

賀癌平[®] 皮下注射劑

Herceptin[®] Solution for Injection

Trastuzumab

本產品仿單內的資訊僅適用於 Herceptin。

警語：心肌病變、注射相關反應及肺毒性

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慎重考慮停止Herceptin之治療。

注射相關反應

雖然在Herceptin皮下注射劑的臨床試驗中未曾收到有包括呼吸困難、低血壓、喘鳴、支氣管痙攣、心跳過快、血氧飽和度下降與呼吸窘迫的嚴重注射相關反應的通報，因為這些反應與Herceptin靜脈注射劑型有關，投予本品時仍需謹慎。

肺毒性

使用 Herceptin 可能會導致嚴重且具致命性的肺毒性。

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。

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，務必檢視玻璃小瓶上的標籤，以確認所配製及給予的藥物為 Herceptin (trastuzumab)，而非 Kadcyla (trastuzumab emtansine)。

皮下注射劑 (Herceptin SC)

Herceptin SC 不可使用於靜脈注射，僅能以皮下注射使用。

不需給予起始劑量。

不論病人體重多寡，Herceptin SC 之建議固定劑量為 600 mg，每 3 週給藥一次。

注射部位應在左右大腿之間輪替。新的注射部位與舊的注射部位應相距至少 2.5 公分，且不得在皮膚發紅、瘀青、觸痛或硬塊處注射。若 Herceptin SC 治療期間欲皮下注射其他藥物，則最好施打於不同部位。應在第一次皮下注射後 6 小時以及後續的皮下注射後 2 小時觀察病人是否出現注射相關反應。

注射 Herceptin SC 時，注射時間應為 2 至 5 分鐘，每 3 週給藥一次。

治療持續時間

轉移性乳癌的病人應以 Herceptin 持續治療直到出現疾病惡化(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(見 12. 臨床研究)。

遺漏之劑量

若病人錯過一劑 Herceptin SC，建議儘快注射下一劑 600 mg 藥物(即遺漏劑量)。Herceptin SC 的後續給藥時間間隔不得少於 3 週。

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。

心肌病變[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， ≥ 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。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 $\geq 16\%$ ，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 (見2.用法用量)。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(見 5.不良反應)。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) $\leq 55\%$ 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(見 10.2 藥物動力學)。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 anthracyclines 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 anthracycline 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)掃描或磁共振造影掃描。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，大多數出現心臟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 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 IV，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 IV 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/m²)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 (Neoadjuvant-adjuvant)

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/m² 或 epirubicin 360 mg/m²。

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 掃描確認 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 (見 2. 用法用量)

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) ^c	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。

^bAnthracycline (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。

^bAnthracycline (doxorubicin 或 epirubicin)與 cyclophosphamide。

^c包括 1 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 注射相關反應 (Administration-related reactions, ARR)

已知投予 Herceptin 皮下注射劑會發生注射相關反應。為了降低發生注射相關反應的風險，可給予前置用藥(pre-medication)。

雖然在 Herceptin 皮下注射劑的臨床試驗中未曾收到有包括呼吸困難、低血壓、喘鳴、支氣管痙攣、心跳過快、血氧飽和度下降與呼吸窘迫的嚴重注射相關反應的通報，因為這些反應與 Herceptin 靜脈注射劑型有關，投予時仍需謹慎。應在第一次皮下注射後 6 小時以及後續的皮下注射後 2 小時觀察病人是否出現注射相關反應。這些症狀可用鎮痛劑/解熱劑(如 meperidine 或 paracetamol)或抗組織胺(如 diphenhydramine)治療之。靜脈注射 Herceptin 的嚴重反應是可以透過支持療法(如氧氣、β 促效劑及皮質類固醇)成功治療的。在罕見個案中，這些反應與臨床上最終的死亡結果有關。若病人因晚期癌症併發症或其他合併症導致休息狀態下之呼吸困難，則可能會增加致死性注射相關反應的風險。因此，這些病人不應以 Herceptin 治療。

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(見 5. 不良反應)。

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/注射反應的後遺症[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/注射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13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9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[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

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

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/注射相關反應、血液毒性(特別是嗜中性白血球減少症)、感染及肺部不良反應。從早期乳癌的樞紐性臨床試驗(評估 298 位使用 Herceptin IV 及 297 位使用 Herceptin SC 的病人)得知 Herceptin SC 的安全性概況與已知的 Herceptin IV 安全性概況整體上相似。

依美國國家癌症機構之不良事件通用術語標準(NCI CTCAE)第 3.0 版，等級≥3 所定義的重度不良事件，在 2 個 Herceptin 劑型組之間為等量分布 (IV 組為 52.3%，SC 組為 53.5%)。

在使用 Herceptin SC 時，有些不良事件/反應曾通報有較高的發生頻率：

- 嚴重的不良事件 (多數由於病人住院或是延長住院時間而發現)：IV組的發生率為14.1%，SC組為21.5%。兩者的嚴重不良事件發生率之差異主要是因為感染(不論是否合併嗜中性白血球減少症；分別為4.4%與8.1%)及心臟疾患(分別為0.7 %與1.7 %)。
- 手術後傷口感染(重度及/或嚴重的)：IV組的發生率為1.7%，SC組為3.0%。
- 輸注/注射相關反應：於治療期間，IV組的發生率為37.2%，SC組為47.8%。
- 高血壓：IV組的發生率為4.7%，SC組為9.8%。

Herceptin IV的不良反應列表

本章節的發生頻率分類如下：極常見($\geq 1/10$)、常見($\geq 1/100 \sim < 1/10$)、不常見($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$)、罕見($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$)、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 IV單一治療或Herceptin IV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
	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
	帶狀皰疹	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
	丹毒	常見
	蜂窩性組織炎	常見
	咽炎	常見
	敗血症	不常見
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

系統器官分類	不良反應	發生率
免疫系統疾患	低凝血酶原症	未知
	免疫性血小板減少症	未知
	過敏	常見
	[†] 過敏性反應	未知
代謝與營養疾患	[†] 過敏性休克	未知
	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
精神疾患	高血鉀症	未知
	失眠	極常見
	焦慮	常見
	憂鬱	常見
神經系統疾患	思考異常	常見
	¹ 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
	運動失調	常見
	麻痺	罕見
	腦水腫	未知
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
耳朵及迷路疾患	耳聾	不常見
心臟疾患	¹ 血壓下降	極常見
	¹ 血壓上升	極常見
	¹ 心跳不規律	極常見
	¹ 心悸	極常見
	¹ 心臟撲動	極常見
	射出分率下降*	極常見
	[†] 心臟衰竭(鬱血性)	常見
	^{†1} 心室上頻脈	常見
	心肌病變	常見

系統器官分類	不良反應	發生率
	心包膜積水	不常見
	心因性休克	未知
	心包膜炎	未知
	心跳徐緩	未知
	奔馬性心節律	未知
血管疾患	熱潮紅	極常見
	^{†1} 低血壓	常見
	血管舒張	常見
呼吸、胸廓及縱膈疾患	^{†1} 哮喘	極常見
	[†] 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(Penumonia)	常見
	氣喘	常見
	肺部疾患	常見
	[†] 肋膜積水	常見
	肺炎(Penumonitis)	罕見
	[†] 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
	¹ 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

系統器官分類	不良反應	發生率
	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
	肝衰竭	未知
皮膚及皮下組織疾患	紅斑	極常見
	皮疹	極常見
	¹ 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
	瘰癧	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 (onychoclasia)	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
	¹ 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
	肺發育不良	未知

系統器官分類	不良反應	發生率
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。

¹ 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。

特定不良反應之描述

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Herceptin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個早期乳癌樞紐臨床試驗中，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。

注射相關反應/過敏

在Herceptin臨床試驗中[見警語及注意事項(4.2)]曾出現過的注射相關反應/過敏，包括寒顫及/或發燒、呼吸困難、低血壓、喘鳴、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，各種等級之注射相關反應的發生率也有所不同。

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。

皮下注射劑的特定不良反應之描述

注射相關反應

在樞紐試驗中，所有等級的注射相關反應(ARR)之發生率在Herceptin IV組為37.2%，Herceptin SC組為47.8%。在治療期間，等級3之重度反應的發生率於兩組分別為2.0%及1.7%。沒有觀察到等級4或5之重度反應。所有於Herceptin SC組發生之重度注射相關反應都發生在與化學治療併用期間。最常發生的重度反應是藥物過敏。

全身性反應包括過敏、低血壓、心跳過快、咳嗽及呼吸困難。局部反應包括紅斑、搔癢、水腫、皮疹及注射部位疼痛。

感染

重度感染(NCI CTCAE 等級≥3)的發生率，在Herceptin IV組為5.0%，Herceptin SC組為7.1%。

嚴重的感染(多數因為病人住院或是延長住院時間)在Herceptin IV組的發生率為4.4%，Herceptin SC組為8.1%。兩組的差異主要是觀察到在輔助治療期間(單獨治療)因手術後傷口感染所致；但也與其他不同感染的發生有關，如呼吸道感染、急性腎盂腎炎及敗血症。緩解感染的平均時間在Herceptin IV組為13天，Herceptin SC組為17天。

高血壓事件

在樞紐試驗 BO22227 (HannaH) 中，所有等級的高血壓在 Herceptin SC 組所報告的病人數超過在 Herceptin IV 組的兩倍(IV 組為 4.7%，SC 組為 9.8%)，有較高比例的病人發生重度事件(NCI CTCAE 等級 ≥ 3) (IV 組為 $<1\%$ ，SC 組為 2%)。所有通報發生重度高血壓的病人(僅一位)在加入試驗前有高血壓病史。有些重度事件發生在注射當天。

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)，於追蹤中位時間超過 70 個月後發現 10.1% (296 名有 30 位)接受 Herceptin IV 及 15.9% (295 名有 47 位)接受 Herceptin SC 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，接受 Herceptin SC 的 47 名病人有 3 位，在基準點後的檢體中檢測出抗 trastuzumab 的中和抗體。接受 Herceptin SC 的病人有 20.0% 出現針對賦型劑 hyaluronidase (rHuPH20) 的抗體。

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 及 Herceptin SC 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。

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 和併用藥物之間在临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/m² 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 [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。

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<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386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 (H0648g)和6 (H0649g)接受轉移性乳癌治療的病人中，以及在研究1 (NSABP B31)和2 (NCCTG N9831)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

投予Herceptin SC單一劑量高達960 mg並無不良反應之報告。

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。

每一小瓶 Herceptin 皮下注射劑含有固定劑量 600 mg 之 5 mL 注射溶液(不可配製或稀釋)。賦形劑：rHuPH20, L-Histidine/L-Histidine hydrochloride monohydrate, Trehalose dihydrate, L-Methionine, Polysorbate 20, Water for injection。

Herceptin 皮下注射劑含有重組人類玻尿酸酶(rHuPH20)，是一種在皮下注射時，可增加同時給予之藥物被擴散及吸收的酵素。

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

第3期研究BO22227曾比較trastuzumab每3週一次600 mg固定劑量皮下注射(SC)給藥及靜脈輸注(IV)給藥(起始劑量8 mg/kg，維持劑量6 mg/kg、每3週一次)的藥動學。依據協同主要藥動學指標[第8週期給藥前的最低血中濃度(C_{trough})]的藥動學結果顯示，trastuzumab的暴露在Herceptin SC每3週一次600 mg固定劑量組不劣於Herceptin IV每3週一次依體重調整劑量組。

週期1的trastuzumab血清 C_{trough} 分析確認，與使用依體重調整劑量的Herceptin IV相比，使用固定劑量600 mg的Herceptin SC不需要起始劑量。

研究中，trastuzumab於術前輔助治療期的 C_{trough} (第8週期給藥前的濃度)在Herceptin SC組高於Herceptin IV組，其平均 C_{trough} 觀察值分別為78.7 µg/mL(標準差為43.9 µg/mL)及57.8 µg/mL(標準差為30.3 µg/mL)。而輔助治療期所觀察到的平均 C_{trough} 值(第13週期給藥前的濃度)在Herceptin SC組及Herceptin IV組分別為90.4 µg/mL(標準差為41.9 µg/mL)及62.1 µg/mL(標準差為37.1 µg/mL)。

根據BO22227試驗的觀察結果，Herceptin IV在第8週期時達到穩定狀態；Herceptin SC組，在給藥7個週期後(第8週期給藥前)的濃度已近似穩定狀態且小幅增加(<15%)直到第13週期。在第18週期給藥前的trastuzumab C_{trough} 平均值為90.7 µg/mL，近似於第13週期給藥前濃度，顯示第13週期以後不再進一步增加。

Herceptin SC 達到最高血中濃度的時間(median T_{max})約為 3 天，而個體之間的變異性大(範圍：1-14 天)。預期平均最高血中濃度(C_{max})在 Herceptin SC 組(149 $\mu\text{g/mL}$)低於 Herceptin IV 組(輸注結束時的濃度: 221 $\mu\text{g/mL}$)。

第 7 週期給藥後觀察到的第 0-21 天曲線下面積($AUC_{0-21 \text{ days}}$)平均值在 Herceptin SC 組比 Herceptin IV 組高約 10%，其平均 AUC 值分別為 2268 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{day}$ 及 2056 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{day}$ 。第 12 週期給藥後的第 0-21 天曲線下面積($AUC_{0-21 \text{ days}}$)平均值在 Herceptin SC 組比 Herceptin IV 組高約 20%，其平均 AUC 值分別為 2610 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{day}$ 及 2179 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{day}$ 。Trastuzumab 的清除率明顯受到體重的影響，皮下與靜脈輸注之暴露量的差異也與體重相關：體重小於 51 kg 的病人，其平均穩定狀態下 AUC 值，於 Herceptin SC 組會比 Herceptin IV 組高約 80%，而體重大於 90 kg 的病人，其平均穩定狀態 AUC 值於 Herceptin SC 組會比 Herceptin IV 組低 20%。

利用第 III 期研究 BO22227 得到 Herceptin SC 與 Herceptin IV 的 trastuzumab 藥動學資料建構之同時從中央室進行線性與非線性排除的族群藥動學模型，用來描述針對早期乳癌病人在給予 Herceptin IV 或 Herceptin SC 後所觀察到的藥動學濃度。Trastuzumab 以 SC 劑型給藥後之生體可用率為 77.1%，第一級吸收速率常數為 0.4 day^{-1} 。線性清除率為 0.111 L/day ，中央室體積(V_c)為 2.91 L。Michaelis-Menten 參數之 V_{max} 為 11.9 mg/day， K_m 為 33.9 $\mu\text{g/mL}$ 。體重與血清丙胺酸轉胺酶(SGPT/ALT)顯示統計上顯著影響藥物動力學(PK)，然而，經模擬後顯示於早期乳癌病人並不需進行劑量調整。以族群藥物動力學模型預測於早期乳癌病人以每 3 週一次 600 mg Herceptin SC 療程之藥動學暴露參數值(第 5 至 95 百分位中位數值)如下表所示。

表 4 以族群藥物動力學模型預測於早期乳癌病人給與每 3 週一次 600 mg Herceptin SC 療程之藥動學暴露參數值(第 5 至 95 百分位中位數值)

原發腫瘤型態及 療程	週期	人數	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-21 \text{ days}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)
早期乳癌 Herceptin SC 每 3 週一次 600 mg	第 1 週期	297	28.2 (14.8 - 40.9)	79.3 (56.1 - 109)	1065 (718 - 1504)
	第 7 週期 (穩定狀態)	297	75.0 (35.1 - 123)	149 (86.1 - 214)	2337 (1258 - 3478)

Trastuzumab 洗除

利用族群藥物動力學模型評估 trastuzumab 以皮下注射給藥之洗除期。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 個月達到 $<1 \mu\text{g/mL}$ (約 3%族群預測 $C_{min,ss}$ 或約 97%洗除)。

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重複確認[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(見2.用法用量)。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+腫瘤的病人都接受荷爾蒙治療。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+腫瘤的病人都接受荷爾蒙治療。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5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5 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 風險比率 (95% CI)		死亡	OS 風險比率
	DFS 病例	p 值		p 值
研究 1 + 2 ^a (NSABP B31 和 NCCTG N9831) ^e				
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6 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		中位追蹤期 8 年	
	觀察結果 N=1693	Herceptin 1 年 N = 1693	觀察結果 N= 1697***	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 7 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 值沒有越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 8 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)]

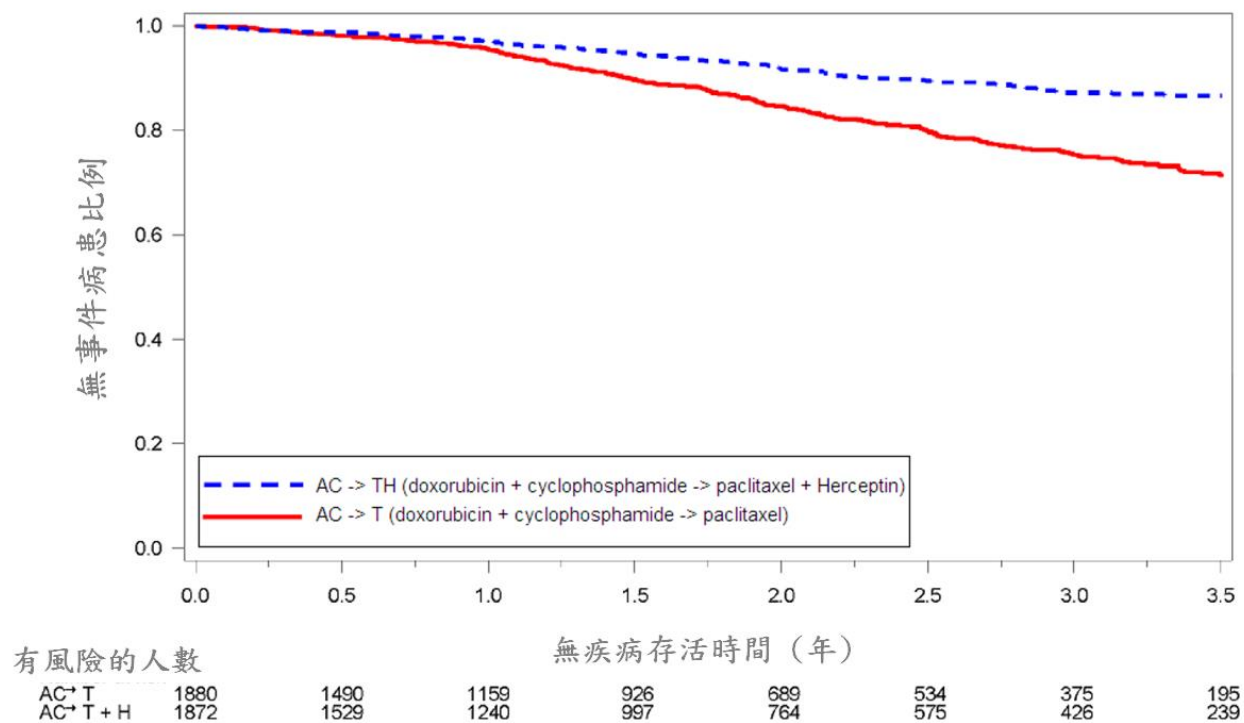


圖2 接受乳癌輔助治療之病人中的整體存活時間[研究 1 和 2 (NSABP B31 和 NCCTG N9831)]

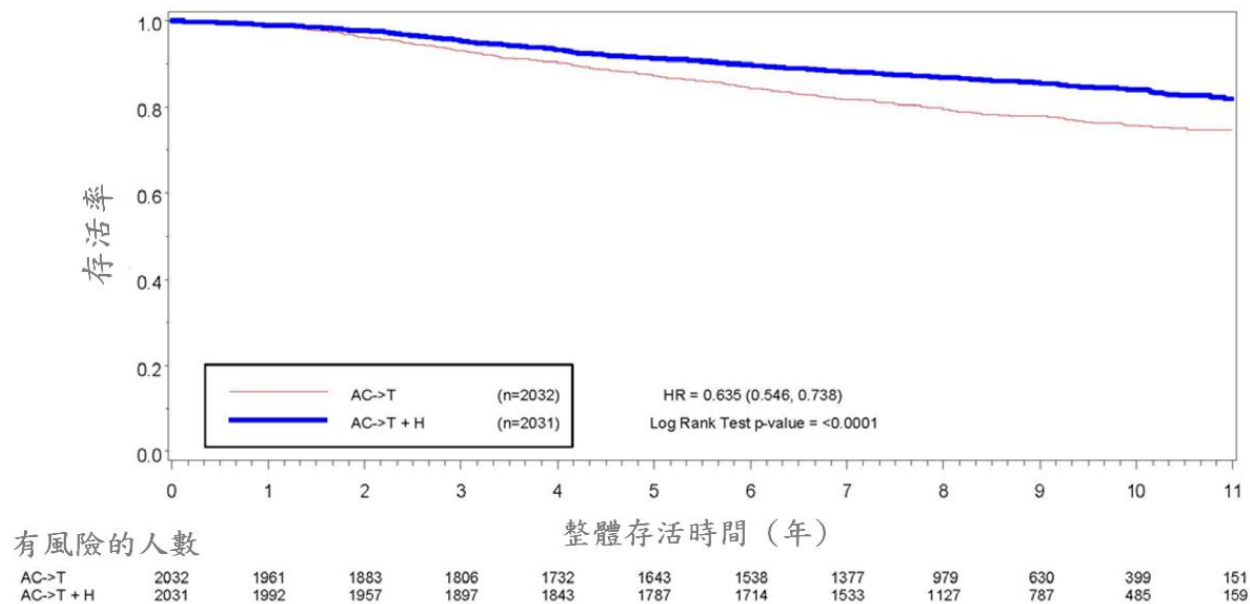
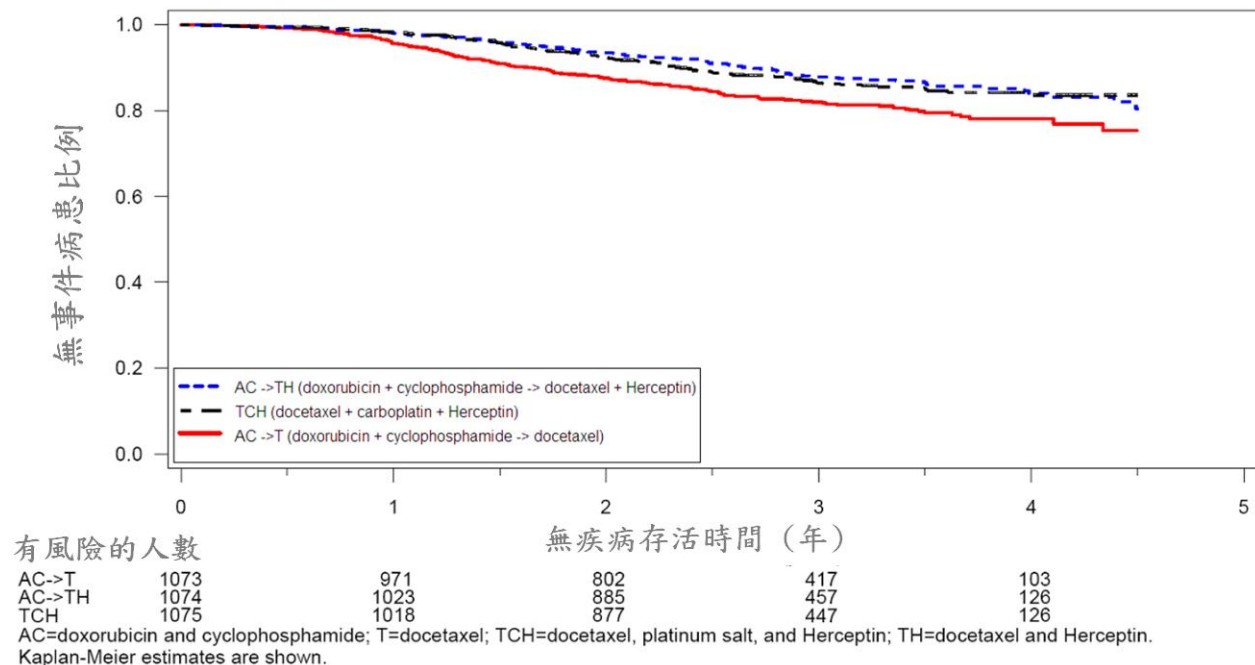


圖3 接受乳癌輔助治療病人的無疾病存活時間[研究4 (BCIRG006)]



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9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9 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

HER2 分析結果 ^a	研究 2 (NCCTG N9831)		研究 3 (BO16348/HERA)	
	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晚期(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。

MO16432/NOAH 的療效結果摘要如表 10。在 Herceptin 組，中位追蹤期為 3.8 年。

表 10 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			風險比率 (95% CI)
事件發生之病人數	46	59	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定義為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。

皮下注射劑

研究 BO22227 (HannaH)乃依據藥動學及療效的協同主要藥動學及療效指標[第 8 週期給藥前的最低血中濃度(C_{trough})及所定義的手術後之病理完全反應(pCR)率]來證明 Herceptin SC 不劣於 Herceptin IV 的治療。對於總計 595 位 HER2 陽性、可手術切除或局部晚期的乳癌

(LABC)，包括發炎性乳癌病人，先給予 8 個週期的 Herceptin IV 或 Herceptin SC 且併用化學治療[4 個週期的 docetaxel 75 mg/m² 靜脈輸注之後給予 4 個週期的 FEC (5-FU 500 mg/m² + epirubicin 75 mg/m² + cyclophosphamide 500 mg/m² 靜脈輸注或推注)]，接著進行手術切除，然後再繼續給予 10 個週期的 Herceptin IV 或 Herceptin SC (依原先隨機分配的設定給藥)，總共治療 1 年。

研究 BO22227 (HannaH)之協同主要療效指標：病理完全反應(pCR，定義為乳房偵測不到侵入性癌細胞)所得到的結果顯示，Herceptin IV 組的反應率為 40.7% (95% CI: 34.7, 46.9)，Herceptin SC 組的反應率為 45.4% (95% CI: 39.2%, 51.7%)，意即 Herceptin SC 組反應率高於 Herceptin IV 組 4.7%。兩治療組的 pCR 反應率其單尾 97.5%信賴區間的下限值差異為-4.0，故依此協同療效指標可確認 Herceptin SC 不劣於 Herceptin IV。

表 11 病理完全反應(pCR)摘要(BO22227 HannaH 試驗)

	Herceptin IV (N=263)	Herceptin SC (N=260)
pCR (乳房偵測不到侵入性癌細胞)	107 (40.7%)	118 (45.4%)
無反應者	156 (59.3%)	142 (54.6%)
pCR 率之精確 95% CI ¹	(34.7; 46.9)	(39.2; 51.7)
pCR 的差異(SC 組減 IV 組)	4.70	
單尾 97.5% CI 的下限值差異 ²	-4.0	

1 採用 Pearson-Clopper 法算出單樣本二項式的信賴區間

2 採用 Anderson and Hauck (1986)的連續校正法進行計算。

中位時間超過 40 個月的長期追蹤分析顯示，Herceptin SC 與 Herceptin IV 在無事件存活(EFS)與整體存活(OS)的結果相當，支持 Herceptin SC 相較於 Herceptin IV 具有不劣性的療效[IV 組與 SC 組之 3 年 EFS 率分別為 73%與 76%，3 年 OS 率則分別為 90%與 92%]。

藥動學協同主要指標的不劣性與第 7 週期治療後之穩定態的 trastuzumab C_{trough} 值，見 10.2 藥物動力學。

追蹤時間中位數超過 70 個月的最終分析顯示，病人接受 Herceptin SC 與接受 Herceptin IV 治療在無事件存活(EFS)與整體存活(OS)的結果相似。兩組 6 年的 EFS 率皆為 65% [ITT 族群的風險比為 0.98 (95% CI: 0.74; 1.29)]，OS 率則皆為 84% [ITT 族群的風險比為 0.94 (95% CI: 0.61; 1.45)]。

相較的安全性概況，見 5. 不良反應。

試驗 MO28048 (SafeHER)是針對 HER2 陽性早期乳癌病人，研究 Herceptin SC 做為輔助治療時的安全性與耐受性。病人會被納入使用 Herceptin SC 玻璃小瓶裝的群組(1868 名，其中 20 位病人接受術前輔助治療)或使用 Herceptin SC 注射系統的群組(710 名，其中 21 位病人接受術前輔助治療)。初步分析中的病人追蹤時間中位數達 23.7 個月，其結果並未發現新的安全訊號，且與 Herceptin IV 及 Herceptin SC 已知的安全性概況一致。此外，相較於與體重較高的病人，體重較輕的病人於早期乳癌輔助治療時接受 Herceptin SC 固定劑量療法，並未增加安全性風險、不良事件及嚴重不良事件。試驗 BO22227 (HannaH)最終分析的追

蹤時間中位數超過 70 個月，其結果亦與 Herceptin IV 及 Herceptin SC 已知的安全性概況一致，且未發現新的安全性訊號。

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12)。在接受Herceptin加paclitaxel治療以及接受Herceptin加AC治療的病人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12 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 ^e	<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 χ^2 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13)。

表13 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表 14：

表 14 非比較性單一治療及合併治療之試驗的療效結果

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%。

13. 藥劑特性

13.1 儲存

超過包裝上所標示的使用期限(EXP)之後，請勿使用。

玻璃小瓶應儲存在 2°C - 8°C。不可冷凍。儲存於原包裝內以避免光照。

玻璃小瓶置於室溫下不可超過 6 小時(不可儲存於 30°C 以上)。

13.2 特殊注意事項，處理和丟棄

使用適當的無菌技術。

600 mg/5 mL 溶液不需稀釋，可直接使用。

注射藥品在給予前，應目視檢查是否有顆粒或變色的情形。

Herceptin 皮下注射劑只能單次使用。

從微生物的觀點來看，由於本品不含任何抗微生物的防腐劑，所以當藥品從玻璃小瓶移至注射針筒後，應立即使用。如果不立即使用，製劑應保存在控制及驗證的無菌條件下。當藥品從玻璃小瓶移至注射針筒後，於 2°C-8°C 保存 48 小時，之後在有散射光源之室溫下(不超過 30°C)置放 6 小時，仍能維持化學上及物理上的穩定。若之前藥品曾暴露於室溫下，則室溫下的暴露時間不得累計(見 13.1 儲存)。

當藥品移至注射針筒後，建議以注射針筒密封蓋代替轉移針頭，以避免溶液在針頭內乾燥而損害藥品的品質。注射藥品之前再連接皮下注射用針頭，並將容量調整至 5 mL。

不相容性

Herceptin 與下列材質之間並無觀察到不相容性：

- 丙烯或聚碳酸酯注射器
- 不銹鋼轉移器
- 注射針頭
- 聚乙烯針筒塞

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。

14. 包裝

玻璃小瓶裝，100 支以下盒裝

本藥限由醫師使用

CDS 19.0_05.19-HSC-3B01

2018 年 11 月

衛部菌疫輸字第 001065 號

製造廠：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。