裕利股份有限公司　函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3
聯絡人員：黃 小姐
聯絡電話：02-25700064 分機：23601
聯絡傳真：02-25798587
電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受 文 者：　天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：　中華民國110年07月01日

發文字號：　110 裕字-第000813號

主　　旨：　本公司銷售羅氏大藥廠股份有限公司之產品「Herceptin Vial 440mg（賀癌平凍晶注射劑440毫克）衛部菌疫輸字第000961號」製造廠廠址變更乙事，如說明段。

說　　明：

一、　本公司銷售羅氏大藥廠股份有限公司之產品「Herceptin Vial 440mg（賀癌平 凍晶注射劑440毫克）衛部菌疫輸字第000961號」承蒙　貴院採用特此致謝。

二、　接獲原廠通知，上述產品製造廠廠址變更，已獲衛生署核准，新廠址包裝預計110年8月開始陸續出貨，產品包裝內容變更如下：

變更事項	原標示	新標示	出貨批號
製造廠名稱	Genentech Inc.	Genentech Inc.	N7387B10
製造廠地址	1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA	4625 NE Brookwood Parkway, Hillsboro Oregon, 97124 USA	

三、　除了上述變更外，其餘健保碼及健保價皆維持不變。

四、　特此通知，敬請轉知 貴院相關單位。造成不便之處，懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文、相關附件。

裕利股份有限公司

負責人：許待明

受 文 者：裕利股份有限公司

發文日期：中華民國 110 年 7 月 1 日

發文字號：羅銷二字第 210008 號

主　旨：關於本公司產品 Herceptin® 440mg (賀癌平®凍晶注射劑440毫克)之製造廠廠址變更事宜，敬請查照。

說　明：

一、本公司產品 Herceptin® 440mg (賀癌平®凍晶注射劑 440 毫克)之製造廠廠址變更，已獲衛生署核准，新廠址包裝預計 110 年 8 月開始陸續出貨，產品包裝內容變更如下，特此通知 貴公司。

變更事項	原標示	新標示	出貨批號
製造廠名稱	Genentech Inc.	Genentech Inc.	N7387B10
製造廠地址	1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA	4625 NE Brookwood Parkway, Hillsboro Oregon, 97124 USA	

二、請協助發函通知各醫療院所。

附件：藥品許可證影本、仿單及藥品包裝尺規示意圖照片(原有及新增)

羅氏大藥廠股份有限公司

代理總經理 劉寒青

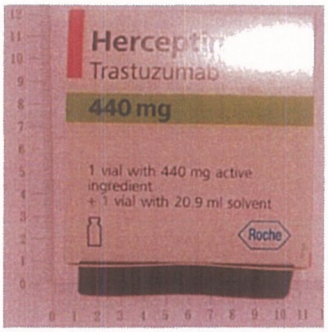
羅氏大藥廠股份有限公司
Roche Products Ltd.

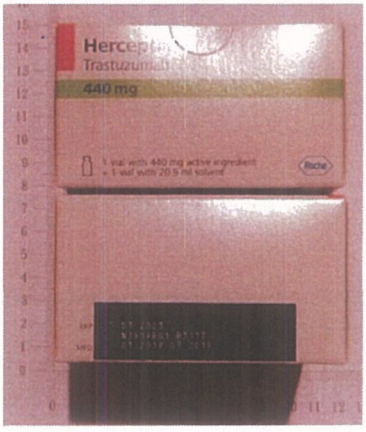
台北市110信義區松仁路100號40樓
40F.,No.100, Songren Rd., Xinyi Dist.,
Taipei City 110, Taiwan

Tel +886 2 2715 3111

Herceptin® Vial 440mg

舊包裝(SSF)





新包裝(HTO)

衛生福利部細菌學免疫學製品許可證

衛部菌疫輸字第 000961 號

簽審文件號碼：DHA06000096109

中文名稱： 賀癌平®凍晶注射劑 440 毫克"美國希爾斯廠"

英文名稱： Herceptin Vial 440mg

類　　別： 本藥限由醫師使用　　藥商名稱： 羅氏大藥廠股份有限公司

劑　　型： 凍晶注射劑　　製造廠名稱： GENENTECH INC.

包裝種類： 玻璃小瓶裝附溶劑 20 毫升，100 支以下盒裝　　製造廠地址： (P) 4625 NW BROOKWOOD PARKWAY, HILLSBORO OREGON, 97124 USA.(續如後)

處　　方：

Each vail contains:

Trastuzumab.....440.0 MG

適應症： 詳如後

前項藥品經本部審核與藥事法之規定相符應予給許可證以資證明

衛生福利部

部長 邱文達

發證日期 103 年 7 月 18 日

有效日期 108 年 7 月 18 日

核准展延至	113年 7 月 18 日	年 月 日	年 月 日	年 月 日
文號	086011682			

Confidential 僅供醫院進藥作業之參考 不得作為商業標誤用途

MH000032

變更事項	核准文號	核准日期	變更事項	核准文號	核准日期

其

新增原料藥製造廠

製造廠名：Roche Singapore Technical Operations Pte. Ltd.

製造廠址：10 Tuas Bay Link, 637394, Singapore

104.9.04

1046030184

新增原料藥來源：
廠名「Lonza Biologics Tuas Pte Ltd.」
廠址【35 Tuas South Avenue 6, Singapore, 637377】。

109.7.31

1086035403

製造廠地址變更(門牌整編)：
4625 NE BROOKWOOD PARKWAY,
HILLSBORO OREGON, 97124 USA

1066070936

107.3.21

他

中文品名變更：
賀癌平®凍晶注射劑 440 毫克

新增製造廠名:
Genentech Inc.
新增製造廠廠址:
1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA

賦形劑變更:

HISTIDINE	6.4 mg
Histidine hydrochloride monohydrate	9.9 mg
TREHALOSE DIHYDRATE	400 mg
POLYSORBATE 20	1.8 mg
BENZYL ALCOHOL	229.9 mg
WATER FOR INJECTION	20.9 ml

108.4.08

1086063241

Confidential
僅供審核參考用 不得作商業他用途

包裝廠及溶劑廠：F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.
WURMISWEG, CH-4303 KAISERAUGST, SWITZERLAND.

原料藥廠：Genentech Inc.
1000 New Horizons Way, Vacaville, CA 95688, USA

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：

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。

(4)術前與化學療法併用和術後之輔助療法使用於治療局部晚期(包括炎症)乳癌或腫瘤(直徑>2 厘米)

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 過度表現轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)的治療。

0321-HER-01

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

本產品仿單內的資訊僅適用於 Herceptin。

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化學療法的病人，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人評估左心室功能。在有臨床左心室功能顯著降低的情況下，接受輔助治療的病人應停止Herceptin之治療，對轉移性乳癌病人則應謹重考慮停止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人應中斷 Herceptin 的輸注，並監測病人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時應停止使用 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：

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。
   (4) 術前與化學療法併用和術後之輔助療法使用於治療局部晚期(包括炎症)乳癌或腫瘤(直徑>2 厘米)。
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 過度表現轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)的治療。

說明：

(1) HER2 過度表現之檢測方法須經衛生主管機關核准(用於胃癌之檢驗)，請參照相關檢測套組仿單中適應症，確效(validation)及效能(performance)之敘述。另請參照本仿單*[轉移性胃癌(12.3)]*之敘述。

(2) 樞紐試驗確認療效僅顯現於有較高 HER2 蛋白表現 (IHC2+/FISH+或 IHC3+)之族群。HER2 次族群分析結果顯示，HER2 蛋白表現較低 (IHC 0/FISH+: HR 0.92；IHC 1+/FISH+: HR 1.24) 的族群的療效總體提升不高，反之，HER2 蛋白表現較高 (IHC 2+/FISH+: HR 0.75；IHC 3+/FISH+: HR 0.58) 的族群的療效總體提升較高。

2. 用法用量

一般

開始Herceptin治療前，必須先做HER2檢測。

Herceptin 應由合格的專業醫護人員給藥。

務必檢視藥品上的標示，以確保病人依處方接受正確的劑型[凍晶注射劑(Herceptin IV)或皮下注射劑(Herceptin SC)]。

曾於試驗 MO22982 (PrefHER)每 3 週給藥一次的療法中，研究 Herceptin IV 與 Herceptin SC 相互轉換給藥的治療*(見 5.不良反應)*。

為了預防給藥錯誤，務必檢視小瓶上的標籤，以確認所配製及給予的藥物為 Herceptin (trastuzumab)，而非 Kadcyla (trastuzumab emtansine)。

凍晶注射劑 (Herceptin IV)

Herceptin凍晶注射劑不可供皮下注射使用，只能以靜脈輸注方式給藥。

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凍晶注射劑的建議起始劑量為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。

後續劑量：Herceptin凍晶注射劑的每週建議劑量為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：

Herceptin 凍晶注射劑的起始劑量為 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

轉移性乳癌的病人應以 Herceptin持續治療直到疾病惡化(disease progression)或出現難以控制的毒性為止。

早期乳癌病人應持續治療 1 年，或直到疾病復發或出現難以控制的毒性為止，以先發生者為準。不建議延長早期乳癌治療超過一年*[參見臨床研究(12)]*。

轉移性胃癌病人應接受 Herceptin 凍晶注射劑治療直到疾病惡化或出現難以控制的毒性為止。

遺漏之劑量

如果病人錯過一劑 Herceptin 凍晶注射劑，但時間未超過一週，則應盡快投予平常的維持劑量(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。然後再分別依據每週或每三週的療程，於 7 天或 21 天後投予後續的 Herceptin 凍晶注射劑維持劑量。

如果病人錯過一劑 Herceptin 凍晶注射劑，且時間超過一週以上，則應盡快重新投予 Herceptin 凍晶注射劑的起始劑量，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)。然後再分別依據每週或每三週的療程，於 7 天或 21 天後投予後續的 Herceptin 凍晶注射劑維持劑量(每週療程：2 毫克/公斤；每三週一次療程：6 毫克/公斤)。

劑量之調整

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。

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；
- 病人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。

心臟病變

[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≥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≥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≤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，≥65歲的病人並沒有使用降低劑量的Herceptin。

孩童

尚未建立<18歲的小兒科病人使用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

一般考量

為了加強生物藥品的可追蹤性，投予藥物的商品名稱及批號應明確記錄(或陳述)於病人的檔案中。

應只有在有癌症病人治療經驗的醫師監督下才能開始使用 Herceptin。

4.1 心臟功能不全

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的病人相比較，在單獨使用Herceptin或採合併療法治療的病人中，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≥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≥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病人繼續使用或重新開始使用Herceptin的安全性。

病人接受 Herceptin 治療可能會增加發生鬱血性心臟衰竭(CHF) (紐約心臟協會 [NYHA] 分級之第 II-IV 級)或無症狀性心臟功能不全的風險。這些事件在接受 Herceptin 單藥治療或接受含有 anthracycline (doxorubicin 或 epirubicin)藥物之化學治療後接著給予 Herceptin 與 taxane (paclitaxel 或 docetaxel)合併治療的病人身上皆曾看到。其嚴重度為中度至重度且曾與病人死亡相關。因此，具有較高心臟功能風險的病人(例如，高血壓、經證實的冠狀動脈疾病、鬱血性心臟衰竭、心舒張功能不全、高齡；以及左心室射出分率(LVEF)≤55%之早期乳癌病人)使用本藥應小心。

群體藥物動力學模型模擬顯示 Herceptin IV 或 Herceptin SC 停藥後，trastuzumab 在血液循環中仍可停留長達 7 個月之久*[參見藥物動力學(10.2)]*。病人在 Herceptin 停藥後接受 anthracycline 治療，也可能會增加心臟功能不全的風險。

如果可以，醫師在 Herceptin 停藥後的 7 個月內應避免給予病人 anthracycline 類的治療藥物。若要使用 anthracylines 治療，應小心監測病人之心臟功能。

對於即將接受 Herceptin 治療的病人(特別是先前曾使用 anthracycine 治療者)，應進行基準期的心臟功能評估，包括病史及身體檢查、心電圖(ECG)、心臟超音波，或多頻道心室功能攝影(MUGA)掃描或磁振造影掃描。心臟功能監測有助於識別心臟功能不全之病人，包括鬱血性心臟衰竭的症狀及徵兆。心臟功能於 Herceptin 治療期間應每 3 個月評估一次(與基準期的評估方式相同)，Herceptin 停藥後則每 6 個月評估一次直到最後一次給藥後 24 個月為止。

若左心室射出分率(LVEF)相較於基準期下降 10%且其值低於 50%，則應暫停 Herceptin 給藥並在 3 週內重新檢測左心室射出分率。若左心室射出分率未獲得改善，或甚至降得更低，或出現具臨床顯著意義之鬱血性心臟衰竭(CHF)，則除非對個別病人的利益大於其風險，否則應強烈考慮停用 Herceptin。

若病人有產生無症狀性的心臟功能不全，增加監測頻率(每 6-8 週監測一次)對病人是有利的。若病人的左心室功能持續衰退，但仍無症狀出現，醫師應考慮停藥，除非對個別病人的利益大於其風險。當病人出現心臟功能不全的相關問題時，主治醫師/腫瘤科醫師應諮詢心臟專科醫師。

尚無前瞻性的研究觀察已有心臟毒性的病人持續使用或重新給予 Herceptin 治療之安全性。若病人在 Herceptin 治療期間出現症狀性心臟衰竭，應給予心臟衰竭的標準藥物治療。在樞紐試驗中，大多數出現心衰竭或無症狀性心臟功能不全的病人於接受含有利

尿劑、強心配糖體、β-拮抗劑及/或血管收縮素轉化酶抑制劑(ACEI)的標準治療後都能獲得改善。大多數有心臟症狀且接受 Herceptin 治療後獲得臨床效益的病人，繼續接受 Herceptin 治療未見有額外的臨床心臟事件發生。

轉移性乳癌(MBC)

轉移性乳癌病人不可同時併用 Herceptin 及 anthracyclines 治療。先前接受過 anthracyclines 的轉移性乳癌病人，若接受 Herceptin 治療亦有較高的心臟毒性的風險，但此風險低於 Herceptin 與 anthracyclines 同時併用。

早期乳癌(EBC)

早期乳癌病人應於基準期、Herceptin 治療期間(每 3 個月重覆檢查一次)及治療結束後(每 6 個月檢查一次，直到最後一次給藥後 24 個月為止)進行心臟功能評估。若病人接受含有 anthracycline 藥物之化學治療，則建議做更進一步的監測且應每年監測一次直到 Herceptin 停藥後 5 年為止，但若左心室射出分率持續下降，則需監測更久的時間。

病人有心肌梗塞(MI)病史、需要藥物治療之心絞痛、之前或現在有鬱血性心臟衰竭(美國紐約心臟學會分級的第 II-IV 級)、其他心肌病變、需要藥物治療之心律不整、臨床上顯著的心臟瓣膜疾病、控制不良的高血壓(高血壓若可由標準藥物控制者可參與)，及血液動力學有影響的心包膜積水，都已被排除在以 Herceptin 作為輔助治療的乳癌臨床試驗外。

輔助治療(Adjuvant treatment)

Herceptin 及 anthracyclines 不得在輔助治療時併用。

早期乳癌病人在接受含有 anthracyclines 藥物的化學治療後再投予 Herceptin 凍晶注射劑，其出現症狀性及無症狀性之心臟事件的發生率會高於接受非 anthracycline 藥物(docetaxel 及 carboplatin)治療者。此外，Herceptin 凍晶注射劑與 taxanes 類藥物同時併用相較於兩者相繼使用有顯著較高的心臟事件發生率。不論所接受的治療藥物為何，大多數症狀性心臟事件都在治療開始後的 18 個月內發生。

從 4 項大型輔助治療之臨床試驗中所確認的心臟事件危險因子包括高齡(> 50 歲)、左心室射出分率(LVEF)的基準值低且正持續惡化(< 55%)、接受 paclitaxel 及 Herceptin 治療前及治療開始後的左心室射出分率偏低，以及先前或目前有使用抗高血壓藥物治療者。若病人在完成輔助性化學治療後給予 Herceptin，則於 Herceptin 治療前所累積使用之 anthracycline 劑量愈高者及身體質量指數(BMI>25 kg/m^2)愈高者，其出現心臟功能不全的風險就愈高。

術前-術後輔助治療

對於適合接受術前-術後輔助治療的早期乳癌病人來說，只有從未接受過化學治療的病人才能併用 Herceptin 及 anthracyclines 治療且使用時應小心。投予的 anthracycline 須為低劑量，其最大累積劑量不得超過 doxorubicin 180 mg/m^2 或 epirubicin 360 mg/m^2。

若病人已同時接受低劑量的 anthracyclines 及 Herceptin 之術前輔助療法，則手術後不應再額外給予具細胞毒性的化學療法。

術前-術後輔助治療使用於 65 歲以上病人的臨床經驗極為有限。

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(2.2)]*

在研究 1 (NSABP B31)中，AC-TH 試驗組在中位追蹤期 8.7 年後發現有 15% (158/1031)的病人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 (BO16348/HERA)中，因出現心臟毒性而停用 Herceptin 的病人比例為 2.6% (44/1678)。在研究 4 (BCIRG006)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)的病人因出現心臟毒性而停用 Herceptin。

在64位接受輔助化學治療[(研究1 (NSABP B31)與2 (NCCTG N9831)]並發生鬱血性心臟衰竭的病人中，有一位病人因心肌病變而死亡，另一位病人突然死亡沒有病因紀錄，33位病人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，大約24%的存活病人在持續接受治療的情況下恢復到正常的LVEF (定義為≥50%)，並且在繼續醫療控制下沒有症狀。鬱血性心臟衰竭發生率列於表1中。目前尚未研究對出現Herceptin誘發左心室功能不全的病人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[d]	療法	CHF 的發生率	
		Herceptin	對照組
1& 2[a]	AC[b]→Paclitaxel+Herceptin	3.2% (64/2000)	1.3% (21/1655)
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+Carboplatin+Herceptin	0.4% (4/1056)	0.3% (3/1050)

[a]研究 1 及研究 2 之 AC-TH 試驗組的中位追蹤期為 8.3 年

[b]Anthracycline (doxorubicin)與 cyclophosphamide。

[c]包含一位發生致命性心肌病變及一位突然死亡沒有病因紀錄的病人。

[d]研究 1：NSABP B31，研究 2：NCCTG N9831，研究 3：BO16348/HERA，研究 4：BCIRG006。

表 2　轉移性乳癌研究中的心臟功能不全[a]發生率

研究[d]	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]包括一位發生致命性心肌病變的病人。

[d]研究 5：H0648g，研究 6：H0649g

在研究4 (BCIRG006)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

已知投予Herceptin曾發生輸注相關反應 *[參見不良反應(5)]*，在臨床上可能難以區分輸注反應及過敏反應。

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、心室上頻脈、蕁麻疹以及無力*[參見不良反應(5)]*。

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病人，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。應對病人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病人，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病人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病人，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，雖然有些病人可以耐受輸注Herceptin的作用，但有些病人儘管有預先給藥，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病人所進行的隨機、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病人中，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(以病人數為單位)要高於僅接受化學治療的病人。因敗血症而死亡的發生率並未明顯升高*[參見不良反應(5)]*。

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病人，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病人，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，此類病人應不適用Herceptin治療。

4.5 HER2試驗

必須檢出HER2蛋白過度表現的現象，才能確定病人適合接受Herceptin治療，因為目前只研究過此類病人，且其治療對此類病人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，也不能排除病人有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5 (H0648g)]如表12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 (NCCTG N9831)和3 (BO16348/HERA)]如表10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)]*。

在上市之後，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。

4.7 駕駛與機器操作能力

Herceptin對於駕駛與機器操作能力的影響很小。Herceptin治療期間可能出現暈眩和嗜睡現象(見*5.不良反應*)。建議出現輸注相關症狀(見*4.警語及注意事項*)的病人，不宜開車或操作機器，直到症狀完全緩解為止。

4.8 苯甲醇 (Benzyl alcohol)

440毫克多次使用型之抑菌注射用水含有苯甲醇做為防腐劑，可能導致新生兒及三歲以下兒童之毒性。若接受Herceptin治療的病人已知對苯甲醇過敏，則Herceptin應以注射用水配製，每瓶Herceptin只能單劑注射，必須丟棄所有未使用的溶液。150毫克單次使用型之滅菌注射用水不含苯甲醇。

5 不良反應

安全性概況摘要

至目前為止，Herceptin (IV及SC)所引起的最嚴重及/或最常見的不良反應包括心臟功能不全、輸注相關反應、血液毒性(特別是嗜中性白血球減少症)、感染及肺部不良事件。

不良反應列表

本章節的發生頻率分類如下：極常見(≥1/10)、常見(≥1/100 ~ <1/10)、不常見(≥1/1,000 ~ <1/100)、罕見(≥1/10,000 ~ <1/1,000)、極罕見(<1/10,000)，未知(無法從現有數據估計而得)。不良反應在每個發生頻率組別中，乃依嚴重度遞減方式排列。

表3所列者為在樞紐性臨床試驗及上市後研究中使用Herceptin單一治療或Herceptin與化學治療併用所出現的不良反應。

表格中列出的所有不良反應乃樞紐臨床試驗中發生率最高者。

表3 樞紐性臨床試驗及上市後研究中使用Herceptin IV單一治療或Herceptin IV與化學治療併用所通報的不良反應

系統器官分類	不良反應	發生率
感染與侵染	感染	極常見

系統器官分類	不良反應	發生率
	鼻咽炎	極常見
	嗜中性白血球減少性敗血症	常見
	膀胱炎	常見
	流行性感冒	常見
	鼻竇炎	常見
	皮膚感染	常見
	鼻炎	常見
	上呼吸道感染	常見
	泌尿道感染	常見
	咽炎	常見
良性、惡性及非特定腫瘤(包括囊腫及息肉)	惡性腫瘤惡化	未知
	腫瘤惡化	未知
血液及淋巴系統疾患	發熱性嗜中性白血球減少症	極常見
	貧血	極常見
	嗜中性白血球減少症	極常見
	白血球數目減少/白血球減少症	極常見
	血小板減少症	極常見
	低凝血酶原症	未知
	免疫性血小板減少症	未知
免疫系統疾患	過敏	常見
	†過敏性反應	罕見
	†過敏性休克	罕見
代謝與營養疾患	體重下降/體重減輕	極常見
	厭食	極常見
	腫瘤溶解症候群	未知
	高血鉀症	未知
精神疾患	失眠	極常見
	焦慮	常見
	憂鬱	常見
神經系統疾患	†顫抖	極常見
	暈眩	極常見
	頭痛	極常見
	感覺異常	極常見
	味覺障礙	極常見
	周邊神經病變	常見
	張力過強	常見
	嗜睡	常見
眼睛疾患	結膜炎	極常見
	流淚增加	極常見
	乾眼症	常見
	視乳突水腫	未知
	視網膜出血	未知

系統器官分類	不良反應	發生率
耳朵及迷路疾患	耳聾	不常見
心臟疾患	†血壓下降	極常見
	†血壓上升	極常見
	†心跳不規律	極常見
	†心臟撲動	極常見
	射出分率下降*	極常見
	†心臟衰竭(營血性)	常見
	††心室上頻脈	常見
	心肌病變	常見
	†心悸	常見
	心包膜積水	不常見
	心因性休克	未知
	奔馬性心節律	未知
血管疾患	熱潮紅	極常見
	††低血壓	常見
	血管舒張	常見
呼吸、胸廓及縱膈疾患	†呼吸困難	極常見
	咳嗽	極常見
	流鼻血	極常見
	流鼻水	極常見
	†肺炎(Pneumonia)	常見
	氣喘	常見
	肺部疾患	常見
	†肋膜積水	常見
	††哮喘	不常見
	肺炎(Pneumonitis)	不常見
	†肺纖維化	未知
	†呼吸窘迫	未知
	†呼吸衰竭	未知
	†肺浸潤	未知
	†急性肺水腫	未知
	†急性呼吸窘迫症候群	未知
	†支氣管痙攣	未知
	†缺氧	未知
	†氧氣飽和度下降	未知
	喉頭水腫	未知
	端坐呼吸	未知
	肺水腫	未知
	間質性肺炎	未知
胃腸道疾患	腹瀉	極常見
	嘔吐	極常見
	噁心	極常見

系統器官分類	不良反應	發生率
	[†]嘴唇腫脹	極常見
	腹痛	極常見
	消化不良	極常見
	便秘	極常見
	口腔炎	極常見
	痔瘡	常見
	口乾	常見
肝膽疾患	肝細胞受損	常見
	肝炎	常見
	肝臟壓痛	常見
	黃疸	罕見
皮膚及皮下組織疾患	紅斑	極常見
	皮疹	極常見
	[†]臉部腫脹	極常見
	禿髮	極常見
	指甲病變	極常見
	肢端紅腫症	極常見
	痤瘡	常見
	皮膚乾燥	常見
	瘀斑	常見
	多汗症	常見
	斑丘疹	常見
	搔癢	常見
	指甲斷裂 (onychoclasis)	常見
	皮膚炎	常見
	蕁麻疹	不常見
	血管水腫	未知
肌肉骨骼及結締組織疾患	關節痛	極常見
	[†]肌肉緊繃	極常見
	肌痛	極常見
	關節炎	常見
	背痛	常見
	骨骼痛	常見
	肌肉痙攣	常見
	頸痛	常見
	肢體疼痛	常見
腎臟及尿道狀況	腎臟疾患	常見
	膜狀腎絲球腎炎	未知
	腎絲球病變	未知
	腎衰竭	未知
懷孕期、產褥期、周產期疾患	羊水過少	未知
	腎發育不良	未知

系統器官分類	不良反應	發生率
	肺發育不良	未知
生殖系統及乳房疾患	乳房發炎/乳腺炎	常見
全身性疾患及注射部位不適	虛弱無力	極常見
	胸痛	極常見
	寒顫	極常見
	疲勞	極常見
	類流行性感冒疾病	極常見
	輸注相關反應	極常見
	疼痛	極常見
	發燒	極常見
	黏膜發炎	極常見
	周邊水腫	極常見
	身體不適	常見
	水腫	常見
傷害、中毒及過程中併發症	挫傷	常見

[†] 有報告指出，該不良反應與死亡有關。
[‡] 該不良反應主要與輸注相關反應有關。這些反應無特定的百分比數據可供參考。
[*] 該不良反應出現於anthracycline治療後使用Herceptin合併治療者及與taxanes併用治療者。

<u>特定不良反應之描述</u>

心臟功能不全

鬱血性心衰竭(美國紐約心臟學會分級之第II-IV級)是一種在Hereptin治療後常見的不良反應且可能導致死亡。接受Herceptin治療之病人曾觀察到心臟功能不全的徵狀，例如：呼吸困難、端坐呼吸(orthopnea)、咳嗽加劇、肺水腫、第三心音奔馬律(S3 gallop)、心室射出分率下降。*[見心臟功能不全(4.1)]*

以Herceptin IV作為化學治療輔助藥物的3個樞紐臨床試驗中，僅接受化療(即，未使用Herceptin)的病人相較於使用taxane藥物後再接受Herceptin治療的病人，兩組病人出現3/4級心臟功能不全(尤其是症狀性鬱血性心衰竭)的比例相當(0.3-0.4%)。同時併用Herceptin及taxane的病人其心臟功能不全的發生率最高(2.0%)。

在術前輔助治療中，合併使用 Herceptin 和低劑量之 anthracycline 的經驗極為有限*[見心臟功能不全(4.1)]*。

在輔助性化療結束後給予 Herceptin 治療 1 年之治療組中，追蹤中位數為 12 個月時，病人發生紐約心臟協會(NYHA)第 III-IV 級心臟衰竭的比例為 0.6%。在試驗 BO16348 (HERA)完成 8 年的中位追蹤期後，接受 Herceptin 治療 1 年組的重度鬱血性心臟衰竭(CHF)(美國紐約心臟學會分級之第 III-IV 級)發生率為 0.8%，而輕微症狀性與無症狀性左心室功能不全的發生率為 4.6%。

接受 Herceptin 治療且出現重度鬱血性心臟衰竭(CHF)的病人有 71.4%是可逆的(定義為事件發生後，至少連續出現兩次 LVEF 數值≥ 50%的情況)。接受 Herceptin 治療且出現輕度症狀性與無症狀性左心室功能不全的病人有 79.5%是可逆的。大約 17%的心臟功能不全相關事件係發生於 Herceptin 治療完成後。

Herceptin IV 的轉移性乳癌之樞紐性臨床試驗中，心臟功能不全的發生率也有不同，在 Herceptin 併用 paclitaxel 為 9%~12%，相較於 paclitaxel 單獨使用的 1%~4%。若接受 Herceptin 單獨治療者，其發生率為 6%~9%。併用 Herceptin 及 anthracycline/cyclophosphamide 的病人其心臟功能不全的發生率最高(27%)，顯著高於僅使用 anthracycline/cyclophosphamide 者(7%~10%)。在後續含有前瞻性心臟功能監測的試驗中，接受 Herceptin 併用 docetaxel 的病人其症狀性 CHF 的發生率為 2.2%，相較於 docetaxel 單獨治療者為 0%。在這些試驗中，大多數(79%)出現心臟功能不全的病人於接受鬱血性心臟衰竭的標準治療後都能獲得改善。

輸注反應、類過敏反應及過敏

接受 Herceptin 治療的病人估計約有 40%會出現輸注相關反應。然而，大多數輸注相關反應之嚴重度皆屬輕度至中度(依據美國國家癌症研究院不良事件常用術語標準(NCI-CTC)分類系統)且多在治療初期發生(即，在第 1、2、3 次輸注時，且隨後輸注的發生率會下降)。這些反應包括寒顫、發熱、呼吸困難、低血壓、哮喘、支氣管痙攣、心跳過快、血氧飽和度下降、呼吸窘迫、皮疹、噁心、嘔吐及頭痛。依 trastuzumab 在試驗中使用的適應症、數據收集的方法及是否併用化學治療或單獨治療的不同，各種等級之輸注相關反應的發生率也有所不同。

嚴重的過敏性反應通常在 Herceptin 第 1 次或第 2 次輸注時發生且需要立刻給予額外的介入性治療，該反應有可能導致死亡。

曾有零星個案觀察到類過敏性反應。

血液毒性

發熱性嗜中性白血球減少症、白血球減少症、貧血、血小板減少症及嗜中性白血球減少症極為常見。低凝血酶原症的發生率則不清楚。若在 anthracycline 治療後接續給予 trastuzumab 與 docetaxel 治療，則出現嗜中性白血球減少症的風險會稍微增加。

肺部事件

嚴重的肺部不良反應與使用Herceptin有關且可能致死。這些反應包括(但不限於此)肺浸潤、急性呼吸窘迫症候群、肺炎、肋膜積水、呼吸窘迫、急性肺水腫及呼吸功能不全。

免疫原性

在早期乳癌術前輔助治療-輔助治療的情況下(試驗 BO22227)，10.1% (296 名有 30 位)接受 Herceptin IV 治療的病人體內發展出針對 trastuzumab 的抗體(無論基準點時是否出現此抗體)。接受 Herceptin IV 的 30 名病人有 2 位，在基準點後的檢體中檢測出抗 trastuzumab 的中和抗體。

目前仍不清楚這些抗體與臨床的相關性，不過這些抗體對於 Herceptin IV 的藥動學、療效[判斷依據為病理學上的完全反應(pCR)、無事件存活期(EFS)]及安全性[判斷依據為注射相關反應(ARR)的出現]並未產生影響。

尚無 Herceptin 用於胃癌病人的免疫原性資料。

Herceptin IV 與 Herceptin SC 之間治療的互換

試驗 MO22982 (PrefHER)是研究 Herceptin IV 與 Herceptin SC 相互轉換給藥時，評估病人偏好 Herceptin IV 靜脈輸注或是 Herceptin SC 皮下注射。這項試驗亦對 2 群病人(一群使用 Herceptin SC 玻璃小瓶裝，另一群使用 Herceptin SC 注射系統)進行研究。利用 2 組交叉的試驗設計，488 名病人被隨機分配至 2 組之其中一組，接受不同次序的每 3 週一次 Herceptin 治療[Herceptin IV (週期 1-4)→Herceptin SC (週期 5-8)組，或 Herceptin SC (週期 1-4)→Herceptin IV(週期 5-8)組]。病人可以是未曾接受過 Herceptin IV 治療(20.3%)或曾暴露於 Herceptin IV 做為輔助治療一部分(79.7%)的病人。在 IV→SC (包含玻璃小瓶與注射系統)組中，轉換前(週期 1-4)及轉換後(週期 5-8)之所有等級的不良事件發生率分別為 53.8%及 56.4%。在 SC (包含玻璃小瓶與注射系統)→IV 組中，轉換前及轉換後之所有等級的不良事件發生率分別為 65.4%及 48.7%。轉換前(週期 1-4)的嚴重不良事件、第 3 級不良事件與因不良事件而中止治療的比例是低的(<5%)且與轉換後(週期 5-8)的比例相似。沒有第 4 或第 5 級的不良事件被通報。

6 與其他藥品間的交互作用及其他形式的交互作用

並未進行正式的藥物交互作用研究。臨床試驗中 Herceptin 和併用藥物之間在臨床上並無觀察到顯著的交互作用。

Trastuzumab 對其他抗腫瘤劑藥物動力學的影響

研究 BO15935 和 M77004 中 HER2 陽性 MBC 女性之藥物動力學資料顯示，trastuzumab 存在時(靜脈注射起始劑量 8 mg/kg 或 4 mg/kg 之後分別每 3 週 6 mg/kg 或每 1 週 2 mg/kg 靜脈注射)，paclitaxel 和 doxorubicin (及其主要代謝物 6-α hydroxylpaclitaxel, POH 和 doxorubicinol, DOL)的暴露量沒有改變。

但是 trastuzumab 可能會提高一種 doxorubicin 代謝物(7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinone, D7D)的整體暴露量。目前對於 D7D 的生物活性以及這項代謝物提高的臨床影響還不清楚。

研究 JP16003 為日本 HER2 陽性 MBC 女性使用 Herceptin (起始劑量 4 mg/kg 靜脈注射和每週 2 mg/kg 靜脈注射)和 docetaxel (60 mg/m^2 靜脈注射)的單一組別研究，結果顯示併用 trastuzumab 對於 docetaxel 單一劑量的藥物動力學沒有影響。研究 JP19959 為 BO18255 (ToGA)對日本男性和女性晚期胃癌病人進行的子研究，用於調查 capecitabine 和 cisplatin 併用或未併用 Herceptin 的藥物動力學。此子研究結果顯示併用 cisplatin 或併用 cisplatin 加上 Herceptin 時，capecitabine 生物活性代謝物(如 5-FU)的暴露量沒有受到影響。但是併用 Herceptin 時，capecitabine 出現本身濃度較高和半衰期比較長的現象。資料也顯示併用 capecitabine 或併用 capecitabine 加上 Herceptin 時，cisplatin 的藥物動力學未受到影響。

研究 H4613g/GO01305 中癌細胞轉移和局部晚期不宜動手術的 HER2 陽性癌症病人之藥物動力學資料顯示，trastuzumab 對於 carboplatin 的藥物動力學沒有影響。

抗腫瘤劑對 trastuzumab 藥物動力學的影響

比較 Herceptin 單一療法(起始劑量 4 mg/kg 和每週 2 mg/kg 靜脈注射)時所模擬的血清 trastuzumab 濃度以及在 HER2 陽性 MBC 日本女性(研究 JP16003)所觀察的血清濃度，沒有證據顯示併用 docetaxel 時有對 trastuzumab 的藥物動力學產生影響。

比較兩個第 II 期研究(BO15935 和 M77004)和一個第 III 期研究(H0648g)中病人併用 Herceptin 和 paclitaxel 及兩個第 II 期 Herceptin 單一療法研究(W016229 和 MO16982)中 HER2 陽性 MBC 女性病人的藥物動力學結果顯示，個別和平均的 trastuzumab 最低血清濃度在研究之內和所有研究間皆有變異，但是併用 paclitaxel 對於 trastuzumab 的藥物動力學並沒有明顯的影響。比較研究 M77004 中 HER2 陽性 MBC 女性併用 Herceptin、paclitaxel 和 doxorubicin 治療，與 Herceptin 單一療法(H0649g)或併用 anthracycline 加上 cyclophosphamide 或 paclitaxel (研究 H0648g) 之 trastuzumab 藥物動力學資料，顯示 doxorubicin 和 paclitaxel 對 trastuzumab 的藥物動力學沒有影響。

研究 H4613g/GO01305 中，將併用 carboplatin 時所觀察的 trastuzumab 血中濃度與以族群藥物動力學模擬的濃度相比，與 carboplatin 併用不會改變 trastuzumab 的血中濃度表現。
併用 anastrozole 似乎對 trastuzumab 的藥物動力學沒有影響。

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。
育齡期婦女於Herceptin 治療期間及治療結束後7個月內應被建議採取有效的避孕措施*[參見藥物動力學(10.2)]*。若孕婦接受Herceptin治療，或是病人在接受Herceptin治療期間或最後一劑Herceptin後7個月內懷孕，最好由跨科別團隊進行嚴密監測。

7.2 授乳

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。
在懷孕120天至產後28天於食蟹猴投予相當於人類每週維持劑量(2毫克/公斤體重)之25倍的Herceptin IV之後發現，trastuzumab會出現於產後的乳汁中。於母猴子宮有trastuzumab暴露和血清中檢出trastuzumab的幼猴，在出生後至1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<18歲小兒病人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)以上的病人投予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病人中，以及在研究1和2接受輔助治療的病人中，老年病人發生心臟功能不全的風險都要高於較年輕的病人。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在老年病人中的毒性概況是否不同於較年輕的病人。就轉移性疾病及輔助治療而言，見於報告的臨床經驗尚不足以確定對老年病人使用Herceptin的療效改善效果(ORR、TTP、OS、DFS)是否不同於年齡<65歲的病人。
資料顯示年齡不會影響Herceptin在體內的動態。

7.5 腎功能不全

尚未執行詳細的腎功能不全病人之藥物動力學試驗。在一項群體藥物動力學分析中未顯示腎功能不全會影響 trastuzumab 的動向。

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10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)。每支小瓶裝的Herceptin含有trastuzumab、α,α-trehalose dihydrate、L-histidine HCl、L-histidine、以及聚山梨醇20 (USP)。Herceptin 440毫克以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。15%-20%的原發性乳癌有HER2過度表現的現象。在試驗BO18255的篩選期間，若採用較廣泛的IHC3+或FISH+定義，轉移性胃癌中屬於HER2陽性的整體比例為22.1%。
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

Trastuzumab的藥物動力學已經在轉移性乳癌、早期乳癌病人及在晚期胃癌病人的群體藥物動力學分析中被研究過。Herceptin沒有進行正式的藥物交互作用研究。

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病人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。

早期乳癌病人投予起始劑量8毫克/公斤接著投予每三週一次維持劑量6毫克/公斤共1年，第18個週期(為期1年之治療的最後一個治療週期)的第21天時穩定狀態平均Cmax值為225微克/毫升，平均Cmin值為68.9微克/毫升，這些濃度與過去於轉移性乳癌病人身上測量到的濃度相近。

轉移性胃癌

在轉移性胃癌的穩定狀態藥物動力學

族群藥物動力學分析顯示，對晚期胃癌病人短暫靜脈輸注8毫克/公斤，之後每3週給予6毫克/公斤的trastuzumab，其濃度依賴性清除率主要是由線性清除率(在高血清濃度，濃度為> 75微克/毫升)及非線性清除率(在低血清濃度，濃度為< 25微克/毫升)所組成。

一個用二室族群藥物動力學方法，利用第三期試驗BO18255/TOGA資料，來估計晚期胃癌病人的穩定狀態藥物動力學，對這些病人投予trastuzumab起始劑量8毫克/公斤，接著使用6毫克/公斤的維持劑量(每三週一次)。在高濃度時，總清除率主要是由線性清除率所貢獻，且晚期胃癌病人的半衰期約為26天。中位預測穩定狀態AUC值(處於穩定狀態的3週期間)為1213毫克．天/公升，中位穩定狀態Cmax值為132毫克/公升，而中位穩定狀態Cmin值為27.6毫克/公升。

沒有胃癌病人血清循環中的HER2接受體的細胞外區域(脫落抗原)之濃度數據。

在一項群體藥物動力學模型分析中，使用來自18個第I、II和第III期試驗中接受靜脈輸注Herceptin的1,582位受試者的合併資料評估trastuzumab的藥物動力學，並從中央室線性與非線性排除並行的二室模型描述trastuzumab的濃度－時間概況。由於有非線性的排除，總廓清率隨濃度降低而增加。在乳癌(轉移性乳癌/早期乳癌[MBC/EBC])中，線性廓清率為0.127 公升/天，晚期胃癌(AGC)中則為0.176公升/天。非線性排除參數值部分，最大排除速率(Vmax)為8.81 毫克/天，Michaelis-Menten常數(Km)則為8.92毫克/升。乳癌病人的中央室體積為2.62 公升，晚期胃癌病人則為3.63 公升。

乳癌及晚期胃癌病人在接受核准的每週及每三週劑量療程後，以族群藥物動力學分析預測臨床相關濃度(Cmax及Cmin)及暴露量(中位數及第5－第95百分位數)如下方表4 (第1週期)和表5 (穩定狀態)所示。

表 4　針對乳癌及晚期胃癌病人的靜脈輸注(IV)療程，以族群分析預測的第 1 週期藥物動力學暴露量(中位數及第 5－第 95 百分位數)

療程	原發腫瘤類型	N	C_{min} (μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg.day/mL)
8mg/kg + 6mg/kg q3w	MBC/EBC	1195	29.4 (5.8－59.5)	178 (117－291)	1373 (736－2245)
	AGC	274	23.1 (6.1－50.3)	132 (84.2－225)	1109 (588－1938)
4mg/kg + 2mg/kg qw	MBC/EBC	1195	37.7 (12.3－70.9)	88.3 (58－144)	1066 (586－1754)

表 5　針對乳癌及晚期胃癌病人的 Herceptin 靜脈輸注(IV)劑量療程，以族群分析預測的穩定狀態藥物動力學暴露量(中位數及第 5－第 95 百分位數)

療程	原發腫瘤類型	N	$C_{min,ss}$ (μg/mL)	$C_{max,ss}$ (μg/mL)	AUC_{ss} (μg.day/mL)	到達穩定狀態時間(週)	穩定狀態時的完整 CL 範圍 (L/day)
8mg/kg + 6mg/kg q3w	MBC/EBC	1195	47.4 (5－115)	179 (107－309)	1794 (673－3618)	12	0.173－0.283
	AGC	274	32.9 (6.1－88.9)	131 (72.5－251)	1338 (557－2875)	9	0.189－0.337
4mg/kg + 2mg/kg qw	MBC/EBC	1195	66.1 (14.9－142)	109 (51.0－209)	1765 (647－3578)	12	0.201－0.244

Trastuzumab 洗除

利用族群藥物動力學研究評估 trastuzumab 凍晶注射劑及皮下注射劑以每週一次或每三週一次療程後洗除期所需要的時間。模擬結果顯示至少 95%病人的血清 trastuzumab 濃度會在最後一劑後第 7 個月時達到<1 μg/mL (約族群預測 $C_{min,ss}$ 的 3%，或清除約 97%)。

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Herceptin凍晶注射劑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凍晶注射劑進行生殖毒性研究，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4063名婦女之隨機開放性臨床試驗[研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831)]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 (BO16348/HERA)]，和第四項共涵蓋3222名病人之隨機開放性臨床試驗[研究4 (BCIRG006)]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化學治療之婦女中的安全性與療效表現。

在研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831)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確認[研究2 (NCCTG N9831)]，或者必須在推薦的實驗室進行[研究1 (NSABP B31)]。有下列病史的病人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)。

病人經隨機分組(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，病人都是使用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 (NSABP B31)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 (NCCTG N9831)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。病人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+腫瘤的病人均接受荷爾蒙治療。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位病人被納入AC→paclitaxel+ Herceptin試驗組的整合療效分析，主要評估指標為無疾病存活率(DFS)、接續中位追蹤期為2年。從包含4063位病人的整合分析是在AC→paclitaxel+ Herceptin試驗組8.3年中位追蹤期，於第707位病人死亡時進行預先計畫的整體存活率(OS)最終分析。研究人員係將研究1 (NSABP B31)中的兩個研究組以及研究2 (NCCTG N9831)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。這些參與主要評估指標為DFS分析之病人的中位年齡為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，AC→paclitaxel+ Herceptin試驗組在8.3年中位追蹤期後，可評估療效族群的受試者基本特徵顯示為相似。

研究3 (BO16348/HERA)的目的為比較為期1年及2年的每三週一次Herceptin治療相較於患有HER2陽性早期乳癌病人接受手術治療、化學治療及放射治療(如合適)後的觀察結果，另外並比較為期2年的 Herceptin治療與為期1年的Herceptin治療效果。被分配至接受Herceptin的病人會接受起始劑量為8毫克/公斤的Herceptin，接著接受每三週一次6毫克/公斤劑量共1年或2年。

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，無淋巴結病變的病人必須有≥T1c期的原發性腫瘤。有下列病史的病人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)。

病人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病人亦須完成標準的放射治療。患有ER+及(或) PgR+疾病的病人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 (NSABP B31和NCCTG N9831)。

在3386位隨機分配進入這兩個治療組的病人中，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%的病人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。淋巴結侵犯陰性的病人有96% (1055/1098)具有高危險特徵：在1098位淋巴結侵犯陰性的病人中，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%的病人曾接受以anthracycline為主的化學治療。

在研究 4 (BCIRG006)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。病人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 的乳癌病人皆不適合。

病人經隨機分組(1:1:1)之後，先使用 doxorubicin 與 cyclophosphamide 治療，然後再改為使用 docetaxel (AC→T)，或是先使用 doxorubicin 與 cyclophosphamide 治療，然後再改

為使用 docetaxel 加 Herceptin (AC→TH)，或是使用 docetaxel 和 carboplatin 加 Herceptin (TCH)。在 AC-T 和 AC-TH 兩組試驗中，病人都是使用 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，病人使用 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+腫瘤的病人均接受荷爾蒙治療。無疾病存活時間(DFS)仍是主要評估指標。

在 3222 位隨機分配的病人中，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，所有病人皆接受過基本的乳癌手術治療。

研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831)、研究3 (BO16348/HERA)和研究4 (BCIRG006)之整合分析的DFS及研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831) 和研究3 (BO16348/HERA)之整合分析的OS相關結果如表6所示。研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831) AC→TH試驗組於2年中位追蹤期的DFS時間如圖1所示，8.3年中位追蹤期的OS時間如圖2所示。研究4 (BCIRG006)的DFS時間則如圖3所示。在4個研究中，由於在選定DFS分析時下列各分群中的病人人數不足，因此無法判定其治療效果是否不同於整體病人人口：低腫瘤級別的病人、以及特定種族的病人(黑人、拉丁美洲裔人、亞洲人/太平洋島嶼病人)，和>65歲的病人。研究1和2的OS風險比率為0.64 (95%信賴區間: 0.55, 0.74)。在8.3年中位追蹤期[AC→TH]，AC→TH試驗組的存活率估計為86.9%，AC→T試驗組為79.4%。研究1和2的最終OS分析結果顯示，OS的效益依年紀、賀爾蒙接受體狀態、陽性淋巴結數量、腫瘤大小及級別(grade)、手術/放射治療，與整體族群的治療效益一致。病人≤50歲 (n=2197)的OS風險比率為0.65 (95%信賴區間: 0.52, 0.81)、病人>50歲 (n=1866)的OS風險比率為0.63 (95%信賴區間: 0.51, 0.78)。在賀爾蒙接受體陽性疾病的病人(ER+和/或PR+) (n=2223)，OS風險比率為0.63 (95%信賴區間: 0.51, 0.78)。在賀爾蒙接受體陰性疾病的病人(ER-和/或PR-) (n=1830)，OS風險比率為0.64 (95%信賴區間: 0.52, 0.80)。在腫瘤大小>2公分的病人(n=2448)，OS風險比率為0.67 (95%信賴區間: 0.56, 0.80)。

表6　乳癌輔助治療的療效相關結果 [研究1+2 (NSABP B31和NCCTG N9831)、研究3 (BO16348/HERA)和研究4 (BCIRG006)]

	DFS 病例	DFS 風險比率 (95% CI) p 值	死亡	OS 風險比率 p 值
研究 1 + 2[a] (NSABP B31 和 NCCTG N9831)[c]				
AC→TH (n = 1872)[b] (n = 2031)[c]	133[b]	0.48[b,d] (0.39, 0.59) p< 0.0001[e]	289[c]	0.64[c,d] (0.55, 0.74) p<0.0001[e]
AC→T (n = 1880)[b] (n = 2032)[c]	261[b]		418[c]	
研究 3 (BO16348/HERA)				
化學療法→ Herceptin (n =1693)	127	0.54 (0.44, 0.67) p< 0.0001[f]	31	0.75 p=NS[g]
化學療法→ 觀察組 (n = 1693)	219		40	
研究 4 (BCIRG006)[h]				
TCH (n=1075)	134	0.67 (0.54 – 0.84) p=0.0006[e,i]	56	
AC→TH (n=1074)	121	0.60 (0.48 – 0.76) p< 0.0001[e,i]	49	
AC→T (n=1073)	180		80	

CI = 信賴區間。

[a] 研究 1 和 2 (NSABP B31 和 NCCTG N9831)療法：先使用 doxorubicin 和 cyclophosphamide，然後再改為使用 paclitaxel (AC→T)或 paclitaxel 加 Herceptin (AC→TH)。

[b] AC→TH 試驗組療效可評估族群主要評估指標為 DFS，中位追蹤期為 2 年。

[c] 療效可評估族群在 707 位病人死亡後進行最終 OS 分析(AC→TH 試驗組，中位追蹤期 8.3 年)

[d] 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。

[e] 分層對數等級檢定法。

[f] 對數等級檢定法。

[g] NS= 不具意義。

[h] 研究 4 (BCIRG006)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)。

[i] 每一項比較的雙尾 alpha 值為 0.025

表7　療效結果[研究3 (BO16348/HERA)]：12個月*及8年中位追蹤期結果**

參數	中位追蹤期 12 個月 觀察結果 N=1693	中位追蹤期 12 個月 Herceptin 1 年 N = 1693	中位追蹤期 8 年 觀察結果 N= 1697***	中位追蹤期 8 年 Herceptin 1 年 N = 1702***
無疾病存活率				
- 出現事件的病人數	219 (12.9%)	127 (7.5%)	570 (33.6%)	471 (27.7%)
- 未出現事件的病人數	1474 (87.1%)	1566 (92.5%)	1127 (66.4%)	1231 (72.3%)
相較於觀察結果的 P-值	< 0.0001		< 0.0001	
相較於觀察結果的風險比率	0.54		0.76	
無復發存活率				
- 出現事件的病人數	208 (12.3%)	113 (6.7%)	506 (29.8%)	399 (23.4%)
- 未出現事件的病人數	1485 (87.7%)	1580 (93.3%)	1191 (70.2%)	1303 (76.6%)
相較於觀察結果的 P-值	< 0.0001		< 0.0001	
相較於觀察結果的風險比率	0.51		0.73	
無遠端疾病存活率				
-出現事件的病人數	184 (10.9%)	99 (5.8%)	488 (28.8%)	399 (23.4%)
-未出現事件的病人數	1508 (89.1%)	1594 (94.6%)	1209 (71.2%)	1303 (76.6%)
相較於觀察結果的 P-值	< 0.0001		< 0.0001	

相較於觀察結果的風險比率	0.50		0.76	
整體存活率(死亡)				
-出現事件的病人數	40 (2.4%)	31 (1.8%)	350 (20.6%)	278 (16.3%)
-未出現事件的病人數	1653 (97.6%)	1662 (98.2%)	1347 (79.4%)	1424 (83.7%)
相較於觀察結果的 P-值	0.24		0.0005	
相較於觀察結果的風險比率	0.75		0.76	

*共同主要指標 1 年無疾病存活時間(DFS)相較於觀察結果，符合預先定義的統計邊界

**最終分析(包括 52%的病人由觀察組換至 Herceptin 組)

***由於有少數病人於 12 個月中位追蹤期分析的截止日後接受隨機分配，故整體樣本數出現差異

比較接受 1 年 Herceptin 治療與觀察結果之期中療效分析的療效結果超過計畫書預先定義的統計邊界，完成 12 個月的中位追蹤期後，無疾病存活率(DFS)的風險比率(HR)為 0.54 (95% CI 0.44, 0.67)，說明 Herceptin 組在 2 年無疾病存活率有 7.6 個百分點(85.8%對 78.2%)的絕對效益。

於 8 年中位追蹤期結束後進行最終分析，結果顯示為期 1 年的 Herceptin 治療相較於僅進行觀察的研究結果可降低 24%的風險(HR = 0.76, 95% CI 0.67, 0.86)，此說明 1 年的 Herceptin 治療在 8 年無疾病存活率有 6.4 個百分點的絕對效益。

在此最終分析中、Herceptin 治療延長兩年並未出現優於治療 1 年的效益[2 年與 1 年意向治療(ITT)族群的無疾病存活時間 HR = 0.99 (95% CI: 0.87, 1.13)，p 值= 0.90 且整體存活時間 HR = 0.98 (0.83, 1.15); p 值= 0.78]，2 年治療組的無症狀性心臟功能不全現象發生率增加(8.1%相較於 1 年治療組的 4.6%)。相較於 1 年治療組(16.3%)，2 年治療組出現至少一次第 3 或第 4 級不良事件的病人數(20.4%)較高。

綜合分析 NSABP B31 研究及 NCCTG N9831 研究的結果，其早期乳癌病人侷限於手術可切除的高風險乳癌婦女，所謂的高風險是指 HER2 陽性及腋下淋巴結為陽性反應，或 HER2 陽性及腋下淋巴結為陰性反應但合併有高風險特質者（腫瘤大小> 1 公分且雌激素受體為陰性反應，或腫瘤大小> 2 公分但不論其荷爾蒙狀態為何）。Herceptin 和 paclitaxel 合併治療在 AC 化學治療之後給予。Paclitaxel 的給藥方式如下：

- Paclitaxel 靜脈給藥- 80 mg/m² 以連續靜脈輸注方式給藥，每週給藥一次，共給藥 12 週，或
- Paclitaxel 靜脈給藥- 175 mg/m² 以連續靜脈輸注方式給藥，每 3 週給藥一次，共給藥 4 個週期（每個週期的第一天給藥）。

表 8　最終 DFS 分析時的療效結果概要(NSABP B31 及 NCCTG N9831 試驗的綜合分析)*：

參數	AC→P (1679 人)	AC→PH (1672 人)	相對於 AC→P 組的 P 值	相對於 AC→P 組的風險比 (95%信賴區間)
無疾病存活 出現事件的病人數(%)	261 (15.5)	133 (8.0)	< 0.0001	0.48 (0.39, 0.59)
遠端復發 出現事件的病人數 (%)	193 (11.5)	96 (5.7)	< 0.0001	0.47 (0.37, 0.60)
死亡 (整體存活事件) 出現事件的病人數 (%)	92 (5.5)	62 (3.7)	0.014**	0.67 (0.48, 0.92)

A: doxorubicin; C: cyclophosphamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab

* AC→P 組及 AC→PH 組的病人其追蹤期中位數分別為 1.8 年及 2.0 年

** AC→PH 相較於 AC→P 之 OS 的 p 值沒有超過預設的統計臨界值

來源：臨床試驗報告的表 15： B-31 及 N9831 之整合分析，2006 年 2 月 4 日，Genentech, Inc。

若從無疾病之存活時間(DFS)的主要療效指標來看，paclitaxel 化學治療再加上 Herceptin 可使疾病復發的風險降低 52%。若從風險比轉換成一個絕對效益來比較，意即三年無疾病狀態之存活率，可以看出 AC→PH (Herceptin) 治療組的療效優於 AC→P 組 11.8% (87.2%對 75.4%)。

當 707 位病人死亡時，進行 NSABP B31 及 NCCTG N9831 試驗之綜合分析所預先計畫的 OS 最終分析（AC→PH 組別的追蹤中位數為 8.3 年）。統計結果顯示，以 AC→PH 方式治療與 AC→P 相比，可顯著改善 OS (分層 HR=0.64；95% CI [0.55, 0.74]；對數等級 p 值< 0.0001)。8 年時，AC→PH 組及 AC→P 組的存活率經估算分別為 86.9%及 79.4%，絕對效益為 7.4% (95% CI 4.9%, 10.0%)。

NSABP B- 31 及 NCCTG N9831 試驗綜合分析的最終 OS 結果整理於下表：

表 9　NSABP B31 及 NCCTG N9831 試驗綜合分析的最終整體存活分析：

參數	AC→P (2032 人)	AC→PH (2031 人)	與 AC→P 相比的 p 值	與 AC→P 相比的風險比(95% CI)
死亡(OS 事件)： 出現事件的病人數(%)	418 (20.6%)	289 (14.2%)	< 0.0001	0.64 (0.55, 0.74)

A：doxorubicin；C：cyclophosphamide；P：paclitaxel；H：trastuzumab

圖 1　接受乳癌輔助治療之病人中的無疾病存活時間[研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831)]

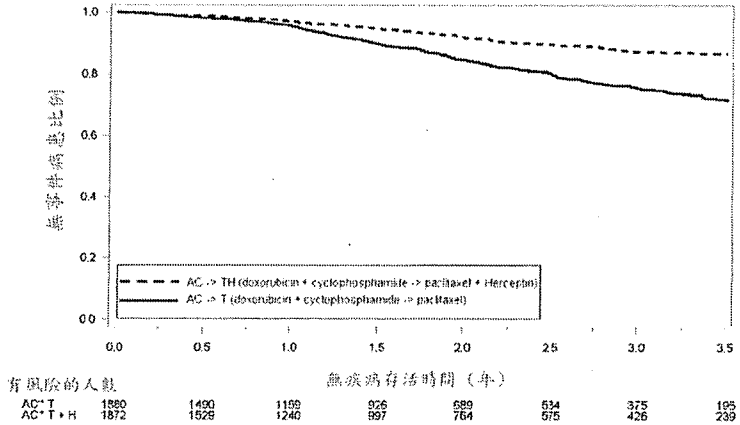
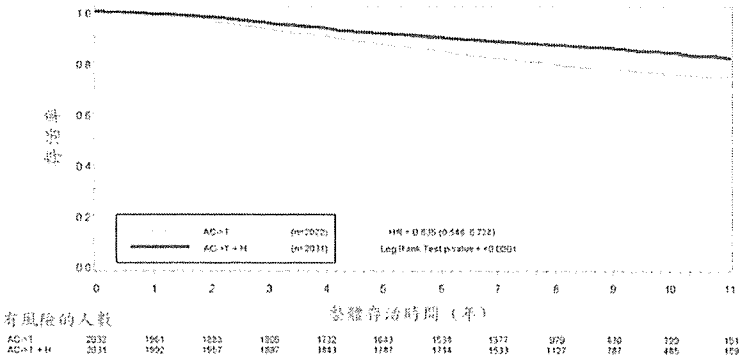


圖 2　接受乳癌輔助治療之病人中的整體存活時間[研究 1 和 2 (NSABP B31 和 NCCTG N9831)]



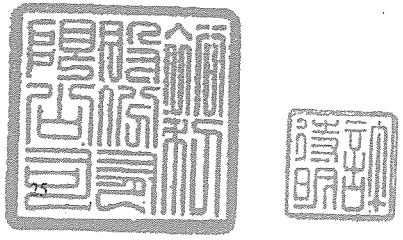
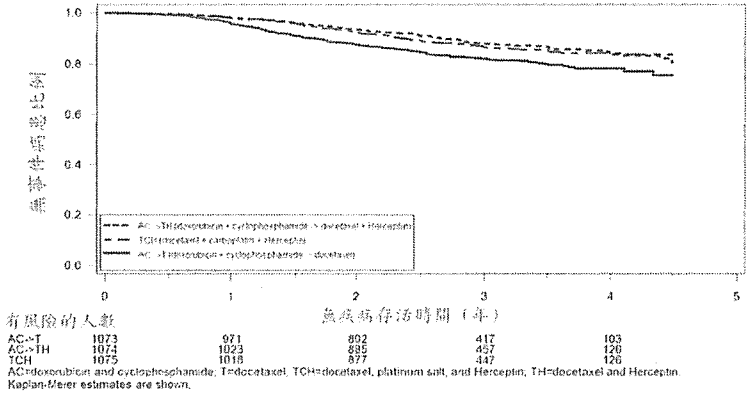


圖3　接受乳癌輔助治療病人的無疾病存活時間[研究4 (BCIRG006)]



針對有中央實驗室試驗數據之研究2和研究3 (NCCTG N9831 和 BO16348/HERA)中的病人進行探索性的分析，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10所示。在研究2 (NCCTG N9831)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病人中即佔了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 (BO16348/HERA)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10　研究2和3 (NCCTG N9831/BO16348/HERA)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

	研究 2 (NCCTG N9831)		研究 3 (BO16348/HERA)	
HER2 分析結果[a]	病人人數	風險比率 DFS (95% CI)	病人人數	風險比率 DFS (95% CI)
IHC 3+				
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 (BO16348/HERA)中，此類別的所有病例都屬於IHC 2+。

在前導性輔助治療中，研究8(MO16432/NOAH)是一個多中心隨機分配的試驗，該試驗設計在於探討同時使用 Herceptin 與前導性化學治療，包含 anthracycline 類和 taxane 類(AP+H接著給予P+H、接著給予CMF+H、接著給予輔助藥物Herceptin，總療程共1年)的臨床使用率。該試驗收納初次診斷為局部曉期(第三期)或發炎性乳癌之早期乳腺癌病人。有 HER+腫瘤的病人被隨機分配至併用接受術前化學治療與 Herceptin 術前和術後輔助治療組，或單獨使用術前化學治療組。

在研究 8 (MO16432/NOAH)中，Herceptin 同時併用 10 個週期的前導性化學治療。

Herceptin 組：

(手術前)給予治療的方法如下所示(共接受 17 個週期的 Herceptin)：

- Doxorubicin 60 毫克/平方公尺和 paclitaxel 150 毫克/平方公尺及 Herceptin (起始劑量 8 毫克/公斤，接著給予維持劑量 6 毫克/公斤)，每 3 週一次共 3 個週期。

接著給予

- Paclitaxel 175 毫克/平方公尺和 Herceptin 6 毫克/公斤，每 3 週一次共 4 個週期。

接著給予

- 在第一天和第 8 天給予 cyclophosphamide+methotrexate 及 5-fluorouracil (CMF)，每 4 週一次，為期 3 個週期。在此同時，每 3 週給予一次 Herceptin，共 4 個週期。

(手術後)

- 額外單獨給予 Herceptin，每 3 週一次，直到完成，從開始使用 Herceptin 治療算起總共一年的療程。

研究 8 (MO16432/NOAH)的療效結果摘要如下表。在 Herceptin 組，中位追蹤期為 3.8 年。

研究 8 (MO16432/NOAH)的療效分析概要

參數	化學療法+Herceptin (n=115)	單獨使用化學療法 (n=116)	
無事件存活期 事件發生之病人數	46	59	風險比率 (95% CI) 0.65 (0.44, 0.96) p=0.0275
整體病理完全反應* (95% CI)	40% (31.0, 49.6)	20.7% (13.7, 29.2)	P=0.0014

*定義為乳房及腋窩淋巴結都沒有任何侵入性癌症

Herceptin 組於 3 年的無事件存活率的估計有 13 個百分點(65% vs 52%)的優勢。

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 (H0648g)，n = 469位病人)及一項開放性單一藥物臨床試驗[研究6 (H0649g)，n = 222位病人]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病人。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)，該名病人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 (H0648g)]

研究5 (H0648g)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病人所進行的多中心、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+陽性腫瘤的病人可參與研究(約為接受篩檢之病人的33%)。病人經隨機分組之後，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進行輔助治療的病人，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)；其餘所有病人則是使用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病人，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病人相比較，隨機分組後接受Herceptin與化學療法治療的病人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與化學療法治療之病人的中位存活時間也較長(參見表11)。在接受Herceptin加paclitaxel治療以及接受Herceptin加AC治療的病人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11　研究5 (H0648g)：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						
整體療效反應率[b]	45	29	38	15	50	38
95% CI	39, 51	23, 35	28, 48	8, 22	42, 58	30, 46
p 值[c]	<0.001		<0.001		0.10	
中位療效反應持續時間(月)[b,c]	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
中位存活時間(月)[c]	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] χ2檢定法。

研究5 (H0648g)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+)的病人(參見表12)。

表12　研究5 (H0648g)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	病人人數 (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位病人中，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 (H0649g)]

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病人所進行的多中心、開放性、單一研究組臨床試驗[研究6 (*H0649g*)]曾探討使用Herceptin做為單一治療藥物的效果。在222位受試病人中，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。受試病人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病人。腫瘤檢測結果為CTA 3+之病人中的整體療效反應率為18%、在檢測結果為CTA 2+的病人中則為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人的第一線治療。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。合併治療組病人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 組有超過半數的病人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

研究 7 (BO18255/TOGA)的療效結果摘錄於表 13。被收納的病人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人。不論是否接受 Herceptin，受試病人皆接受 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 位被隨機分配的病人死亡；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 組病人的死亡風險降低了 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，IHC2+/FISH+組之HR為0.75(95% CI 0.51-1.11)，IHC3+/FISH+組之HR為0.58 (95% CI 0.41-0.81)。在一個檢驗方法比較研究中，顯示對胃癌病人使用SISH和FISH的技術偵測HER2基因放大，可以觀察到高度一致性的結果(>95%)；唯此結果並非出自於一前瞻性設計，而是採回溯性方式收集及分析資料，其結果不排除有選擇性偏差之疑慮。

在事後東亞族群(含台灣)子群體分析，HER2 蛋白過度表現(IHC2+/FISH+及 IHC3+/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，HR0.69 (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 13 研究 7 (BO18255/TOGA)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

存放在2℃-8℃。
超過包裝上所標示的使用期限(EXP)之後，請勿使用。

440毫克 小瓶

配製後溶液之架貯期

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℃-8℃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。
若病人已知對苯甲醇過敏*[參見禁忌及注意事項(4.8)]*，則Herceptin應以無菌注射用水進行配製。若Herceptin以無菌注射用水配製，每瓶Herceptin只能單劑注射。配製完成的溶液應立即使用。必須丟棄所有未使用的溶液。
勿冷凍配製後的溶液。

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 2°C - 8°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配製溶液之貯存時間及狀況。

150毫克 小瓶(僅供單次注射使用)

配製後溶液之架貯期

使用無菌注射用水溶解後的配製產品，在 2°C - 8°C 下，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℃-8℃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。
切勿冷凍配製後的溶液。

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 2°C - 8°C 下，其物化性質可以維持穩定至多 30 天，之後在室溫(≤30°C)可維持穩定 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配製溶液之貯存時間及狀況。

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20毫升含1.1%苯甲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，除非已知病人對苯甲醇過敏，可以無菌注射用水配製溶劑。
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：

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

- 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：

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

使用無菌的針頭及針筒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。必須注意確保製備溶液的無菌性。由於藥品不含任何抗微生物防腐劑或抑菌劑，因此必須遵守無菌技術，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。(見13.1儲存欄)

注射針筒/醫療用尖銳物的丟棄

注射針筒及其他醫療用尖銳物的使用及丟棄應嚴格遵守下列的程序：

- 針頭和注射針筒不可重複使用
- 將所有用過的針頭及注射針筒放置於尖銳物容器中(防穿刺的一次性容器)
- 依當地要求將整個尖銳物容器丟棄

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。未使用/過期藥物的棄置程序應符合當地要求。

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

<u>150毫克</u>
每盒 100 支小瓶以下盒裝。

<u>440毫克</u>
每盒100支小瓶以下盒裝，並附有20.9毫升含有苯甲醇制菌注射用水。

請放置於孩童無法取得之處。
本藥限由醫師使用

CDS 21.0_01.21-HER-3B01
2020年12月

賀癌平®凍晶注射劑 150毫克　　衛署菌疫輸字第000790號
製造廠(1)：Roche Diagnostics GmbH
廠　址：Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany
製造廠(2)：Genentech Inc.
廠　址：4625 NE Brookwood Parkway, Hillsboro Oregon, 97124 USA
包裝廠：F. Hoffmann-La Roche Ltd.
廠　址：Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

賀癌平®凍晶注射劑 440 毫克　　衛部菌疫輸字第 000961 號
製造廠(1)：Genentech Inc.
廠　址：4625 NE Brookwood Parkway, Hillsboro Oregon, 97124 USA
製造廠(2)：Genentech Inc.
廠　址：1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA
溶劑廠及包裝廠：F. Hoffmann-La Roche Ltd.
廠　址：Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

藥　商：羅氏大藥廠股份有限公司
地　址：台北市松仁路 100 號 40 樓、40 樓之 1、41 樓之 1
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。