 8 和 9)。

表46：試驗KEYNOTE-407的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks Carboplatin Paclitaxel/Paclitaxel protein-bound n=278	安慰劑 Carboplatin Paclitaxel/Paclitaxel protein-bound n=281
OS		
事件數 (%)	85 (31%)	120 (43%)
中位數 (月) (95% CI)	15.9 (13.2, NE)	11.3 (9.5, 14.8)
危險比* (95% CI)	0.64 (0.49, 0.85)	
p值†	0.0017	
PFS		
事件數 (%)	152 (55%)	197 (70%)
中位數 (月) (95% CI)	6.4 (6.2, 8.3)	4.8 (4.3, 5.7)
風險比* (95% CI)	0.56 (0.45, 0.70)	
p值†	<0.0001	
	n=101	n=103

客觀療效反應率 (ORR)‡		
客觀療效反應率 (95%CI)	58% (48, 68)	35% (26, 45)
差異 (95% CI)	23.6% (9.9, 36.4)	
p值§	0.0008	
療效持續反應時間 (DOR)		
療效持續反應時間 (月) (範圍)	7.2 (2.4, 12.4+)	4.9 (2.0, 12.4+)

* 依照分層Cox比例危險模式

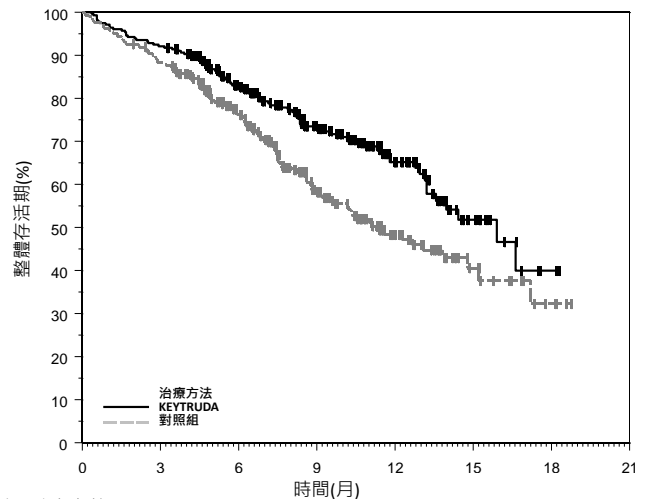
† 依照分層對數等級檢定

‡ 在ORR主要分析及DOR分析於前204名收錄受試者中執行

§ 依照分層Miettinen-Nurminen檢定

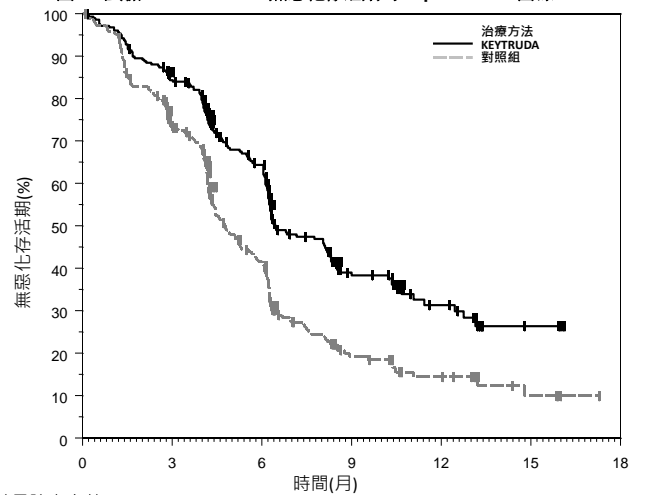
NE = 無法估算

圖8：試驗KEYNOTE-407整體存活期的Kaplan-Meier曲線



處於風險中人數	0	3	6	9	12	15	18	21
KEYTRUDA:	278	256	188	124	62	17	2	0
對照組:	281	246	175	93	45	16	4	0

圖9：試驗KEYNOTE-407無惡化存活期的Kaplan-Meier曲線



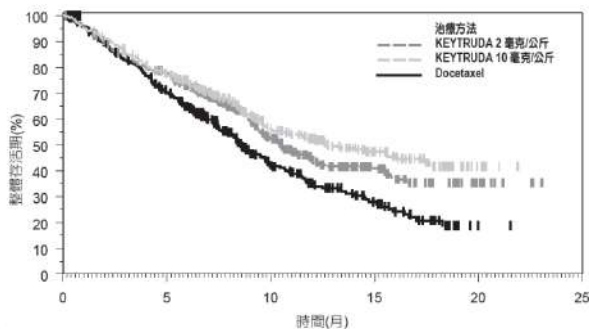
處於風險中人數	0	3	6	9	12	15	18
KEYTRUDA:	278	223	142	57	23	5	0
對照組:	281	190	90	26	12	4	0

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 檢驗套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病人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 (ECOG PS) (0 及 1)、以及地理區域 (東亞及非東亞) 分層進行。病人經隨機 (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² 的治療，直到出現無法接受之毒性或疾病惡化。分配至 KEYTRUDA 組的病人持續接受治療，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 (修訂遵行標準為最多 10 個病灶且每器官不超過 5 個病灶)

對整個族群中 TPS ≥1% 及子族群 TPS ≥50% 之病人進行整體存活期(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% 之病人客觀療效反應率(ORR)以及療效反應持續時間的評估結果。1033 位病人接受隨機分組：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% 之病人的 ECOG 日常體能狀態(ECOG PS) 為 1；43% 之病人腫瘤具有高 PD-L1 表現量。疾病特性為鱗狀(21%)與非鱗狀(70%)，其餘病人(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% 之病人接受兩種(含)以上針對轉移性癌症的療法治療。

表 47 及 48 分別摘列了 TPS ≥50% 之子族群以及整個族群病人的療效評估結果。整個族群病人的 OS (TPS ≥1%) Kaplan-Meier 曲線如圖 10 所示。



治療方法	344	259	115	49	12	0
KEYTRUDA 2 毫克/公斤	344	259	115	49	12	0
KEYTRUDA 10 毫克/公斤	346	256	124	56	6	0
Docetaxel	343	212	70	33	1	0

表 47：試驗 KEYNOTE-010 TPS ≥50% 之子族群病人的療效結果

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 ² n=152
整體存活期			
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	---
無惡化存活期			
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	---
客觀療效反應率			
ORR† (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 48：試驗 KEYNOTE-010 隨機分組整體族群病人(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 ² n=343
整體存活期			
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	---
無惡化存活期			
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	---
客觀療效反應率			
ORR† (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+)	6.2 (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 10：試驗 KEYNOTE-010 整體族群病人(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病人(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)；在整個東亞子族群病人中，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 小細胞肺癌

在兩項多中心、多群組、非隨機分組之開放性試驗中所收錄的 83 位先前至少已接受兩種治療的小細胞肺癌病人(試驗 KEYTRUDA-028 中的群組 C1，或試驗 KEYNOTE-158 中的群組 G)評估 KEYTRUDA 的療效。這些試驗都排除了患有自體免疫疾病或患有必須使用免疫抑制劑治療之疾病的病人。病人分別接受 KEYTRUDA 每 2 週一次 10 毫克/公斤(n=19)或每 3 週一次 200 毫克(n=64)的治療，直到出現無法接受的毒性反應或經過確認的疾病惡化現象為止。出現初步疾病惡化跡象但臨床表現穩定的病人允許繼續接受治療，直到確定疾病惡化為止。無疾病惡化現象的病人則接受最長達 24 個月的治療。

在 KEYNOTE-028 中是於最初 6 個月期間每 8 週進行一次腫瘤狀態評估，在 KEYNOTE-158 中則是於最初 12 個月期間每 9 週評估一次，然後二試驗皆改為每 12 週評估一次。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 與療效反應持續時間。

這 83 位病人的基礎特性為：年齡中位數為 62 歲(範圍：24 至 84 歲)；40% 為 65 歲(含)以上；64% 為男性；63% 為白人，25% 為亞洲人，2% 為黑人；ECOG 日常體能狀態為 0 (30%) 或 1 (69%)；7% 患有 M0 疾病，93% 患有 M1 疾病；16% 有腦轉移病史。有 64% 的病人先前曾接受兩種療法治療，36% 先前曾接受三種(含)以上的療法治療；有 80% 的病人先前曾接受放射治療。

這 83 位使用 KEYTRUDA 治療之病人的中位追蹤時間為 7.7 個月。療效結果如表 49 所示。

表 49：小細胞肺癌病人的療效結果

評估指標	n=83
最佳整體療效反應*	
ORR %, (95% CI)	19% (11.4, 29.4)
完全反應率	2%
部分反應率	17%
病情穩定	18%
疾病控制率†	37%
療效反應持續時間*	
中位數(月) (範圍)	未達到(4.1, 35.8+)
持續時間 ≥ 6 個月的病人比例(%)	94%‡
持續時間 ≥ 12 個月的病人比例(%)	68%§
持續時間 ≥ 18 個月的病人比例(%)	61%¶

* 由 BICR 依據 RECIST 1.1 進行評估

† 以病情穩定或更佳的最佳反應為基礎

‡ 根據 Kaplan-Meier 估算法；包括 15 位療效反應持續 6 個月(含)以上的病人

§ 根據 Kaplan-Meier 估算法；包括 10 位療效反應持續 12 個月(含)以上的病人

¶ 根據 Kaplan-Meier 估算法；包括 9 位療效反應持續 18 個月(含)以上的病人

12.4 典型何杰金氏淋巴瘤

KEYNOTE-204:

試驗 KEYNOTE-204 (NCT02684292) 曾評估 KEYTRUDA 的療效，這是一項針對 304 位復發性或頑固性 cHL 病人所進行的隨機、開放性、活性藥物對照性試驗。本試驗納入接受至少一線化療後仍復發或頑固性的成人病人，隨機分組(1:1)後分別接受下列治療：

- KEYTRUDA 200 毫克靜脈輸注每 3 週一次
- Brentuximab vedotin (BV) 1.8 毫克/公斤靜脈輸注每 3 週一次

持續治療至出現無法接受的毒性反應、疾病惡化或達 35 個週期(最長約 2 年)為止。每 12 週進行一次疾病狀態評估。隨機分組時並依據先前的自體造血幹細胞移植(是 vs. 否)及前線治療(frontline therapy)後的疾病狀態(原發性頑固性 vs. 治療完成後 < 12 個月復發 vs. 治療完成後 ≥ 12 個月復發)進行分層。主要的療效指標為由盲性獨立中央審查委員會(BICR)依據 2007 年版之國際工作小組標準進行評估的 PFS。

受試族群的特性為：年齡中位數為 35 歲(範圍：18 至 84 歲)；57% 男性；77% 白人，9% 亞洲人，3.9% 黑人。在 KEYTRUDA 組中，先前曾接受之療法的中位數為 2 線(範圍：1 至 10)，BV 組則為 3 線(範圍：1 至 11)，且兩組都有 18% 先前曾接受 1 線療法的治療。有 42% 的病人對前一線療法無反應，29% 患有原發性頑固性疾病，37%

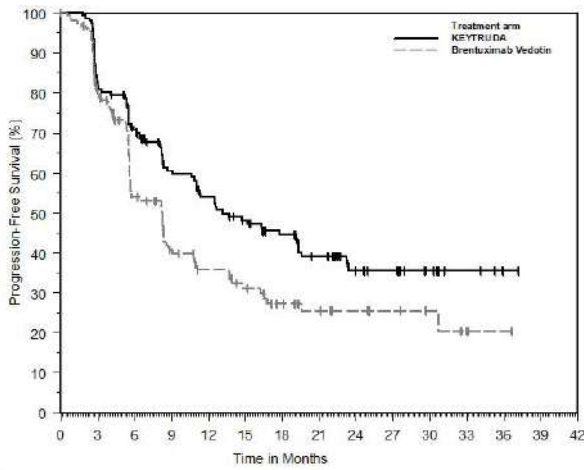
先前曾進行自體造血幹細胞移植，5%先前曾接受 BV 治療，並有 39% 先前曾接受放射治療。療效摘列於表 50 與圖 11。

表 50：試驗 KEYNOTE-204 之典型何杰金氏淋巴瘤病人的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每 3 週一次 200 毫克 n=151	Brentuximab vedotin 1.8 毫克/公斤 每 3 週一次 n=153
PFS		
發生事件的病人人數(%)	81 (54%)	88 (58%)
中位數(月) (95% CI)	13.2 (10.9, 19.4)	8.3 (5.7, 8.8)
風險比† (95% CI)	0.65 (0.48, 0.88)	
P 值†	0.0027	
客觀療效反應率		
ORR‡ (95% CI)	66% (57.4, 73)	54% (46, 62)
完全反應	25%	24%
部份反應	41%	30%
療效反應持續時間		
中位數(月) (95% CI)	20.7 (0.0+, 33.2+)	13.8 (0.0+, 33.9+)

* 依據 Kaplan-Meier 估算法
† 依據分層 Cox 比例風險模型
‡ 依據分層對數等級檢定。單邊分析 p 值，預設界限為 0.0043。
§ ORR 的差異不具統計意義。
+ 表示為設限值

圖 11：KEYNOTE-204 之無惡化存活期的 Kaplan-Meier 曲線



KEYNOTE-087

試驗 KEYNOTE-087 曾評估 KEYTRUDA 的療效，這是一項針對 210 名復發性或頑固性 cHL 病人所進行的多中心、非隨機分組、開放性試驗。患有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)、患有活動性自體免疫疾病、須使用免疫抑制劑治療之疾病或需使用全身性療法治療之活動性感染症的病人都被排除於這項試驗之外。病人接受每 3 週靜脈輸注一次 KEYTRUDA 200 毫克的治療，直到出現無法接受的毒性反應或明確的疾病惡化現象，或疾病未惡化的病人治療達 24 個月為止。每 12 週進行疾病狀態評估。由首任獨立中央審查委員會(BICR)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、完全療效反應率及療效反應持續時間(DoR)]。

受試族群的特性為：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；49% 的 ECOG 日常體能狀態(ECOG PS)為 0，51% 的 ECOG PS 為 1。先前曾接受用以治療典型何杰金氏淋巴瘤之療法的中位數為 4 線(範圍 1 至 12)；有 58% 對前一線療法呈現頑固性，包含 35% 患有原發性頑固性疾病，以及 14% 的疾病對先前的所有療法皆呈現化學頑固性。有 61% 的病人曾接受自體 HSCT；83% 曾使用 brentuximab vedotin 的治療，並有 36% 的病人曾接受放射治療。試驗 KEYNOTE-087 的療效結果摘列於表 51。

表 51：試驗 KEYNOTE-087 之典型何杰金氏淋巴瘤病人的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每 3 週一次 200 毫克 n=210*
客觀療效反應率	
ORR (95% CI)	69% (62, 75)
完全反應率	22%
部份反應率	47%
療效反應持續時間	
中位數(月) (範圍)	11.1 (0.0+, 11.1)†

* 中位追蹤時間為 9.4 個月
† 以經獨立審查委員會確認有反應的病人為基礎(n=145)

12.5 頭頸部鱗狀細胞癌

第一線治療轉移性或無法切除的復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)

KEYNOTE-048 (NCT02358031) 是一項針對 882 位先前未曾使用全身性療法治療轉移性疾病或患有被認為無法使用局部療法治療之復發性疾病的 HNSCC 病人評估 KEYTRUDA 之療效的隨機分組、多中心、開放性、活性藥物對照試驗。在 2 年內罹患須使用全身性療法治療之活動性自體免疫疾病或患有須使用免疫抑制劑治療之疾病的病人都被排除於試驗之外。隨機分組時依據利用 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 檢驗套組檢測而得的腫瘤 PD-L1 表現(TPS ≥50% 或 <50%)、利用 p16 IHC 檢測而得的 HPV 狀態(陽性或陰性)、以及 ECOG PS (0 vs. 1) 進行分層。病人依 1:1:1 的比例隨機分配至下列其中一個治療組：

- 每 3 週一次靜脈投予 KEYTRUDA 200 毫克
- 每 3 週一次靜脈投予 KEYTRUDA 200 毫克，每 3 週一次靜脈投予 carboplatin AUC 5 毫克/毫升/分鐘或每 3 週一次靜脈投予 cisplatin 100 毫克/米²，並每 3 週一次以 96 小時的時間連續靜脈輸注 FU 1000 毫克/米²/日(含鉑與 FU 的治療最多進行 6 個週期)
- 先靜脈投予 cetuximab 400 毫克/米² 的起始劑量，然後每週一次靜脈投予 250 毫克/米²，每 3 週一次靜脈投予 carboplatin AUC 5 毫克/毫升/分鐘或每 3 週一次靜脈投予 cisplatin 100 毫克/米²，並每 3 週一次以 96 小時的時間連續靜脈輸注 FU 1000 毫克/米²/日(含鉑與 FU 的治療最多進行 6 個週期)

KEYTRUDA 的治療都持續進行至出現經研究人員判定符合 RECIST v1.1 定義的疾病惡化現象、無法接受的毒性反應、或達到 24 個月的最長治療時間為止。在出現符合 RECIST 定義的疾病惡化現象之後，如果病人的臨床表現穩定，且研究人員判定仍可獲得臨床效益，則允許繼續使用 KEYTRUDA。於第 9 週進行一次腫瘤狀態評估，然後於第一年期間每 6 週評估一次，之後則每 9 週評估一次至第 24 個月。使用隨機分組時所採用的腫瘤樣本，依據利用 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 檢驗套組檢測而得的 CPS 對病人的腫瘤 PD-L1 狀態進行回溯性重新分類。

主要的療效指標為針對 CPS ≥20 的病人子群、CPS ≥1 的病人子群及整體受試族群進行連續檢定而得的 OS 與由 BICR 依據 RECIST 1.1 (修訂進行標準為最多 10 個病灶且每器官不超過 5 個病灶) 評估的 PFS。

研究對象的特性為：年齡中位數為 61 歲(範圍：20 至 94 歲)，36% 為 65 歲(含)以上；83% 男性；73% 白人，20% 亞洲人，2.4% 黑人；61% 的 ECOG PS 為 1；並有 79% 先前曾經/目前仍在吸菸。有 22% 之病人的腫瘤為 HPV 陽性，23% 的 PD-L1 TPS ≥50%，並有 95% 患有第 IV 期疾病(第 IVA 期 19%，第 IVB 期 6%，第 IVC 期 70%)。有 85% 之病人的腫瘤帶有 CPS ≥1 的 PD-L1 表現，43% 帶有 CPS ≥20 的 PD-L1 表現。

這項試驗顯示，在針對整體族群所進行的預設期中分析中，和隨機分配至 cetuximab 合併化學療法組的病人相比較，隨機分配至 KEYTRUDA 合併化學療法組之病人的 OS 有具統計意義的改善。表 52 與圖 12 摘列了 KEYTRUDA 合併化學療法的療效結果。

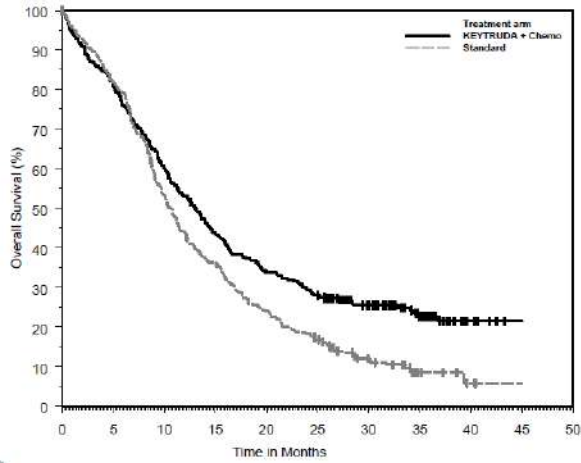
表 52：KEYNOTE-048 中使用 KEYTRUDA 加含鉑/Fluorouracil 化學治療的療效結果*

評估指標	KEYTRUDA 每 3 週一次 200 毫克 含鉑化學治療 FU n=281	Cetuximab 含鉑化學治療 FU n=278
OS		
發生事件的病人人數(%)	197 (70%)	223 (80%)
中位數(月) (95% CI)	13.0 (10.9, 14.7)	10.7 (9.3, 11.7)
風險比† (95% CI)	0.77 (0.63, 0.93)	
p 值‡	0.0067	
PFS		
發生事件的病人人數(%)	244 (87%)	253 (91%)
中位數(月) (95% CI)	4.9 (4.7, 6.0)	5.1 (4.9, 6.0)
風險比† (95% CI)	0.92 (0.77, 1.10)	
p 值‡	0.3394	
客觀療效反應率		
ORR§ (95% CI)	36% (30.0, 41.5)	36% (30.7, 42.3)
完全反應率	6%	3%
部份反應率	30%	33%
療效反應持續時間		
中位數(月) (範圍)	6.7 (1.6+, 30.4+)	4.3 (1.2+, 27.9+)

* 預設期中分析結果
† 依據分層 Cox 比例風險模型
‡ 依據分層對數等級檢定
§ 療效反應：確定為完全反應或部份反應的最佳客觀療效反應

在針對 ITT 族群所進行的預設 OS 最終分析中，風險比為 0.72 (95% CI: 0.60, 0.87)。此外，KEYNOTE-048 顯示，在針對 PD-L1 CPS ≥1 (HR=0.65, 95% CI: 0.53, 0.80) 及 CPS ≥20 (HR=0.60, 95% CI: 0.45, 0.82) 的病人子群的 OS 有具統計意義的改善。

圖 12：KEYNOTE-048 中使用 KEYTRUDA 加含鉑/Fluorouracil 化學治療的整體存活期 Kaplan-Meier 曲線*



Number at Risk	KEYTRUDA + Chemo: 281	227	169	122	94	77	55	29	5	0	0
Standard:	276	227	147	100	86	45	23	6	1	0	0

*計畫書預設的最終分析時間

這項試驗也顯示，針對PD-L1 CPS ≥1的病人子群的預設期中分析結果，和隨機分配至cetuximab合併化學療法組的病人相比較，隨機分配至KEYTRUDA單一藥物治療組之病人的OS有具統計意義的改善。針對整體族群進行期中和最終分析，KEYTRUDA單一藥物組和對照組之間的OS沒有顯著差異。

表53摘列了CPS ≥1與CPS ≥20之HNSCC病人子群使用KEYTRUDA單一藥物治療的療效結果。圖13摘列了CPS ≥1之HNSCC病人子群的OS結果。

表53：KEYNOTE-048中使用KEYTRUDA單一藥物治療的療效結果(CPS ≥1與CPS ≥20) *

評估指標	CPS ≥1		CPS ≥20	
	KEYTRUDA 每3週一次 200毫克 n=257	Cetuximab 含鉑化學治 療 FU n=255	KEYTRUDA 每3週一次200 毫克 n=133	Cetuximab 含鉑化學治 療 FU n=122
OS				
事件數(%)	177 (69%)	206 (81%)	82 (62%)	95 (78%)
中位數(月) (95% CI)	12.3 (10.8, 14.9)	10.3 (9.0,11.5)	14.9 (11.6, 21.5)	10.7 (8.8, 12.8)
風險比 †(95% CI)	0.78 (0.64, 0.96)		0.61 (0.45, 0.83)	
p值‡	0.0171		0.0015	
PFS				
事件數(%)	225 (88%)	231 (91%)	113 (85%)	111 (91%)
中位數(月) (95% CI)	3.2 (2.2, 3.4)	5.0 (4.8, 5.8)	3.4 (3.2, 3.8)	5.0 (4.8, 6.2)
風險比 †(95% CI)	1.15(0.95, 1.38)		0.97 (0.74, 1.27)	
客觀療效反應率				
ORR§ (95% CI)	19% (14.5, 24.4)	35% (29.1, 41.1)	23% (16.4, 31.4)	36% (27.6, 45.3)
完全反應 率	5%	3%	8%	3%
部份反應 率	14%	32%	16%	33%
療效反應持續時間				
中位數(月) (範圍)	20.9 (1.5+, 34.8+)	4.5 (1.2+, 28.6+)	20.9 (2.7, 34.8+)	4.2 (1.2+, 22.3+)

* 預設期中分析結果

† 依據分層Cox比例風險模型

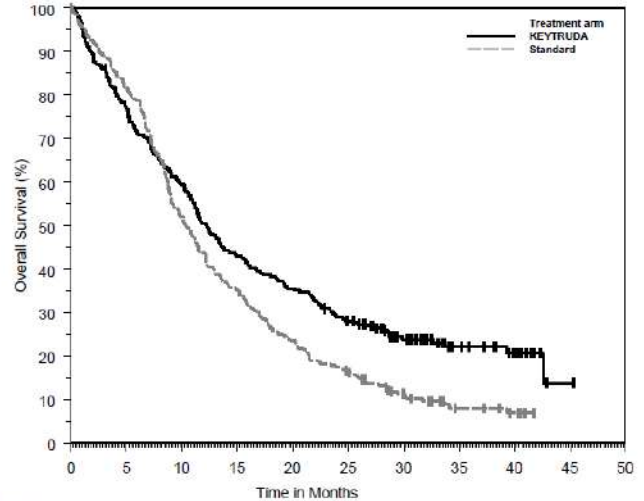
‡ 依據分層對數等級檢定

§ 療效反應：確定為完全反應或部份反應的最佳客觀療效反應

在預設最終OS分析中，KEYTRUDA單一藥物治療組的病人和cetuximab合併化學療法組相比較，針對CPS ≥1的病人子群風險比為0.74(95% CI: 0.61, 0.90)，針對CPS ≥20的病人子群風險比為0.58(95% CI: 0.44, 0.78)。

在預設最終OS分析中針對CPS 1-19之HNSCC病人所進行的探索性子群分析中，KEYTRUDA單一藥物治療組的OS中位數為10.8個月(95% CI: 9.0, 12.6)，cetuximab合併化學療法組為10.1個月(95% CI: 8.7, 12.1)，HR為0.86 (95% CI: 0.66, 1.12)。

圖13：KEYNOTE-048中使用KEYTRUDA單一藥物治療的整體存活期Kaplan-Meier曲線(CPS ≥1) *



Number at Risk	KEYTRUDA: 257	197	152	110	91	70	43	21	13	1	0
Standard:	255	207	131	89	59	40	21	9	5	0	0

*計畫書預設的最終分析時間

先前曾接受治療之轉移性或復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)

試驗 KEYNOTE-040 (NCT 02252042)，一項多中心、開放性、隨機分組、活性藥物對照試驗，曾針對先前於接受含鉑化學療法治療後出現疾病惡化現象的病人評估使用KEYTRUDA 治療復發性或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)的療效。這項試驗排除了在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、或先前曾使用3種(含)以上之全身性療法治療復發性及/或轉移性HNSCC的病人。

病人依PD-L1表現(TPS ≥50%或<50%)、HPV狀態及ECOG日常體能狀態進行分層，然後隨機分配(1:1)接受KEYTRUDA每3週一次200毫克的治療(n=247)，或接受3種標準療法之一的治療(n=248)：methotrexate每週一次40毫克/米²(n=65)、docetaxel每3週一次75毫克/米²(n=110)或cetuximab(先投予400毫克/米²負荷劑量，然後每週一次投予250毫克/米²)(n=73)。病人持續使用KEYTRUDA治療至達24個月為止，或至出現無法接受的毒性反應或疾病惡化的現象為止。在出現疾病惡化現象之後，如果病人的臨床表現穩定，且研究人員認為仍可獲得臨床效益，則可繼續治療。於第9週進行一次腫瘤狀態評估，之後每6週評估一次至第52週，然後每9週評估一次至第24個月。

在試驗KEYNOTE-040的495位接受隨機分組的病人中，有387位(78%)的腫瘤PD-L1 CPS ≥1(依據PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM檢驗套組的檢測結果)。這387位病人的基礎特性為：年齡中位數為61歲(34%為65歲(含)以上)；82%為男性；83%為白人、6%亞洲人、2%黑人；且分別有29%和71%之病人的ECOG活動能力狀態為0或1。疾病特性為：HPV陽性(25%)。有71%的病人患有第M1期疾病，且大部份患有第IV期疾病(第IV期33%、第IVa期10%、第IVb期5%、第IVc期44%)。有14%的病人曾在接受含鉑前導性或輔助性治療後出現疾病惡化現象，並有85%先前曾使用1-2種全身性療法治療轉移性疾病。

主要的療效指標為所有受試者族群的OS。初步分析的結果顯示，OS的HR為0.82(95% CI: 0.67, 1.01)，單邊分析的p值為0.032。Pembrolizumab組的OS中位數為8.4個月，標準療法組則為7.1個月。次要療效指標為PD-L1 CPS ≥1之族群的OS、PFS、ORR及療效反應持續時間(由BICR依據RECIST 1.1進行評估)。表54摘列了CPS ≥1之族群的主要療效評估結果。CPS ≥1之族群的OS Kaplan-Meier曲線如圖14所示。

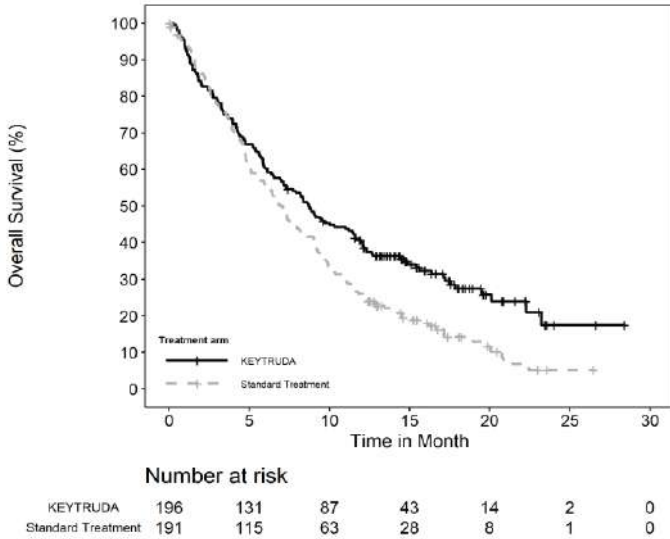
表54：試驗KEYNOTE-040中病人CPS ≥1的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=196	標準治療* n=191
OS		
發生事件的病人人數 (%)	138 (70%)	162 (85%)
風險比† (95% CI)	0.74 (0.58, 0.93)	
p-值‡	0.005	
中位數(月) (95% CI)	8.7 (6.9, 11.4)	7.1 (5.7, 8.3)
12個月比率(%)	40.1 (33.2, 46.9)	26.1 (20.0, 32.5)
PFS§		
發生事件的病人人數 (%)	170 (87%)	170 (89%)
風險比† (95% CI)	0.86 (0.69, 1.06)	
p-值‡	0.077	
中位數(月) (95% CI)	2.2 (2.1, 3.0)	2.3 (2.1, 3.0)
6個月比率(%)	28.7 (22.5, 35.2)	20.5 (15.0, 26.7)
整體療效反應率§#		
ORR (95% CI)	13%	8%
完全反應率	1%	0%

部份反應率	12%	8%
病情穩定	27%	27%
療效反應持續時間 ^{s,*}		
中位數(月)(範圍)	18.4 (2.7-18.4)	9.6 (1.4+-18.8)
持續時間≥6 個月的病人人數(% ^p)	16 (72%)	5 (51%)

- * Methotrexate, docetaxel, and cetuximab
- † 風險比(pembrolizumab 與標準治療相比) 依照分層 Cox 比例危險模式
- ‡ 單邊分析的 p-值依照對數等級檢定
- § 由 BICR 依據 RECIST 1.1 進行評估
- ¶ 依據 Miettinen-Nurminen 的方法
- # 依據整體反應最佳並已確認完全或部分反應的病人
- ⊖ 依據 Kaplan-Meier 估算法

圖14：KEYNOTE-040整體存活期Kaplan-Meier曲線(CPS ≥1)



12.6 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病人評估 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病人。

病人於隨機分組後接受 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²(n=84)、docetaxel 75 毫克/米²(n=84)、或 vinflunine 320 毫克/米²(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病人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。無疾病惡化現象的病人則接受最長達 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(修訂標準為最多 10 個病灶且每器官不超過 5 個病灶)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(修訂標準為最多 10 個病灶且每器官不超過 5 個病灶)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 位接受隨機分組的病人中，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% 病人的 ECOG 日常體能狀態(ECOG PS)為 0 和 1；96% 患有 M1 疾病，4% 患有 M0 疾病。有 87% 的病人有內臟轉移的現象，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% 的病人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% 的病人先前曾使用 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。在一項預設的期中分析中，270 位使用 KEYTRUDA 治療之病人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 組的病人在第二次期間分析 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。主要的療效評估結果如表 55 所示。

表55：KEYNOTE-045的療效結果

	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=270	化學治療 n=272
OS		
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)	

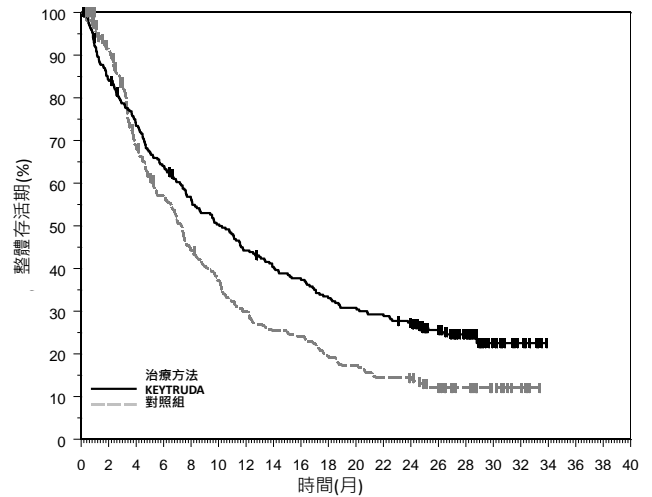
p值(分層對數等級檢定)(1-sided)	0.002	
依BICR 評定之PFS		
事件數(%)	218 (81%)	219 (81%)
中位數(月)(95% CI)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.3, 3.5)
風險比* (95% CI)	0.98 (0.81, 1.19)	
p值(分層對數等級檢定) (1-sided)	0.416	
客觀療效反應率		
ORR (95% CI)	21% (16, 27)	11% (8, 16)
完全反應率	7%	3%
部分反應率	14%	8%
p值 (Miettinen-Nurminen)(1-sided)	0.001	
療效反應持續時間中位數(月) (範圍)	NR (1.6+, 15.6+)	4.3 (1.4+, 15.4+)
持續時間≥6個月的病人比例(%) [†]	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

於期中分析後 13.6 個月針對 419 例病人死亡事件(KEYTRUDA 組 200 例，化學治療組 219 例)進行最終 OS 分析。KEYTRUDA 組的中位 OS 為 10.1 個月(95% CI: 8.0, 12.3)，化學治療組則為 7.3 個月(95% CI: 6.1, 8.1)。OS HR 為 0.70 (95% CI: 0.57, 0.85; p<0.001)。參見圖 15。於最終分析時，KEYTRUDA 組與化學治療組之 PFS 並不具統計顯著的差異。

於最終分析中，在 57 位接受 KEYTRUDA 治療並產生療效反應的病人與 30 位接受化學治療並產生療效反應的病人中，接受 KEYTRUDA 治療的病人療效反應持續時間中位數尚未達到(範圍為 1.6+至 30.0+個月)，接受化學治療之病人的療效反應持續時間中位數則為 4.4 個月(範圍為 1.4+至 29.9+個月)。在接受 KEYTRUDA 治療具療效反應的病人中，有 84% 持續 6 個月(含)以上，並有 68% 持續達 12 個月(含)以上，在接受化學治療具療效反應的病人中則有 47% 持續 6 個月(含)以上，35% 達 12 個月(含)以上(依據 Kaplan-Meier 估算法)。在接受 KEYTRUDA 治療的病人中，完全反應率與部份反應率分別為 9% 與 12%，在接受化學治療的病人中則分別為 3% 與 8%。

圖15：KEYNOTE-045整體存活期的Kaplan-Meier曲線



試驗KEYNOTE-045共收納了106位(19.6%)來自東亞地區的受試者，追蹤時間中位數於KEYTRUDA組為7.7個月，於化學治療組為10.6個月。比較KEYTRUDA組及化學治療組的結果，在CPS≥10%之東亞次群體中(n=32)，KEYTRUDA組(n=17)和化學治療組(n=15)的整體存活期危險比為0.35(95% CI 0.11, 1.15)；惟整個東亞次群體(n=106)，KEYTRUDA組(n=58)和化學治療組(n=48)的整體存活期危險比為0.98(95% CI 0.61, 1.58)。針對東亞次群體(東亞所有受試者及東亞CPS≥10%受試者)KEYTRUDA組與化學治療組整體存活期的比較，由於試驗人數不具足夠檢定力偵測較優性，故未能就這些次群體分析結果下定論。

不適接受含cisplatin化學療法之泌尿道上皮癌病人

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 化學療法的病人評估 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治療之疾病的病人。

病人接受 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病人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。無疾病惡化現象的病人則接受最長達 24 個月的治療。於投予第一劑後的第 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(修訂標準為最多 10 個病灶且每器官不超過 5 個病灶)進行評估的 ORR，以及療效反應持續時間(DoR)。

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。88% 患有 M1 疾病，12% 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% 的病人有內臟轉移的現象，包

括 21% 有肝臟轉移的現象。不適合使用 cisplatin 的原因包括：基礎肌酐廓清率 < 60 毫升/分鐘 (50%)、ECOG 日常體能狀態 (ECOG PS) 為 2 (32%)、ECOG PS 為 2 且基礎肌酐廓清率 < 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% 的病人先前未曾接受治療，有 10% 先前曾接受輔助性或前導性含鉑化學療法治療。在這 370 位病人中，有 30% (n=110) 的腫瘤有 PD-L1 表現，且綜合陽性分數 (CPS) 高於或等於 10。PD-L1 狀態係透過 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 套組來判定。這 110 位病人的基礎特性為：年齡中位數 73 歲，有 68% 為男性，87% 為白人。有 82% 患有 M1 疾病，18% 患有 M0 疾病。有 81% 的病人患有下泌尿道原發性腫瘤，18% 患有上泌尿道原發性腫瘤。有 76% 的病人有內臟轉移的現象，包括 11% 有肝臟轉移的現象。不適合使用 cisplatin 的原因包括：基礎肌酐廓清率 < 60 毫升/分鐘 (45%)、ECOG 日常體能狀態 (ECOG PS) 為 2 (37%)、ECOG PS 為 2 且基礎肌酐廓清率 < 60 毫升/分鐘 (10%)、以及其他原因 (8%) (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% 的病人先前未曾接受治療，有 10% 先前曾接受輔助性或前導性含鉑化學療法治療。在一項預設的期中分析中，370 位使用 KEYTRUDA 治療之病人的中位追蹤時間為 11.5 個月 (範圍為 0.1 至 31.3 個月)。主要的療效評估結果如表 56 所示。

表56：試驗KEYNOTE-052的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克		
	所有受試者 n=370	PD-L1 CPS <10 n=260*	PD-L1 CPS ≥10 n=110
客觀療效反應率			
ORR (95% CI)	29% (24, 34)	21% (16, 27)	47% (38, 57)
完全反應率	8%	4%	19%
部分反應率	21%	18%	28%
療效反應持續時間			
中位數 (月) (範圍)	NR (1.4+, 27.9+)	NR (1.6+, 27.9+)	NR (1.4+, 26.5+)

* 包含9位未知PD-L1狀態的受試者；NR=未達到

所有病人中 106 位達客觀療效反應者於期間分析的 9.9 個月後開始執行最終客觀療效反應率 (ORR) 分析 [中位追蹤時間為 11.4 個月 (範圍：0.1 到 41.2 個月)]。客觀療效反應率分別為所有病人 29% (95% CI: 24, 34) 和 CPS ≥ 10 的病人 47% (95% CI: 38, 57)。其中所有病人完全及部分療效反應率分別為 9% 及 20%，和 CPS ≥ 10 的病人分別為 20% 及 27%。產生療效反應的病人經過最終分析，其中所有病人 (n=106) 的中位反應期為 30.1 個月 (範圍：1.4+ 到 35.9+ 個月)，而 CPS ≥ 10 (n=52) 的病人則未達到 (範圍：1.4+ 到 35.4+ 個月)。療效反應持續達 6 個月 (含) 以上 (根據 Kaplan-Meier 估算法) 的所有病人及 CPS ≥ 10 的病人分別為 81% 和 82%。

卡介苗 (BCG) 無反應性、高危險、非肌肉侵犯性膀胱癌 (NMIBC)

一項多中心、開放性、單臂試驗 (KEYNOTE-057 (NCT02625961)) 曾針對 96 位患有原位癌、併有或未併有乳突腫瘤的卡介苗 (BCG) 無反應性、高危險、非肌肉侵犯性膀胱癌 (NMIBC)，且不適合或選擇不進行切除手術的病人評估 KEYTRUDA 的療效。BCG 無反應性、高危險、NMIBC 的定義為施以適當 BCG 治療後仍呈現持續性疾病、施以適當 BCG 治療並達到初始無腫瘤狀態後又發生疾病復發、或是經過單次 BCG 誘導療程後的 T1 期疾病。適當 BCG 治療的定義為在 6 劑初始誘導療程至少投予 5 劑，並加上：3 劑維持治療至少投予 2 劑，或 6 劑第二誘導療程至少投予 2 劑。在治療之前，所有病人都接受經尿道膀胱腫瘤切除術 (TURBT)，以切除所有可切除的病灶 (Ta 與 T1 期的部份)，但容許帶有無法完全切除的殘留 CIS (Tis 期的部份)。這項試驗排除了患有肌肉侵犯性 (即 T2、T3、T4 期) 局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌、併有膀胱外 (即尿道、輸尿管或腎盂) 非肌肉侵犯性移行泌尿道上皮細胞癌、或患有自體免疫疾病或須使用免疫抑制藥物治療之疾病的病人。

病人都接受 KEYTRUDA 200 毫克每 3 週一次的治療，直到出現無法接受的毒性反應、持續性 (第 12 週腫瘤評估結果仍有 CIS) 或復發性高危險 NMIBC 或疾病惡化。前 2 年每 12 週進行一次腫瘤狀態評估，此後 3 年每 24 週評估一次，未出現疾病惡化現象的病人最多可治療 24 個月。主要的療效評估指標為完全療效反應 (定義為膀胱鏡檢查 [如果適合]，並進行 TURBT/切片檢查)、尿液細胞學檢查及電腦斷層泌尿道造影 [CTU] 的結果皆為陰性) 與療效反應持續時間。

研究對象的特性為：年齡中位數為 73 歲 (範圍：44 至 92 歲)；40% 的年齡 ≥ 75 歲；84% 男性；67% 白人；分別有 73% 和 27% 的 ECOG 日常體能狀態為 0 或 1。進入研究時 13% 為 CIS 合併 T1 期、25% 為 CIS 合併高危險 TA 期、以及 63% 為 CIS。基礎期的高危險 NMIBC 疾病狀態為 27% 持續性與 73% 復發性。先前進行 BCG 灌注治療的中位次數為 12 次。

中位追蹤時間為 28.0 個月 (範圍：4.6 至 40.5 個月)。主要的療效評估結果如表 57 所示。

表57：試驗KEYNOTE-057的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=96
完全療效反應率 (95% CI)	41% (31, 51)
療效反應持續時間*	
中位數 (月) (範圍)	16.2 (0.0+, 30.4+)
持續時間 ≥ 12 個月的病人比例 (%)	46% (18)

* 以達到完全療效反應的病人為基礎 (n=39)；反映從達到完全療效反應時算起所經過的時間

+ 表示療效反應仍持續中

12.7 胃癌

試驗 KEYNOTE-059，一項收錄 259 位先前曾使用至少 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) 腺癌病人的多中心、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 陽性病人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藥物治療之疾病、或理學檢查發現有腹水之臨床跡象的病人都被排除於試驗之外。

病人接受 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。無疾病惡化現象的病人則持續治療最長 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 (修訂遵行標準為最多 10 個病灶且每器官不超過 5 個病灶) 進行評估的 ORR，以及療效反應持續時間 (DoR)。

在 259 位病人中，有 55% (n=143) 患有具 PD-L1 表現，綜合陽性分數 (CPS) ≥ 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 位病人的基礎特性為：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 位病人中，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 位產生療效反應的病人中，療效反應持續時間 (DoR) 的範圍為 2.8+ 至 19.4+ 個月，其中有 11 位病人 (58%) 的療效反應持續達 6 個月 (含) 以上，有 5 位病人 (26%) 的療效反應持續達 12 個月 (含) 以上。

在 KEYNOTE-059 所收錄的 259 位病人中，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 位病人可觀察到客觀療效反應，包括 1 位達到完全療效反應的病人。療效反應持續時間 (DoR) 的範圍為 5.3+ 至 14.1+ 個月。

12.8 原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤

有一項多中心、開放性、單臂試驗 (研究 KEYNOTE-170；NCT02576990) 曾針對 53 位復發性或頑固性 PMBCL 病人評估 KEYTRUDA 的療效。患有活動性非感染性肺炎、在過去 5 年內曾接受異體 HSCT (或超過 5 年但有 GVHD 症狀)、患有活動性自體免疫疾病、必須使用免疫抑制藥物治療之疾病、或必須使用全身性療法治療之活動性感染性疾病的病人都被排除於試驗之外。病人接受每 3 週一次靜脈輸注 KEYTRUDA 200 毫克的治療，直到出現無法接受的毒性反應或經過確認的疾病惡化現象為止，未出現惡化現象的病人則持續治療 24 個月。每 12 週進行一次疾病評估，並且是由盲性獨立中央審查委員會 (BICR) 依據 2007 年修訂版 IWG 標準進行評估。

所收錄之 53 位病人的基礎特性為：年齡中位數為 33 歲 (範圍：20 至 61 歲)；43% 男性；92% 白人；43% 之病人的 ECOG 日常體能狀態 (ECOG PS) 為 0，57% 的 ECOG PS 為 1 (51%)。已接受用以治療 PMBCL 之前線療法的中位數為 3 種 (範圍：2 至 8 種)。有 36% 患有原發性頑固性疾病，49% 患有對前線療法無反應的復發性疾病，並有 15% 患有未經治療的復發性疾病。有 26% 的病人先前曾接受自體 HSCT，並有 32% 的病人先前曾接受放射療法。所有病人都曾使用 rituximab 做為前一線療法的一部份。

療效的依據為整體療效反應率 (ORR) 與療效反應持續時間 (DoR)。試驗 KEYNOTE-170 的療效結果摘要如表 58。就 24 位療效反應者而言，初次達到客觀療效反應 (完全或部分反應) 的中位時間為 2.8 個月 (範圍：2.1 至 8.5 個月)。

表 58：試驗 KEYNOTE-170 的療效結果

評估指標	試驗 KEYNOTE-170*
	N=53
整體療效反應率	
ORR (95% CI)	45% (32, 60)
完全反應率	11%
部分反應率	34%
療效反應的持續時間	
中位時間 (月) (範圍)	NR (1.1+, 19.2+) [†]

* 中位追蹤時間為 9.7 個月

[†] 以有經過獨立審查之反應的病人為基礎 (n=24)

NR=未達到

12.9 高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性癌症

患有 MSI-H 或錯誤配對修復功能不足 (dMMR) 癌症且先前曾接受治療之病人曾以兩項多中心、無對照、開放性、多群組第 II 期試驗 (KEYNOTE-164 與 KEYNOTE-158) 中所收錄的 155 位患有 MSI-H 或 dMMR 癌症的病人評估 KEYTRUDA 的療效。試驗以聚合酶連鎖反應 (PCR) 或免疫組織化學染色 (IHC) 來檢測 MSI 或 MMR 腫瘤狀態。KEYNOTE-164 收錄了 61 位使用 fluoropyrimidine、oxaliplatin 及 irinotecan 治療後出現惡化現象的晚期 MSI-H 或 dMMR 大腸直腸癌 (CRC) 病人，KEYNOTE-158 則收錄了 94 位接受先前之治療後出現惡化現象的晚期 MSI-H 或 dMMR 非大腸直腸癌 (非 CRC) 病人。這兩項試驗都排除了患有自體免疫疾病或患有必須使用免疫抑制治療之疾病的病人。

病人都接受 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疾病惡化的現象為止。出現初步疾病惡化跡象但臨床表現穩定的病人允許繼續接受治療，直到確定疾病惡化為止。無疾病惡化現象的病人則接受最長達 24 個月的治療。後續出現疾病惡化現象的病人可以再次使用 pembrolizumab 額外治療一年。在 KEYNOTE-164 中每 9 週進行一次腫瘤狀態評估，在 KEYNOTE-158 中則是於第一年期間每 9 週評估一次，然後改為每 12 週評估一次。主要的療效評估指標為依據 RECIST v1.1 (修訂遵行標準為最多 10 個病灶且每器官不超過 5 個病灶) 進行評估的 ORR，次要的療效評估指標為療效反應持續時間 (DoR)。

這 155 位 MSI-H 癌症病人的基礎特性為：年齡中位數為 60 歲 (40% 為 65 歲 (含) 以上)；55% 為男性；78% 為白人，20% 為亞洲人；ECOG PS 為 0 (49%) 和 1 (51%)。有 93% 的病人患有 M1 疾病，有 6% 患有 M0 疾病。有 90% 的 CRC 病人與 51% 的非 CRC 病人先前曾接受兩種 (含) 以上的療法治療。

這 155 位使用 KEYTRUDA 治療之病人的中位追蹤時間為 9.7 個月。療效結果如表 59 與表 60 所示。

表59：MSI-H癌症病人的療效結果

評估指標	n=155
客觀療效反應率*	
ORR %, (95% CI)	34% (26, 42)

完全反應率	3%
部分反應率	31%
病情穩定	22%
疾病控制率†	55%
療效反應持續時間*	
中位數(月)(範圍)	未達到(2.1+, 12.5+)
持續時間≥6 個月的病人比例(%)	98%‡
達到療效反應的時間	
中位數(月)(範圍)	2.1 (1.3, 10.4)
無惡化存活期(PFS)*	
中位數(月)(95% CI)	4.2 (2.5, 6.3)
6 個月 PFS 率	46%
9 個月 PFS 率	40%
整體存活期(OS)	
中位數(月)(95% CI)	未達到
6 個月 OS 率	80%
9 個月 OS 率	73%

*由 BICR 依據 RECIST 1.1 進行評估

†以病情穩定或更佳的最佳反應為基礎

‡根據 Kaplan-Meier 估算法;包括 32 位療效反應持續 6 個月(含)以上的病人

表 60：CRC 與非 CRC 的療效結果

評估指標	CRC n=61	非 CRC* N=94
客觀療效反應率†		
ORR %, (95% CI)	28% (17, 41)	37% (27, 48)
療效反應持續時間†		
中位數(月)(範圍)	未達到(2.9+, 12.5+)	未達到(2.1+, 10.7+)

* 包括下列腫瘤類型(n): 子宮內膜癌(24)、胃癌(13)、小腸癌(13)、胰臟癌(10)、膽管癌(9)、間皮瘤(3)、小細胞肺癌(3)、腎上腺皮質癌(3)、子宮頸癌(2)、神經內分泌瘤(2)、甲狀腺癌(2)、泌尿道上皮癌(2)、腦癌(1)、卵巢癌(1)、前列腺癌(1)、腹膜後腫瘤(1)、唾腺癌(1)、肉瘤(1)、睪丸癌(1)、扁桃腺癌(1)。

† 由 BICR 依據 RECIST 1.1 進行評估

12.10 高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性大腸直腸癌

有一項多中心、隨機分組、開放性、活性藥物對照性試驗(KEYNOTE-177; NCT02563002)曾針對307位先前未曾接受治療的無法切除或轉移性MSI-H或dMMR CRC病人評估KEYTRUDA的療效。在當地利用聚合酶連鎖反應(PCR)或免疫組織化學染色(IHC)來檢測MSI或MMR腫瘤狀態。患有自體免疫疾病或必須使用免疫抑制藥物治療之疾病的病人都被排除於試驗之外。

病人於隨機分組(1:1)後接受每3週一次靜脈注射KEYTRUDA 200毫克的治療,或是依研究人員的選擇接受每2週一次靜脈注射下列化學療法的治療:

- mFOLFOX6 (oxaliplatin + leucovorin 及 FU) 或 mFOLFOX6 合併 bevacizumab 或 cetuximab : 於第1天推注 oxaliplatin 85 毫克/米²、leucovorin 400 毫克/米² (或levoleucovorin 200 毫克/米²)及FU 400 毫克/米², 然後以46-48 小時的時間輸注FU 2400 毫克/米²。於第1天投予 bevacizumab 5 毫克/公斤, 或於第一次輸注投予cetuximab 400 毫克/米², 然後每週一次投予250 毫克/米²。
- FOLFIRI (irinotecan + leucovorin 及 FU)或FOLFIRI 合併 bevacizumab 或 cetuximab : 於第1天推注irinotecan 180 毫克/米²、leucovorin 400 毫克/米² (或levoleucovorin 200 毫克/米²)及FU 400 毫克/米², 然後以46-48 小時的時間輸注FU 2400 毫克/米²。於第1天投予bevacizumab 5 毫克/公斤, 或於第一次輸注投予cetuximab 400 毫克/米², 然後每週一次投予250 毫克/米²。

KEYTRUDA或化學療法的治療都持續進行至出現經研究人員判定符合RECIST v1.1 定義的疾病惡化現象或無法接受的毒性反應為止。使用KEYTRUDA治療且未出現疾病惡化現象的病人可持續治療最長24個月。每9週進行一次腫瘤狀態評估。隨機分配至化學治療組的病人如果出現疾病惡化的現象,可選擇接受KEYTRUDA治療。主要的療效評估指標為無惡化存活期(PFS) (由BICR依據RECIST v1.1進行評估, 修訂標準為最多10個標靶病灶且每器官不超過5個標靶病灶), 以及整體存活期(OS)。其他療效評估指標為整體療效反應率(ORR)與療效反應持續時間(DoR)。共有307位病人被收納入這項試驗並隨機分配至KEYTRUDA組(n=153)或化學治療組(n=154)。這307位病人的基礎特性為: 年齡中位數為63歲(範圍: 24至93歲); 47%為65歲(含)以上; 50%為男性; 75%為白人, 16%為亞洲人; 有52%之病人的ECOG PS為0, 48%的ECOG PS為1; 並有27%先前曾接受輔助性或前導性化學治療。在154位隨機分配進入化學治療組的病人中, 有143位依計劃書接受化學療法的治療。在這143位病人中, 有56%接受mFOLFOX6治療, 44%接受FOLFIRI治療, 70%接受 bevacizumab加mFOLFOX6或FOLFIRI治療, 並有11%接受cetuximab加mFOLFOX6或FOLFIRI治療。

這項試驗顯示, 和化學治療相比較, 隨機分配至KEYTRUDA組的病人在PFS方面有具統計意義的改善效果。在進行PFS分析時, 整體存活期的資料尚未成熟(進行OS最終分析所需事件數的66%)。中位追蹤時間為27.6個月(範圍: 0.2至48.3個月)。表61與圖16簡列了試驗KEYNOTE-177的主要療效評估結果。

表61：試驗KEYNOTE-177中MSI-H或dMMR CRC病人的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=153	化學治療組 n=154
PFS		
發生事件的病人數(%)	82 (54%)	113 (73%)
中位數(月)(95% CI)	16.5 (5.4, 32.4)	8.2 (6.1, 10.2)
風險比* (95% CI)	0.60 (0.45, 0.80)	

p值†	0.0004	
客觀療效反應率‡		
ORR (95% CI)	44% (35.8, 52.0)	33% (25.8, 41.1)
完全反應率	11%	4%
部分反應率	33%	29%
療效反應持續時間‡,§		
中位數(月)(範圍)	NR (2.3+, 41.4+)	10.6 (2.8, 37.5+)
持續時間≥12個月的病人比例(%)†	75%	37%
持續時間≥24個月的病人比例(%)†	43%	18%

* 依據Cox迴歸模型

† 以對數等級檢定為依據的雙邊分析p-值(和0.0234的顯著水準相比較)

‡ 依據由BICR進行評估的確定療效反應

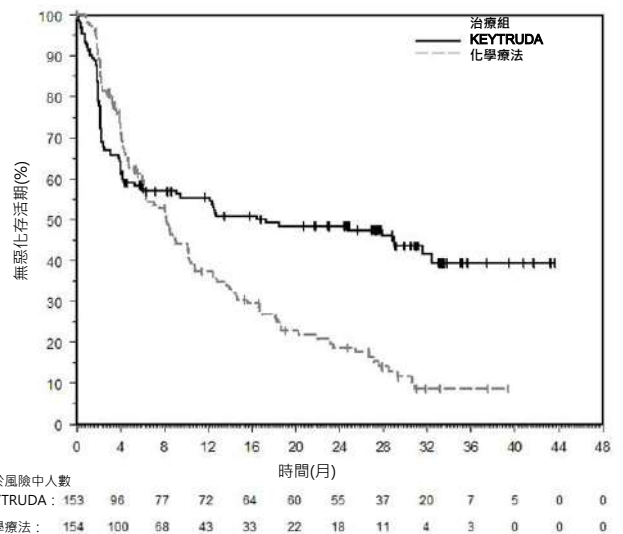
§ 以KEYTRUDA組中產生療效反應的67位病人和化學治療組中產生療效反應的51位病人為依據

† 依據所觀察到的療效反應持續時間

+ 表示療效反應仍在持續中

NR=未達到

圖16：試驗NOTE-177中的PFS Kaplan-Meier曲線



12.11 肝細胞癌

KEYTRUDA的療效已經由KEYNOTE-224, 一項針對患有可評估疾病及Child-Pugh等級A肝臟損傷之肝細胞癌且先前接受sorafenib治療後病情惡化或不耐受sorafenib的病人之單臂、多中心試驗評估。該試驗排除具有以下病況的人: 罹患自體免疫疾病、感染一種以上型別的肝炎、需要使用免疫抑制劑的疾病或體檢出臨床顯著腹水。病人接受每3週一次靜脈注射200毫克KEYTRUDA的治療, 直到出現無法接受的毒性反應, 或經試驗計畫主持人評估確認疾病惡化(依據初次掃描影像顯示惡化後經至少4週重複影像確認), 或完成24個月的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BICR依據RECIST 1.1版(修訂標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)進行評估的ORR及療效反應持續時間(DoR)。這項試驗共收錄104位病人, 基礎期特性為: 年齡中位數為68歲(67%為65歲[含]以上), 83%男性; 81%白人; 14%亞洲人; 病人的ECOG日常體能狀態(ECOG PS)為0(61%)或1(39%); Child Pugh等級及分數為A5佔72%、A6佔22%、B7佔5%及B8佔1%。病人中有21%呈現HBV血清陽性反應和25%呈HCV血清陽性反應, 有9位病人(9%)同時呈現HBV和HCV血清陽性反應。這9位病人中, 所有的HBV感染和3例HCV感染為不活動型。64%的病人具肝外疾病、17%有血管侵犯、及9%兩者兼具。38%病人的α-胎兒蛋白(AFP)≥400 μg/L。所有病人先前均接受過sorafenib治療; 其中有20%無法耐受sorafenib。沒有病人先前接受過超過一種的全身性治療(sorafenib)。主要的療效評估結果如表62所示。

表62: KEYNOTE-224的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 200 毫克, 每 3 週一次 n=104
BICR 評估的客觀療效反應率(RECIST v1.1)	
ORR (95% CI)*	17% (11, 26)
完全反應率	1%
部分反應率	16%
BICR 評估的療效反應持續時間	
持續時間≥6 個月的病人比例(%)	89%
持續時間≥12 個月的病人比例(%)	56%

* 依據經獨立審查員確定反應的病人(n=18)

12.12 子宮頸癌

試驗KEYNOTE-158 (NCT02628067)是一項多中心、非隨機分組、開放性、多群組試驗, 曾針對這項試驗的一個單一群組(群組 E)中所收錄的98位復發性或轉移性子

宮頸癌病人評估 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治療之疾病的病人。

病人均接受 KEYTRUDA 每 3 週靜脈輸注一次 200 毫克的治療，直到出現無法接受的毒性反應或確定出現疾病惡化的現象為止。出現影像學疾病惡化現象的病人在確認疾病惡化期間可持續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。無疾病惡化現象的病人則接受最長達 24 個月的治療。於最初 12 個月期間每 9 週進行一次腫瘤狀態評估，之後則每 12 週評估一次。主要的療效評估指標為由首名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。

在群組 E 的 98 位病人中，有 77 位(79%)病人的腫瘤有 PD-L1 表現(CPS≥1)，且先前曾使用至少 1 種化學療法治療轉移性疾病。PD-L1 狀態係利用 IHC 22C3 pharmDx 檢驗套組檢測而得。這 77 位病人的基礎特性為：年齡中位數為 45 歲(範圍：27 至 75 歲)；81%為白人、14%亞洲人、3%黑人；ECOG PS 為 0 (32%)或 1 (68%)；92%患有鱗狀細胞癌、6%患有腺癌、1%的組織學檢查結果為腺鱗癌；95%患有第 M1 期疾病，5%患有復發性疾病；35%先前曾使用 1 種療法，65%曾使用 2 種(含)以上的療法治療復發性或轉移性疾病。

在腫瘤無PD-L1表現(CPS<1)的病人中，並未觀察到任何療效反應。療效評估結果摘錄於表63。

表 63：試驗 KEYNOTE-158 中之復發性或轉移性子宮頸癌病人(CPS≥1)的療效結果

評估指標	n=77*
客觀療效反應率	
ORR (95% CI)	14.3% (7.4, 24.1)
完全反應率	2.6%
部份反應率	11.7%
療效反應持續時間	
中位數(月)(範圍)	NR (4.1, 18.6+) [†]
持續時間≥6個月的病人比例(%)	91%

* 追蹤時間中位數為11.7個月 (範圍：0.6至22.7個月)

[†] 以達到經獨立審查委員會確認療效反應的病人(n=11)為基礎

+ 表示療效反應仍在持續中

NR=未達到

12.13 腎細胞癌

與axitinib併用，第一線治療晚期腎細胞癌

一項隨機分配、多中心、開放性、活性藥物對照的試驗(KEYNOTE-426[NCT02853331])曾針對861位患有晚期腎細胞癌且未曾使用全身性療法治療其疾病的病人評估KEYTRUDA與axitinib併用治療的療效。病人的收錄不受PD-L1腫瘤表現狀態限制，這項試驗排除了過去兩年內患有需接受全身性免疫抑制治療的自體免疫疾病人。並依國際轉移性腎細胞癌聯合資料庫(International Metastatic RCC Database Consortium; IMDC)的風險等級(低、中、高)及地理區域(北美、西歐、其他地區)分層。病人隨機分組(1:1)後接受下列其中一種治療：

- 每3週一次靜脈輸注KEYTRUDA 200毫克最長達24個月合併一天兩次口服axitinib 5毫克。可耐受一天兩次口服axitinib 5毫克連續治療兩週期(即6週)的病人(未發生axitinib引起的2級以上不良反應，且血壓控制在≤ 150/90 mmHg)的病人，可提高axitinib劑量至7毫克一天兩次，遵循相同條件下，可再調高axitinib劑量至10毫克一天兩次。若發生毒性反應，可暫停axitinib或降低axitinib劑量至3毫克一天兩次，後續可再調降axitinib劑量至2毫克一天兩次。
- 口服sunitinib 50毫克一天一次，連續4週後，停藥兩週。

分配到實驗組的病人持續接受KEYTRUDA和axitinib合併治療，直到出現符合RECIST 1.1版定義的疾病惡化現象或無法接受的毒性反應為止，在出現符合RECIST 1.1版定義的疾病惡化現象之後，如果病人的臨床表現穩定，且試驗主持人判定仍可獲得臨床效益，則允許繼續使用KEYTRUDA和axitinib合併治療。腫瘤狀態評估於基礎期和隨機分組後第12週進行，然後每6週評估一次至第54週，之後每12週評估一次。

此試驗的族群特性為：年齡中位數為62歲(範圍：26歲至90歲)；38%為65歲(含)以上；73%男性；79%白人；16%亞洲人；19%和80%病人於基礎期的Karnofsky氏體能表現狀態(Karnofsky Performance Scale; KPS)分別為70至80和90至100；病人依IMDC風險等級分類為31%低風險、56%中度和13%高風險。

主要的療效評估指標為OS及由BICR依據RECIST 1.1版(修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)進行評估的PFS，其他的療效評估指標包括由BICR進行評估的ORR。試驗預定的期中分析結果顯示，相較於sunitinib，隨機分配接受KEYTRUDA和axitinib治療的病人在OS具有統計上顯著的改善，試驗結果也顯示在PFS和ORR具有統計上顯著的改善。試驗KEYNOTE-426的療效結果如表64與圖17所示。試驗中位追蹤時間為12.8個月(範圍：0.1至22.0個月)。在預定的次族群分析、依IMDC風險等級或PD-L1腫瘤表現狀態的次族群分析均顯示具有一致的結果。

表 64：試驗 KEYNOTE- 426 的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次 200 毫克與 axitinib n=432	Sunitinib n=429
OS		
發生事件的病人數(%)	59 (14%)	97 (23%)
中位數(月)(95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
風險比* (95% CI)	0.53 (0.38, 0.74)	
p值 [†]	<0.0001 [‡]	
12個月的整體存活率(95% CI)	90% (86, 92)	78% (74, 82)
PFS		
發生事件的病人數(%)	183 (42%)	213 (50%)
中位數(月)(95% CI)	15.1 (12.6, 17.7)	11.0 (8.7, 12.5)

風險比* (95% CI)	0.69 (0.56, 0.84)	
p值 [†]	0.0001 [§]	
客觀療效反應率		
ORR [†] (95% CI)	59% (54, 64)	36% (31, 40)
完全反應率	6%	2%
部份反應率	53%	34%
p值 [#]	<0.0001	
療效反應持續時間		
中位數(月)(範圍)	NR (1.4+, 18.2+)	15.2 (1.1+, 15.4+)

* 依據分層Cox比例風險模型

[†] 依據分層對數等級檢定

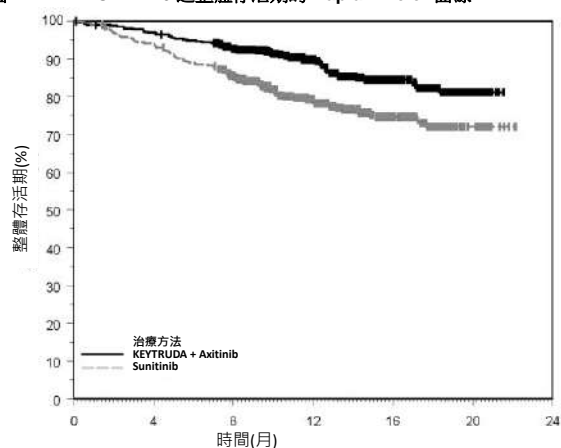
[‡] 將p值(1-sided)與所分配到的0.0001的alpha進行比較。(期間分析的事件數約為最終分析事件數的39%)

[§] 將p值(1-sided)與所分配到的0.0013的alpha進行比較。(期間分析的事件數約為最終分析事件數的81%)

[#] 療效反應：確定為完全反應或部分反應的最佳客觀療效反應

[†] 依據依IMDC風險等級分類和地理區域進行分層的Miettinen-Nurminen法
NR =未達到

圖 17: KEYNOTE-426 之整體存活期的 Kaplan-Meier 曲線



12.14 子宮內膜癌

試驗 KEYNOTE-146 (NCT02501096)曾針對 KEYTRUDA 合併 lenvatinib 的療效進行評估，這項單臂、多中心、開放性、多群組試驗共收錄 108 位先前曾在任何醫療院所接受至少一種全身性療法治療後出現惡化現象的轉移性子宮內膜癌病人。患有活動性自體免疫疾病或必須使用免疫抑制藥物治療之疾病的病人都被排除於試驗之外。病人均接受 KEYTRUDA 每 3 週靜脈輸注一次 200 毫克合併每天一次口服 lenvatinib 20 毫克的治療，直到經研究人員判定出現無法接受的毒性反應或疾病惡化的現象為止。主要的療效評估指標為由首名獨立中央審查委員會(BIRC)依據 RECIST 1.1 進行評估的客觀療效反應率(ORR)與療效反應持續時間(DOR)。

在出現符合 RECIST 定義的疾病惡化現象之後，如果病人的臨床表現穩定，且研究人員認為仍可獲得臨床效益，則允許繼續使用 KEYTRUDA 與 lenvatinib。KEYTRUDA 最多可繼續使用至滿 24 個月；不過，在滿 24 個月之後仍可繼續使用 lenvatinib 治療。於基礎期進行一次腫瘤狀態評估，然後每 6 週評估一次，直到第 24 週，之後則每 9 週評估一次。

在這 108 位病人中，有 87% (n=94)的腫瘤並非 MSI-H 亦非 dMMR，10% (n=11)的腫瘤為 MSI-H 或 dMMR，3% (n=3)的腫瘤狀態不明。利用聚合酶鏈鎖反應(PCR)試驗來檢測腫瘤 MSI 狀態。利用免疫組織化學染色(IHC)試驗來檢測腫瘤 MMR 狀態。94 位腫瘤並非 MSI-H 亦非 dMMR 之病人的基礎特性為：年齡中位數為 66 歲(62%為 65 歲(含)以上)；86%為白人，6%為黑人，4%為亞洲人，3%為其他種族；ECOG PS 為 0 (52%)或 1 (48%)。這 94 位病人先前全都曾使用全身性療法治療子宮內膜癌；有 51%先前曾接受 1 種、38%曾接受 2 種、11%曾接受 3 種(含)以上的全身性療法治療。療效評估結果如表 65 所示。

表 65：試驗 KEYNOTE-146 中的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 合併lenvatinib n=94*
客觀療效反應率	
ORR (95% CI)	38.3% (29, 49)
完全反應率	10.6%
部份反應率	27.7%
療效反應持續時間	
中位數(月)(範圍)	NR (1.2+, 33.1+) [†]
持續時間≥6個月的病人比例(%)	69%

* 追蹤時間中位數為18.7個月

[†] 以達到經獨立審查委員會確認療效反應的病人(n=36)為基礎

+ 表示療效反應仍在持續中

NR=未達到

12.15 食道癌

KEYNOTE-590：局部晚期無法切除或轉移性食道癌/胃食道接合部癌的第一線治療試驗 KEYNOTE-590 (NCT03189719)，為一項收錄 749 位罹患轉移性或局部晚期食道癌或胃食道接合部癌(胃接合部上方 1-5 公分的腫瘤)且不適合接受外科切除手術或根治性化學放射治療病人的多中心、隨機分組、安慰劑對照試驗，針對 KEYTRUDA 的療效進行評估。利用 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 檢驗套組集中檢測所有病人之腫瘤樣本的 PD-L1 狀態。患有活動性自體免疫疾病、患有須使用免疫抑制劑治療之疾病、或先前曾使用全身性療法治療局部晚期或轉移性疾病的病人都被排除於試驗之外。隨機分組時依據腫瘤組織學(鱗狀細胞癌 vs. 腺癌)、地理區域(亞洲 vs. 亞洲以外地區)及 ECOG 日常體能狀態(0 vs. 1)進行分層。

病人於隨機分組(1:1)後，分別接受下列其中一種治療：所有研究藥物皆為靜脈輸注給藥：

- 於每個 3 週週期的第 1 天靜脈輸注 KEYTRUDA 200 毫克，於每個 3 週週期的第 1 天靜脈輸注 cisplatin 80 毫克/米² IV (最多 6 個週期)，並於每個 3 週週期的第 1 天至第 5 天靜脈輸注 5-FU 800 毫克/米² IV 或依據當地的標準投予 5-FU，持續治療最長 24 個月。
- 於每個 3 週週期的第 1 天靜脈輸注安慰劑，於每個 3 週週期的第 1 天靜脈輸注 cisplatin 80 毫克/米² IV (最多 6 個週期)，並於每個 3 週週期的第 1 天至第 5 天靜脈輸注 5-FU 800 毫克/米² IV 或依據當地的標準投予 5-FU，持續治療最長 24 個月。

持續使用 KEYTRUDA 或化學療法治療，直到出現無法接受的毒性反應或疾病惡化的現象為止。在未出現疾病惡化現象的情況下，病人可使用 KEYTRUDA 治療最長達 24 個月。主要的療效評估指標為由研究人員依據 RECIST v1.1(修訂遵行標準為最多 10 個病灶，且每器官不超過 5 個病灶)進行評估的 OS 與 PFS。這項研究依據鱗狀細胞組織學，CPS ≥10，以及所有病人為基礎進行 OS 與 PFS 分析。其他療效評估指標為研究人員依據修正的 RECIST v1.1 進行整體療效反應率(ORR)與療效反應持續時間(DoR)的評估。

研究對象的特性為：年齡中位數為 63 歲(範圍：27 至 94 歲)，43%的年齡為 65 歲(含)以上；83%男性；37%白人；53%亞洲人；1%為黑人；40%的 ECOG PS 為 0，60%的 ECOG PS 為 1。91%患有第 M1 期疾病；9%患有第 M0 期疾病。73%的病人其腫瘤組織學檢查結果為鱗狀細胞癌，27%為腺癌。這項試驗顯示，和化學療法相比較，隨機分組至 KEYTRUDA 合併化學療法組的病人在 OS 與 PFS 方面呈現具統計意義的改善效果。

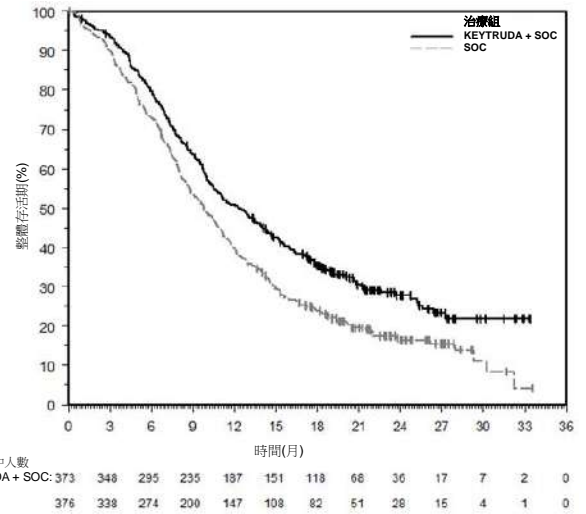
試驗KEYNOTE-590中局部晚期無法切除或轉移性食道癌與胃食道接合部癌病人的主要療效評估結果，如表66與圖18所示。

表66：試驗KEYNOTE-590中之局部晚期無法切除或轉移性食道癌病人的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 Cisplatin FU n=373	安慰劑 Cisplatin FU n=376
整體存活期		
發生事件數(%)	262 (70%)	309 (82%)
中位數(月) (95% CI)	12.4 (10.5, 14.0)	9.8 (8.8, 10.8)
風險比* (95% CI)	0.73 (0.62, 0.86)	
p值†	<0.0001	
無惡化存活期		
發生事件數(%)	297 (80)	333 (89)
中位數(月) (95% CI)	6.3 (6.2, 6.9)	5.8 (5.0, 6.0)
風險比* (95% CI)	0.65 (0.55, 0.76)	
p值†	<0.0001	
客觀療效反應率		
ORR‡ (95% CI)	45 (40, 50)	29 (25, 34)
達到完全反應數(%)	24 (6)	9 (2)
達到部份反應數(%)	144 (39)	101 (27)
P值§	<0.0001	
療效反應持續時間		
療效反應持續時間中位數(月) (範圍)	8.3 (1.2+, 31.0+)	6.0 (1.5+, 25.0+)

* 依據Cox比例風險模型
† 依據分層對數等級檢定
‡ 確定為完全反應或部份反應的最佳客觀療效反應
§ 依據stratified Miettinen 與Nurminen 方法

圖18：KEYNOTE-590之整體存活期的Kaplan-Meier曲線



在預先設定PD-L1，CPS≥10的病人(n=383)整體存活期的試驗中，KEYTRUDA組的中位數為13.5個月(95%CI：11.1, 15.6)，而安慰劑為9.4個月(95%CI：8.0, 10.7)，HR為0.62 (95%CI：0.49, 0.78；p值<0.0001)。在一項探索性分析中，PD-L1，CPS <10的病人 (n=347)中，KEYTRUDA組的整體存活期中位數為10.5個月(95%CI：9.7, 13.5)，而安慰劑組為10.6個月(95%CI：8.8, 12.0)，HR為0.86 (95%CI：0.68, 1.10)。

先前接受過治療的復發性局部晚期或轉移性食道癌 KEYNOTE-181：KEYTRUDA的療效曾於試驗KEYNOTE-181 (NCT02564263)進行評估，這是一項多中心、隨機分組、開放性、活性藥物對照之試驗，收納628位先前曾接受1種全身性療法治療晚期疾病且在治療時或治療後出現惡化現象的復發性局部晚期或轉移性食道癌病人，若食道癌的HER2/neu為陽性，則必須曾接受經過核准之HER2/neu標靶療法。所有病人都必須有腫瘤樣本送中央實驗室進行PD-L1檢驗；用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx檢驗套組以確認PD-L1狀態。這樣試驗排除了目前患有肺炎(pneumonitis)或曾有非感染性肺炎(pneumonitis)必須使用類固醇治療、有活動性自體免疫疾病或患有須使用免疫抑制劑藥物治療之疾病的病人。

納入試驗的受試者於隨機分組(1:1)後接受KEYTRUDA 每3週一次200毫克的治療，或是依研究人員的選擇接受下列任一化學療法(皆為靜脈給藥)的治療：paclitaxel 80-100毫克/米² (4週為一個治療週期，治療週期的第1、8及15天給藥)、docetaxel 每三週一次75毫克/米²、或irinotecan每兩週一次180毫克/米²。隨機分組時依據腫瘤組織學(食道鱗狀細胞癌[ESCC] vs. 食道腺癌[EAC]/Siewert第I型胃食道接合部腺癌[GEJ] EAC)和地理區域(亞洲vs.亞洲以外地區)進行分層。KEYTRUDA或化學療法的治療皆持續進行到出現無法耐受的毒性反應或疾病惡化的現象為止。隨機分配至KEYTRUDA組的病人在第一次出現符合RECIST v1.1 (此準則在本試驗中經過修正，可容許最多10個目標病灶及每器官最多5個目標病灶)定義的疾病惡化現象時，倘若臨床表現穩定，則允許繼續接受治療，直到至少間隔四週後的影像檢查確認疾病惡化。若無疾病惡化現象，病人可接受KEYTRUDA最長達24個月的治療。每9週進行一次腫瘤狀態評估。主要的療效評估指標為下列族群之整體存活期(OS)：食道鱗狀細胞癌病人、腫瘤有PD-L1表現且CPS≥10的病人、所有接受隨機分組的病人。其他療效指標為由盲性獨立中央審查委員會(BICR)依據RECIST v1.1 (修改為可容許最多10個目標病灶及每器官最多5個目標病灶)評估的無惡化存活期(PFS)、客觀療效反應率(ORR)、以及療效反應持續時間(DoR)。

共有628位病人納入試驗並隨機分配至KEYTRUDA組(n=314)或研究人員選擇療法組(n=314)。在這628位病人中，有167位(27%)為鱗狀細胞癌且PD-L1表現為CPS≥10。在這167位病人中，有85位病人被隨機分配至KEYTRUDA組，有82位被分配至研究人員選擇療法組[paclitaxel (n=50)、docetaxel (n=19)或irinotecan (n=13)]。這167位病人的基礎特性為：年齡中位數為65歲(範圍：33至80歲)，51%為65歲(含)以上；84%男性；32%為白人，68%為亞洲人；38%之病人的 ECOG PS為0，62%的 ECOG PS為1。90%有遠端轉移(M1)，10%無遠端轉移(M0)。在進入試驗之前，有99%的病人曾接受含鉑化學治療，並有84%也曾使用fluoropyrimidine治療。有33%的病人先前曾接受taxane治療。

在食道鱗狀細胞癌病人中，整體存活率之OS風險比為0.77 (95% CI：0.63, 0.96)；在腫瘤具PD-L1表現且CPS≥10的病人中，風險比為0.70 (95% CI：0.52, 0.94)；在所有接受隨機分組的病人中，風險比為0.89 (95% CI：0.75, 1.05)。在針對食道鱗狀細胞癌且有PD-L1表現(CPS≥10)之病人所進行的進一步分析中發現，隨機分配至KEYTRUDA組之病人其OS相較於化學治療組有改善的現象。試驗KEYNOTE-181中食道鱗狀細胞癌且有PD-L1表現(CPS≥10)的病人，主要療效結果如表67與圖19所示。

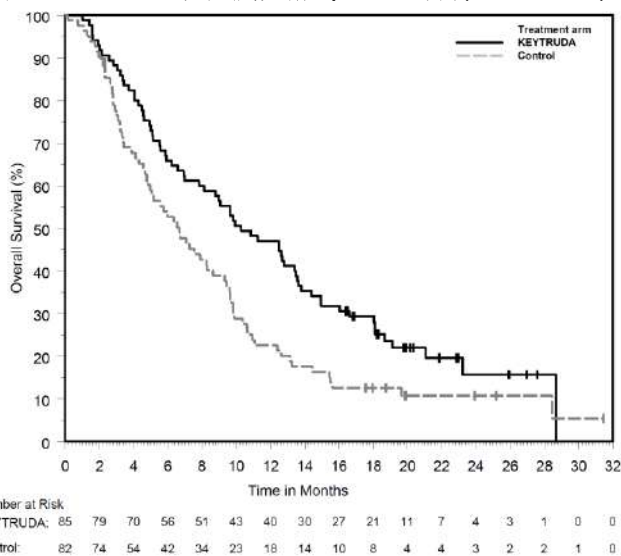
表67：試驗KEYNOTE-181中之復發性或轉移性ESCC (CPS ≥10)病人的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每3週一次200毫克 n=85	化學治療 n=82
整體存活期		
發生事件的病人人數(%)	68 (80%)	72 (88%)
中位數(月) (95% CI)	10.3 (7.0, 13.5)	6.7 (4.8, 8.6)
風險比* (95% CI)	0.64 (0.46, 0.90)	
無惡化存活期		
發生事件的病人人數(%)	76 (89%)	76 (93%)
中位數(月) (95% CI)	3.2 (2.1, 4.4)	2.3 (2.1, 3.4)
風險比* (95% CI)	0.66 (0.48, 0.92)	

客觀療效反應率		
ORR % (95% CI)	22% (14, 33)	7% (3, 15)
達到完全反應的人數(%)	4 (5)	1 (1)
達到部份反應的人數(%)	15 (18)	5 (6)
療效反應持續時間中位數(月)(範圍)	9.3 (2.1+, 18.8+)	7.7 (4.3, 16.8+)

* 依據以地理區域(亞洲vs.亞洲以外地區)進行分層的Cox回歸模型

圖19：KEYNOTE-181中的整體存活期Kaplan-Meier曲線(ESCC CPS ≥10)



KEYNOTE-180：KEYTRUDA的療效曾於試驗KEYNOTE-180 (NCT02559678)進行評估，這是一項多中心、非隨機分組、開放性的試驗，收納121位先前曾接受至少2種全身性療法治療晚期疾病且在治療時或治療後出現疾病惡化現象之局部晚期或轉移性食道癌病人。除了先前全身性療法的數量要求，試驗KEYNOTE-180與試驗KEYNOTE-181的收納排除條件相似，KEYTRUDA劑量療法相同。

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 (修改為可容許最多總共 10 個標病灶及每個器官最多 5 個標病灶)評估的客觀反應率 (objective response rate, ORR)和反應維持時間(duration of response, DoR)。在納入試驗的 121 位病人中，有 29% (n=35)患有具 PD-L1 表現且 CPS≥10 的食道鱗狀細胞癌(ESCC)。這 35 位病人的基礎特性為：年齡中位數為 65 歲(範圍：47 至 81 歲)，51% 為 65 歲(含)以上；71%男性；26%白人，69%亞洲人；40%之病人的 ECOG PS 為 0，60%的 ECOG PS 為 1。100%有遠端轉移疾病。這35位具PD-L1表現的食道鱗狀細胞癌病人的客觀反應率為20% (95% CI：8，37)。在7位達到療效反應的病人中，DoR的範圍為4.2至25.1+個月，其中有5位病人(71%)的療效反應持續達6個月或更久，並有3位病人(57%)的療效反應持續達12個月或更久。

12.16 三陰性乳癌

KEYNOTE-355：以合併療法治療三陰性乳癌(TNBC)病人的對照性試驗

一項針對 847 位先前未曾使用化學療法治療轉移性疾病的局部復發性無法切除或轉移性三陰性乳癌(TNBC)病人(不論腫瘤的 PD-L1 表現為何)所進行的多中心、雙盲、隨機分組(2:1)、安慰劑對照試驗(KEYNOTE-355;NCT02819518)曾評估 KEYTRUDA 與 paclitaxel、蛋白質結合型 paclitaxel 或 gemcitabine 加 carboplatin 併用的療效。在 2 年內罹患須使用全身性療法治療之活動性自體免疫疾病、患有須使用免疫抑制劑治療之疾病、有活動性間質性肺病或間質性肺病之病史、已知人類免疫缺陷病毒(HIV)病史、已知活動性 B 型或 C 型肝炎感染症、曾使用過 anti-PD-1、anti-PD-L1、anti-PD-L2 或針對其他共抑制性 T 細胞受體之藥物的病人都被排除於試驗之外。隨機分組時採用的化學療法(paclitaxel或蛋白質結合型 paclitaxel或 gemcitabine 加 carboplatin)、利用 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 檢驗套組檢測而得的腫瘤 PD-L1 表現(CPS≥1 或 CPS<1)、以及先前使用同類化學療法進行前導性治療的情形(是或否)進行分層。

病人於隨機分組(2:1)後進入下列其中一個治療組；所有研究藥物都透過靜脈輸注給藥。

- 每 3 週一次於第 1 天投予 KEYTRUDA 200 毫克，合併每 28 天一次於第 1、8 和 15 天投予蛋白質結合型 paclitaxel 100 毫克/米²、每 28 天一次於第 1、8 和 15 天投予 paclitaxel 90 毫克/米²，或每 21 天一次於第 1 和 8 天投予 gemcitabine 1000 毫克/米²加 carboplatin AUC 2 毫克/毫升/分鐘。
- 每 3 週一次於第 1 天投予安慰劑，合併每 28 天一次於第 1、8 和 15 天投予蛋白質結合型 paclitaxel 100 毫克/米²、每 28 天一次於第 1、8 和 15 天投予 paclitaxel 90 毫克/米²，或每 21 天一次於第 1 和 8 天投予 gemcitabine 1000 毫克/米²加 carboplatin AUC 2 毫克/毫升/分鐘。

於第 8、16 和 24 週進行腫瘤狀態評估，然後於第一年期間每 9 週評估一次，之後則每 12 週評估一次。主要療效評估指標為整體存活期(overall survival; OS)與無惡化存活期(Progression-free survival; PFS)，由 BICR 針對病人子群依據 RECIST v1.1 (修訂遵行標準為最多 10 個病灶且每器官不超過 5 個病灶)進行評估。其他療效評估指標為由 BICR 進行評估的客觀療效反應率(ORR)與療效反應持續時間(DoR)。受試病人族群的特性為：年齡中位數為 53 歲(範圍：22 至 85 歲)，21% 為 65 歲(含)以上；100%女性；68%白人，21%亞洲人，4%黑人；60%的 ECOG PS 為 0，40%的 ECOG PS 為 1；並有 68%處於停經後狀態。有 75%之病人的腫瘤帶有 CPS≥1 的

PD-L1 表現，38%帶有 CPS≥10 的 PD-L1 表現。

表 68 與圖 20 摘列了試驗 KEYNOTE-355 的療效結果。

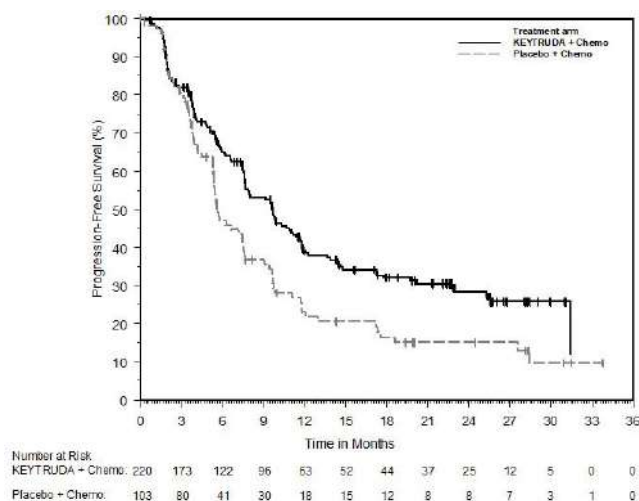
表68：試驗KEYNOTE-355中的療效結果(CPS≥10)

評估指標	KEYTRUDA 200 毫克每 3 週一次 合併化學療法 n=220	安慰劑 每 3 週一次 合併化學療法 n=103
	PFS	
發生事件的病人數(%)	136 (62%)	79 (77%)
中位數(月)(95% CI)	9.7 (7.6, 11.3)	5.6 (5.3, 7.5)
風險比* (95% CI)	0.65 (0.49, 0.86)	
p-值†	0.0012	
ORR		
客觀確認療效反應率(95% CI)	53% (46, 60)	40% (30, 50)
完全反應率	17%	13%
部份反應率	36%	27%
DoR		
中位數(月)(95% CI)	19.3 (9.9, 29.8)	7.3 (5.3, 15.8)

* 依據分層Cox比例風險模型。

† 依據分層對數等級檢定的單邊分析p值。

圖20：KEYNOTE-355的無惡化存活期Kaplan-Meier曲線(CPS≥10)



利用 EORTC QLQ-C30、EORTC QLQ-BR23 及 EuroQol EQ-5D 評估在化學療法中加入 KEYTRUDA 對病人通報結果的影響。各項評估的結果顯示，在化學療法中加入 KEYTRUDA 並不會導致 15 週追蹤期間的健康相關生活品質降低。

12.17 高腫瘤突變負荷量癌症

一項前瞻計劃性追溯分析曾針對 10 組(A 至 J)收錄於一項多中心、非隨機分組、開放性試驗(KEYNOTE-158) (NCT02628067)且先前曾接受各種不同治療的無法切除或轉移性高腫瘤突變負荷量(TMB-H)實體腫瘤病人評估 KEYTRUDA 的療效。這項試驗排除了先前曾接受抗 PD-1 藥物或其他免疫調節性單株抗體治療、患有自體免疫疾病、或患有必須使用免疫抑制劑藥物治療之疾病的病人。病人接受每 3 週靜脈輸注一次 KEYTRUDA 200 毫克的治療，直到發生無法接受的毒性反應或疾病惡化為止。在最初 12 個月期間每 9 週進行一次腫瘤狀態評估，之後則每 12 週評估一次。統計分析計劃預設以 ≥10 及 ≥13 mutations/megabase (採用FoundationOne CDx 分析)做為評估TMB的切點。TMB的檢驗結果採盲性模式。主要的療效評估指標為接受至少一劑KEYTRUDA治療之病人的客觀療效反應率(ORR)與療效反應持續時間(DoR)，並且是由BICR依據RECIST v1.1 (修訂遵行標準為最多10個病灶且每器官不超過5個病灶)進行評估。

在試驗KEYNOTE-158中，有1050位病人被納入療效分析族群。依據計劃書預設的檢驗條件，針對790位有足夠組織進行檢驗的病人進行TMB分析。在這790位病人中，有102位(13%)的腫瘤被確認為TMB-H，其定義為TMB ≥10 mutations/megabase。在這102位TMB-H晚期實體腫瘤病人中，研究對象的特性為：年齡中位數為61歲(範圍：27至80歲)，34%為65歲(含)以上；34%為男性；81%為白人；有41%之病人的 ECOG PS 為 0，有 58% 之病人的 ECOG PS 為 1。有 56% 的病人先前曾接受至少 2 種治療。

療效結果摘列於表68及69。

表68：試驗KEYNOTE-158中之TMB-H癌症病人的療效結果

評估指標	KEYTRUDA 每 3 週一次 200 毫克	
	TMB ≥10 mut/Mb n=102*	TMB ≥13 mut/Mb n=70
客觀療效反應率		
ORR (95% CI)	29% (21, 39)	37% (26, 50)
完全反應率	4%	3%
部份反應率	25%	34%

療效持續反應時間	n=30	n=26
中位數(月)(範圍) [†]	NR (2.2+, 34.8+)	NR (2.2+, 34.8+)
持續時間≥12 個月的病人比例(%)	57%	58%
持續時間≥24 個月的病人比例(%)	50%	50%

*追蹤時間中位數為 11.1 個月

[†] 源自針對設限資料的乘積極限(Kaplan-Meier)法

+ 表示療效反應仍在持續中

NR=未達到

表 69：依腫瘤類型分列的療效反應(TMB ≥10 mut/Mb)

	N	客觀療效反應率		療效反應持續時間範圍(月)
		n (%)	95% CI	
整體*	102	30 (29%)	(21%, 39%)	(2.2+, 34.8+)
小細胞肺癌	34	10 (29%)	(15%, 47%)	(4.1, 32.5+)
子宮頸癌	16	5 (31%)	(11%, 59%)	(3.7+, 34.8+)
子宮內膜癌	15	7 (47%)	(21%, 73%)	(8.4+, 33.9+)
肛門癌	14	1 (7%)	(0.2%, 34%)	18.8+
外陰癌	12	2 (17%)	(2%, 48%)	(8.8, 11.0)
神經內分泌癌	5	2 (40%)	(5%, 85%)	(2.2+, 32.6+)
唾液腺癌	3	PR, SD, PD		31.3+
甲狀腺癌	2	CR, CR		(8.2, 33.2+)
間皮瘤	1	PD		

* 在膽管癌族群中並未發現任何 TMB-H 病人

CR=完全反應

PR=部份反應

SD=病情穩定

PD=疾病惡化

12.18 每6週一次400毫克的給藥方案

對於大部分已核准的成人適應症，KEYTRUDA 使用每6週一次400毫克劑量的療效與安全性主要基於曝藥量、安全性及療效之間關係的模型以及於黑色素瘤病人所觀察到的藥物動力學數據[參見臨床藥理學(10.2)]。

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 病人諮詢須知

請囑咐病人詳細閱讀核准的病人仿單與用藥指南。

免疫不良反應

- 請告知病人可能發生嚴重或致死性免疫媒介性不良反應之風險。此不良反應亦可能發生在停止治療之後，及須使用皮質類固醇治療並中斷使用或永久停用 KEYTRUDA，這些反應包括：
 - 肺炎：應囑咐病人，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：應囑咐病人，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：應囑咐病人，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：應囑咐病人，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：應囑咐病人，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：應囑咐病人，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：應囑咐病人，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：應囑咐病人，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)]。
 - 其他免疫媒介性不良反應：
 - 告知病人可能發生免疫媒介性不良反應，影響可涵蓋任何器官系統，如果出現任何新的徵兆或症狀，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)]。
 - 告知病人有關實質器官移植排斥的風險，應囑咐病人，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)]。

輸注相關反應

- 告知病人有關發生輸注相關反應的風險，應囑咐病人，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)]。

接受異體造血幹細胞移植之併發症

- 應囑咐病人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)]。

胚胎胎兒毒性

- 應告知有生育能力的婦女有關胎兒的風險，並在確認懷孕或有懷孕疑慮時立即告知醫師[參見警語及注意事項(5.13)及特殊族群之使用(7.1、7.3)]
- 應囑咐有生育能力的婦女在使用KEYTRUDA治療期間應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4個月[參見警語及注意事項(5.13)及特殊族群之使用(7.1、7.3)]。

哺乳

- 應囑咐母乳母親在使用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)]。

實驗室檢驗

- 應告知病人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)]。

製造廠：MSD International GmbH T/A 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