

療程	原發腫瘤類型	N	C _{min} (μg/mL)	C _{max} (μg/mL)	AUC (μg·day/mL)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	AGC	274	23.1 (6.1 -50.3)	132 (84.2 -225)	1109 (588 - 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MBC/EBC	1195	37.7 (12.3-70.9)	88.3 (58-144)	1066 (586-1754)

表5　　原開發廠藥品針對乳癌及晚期胃癌病人的trastuzumab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(中位數和第5 - 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LC範圍 (L/day)
8 mg/kg + 6 mg/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
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MBC /EBC	1195	66.1 (14.9-142)	109 (51.0-209)	1765 (647-3578)	12	0.201-0.244

Trastuzumab洗滌

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的濃度(約族群預測Cmin,ss的3%，或清除約97%)。

11. 非臨床毒物學

11.1 致毒性、致突變性、生育力損害: 本章節內容來自原開發廠藥品之非臨床試驗數據

目前尚未進行過trastuzumab的致毒性研究。

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trastuzumab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連續劑量(2毫克/公斤體重)之25倍的trastuzumab凍晶注射劑所進行的母食靈猴生育力研究中，根據月經週期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: 本章節內容來自原開發廠藥品之非臨床試驗數據

生殖毒性研究

曾經對食靈猴以高達人類每週連續劑量(2毫克/公斤體重)之25倍的trastuzumab凍晶注射劑進行生殖毒性研究，由於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。

12. 臨床研究: 本章節內容來自原開發廠藥品之臨床試驗數據

12.1 乳癌輔助治療

一項4063名婦女包括兩個隨機開放臨床試驗(研究1和2[NSABP B31和NCCTG N9831])計劃書設定之最終整體存活整合分析，和一項總共涵蓋3386名婦女之隨機開放性臨床試驗(研究3 [BO16348/HERA])比較一年trastuzumab治療與未治療僅觀察之確定無惡化存活分析，以及一項共涵蓋3222名病人之隨機開放臨床試驗(研究4 [BCIRG006])，都曾評估患有HER2過度表現型乳癌以trastuzumab為輔助性治療的安全性與療效。

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測試的結果必須先經過中央實驗室的確證(研究2 [NCCTG N9831])，或者必須在推薦的實驗室中進行研究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→pacitaxel)，或是使用paclitaxel加trastuzumab(AC→paclitaxel+trastuzumab)。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/平方公尺進行四週期每週期21天的治療。

研究1 (NSABP B31)係採用每週一次(80毫克/平方公尺)或每三週一次(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/公斤的trastuzumab，然後再每週投予一次2毫克/公斤的劑量，一共治療52週。病人如果發生心臟衰竭或出現LVEF持續/反覆下降的現象，即永久性地停止trastuzumab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。此項合併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、發生其他第二種原發性癌症或死亡所經過的時間)。共有375位病人在AC→paclitaxel+trastuzumab追蹤期中位數為2年時，被納入主要評估指標無疾病存活時間(DFS)的合併療效分析。而預先計畫之最終整體存活分析的合併分析則納入4063位病人，AC→paclitaxel+trastuzumab追蹤期中位數為8.3年，共707位病人發生死亡時進行。研究人員係將研究1 (NSABP B31)中的兩個治療組以及研究2 (NCCTG N9831)三個治療組的兩組，資料合併後進行療效分析。這些納入主要評估指標DFS分析之病人年齡中位數為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90%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。AC→paclitaxel+trastuzumab組的追蹤期中位數8.3年之療效可評估群體，其各治療組之基礎人口學特徵相似。

研究3 (BO16348/HERA)的目的為比較患有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，為期1年及2年的每三週一次trastuzumab的治療與單純觀察不治癒的結果；另外亦比較為期2年的trastuzumab)治療與為期1年的trastuzumab)治療結果。被分配至接受trastuzumab的病人會接受起始劑量為8毫克/公斤的trastuzumab，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為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、具惡意義的瓣膜性心臟病、心電圖顯示有透室型心肌梗塞的跡象、控制不良的高血壓(收縮壓>180 mmHg或舒張壓>100 mmHg)。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以1:1比例執行隨機分配，一組未接受任何額外治療，一組接受trastuzumab治療1年。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+疾病的病人由試驗組人員判定是否須進行全身性輔助性荷爾蒙治療。主要評估指標為無疾病存活時間(DFS)，其定義如研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831)。

本研究於計畫書預先設定之trastuzumab追蹤時間中位數為12.6個月時，執行期間療效分析。比較trastuzumab治療1年與未治療單純觀察的療效。此項分析為本研究確定性DFS結果的主要依據。總計3386位受試者隨機分配進入單純觀察組(n=1693)及trastuzumab治療1年組(n=1693)這兩個治療組病人之年齡中位數為49歲(範圍為21-80歲)，有53%為高加索人，並有13%為亞洲人。疾病特性的：有94%為浸潤性導管癌、有50%為ER+及(或)Pgr+腫瘤、有87%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輔助性化學治療無法評估其淋巴結侵犯程度。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。在隨機分配之前，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為HER2基因訊號擴大的現象(僅有FISH+)。病人必須有淋巴結病變或是無淋巴結病變但至少併有一種下列高危險特徵：ER陰性、腫瘤大小>2公分、年齡<35歲、或組織分化程度或組織分化程度為第2或3級。有CH病史、心肌梗塞、PR第三期、或第四級心律不整、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的乳癌病人皆不符合納入資格。

病人經隨機分配(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，然後再改用docetaxel加trastuzumab (AC-TH)，或使使用docetaxel和carboplatin加trastuzumab (TCH)。在AC-T和AC-TH兩治療組，病人都是使用doxorubicin 60毫克/平方公尺和cyclophosphamide 600毫克/平方公尺進行每三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治療組，病人使用docetaxel 75毫克/平方公尺和carboplatin (以6毫克/毫升/分鐘的AUC30至60分鐘輸注為目標)進行每3週一次共6週期的治療。trastuzumab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)，合併T或TC使用，之後為單一治療法，則每週為每3週一次(6毫克/公斤)，一共治療52週。如果有施行放射治療，則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位隨機分配病人中，年齡中位數為49歲(範圍為22-74歲；6%≥65歲)。疾病特性：有54%為ER+及(或)PR+，71%為淋巴結侵犯陽性。在隨機分組之前，所有病人皆接受主要手術手術治療。研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831)整合、研究3、及研究4 (BCIRG006)之DFS分析結果，以及研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831 OS整合分析結果如表6所示。研究1和2(NSABP B31和NCCTG N9831) AC→TH追蹤期中位數為2年時，其DFS結果如圖1所示，追蹤期中位數為8.3年時，其OS結果如圖2所示。研究4 (BCIRG006)其DFS結果則如圖3所示。在3個研究中，由於在選定的DFS分析時間，下列各次群體的病人人數不足，因此無法判定其治療效果是否不同於整體病人群體：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)，以及>65歲的病人。研究1和2的整合分析中，OS危險比為0.64 (95%信賴區間: 0.55, 0.74)。在追蹤期中位數為8.3年，AC→TH估計的存活率為86.9%，AC→T治療組為79.4%。研究1和2整合最終OS分析結果顯示，年年齡、貧爾蒙接受實體狀態、陽性淋巴結數、腫瘤大小及級別(grade)、手術/放射治療區分之各個次群體，其OS的治療效益與整體的治療效益一致。病人≤50歲 (n= 2197)的OS危險比為0.65 (95%信賴區間: 0.52, 0.81)，病人> 50歲 (n=1866)的OS危險比為0.63 (95%信賴區間:0.51, 0.78)。在貧爾蒙接受實體性疾病的病人 (ER+和/或)PR+ (n=2223)，OS危險比為0.63 (95%信賴區間: 0.51, 0.78)。在貧爾蒙接受實體性疾病的病人 (ER-和/或)PR- (n=1830)，OS危險比為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危險比為0.67 (95%信賴區間: 0.56, 0.80)。

表6　　乳癌輔助治療之療效結果(原開發廠藥品臨床研究1+2 [NSABP B31和NCCTG N9831]、研究3[BO16348/HERA]和研究4 [BCIRG006])

DFS病例	DFS危險比 (95% CI) p值	死亡	OS危險比 (95% CI) p值
研究1 + 2^a (NSABP B31和NCCTG N9831)^a			
AC→TH (n=1872) ^b (n=2031) ^c	133 ^b	289 ^c	0.64 ^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)^f			
化學療法→Trastuzumab (n=1693)	127	0.54 (0.44, 0.67) p<0.0001 ^g	31 NS ^h
化學療法→觀察組 (n=1693)	219		40

時，capecitabine出現本身濃度較高和半衰期較長的現象。資料也顯示併用capecitabine或併用capecitabine加上trastuzumab時， cisplatin的藥物動力學未受到影響。研究H4613g/GO01305試驗中癌細胞轉移和局部晚期期不宜動手術的HER2陽性癌症病人之藥物動力學資料顯示，trastuzumab對carboplatin的藥物動力學沒有影響。

抗腫瘤藥物對trastuzumab藥物動力學的影響

比較trastuzumab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(JP16003)所觀察的血清濃度，沒有證據顯示併用docetaxel對trastuzumab的藥物動力學產生影響。

比較兩項第二期試驗(BO15935和M77004)和一項第三期試驗(H0648g)中病人併用trastuzumab和paclitaxel的治療及兩項第二期試驗trastuzumab單一療法研究(W016229和M016982)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trastuzumab、paclitaxel和doxorubicin治療，與trastuzumab單一療法(H0649g)或併用anthracycline加上cyclophosphamide或paclitaxel的試驗(研究H0648g)之trastuzumab 藥物動力學資料，顯示doxorubicin和paclitaxe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。

8. 特殊族群之使用

8.1 懷孕

致畸作用：分級D [參見警語及注意事項(5.6)]

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

參考藥品Herceptin上市之後，在懷孕期間接受單一trastuzumab或與化學療法併用治療的婦女中曾有出現羊水過多現象的報告。其中有半數的婦女在停用trastuzumab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trastuzumab，結果再度出現羊水過多少的現象。

原開發廠藥品上市之後，在接受trastuzumab的孕婦中曾有報導胎兒羊水過多症伴隨腎臟成長及/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Herzuma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，即應進行適合其危險度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trastuzumab治療時以靜脈輸注之方式額外補充水份的效果。

原開發廠藥品之動物試驗數據，在以高達人類每週連續劑量(2毫克/公斤體重)之25倍的trastuzumab所進行的食靈猴生殖研究中，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Herzuma。

育齡期婦女於Herzuma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Herzuma治療，或是病人在接受Herzuma治療期間或最後一劑Herzuma後7個月內懷孕，最好由藥科別團隊進行嚴密監測。

8.2 授乳

目前並不確知trastuzumab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。

原開發廠藥品之動物試驗顯示，對授乳食靈猴投予相當於人類每週連續劑量(2毫克/公斤體重)之12.5倍的trastuzumab之後發現，trastuzumab會出現在乳母之乳汁中。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，動物乳汁中檢出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Herzuma而發生嚴重的不良反應，因此，應考慮Herzuma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。

8.3 兒童之使用

trastuzumab用於<18歲小兒病人的安全性及有效性尚未獲得確立。

8.4 老年人之使用

原開發廠藥品臨床研究曾經對368位65歲(含)以上的病人投予trastuzumab (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trastuzumab進行乳癌輔助治療之研究的設計差異，因此並無法確認trastuzumab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trastuzumab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trastuzumab在體內的動態。

8.5 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。

9. 過量

在人類臨床試驗中沒有用藥過量的經驗。目前尚未測試過單劑高於10毫克/公斤以上的劑量。

10. 臨床藥理學

10.1 作用機制

HER2 (或c-erbB2)原癌基因會轉譯一種分子量为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。使用免疫組織化學(IHC)和螢光原位雜合(FISH)或顯色原位雜合(CISH)對胃癌(GC)中HER2陽性率進行的研究顯示，HER2陽性率有很大的變異性，在IHC方面為6.8%至34.0%，在FISH方面則為7.1%至42.6%。研究指出，腫瘤過度表現HER2的乳癌病人，其無疾病存活時間比腫瘤未過度表現HER2的病人來得短。該受體的細胞外結構域(ECD， p105)可脫落至血清中，並於血清檢體中測得。體外分析及動物試驗的結果都顯示，trastuzumab可抑制有HER2過度表現現象之人類腫瘤細胞的增生，15%-20%的原發性乳癌患有HER2過度表現的現象。在原開發廠試驗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%。Trastuzumab會與第IV子結構域(HER2細胞外結構域)作高親和力、高特異性的結合。Trastuzumab與HER2的結合會抑制非配體依賴性HER2傳訊作用，避免其細胞外結構域發生蛋白水解性裂解(HER2的一項啟動機制)。在體外及動物研究之中已顯示，trastuzumab可以抑制過度表現HER2之人類腫瘤細胞的增生。此外，trastuzumab是抗體依賴性細胞媒介細胞毒性(ADCC)的強效媒介因子。體外環境下，研究顯示相較於未過度表現HER2的癌細胞，trastuzumab所媒介的ADCC作用會優先作用於有過度表現HER2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。trastuzumab沒有進行正式的藥物交互作用研究。(以下段落來自原開發廠藥品之臨床試驗數據)

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Trastuzumab的療效結果顯示，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的分佈體積和血清濃度相近(44毫升/公斤體重)。在曾經研究過的最高每週劑量下(500毫克)，其平均尖端血清濃度為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1-32.2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。

在一項針對接受荷爾蒙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10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现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酐酸含量(≤2.0毫克肌酐酸/dL)而改變。和合併使用anthracycline和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Trastuzumab與paclitaxel併用與docetaxel併用或與paclitaxel及doxorubicin併用時的HER2+轉移性乳癌臨床研究顯示，Trastuzumab似乎並不會改變這些化學治療藥物所分析之代謝物的血藥濃度。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C_{max}值為225微克/毫升，平均C_{min}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。非線性排除參數值部分，最大排除速率(V_{max})為0.81毫克/天，Michaelis-Menten常數(Km)則為0.92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3.632公升。

乳癌及晚期胃癌病人在接受後值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(其範圍及C_{min})及暴露量(中位數及第5 -第95百分位數)如下表4 (第一期)和表5 (穩定狀態)所示。

療程	原發腫瘤類型	N	C _{min} (μg/mL)	C _{max} (μg/mL)	AUC (μg·day/mL)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC/EBC	1195	29.4 (5.8-59.5)	178 (117-291)	1373 (736-2245)

表4　　原開發廠藥品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(中位數和第5 - 95百分位數)

呼吸道、胸膈及縱隔疾患	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
	喉部水腫	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
	嘔吐	極常見
	噁心	極常見
	嘴脣腫脹	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	肝細胞損傷	常見
	肝炎	常見
	肝臟壓痛	常見
	黃疸	罕見
	肝臟衰竭	未知
皮膚與皮下組織疾患	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(onychoclasia)	常見
	皮膚炎	常見
	尋麻疹	不常見
	血管性水腫	未知
肌肉骨骼與結締組織疾患	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
	骨骼疼痛	常見
	肌肉痙攣	常見
	頸痛	常見
	肢體疼痛	常見
腎臟與泌尿疾患	腎臟疾患	常見
	膿性腎絲球腎炎	未知
	腎絲球腎病變	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
生殖系統與乳房疾患	乳房發炎/乳腺炎	常見
全身性疾患與注射部位不適	虛弱無力	極常見
	胸痛	極常見
	發冷	極常見
	疲憊	極常見
	類流行性感官疾病	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
	全身無力	常見
	水腫	常見
傷害、中毒及過程中併發症	挫傷	常見

	DFS病例	DFS危險比 (95% CI) p值	死亡	OS危險比 (95% CI) p值
研究4 (BCIRG006)¹				
TCH (n=1075)	134	0.67 (0.54 - 0.84) p=0.0006 ³	56	
AC→TH (n=1074)	121	0.60 (0.48 - 0.76) p≤0.0001 ³	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trastuzumab(AC→TH)
 - ^b AC→TH組追蹤期中位數為2年療效可評估族群主要評估指標為DFS
 - ^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組，追蹤期中位數為8.3年)
 - ^d 危險比的估算係採用依臨床試驗、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之分離Cox回歸分析法
 - ^e 分層對數等級檢定法
 - ^f 於trastuzumab治療1年組追蹤期中位數為12.6個月之確定性DFS分析時
 - ^g 對數等級檢定法
 - ^h 不顯著
 - ⁱ 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trastuzumab (AC→TH)；另一為docetaxel和carboplatin加trastuzumab (TCH)。
 - ^j 各項比較alpha值為雙尾0.025。

表7　　原開發廠藥品研究3 (BO16348/HERA試驗)的療效結果：12個月*及8年**結果

	追蹤期中位數 12個月*		追蹤期中位數 8年**	
參數	觀察組 N = 1693	Trastuzumab 1年期 N = 1693	觀察組 N = 1697***	Trastuzumab 1年期 N = 1702***
無疾病存活				
- 發生事件的病人數	219 (12.9%)	127 (7.5%)	570 (33.6%)	471 (27.7%)
- 未發生事件的病人數	1474 (87.1%)	1566 (92.5%)	1127 (66.4%)	1231 (72.3%)
相較於單純觀察組的p值	< 0.0001		< 0.0001	
相較於單純觀察組的危險比	0.54		0.76	
無復發存活				
- 發生事件的病人數	208 (12.3%)	113 (6.7%)	506 (29.8%)	399 (23.4%)
- 未發生事件的病人數	1485 (87.7%)	1580 (93.3%)	1191 (70.2%)	1303 (76.6%)
相較於單純觀察組的P值	< 0.0001		< 0.0001	
相較於單純觀察組的危險比	0.51		0.73	
無遠端疾病存活				
- 發生事件的病人數	184 (10.9%)	99 (5.8%)	488 (28.8%)	399 (23.4%)
- 未發生事件的病人數	1508 (89.1%)	1594 (94.6%)	1209 (71.2%)	1303 (76.6%)
相較於單純觀察組的P值	< 0.0001		< 0.0001	
相較於觀察組的危險比	0.5		0.76	
整體存活				
- 發生事件的病人數	40 (2.4%)	31 (1.8%)	350 (20.6%)	278 (16.3%)
- 未發生事件的病人數	1653 (97.6%)	1662 (98.2%)	1347 (79.4%)	1424 (83.7%)
相較於單純觀察組的p值	0.24		0.0005	
相較於單純觀察組的危險比	0.75		0.76	

- * 共同主要評估指標trastuzumab治療1年的無疾病存活時間(DFS) 相較於單純觀察組達到了預先定義的統計邊界
- ** 最終分析(包含52%名由單純觀察組轉換成trastuzumab治療的病人)
- *** 由於有少量病人在12個月分析，其資料截斷日期後接受隨機分配，因此整體樣本數有差距

研究3(BO16348/HER試驗)比較接受1年期trastuzumab治療與單純觀察組的療效，期中分析結果達到了計畫書預先設定的統計邊界。在追蹤期中位數為12個月時，無疾病存活期(DFS)的危險比(HR)為0.54 (95% CI: 0.44, 0.67)，trastuzumab組之2年無疾病存活率的絕對效益為7.6個百分點(85.8%比上78.2%)。於追蹤期中位數8年時進行了一項最終分析，結果顯示trastuzumab治療1年相較於單純觀察組，可降低24%的風險(HR = 0.76，95% CI: 0.67, 0.86)。trastuzumab治療1年之8年無疾病存活率的絕對效益為6.4個百分點。在這項最終分析中，發現將trastuzumab的治療延長為兩年，相較於trastuzumab 1年的療程並未有較優的效益(意圖治療[ITT]群體，2年與1年無疾病存活時間[DFS] HR = 0.99 (95% CI: 0.87, 1.13)，p值 = 0.90；整體存活時間HR = 0.98 (0.83, 1.15)，p值 = 0.78)。無症狀心臟功能障礙的發生率，治療2年組較高(8.1%比4.6%)。治療2年組發生至少1起第3或4級不良事件的病人比率(20.4%)，亦高於治療1年組(16.3%)。研究NSABP B31及NCCTG N9831合併分析的結果，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)。Trastuzumab和paclitaxel合併治療在AC化學治療之後給予。

Paclitaxel併用trastuzumab時是以下列方式施用：

- 靜脈注射型paclitaxel - 連續靜脈輸注80 mg/m²，每週給予一次，持續12週，或
- 靜脈注射型paclitaxel - 連續靜脈輸注175 mg/m²，每3週給予一次，持續4個週期(每個週期的第1天)。

表8　　最終DFS分析時*，原開發廠藥品研究NSABP B-31和研究NCCTG N9831合併分析之療效結果摘要

參數	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	與AC→P相比的危險比 (95% CI) p值
無疾病存活期			
發生事件的病人數(%)	261 (15.5)	133 (8.0)	0.48 (0.39, 0.59) p < 0.0001
遠端復發			
發生事件的病人數	193 (11.5)	96 (5.7)	0.47 (0.37, 0.60) p < 0.0001
死亡(整體存活OS事件):			
發生事件的病人數	92 (5.5)	62 (3.7)	0.67 (0.48, 0.92) p = 0.014**

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

- * 追蹤期中位數在AC→P組病人為1.8年)，在AC→PH組病人為2.0年)

** AC→PH組相較於AC→P組之OS的p值並未達預設的統計邊界值

主要評估指標無疾病存活時間(DFS)分析結果顯示，將trastuzumab加入paclitaxel化療使疾病復發風險下降52%。同樣地3年無疾病存活率估計值的絕對效益為11.8個百分點(87.2%比上75.4%)，AC→PH (trastuzumab)組優於AC→P組。

研究NSABP B-31和NCCTG N9831合分析，預定的OS最終分析是在發生707起死亡事件時進行(AC→PH組的追蹤期中位數為8.3年)。AC→PH組之OS統計上顯著優於AC→P組(分層後HR = 0.64; 95% CI [0.55, 0.74]; 對數等級p值< 0.0001)。8年存活率估計值AC→PH組為86.9%，AC→P組為79.4%，絕對效益為7.4% (95% CI: 4.9%, 10.0%)。

NSABP B-31和NCCTG N9831合併之最終OS分析結果，已彙整於下表：

表9　　原開發廠藥品研究NSABP B-31和研究NCCTG N9831合併的最終整體存活分析結果

參數	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	與AC→P相比的p值	與AC→P相比的危險比 (95% CI)
死亡(OS事件):				
發生事件的病人數(%)	418 (20.6%)	289 (14.2%)	< 0.0001	0.64 (0.55, 0.74)

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

圖1　　接受乳癌輔助治療病人的無疾病存活時間(原開發廠藥品 研究1和2 [NSABP B31和NCCTG N9831])

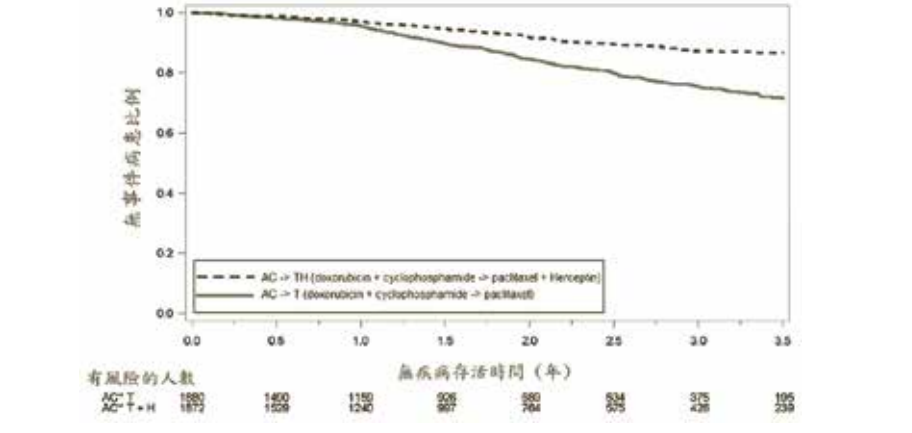


圖2　　接受乳癌輔助治療病人之整體存活時間(原開發廠藥品 研究1和2 [NSABP B31和NCCTG N9831])

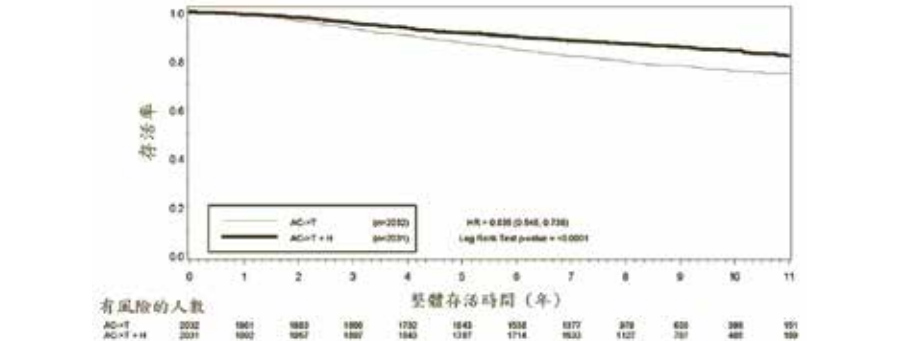
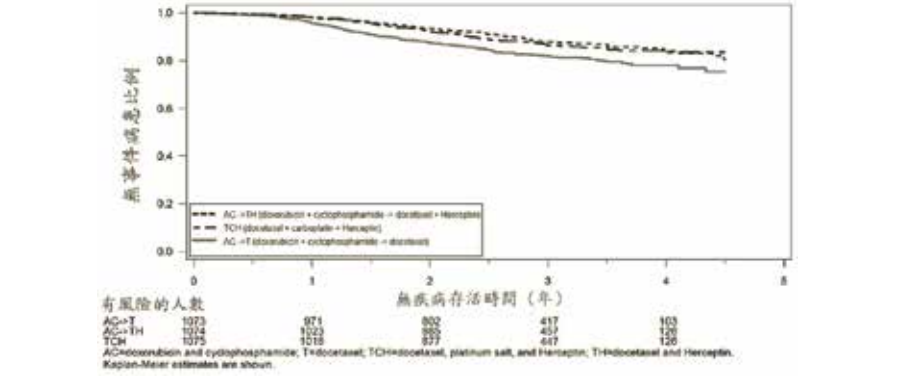


圖3　　接受乳癌輔助治療病人的無疾病存活時間(原開發廠藥品研究4 [BCIRG006])



研究2和研究3 (NCCTG N9831 和 BO16348/HERA)的病人有可用的中央實驗室測試數據。針對HER2過度表現或基因訊號擴大檢測與DFS關係的一項探索性的分析，結果顯示於表10。在研究2 (NCCTG N9831)中，除了IHC 3+/FISH+次群體發生事件的病人佔總病人數的81%之外，其他次群體發生的事件數都很少。由於發生的事件數太少，此等次群體無法做出關於trastuzumab療效表現的明確結論。研究3 (BO16348/HERA)IHC 3+/FISH不明及FISH+/IHC不明這兩個次群體中的事件數適量，足以顯示trastuzumab對DFS具顯著的影響。

表10　　原開發廠藥品研究3 (BO16348/HERA試驗)的療效結果：12個月*及8年**結果

	研究2 (NCCTG N9831)		研究3 (BO16348/HERA)	
HER2 分析結果 ^a	病人 人數	危險比 DFS (95% CI)	病人 人數	危險比 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+。

- ^c 於trastuzumab治療1年組追蹤期中位數為12.6個月

早期乳癌(前導性-輔助性治療情境)

在前導性-輔助性治療情境下，研究8 (MO16432/NOAH試驗)是一項多中心隨機分配試驗，其目的是探討同時施用trastuzumab與前導性化療包含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trastuzumab，總療程共1年)臨床使用的療效。該試驗收納初次診斷出局部晚期(第III期)或發天性乳癌之EBC的病人。有HER2+腫瘤的病人隨機分配分別接受前導性化療併用前導性-輔助性trastuzumab，或單用前導性化療。

在研究8 (MO16432/NOAH試驗)中，trastuzumab (初始劑量為8 mg/kg，接著每3週一次6 mg/kg的維持劑量)係與10週期的前導性化療併用，(手術前給予治療的方法如下所示(共接受17個週期的trastuzumab):

- Doxorubicin 60 mg/m²和paclitaxel 150 mg/m²，每3週施用一次，持續3個週期，接著為
- Paclitaxel 175 mg/m²，每3週施用一次，持續4個週期，接著為
- 在第1次和第8天給予cyclophosphamide+methotrexate及5-fluorouracil (CMF)，每4週一次，持續3個週期。

(手術後)

- 額外單獨給予trastuzumab，每3週1次，直到完成，從開始使用trastuzumab治療算起總共一年的療程。

MO16432試驗的療效結果摘要如下表。追蹤期中位數在trastuzumab組內為3.8年。

表11　　原開發廠藥品 研究8(MO16432/NOAH)的療效結果

參數	化療 + trastuzumab (n = 115)	單獨使用化療 (n = 116)	危險比 (95% CI)
無事件存活期			
發生事件的病人數	46	59	0.65 (0.44, 0.96) p = 0.0275
整體病理學完全反應 ^a (95% CI)	40% (31.0, 49.6)	20.7% (13.7, 29.2)	p = 0.0014

- ^a 定義為乳房和腋下淋巴結都沒有任何侵襲性癌症

3年無事件存活率trastuzumab組較高(65%比上52%)，絕對效益為13個百分點。

12.2 轉移性乳癌

一項與化學療法併用的隨機對照臨床試驗(研究5 [H0648g]，n=469位病人)、及一項開放性單一治療藥物臨床試驗研究6 [H0649g]，n=222位病人)中，曾針對患有轉移性乳癌的婦女探討使用trastuzumab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的病人，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，並按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+陽性腫瘤的病人方可參與研究(約為接受篩檢病人的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trastuzumab併用，trastuzumab的給藥方式為靜脈輸注一劑2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，隨機分組組僅接受化學治療的病人中，有65%於出現疾病惡化現象時開始接受trastuzumab治療，成為另一項延長研究之病人的一部份 根據一個獨立療效反應評估委員會評估的結果顯示，與隨機分組後僅接受化學治療的病人相比，隨機分組後接受trastuzumab與化學療法治療的病人，發生疾病惡化的中位時間明顯地較晚，整體療效反應率(ORR)較高，中位療效反應持續時間較長，隨機分組後接受trastuzumab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trastuzumab加paclitaxel治療以及接受trastuzumab加AC治療的病人都可觀察到這些治療效果；不過，又以paclitaxel次群體的效果較好。

表12　　原開發廠藥品 研究5 (H0648g)：做為轉移性乳癌第一線治療藥物的療效結果

	整體結果		Paclitaxel次群體		AC次群體	
	Trastuzumab +所有化學療法 (n=235)	所有 化學療法 (n=234)	Trastuzumab +Paclitaxel (n=92)	Paclitaxel (n=96)	Trastuzumab +AC ^a (n=143)	AC (n=138)
主要評估指標						
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	
次要評估指標						
整體療效反應率 ^e	45	29	38	15	50	38
95% CI	39, 51	23, 35	28, 48	8, 22	42, 58	30, 46
p值 ^f	<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% 百分比	6, 15	4.8, 5, 11	4.7	6, 15	4.8	
中位整體存活時間(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 ^g	0.05		0.17		0.16	

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

- ^b 由一個獨立反應評估委員會評估。

- ^c Kaplan-Meier分析法。

- ^d 對數等級檢定法。

- ^e χ²檢定法。

研究5 (H0648g)的數據分析顯示，有效益的治療結果大部份侷限於HER2蛋白過度表現程度最高(3+)的病人(參見表13)。

表13　　原開發廠藥品 研究5 (H0648g)中，HER2與治療效果的關係

HER2 分析結果	病人數 (N)	疾病惡化時間之相對風險 ^b (95% CI)	死亡之相對風險 ^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trastuzumab加化學療法治療組相較於化學治療組惡化或死亡的風險。

先前曾接受治療的轉移性乳癌(研究6 [H0649g])

在一項針對先前曾使用一或兩種化學療法治療轉移性乳癌後又復發之HER2過度表現型轉移性乳癌病人所進行的多中心、開放性、單一組別臨床試驗(研究6 [H0649g])曾探討使用trastuzumab做為單一治療藥物的效果。在222位收錄的病人中，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乳癌，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 trastuzumab的起始劑量，然後再每週靜脈輸注一劑2毫克/公斤的trastuzumab。由一個獨立療效反應評估委員會評估的結果顯示，ORR (完全療效反應+部份療效反應)為14%，其中完全療效反應率為2%，部份療效反應率為12%。完全療效反應僅見於轉移部位侷限於皮膚與淋巴結的病人。腫瘤檢測結果為CTA 3+之病人其整體療效反應率為18%，檢測結果為CTA 2+的病人則為6%。

轉移性乳癌每三週一次的療程

原開發廠藥品

單一療法合併療法非比較性之療效結果，彙整於下表：

參數	單一療法		合併療法	
	Trastuzumab ¹ N = 105	Trastuzumab ² N = 72	Trastuzumab 併用paclitaxel ³ N = 32	Trastuzumab 併用docetaxel ⁴ N = 110
反應率 (95% CI)	24% (15 - 35)	27% (14 - 43)	59% (41 - 76)	73% (63 - 81)
療效反應持續時間中位數(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)
TTP中位數(月) (95% CI)	3.4 (2.8 - 4.1)	7.7 (4.2 - 8.3)	12.2 (6.2 - ne)	13.6 (11 - 16)
存活時間中位數(月) (95% CI)	ne	ne	ne	47.3 (32 -ne)

- TTP = 發生惡化時間(time to progression)；「ne」代表無法估計或尚未到達。
- WO16229試驗： 初始劑量為8 mg/kg，接著每3週給予6 mg/kg
 - MO16982試驗： 初始劑量為每週6 mg/kg，共 3劑(3週)；接著每3週給予6 mg/kg
 - BO15935試驗
 - MO16419試驗

Trastuzumab和Janastrozole的併用治療

一條研究探討Trastuzumab併用anastrozole，於HER2過度表現、荷爾蒙受體(即雌激素受體[ER]和/或黃體素受體[PR])陽性之轉移性乳癌病人，作為第一線治療的療效。結果trastuzumab併用anastrozole組的無惡化存活期是anastrozole組的兩倍(4.8個月比上2.4個月)，在其他參數方面，併用組觀察到的

配製後的溶液含有約21 mg/mL的Trastuzumab，pH值約為6.0。額外盛裝的4.0%體積可確保每瓶藥瓶均可抽出440 mg的標示藥量。配製後的溶液不可冷凍。Herzuma應在配製期間小心操作。配製期間產生過多泡沫或搖晃配製好的溶液，可能導致可自藥瓶抽出的Herzuma量出問題。

配製說明

150 mg

- 1) 利用無菌注射器，將7.2 mL的無菌注射用水，緩慢注射至裝有凍晶Herzuma的藥瓶內，同時將水流導引至凍晶塊內。
 - 2) 輕輕轉動藥瓶，以利配製。請勿搖晃！
- 配製後藥品有少量泡沫並非異常現象。讓藥瓶靜置約5分鐘。Herzuma經配製後得到無色至淺黃色透明溶液，且應完全不含肉眼可見之顆粒。

440 mg

- 1) 利用無菌注射器，將20 mL制菌注射用水(有提供)或是20 mL的無菌注射用水(未提供)，緩慢注射至裝有凍晶Herzuma的藥瓶內，同時將水流導引至凍晶塊內。
 - 2) 輕輕轉動藥瓶，以利配製。請勿搖晃！
- 配製後藥品有少量泡沫並非異常現象。讓藥瓶靜置約5分鐘。Herzuma經配製後得到無色至淺黃色透明溶液，且應完全不含肉眼可見之顆粒。

稀釋說明(輸注液配製)

決定所需要的溶液體積：

- 根據4 mg trastuzumab/kg體重的初始劑量，或後續2 mg trastuzumab/kg體重的每週劑量：

體積(mL) =
$$\frac{\text{體重(kg)} \times \text{劑量(初始劑量為4 mg/kg, 維持劑量則為2 mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL, 配製後溶液的濃度)}}$$

- 根據8 mg trastuzumab/kg體重的初始劑量，或後續6 mg trastuzumab/kg體重的每3週劑量：

體積(mL) =
$$\frac{\text{體重(kg)} \times \text{劑量(初始劑量為8 mg/kg, 維持劑量則為6 mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL, 配製後溶液的濃度)}}$$

應自藥瓶中抽出適當量的溶液，然後加入裝有250 mL 0.9%氯化鈉溶液的輸注袋內稀釋。請勿使用含葡萄糖的溶液(見第13.2節)。應輕輕反轉輸注袋幫助溶液混合，以避免產生泡沫。輸注液備妥後，應立即施用。若以無菌方式稀釋，輸注液可保存不超過24小時(請勿存放在高於30°C的環境)。

施用前，應以肉眼檢視藥品是否有顆粒物質及變色。

應根據當地規定，丟棄任何尚未使用的藥品或廢棄物。

未曾觀察到Herzuma與聚氧乙烯、聚乙烯或聚丙烯袋有任何不相容情形。

藥品製造廠廠名及廠址：

CELLTRION Inc.

20, Academy-ro 51beon-gil, Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Republic of Korea

藥商名稱: 台灣賽特瑞恩有限公司

藥商地址: 台北市信義區松仁路97號3樓之1