

藥物發展歷史

Pembrolizumab (商品名：Keytruda) 是一種由美國默克公司研發的人源化單株抗體，屬於程式性細胞死亡蛋白 1 (PD-1) 抑制劑，用於癌症免疫治療。在看到競爭藥物(ipilimumab 與 nivolumab)於黑色素瘤的成果後，默克於 2010 年底重新投入資源並快速推進臨床計畫。2013 年，該藥獲得「突破性療法」資格，加速了與 FDA 的溝通及臨床試驗進展。Pembrolizumab 原研代號為 MK-3475。在大型 I 期試驗(KEYNOTE-001)顯示對進階黑色素瘤的療效後，其結果於 2013 年發表於《新英格蘭醫學期刊》。

常見適應症

(藥物於 2014 年 12 月 FDA 允許上市)

自 2014 年起，Pembrolizumab 陸續獲得 FDA 核准多項癌症適應症。以下簡要彙整主要適應症（括號內為首次批准年份），並特別標註首次批准的適應症：

1. **黑色素瘤 (2014 年) – 首次批准適應症。** 用於治療經 ipilimumab 治療後仍惡化的晚期不可切除或轉移性黑色素瘤。之後擴大為黑色素瘤的一線單藥治療（無需先用 ipilimumab）。Pembrolizumab 是首個在黑色素瘤中獲准的 PD-1 抑制劑。
2. **非小細胞肺癌 (NSCLC) (2015 年)：** 初期核准用於經化療後惡化且腫瘤 PD-L1 表現≥50%的轉移性 NSCLC。2016 年擴大為腫瘤 PD-L1 表現≥50%的晚期 NSCLC 一線單藥治療；2017 年又加速核准與 Pemetrexed 和 Carboplatin 等化療併用，用於所有晚期非鱗狀 NSCLC 一線治療（不論 PD-L1 表現）。目前涵蓋廣泛的 NSCLC 一線治療適應症，包括單藥或與化療合併應用，需排除 EGFR/ALK 突變陽性的患者。

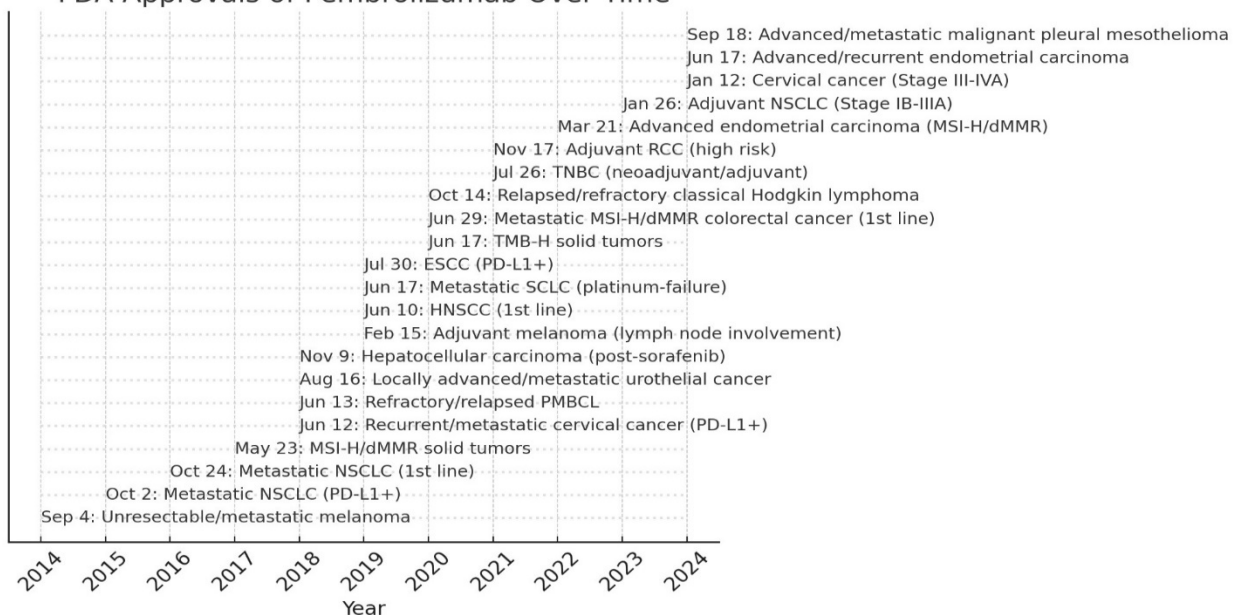
3. **頭頸部鱗狀細胞癌 (HNSCC)** (2016 年) : 用於經鉑類化療後惡化的複發或轉移性 HNSCC 。其加速批准基於 KEYNOTE-012 試驗的客觀緩解率。2019 年又批准 Pembrolizumab 作為晚期 HNSCC 一線治療 (可單藥用於 PD-L1 CPS ≥ 1 者，或與 platinum + fluorouracil 併用於所有患者) 。
4. **經典型何杰金氏淋巴瘤 (cHL)** (2017 年) : 用於經過至少三線治療後復發或難治的成人及小兒經典型何杰金氏淋巴瘤。該適應症加速批准基於 KEYNOTE-087 單臂試驗中 69% 的整體反應率。
5. **尿路上皮癌 (膀胱癌等)** (2017 年) : 用於含 platinum 化療期間或之後疾病惡化的局部晚期或轉移性尿路上皮癌。Pembrolizumab 在隨機對照試驗 KEYNOTE-045 中顯著延長了總生存期，成為首個在此領域證實優於化療的免疫治療。另外也加速核准用於 cisplatin 不適合且 PD-L1 高表現的晚期尿路上皮癌患者。
6. **微衛星不穩定性高或錯配修復缺陷實體瘤** (2017 年) : 不限腫瘤類別，用於任何無法切除或轉移的實體瘤，只要證實具有 DNA 錯配修復缺陷或高度微衛星不穩定性。這是歷史上首個“與組織無關”的腫瘤標誌適應症，批准基於多項單臂試驗的總 ORR 約 40% 。
7. **胃或胃食道交界處 (GEJ) 腺癌** (2017 年) : 加速批准用於經過兩線化療後仍惡化，且腫瘤 PD-L1 表現陽性的晚期胃或 GEJ 腺癌。依據 KEYNOTE-059 試驗結果，PD-L1 陽性患者中有一定比例緩解 (整體 ORR 約 11.6%) 。
8. **子宮頸癌** (2018 年) : 加速批准用於經治後惡化、腫瘤 PD-L1 表現 (CPS ≥ 1) 的複發或轉移性子宮頸癌。根據 KEYNOTE-158 試驗，PD-L1 陽性患者的 ORR 約 14% 。
9. **原發縱膈大型 B 細胞淋巴瘤 (PMBCL)** (2018 年) : 加速批准用於成人及兒科經至少兩線療法後復發或難治的 PMBCL 。
10. **肝細胞癌 (HCC)** (2018 年) : 加速批准用於經 Sorafenib 治療後進展的 HCC 。
11. **黑色素瘤術後輔助治療** (2019 年) : 用於手術切除後具有淋巴結受侵的黑色素瘤患者，以降低復發風險。

12. **小細胞肺癌 (SCLC) (2019 年)**：加速批准用於經 platinum 化療和至少另一線治療後仍進展的轉移性 SCLC (但由於後續研究未證實獲益，此適應症於 2021 年被撤回)。
13. **頭頸癌一線治療 (2019 年)**：詳見 HNSCC 部分，Pembrolizumab 成為晚期頭頸癌一線標準治療之一。
14. **食道鱗狀細胞癌 (2019 年)**：批准用於一線治療 PD-L1 CPS ≥ 10 的晚期食道鱗狀癌患者，單一藥物可改善這類亞群的總生存。
15. **高腫瘤突變負荷 (TMB-H) 的實體瘤 (2020 年)**：加速批准用於無法手術且無滿意治療選擇、TMB ≥ 10 Mut/Mb 的難治實體瘤患者，為第二個組織不限定的適應症。
16. **子宮內膜癌 (2021 年及 2024 年)**：Pembrolizumab 與另一藥物聯合用於 MSI-H 晚期子宮內膜癌 (2019 年加速批准，與 lenvatinib 併用)，以及 2024 年批准與化療併用於初治晚期或復發性子宮內膜癌。

上述列表涵蓋了 Pembrolizumab 主要的 FDA 核准適應症和里程碑。首次批准的適應症為晚期黑色素瘤，開啟了免疫檢查點抑制治療的新頁章。隨後的適應症拓展，使其成為多種癌症治療的重要選項。

- **劑量與藥物動力學**。Population pharmacokinetic 研究顯示 2 mg/kg IV Q3W 與 10 mg/kg IV Q3W 並無療效及副作用上的差異。因此常用劑量在不同的成人適應症皆為 200 mg IV Q3W，小兒劑量則是 2 mg/kg IV Q3W。藥物動力學上，在給予約 16 週後會達到 steady state，抗體濃度為第一劑之 2.1 倍。

FDA Approvals of Pembrolizumab Over Time



US FDA 適應症	試驗設計/ 適用病人	試驗結果	用法劑量
Unresectable or metastatic melanoma	KEYNOTE 006, phase III RCT. 834 pts. (1:1:1, Pembrolizumab Q2W; Pembrolizumab Q3W; Ipilimumab) Ref: N Engl J Med 2015;372:2521-32	Median f/u: 9.6 months 6-months PFS: 47.3% vs. 46.4% vs. 26.5%. * 12-months survival rate: 74.1% vs. 68.4% vs. 58.2%. * RR: 33.7% vs. 32.9% vs. 11.9%. * Grade 3-5 AEs: 13.3% vs. 10.1% vs. 19.9%.	Pembrolizumab 10 mg/kg IV Q2W. Pembrolizumab 10 mg/kg IV Q3W. Ipilimumab 3 mg/kg IV Q3W

Adjuvant therapy for melanoma involved lymph nodes.	KEYNOTE 054, phase III RCT. 505 pts with involved lymph node completely resected. (Pembrolizumab vs. placebo) Ref: N Engl J Med 2018;378:1789-801	Median f/u: 15 months. 1-year RFS: 75.4% vs. 61.0%. * Grade 3-5 AEs: 14.7% vs. 3.4% Subgroup, 1-year RFS in PD-L1 (+): 77.1% vs. 62.6%.	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W. Placebo.
PD-L1 expressing progressed metastatic NSCLC	KEYNOTE 010, phase II/III study. 1034 pts (1:1:1, pembrolizumab 2 mg/kg vs. 10 mg/kg vs. docetaxel) Ref: Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1540-1550.	mOS: 3.9 vs. 4.0 vs. 4.0 months. mOS in subgroup of PD-L1 expression >50% tumor cells: 14.9 vs. 17.3 vs. 8.9 month. * PFS: 5.0 vs. 5.2 vs. 4.1 months.	Pembrolizumab 2 mg/kg IV Q3W Pembrolizumab 10 mg/kg IV Q3W Docetaxel 75 mg/m ² Q3M
PD-L1 expressing stage III or metastatic NSCLC	KEYNOTE 042, phase III RCT. 1274 pts without EGFR or ALK mutation, PD-L1 TPS>1%, ECOG 0-1. (1:1, pembrolizumab vs. C/T) Ref: Lancet. 2019 May 4;393(10183):1819-1830.	Median f/u: 12.8 months. mOS: 20.0 vs. 12.2 months. * Grade 3-5 TRAEs: 18% vs. 41%.	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W for up to 35 cycles. Platinum-based C/T for 4-6 cycles.
Metastatic non-squamous NSCLC, in combination with premetrexed and platinum C/T	KEYNOTE 189, phase III RCT. 616 pts without EGFR or ALK mutation. (2:1, premetrexed + platinum C/T + pembrolizumab or placebo)	Median f/u: 10.5 months. Estimated OS at 12 months: 69.2% vs. 49.4%. * mPFS: 8.8 vs. 4.9 months. * Grade 3-4 AEs: 67.2% vs. 65.8%	Pemetrexed + Platinum-based C/T + Pembrolizumab 200 mg IV Q3W for 4 cycles. Placebo.

	Ref: N Engl J Med 2018;378:2078-92.		
Metastatic squamous NSCLC in combination with C/T	KEYNOTE 407, phase III RCT. 559 pts. (1:1, pembrolizumab vs. saline) Ref: N Engl J Med 2018;379:2040-51.	Median f/u: 7.8 months mOS: 15.9 vs. 11.3 months. * mPFS: 6.4 vs. 4.8 months. * Grade 3-5 AEs: 69.8% vs. 68.2%. Discontinuation rate due to AEs: 13.3% vs. 6.4%.	Carboplatin + paclitaxel/nab-paclitaxel + Pembrolizumab 200 mg IV Q3W for up to 35 cycles. Saline.
Progressed metastatic SCLC ^a	KEYNOTE 028, multi-cohort. 98 pts with ECOG: 0-1. (87% PD-L1(+)) Ref: J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):1-10	ORR: 12.2% % of DOR > 6 months: 94%. % of DOR > 12 months: 63%. All grade TRAE: 63%.	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W until disease progression.
Metastatic or with unresectable, recurrent HNSCC, in combination with platinum based C/T	KEYNOTE 048, phase III RCT. 882 pts. (1:1:1, Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + C/T vs. cetuximab + C/T) Ref: Lancet. 2019 Nov 23;394(10212):1915-1928	mOS: 11.6 vs. 13.0 vs. 10.7 months. * Grade 3-4 all-causes AE: 55% vs. 85% vs. 83%. AE related death: 8% vs. 12% vs. 10%. Subgroup-CPS >=20: 14.9 vs. 14.7 vs. 10.7 months.	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W Pembrolizumab 200 mg IV Q3W + C/T Cetuximab LD 400 mg/m2, MD 250 mg/m2/week + C/T
PD-L1 expressed metastatic or with unresectable, recurrent HNSCC	KEYNOTE 012, phase Ib trial. 39 pts with ECOG 0-1. Ref: Lancet Oncol. 2016 Jun;17(6):717-726.	Median f/u: 10.8 months. OR: 22% (all partial response) Grade 3-4 AEs: 13%	Pembrolizumab 10 mg/kg IV Q2W
Locally advanced, metastatic urothelial	KEYNOTE 361, phase III RCT.	Median f/u: 31.7 months.	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W + C/T

carcinoma, not eligible for C/T or PD-L1 expressed	374 pts. (1:1:1, pembrolizumab + C/T; pembrolizumab, C/T) Ref: Lancet Oncol. 2017 Nov;18(11):1483-1492.	(Combination vs. C/T) mPFS: 8.3 vs. 7.1 months. * mOS: 17 vs. 14.3 months. * Grade 3-4 AEs: 73% vs. 15% vs. 68%. AE leading to DC: 13% vs. 7% vs. 7%.	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W C/T #C/T: gemcitabine 100 mg/m2 D1&8 + cisplatin 70 mg/m2 or carboplatin AUC5
Locally advanced, metastatic urothelial carcinoma	KEYNOTE 057, phase II study. 101 pts with ECOG: 0-2, histologically confirmed BCG-unresponsive carcinoma. Ref: Lancet Oncol. 2021 Jul;22(7):919-930.	Median f/u: 36.4 months. CR: 39%. Grade 3-4 AEs: 13%.	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W up to 24 months or until disease progression.
Locally advanced or metastatic, PD-L1 expressed gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma	KEYNOTE 059, phase II study. 259 pts progressed after 2 or more prior C/Ts that included a fluoropyrimidine and a platinum doublet, ECOF: 0-1. Ref: JAMA Oncol. 2018 May 10;4(5):e180013.	Median f/u: 5.8 months. ORR: 11.6% Medium response duration: 8.4 months. Grade 3-5 AEs: 17.8%. DC due to AEs: 0.8%.	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W up until disease progression.
Locally advanced or metastatic, PD-L1 expressed squamous cell carcinoma of esophagus.	KEYNOTE 181, phase III RCT. 628 pts. (1:1, pembrolizumab vs. C/T, paclitaxel or docetaxel or irinotecan) Ref: J Clin Oncol. 2020 Dec 10;38(35):4138-4148.	Median f/u: 16 months. 12-months OS in PD-L1 CPS $\geq$ 10: 43% vs. 20%. * mOS: 8.2 vs. 7.1 months. * Grade 3-5 TRAEs: 18.2% vs. 40.9%.	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W up to 2 years. C/T.

		Subgroup: HR in Asia pts: 0.64 (0.46-0.90)	
Recurrent or metastatic, PD-L1 expressed cervical cancer ^a	Cohort E of KEYNOTE 158, phase II trial. 98 pts with cervical cancer. Ref: J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):1-10.	Median f/u: 11.7 months. In pts with PD-L1 CPS ≥ 1: ORR: 14.3% DoR up to 6 months: 91%. DC due to AEs: 8%.	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W up to 2 years or until disease progression.
Sorafenib-treated hepatocellular carcinoma. ^a	KEYNOTE 413, phase III trial. 169 pts. (2:1 pembrolizumab + BSC vs. placebo + BSC) ECOG: 0-1. Child-Pugh: A. Ref: J Clin Oncol. 2020 Jan 20;38(3):193-202.	Median f/u: 13.8 months. mOS: 13.9 vs. 10.6 months. * mPFS: 3.0 vs. 2.8 months. * Grade 3-5 AEs: 52.7% vs. 46.3%. Subgroup: HR in Asian without Japan: 0.59 (0.37-0.95)	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W up to 2 years or until disease progression Placebo.
Recurrent locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma.	KEYNOTE 017, phase II trial. 50 pts. Ref: N Engl J Med. 2016 Jun 30;374(26):2542-52.	Median f/u: 31.8 months. ORR: 58%. mPFS: 16.8 months 3-year OS: 59.4%.	Pembrolizumab 2 mg/kg Q3W for up to 2 years.
Advanced renal cell carcinoma, in combination with axitinib	KEYNOTE 426, phase III RCT. 861 pts. (1:1, pembrolizumab + axitinib vs. sunitinib) Ref: N Engl J Med. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127.	Median f/u: 12.8 months. OS: 89.9% vs. 78.2%. * mPFS: 15.1 vs. 11.1 months. * ORR: 59.3% vs. 35.7%. * Grade 3-5 AEs: 75.8% vs. 70.6%.	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W + axitinib 5 mg PO BID. Sunitinib 50 mg QD for first 4 weeks of each 6-week cycle.
Progressed endometrial	KEYNOTE 146, phase II trial.	Median f/u: 13.3 months.	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W +

carcinoma, in combination with lenvatinib (accelerated approval) ^a	54 pts with ECOG: 0-1. (pembrolizumab + lenvatinib) Ref: Lancet Oncol. 2019 May;20(5):711-718.	ORR: 39.6%. Grade 3-5 TRAEs: 30%. (hypertension, fatigue, diarrhea) DC due to TRAEs: 9%.	lenvatinib 20 mg PO QD.
Microsatellite instability-high (MSI-H) cancer which have progressed following prior treatment or Advanced colon rectal cancer.	KEYNOTE-177, phase 3 307 pts with metastatic MSI-H-dMMR colorectal cancer (1:1, pembrolizumab vs. C/T) Ref: N Engl J Med 2020; 383:2207-2218	Median f/u: 32.4 months mPFS: 16.5 vs. 8.2 months; Restricted mean survival after 24 months of f/u: 13.7 months vs. 10.8 months. An overall response (CR or PR response), 43.8% vs. 33.1%. Grade 3-5 TRAEs: 22% vs. 66%	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W C/T (5FU-based therapy with or without bevacizumab or cetuximab) Q2W.
Refractory Classical Hodgkin lymphoma	KEYNOTE 087, phase III RCT. 210 pts with ECOG 0-1. Ref: Blood. 2019 Oct 3;134(14):1144-1153..	Median f/u: 27.6 month. ORR: 71.9% CRR: 27.6% PR: 44.3% Median DoR: 16.5 months. All grade AEs: 72.9%. Grade 3-4 AEs: 12.0%.	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W up to 2 years or until progression.
Refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma ^a	KEYNOTE 170, phase II trial. 53 pts with ECOG: 0-1. Ref: J Clin Oncol. 2019 Dec 1;37(34):3291-3299.	Median f/u: 5 months. Overall Response: 85%. AEs: 24%. 9p24 gene abnormality was associated with PD-L1 expression.	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W.

AEs: adverse events; BSC: best supportive care; C/T: chemotherapy; CR: complete response; DC:

Disease control; DOR duration of response; ECOG: Eastern cooperative oncology group performance status; f/u: following-up period; HNSCC: head and neck squamous cell cancer; HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; HR: hazard ratio; MDR: The median duration of response; mOS: median Survival; mPFS: medium progression free survival; NSCLC: non-small cell lung cancer; ORR: Objective response rate; OS: overall survival; PD-L1: programmed death-ligand 1; RFS: recurrence-free survival; RCT: randomized controlled trial; SCLC: small cell lung cancer; TRAEs: treatment-related adverse events. “*” symbolizes statistically significant.

作用機轉

癌症免疫療法藥物。作用於免疫檢查點，阻斷腫瘤細胞對 T 淋巴細胞的抑制作用，引發 T 細胞的活化與增生，藉由強烈的免疫反應，進而抑制或殺死腫瘤。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：微致吐風險（低於 10%的病人會發生嘔吐）
- 抑制血球生長程度：貧血(14-55%，較嚴重者：2-8%)、白血球減少(40%)

注意事項及常見副作用

- 藥物輸注相關反應：以發燒、冷顫較常見，還包括了疼痛、暈眩、呼吸困難、低血壓、皮疹、無力，罕見地可能會發生過敏反應、支氣管痙攣、血管水腫。在給藥前，醫師會給予止痛退燒藥物與抗過敏藥物預防。如有任何不舒服，請馬上通知醫護人員。通常只要放慢輸注速度，或加上抗過敏藥物，就可緩解以上的副作用。
- 最常見副作用(>20%)為：疲累、肌肉骨骼疼痛、食慾下降、腹瀉、搔癢、紅疹、噁心、咳嗽、呼吸困難及禿頭。
- 其他各系統副作用如下：
 1. 心臟血管副作用: 周邊水腫 (10-17%)
 2. 中樞神經副作用: 頭痛 (16%), 失眠 (14%), 暈眩(11%), 局部癲癇 (<1%)
 3. 皮膚系統副作用: 搔癢 (12-28%), 紅疹 (18-24%), 白斑 (11%), 蜂窩性組織炎 (≥2%), 紅皮病(<1%)
 4. 代謝及內分泌副作用: 高血糖 (40-48%), 低血鈉 (35-38 %), 低白蛋白 (32-37%), 高三酸甘油酯血症 (23-33%), 低血鈣 (21-24%); 甲狀腺機能低下 (6.9-8%), 甲狀腺機能亢進 (1.8-3.3%), 腎上腺機能不全 (<1%), 腦下垂體炎 (0.2-0.8%)
 5. 腸胃道副作用: 噁心 (18-22%), 食慾減低 (20-25%), 便秘 (15-21%), 腹瀉 (15-20%),

- 嘔吐 (12-16%), 腹痛 (12%), 結腸炎 (<2%),
6. 血液副作用: 溶血性貧血 (<1%)
 7. 肝臟副作用: 肝指數上升 (20- 24%)
 8. 骨骼肌肉: 關節痛 (15-20%), 肌肉痛 (14-18%), 背痛 (10-12%), 關節炎 (<1%), 重症肌無力 (<1%), 肌炎 (<1%), 橫紋肌溶解症 (<1%)
 9. 呼吸系統: 咳嗽 (18-29%), 呼吸困難 (18%-23%), 上呼吸道感染 (11%), 肺炎 (2-3.5%)
 10. 眼: 視神經炎 (<1%), 葡萄膜炎 (<1%)
 11. 腎臟: 腎衰竭 ($\geq 2\%$), 腎炎 (<1%)
 12. 其他: 疲倦 (44-47%), 發燒 (11%), 發寒 (14%), 敗血症 ($\leq 10\%$), 胰臟炎 (<1%)

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 腎功能調整：不需依腎功能調整劑量。
- 肝功能不全：不需依腎功能調整劑量。
- 依據副作用調整：按照不良反應的嚴重程度進行調整。(見下表-不良反應有關的處理)

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 副作用發生率：Pembrolizumab 的不良反應型態與 nivolumab 相似，且無論是哪一類免疫相關不良反應，其發生率、起始時間及持續時間皆十分相近。單獨使用 pembrolizumab 發生治療相關不良反應的比率為 62-73%，grade 3 以上不良反應的比率為 10-18%，而因不良反應需停藥的病人約佔 8-20%。
- 副作用起始時間(time to onset)：於開始用藥數週至數月後，但依然有停藥後一年依然產生副作用之案例。因此停藥後仍需追蹤副作用。
- 免疫相關的肺炎: 使用 pembrolizumab 的病人曾發生嚴重的肺炎，甚至有死亡案例。肺炎的發生率為 3.4%，3-5 級肺炎之發生率為 1.3%，而先前經胸腔放射線治療

之病人，更容易發生此類肺炎。起始時間的中位數為 3.3 個月，持續時間的中位數為 1.5 個月，少數有第一天就發生之案例。1.3%的病人需因免疫相關的肺炎而永久停藥，51-59%病人能順利緩解肺炎並停用類固醇。3.7%的病人停藥後再次使用 pembrolizumab 會復發肺炎。

副作用	處理
中度，2 級肺炎。	■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇，並於 4-6 週緩慢減量，至停用類固醇後才可重新給 pembrolizumab。
■ 重度，3-4 級肺炎：症狀嚴重無法自我照護，且須使用氧氣治療。 ■ 反覆性 2 級肺炎。	■ 永遠停用 pembrolizumab。 ■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇，並於至少大於 6 週後緩慢減量，觀察肺炎是否復發。 ■ 若使用高劑量類固醇 2 天後，症狀與影像依然沒有改善，需考慮給予其他免疫抑制劑，如 infliximab、MMF 或 cyclophosphamide 等。

* MMF: mycophenolate mofetil.

- 腸胃道副作用: 發生率較 CTLA-4 單株抗體來的低，僅 1.7%，而 grade 3-4 的結腸炎僅 1.2%。平均需用藥 3.5 個月後出現症狀，並持續約 1.3 個月。常見的腸胃症狀包括腹瀉、噁心嘔吐與腹痛。0.5%的病人因結腸炎而永久停藥，1%的病人需暫時停用。69%病人需接受高劑量類固醇治療，其中 85%於治療後痊癒，平均需花 7 天的時間。

副作用與表現	處理
■ 中重度，2-3 級腹瀉或結腸炎。 ■ 表現：腹痛、腹瀉、便血或糞便黏稠。	■ 需暫停使用 pembrolizumab，直到不良反應降至 0-1 級。 ■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇，並於至少 5 天緩慢減量。若無效或症狀惡化，需考慮提升類固醇至相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的劑量。
致命性，4 級腹瀉或結腸炎。	■ 永久停用 pembrolizumab。 ■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇，並於至少 5 天緩慢減量。若無效或症狀惡化，需考慮提升類固醇至相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的劑量。

➤ 免疫相關肝炎或肝毒性:

發生率為 0.7%，3-4 級以上發生率則為 0.5%。約 1.3 個月出現症狀，並維持 1.8 個月。68% 病人需接受類固醇治療，平均需治療 5 天，其中 79% 病人經治療而痊癒。若病人有並用 axitinib，則 3-4 級肝炎發生率會上升至 13-20%。2 級以上肝炎經類固醇治療後 94% 能達到緩解。

癌症	副作用與表現	處理
HCC	■ AST or ALT 為正常上限值的 5 倍以上。 ■ 或原先 T-bil 正常，用藥後上升超過 2.0 mg/dL，或 T-bil 大於 3.0 mg/dL。	■ 暫停用藥，直到不良反應恢復至 0-1 級。 ■ 給予相當於 0.5-1 mg/kg/day prednisone 的類固醇。
	■ AST or ALT 為正常上限值的 10 倍以上。 ■ 或 Child-Pugh score 大於等於 9。 ■ 因肝門靜脈高壓而導致之腸胃道出血或有新出現之腹水症狀。	■ 考慮暫停或永久停用 pembrolizumab。 ■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇。
非 HCC	■ AST or ALT 為正常上限值的 3-5 倍。 ■ 或原先 T-bil 為正常上限值的 1.5-3 倍。	■ 暫停用藥，直到不良反應恢復至 0-1 級。 ■ 給予相當於 0.5-1 mg/kg/day prednisone 的類固醇。
	■ AST or ALT 為正常上限值的 5 倍以上。 ■ 或原先 T-bil 為正常上限值的 3 倍以上。	■ 考慮暫停或永久停用 pembrolizumab。 ■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇。

* AST: aspartate aminotransferase ; ALT: alanine aminotransferase ; HCC: hepatocellular carcinoma; T-bil: total bilirubin; ULN: upper normal limit.

➤ 內分泌系統異常：

- 腎上腺機能異常：發生率為 0.8%，約用藥開始後平均 5.3 個月發生，少於 0.1% 的病人會因為此副作用而永久停藥。
- 腦下垂腺炎：發生率為 0.6%，中位發生時間為 3.7 個月，約持續 4.7 個月，

0.1%的病人需要永久停藥。

- 甲狀腺功能低下或甲狀腺炎: 發生率 8.5%，中位發生時間為 3.5 個月。頭頸癌病人發生率較高，為 16%。
而 3.7%病人會有甲狀腺功能亢進之副作用，中位發生時間為 1.4 個月。
- 第一型糖尿病：發生率 0.2%。

副作用與表現	處理
2、3 級腦垂腺炎	■ 暫停用藥，直到不良反應降至 0-1 級。 ■ 給予適量之類固醇，並緩慢減量。考慮並用荷爾蒙替代療法。
4 級腦垂腺炎	■ 考慮暫停用藥或永久停用 pembrolizumab。 ■ 給予適量之類固醇，並緩慢減量。考慮並用荷爾蒙替代療法。
2、3 級腎上腺機能不全	■ 暫停用藥，直到不良反應降至 0-1 級。
4 級腎上腺機能不全： 需做緊急處置否則可能致命。	■ 永久停用 pembrolizumab。 ■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇，並於至少 5 天緩慢減量。若無效或症狀惡化，需考慮提升類固醇至相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的劑量。
甲狀腺機能亢進	■ 可考慮使用抗甲狀腺藥物。
甲狀腺機能低下	■ 使用 levothyroxine，若較嚴重可考慮使用類固醇。
第一型糖尿病 嚴重高血糖，需住院使用胰島素控制	■ 暫停用藥，直到不良反應降至 0-1 級。 ■ 使用胰島素控制血糖。
第一型糖尿病 高血糖急症，需做緊急處置	■ 永久停藥。 ■ 若發生糖尿病酮酸血症，給予輸液並校正離子異常，需維持鉀離子於 4-5 mEq/L，並密集監測。 ■ 胰島素給予 loading 0.1 U/kg，並接續 0.1 U/kg/hr 持續輸注。(Ref: Diabetes Care 2009 Jul ; 32(7): 1335-1343.)

- 免疫相關的腎炎與腎功能失常: 發生率較 nivolumab 低，為 0.3%，平均約開始用藥後 5.1 個月產生。0.1%病人發生後永久停藥。使用類固醇後約 56%的病人能完全緩解。

副作用與表現	處理
2、3 級腎上腺機能不全	■ 需暫停使用 pembrolizumab，直到不良反應降至 0-1 級。 ■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇，並緩慢減量。若無效或症狀惡化，需考慮提升類固醇至相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的劑量。
4 級腎上腺機能不全	■ 永久停藥。 ■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇。

- 免疫相關皮膚毒性：相關皮膚毒性包括紅疹、Stevens-Johnson syndrome (SJS)、及 toxic epidermal necrolysis (TEN)、exfoliative dermatitis。
預防方式包括：作足防曬措施、避免接觸皮膚刺激性物質、可使用適當之保濕乳液保養表皮。

副作用與表現	處理
3 級紅疹(體表面積 >30%) 懷疑 SJS 或 TENS	■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇，並緩慢減量。 ■ 暫停用藥，直到不良反應恢復到 0-1 級。
4 級紅疹(有危及生命的併發症如嚴重皮膚感染) 確診任一等級 SJS or TENS	■ 給予相當於 1-2 mg/kg/day prednisone 的類固醇，並緩慢減量。 ■ 永久停藥。

- 免疫相關之其他不良反應：其他的免疫相關不良反應發生率小於 1%，如葡萄膜炎、關節炎、肌炎、靜脈炎、胰臟炎或溶血性貧血等。

副作用與表現	處理
2-3 級免疫相關不良反應	■ 暫停用藥，直到不良反應降至 0-1 級。 ■ 給予適量之類固醇，並於症狀緩解後緩慢減量。
3-4 級免疫相關不良反應	■ 永久停藥。 ■ 給予適量之類固醇，並於症狀緩解後緩慢減量。

註：Encephalitis 於 CTCAE 5.0 中並沒有明確定義分級

- 輸注反應：三級以上輸注反應發生率為 0.6%。

副作用與表現	處理
1-2 級輸注反應。 2 級需調整輸注速率，並需症狀治療藥物來達到緩解。	■ 降低輸注速率。 ■ 給予全身性藥物如 antihistamine 或 NSAIDs、麻醉藥品、輸液。
3-4 級輸注反應： 給予症狀治療或停止輸注後仍無法緩解，或在緩解後反覆復發。	■ 永久停藥。 ■ 持續給予症狀治療藥物。

- 胚胎毒性：在動物實驗中，給予胚胎器官發育期中的動物 pembrolizumab，會導致流產以及嬰兒提早死亡。
建議接受 pembrolizumab 治療的女性，若有受孕可能，需嚴格執行避孕直到停藥後 4 個月。
- 多發性骨髓瘤(multiple myeloma)：一篇隨機性分派試驗顯示，pembrolizumab 若並用 thalidomide analogue 及 dexamethasone 會增加死亡率。不建議使用 pembrolizumab 並用以上兩藥物於多發性骨髓瘤病人。
- 異體幹細胞移植後病人：移植物對抗宿主疾病(graft versus host disease, GvHD)在 cHL 的病人中發生率為 26%，9%病人發生急性 GvHD，以及使用高劑量類固醇的虛弱反應及副作用。

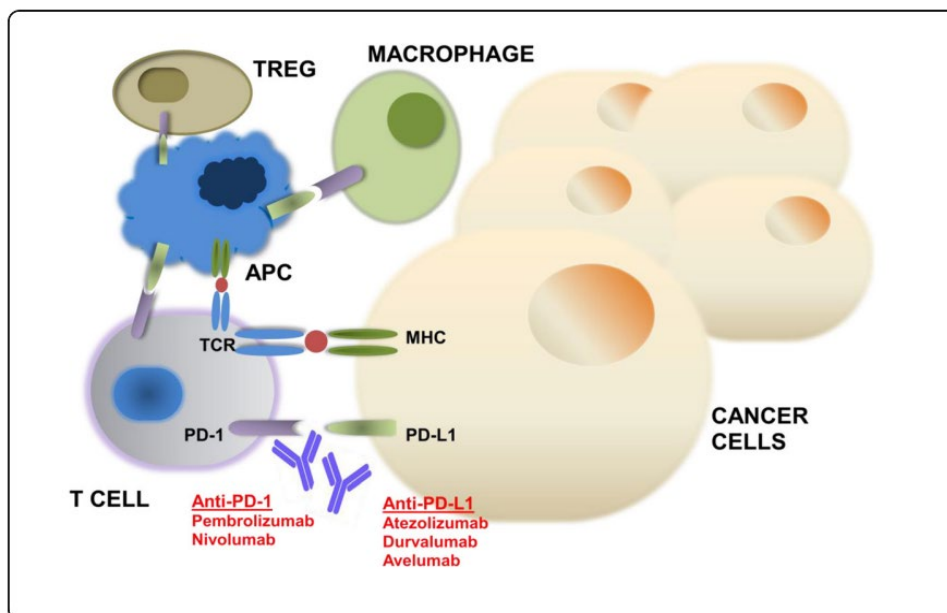
藥物交互作用

- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。
- Axitinib：並用會增加免疫相關肝炎之發生率。(Risk: C，監測肝功能)
- Corticosteroids：並用會抑制 T 淋巴球的活化，進而降低免疫療法 pembrolizumab 之藥效。若並用大於 10 mg prednisolone 之等效劑量，將會增加使用免疫療法之死亡率。(Risk: D，需調整劑量)
- Desmopressin：並用可能增加低血鈉的風險。(Risk: C，監測血鈉)
- Thalidomide analogues：並用會增加 thalidomide 之毒性。(Risk: X，避免並用)

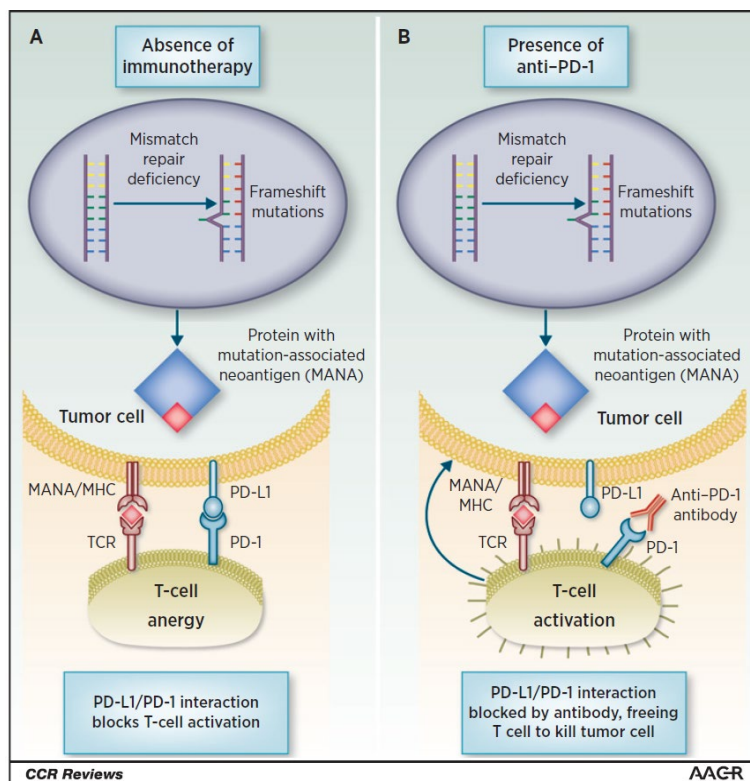
臨床監測項目

- 監控醫囑遵從性。
- 監測免疫相關毒性之表現，如皮膚紅疹搔癢、腸胃道異常腹瀉或結腸炎等。
- 以下檢驗皆需於用藥前測量基準值(baseline level)。肝功能(AST、ALT、Total bilirubin)、腎功能(serum creatinine)、甲狀腺功能(free T4)、血糖(random glucose)
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

機轉



- B 細胞、T 細胞及巨噬細胞等免疫細胞上皆有 programmed cell death 1 (PD-1)的表現，若接上 programmed death ligand 1 或 B7 family of ligands 會抑制 T 細胞的活化與分化訊息。特定的腫瘤細胞會透過這種蛋白來躲避免疫偵查，並持續增長。
- 抗 PD-1 的單株抗體則能阻斷這項抑制訊號，使 T 細胞抗腫瘤細胞的功能恢復正常，而達到抗癌的效果。



- Mismatch repair deficiency (MSI-H) or mismatch repair deficiency (dMMR): dMMR 代表負責 DNA 不對稱修復功能之基因，若這段基因有缺陷會造成 DNA 上的微小衛星體更不穩定(MSI-H)，將導致 DNA 複製或轉錄上的異常，使非正常之蛋白質大量表現。在這類性質之腫瘤細胞上就會表現更多抗原，使癌細胞的對免疫療法更敏感。

Ref: J Immunother Cancer. 2018 Jan 23; 6(1):8. & Clin Cancer Res. 2016 Feb 15;22(4):813-20.

Reference:

1. Product Information: KEYTRUDA intravenous injection, pembrolizumab intravenous injection. (Available online at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125514s066lbl.pdf accessed on December 21, 2021).
2. Centanni M, Moes DJAR, Trocóniz IF, Ciccolini J, van Hasselt JGC. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Immune Checkpoint Inhibitors. Clin Pharmacokinet. 2019;58(7):835-857. doi:10.1007/s40262-019-00748-2.

3. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521-2532. doi:10.1056/NEJMoa1503093.
4. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1789-1801. doi:10.1056/NEJMoa1802357.
5. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-2092. doi:10.1056/NEJMoa1801005.
6. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-2051. doi:10.1056/NEJMoa1810865.
7. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819-1830. doi:10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
8. Herbst RS, Baas P, Kim DW, 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(10027):1540-1550. doi:10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
9. Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):717-726. doi:10.1016/S1470-2045(16)00175-3.
10. Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood*. 2019;134(14):1144-1153. doi:10.1182/blood.2019000324.
11. Armand P, Rodig S, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(34):3291-3299. doi:10.1200/JCO.19.01389.
12. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1483-1492. doi:10.1016/S1470-2045(17)30616-2.
13. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2021 Aug;22(8):e347]. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):919-930. doi:10.1016/S1470-2045(21)00147-9.
14. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial [published correction appears in *JAMA Oncol*. 2019 Apr 1;5(4):579]. *JAMA Oncol*. 2018;4(5):e180013. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0013.

15. Kojima T, Shah MA, Muro K, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(35):4138-4148. doi:10.1200/JCO.20.01888.
16. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1-10. doi:10.1200/JCO.19.02105.
17. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):193-202. doi:10.1200/JCO.19.01307.
18. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1116-1127. doi:10.1056/NEJMoa1816714.
19. Makker V, Rasco D, Vogelzang NJ, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):711-718. doi:10.1016/S1470-2045(19)30020-8.
20. Fucà, G.; Galli, G.; et al. Modulation of peripheral blood immune cells by early use of steroids and its association with clinical outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open* 2019, 4, e000457.
21. Gong J, Chehrazi-Raffle A, Reddi S, Salgia R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):8. Published 2018 Jan 23. doi:10.1186/s40425-018-0316-z.
22. Dudley JC, Lin MT, Le DT, Eshleman JR. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res*. 2016;22(4):813-820. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-1678.

藥師小叮嚀

1. 用藥方式：Pembrolizumab 以靜脈點滴方式給藥。常規劑量為每 3 週 200 毫克（或每 6 週 400 毫克），每次點滴時間約 30 分鐘。治療需在醫院日治療中心由專業護理人員進行，**病人無法自行在家中注射**。請依約定療程按時回院，切勿自行中斷或延後療程。如因任何原因無法按時回診，應提前通知醫療團隊，以便調整治療計畫。治療過程中，醫護人員會監測您的生命徵象，如有任何不適（例如發冷、胸悶），請立即告知現場護理師。Pembrolizumab 可能的副作用已在治療開始前向您說明。大多數副作用是輕微且可控的，但某些免疫系統相關的副作用需要及早處理。因此，**請您每天留意自身狀況**：
 - 體溫：每天測量體溫一次。如出現 38°C 以上發燒且無明顯感染症狀（如沒有感冒），請告知醫師。
 - 排便：留意腹瀉情形。如果持續腹瀉（一天超過 3 次稀水便）或糞便帶血絲，請立即聯絡醫療團隊，不要自行一直服用止瀉藥掩蓋症狀。
 - 呼吸：若感到新出現的呼吸急促、胸痛、乾咳加劇，請盡快就醫評估肺部狀況。
 - 皮膚：每天觀察皮膚有無新出疹子或明顯惡化的紅疹、起水泡等。如皮疹範圍廣或有黏膜受累（如口腔潰瘍劇烈疼痛），需要就醫。
 - 飲食與尿量：食慾是否明顯下降？是否出現極度口渴、多飲多尿的現象？後者可能是血糖升高的表現，需要檢查是否出現糖尿病。
 - 精神和神經：若出現明顯的疲倦無力（非一般可解釋的疲勞）、情緒低落、頭痛或視力改變，亦應反映給醫師。這些可能是內分泌功能改變或神經發炎的早期跡象。
2. 如何預防或減輕副作用：
 - 皮膚照護：治療期間皮膚可能較乾癢，建議使用溫和的肥皂和潤膚乳保濕，避免太熱的水洗澡和過度日曬。如有輕微皮疹可在醫師指導下使用抗組織胺或低效類固醇藥膏紓緩。

- 腸胃保健：均衡飲食，少量多餐。如有輕度噁心，可在餐前半小時服用止吐藥。若出現腹瀉，暫時避免高纖維及乳製品飲食，多補充電解質水分。醫師可能開立口服止瀉藥（如 loperamide）給輕度腹瀉時使用，但若腹瀉嚴重請依前述立即就醫，不要只靠止瀉藥硬撐。
 - 充分休息：疲倦感常見，保證夜間良好睡眠並根據體力調整日常活動。適度運動有助提升精力，但避免過度勞累。
 - 口腔照護：定期以生理食鹽水漱口，保持口腔清潔，可預防口腔潰瘍或感染。
 - 情緒支持：治療期間情緒起伏屬正常現象，如有焦慮、抑鬱，及早和醫護人員討論，必要時尋求心理師或支持團體幫助。
3. 懷孕與生育：在使用 Pembrolizumab 治療期間及最後一劑後至少 4 個月內，務必採取可靠的避孕措施。
 4. 本藥可能對胎兒造成傷害，因此無論男性或女性患者，治療期間都應避免讓伴侶懷孕。女性患者如在治療中發現自己懷孕，請立即通知醫師；男性患者在治療期間及結束後 4 個月內也應使用安全套等避孕，以免藥物通過精液影響胎兒。哺乳方面，由於藥物可能透過乳汁分泌並影響嬰兒，建議在治療期間和末次給藥後 4 個月內避免哺乳。在考慮生育計畫時，請務必和醫療團隊討論，他們會根據您的病情給出建議。
 5. 飲食與生活習慣：一般飲食無須特別改變，可維持均衡高蛋白高熱量飲食以支持身體對抗腫瘤和恢復組織。但請避免生食或未經充分煮熟的食物（如生魚片、生雞蛋），因為如果在治療過程中需要使用類固醇，可能會暫時降低免疫力，增加感染風險。治療期間儘量不飲酒或僅適量，以減輕肝臟負擔。保持良好生活習慣，包含戒菸（吸菸會增加肺部感染和肺炎風險）及避免過度熬夜。適度運動可促進食慾和身心健康，但以不感到過度疲累為度。
 6. 藥物交互與自身用藥：除了醫師處方的藥物外，請向醫師報告您正在服用的所有其他藥品或保健食品，包括中草藥、成藥、營養補充劑等。某些中草藥（如

靈芝、冬蟲夏草等) 聲稱可增強免疫，但可能干擾免疫治療作用或使副作用評估複雜化，建議治療期間避免使用。不要自行服用類固醇止癢藥膏或購買消炎藥來處理症狀，除非得到醫師建議，因為這可能掩蓋真正的免疫副作用。若需額外使用其他藥物（例如因其他疾病需要用藥），請務必告知主治醫師，以便他評估是否會影響 Pembrolizumab 療效或安全性。

7. 治療期間定期監測：

- 甲狀腺功能：每 4-6 週檢驗 TSH，必要時加測游離 T4。PD-1 抑制劑常在治療第 6-12 週開始出現甲狀腺功能異常。如 TSH 偏離正常（升高提示甲低，降低提示甲亢），需追蹤確認並適時介入（如甲低則補充甲狀腺素，甲亢則可暫不處理或用抗甲狀腺藥視情況）。
- 肝功能：每 3 週（每次給藥）或至多每 6 週抽血檢查 AST、ALT、總膽紅素。若有上升趨勢，應增加監測頻率。一旦超過正常上限 3 倍以上，按不良反應處理流程執行（詳見注意事項）。
- 腎功能：每次給藥前評估 BUN、血清肌酐和尿常規。特別注意肌酐的變化速率，如逐漸上升應考慮免疫性腎炎可能。對高危如基礎腎功能不全者，可每療程測 eGFR 或肌酐清除率估算。
- 血糖：每隔幾週測空腹血糖或 HbA1c。如患者突然出現多尿、極度口渴、體重驟降等症狀，需立即測血糖和酮體以排除 1 型糖尿病。雖發生率低，但由於可能發生酮酸中毒，需高度戒備。
- 腎上腺和垂體功能：由於垂體炎可能導致皮質醇缺乏，可在治療第 8-12 週左右檢測清晨皮質醇或 ACTH 刺激試驗，尤其是患者出現持續疲憊、低血壓、低血鈉等提示腎上腺功能低下的表現時。
- 血液常規：每 3-6 週檢查全血球計數。儘管 Pembrolizumab 本身不太造成骨髓抑制，合併化療者仍需嚴密監控。留意是否出現新發貧血或明顯白血球、血小板計數下降，若有則尋找其他原因或考慮免疫相關血液病變的可能。

- 症狀監測與體格檢查：每次就診詢問有無咳嗽、胸痛、呼吸急促（肺炎徵兆）；腹痛、腹瀉（腸炎徵兆）；皮疹、黏膜病變（皮膚不良反應）；頭痛、視覺改變（中樞神經或垂體炎）；肌力變化（重症肌無力）等症狀。每次應測量生命體徵，包括體溫（監測發熱可能）、血壓（低血壓可能提示腎上腺功能不全）、體重（劇烈變化提示內分泌或胃腸毒性）。
 - 影像學評估：依腫瘤類型每 2-3 個療程（約每 9-12 週）進行影像學檢查（如 CT、MRI）以評估腫瘤反應或是否有新的病灶。需注意免疫治療特殊現象——影像學上可能先出現假性腫瘤增大（pseudo-progression）後才縮小，故臨床評估需結合患者整體狀態，不可僅憑一次影像增大即停藥。
 - 對於因免疫副作用停藥的患者，相關專科（如內分泌科、胸腔科、腸胃科）應繼續隨訪其器官功能的恢復情況。必要時持續激素替代治療並定期調整劑量。
8. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要處理(調整藥物劑量與臨床處理)或住院接受治療。
9. 定期追蹤與溝通：務必按照醫囑進行各項定期檢查（血液檢查、影像檢查等）。
不要自行解讀影像結果或血液報告而驚慌：免疫治療評估有其特殊性，例如腫瘤可能在治療早期影像看似增大，實則是免疫細胞浸潤所致，而非疾病惡化。這些需由醫師綜合判斷。每次門診看診時，請如實向醫師反映您的身體感受和任何困擾。您也可以準備一個筆記本，記錄每天的體溫、症狀、用藥情況，以及想問醫師的問題，以便在門診時討論。
10. 緊急狀況處理：攜帶或佩戴您的病歷卡（寫明您正在接受 Pembrolizumab 免疫治療）。萬一您因突發情況（如嚴重不適或交通意外）被送至急診，急診醫師能夠迅速知道您正在接受免疫治療並考慮相關因素。在非我院就醫時，請主動告知當地醫師您使用 Pembrolizumab 及最後給藥時間，以利於診治判斷。若出現以下危急情況應立即就醫或撥打急救電話：嚴重呼吸困難無法平臥、意識改變或極度虛弱無法行走、高燒超過 39°C 合併寒顫、持續嘔吐無法進食超過 24 小時或任何您直覺上認為「不對勁」的情況。