

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊俊佑
總編輯：鄭靜蘭
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06)2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥物介紹：Pembrolizumab

陳澄仁¹、陳嘉銘

前言

美國醫師 William Coley 於 90 年代意外發現肉瘤病人被化膿性鏈球菌感染幾週後，病人的腫瘤竟消退了，因而開啟了免疫療法的序幕。之後新的免疫療法逐漸增加，例如腫瘤疫苗、溶瘤病毒等，而到近年開始興起的免疫檢查點抑制劑(immune checkpoint inhibitor)，它們針對有殺傷腫瘤細胞能力的 T 細胞，讓它們甦醒，重新活化免疫反應、毒殺癌細胞，使晚期的癌症治療看到一線曙光。

FDA 於 2011 年核准第一個免疫檢查點抑制劑 ipilimumab (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 inhibitor, CTLA-4 inhibitor) 治療黑色素瘤；在 2014 年 FDA 也核准 pembrolizumab (programmed death receptor-1 inhibitor, PD-1 inhibitor) 用於治療黑色素瘤，並在之後核准通過治療其他的適應症。

機轉

在正常的情況下，身體的免疫 T 細胞會經由 T 細胞受體，與抗原呈現細胞 (antigen presenting cell) 表面的抗原結合，達到辨識敵我的過程。而此過程，需要結合正向訊息

分子(如 CD28 等)來激化 T 細胞的功能，以及結合負向訊息分子 (如 CTLA-4、PD-1 與 programmed death-ligand 1 [PD-L1]) 來抑制 T 細胞過度活化。近年研究發現，因癌細胞過度表現 PD-L1，而抑制 T 細胞活化，進而得以躲避免疫系統的攻擊。

Pembrolizumab 是一種單株抗體，會與 T 細胞上的 PD-1 結合並阻斷與腫瘤細胞上 PD-L1 及 PD-L2 的結合，使 T 細胞的增生和毒殺反應不受抑制，能正常毒殺腫瘤細胞。

適應症和用法用量

Pembrolizumab 給藥途徑為靜脈滴注，使用頻次為每 3 週一次。FDA 核准適應症分別有黑色素細胞瘤、非小細胞肺癌、典型何杰金氏淋巴瘤、頭頸部鱗狀細胞癌、泌尿上皮癌、高度微小衛星體不穩定性癌症及胃癌。目前衛福部核准通過適應症及每三週建議施打劑量分別如下：

1. 黑色素細胞瘤：2 mg/kg。
2. 非小細胞肺癌：200 mg/dose (第一線)、2 mg/kg (後線)。
3. 典型何杰金氏淋巴瘤：200 mg/dose。
4. 頭頸部鱗狀細胞癌：200 mg/dose。

劑量調整

Pembrolizumab 不需依肝腎功能調量，但因此藥會活化免疫系統，造成發炎反應，故需根據症狀嚴重程度考量是否暫停用

¹ 中國醫藥大學藥學系實習生

表一、免疫相關副作用的處理方式

副作用	嚴重程度*	處理
肺炎	第二級	暫停用藥
	第三、四級或第二級復發	永久停藥
腸炎	第二、三級	暫停用藥
	第四級	永久停藥
肝炎	AST/ALT $> 3-5 \times \text{ULN}$ 或 Total bilirubin $> 1.5-3 \times \text{ULN}$	暫停用藥
	AST/ALT $> 5 \times \text{ULN}$ 或 Total bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$	永久停藥
腦下垂體炎	第二級	暫停用藥
	第三、四級	永久停藥
甲狀腺功能低下	N/A	給予 L-thyroxine
甲狀腺機能亢進	N/A	給予 thioamide 和 β -blocker
	第三、四級	暫停用藥
第一型糖尿病	N/A	注射胰島素；若有嚴重高血糖，可給予降血糖藥物
腎炎	第二級	暫停用藥
	第三、四級	永久停藥
*嚴重程度依照《常見不良事件評價標準(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE, v4.0 評估 ULN: Upper Limit of Normal		

藥，或另給予類固醇治療（甲狀腺疾病和糖尿病例外），其免疫相關副作用的處理方式如表一。

藥物動力學

Pembrolizumab 呈線性藥物動力學，生體可用率為 100%，約第 16 週能達到穩定血中濃度，分布體積為 6 L，代謝路徑仍未知，平均半衰期為 22 天，平均全身清除率為 195 mL/day。

特殊族群之使用考量

關於懷孕和哺乳婦女使用 pembrolizumab 的安全性，目前沒有人體試驗能直接證明 pembrolizumab 對胎兒和嬰幼兒的影響，但根據動物試驗研究結果，PD-1/PD-L1 的訊息傳導路徑會誘導母體對胎兒產生免疫耐受性，若是給予孕婦 pembrolizumab 可能造成免疫系統活化而對胎兒造成傷害；目前亦不確定 pembrolizumab 是否會分泌乳汁之中。因此懷孕和哺乳婦女，在治療期間和給予最後一劑藥物後的 4 個月內，皆要採取有效避孕和暫停哺乳的措施。

表二、Pembrolizumab 使用在非小細胞肺癌的用法

時機	用法	對象	Clical trial
後線	單獨使用	Metastatic NSCLC TPS $\geq$ 1%*	KEYNOTE-010
第一線	單獨使用	Metastatic NSCLC TPS $\geq$ 50%*	KEYNOTE-024
第一線	合併使用 Platinum based therapy	Metastatic NSCLC nonsquamous	KEYNOTE-021

*腫瘤細胞 PD-L1 表現水平的高低以“腫瘤比例評分”(tumor proportion scores, TPS)進行定義:陽性 ($\geq$ 1%)、陰性 ($<$ 1%)、高度表現($\geq$ 50%)。

臨床療效(以非小細胞肺癌為例)

目前FDA核准pembrolizumab使用在非小細胞肺癌 (NSCLC) 的用法有三種，如表二。

KEYNOTE-010 隨機收納晚期曾接受治療非小細胞肺癌且腫瘤細胞 PD-L1 TPS $\geq$ 1%的病人；分別使用 pembrolizumab 2 mg/kg、pembrolizumab 10 mg/kg、docetaxel 75 mg/m² 治療，並將各組細分為 TPS $\geq$ 50% 和 TPS=1-49%，評估 pembrolizumab 用於後線的治療效果。統計分析整體存活期中位數為 10.4 個月、12.4 個月、8.5 個月；TPS $\geq$ 50% 整體存活期中位數為 14.9 個月、17.3 個月、8.2 個月。研究結果顯示，若腫瘤細胞 PD-L1 TPS $\geq$ 50%，後線使用 pembrolizumab 比傳統化療顯著延長病人存活期 ($p < 0.001$)。

KEYNOTE-024 隨機收納從未治療過的晚期非小細胞肺癌且腫瘤細胞 PD-L1 TPS $\geq$ 50%的病人，分別給予 pembrolizumab 200 mg 及 platinum-based doublets therapy。統計分析無惡化存活期中位數分別為 10.3 個月、6.0 個月。研究結果顯示若腫瘤細胞 PD-L1 TPS $\geq$ 50%，pembrolizumab 用於第一

線治療的效果明顯優於傳統化學治療 ($p < 0.001$)。

KEYNOTE-021 隨機收納從未治療過的晚期非鱗狀非小細胞肺癌的病人，分別給予 platinum-based doublets therapy $\pm$ pembrolizumab 200 mg。此研究評估現有肺癌傳統化療加入第三種藥物是否能達到更優異的治療成效。統計分析腫瘤緩解反應率 (objective response rate, ORR) 分別是 55%、29% ($p = 0.0016$)，無惡化存活期中位數分別為 13.0 個月、8.9 個月 (HR: 0.9; $p = 0.39$)，並預估 6 個月整體存活率均為 92%。此研究結果可以發現，於現有化療加入 pembrolizumab 使用在未治療過的晚期非鱗狀非小細胞肺癌的病人能增加反應率並減緩腫瘤惡化，但對病人存活期沒有顯著影響。

不良反應

Pembrolizumab 雖屬低致吐性，然其治療期間造成免疫相關副作用的發生率卻高於傳統化療。常見副作用(發生率大於 10%) 包括食慾降低(12%)、疲勞(14%)、噁心(10%)、紅疹(11%)及肺炎(5%)。該藥品於臨床試驗及上市後曾有 10 例史蒂文生氏-強生

表三、本院 PD-1 單株抗體用於晚期非小細胞肺癌比較表

	Pembrolizumab	Nivolumab
商品名	Keytruda	Opdivo
規格	50 mg/vial	20 mg/vial 100 mg/vial
用法用量	1. 第一線：200 mg Q3W 單獨使用：TPS $\geq$ 50% 與化療合併使用：非鱗狀非小細胞肺癌 2. 後線：2 mg/kg Q3W 單獨使用：TPS $\geq$ 1%	後線：3 mg/kg Q2W 單獨使用
與 PD-L1 關係	腫瘤細胞 PD-L1 TPS $\geq$ 50%療效較為顯著	無法以腫瘤細胞 PD-L1 表現程度當作治療有效的預測因子 ^a
代表性臨床試驗	KEYNOTE-010、021、024	CheckMate 017、057
腎功能調量 ^b	不需要	不需要
肝功能調量 ^b	不需要	不需要 ^c
健保給付	無	無
自費價(元)	64,036.5	20 mg/vial: 13,200 100 mg/vial: 59,400
停用時機	直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止 或 2 年內疾病無惡化	直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止
^a Reference: Supplement to CheckMate 057 (N Engl J Med 2015;373:1627-39), Table S6. ^b 雖不需肝腎調量，但發生肝炎和腎炎時需視症狀嚴重度停藥(表一)。 ^c 輕微、中等肝損傷不需調量，但嚴重肝損傷目前無研究資料。		

症候群(SJS) 與表皮溶解症(TEN) 個案，建議醫師於處方前，應先向患者說明使用該藥的風險及效益；若發生 SJS 或 TEN 的徵兆或症狀，應停止使用該藥。

結論

Pembrolizumab 的出現對於癌症治療是一大躍進，目前仍有許多臨床試驗仍在進行中，相信在未來可使用在新的適應症，但是目前這類藥物需自費，尚無健保給付。

(本院 PD-1 單株抗體用於晚期非小細胞肺癌比較表如表三)

參考資料

1. Pembrolizumab (Keytruda[®])、Nivolumab (Opdivo[®])藥品仿單，2017 年。
2. Micromedex
3. Herbst RS et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell

lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387:1540–50.

4. Reck M et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-1833.
5. Langer CJ et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1497-1508.