

1011-HERC-02

賀癌平[®] 凍晶注射劑 150毫克
凍晶注射劑 440毫克

Herceptin[®] Vial 150 mg
Vial 440 mg

Trastuzumab

警語：心肌病變、輸注反應及肺毒性

心肌病變

Herceptin可能會導致無臨床症狀及有臨床症狀之心衰竭（臨床表徵為鬱血性心衰竭及左心室射出分率<LVEF>降低）。在接受Herceptin併用含有anthracycline化學療法的病患，其左心室功能不全的發生率及嚴重程度最高。

在以Herceptin治療前及期間應對所有病患評估左心室功能。在有臨床左心室功能顯著降低的情況下，接受輔助治療的病患應停止Herceptin之治療，對轉移性乳癌病患則應慎重考慮停止Herceptin之治療。

輸注反應、肺毒性

使用 Herceptin 可能會導致嚴重輸注反應及肺毒性。曾有致死性輸注反應的報告。在大部分的病例中，其症狀會在 Herceptin 輸注期間或輸注後 24 小時內發生。對於發生呼吸困難或臨床顯著低血壓的病患應中斷 Herceptin 的輸注，並監測病患直到其徵兆和症狀完全解除為止。出現急性過敏反應、血管性水腫、間質性肺炎或急性呼吸窘迫症候群之輸注反應實應停止使用 Herceptin。

1. 適應症

Herceptin 應使用於下列 HER2 過度表現或 HER2 基因 amplification 之早期乳癌、轉移性乳癌患者

說明：

1. 早期乳癌(EBC)

- (1) 經外科手術、化學療法(術前或術後)之輔助療法。
- (2) 以 doxorubicin 與 cyclophosphamide 治療，再合併 paclitaxel 或 docetaxel 之輔助療法。
- (3) 與 docetaxel 及 carboplatin 併用之輔助療法。

2. 轉移性乳癌(MBC)：

- (1) 單獨使用於曾接受過一次（含）以上化學療法之轉移性乳癌；除非患者不適合使用 anthracycline 或 taxane，否則先前之化學治療應至少包括 anthracycline 或 taxane。使用於荷爾蒙療法失敗之荷爾蒙受體陽性之患者，除非患者不適用荷爾蒙療法。
- (2) 與 paclitaxel 或 docetaxel 併用於未曾接受過化學療法之轉移性乳癌。
- (3) 與芳香環酶抑制劑併用於荷爾蒙受體陽性之轉移性乳癌。

3. 轉移性胃癌(MGC)

Herceptin 合併 capecitabine(或 5-fluorouracil)及 cisplatin 適用於未曾接受過化學治療之 HER2 過度表現(IHC2+/FISH+或 IHC3+)轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)的治療。

說明：HER2 過度表現(必須以精確且經驗證過的方法進行檢驗)之定義為(1)IHC 分析法 2+ 並以 FISH 分析法(+)確認 HER2 基因放大，或是(2)IHC 分析法 3+。

2. 用法用量

開始Herceptin治療前，必須先做HER2檢測。

Herceptin須採靜脈輸注方式給藥。

不要以靜脈推注(intravenous push or bolus)的方式給藥。

每週療程：

起始劑量：Herceptin的建議起始劑量為4毫克/公斤體重，靜脈輸注90分鐘。必須觀察病人是否有發燒和冷顫或其他與輸注有關的症狀。中斷輸注對於這些症狀的控制可能有助益。當症狀減輕後，可以繼續未完成的輸注。

劑量：Herceptin的每週建議劑量為2毫克/公斤體重，若病人對先前劑量的耐受力佳，劑量可輸注30分鐘即可。必須觀察病人是否有發燒和冷顫或其他與輸注有關的症狀。

每三週一次療程：

起始劑量為 8 毫克/公斤體重，3 週後再投予 6 毫克/公斤體重的劑量，然後每隔 3 週重複投予 6 毫克/公斤體重的劑量，投予方式為以 90 分鐘左右的時間靜脈輸注投予。若病人對先前劑量的耐受力佳，持續劑量可以 30 分鐘輸注即可。

治療持續時間

在臨床試驗中，轉移性乳癌的或轉移性胃癌病患是以 Herceptin持續治療直到出現疾病惡化(disease progression)為止。

早期乳癌患者應持續治療 1 年，或直到出現疾病復發的現象為止。

遺漏之劑量

如果患者錯過一劑 Herceptin，但時間未超過一週，則應盡快投予平常維持劑量的 Herceptin（每週療程：2 毫克/公斤體重；每三週一次療程：6 毫克/公斤體重），不要等到

下一個計劃週期。然後再依原先的時程投予後續的 Herceptin 維持劑量（每週療程：2 毫克/公斤；每三週一次療程：6 毫克/公斤）。

如果患者錯過一劑 Herceptin，且時間超過一週以上，則應重新投予起始劑量的 Herceptin，以 90 分鐘左右的時間輸注（每週療程：4 毫克/公斤；每三週一次療程：8 毫克/公斤）。然後再依原先的時程投予後續的 Herceptin 維持劑量(每週療程：2 毫克/公斤；每三週一次療程：6 毫克/公斤)。

劑量之降低

在臨床試驗中未曾降低 Herceptin 的劑量。發生由化療引起的可逆性骨髓免疫抑制症狀期間時，病人仍可繼續使用 Herceptin，但在這段時間要小心地監測病人因嗜中性白血球減少所引起的併發症。應遵守化療藥品劑量之降低或暫停之建議。

劑量調整

輸注反應

[參見警語及注意事項(4.2)]

- 發生輕度或中度輸注反應時，降低輸注速率；
- 病患發生呼吸困難或臨床上明顯之低血壓現象時，中斷輸注；
- 發生嚴重或具生命威脅性輸注反應時，應停止使用 Herceptin。

心肌病變

[參見警語及注意事項(4.1)]

在開始使用 Herceptin 前，及治療期間定期評估左心室射出分率（LVEF）。發生下列任一情況時，應中斷 Herceptin 的給藥至少 4 星期。

- LVEF 和治療前相比較的絕對降低幅度 $\geq 16\%$ ；
- LVEF 值低於公訂的正常範圍且和治療前相比較的絕對降低幅度 $\geq 10\%$ ；
- 若在 4-8 週內，LVEF 恢復至正常範圍且和治療前相比較的絕對降低幅度 $\leq 15\%$ 時，可能可以重新使用 Herceptin；
- LVEF 降低持續（ > 8 週）或因心肌病變而暫停使用 Herceptin 超過 3 次以上時，永久停用 Herceptin。

2.1 特殊劑量說明

年老者

根據數據推測 Herceptin 在體內的分佈與排除（disposition）不會因年齡而改變，於臨床試驗中，老年患者並沒有使用降低劑量的 Herceptin。

孩童

尚未建立小兒科病人使用 Herceptin 的安全性及效果。

3 禁忌

禁止使用於已知會對trastuzumab或產品中任何成分有過敏反應的病人。

4 警語及注意事項

4.1 心肌病變

Herceptin可能會導致左心室功能不全、心律不整、高血壓、導致失能之心臟衰竭、心肌病變及心臟病相關死亡[參見加框警語：心肌病變]。Herceptin也可能會導致症狀性左心室射出分率(LVEF)降低。

和未使用Herceptin的患者相比較，在單獨使用Herceptin或採合併療法治療的患者中，症狀性心肌功能不全的發生率會增加4-6倍。最高絕對發生率係見於Herceptin與anthracycline併用的時候。

當LVEF和治療前相比較的絕對降低幅度 $\geq 16\%$ ，或LVEF值低於公訂的正常範圍且和治療前相比較的絕對降低幅度 $\geq 10\%$ 時，即應暫時停用Herceptin [參見用法用量(2.)]。目前尚未研究對出現Herceptin誘發左心室功能不全的患者繼續使用或重新開始使用Herceptin的安全性。

心臟監視

在投予第一劑Herceptin之前，應先進行完整的心臟評估，包括病史、理學檢查、以及利用心電圖或MUGA掃瞄確認LVEF。以下即為臨床研究中所採用的心臟功能監測程序：

- 在即將開始使用之前檢測LVEF基準值
- 在使用Herceptin治療期間，每3個月檢測一次LVEF，且在完成Herceptin之治療時檢測LVEF
- 在Herceptin的治療完成之後，每6個月檢測一次LVEF，持續至少2年
- 如果暫時停用Herceptin是因顯著的左心室功能不全，則每間隔4週重複檢測一次LVEF [參見用法用量(2.)]

在研究1中，有16% (136/844)的患者因出現心肌功能不全的臨床跡象或LVEF明顯降低而停用Herceptin。在研究3中，因出現心臟毒性而停用Herceptin的病患比例為2.6% (44/1678)。在研究4中，TCH試驗組及AC-TH試驗組分別有2.9% (31/1056) (1.5%發生於化學治療期間及1.4%發生於單一療法期間)和5.7% (61/1068) (1.5%發生於化學治療期間及4.2%發生於單一療法期間)的患者因出現心臟毒性而停用Herceptin。

在32位接受輔助化學治療(研究1與2)並發生鬱血性心臟衰竭的患者中，有一位患者因心肌病變而死亡，其他所有患者在最後一次追蹤時都仍在接受心臟藥物治療。

在最後一次追蹤時，有近半數的存活患者在持續接受治療的情況下恢復到正常的LVEF (定義為 $\geq 50\%$)。目前尚未研究對出現Herceptin誘發左心室功能不全的患者繼續使用或重新開始使用Herceptin的安全性。

表1 乳癌輔助治療研究中的鬱血性心臟衰竭發生率

研究	療法	CHF 的發生率	
		Herceptin	對照組
1 & 2 ^a	AC ^b →Paclitaxel+Herceptin	2% (32/1677)	0.4% (7/1600)
3	化學療法 → Herceptin	2% (30/1678)	0.3% (5/1708)
4	AC ^b →Docetaxel+Herceptin	2% (20/1068)	0.3% (3/1050)
4	Docetaxel+Carbo+Herceptin	0.4% (4/1056)	0.3% (3/1050)

^a 包含一位發生致命性心肌病變的患者。

^b Anthracycline (doxorubicin)與 cyclophosphamide。

表2 轉移性乳癌研究中的心臟功能不全^a發生率

研究	事件	發生率			
		NYHA I-IV		NYHA III-IV	
		Herceptin	對照組	Herceptin	對照組
5(AC) ^b	心臟功能不全	28%	7%	19%	3%
5 (paclitaxel)	心臟功能不全	11%	1%	4%	1%
6	心臟功能不全 ^c	7%	N/A	5%	N/A

^a 鬱血性心臟衰竭或明顯但無症狀的LVEF降低。

^b Anthracycline (doxorubicin 或 epirubicin)與 cyclophosphamide。

^c 包括1位發生致命性心肌病變的患者。

在研究4中，使用包含Herceptin治療[(AC-TH：0.3% (3/1068) 和TCH：0.2% (2/1056)]的NCI-CTC 第3/4級心肌缺血/梗塞的發生率要高於使用未包含Herceptin治療的AC-T試驗組(無此類病例)。

4.2 輸注反應

輸注反應包括特徵為發燒和冷顫的綜合症狀，偶爾也會發生噁心、嘔吐、疼痛(有些病例是發生於腫瘤位置)、頭痛、暈眩、呼吸困難、低血壓、皮疹、以及無力[參見不良反應5.1])。

在上市後的報告中，曾有發生嚴重且具致命性之輸注反應的報告。嚴重的反應包括支氣管痙攣、急性過敏反應、血管水腫、組織缺氧、以及嚴重低血壓，通常都是發生於初次輸注期間或剛完成初次輸注之後。不過，其開始發生的情形與臨床進展並不盡相同，包括持續惡化；先有所改善，然後又出現臨床表現惡化的現象；或是延遲到輸注後才發生，並有臨床表現快速惡化的現象。就致死事件而言，死亡都是在出現嚴重輸注反應後數小時至數天內發生。

對所有出現呼吸困難或臨床上明顯之低血壓現象的患者，應中斷輸注Herceptin，並施以藥物治療，這些藥物包括：腎上腺素、皮質類固醇、diphenhydramine、支氣管擴張劑、以及

氧氣。應對患者進行評估與嚴密的監視，直到其徵兆與症狀完全消退為止。對所有出現嚴重輸注反應的患者，應慎重考慮永久停藥。

目前並無任何資料顯示有什麼最適當的方法可以辨識哪些患者在出現嚴重輸注反應之後可能安全地再次使用Herceptin治療。出現嚴重輸注反應的患者，大部份都在重新開始輸注Herceptin前有預先使用抗組織胺劑及(或)皮質類固醇，然後才重新開始輸注Herceptin。雖然有些患者可以耐受輸注Herceptin的作用，但有些患者儘管有預先給藥，還是復發嚴重的輸注反應。

4.3 使化學療法所引發的嗜中性白血球減少症更加惡化

針對轉移性乳癌女性患者所進行的隨機、對照性臨床試驗顯示，在接受Herceptin合併骨髓抑制性化學療法治療的患者中，NCI CTC第3-4級嗜中性白血球減少症及發燒性嗜中性白血球減少症的發生率(以病患數為單位)要高於僅接受化學治療的患者。因敗血症而死亡的發生率並未明顯升高[參見不良反應(5.1)]。

4.4 肺毒性

使用Herceptin可能會導致嚴重且具致命性的肺毒性。肺毒性包括呼吸困難、間質性肺炎、肺浸潤、胸膜滲液、非心因性肺水腫、肺功能不全、肺缺氧、急性呼吸窘迫症候群、以及肺纖維化。此類事件也可能是輸注反應的後遺症[參見警語及注意事項(4.2)]。患有症狀性內因性肺病，或是腫瘤廣泛侵犯肺臟而出現休息時呼吸困難現象的患者，可能會發生較嚴重的毒性反應。

與間質性肺部疾病相關的危險因子包括先前或併用其他已知能導致間質性肺部疾病的抗腫瘤藥物，例如taxane, gemcitabine, vinorelbine和放射線治療。此類事件可能是與輸注相關的反應併發或是遲發。休息時會呼吸困難的患者，可能會因為轉移性惡性腫瘤和併存症的複雜度而增加肺部疾病的風險。因此，此類病患應不適用Herceptin治療。

4.5 HER2試驗

必須檢出HER2蛋白過度表現的現象，才能確定患者適合接受Herceptin治療，因為目前只研究過此類患者，且其治療對此類患者的效益已經獲得證實。HER2過度表現與HER2基因訊號放大的評估應由確實精通此特殊技術的實驗室來進行。不當的分析進行方式，包括使用未達最佳標準的固定的組織、未使用專用試劑、違反特定的分析指示、以及未使用適當的標準品進行分析確效，會導致分析結果不盡確實。

由於分析的精確度(特別是指IHC分析法)以及分析結果與Herceptin目標之過度表現間的直接關聯性(指FISH分析法)都有其限制，因此並不建議單靠一種方法就排除Herceptin可提供治療效益的可能性。即使FISH分析的結果呈陰性反應，也不能排除患者有HER2過度表現之現象及可因使用Herceptin而獲益的可能性。IHC與FISH試驗結果不同之情況下的轉移性乳癌治療結果(研究4)如表9所示。IHC與FISH試驗結果不同之情況下的乳癌輔助治療結果(研究2和3)如表7所示。

4.6 胚胎毒性(懷孕分級D)

對孕婦投予Herceptin會對胎兒造成傷害。根據上市後的病例報告，在懷孕期間使用Herceptin會提高第二及第三孕期出現羊水過少現象的風險。如果婦女在懷孕期間使用了Herceptin，或於使用Herceptin期間懷孕，應將胎兒可能受到的危害告知該婦女[參見特殊族群之使用(7.1)]。

4.7 駕駛與機器操作能力

沒有針對駕駛與機器操作能力影響的研究。建議出現輸注相關症狀的患者，不宜開車或操作機器，直到症狀完全緩解為止。

5 不良反應

下列不良反應在本仿單的其他段落中有較為詳盡的說明：

- 心肌病變[參見警語及注意事項(4.1)]
- 輸注反應[參見警語及注意事項(4.2)]
- 使化學療法所引發的嗜中性白血球減少症惡化[參見警語及注意事項(4.3)]
- 肺毒性[參見警語及注意事項(4.4)]

在接受Herceptin治療的患者中，最為常見的不良反應為發燒、噁心、嘔吐、輸注反應、腹瀉、感染、咳嗽增加、頭痛、疲倦、呼吸困難、皮疹、嗜中性白血球減少症、貧血、以及肌肉疼痛。必須中斷或停止使用Herceptin治療的不良反應包括鬱血性心臟衰竭顯著降低、左心室功能明顯降低、嚴重輸注反應、以及肺毒性[參見用法用量(2.)]。

5.1 臨床試驗的經驗

由於臨床試驗的進行條件有很大的差異，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，可能也無法反映實務中所見的發生率。

乳癌輔助治療研究

以下資料所反映的是研究1、2和3等三項使用(n=3355)或未使用(n=3308) trastuzumab進行乳癌輔助治療之隨機開放性研究中的Herceptin治療結果。

下表3所摘列的資料(來自研究3)反映了1678位患者使用Herceptin治療的結果；中位治療期間為51週，且中位輸注次數為18次。在研究3所收錄的3386位患者中，中位年齡為49歲(範圍：21至80歲)，有83%的患者為白種人，有13%為亞洲人。

表3 研究3中的不良反應，所有等級^a：

MedDRA (v. 7.1) 不良事件最適名稱	Herceptin 1年治療組 (n=1678)	觀察組 (n=1708)
-----------------------------	-----------------------------	-----------------

MedDRA (v. 7.1) 不良事件最適名稱	Herceptin 1年治療組 (n=1678)	觀察組 (n=1708)
<u>心臟</u>		
高血壓	64 (4%)	35 (2%)
暈眩	60 (4%)	29 (2%)
射出分率降低	58 (3.5%)	11 (0.6%)
心悸	48 (3%)	12 (0.7%)
心律不整 ^b	40 (3%)	17 (1%)
鬱血性心臟衰竭	30 (2%)	5 (0.3%)
心臟衰竭	9 (0.5%)	4 (0.2%)
心臟疾患	5 (0.3%)	0 (0%)
心室功能不全	4 (0.2%)	0 (0%)
<u>呼吸道、胸部、縱膈發生異常</u>		
鼻咽炎	135 (8%)	43 (3%)
咳嗽	81 (5%)	34 (2%)
流行性感冒	70 (4%)	9 (0.5%)
呼吸困難	57 (3%)	26 (2%)
上呼吸道感染	46 (3%)	20 (1%)
鼻炎	36 (2%)	6 (0.4%)
咽喉疼痛	32 (2%)	8 (0.5%)
鼻竇炎	26 (2%)	5 (0.3%)
鼻出血	25 (2%)	1 (0.06%)
肺高壓	4 (0.2%)	0 (0%)
間質性肺炎	4 (0.2%)	0 (0%)
<u>胃腸消化系統的異常</u>		
腹瀉	123 (7%)	16 (1%)
噁心	108 (6%)	19 (1%)
嘔吐	58 (3.5%)	10 (0.6%)
便秘	33 (2%)	17 (1%)
消化不良	30 (2%)	9 (0.5%)
上腹痛	29 (2%)	15 (1%)
<u>肌肉骨骼與結締組織方面的異常</u>		
關節痛	137 (8%)	98 (6%)
背痛	91 (5%)	58 (3%)
肌痛	63 (4%)	17 (1%)
骨骼疼痛	49 (3%)	26 (2%)
肌肉痙攣	46 (3%)	3 (0.2%)
<u>神經系統的異常</u>		
頭痛	162 (10%)	49 (3%)

MedDRA (v. 7.1) 不良事件最適名稱	Herceptin 1年治療組 (n=1678)	觀察組 (n=1708)
感覺異常	29 (2%)	11 (0.6%)
<u>皮膚與皮下組織發生異常</u>		
皮疹	70 (4%)	10 (.6%)
指甲疾患	43 (2%)	0 (0%)
搔癢	40 (2%)	10 (0.6%)
<u>全身性的障礙</u>		
發燒	100 (6%)	6 (0.4%)
末梢水腫	79 (5%)	37 (2%)
冷顫	85 (5%)	0 (0%)
無力	75 (4.5%)	30 (2%)
類流感症狀	40 (2%)	3 (0.2%)
猝死	1 (.06%)	0 (0%)
<u>感染</u>		
鼻咽炎	135 (8%)	43 (3%)
泌尿道感染	39 (3%)	13 (0.8%)
<u>免疫系統的異常</u>		
過敏	10 (0.6%)	1 (0.06%)
自體免疫性甲狀腺炎	4 (0.3%)	0 (0%)

^a 在所列出各項不良反應中，兩組的第3/4級不良反應發生率都<1%。

^b 較高等級的分類名稱。

研究1和2的數據係源自所收錄的3206位患者，其中有1635位患者接受Herceptin的治療；中位治療期間為50週。中位年齡為49.0歲(範圍：24-80歲)；有84%的患者為白人，7%為黑人，4%為拉丁美洲裔(hispanic)人，並有4%為亞洲人。

在研究1中，於計劃書指定治療期間及治療後3個月期間僅收集到第3-5級的不良事件、與治療相關的第2級事件、以及第2-5級的呼吸困難案件。下列第2-5級非心臟性不良事件在隨機分組後接受Herceptin加化學療法治療之患者中的發生率要比僅接受化學治療的患者高出至少2%以上：關節痛(分別為31%與28%)、疲倦(28%與22%)、感染(22%與14%)、熱潮紅(17%與15%)、貧血(13%與7%)、呼吸困難(12%與4%)、皮疹/脫皮(11%與7%)、嗜中性白血球減少症(7%與5%)、頭痛(6%與4%)、以及失眠(3.7%與1.5%)。其中大部份的事件在嚴重程度上都屬於第2級。

在研究2中，所收集到的資料皆侷限於下列這些發生於使用化學療法及(或) Herceptin治療期間並經試驗主持人認定與治療相關的不良反應：NCI-CTC第4和第5級血液學毒性、第3-5級非血液學毒性、和taxanes有關的特定第2-5級毒性(肌痛、關節痛、指甲變化、運動神經病變、感覺神經病變)、以及第1-5級心臟毒性。下列第2-5級非心臟性不良反應在隨機分組後接受Herceptin加化學療法治療之患者中的發生率要比僅接受化學治療的患者高出至少

2%以上：關節痛(分別為11%與8.4%)、肌痛(10%與8%)、指甲變化(9%與7%)、以及呼吸困難(2.5%與0.1%)。其中大部份的事件在嚴重度上都屬於第2級。

研究 4 的安全性數據來自有接受 Herceptin 作為一部分輔助治療，有 2124 位患者至少接受一劑的 Herceptin [AC-TH：n = 1068；TCH：n = 1056]。在 AC-TH 和 TCH 試驗組的整體中位治療期間為 54 週。接受輸注的中位次數在 AC-TH 試驗組為 26，TCH 試驗組為 30，其包含化學治療期間接受每週一次輸注和單一療法期間接受每 3 週一次輸注的患者。在這些患者中，中位年齡為 49 歲(範圍 22-74 歲)。研究 4 中，其毒性資料與研究 1、2 和 3 相似，但 TCH 試驗組具有 CHF 低發生率。

轉移性乳癌研究

以下資料所反映的是一項使用化學療法合併(n=235)或未合併(n=234) trastuzumab 治療轉移性乳癌患者之隨機開放性研究(研究5)，以及一項針對轉移性乳癌患者所進行之單一試驗組研究(研究6；n=222)中的Herceptin治療結果。表5中的資料係源自研究5和6。

在464位於研究5接受治療的患者中，中位年齡為52歲(範圍：25-77歲)。其中有89%為白人，5%為黑人，1%為亞洲人，並有5%屬於其他種族。所有的患者都是先使用4毫克/公斤體重之起始劑量的Herceptin，然後再每週投予2毫克/公斤體重的劑量。接受Herceptin治療≥6個月及≥12個月的病患比例分別為58%及9%。

在352位於單一藥物研究(有213位患者來自研究6)接受治療的患者中，中位年齡為50歲(範圍：28-86歲)，100%患有乳癌，有86%為白人，3%為黑人，3%為亞洲人，並有8%屬於其他種族。大部份的患者都是先使用4毫克/公斤之起始劑量的Herceptin，然後再每週投予2毫克/公斤的劑量。接受Herceptin治療≥6個月及≥12個月的病患比例分別為31%及16%。

表4 在無對照組之研究中的發生率≥5%(以病患數為單位)或在Herceptin治療組中之發生率較高的不良反應的發生率(研究5和6)(病患比例[%])

	單一藥物 ^a n=352	Herceptin + Paclitaxel n=91	單獨使用 Paclitaxel n=95	Herceptin +AC ^b n=143	單獨使用 AC ^b n=135
<u>全身</u>					
疼痛	47	61	62	57	42
無力	42	62	57	54	55
發燒	36	49	23	56	34
冷顫	32	41	4	35	11
頭痛	26	36	28	44	31
腹痛	22	34	22	23	18
背痛	22	34	30	27	15

	單一藥物 ^a n=352	Herceptin + Paclitaxel n=91	單獨使用 Paclitaxel n=95	Herceptin +AC ^b n=143	單獨使用 AC ^b n=135
感染	20	47	27	47	31
流行性感 冒症候群	10	12	5	12	6
意外受傷	6	13	3	9	4
過敏反應	3	8	2	4	2
<u>心血管</u>					
心跳過速	5	12	4	10	5
鬱血性心臟衰竭	7	11	1	28	7
<u>消化道</u>					
噁心	33	51	9	76	77
腹瀉	25	45	29	45	26
嘔吐	23	37	28	53	49
噁心及嘔吐	8	14	11	18	9
厭食	14	24	16	31	26
<u>血液與淋巴系統</u>					
貧血	4	14	9	36	26
白血球減少症	3	24	17	52	34
<u>代謝</u>					
末梢水腫	10	22	20	20	17
水腫	8	10	8	11	5
<u>肌肉骨骼</u>					
骨骼疼痛	7	24	18	7	7
關節痛	6	37	21	8	9
<u>神經</u>					
失眠	14	25	13	29	15
暈眩	13	22	24	24	18
感覺異常	9	48	39	17	11
憂鬱	6	12	13	20	12
末梢神經炎	2	23	16	2	2
神經病變	1	13	5	4	4
<u>呼吸道</u>					
咳嗽增加	26	41	22	43	29
呼吸困難	22	27	26	42	25
鼻炎	14	22	5	22	16
咽炎	12	22	14	30	18

	單一藥物 ^a n=352	Herceptin + Paclitaxel n=91	單獨使用 Paclitaxel n=95	Herceptin +AC ^b n=143	單獨使用 AC ^b n=135
鼻竇炎	9	21	7	13	6
<u>皮膚</u>					
皮疹	18	38	18	27	17
單純皰疹	2	12	3	7	9
瘡瘡	2	11	3	3	< 1
<u>泌尿生殖系統</u>					
尿道感染	5	18	14	13	7

^aHerceptin 單一藥物治療的資料係源自 4 項研究，包括 213 位來自研究 6 的患者。

^bAnthracycline (doxorubicin 或 epirubicin)與 cyclophosphamide。

轉移性胃癌

ToGA (BO18255E) 是一項trastuzumab併用fluoropyrimidine和cisplatin比上單獨使用化學療法(fluoropyrimidine和cisplatin)治療HER2陽性之晚期胃癌病患之隨機、開放性、多中心之第三期試驗。常見的不良事件列於表5。

表5 常見不良事件 (所有等級，發生率≥10%)

身體系統/不良事件	單獨使用化學治療 Fluoropyrimidine/Cisplatin (N = 290) N (%)	Herceptin 併用化學治療 Trastuzumab/Fluoropyrimidine/ Cisplatin (N = 294) N (%)
胃腸異常		
噁心	184 (63)	197 (67)
嘔吐	134 (46)	147 (50)
腹瀉	80 (28)	109 (37)
便秘	93 (32)	75 (26)
口腔炎	43 (15)	72 (24)
腹痛	42 (14)	46 (16)
血液淋巴系統異常		
嗜中性白血球減少症	165 (57)	157 (53)
貧血	61 (21)	81 (28)
血小板減少症	33 (11)	47 (16)
一般異常及注射部位狀況		

疲倦	82 (28)	102 (35)
無力	53 (18)	55 (19)
發燒	36 (12)	54 (18)
黏膜發炎	18 (6)	37 (13)
代謝及營養異常		
厭食	133 (46)	135 (46)
皮膚及皮下組織異常		
手足症候群	64 (22)	75 (26)
禿頭	27 (9)	32 (11)
檢查		
體重降低	40 (14)	69 (23)
腎臟及尿道異常		
腎功能受損	39 (13)	47 (16)
呼吸、胸腔及縱膈異常		
打嗝	28 (10)	34 (12)
神經系統異常		
頭暈	28 (10)	31 (11)
味覺改變	28 (10)	14 (5)
感染及寄生蟲侵染		
鼻咽炎	17 (6)	37 (13)

以下段落係針對在乳癌輔助治療、轉移性乳癌之臨床試驗或上市後的使用經驗中所觀察到的不良反應提供額外的說明。

心肌病變

乳癌

在乳癌輔助治療的臨床研究中曾進行一系列的心臟功能(LVEF)評估。研究3中的中位追蹤期間為12.6個月(觀察組為12.4個月；Herceptin 1年治療組為12.6個月)；研究1和2中的AC+TH治療組為23個月，AC+T治療組為24個月。在研究1和2中，有6%的患者在完成AC化學治療之後因出現心臟功能不全(LVEF<50%，或AC治療結束時的LVEF較基礎值降低≥15%)的現象而未被允許開始使用Herceptin。開始使用Herceptin治療之後，在研究1和2接受Herceptin與paclitaxel治療的患者中，新發生之劑量限制性心臟功能不全的發生率高於僅接受paclitaxel治療的患者，在研究3中，接受Herceptin單一治療之患者中的發生率也高於觀察組(參見表6、圖1及圖2)。

表6 研究1、2、3及4^a中新發生心臟功能不全(以LVEF為評估標準)的發生率(以病患數為單位)

LVEF <50%	LVEF 絕對降低幅度
-----------	-------------

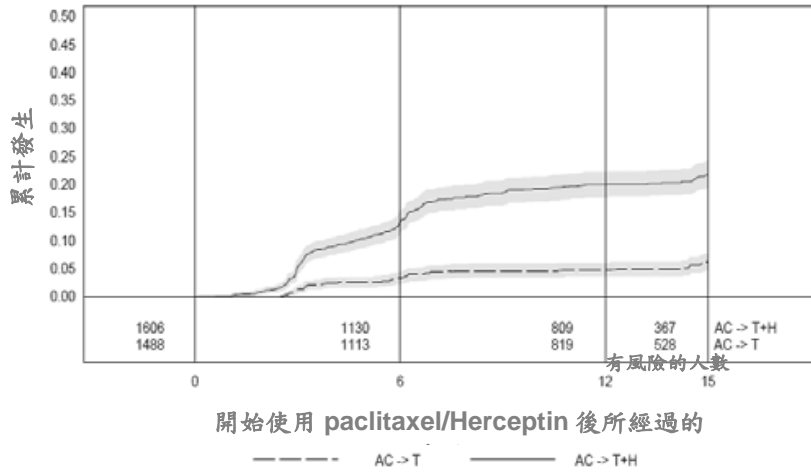
	和較基準期的絕對降低幅度				
	LVEF <50%	降低幅度 ≥10%	降低幅度 ≥16%	<20% and ≥10%	≥20%
研究 1 和 2^b					
AC→TH (n=1606)	22.8% (366)	18.3% (294)	11.7% (188)	33.4% (536)	9.2% (148)
AC→T (n=1488)	9.1% (136)	5.4% (81)	2.2% (33)	18.3% (272)	2.4% (36)
研究 3					
Herceptin (n=1678)	8.6% (144)	7.0% (118)	3.8% (64)	22.4% (376)	3.5% (59)
觀察組(n=1708)	2.7% (46)	2.0% (35)	1.2% (20)	11.9% (204)	1.2% (21)
研究 4^c					
TCH (n=1056)	8.5% (90)	5.9% (62)	3.3% (35)	34.5% (364)	6.3% (67)
AC→TH (n=1068)	17% (182)	13.3% (142)	9.8% (105)	44.3% (473)	13.2% (141)
AC→T (n=1050)	9.5% (100)	6.6% (69)	3.3% (35)	34% (357)	5.5% (58)

^a 研究 1、2 和 3，病例數依開始使用 Herceptin 算起。研究 4，病例數依隨機分組的日期開始算起。

^b 研究 1 和 2 療法：先使用 doxorubicin 和 cyclophosphamide，然後再改為使用 paclitaxel (AC→T) 或 paclitaxel 加 Herceptin (AC→TH)。

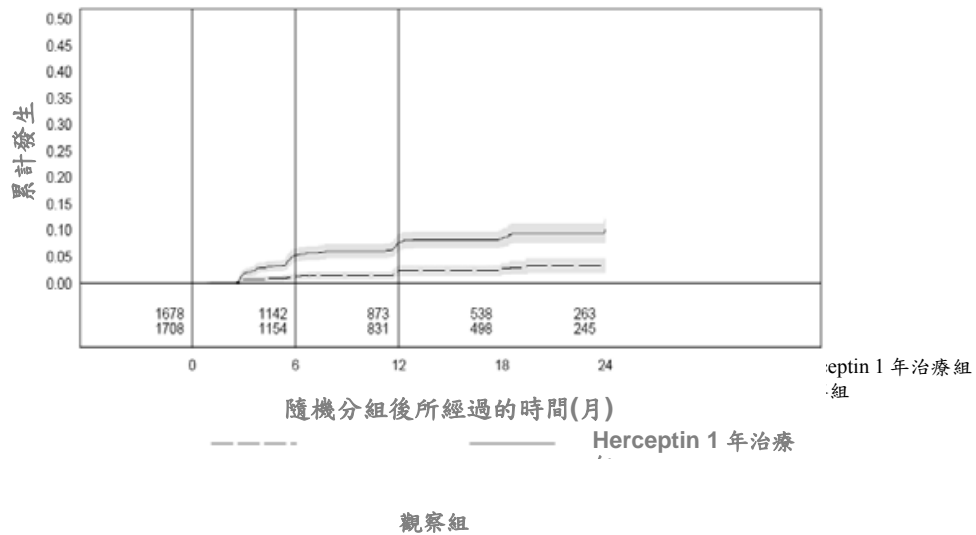
^c 研究 4 療法：先使用 doxorubicin 和 cyclophosphamide，然後再改為使用 docetaxel (AC→T) 或 docetaxel 加 Herceptin (AC→TH); 或為 docetaxel 和 carboplatin 加 Herceptin (TCH)。

圖1 研究1和2：LVEF首度較基準值降低 $\geq 10\%$ 且低於50%之時間的累計發生率，並以死亡做為競爭風險事件



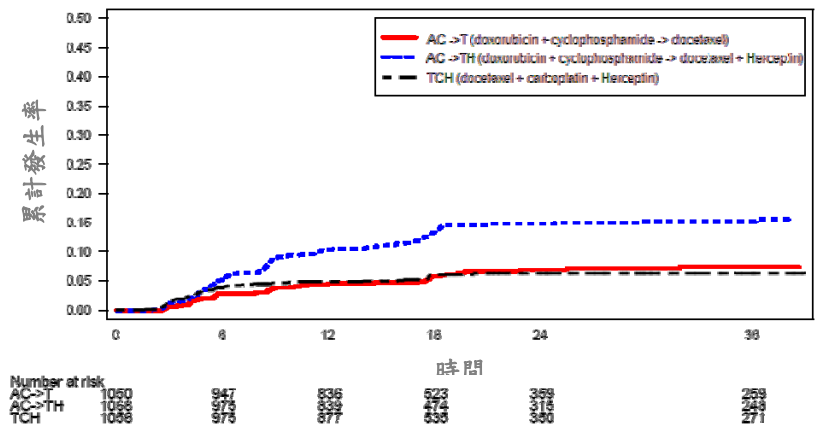
時間0係指開始使用paclitaxel或Herceptin + paclitaxel治療。

圖2 研究3：LVEF首度較基準值降低 $\geq 10\%$ 且低於50%之時間的累計發生率，並以死亡做為競爭風險事件



時間0為隨機分組的日期。

圖 3 研究 4：LVEF 首度較基準值降低 $\geq 10\%$ 且低於 50% 之時間的累計發生率，並以死亡做為競爭風險事件



時間 0 為隨機分組的日期。

轉移性乳癌試驗中之患者所發生的於治療期間出現的鬱血性心臟衰竭皆依據紐約心臟協會分級系統(I-IV級，第IV級表示嚴重程度最高的心臟衰竭)予以分級(參見表2)。在轉移性乳癌的試驗中，發生心臟功能不全的可能性以同時接受Herceptin與anthracyclines治療的患者最高。

轉移性胃癌

在 ToGA 試驗中，在篩選期時，fluoropyrimidine/cisplatin (FP) 組的中位 LVEF 值為 64% (48% - 90%)，Herceptin + fluoropyrimidine/cisplatin (H+FP) 組則為 65% (50%-86%)。

除了一位 Herceptin 組的病患有 LVEF 降低併有心衰竭的狀況外，大部分在 ToGA 發現的 LVEF 降低情況是沒有症狀的。

LVEF 從篩選期的變化摘要

LVEF 降低：篩選期後最低值	單獨使用化學治療 Fluoropyrimidine/Cisplatin (N = 290) (病患%)	Herceptin 併用化學治療 Trastuzumab/Fluoropyrimidine/ Cisplatin (N = 294) (病患%)
* LVEF50%，且較基準值降低 $\ge 10\%$	1.1% (2/187)	4.6% (11/237)
LVEF50%	1.1% (2/190)	5.9% (14/239)
* LVEF $\ge 50\%$ ，且較基準值降低 $\ge 10\%$	11.8% (22/187)	16.5% (39/237)

*僅包含回診評估方式與最初評估方式相同的病患（FP 組，n = 187；H +FP 組，n = 237）。

心臟不良事件

	單獨使用化學治療 Fluoropyrimidine/Cisplatin (N = 290) (病患%)	Herceptin 併用化學治療 Trastuzumab/Fluoropyrimidine/ Cisplatin (N = 294) (病患%)
總心臟事件數	6%	6%
NCI CTCAE v3.0 ≥ 第三級	*3%	**1%

* 9 位病患發生 9 個事件

** 4 位病患發生 5 個事件

輸注反應

在首次輸注Herceptin期間，最常見於報告的症狀為冷顫和發燒，臨床試驗中有近40%的患者曾發生這些症狀。這些症狀可使用acetaminophen、diphenhydramine及meperidine治療(有或沒有降低Herceptin的輸注速率)；有<1%的患者因發生輸注毒性而須永久性地停用Herceptin。其他的徵兆及(或)症狀可能包括噁心、嘔吐、疼痛(有些病例是發生於腫瘤位置)、發冷、頭痛、暈眩、呼吸困難、低血壓、血壓升高、皮疹、以及無力。在接受單一療法或合併化學療法治療的患者中，分別有21%及35%的患者於第二次或後續的Herceptin輸注期間發生輸注毒性，且分別有1.4%及9%的患者屬於重度病例。在上市後的使用經驗中，曾有發生過敏、急性過敏反應及血管水腫等重度輸注反應的報告。

血液毒性

乳癌

貧血

隨機對照性臨床試驗顯示，在接受Herceptin合併化學療法治療的患者中，貧血(整體發生率分別為30%與21% [研究5])、特定NCI CTC第2-5級貧血(12.5%與6.6% [研究1])、以及須輸血治療之貧血(0.1%與0 [研究2])的整體發生率有較僅接受化學治療之患者升高的現象。單獨投予Herceptin之後(研究6)的NCI-CTC第3級貧血的發生率為<1%。

嗜中性白血球減少症

針對輔助治療所進行的隨機對照性臨床試驗顯示，在接受Herceptin合併化學療法治療的患者中，特定NCI CTC第4-5級嗜中性白血球減少症(發生率分別為2%與0.7% [研究2])及特定第2-5級嗜中性白血球減少症(7.1%與4.5 % [研究1])的發生率有較僅接受化學治療之患者升高的現象。一項針對轉移性乳癌患者所進行的隨機對照性試驗顯示，在隨機分組後接受Herceptin合併骨髓抑制性化學療法治療的患者中，NCI-CTC第3/4級嗜中性白血球減少症(發生率分別為32%與22%)及發燒性嗜中性白血球減少症(23%與17%)的發生率也有較僅接受化學治療之患者升高的現象。

轉移性胃癌

被歸類在血液淋巴系統異常（系統器官分類）下，最常被通報的第 3 級（含）以上且發生率 ≥ 1% 之不良事件如下表：

	單獨使用化學治療 Fluoropyrimidine/ Cisplatin (N = 290) (病患%)	Herceptin 併用化學治療 Trastuzumab/ Fluoropyrimidine/ Cisplatin (N = 294) (病患%)
嗜中性白血球減少症	30%	27%
貧血	10%	12%
發燒性嗜中性白血球減少症	3%	5%
血小板減少症	3%	5%

FP 組發生 NCI CTCAE v3.0 第 3 級（含）以上之此系統器官分類（SOC）之不良事件的病患總數百分比為 38%，而 FP + H 組則為 40%。

感染

乳癌

在接受 Herceptin 合併化學療法治療的患者中，感染的整體發生率（分別為 46% 與 30% [研究 5]）、特定 NCI-CTC 第 2-5 級感染/發燒性嗜中性白血球減少症（22% 與 14% [研究 1]）及特定第 3-5 級級感染/發燒性嗜中性白血球減少症（3.3% 與 1.4% [研究 2]）的整體發生率要高於僅接受化學治療的患者。在進行輔助治療時，最常發生感染的部位為上呼吸道、皮膚及尿道。

在研究 4 中，接受 Herceptin 的 AC-T 試驗組（但非 TCH 試驗組）之感染的整體發生率較高 [44% (AC-TH)，37% (TCH)，38% (AC-T)]。三個試驗組的 NCI-CTC 第 3-4 級感染的發生率相似 [25% (AC-TH)，21% (TCH)，23% (AC-T)]。

一項針對轉移性乳癌之治療所進行的隨機對照性試驗顯示，在接受 Herceptin 合併骨髓抑制性化學療法治療的患者中，發燒性嗜中性白血球減少症的發生率（分別為 23% 與 17%）要高於僅接受化學治療的患者。

肺毒性

乳癌輔助治療

在接受乳癌輔助治療的婦女中，接受 Herceptin 合併化學療法治療之患者發生特定 NCI-CTC 第 2-5 級肺毒性（發生率分別為 14% 與 5% [研究 1]）及發生特定 NCI-CTC 第 3-5 級肺毒性並主動通報出現第 2 級呼吸困難症狀（3.4% 與 1% [研究 2]）的發生率要高於僅接受化學治療的患者。最為常見的肺毒性為呼吸困難（NCI-CTC 第 2-5 級：分別為 12% 與 4% [研究 1]；NCI-CTC 第 2-5 級：2.5% 與 0.1% [研究 2]）。

在接受Herceptin治療的患者中，肺炎/肺浸潤的發生率為0.7%，在僅接受化學治療的患者中則為0.3%。接受Herceptin治療的患者有3位發生致命性的呼吸衰竭(其中1位屬於多重器官系統衰竭)，僅接受化學治療的患者則有1位。

在研究3中，Herceptin治療組有4個發生肺炎的病例，在對照組中則未發現此類病例。

轉移性乳癌

在使用Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管痙攣、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、胸膜滲液、非心因性肺水腫、以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見警語及注意事項(4.4)。

血栓/栓塞

乳癌

在4項隨機對照性臨床試驗中，有三項研究的結果顯示，接受Herceptin合併化學療法治療之患者中的血栓不良事件發生率要高於僅接受化學治療的患者(3.0%與1.3% [研究1]，和3.7%與2.2% [研究4]，以及2.1%與0% [研究5])。

腹瀉

乳癌

在接受乳癌輔助治療的婦女中，Herceptin治療組之患者發生NCI-CTC第2-5級腹瀉(發生率分別為6.2%與4.8% [研究1])、NCI-CTC第3-5級腹瀉(1.6%與0% [研究2])及第1-4級腹瀉(7%與1% [研究3])的發生率要高於對照組。在研究4，接受Herceptin治療的婦女中，第3-4級腹瀉[5.7% AC-TH, 5.5% TCH vs. 3.0% AC-T]和第1-4級腹瀉[51% AC-TH, 63% TCH vs. 43% AC-T]的發生率較高。在單獨使用Herceptin治療轉移性乳癌的患者中，有25%曾發生腹瀉反應。在接受合併化學療法治療轉移性乳癌的患者中曾觀察到腹瀉發生率升高的現象。

轉移性胃癌

在 ToGA 試驗中，Herceptin 治療組有 109 位病患 (37%) 及對照組有 80 位病患 (28%) 發生 (任何等級的) 腹瀉。使用 NCI-CTCAE v3.0 嚴重度分級，FP 組發生第 3 級 (含) 以上腹瀉的病患為 4%，FP+H 組則為 9%。

肝及腎毒性

乳癌

腎絲球體病變

在上市之後，曾有極少數發生腎病症候群且病理學證據顯示出現腎絲球體病變的病例報告。從開始使用Herceptin治療到發生此類事件的時間範圍為4個月至18個月左右。病理學的發現包括膜狀腎絲球體腎炎、灶性腎絲球體硬化症、以及纖維性腎絲球體腎炎。併發症包括體液過多與鬱血性心臟衰竭。

轉移性胃癌

在 ToGA 試驗中，兩組治療組在肝及腎毒性部分沒有顯著差異。

使用 Herceptin 治療的病患發生 NCI-CTCAE (v 3.0) 第 3 級 (含) 以上腎毒性的比率為 3%，而 FP 組為 2%。

NCI-CTCAE (v 3.0) 第 3 級 (含) 以上肝膽異常 (SOC) 不良事件：高膽紅素血症是唯一被通報的不良事件 (Herceptin 組為 1%vs. FP 組 <1%)。

5.2 免疫原性

和所有的治療用蛋白質製劑一樣，本品可能具有免疫原性。在 903 位患有轉移性乳癌的婦女中，曾利用酵素結合免疫吸收分析法 (ELISA) 在一位患者身上檢出可對抗 Herceptin 的人類抗人抗體 (HAHA)。該名患者並未發生過敏反應。在乳癌輔助治療的研究中並未採集用以評估 HAHA 的樣本。在胃癌治療的研究亦無相關資訊可評估。

生成抗體的發生率極為倚賴分析試驗的敏感度與特異性。此外，在一種分析試驗中呈現抗體 (包括中和性抗體) 陽性反應的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、採集樣本的時機、併用的藥物、以及潛在疾病。基於這些原因，將出現可對抗 Herceptin 之抗體的發生率和出現可對抗其他產品之抗體的發生率進行比較可能會造成誤導。

5.3 上市後使用經驗

在 Herceptin 獲得核准後的使用期間曾發現下列不良反應。由於這些反應都是源自一群不特定大小之族群的主動通報，因此並不一定能夠據以評估其發生頻率或確立其與使用藥物間的因果關係。

- 輸注反應 [參見警語及注意事項(4.2)]
- 羊水過少 [參見警語及注意事項(4.6)]
- 腎絲球體病變

6 藥物交互作用

臨床研究顯示，將 paclitaxel 與 Herceptin 合併投予會使 trastuzumab 的血清濃度升高 1.5 倍 [參見藥物動力學(10.2)]。

藥物交互作用研究顯示，docetaxel 與 paclitaxel 的藥物動力學表現並不會因與 Herceptin 合併投予而發生改變。

7 特殊族群之使用

7.1 懷孕

致畸作用：分級 D [參見警語及注意事項(4.6)]

對孕婦投予Herceptin會對胎兒造成傷害。根據上市後的病例報告，在懷孕期間使用Herceptin會提高於第二及第三孕期出現羊水過少現象的風險。如果婦女在懷孕期間使用了Herceptin，或於使用Herceptin期間懷孕，應將胎兒可能受到的危害告知該名婦女。

上市之後，在懷孕期間接受單一Herceptin或與化學療法併用治療的婦女中曾有出現羊水過少現象的報告。其中有半數的婦女在停用Herceptin之後即出現羊水指數上升的現象。有一個病例在羊水指數改善之後又重新開始使用Herceptin，結果再度出現羊水過少的現象。

上市之後，在接受Herceptin的孕婦中曾有報導胎兒羊水過少症伴隨腎臟成長及/或功能受損的案例，其中有造成胎兒肺部器官發育不全而導致死亡的報導。

對於在懷孕期間使用Herceptin的婦女，應監視是否出現羊水過少的現象。如果出現羊水過少的現象，即應進行適合其妊娠週數且符合社會照護標準的胎兒檢查。曾經在投予其他化學治療劑之後出現羊水過少的現象時以靜脈輸注(IV)的方式額外補充水份，結果頗有助益，但目前並不確知使用Herceptin治療時以靜脈輸注之方式額外補充水份的效果。

在以高達人類每週建議劑量(2毫克/公斤體重)之25倍的trastuzumab所進行的食蟹猴生殖研究中，並未發現任何顯示胎兒受到傷害的證據。不過，許多胚胎組織都有相當明顯的HER2蛋白過度表現的現象，包括心臟與神經組織；在缺乏HER2的突變小鼠中，胚胎皆於懷孕初期即死亡。針對猴子所進行的研究發現，在胎兒發育階段的初期(懷孕第20-50天)及後期(懷孕第120-150天)，trastuzumab會通過胎盤轉移至胎兒體內[參見非臨床毒物學(11.2)]。

由於動物生殖研究的結果並不一定能預測人類的反應，因此，只有在母親的潛在效益超越胎兒可能面臨之風險的情況下，才可於懷孕期間使用Herceptin。

7.2 授乳母親

目前並不確知Herceptin是否會分泌進入人類的乳汁，但人類的IgG會分泌進入人類的乳汁。已發表的資料顯示，乳汁抗體並不會大量進入新生兒及嬰兒的體內循環。

對授乳食蟹猴投予相當於人類每週建議劑量(2毫克/公斤體重)之12.5倍的Herceptin之後發現，trastuzumab會出現於乳汁中。血清中檢出trastuzumab的幼猴在出生後至3個月大期間並未發生任何生長或發育方面的不良影響；不過，動物乳汁中的trastuzumab含量並不能精確地反映人類乳汁中的含量。

由於許多藥物都會分泌進入人類的乳汁，且餵哺母乳的嬰兒可能會因接觸Herceptin而發生嚴重的不良反應，因此，應考慮trastuzumab的排除半衰期及此藥物對母親的重要性，然後決定是否要停止餵哺母乳或是停用此藥。

7.3 兒童之使用

Herceptin用於小兒病患的安全性及有效性尚未獲得確立。

7.4 老年人之使用

曾經對368位65歲(含)以上的患者投予Herceptin (253位係接受輔助治療，133位係接受轉移性乳癌治療)。在研究5和6接受轉移性乳癌治療的患者中，以及在研究1和2接受輔助治療的患者中，老年患者發生心臟功能不全的風險都要高於較年輕的患者。除了心臟功能不全之外，由於資料收集的限制，以及4項使用Herceptin進行乳癌輔助治療之研究的設計差異，因此並無法確認Herceptin在老年病患中的毒性概況是否不同於較年輕的患者。就轉移性乳癌及輔助治療而言，見於報告的臨床經驗尚不足以確定對老年病患使用Herceptin的療效改善效果(ORR、TTP、OS、DFS)是否不同於年齡<65歲的患者。

8 過量

在人類的臨床試驗中並無使用過量的經驗。目前尚未測試過單劑高於8毫克/公斤以上的劑量。

9 產品性狀

Herceptin (trastuzumab)是一種類人化的IgG1 kappa單株抗體，可選擇性地與人類上皮生長因子接受體第2蛋白(HER2)的細胞外區域以高度的親和力相結合。Trastuzumab係利用基因重組技術於含有抗生素gentamicin的哺乳動物細胞(中國倉鼠卵巢細胞)培養物中製造而成。但在最終產品中並不會檢出gentamicin。

Herceptin是一種無菌、白色至淡黃色、不含防腐劑的靜脈輸注用凍晶乾燥粉末(凍晶)。每支多次使用型小瓶裝的Herceptin含有440毫克trastuzumab、400毫克 α , α -trehalose dihydrate、9.9毫克L-histidine HCl、6.4毫克L-histidine、以及1.8毫克的聚山梨醇20 (USP)。以20毫升的適當溶劑(BWFI或SWFI)泡製後會形成每毫升含有21毫克trastuzumab且pH值約為6的溶液。

10 臨床藥理學

10.1 作用機制

HER2 (或c-erbB2)原致癌基因會轉譯一種分子量為185 kDa的跨膜接受體蛋白，此蛋白的結構與上皮生長因子接受體類似。體外分析及動物試驗的結果都顯示，Herceptin可抑制有HER2過度表現現象之人類腫瘤細胞的增生。

Herceptin是一種抗體依賴型細胞媒介性細胞毒性作用(ADCC)的媒介物。體外試驗顯示，和未出現HER2過度表現現象的癌細胞相比較，Herceptin所媒介的ADCC作用會優先作用於有HER2過度表現現象的癌細胞。

10.2 藥物動力學

乳癌

曾針對患有轉移性乳癌的婦女進行過trastuzumab的藥物動力學研究。每週一次短時間靜脈輸注10至500毫克Herceptin的結果顯示，其藥物動力學表現具有劑量依賴性。隨著劑量的

增加，其平均半衰期會增長，清除率則會降低。在10毫克與500毫克的劑量下，其平均半衰期分別為2天與12天。Trastuzumab的分佈體積和血清體積相近(44毫升/公斤體重)。在曾經研究過的最高每週劑量下(500毫克)，其平均尖峰血清濃度為377微克/毫升。

在先使用4毫克/公斤之起始劑量再每週投予一次2毫克/公斤體重之劑量的研究中所觀察到的平均半衰期為6天(範圍為1-32天)。在第16週至第32週之間，trastuzumab的血清濃度會達到穩定狀態，其平均谷值濃度與尖峰濃度分別約為79微克/毫升與123微克/毫升。

在一項針對接受乳癌輔助治療之婦女所進行的研究中，於先使用8毫克/公斤之起始劑量再每三週投予一次6毫克/公斤體重之劑量後所觀察到的trastuzumab平均半衰期為16天(範圍：11-23天)。在第6週至第37週之間，trastuzumab的血清濃度會達到穩定狀態，其平均谷值濃度與尖峰濃度分別約為63微克/毫升與216微克/毫升。

在患有轉移性乳癌的婦女中，有64% (286/447)可在循環中檢出HER2接受體的細胞外區域(脫落抗原)，其範圍可高達1880奈克/毫升(中位數為11奈克/毫升)。脫落抗原濃度基準值較高的患者較可能出現較低的血清谷值濃度。

數據顯示，trastuzumab的分佈與排除並不會因年齡或血清肌酸酐含量(≤ 2.0 毫克肌酸酐/dL)而改變。

和合併使用anthracycline加cyclophosphamide時的血清trastuzumab濃度相比較，與paclitaxel合併投予時，trastuzumab的平均血清谷值濃度往往都會升高約1.5倍。將Herceptin與paclitaxel併用、與docetaxel併用或與paclitaxel及doxorubicin併用的HER2+轉移性乳癌臨床研究顯示，Herceptin似乎並不會改變這些化學治療劑或所分析之代謝物的血漿濃度。

轉移性胃癌

在轉移性胃癌的穩定狀態藥物動力學

使用二室族群藥物動力學方法，並利用第三期試驗 BO18255 資料來預估晚期胃癌病患的穩定狀態藥物動力學，這些病患被投予 trastuzumab，每三週一次，其起始劑量為 8 毫克/公斤體重，接著以 6 毫克/公斤體重（每三週一次）的維持劑量給予。在這項評估中，trastuzumab 的清除率是 0.378 公升/天，中央室典型分佈體積則為 3.91 公升，相對應的中位排除半衰期為 14.5 天。應在 72 天（5 個排除半衰期）或約 10 週內達穩定狀態濃度。

11 非臨床毒物學

11.1 致癌性、致突變性、生育力損害

目前尚未進行過Herceptin的致癌性研究。

曾以標準的Ames細菌及人類周邊血液淋巴球致突變性分析對trastuzumab進行檢測，結果在高達5000微克/毫升的濃度下仍未發現任何顯示有致突變作用的證據。在一項體內微核分析中，對小鼠靜脈推注劑量高達118毫克/公斤的Herceptin之後，並未發現任何顯示會對骨髓細胞產生染色體破壞作用的證據。

在一項以高達人類每週建議劑量(2毫克/公斤體重)之25倍的trastuzumab所進行的母食蟹猴生育力研究中，根據月經週期長短及雌性激素濃度的評估結果，並無任何證據顯示會對生育力造成傷害。目前尚未進行過評估trastuzumab對雄性生育力之影響的研究。

11.2 動物毒物學及(或)藥理學

生殖毒性研究

曾經對食蟹猴以高達人類每週建議劑量(2毫克/公斤體重)之25倍的Herceptin進行生殖毒性研究，結果並未發現任何生育力損害或胎兒受到傷害的證據。不過，許多胚胎組織都有相當明顯的HER2蛋白過度表現的現象，包括心臟與神經組織；在缺乏HER2的突變小鼠中，胚胎皆於懷孕初期即死亡。針對猴子所進行的研究發現，在胎兒發育階段的初期(懷孕第20-50天)及後期(懷孕第120-150天)，Herceptin會通過胎盤轉移至胎兒體內。

12 臨床研究

12.1 乳癌輔助治療

有一項針對兩項總共涵蓋3752名婦女之隨機開放性臨床試驗(研究1和2)及第三項總共涵蓋3386名婦女之隨機開放性臨床試驗(研究3)，和第四項共涵蓋3222名患者之隨機開放性臨床試驗(研究4)所進行的整合分析曾評估過Herceptin在患有HER2過度表現型乳癌並接受輔助治療之婦女中的安全性與療效表現。

在研究1和2中，乳房腫瘤樣本必須有HER2過度表現(3+，IHC分析法)或基因訊號擴大(FISH分析法)的現象。在隨機分組之前，HER2試驗的結果必須先經過中央實驗室的重複(研究2)，或者必須在推薦的實驗室進行(研究1)。有下列病史的患者即不符合參與研究的條件：症狀顯示患有活動性心臟病、心電圖檢查、X光檢查或左心室射出分率檢查的結果異常、或未獲控制的高血壓(舒張壓>100 mmHg或收縮壓>200 mmHg)。

患者經隨機分組(1:1)之後，先使用doxorubicin與cyclophosphamide治療，然後再改為單獨使用paclitaxel (AC→paclitaxel)，或是使用paclitaxel加Herceptin (AC→paclitaxel+Herceptin)。在這兩項試驗中，患者都是使用doxorubicin 60毫克/平方公尺和cyclophosphamide 600毫克/平方公尺進行四個21天週期的治療。研究1係採用每週一次(80毫克/平方公尺)或每3週一次(175毫克/平方公尺)的方式投予paclitaxel；研究2則僅採用每週一次的方式投予paclitaxel。於開始使用paclitaxel當天投予4毫克/公斤體重的Herceptin，然後再每週投予一次2毫克/公斤的劑量，一共治療52週。患者如果發生鬱血性心臟衰竭或出現LVEF持續/反覆下降的現象，即永久性地停止Herceptin的治療[參見用法用量(2)]。如果是施行放射治療，須待化學治療完成後再開始施行。有ER+及(或)PR+腫瘤的患者均接受荷爾蒙治療。此項整合療效分析的主要評估指標為無疾病存活時間(DFS；定義為自隨機分組後到疾病復發、發生對側乳癌、其他第二種原發性癌症或死亡所經過的時間)。

共有3752位患者被納入療效分析。研究人員係將研究1中的兩個研究組以及研究2之三個研究組中的兩個研究組的資料予以整合，然後進行療效分析。這些患者的中位年齡為49歲(範圍為22-80歲；有6% >65歲)，有84%為白人、7%為黑人、4%為拉丁美洲裔人、並有4%為亞洲人/太平洋島嶼居民。疾病的特性包括有90%的組織學檢查結果為浸潤性乳管癌、有38%為T1期腫瘤、有91%有侵犯淋巴結的現象、有27%屬於中度病變、66%屬於高度病

變、並有53%為ER+及(或) PR+腫瘤。在隨機分組時，有53%的患者準備接受每週投藥一次的paclitaxel療程，其餘患者則是準備接受每3週投藥一次的paclitaxel療程。

在研究3中，乳房腫瘤樣本必須經中央實驗室確認有HER2過度表現(3+，IHC分析法)或基因訊號擴大(FISH分析法)的現象。無淋巴結病變的患者必須有 \geq T1c期的原發性腫瘤。有下列病史的患者即不符合參與研究的條件：鬱血性心臟衰竭或LVEF $<$ 55%、未獲控制的心律不整、須使用藥物控制的心絞痛、具臨床意義的瓣膜性心臟病、心電圖顯示有透壁型心肌梗塞的跡象、控制不良的高血壓(收縮壓 $>$ 180 mm Hg或舒張壓 $>$ 100 mm Hg)。

患者於完成決定性手術並接受至少四個週期的化學治療後進行隨機分組(1:1)，一組未接受任何額外治療(n=1693)，另一組則是使用Herceptin治療1年(n=1693)。接受乳房腫瘤切除術的患者亦須完成標準的放射治療。患有ER+及(或) PgR+疾病的患者由試驗主持人判定是否進行全身性輔助性荷爾蒙治療。先投予8毫克/公斤體重之起始劑量的Herceptin，然後再每3週投予一次6毫克/公斤的劑量，一共治療52週。主要的終點評估指標為無疾病存活時間(DFS)，其定義一如研究1和2。

在3386位隨機分配進入這兩個治療組的患者中，中位年齡為49歲(範圍為21-80歲)，有83%為高加索人，並有13%為亞洲人。疾病的特性：有94%為浸潤性導管癌、有50%為ER+及(或) PgR+腫瘤、有57%為淋巴結侵犯陽性、32%為淋巴結侵犯陰性、另外11%的患者則是因先前的新型輔助性化學治療而無法評估其淋巴結侵犯狀態。淋巴結侵犯陰性的患者有96% (1055/1098)具有高危險特徵：在1098位淋巴結侵犯陰性的患者中，有49% (543)屬於ER-及PgR-腫瘤，有47% (512)屬於ER及/或 PgR+腫瘤，且至少併有一種下列高危險特徵：病理腫瘤大小超過2公分、屬於第2-3級、或年齡 $<$ 35歲。在隨機分組之前，有94%的患者曾接受以anthracycline為主的化學治療。

在研究4中，乳房腫瘤樣本必須經中央實驗室確認有HER2基因訊號擴大(僅有FISH+)的現象。患者必須有淋巴結病變或是無淋巴結病變但至少併有下列一種高危險特徵：ER/PR陰性、腫瘤大小 $>$ 2公分、年齡 $<$ 35歲，或組織分化程度或細胞核分化程度為第2或3級。有CHF病史、心肌梗塞，第三或四級心律不整、須使用藥物控制的心絞痛、具臨床意義的瓣膜性心臟病、控制不良的高血壓(舒張壓 $>$ 100毫米汞柱)，和任何有T4或N2或已知有N3或M1的乳癌患者皆不適合。

患者經隨機分組(1:1:1)之後，先使用doxorubicin與cyclophosphamide治療，然後再改為使用docetaxel (AC \rightarrow T)，或是先使用doxorubicin與cyclophosphamide治療，然後再改為使用docetaxel加Herceptin (AC \rightarrow TH)，或是使用docetaxel和carboplatin加Herceptin (TCH)。在AC-T和AC-TH兩組試驗中，患者都是使用doxorubicin 60毫克/平方公尺和cyclophosphamide 600毫克/平方公尺進行每3週一次共四週期的治療；使用docetaxel 100毫克/平方公尺進行每3週一次共四週期的治療。在TCH組的試驗中，患者使用docetaxel 75毫克/平方公尺和carboplatin (以6毫克/毫升/分鐘的AUC作為30至60分鐘輸注的指標)進行每3週一次共6週期的治療。合併T或TC使用Herceptin時間，劑量為每週一次(起始劑量為4毫克/公斤，之後劑量改為2毫克/公斤，每週一次)，之後單一療法期間劑量為每3週一次(6毫克/公斤)，一共治療52週。如果有施行放射治療，此在化學治療完成後才開始施行。有ER+及(或) PR+腫瘤的患者均接受荷爾蒙治療。無疾病存活時間(DFS)仍是主要評估指標。

在 3222 位隨機分配的患者中，中位年齡為 49 歲(範圍為 22-74 歲；6%≥ 65 歲)。疾病特性：有 54%為 ER+及(或) PR+和 71%為淋巴結侵犯陽性。在隨機分組之前，所有患者皆接受過基本的乳癌手術治療。

研究1、2、3和4之整合分析的DFS相關結果如表7所示。研究1和2的DFS時間如圖4所示，研究4的DFS時間則如圖5所示。在4個研究中，由於下列各分群中的病患人數不足，因此無法判定其治療效果是否不同於整體病患人口：低腫瘤級別的患者、以及特定種族的患者(黑人、拉丁美洲裔人、亞洲人/太平洋島嶼病患)，和>65歲的患者。

表7 乳癌輔助治療的療效相關結果(研究1+2、研究3和研究4)

	DFS 病例	風險比率 (95% CI) p 值	死亡	風險比率 p 值
<u>研究 1 + 2^e</u>				
AC→TH (n=1872)	133	0.48 ^a (0.39, 0.59) p=< 0.0001 ^b	62	0.67 p=NS ^d
AC→T (n = 1880)	261		92	
<u>研究 3</u>				
化學療法→ Herceptin (n =1693)	127	0.54 (0.44, 0.67) p=< 0.0001 ^c	31	0.75 p=NS ^d
化學療法→ 觀察組 (n = 1693)	219		40	
<u>研究 4^f</u>				
TCH (n=1075)	134	0.67 (0.54 – 0.84) p=0.0006 ^{b,g}	56	
AC→TH (n=1074)	121	0.60 (0.48 – 0.76) p=< 0.0001 ^{b,g}	49	
AC→T (n=1073)	180		80	

CI=信賴區間。

^a 風險比率的估算係利用 Cox 回歸分析法，並依臨床試驗、預定的 paclitaxel 療程、陽性淋巴結的數目、以及荷爾蒙接受體的狀態進行分層。

^b 分層對數等級檢定法。

^c 對數等級檢定法。

^d NS= 不具意義。

^e 研究 1 和 2 療法：先使用 doxorubicin 和 cyclophosphamide，然後再改為使用 paclitaxel (AC→T) or paclitaxel 加 Herceptin (AC→TH)。

^f 研究 4 療法：先使用 doxorubicin and cyclophosphamide，然後再改為使用 docetaxel (AC→T) 或 docetaxel 加 Herceptin (AC→TH); 另一為 docetaxel 和 carboplatin 加 Herceptin (TCH)。

^g 每一項比較的雙尾 alpha 值為 0.025

圖4 接受乳癌輔助治療之患者中的無疾病存活時間(研究1和2)

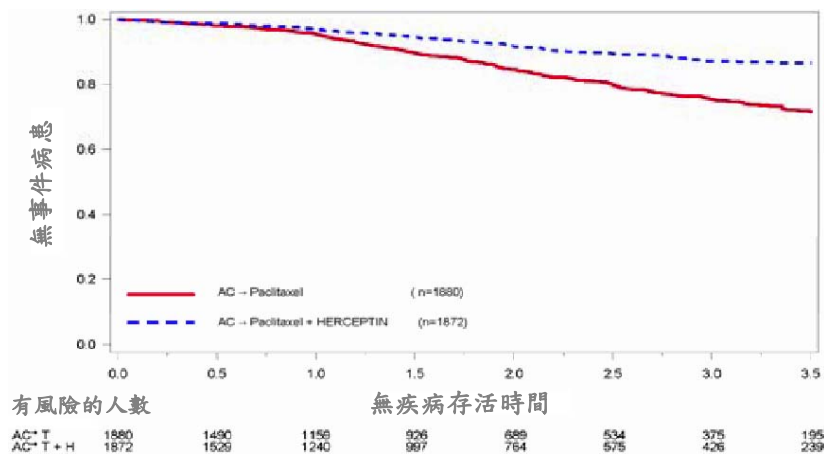
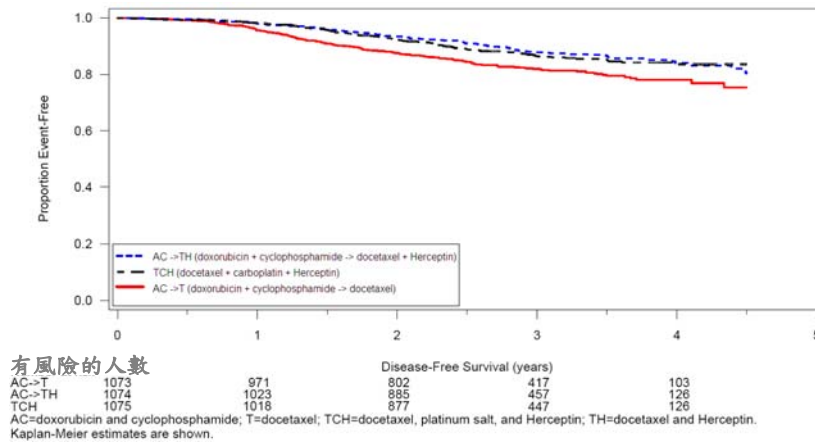


圖5 接受乳癌輔助治療之患者中的無疾病存活時間(研究 4)



針對有中央實驗室試驗數據之研究2和研究3中的患者進行探索性的分析，藉以確認HER2過度表現或基因訊號擴大檢測結果不同之情況下的DFS。結果如表8所示。在研究2中，除了IHC 3+/FISH+子群體之外，其他子群體的病例數都很少，該子群體在有資料的患者中即佔了81%。由於病例數太少，因此並無法做出關於其他分群中之療效表現方面的明確結論。研究3中的病例數是足以證實可對IHC 3+/FISH不明及FISH +/IHC不明這兩個子群體中的DFS產生明顯的影響。

表8 研究2和3中，HER2過度表現或基因訊號擴大檢測結果不同之情況下的治療結果

HER2 分析結果 ^a	研究 2		研究 3	
	病患 人數	風險比率 DFS (95% CI)	病患 人數	風險比率 DFS (95% CI)
<u>IHC 3+</u>				
FISH(+)	1170	0.42 (0.27, 0.64)	91	0.56 (0.13, 2.50)
FISH (-)	51	0.71 (0.04, 11.79)	8	----
FISH 不明	51	0.69 (0.09, 5.14)	2258	0.53 (0.41, 0.69)
IHC<3+/ FISH(+)	174	1.01 (0.18, 5.65)	299 ^b	0.53 (0.20, 1.42)
IHC 不明/ FISH(+)	----	-----	724	0.59 (0.38, 0.93)

^a在中央實驗室利用HercepTest進行IHC分析，利用PathVysion進行FISH分析。

^b在研究3中，此類別的所有病例都屬於IHC 2+。

12.2 轉移性乳癌

有一項與化學療法併用的隨機對照性臨床試驗(研究5, n=469位患者)及一項開放性單一藥物臨床試驗(研究6, n=222位患者)曾針對患有轉移性乳癌的婦女探討過使用Herceptin治療的安全性與療效。這兩項試驗的研究對象都是腫瘤有HER2蛋白過度表現之現象的轉移性乳癌患者。只要中央實驗室所進行的免疫組織化學評估顯示其腫瘤組織有第2或第3級的過度表現現象(以0至3級的量表進行評估)，該名患者即符合參與研究的條件。

先前未曾接受治療的轉移性乳癌(研究5)

研究5是一項針對469位先前未曾使用化學療法治療轉移性病變之轉移性乳癌婦女患者所進行的多中心、隨機、開放性臨床試驗。以IHC (臨床試驗分析法, CTA)進行腫瘤樣本檢測，並以0、1+、2+或3+的方式評定等級，3+表示陽性程度最高。只有2+或3+陽性腫瘤的患者可參與研究(約為接受篩檢之患者的33%)。患者經隨機分組之後，一組僅接受化學治療，另一組則是與Herceptin併用，Herceptin的給藥方式為靜脈輸注一劑4毫克/公斤體重的起始劑量，然後再每週輸注一劑2毫克/公斤體重的劑量。對先前曾使用anthracycline進行輔助治療的患者，所採用的化學治療劑為paclitaxel (每21天以3小時的時間輸注175毫克/平方公尺，至少進行6個週期)；其餘所有患者則是使用anthracycline加cyclophosphamide進行化學治療(AC: doxorubicin 60毫克/平方公尺或epirubicin 75毫克/平方公尺加600毫克/平方公尺的cyclophosphamide，每21天為一週期，共進行6個週期)。在這項研究中經隨機分組後僅接受化學治療的患者，有65%於出現疾病惡化現象時開始接受Herceptin的治療，並成為另一項延長研究的一部份。

由一個獨立療效反應評估委員會進行評估的結果顯示，和隨機分組後僅接受化學治療的患者相比較，隨機分組後接受Herceptin與化學療法治療的患者出現疾病惡化現象的中位時間明顯較晚，整體療效反應率(ORR)較高，中位療效反應持續時間也較長。隨機分組後接受Herceptin與化學療法治療之患者的中位存活時間也較長(參見表9)。在接受Herceptin加paclitaxel治療以及接受Herceptin加AC治療的患者中都可觀察到這些治療效果；不過，此效果的程度以paclitaxel治療組較高。

表9 研究5：做為轉移性乳癌之第一線治療藥物時的療效結果

	綜合結果		Paclitaxel 治療組		AC 治療組	
	Herceptin +所有 化學療法 (n=235)	所有 化學療法 (n=234)	Herceptin + Paclitaxel (n=92)	Paclitaxel (n=96)	Herceptin +AC ^a (n=143)	AC (n=138)
主要指標						
中位 TTP (月)^{b,c}	7.2	4.5	6.7	2.5	7.6	5.7
95% CI	7, 8	4, 5	5, 10	2, 4	7, 9	5, 7

p 值 ^d	<0.0001		<0.0001		<0.002	
次要指標						
<u>整體療效反應率^b</u>	45	29	38	15	50	38
95% CI	39, 51	23, 35	28, 48	8, 22	42, 58	30, 46
p 值 ^e	<0.001		<0.001		0.10	
<u>中位療效反應持續時間(月)^{b,c}</u>	8.3	5.8	8.3	4.3	8.4	6.4
25%, 75% 四分位數	6, 15	4, 8	5, 11	4, 7	6, 15	4, 8
<u>中位存活時間(月)^c</u>	25.1	20.3	22.1	18.4	26.8	21.4
95% CI	22, 30	17, 24	17, 29	13, 24	23, 33	18, 27
p 值 ^d	0.05		0.17		0.16	

^a AC = Anthracycline (doxorubicin或epirubicin)與cyclophosphamide。

^b 由一個獨立的療效反應評估委員會進行評估。

^c Kaplan-Meier分析法。

^d 對數等級檢定法。

^e χ^2 檢定法。

研究5的數據顯示，有利的治療效果大部份僅限於HER2蛋白過度表現程度最高(3+)的患者(參見表10)。

表10 研究5中，HER2過度表現或基因訊號放大檢測結果不同之情況下的治療效果

HER2 分析結果	病患人數 (N)	出現疾病惡化現象之	
		時間的相對風險 ^b (95% CI)	死亡的相對風險 ^b (95% CI)
CTA 2+ 或 3+	469	0.49 (0.40, 0.61)	0.80 (0.64, 1.00)
FISH (+) ^a	325	0.44 (0.34, 0.57)	0.70 (0.53, 0.91)
FISH (-) ^a	126	0.62 (0.42, 0.94)	1.06 (0.70, 1.63)
CTA 2+	120	0.76 (0.50, 1.15)	1.26 (0.82, 1.94)
FISH (+)	32	0.54 (0.21, 1.35)	1.31 (0.53, 3.27)
FISH (-)	83	0.77 (0.48, 1.25)	1.11 (0.68, 1.82)
CTA 3+	349	0.42 (0.33, 0.54)	0.70 (0.51, 0.90)
FISH (+)	293	0.42 (0.32, 0.55)	0.67 (0.51, 0.89)

FISH (-)	43	0.43 (0.20, 0.94)	0.88 (0.39, 1.98)
----------	----	-------------------	-------------------

^a 在研究所收錄的469位患者中，有451位有FISH檢測結果。

^b 相對風險係指Herceptin加化學療法治療組中出現惡化現象或死亡的風險和化學治療組相比較的結果。

先前曾接受治療的轉移性乳癌(研究6)

有一項針對先前曾使用一或兩種化學療法治療後又復發的轉移性病變之HER2過度表現型轉移性乳癌患者所進行的多中心、開放性、單一研究組臨床試驗(研究6)曾探討使用Herceptin做為單一治療藥物的效果。在222位受試患者中，有66%先前曾接受輔助性的化學治療，有68%先前曾使用兩種化學療法治療轉移性病變，並有25%先前曾接受骨髓清除治療合併造血救援治療。受試患者的治療方式為靜脈輸注一劑4毫克/公斤的起始劑量，然後再每週靜脈輸注一劑2毫克/公斤的Herceptin。

由一個獨立療效反應評估委員會進行評估的結果顯示，ORR (完全療效反應+部份療效反應)為14%，其中的完全療效反應率為2%，部份療效反應為12%。完全療效反應僅見於病變部位侷限於皮膚與淋巴結的患者。腫瘤檢測結果為CTA 3+之患者中的整體療效反應率為18%，在檢測結果為CTA 2+的患者中則為6%。

轉移性乳癌三週一次療程

非比較性單一治療及合併治療之試驗的療效結果摘要如下表：

參數	單一治療		合併治療	
	Herceptin ¹ N=105	Herceptin ² N=72	Herceptin 加 paclitaxel ³ N=32	Herceptin 加 Docetaxel ⁴ N=110
反應率 (95%CI)	24% (15 - 35)	27% (14 - 43)	59% (41-76)	73% (63-81)
中位反應時間 (月) (範圍)	10.1 (2.8-35.6)	7.9 (2.1-18.8)	10.5 (1.8-21)	13.4 (2.1-55.1)
中位 TTP (月) (95%CI)	3.4 (2.8-4.1)	7.7 (4.2-8.3)	12.2 (6.2-ne)	13.6 (11-16)
中位存活時間 (月) (95%CI)	ne	ne	ne	47.3 (32-ne)

TTP = 惡化時間 (time to progression) ; "ne"表示無法評估或尚未達到。

1. 試驗 WO16229：起始劑量為 8 毫克/公斤，接著以 6 毫克/公斤的劑量，每三週一次。
2. 試驗 MO16982：起始劑量為每週一次，每次 6 毫克/公斤，共三週；接著以每三週一次的週期，每次給予 6 毫克/公斤。
3. BO15935
4. MO16419

合併使用 Herceptin 及 anastrozole

Herceptin 已與 anastrozole 併用用於 HER2 過度表現、荷爾蒙受體 (即雌激素受體[ER]及/或黃體激素受體[PR]) 陽性之轉移性乳癌病患的第一線治療。Herceptin 併用 anastrozole 組

的無惡化存活率為 anastrozole 組的兩倍（4.8 個月 vs 2.4 個月）。在其他參數部份，觀察到合併治療的優勢為：整體反應（16.5% vs 6.7%）；臨床利益比率（42.7% vs 27.9%）；疾病惡化時間（4.8 個月 vs 2.4 個月）。針對反應時間及反應持續時間，兩組之間沒有差異。合併治療組病患的整體存活時間中間值延長了 4.6 個月，但其差異並不具統計學上之顯著性；然而單獨使用 anastrozole 組有超過半數的病患在疾病惡化後交叉分配至使用含 Herceptin 的療法。相較之下，併用 Herceptin 及 anastrozole 的病人有 52% 存活超過兩年，而單獨使用 anastrozole 者則有 45%。

12.3 轉移性胃癌

ToGA 試驗的療效結果摘錄於表 11。被收納的病患為先前未曾接受過治療、HER2 陽性、無法手術且無法接受治癒性療法（curative therapy）之局部晚期或復發及/或轉移性胃腺癌或胃食道接合處腺癌病患。不論是否接受 Herceptin，受試患者皆接受 capecitabine/5-FU+cisplatin 治療。Capecitabine 劑量為 1000 mg/m²。口服每天兩次共 14 天；每三週為一週期，進行 6 個週期。5-FU 之劑量為 800 mg/m²/day 連續靜脈輸注 5 天，每三週為一週期，進行 6 個週期。Cisplatin 之劑量為 80 mg/m²，每三週給予一次（Day 1），共進行 6 個週期。其主要指標為整體存活，亦即從隨機分配日起至因任何原因死亡的時間。在分析時總共有 349 位被隨機分配的病患死亡：控制組 182 位（62.8%），治療組 167 位（56.8%）。其主要死亡原因是和潛在的癌症有關。

相較於 capecitabine/5-FU + cisplatin 組，Herceptin + capecitabine/5-FU + cisplatin 組的整體存活有顯著改善（p = 0.0046，Log-Rank test）。Capecitabine/5-FU + cisplatin 組的中位存活時間是 11.1 個月，Herceptin + capecitabine/5-FU + cisplatin 組則為 13.8 個月。相較於 capecitabine/5-FU 組，Herceptin 組病患的死亡風險降低了 26%（Hazard Ratio [HR] = 0.74，95% CI [0.60-0.91]）。

事後子群體分析顯示 Herceptin 治療僅在有較高 HER2 蛋白表現（IHC 2+/FISH+ 及 IHC 3+/不論 FISH 狀態）的腫瘤顯現治療效果，故僅應使用於此族群。高 HER2 表現者的中位整體存活在 capecitabine/5-FU + cisplatin 組和 Herceptin + capecitabine/5-FU + cisplatin 組分別為 11.8 個月比上 16 個月，HR 0.65（95% CI 0.51-0.83）；而中位無惡化存活則分別為 5.5 個月比上 7.6 個月，HR 0.64（95% CI 0.51-0.79）。就整體存活時間而言，IHC 2+/FISH+ 組之 HR 為 0.75（95% CI 0.51-1.11），IHC 3+/FISH+ 組之 HR 為 0.58（95% CI 0.41-0.81）。

在事後東亞族群（含台灣）子群體分析，HER2 蛋白過度表現（IHC 2+/FISH+ 及 IHC 3+/不論 FISH 狀態）者的中位整體存活時間在 Herceptin+capecitabine/5-FU+cisplatin 組為 19.0 個月，在 capecitabine/5-FU+cisplatin 組為 14.2 個月，HR 0.69（95% CI 0.48-1.00）。

探索性子群體分析顯示，在化學治療之外再加上 Herceptin 對下列病人之整體存活時間無明顯助益：基線 ECOG PS=2（HR 0.96；95% CI 0.51-1.79）、腫瘤 non-measurable（HR 1.78；95% CI 0.87-3.66）、locally advanced disease 局部晚期病例（HR 1.20；95% CI 0.29-4.97）。

表 11 試驗 BO18255 的療效*摘要

參數	FP N = 290	FP+H N = 294	HR (95% CI)	P 值
中位整體存活時間 (月)	11.1	13.8	0.74 (0.60-0.91)	0.0046
中位無惡化存活時間 (月)	5.5	6.7	0.71 (0.59-0.85)	0.0002
中位到疾病惡化時間 (月)	5.6	7.1	0.70 (0.58-0.85)	0.0003
整體反應率 %	34.5%	47.3%	1.70 ^a (1.22, 2.38)	0.0017
中位反應時間 (月)	4.8	6.9	0.54 (0.40-0.73)	< 0.0001

FP：Fluoropyrimidine/cisplatin

FP+H：Fluoropyrimidine/cisplatin + Herceptin

^a 勝算比 (odds ratio)

13 藥劑特性

13.1 儲存

小瓶

存放在2°C-8°C。

超過包裝上所標示的使用期限(EXP)之後，請勿使用。

配製後溶液之架貯期

440毫克 小瓶

用440毫克Herceptin小瓶中所提供的制菌注射用水混合後的配製後溶液，冷藏在2°C-8°C時，可以維持28天的安定。配製後的溶液含有防腐劑，所以適合多次使用，超過28天後，任何剩餘的溶液都應該丟棄。如果使用滅菌水配製440毫克小瓶，則配製後溶液僅維持24小時安定，之後必須丟棄。

勿冷凍配製後的溶液。

150毫克 小瓶(僅供單次注射使用)。

使用注射用水溶解後的配製產品，在2°C - 8°C下(不可冷凍)，其物化性質可維持48小時之安定。

從微生物學的觀點來看，該配製溶液應立即稀釋使用。如果沒有立即再稀釋，該配製溶液在2°C-8°C時，僅有24小時安定，除非是配製時有很好的控制並確實無菌狀況下進行。使用者在稀釋前必須確保貯存時間及狀況。

配製溶液之輸注產品之架貯期

該輸注溶液(裝有 0.9%氯化鈉輸注溶液)的注射用袋中，在**不超過 30°C**下，其物化性質可以維持穩定**24 小時**。

從微生物學的觀點來看，Herceptin 配製輸注溶液應立即使用。如果沒有立即使用，該配製輸注溶液在 2°C-8°C 時，僅有 24 小時安定，除非是配製及稀釋時有很好的控制並確實無菌狀況下進行。使用者在使用前必須確保貯存時間及狀況。

13.2 特殊注意事項，處理和丟棄

使用適當的無菌技術。

將440毫克小瓶的Herceptin與所提供的20毫升含1.1% 苯乙醇的制菌注射用水混合，配製後的溶液含21毫克/毫升trastuzumab，pH值大約為6.0，可供多次使用。避免使用其他的溶劑來配製。

每個裝有150毫克Herceptin的小瓶與7.2毫升的無菌注射用水(包裝內未提供)混合。

在配製Herceptin時，須小心處理，在配製或搖晃配製後溶液所造成的大量泡沫可能導致從小瓶中抽出Herceptin量的錯誤。

配製的說明 - 440 毫克小瓶

- 1) 使用無菌針筒，慢慢注入20毫升制菌注射用水於含凍晶Herceptin的小瓶，直接注射至凍晶塊。
- 2) 溫和地轉動小瓶幫助調配，**不要搖晃!**

配製的說明 - 150 毫克小瓶

- 1) 使用無菌針筒，慢慢注入7.2毫升無菌注射用水於含凍晶Herceptin的小瓶，直接注射至凍晶塊。
- 2) 溫和地轉動小瓶幫助調配，**不要搖晃!**

在配製時產生微量泡沫並非罕見。讓小瓶靜置約5分鐘。配製後Herceptin溶液為無色到淡黃色透明的溶液且沒有可見的顆粒。

稀釋的說明：

- 以起始劑量4毫克/公斤體重的trastuzumab或維持劑量2毫克/公斤體重的trastuzumab為計算基準，決定所須要使用的溶液體積：

$$\text{體重(公斤)} \times \text{劑量(起始劑量 4 毫克/公斤或維持劑量 2 毫克/公斤)}$$

$$\text{體積(毫升)} = \frac{\text{體重(公斤)} \times \text{劑量(起始劑量 4 毫克/公斤或維持劑量 2 毫克/公斤)}}{\text{21 (毫克/毫升, 配製後溶液的濃度)}}$$

21 (毫克/毫升，配製後溶液的濃度)

- 以起始劑量 8 毫克/公斤體重的 trastuzumab 或後續的每 3 週 1 劑 6 毫克/公斤體重的 trastuzumab 為計算基準，決定所須要使用的溶液體積：

$$\text{體重(公斤)} \times \text{劑量(起始劑量 8 毫克/公斤或維持劑量 6 毫克/公斤)}$$

$$\text{體積(毫升)} = \frac{\text{體重(公斤)} \times \text{劑量(起始劑量 8 毫克/公斤或維持劑量 6 毫克/公斤)}}{\text{21 (毫克/毫升, 配製後溶液的濃度)}}$$

21 (毫克/毫升，配製後溶液的濃度)

從小瓶中抽出適當的量並加到裝有0.9%氯化鈉250毫升的注射袋中稀釋，禁止使用5%的dextrose溶液(見13.3配伍禁忌欄)，輕輕將袋子上下倒轉以讓溶液混合均勻，並且避免泡沫的產生。輸注製品在使用之前，應該以目視檢查是否有出現微粒或是變色的情形。當藥品製備完成後應立即使用，假如是以無菌方式稀釋，冷藏在2°C到8°C中，可以保存24小時。(見13.1儲存欄)

未使用/過期藥品的處理

藥物排放至環境須減到最小量。藥物不可經由廢棄水排放且避免以家庭廢棄物排放。若有的話，使用回收系統進行回收。

13.3 配伍禁忌

沒有資料顯示Herceptin和氯化聚乙烯(polyvinylchloride)、聚乙烯(polyethylene) 或聚丙烯(polypropylene) 材質的注射袋有不相容的情形。

不可以使用5% dextrose溶液，因為會引起蛋白質凝集。

Herceptin不可以和其他藥物混合或稀釋。

14 包裝

150毫克

每盒100支小瓶以下盒裝。

440毫克

每盒100支小瓶以下盒裝，並附有20毫升含有苯乙醇制菌注射用水。

請放置於孩童無法取得之處。

本藥限由醫師使用

US 2009年4月及EMA 2010年08月及CDS 11.0

04.11-HER-3A01

賀癌平[®] 凍晶注射劑 150毫克 衛署菌疫輸字第000790號
製造廠：F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland
廠址：Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland.

賀癌平[®] 凍晶注射劑 440毫克 衛署菌疫輸字第000625號

製造廠：Made for F. Hoffmann-La Roche Ltd. (CH-4070 Basel, Switzerland) by Genentech Inc.

廠址：1 DNA way, South San Francisco, California, USA

藥商：羅氏大藥廠股份有限公司

地址：台北市民生東路3段134號9樓

電話：(02)27153111

“賀癌平”與“HERCEPTIN”註冊商標係由美商基因技術公司授權羅氏大藥廠股份有限公司使用。