

癌吉清 凍晶注射劑 150 毫克/440 毫克

Ogivri® 150 mg
440 mg

衛部菌疫輸字第 001090 號

衛部菌疫輸字第 001089 號

本藥限由醫師使用

本品 **Ogivri** 為 **Herceptin** 的生物相似性藥品。

警語：心肌病變、輸注反應及肺毒性

心肌病變

Trastuzumab 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 **trastuzumab** 併用含有 **anthracycline** 化學療法的病患，其左心室功能不全的發生率及嚴重程度最高。在以 **Ogivri** 治療前及期間應對所有病患評估左心室功能。在有臨床左心室功能顯著降低的情況下，接受輔助治療的病患應停止 **Ogivri** 之治療，對轉移性乳癌病患則應慎重考慮停止 **Ogivri** 之治療。

輸注反應、肺毒性

使用 **trastuzumab** 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 **trastuzumab** 輸注期間或輸注後 **24** 小時內發生。對於發生呼吸困難或臨床顯著低血壓的病患應中斷 **Ogivri** 的輸注，並監測病患直到其徵兆和症狀完全解除為止。出現急性過敏反應、血管性水腫、間質性肺炎或急性呼吸窘迫症候群之輸注反應時應停止使用 **Ogivri**。

1. 適應症

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

說明：

1. 早期乳癌 (EBC)

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

Ogivri 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) **Trastuzumab** 原開發廠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

開始 **Ogivri** 治療前，必須先做 **HER2** 檢測。

務必檢視藥品上的標示，以確保患者依處方接受正確的劑型（**Ogivri** 凍晶注射劑）。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 **Ogivri** (**trastuzumab**)，而非 **Kadcyla** (**trastuzumab emtansine**)。**Ogivri** 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：**Ogivri** 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：**Ogivri** 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：

Ogivri 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

轉移性乳癌的病患應以 **Ogivri** 持續治療直到出現疾病惡化 (disease progression) 為止。早期乳癌患者應持續治療 1 年，或直到出現疾病復發的現象為止，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)]。轉移性胃癌患者應接受 **Ogivri** 凍晶注射劑治療直到疾病惡化為止。

遺漏之劑量

如果患者錯過一劑 **Ogivri** 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 **Ogivri** 凍晶注射劑維持劑量。

如果患者錯過一劑 **Ogivri** 凍晶注射劑，且時間超過一週以上，則應盡快重新投予 **Ogivri** 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 **Ogivri** 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）。

劑量之降低

在原開發廠藥品之臨床試驗中未曾降低 **trastuzumab** 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 **Ogivri**，但在這段時間要小心地監測病人因嗜中性白血球減少所引起的併發症。應遵守化療藥品劑量之降低或暫停之建議。

劑量調整

輸注反應

[參見警語及注意事項 (4.2)]

- 發生輕度或中度輸注反應時，降低輸注速率；
- 病患發生呼吸困難或臨床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 **Ogivri**。

心肌病變

[參見警語及注意事項 (4.1)]

在開始使用 **Ogivri** 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 **Ogivri** 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 **Ogivri**；
- LVEF 降低持續 (>8 週) 或因心肌病變而暫停使用 **Ogivri** 超過 3 次以上時，永久停用 **Ogivri**。

2.1 特殊劑量說明

年老者

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

孩童

尚未建立小兒科病人使用 **trastuzumab** 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）於患者的檔案中。

4.1 心臟功能不全

Trastuzumab 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 [參見警語：心肌病變]。**Trastuzumab** 也可能會導致症狀性左心室射出分率 (LVEF) 降低。

和未使用 **trastuzumab** 的患者相比較，在單獨使用 **trastuzumab** 或採合併療法治療的患者中，症狀性心肌功能不全的發生率會增加 4-6 倍。最高絕對發生率係見於 **trastuzumab** 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 **Ogivri** [參見用法用量 (2)]。目前尚未研究對出現 **trastuzumab** 誘發左心室功能不全的患者繼續使用或重新開始使用 **Ogivri** 的安全性。

患者接受 **trastuzumab** 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 **trastuzumab** 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 **trastuzumab** 與 **taxane** (paclitaxel 或 docetaxel)合併治療的患者身上皆曾看到。其嚴重度為中度至重度且曾與患者死亡相關。因此，具有較高心臟功能風險的患者（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%之早期乳癌患者）使用本藥應小心。群體藥物動力學模型模擬顯示 **trastuzumab** 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)]。患者在 **trastuzumab** 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 **Ogivri** 停藥後的 7 個月內應避免給予患者 **anthracycline** 類的治療藥物。若要使用 **anthracyclines** 治療，應小心監測病患之心臟功能。

對於即將接受 **Ogivri** 治療的患者（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患，包括鬱血性心臟衰竭的症狀及徵兆。心臟功能於 **Ogivri** 治療期間應每 3 個月評估一次（與基準期的評估方式相同），**Ogivri** 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 **Ogivri** 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），則除非對個別病患的利益大於其風險，否則應強烈考慮停用 **Ogivri**。若患者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）對病患是有利的。若患者的左心室功能持續衰退，但仍無症狀出現，則醫師在未見 **Ogivri** 的臨床治療效益的情況下應考慮停藥。當患者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患者持續使用或重新給予 **trastuzumab** 治療之安全性。若患者在 **Ogivri** 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。在原開發廠藥品之樞紐試驗中，大多數出現心衰竭或無症狀性心臟功能不全的患者於接受含有利尿劑、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 **trastuzumab** 治療後獲得臨床效益的患者，繼續接受 **trastuzumab** 治療未見有額外的臨床心臟事件發生。

轉移性乳癌 (MBC)

轉移性乳癌患者不可同時併用 **Ogivri** 及 **anthracyclines** 治療。先前接受過 **anthracyclines** 的轉移性乳癌患者，若接受 **trastuzumab** 治療亦有較高的心臟毒性的風險，但此風險低於 **trastuzumab** 與 **anthracyclines** 同時併用。

早期乳癌 (EBC)

早期乳癌患者應於基準期、**Ogivri** 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。若患者接受含有 **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 **Ogivri** 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。患者有心肌梗塞（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 **trastuzumab** 作為乳癌輔助治療的原開發廠藥品之臨床試驗外。

輔助治療 (Adjuvant therapy)

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

早期乳癌患者在接受含有 **anthracyclines** 藥物的化學治療後再授予 **trastuzumab** 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，**trastuzumab** 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 項大型輔助治療之原開發廠藥品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 **trastuzumab** 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。若患者在完成輔助性化學治療後給予 **trastuzumab**，則於 **trastuzumab** 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

對於適合接受術前-術後輔助治療的早期乳癌患者來說，只有從未接受過化學治療的患者才能併用 **Ogivri** 及 **anthracyclines** 治療且使用時應小心。授予的 **anthracycline** 須為低劑量，其最大累積劑量不得超過 **doxorubicin** 180mg/m² 或 **epirubicin** 360mg/m²。

若患者已同時接受低劑量的 **anthracyclines** 及 **Ogivri** 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 歲以上患者的臨床經驗極為有限。

心臟監視

在授予第一劑 **Ogivri** 之前，應先進行完整的心臟評估，包括病史、理學檢查、以及利用心臟超音波或 **MUGA** 掃描確認 LVEF。以下即為原開發廠藥品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 **trastuzumab** 治療期間，每 3 個月檢測一次 LVEF，且在完成 **trastuzumab** 之治療時檢測 LVEF
- 在 **trastuzumab** 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 **trastuzumab** 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)】

以下來自 **trastuzumab** 原開發廠藥品之臨床試驗數據

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) 的患者因出現心肌功能不全的臨床跡象或 LVEF 明顯降低而停用 **trastuzumab**。在研究 3 (BO16348/HERA) 中，因出現心臟毒性而停用 **trastuzumab** 的病患比例為 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) 的患者因出現心臟毒性而停用 **trastuzumab**。

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患者中，有一位患者因心肌病變而死亡，另一位患者突然死亡沒有病因紀錄，33 位患者在最後一次追蹤時都仍在接受心臟藥物治療。

在最後一次追蹤時，大約 24% 的存活患者在持續接受治療的情況下恢復到正常的 LVEF (定義為 ≥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 **trastuzumab** 誘發左心室功能不全的患者繼續使用或重新開始使用 **trastuzumab** 的安全性。

表 1 trastuzumab 原開發廠之乳癌輔助治療研究中的鬱血性心臟衰竭發生率

研究 ^a	療法	CHF 的發生率	
		Trastuzumab	對照組
1 & 2 ^a	AC ^b →Paclitaxel + trastuzumab	3.2% (64/2000)	1.3% (21/1655)
3	化學療法→trastuzumab	2% (30/1678)	0.3% (5/1708)
4	AC ^b →Docetaxel + trastuzumab	2% (20/1068)	0.3% (3/1050)
4	Docetaxel + Carboplatin + trastuzumab	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患者。
- ^d 研究 1: NSABP B31; 研究 2: NCCTG N9831; 研究 3: 6/HERA; 研究 4: BCIRG006。

表 2 trastuzumab 原開發廠之轉移性乳癌研究中的心臟功能不全^a發生率

研究 ^a	事件	發生率			
		NYHA I-IV		NYHA III-IV	
		Trastuzumab	對照組	Trastuzumab	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患者
- ^d 研究 5: H0648g, 研究 6: H0649g。

在研究 4 (BCIRG006) 中，使用包含 **trastuzumab** 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 **Ogivri** 治療的 AC-T 試驗組（無此類病例）。

4.2 輸注反應

已知授予 **trastuzumab** 曾發生輸注相關反應【參見不良反應 5】，在臨床上市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 (5.1)】。

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

對所有出現呼吸困難或臨床明顯之低血壓現象的患者，應中斷輸注 **Ogivri**，並施以藥物治療，這些藥物包括：腎上腺素、皮質類固醇、**diphenhydramine**、支氣管擴張劑、以及氧氣。應對患者進行評估與嚴密的監視，直到其徵兆與症狀完全消退為止。對所有出現嚴重輸注反應的患者，應慎重考慮永久停藥。

目前並無任何資料顯示有什麼最適當的方法可以辨識哪些患者在出現嚴重輸注反應之後可能安全地再次使用 **Ogivri** 治療。出現嚴重輸注反應的患者，大部份都在重新開始輸注 **trastuzumab** 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 **trastuzumab**。雖然有些患者可以耐受輸注 **trastuzumab** 的作用，但有些患者儘管有預先給藥，還是復發嚴重的輸注反應。

4.3 使化學療法所引發的嗜中性白血球減少症更加惡化

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

4.4 肺毒性

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

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

4.5 HER2 試驗

必須檢出 HER2 蛋白過度表現的現象，才能確定患者適合接受 trastuzumab 治療，因為目前只研究過此類患者，且其治療對此類患者的效益已經獲得證實。HER2 過度表現與 HER2 基因訊號放大的評估應由確實精通此特殊技術的實驗室來進行。不當的分析進行方式，包括使用未達最佳標準的固定的組織、未使用專用試劑、違反特定的分析指示、以及未使用適當的標準品進行分析確效，會導致分析結果不盡確實。由於分析的精確度（特別是指 IHC 分析法）以及分析結果與 trastuzumab 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 trastuzumab 可提供治療效益的可能性。即使 FISH 分析的結果呈陰性反應，也不能排除患者有 HER2 過度表現之現象及可因使用 trastuzumab 而獲益的可能性。在原開發廠藥品之臨床試驗中 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 (B016348/HERA)] 如表 11 所示。

4.6 胚胎毒性 (懷孕分級 D)

對孕婦投予 trastuzumab 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 trastuzumab 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 trastuzumab，或於使用 trastuzumab 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 trastuzumab 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。建議出現輸注相關症狀的患者，不宜開車或操作機器，直到症狀完全緩解為止。

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 Ogivri 治療的病人已知對苯甲醇過敏，則 Ogivri 應以注射用水配製，每瓶 Ogivri 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

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

不良反應之整理

下列表格所列者為在原開發廠藥品之樞紐性臨床試驗及上市後研究中使用 trastuzumab 單一治療或 trastuzumab 與化學治療併用所出現的不良反應。原開發廠藥品之樞紐性試驗包括：

- 研究 5 及 6 (H0648g 和 H0649g) : Trastuzumab 單一治療或與 paclitaxel 併用以治療轉移性乳癌。
- M77001 : Docetaxel 併用或不併用 trastuzumab 以治療轉移性乳癌。
- B016216 : 對於 HER2 陽性及荷爾蒙受體陽性之轉移性乳癌使用 anastrozole 併用或不併用 trastuzumab 治療。
- 研究 3 (B016348/HERA) : HER2 陽性的乳癌患者在接受輔助性化學治療後給予 trastuzumab 單一治療。
- 研究 7 (B018255/TOGA) : 對於 HER2 陽性的末期胃癌患者給予 trastuzumab 與 fluoropyri-midine 及 cisplatin 併用治療或單獨使用化學療法以作為第一線治療之比較。
- 研究 1 及 2 (NSABP B31，NCCTG N9831) : 於接受含有 doxorubicin 及 cyclophosphamide 在內的輔助化學治療後，再給予 trastuzumab 與 paclitaxel 合併治療。
- 研究 4 (BCIRG 006) : 於接受含有 doxorubicin 及 cyclophosphamide 在內的輔助化學治療後，再給予 trastuzumab 與 docetaxel 合併治療，或 trastuzumab 與含有 docetaxel 及 carboplatin 在內的輔助化學治療合併使用。
- 研究 8 (M016432/NOAH) : Trastuzumab 先與含有 doxorubicin 及 paclitaxel 的術前輔助治療併用，再與含有 paclitaxel 及 cyclophosphamide 加上 methotrexate 和 5-fluorouracil 的術前輔助治療併用，最後再給予手術後的 trastuzumab 輔助性單一治療。

表格中列出的所有不良反應乃原開發廠藥品之樞紐臨床試驗中發生率最高者。

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
	帶狀疱疹	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
	低凝血酶原症	未知
免疫系統疾患	過敏	常見
	†過敏性反應	未知
	†過敏性休克	未知
代謝與營養疾患	體重下降/體重減輕	極常見
	厭食	極常見
	高血鉀症	未知
精神疾患	失眠	極常見
	焦慮	常見
	憂鬱	常見
	思考異常	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
	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
	淚液增加	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	†血壓下降	極常見
	†血壓上升	極常見
	†心跳不規律	極常見
	†心悸	極常見
	†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(2%)
	†心室上頻脈	常見
	心肌病變	常見
	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
	†低血壓	常見
	血管舒張	常見
呼吸、胸廓及縱膈疾患	†哮喘	極常見
	†呼吸困難	極常見 (14%)
	咳嗽	極常見
	流鼻血	極常見
	流鼻水	極常見
	†肺炎	常見
	氣喘	常見
	肺部疾患	常見
	†肋膜積水	常見

	肺炎	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
	†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
	胰臟炎	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
	肝衰竭	未知
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
	瘡瘍	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
系統器官分類	不良反應	發生率
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
	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
	類流行性感冒症狀	極常見
	輸注相關反應	極常見
	疼痛	極常見
	發燒	極常見
	黏膜炎	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 trastuzumab 合併治療者及與 taxanes 併用治療者。

注意： 括號內之發生頻率特定百分比為與死亡有關的“常見”或“極常見”不良反應。此發生頻率特定百分比的母數為所有事件之總和，包括致死性及非致死性之不良反應。

以下為原開發廠藥品之樞紐臨床試驗中，任一治療組 (HERA，BO16348 試驗在治療 1 年後不良反應≥1%) 之不良反應發生率≥1/10 者及使用 Ogivri 之治療組與對照組沒有顯著差異的不良反應：嗜睡、感覺遲鈍、肢體疼痛、口咽疼痛、結膜炎、淋巴水腫、體重增加、指甲毒性、肌肉骨骼疼痛、咽炎、支氣管炎、胸部不適、上腹疼痛、胃炎、口腔炎、眩暈、熱潮紅、高血壓、打嗝、手足症候群、乳房疼痛、指甲縱裂症、活動時呼吸困難及排尿困難。

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 trastuzumab 治療後常見的不良反應且可能導致死亡。接受 trastuzumab 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 [*參見心臟功能不全 (4.1)*]。

以 trastuzumab 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 trastuzumab) 的患者相較於使用 taxane 藥物後再接受 trastuzumab 治療的患者，兩組患者出現 3/4 級心臟功能不全 (症狀性鬱血性心衰竭) 的比例相當 (0.3-0.4%)。同時併用 trastuzumab 及 taxane 的患者其心臟功能不全的發生率最高 (2.0%)。

對於已出現心臟毒性的患者繼續使用或重新給予 trastuzumab 治療的安全性尚無前瞻性之研究。然而，在樞紐試驗中 (H0648g、H0649g、M77001、BO16216、BO16348、BO18255、B-31、N9831、BCIRG 006、MO16432) 出現心衰竭的患者，大多數經過標準藥物治療後其情況皆獲得改善。這些標準治療藥物包括利尿劑、強心配糖體、β-拮抗劑及/或血管收縮素轉換酶抑制劑。對於大多數有心臟症狀但使用 trastuzumab 治療獲得臨床效益之患者，持續接受 trastuzumab 治療未見有其他的臨床心臟事件發生。

在術前輔助治療中，合併使用 trastuzumab 和低劑量之 anthracycline 的經驗極為有限。

輸注反應、類過敏反應及過敏

接受 trastuzumab 治療的患者估計約有 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 (但不限於此) 寒顫、發熱、皮疹、噁心、嘔吐、呼吸困難及頭痛。嚴重的過敏性反應通常在 trastuzumab 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。

血液毒性

發熱性嗜中性白血球減少症極為常見。常見的不良反應包括貧血、白血球減少症、血小板減少症及嗜中性白血球減少症。低凝血酶原症的發生率則不清楚。若在 anthracycline 治療後繼續給予 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 trastuzumab 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。

5.1 臨床試驗的經驗

由於臨床試驗的進行條件有很大的差異，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，可能也無法反映實務中所見的發生率。本章節皆來自 trastuzumab 原開發廠藥品之臨床試驗數據。

乳癌輔助治療研究

以下資料所反映的是研究 1、2 和 3 (NSABP B31、NCCTG N9831 和 BO16348/HERA) 等三項使用 (n=3355) 或未使用 (n=3308) trastuzumab 進行乳癌輔助治療之隨機開放性研究中的 trastuzumab 治療結果。下表 3 所摘列的資料來自研究 3

(BO16348/HERA) 反映了 1678 位患者使用 trastuzumab 治療的結果；中位治療期間為 51 週，且中位輸注次數為 18 次。在研究 3 (BO16348/HERA)所收錄的 3386 位患者中，中位年齡為 49 歲 (範圍：21 至 80 歲)，有 83%的患者為白種人，有 13%為亞洲人。

表 3 原開發廠藥品之研究 3 (BO16348/HERA)中的不良反應，所有等級。

MedDRA (v. 7.1) 不良事件最適當名稱	Trastuzumab 治療 1 年組 (n=1678)	觀察組 (n=1708)
心臟		
高血壓	64 (4%)	35 (2%)
暈眩	60 (4%)	29 (2%)
射出分率降低	58 (3.5%)	11 (0.6%)
心悸	48 (3%)	12 (0.7%)
心律不整 ^b	40 (3%)	17 (1%)
鬱血性心臟衰竭	30 (2%)	5 (0.3%)
心臟衰竭	9 (0.5%)	4 (0.2%)
心臟疾患	5 (0.3%)	0 (0%)
心室功能不全	4 (0.2%)	0 (0%)
呼吸道、胸部、縱膈發生異常		
鼻咽炎	135 (8%)	43 (3%)
咳嗽	81 (5%)	34 (2%)
流行性感冒	70 (4%)	9 (0.5%)
呼吸困難	57 (3%)	26 (2%)
上呼吸道感染	46 (3%)	20 (1%)
鼻炎	36 (2%)	6 (0.4%)
咽喉疼痛	32 (2%)	8 (0.5%)
鼻竇炎	26 (2%)	5 (0.3%)
鼻出血	25 (2%)	1 (0.06%)
肺高壓	4 (0.2%)	0 (0%)
間質性肺炎	4 (0.2%)	0 (0%)
胃腸消化系統的異常		
腹瀉	123 (7%)	16 (1%)
噁心	108 (6%)	19 (1%)
嘔吐	58 (3.5%)	10 (0.6%)
便秘	33 (2%)	17 (1%)
消化不良	30 (2%)	9 (0.5%)
上腹痛	29 (2%)	15 (1%)
肌肉骨骼與結締組織方面的異常		
關節痛	137 (8%)	98 (6%)
背痛	91 (5%)	58 (3%)
肌痛	63 (4%)	17 (1%)
骨骼疼痛	49 (3%)	26 (2%)
肌肉痙攣	46 (3%)	3 (0.2%)
神經系統的異常		
頭痛	162 (10%)	49 (3%)
感覺異常	29 (2%)	11 (0.3%)
皮膚與皮下組織發生異常		
皮疹	70 (4%)	10 (0.6%)
指甲疾患	43 (2%)	0 (0%)
搔癢	40 (2%)	10 (0.6%)
全身性的障礙		
發燒	100 (6%)	6 (0.4%)
末梢水腫	79 (5%)	37 (2%)
冷顫	85 (5%)	0 (0%)
無力	75 (4.5%)	30 (2%)
類流感症狀	40 (2%)	3 (0.2%)
猝死	1 (0.06%)	0 (0%)
感染		
鼻咽炎	135 (8%)	43 (3%)
泌尿道感染	39 (3%)	13 (0.8%)
免疫系統的異常		
過敏	10 (0.6%)	1 (0.06%)
自體免疫性甲狀腺炎	4 (0.3%)	0 (0%)

^a 在所列出各項不良反應中，兩組的第 3/4 級不良反應發生率都<1%。

^b 較高等級的分類名稱。

研究 1 和 2 (NSABP B31 和 NCCTG N9831) 的數據係源自所收錄的 3206 位患者，其中有 1635 位患者接受 trastuzumab 的治療；中位治療期間為 50 週。中位年齡為 49.0 歲 (範圍：24-80 歲)；有 84%的患者為白人，7%為黑人，4%為拉丁美洲裔 (hispanic) 人，並有 4%為亞洲人。

在研究 1 (NSABP B31) 中，於計劃書指定治療期間及治療後 3 個月期間僅收集到第 3-5 級的不良事件、與治療相關的第 2 級事件、以及第 2-5 級的呼吸困難案件。下列第 2-5 級非心臟性不良事件在隨機分組後接受 trastuzumab 加化學療法治療之患者中的發生率要比僅接受化學治療的患者高出至少 2%以上：關節痛 (分別為 31%與 28%)、疲倦 (28%與 22%)、感染 (22%與 14%)、熱潮紅 (17%與 15%)、貧血 (13%與 7%)、呼吸困難 (12%與 4%)、皮疹/脫皮 (11%與 7%)、嗜中性白血球減少症 (7%與 5%)、頭痛 (6%與 4%)、以及失眠 (3.7%與 1.5%)。其中大部份的事件在嚴重度上都屬於第 2 級。

在研究 2 (NCCTG N9831) 中，所收集到的資料皆侷限於下列這些發生於使用化學療法及 (或) trastuzumab 治療期間並經試驗主持人認定與治療相關的不良反應：NCI-CTC 第 4 和第 5 級血液學毒性、第 3-5 級非血液學毒性、和 taxanes 有關的特定第 2-5 級毒性 (肌痛、關節痛、指甲變化、運動神經病變、感覺神經病變)、以及第 1-5 級心臟毒性。下列第 2-5 級非心臟性不良反應在隨機分組後接受 trastuzumab 加化學療法治療之患者中的發生率要比僅接受化學治療的患者高出至少 2%以上：關節痛 (分別為 11%與 8.4%)、肌痛 (10%與 8%)、指甲變化 (9%與 7%)、以及呼吸困難 (2.5%與 0.1%)。其中大部份的事件在嚴重度上都屬於第 2 級。

研究 4 (BCIRG006) 的安全性數據來自有接受 trastuzumab 作為一部分輔助治療，有 2124 位患者至少接受一劑的 trastuzumab [AC-TH：n=1068；TCH：n=1056]。在 AC-TH 和 TCH 試驗組的整體中位治療期間為 54 週。接受輸注的中位次數在 AC-TH 試驗組為 26，TCH 試驗組為 30，其包含化學治療期間接受每週一次輸注和單一療法期間接受每 3 週一次輸注的患者。在這些患者中，中位年齡為 49 歲 (範圍 22-74 歲)。研究 4 中，其毒性資料與研究 1、2 和 3 (NSABP B31、NCCTG N9831 和 BO16348/HERA) 相似，但 TCH 試驗組具有 CHF 低發生率。

轉移性乳癌研究

以下資料所反映的是一項使用化學療法合併 (n=235) 或未合併 (n=234) trastuzumab 治療轉移性乳癌患者之隨機開放性研究[研究 5 (H0648g)]，以及一項針對轉移性乳癌患者所進行之單一試驗組研究 [研究 6 (H0649g)；n=222] 中的 trastuzumab 治療結果。表 4 中的資料係源自研究 5 和 6。

在 464 位於研究 5 (H0648g) 接受治療的患者中，中位年齡為 52 歲 (範圍：25-77 歲)。其中有 89%為白人，5%為黑人，1%為亞洲人，並有 5%屬於其他種族。所有的患者都是先使用 4 毫克/公斤體重之起始劑量的 trastuzumab，然後再每週投予 2 毫克/公斤體重的劑量。接受 Ogivri 治療≥6 個月及≥12 個月的病患比例分別為 58%及 9%。

在 352 位於單一藥物研究 [有 213 位患者來自研究 6 (H0649g)] 接受治療的患者中，中位年齡為 50 歲 (範圍：28-86 歲)，100%患有乳癌，有 86%為白人，3%為黑人，3%為亞洲人，並有 8%屬於其他種族。大部份的患者都是先使用 4 毫克/公斤之起始劑量的 trastuzumab，然後再每週投予 2 毫克/公斤的劑量。接受 trastuzumab 治療 ≥6 個月及≥12 個月的病患比例分別為 31%及 16%。

表 4 在無對照組之研究中的發生率≥5% (以病患數為單位) 或在 trastuzumab 治療組中之發生率較高的不良反應的發生率 (原開發廠藥品之研究 5 和 6) (H0648g 和 H0649g) (病患比例[%])

	單一藥物 ^a n=352	Trastuzuma b+ Paclitaxel n=91	單獨使用 Paclitax el n=95	Trastuzum ab +AC ^b n=143	單獨使用 AC ^b n=135
全身					
疼痛	47	61	62	57	42
無力	42	62	57	54	55
發燒	36	49	23	56	34
冷顫	32	41	4	35	11
頭痛	26	36	28	44	31
腹痛	22	34	22	23	18
背痛	22	34	30	27	15
感染	20	47	27	47	31
流行性感冒症候群	10	12	5	12	6
意外受傷	6	13	3	9	4
過敏反應	3	8	2	4	2
心血管					
心跳過速	5	12	4	10	5
鬱血性心臟衰竭	7	11	1	28	7
消化道					
噁心	33	51	9	76	77
腹瀉	25	45	29	45	26
嘔吐	23	37	28	53	49
噁心及嘔吐	8	14	11	18	9
厭食	14	24	16	31	26
血液與淋巴系統					
貧血	4	14	9	36	26
白血球減少症	3	24	17	52	34
代謝					
末梢水腫	10	22	20	20	17
水腫	8	10	8	11	5

<u>肌肉骨骼</u>					
骨骼疼痛	7	24	18	7	7
關節痛	6	37	21	8	9
<u>神經</u>					
失眠	14	25	13	29	15
暈眩	13	22	24	24	18
感覺異常	9	48	39	17	11
憂鬱	6	12	13	20	12
周邊神經炎	2	23	16	2	2
神經病變	1	13	5	4	4
<u>呼吸道</u>					
咳嗽增加	26	41	22	43	29
呼吸困難	22	27	26	42	25
鼻炎	14	22	5	22	16
咽炎	12	22	14	30	18
鼻竇炎	9	21	7	13	6
<u>皮膚</u>					
皮疹	18	38	18	27	17
單純疱疹	2	12	3	7	9
瘡瘡	2	11	3	3	<1
<u>泌尿生殖系統</u>					
尿道感染	5	18	14	13	7

- a Trastuzumab 單一藥物治療的資料係源自 4 項研究，包括 213 位來自研究 6 (H0649g) 的患者。
 b Anthracycline (doxorubicin 或 epirubicin) 與 cyclophosphamide。

轉移性胃癌

研究 7 (BO18255/TOGA) 是一項 trastuzumab 併用 fluoropyrimidine 和 cisplatin 相較於單獨使用化學療法作為 HER2 陽性晚期胃癌患者第一線治療方法之隨機、開放性、多中心之第三期試驗。常見的不良事件列於表 5。

表 5 原開發廠藥品之一研究 7 常見不良事件 (所有等級，發生率≥10%)

身體系統/不良事件	單獨使用化學治療 Fluoropyrimidine/ Cisplatin (N=290) N (%)	Trastuzumab 併用化學治療 Trastuzumab/ Fluoropyrimidine/ Cisplatin (N=294) N (%)
<u>胃腸異常</u>		
噁心	184 (63)	197 (67)
嘔吐	134 (46)	147 (50)
腹瀉	80 (28)	109 (37)
便秘	93 (32)	75 (26)
口腔炎	43 (15)	72 (24)
腹痛	42 (14)	46 (16)
<u>血液淋巴系統異常</u>		
嗜中性白血球減少症	165 (57)	157 (53)
貧血	61 (21)	81 (28)
血小板減少症	33 (11)	47 (16)
<u>一般異常及注射部位狀況</u>		
疲倦	82 (28)	102 (35)
無力	53 (18)	55 (19)
發燒	36 (12)	54 (18)
黏膜發炎	18 (6)	37 (13)
<u>代謝及營養異常</u>		
厭食	133 (46)	135 (46)
<u>皮膚及皮下組織異常</u>		
手足症候群	64 (22)	75 (26)
禿頭	27 (9)	32 (11)
<u>檢查</u>		
體重降低	40 (14)	69 (23)
<u>腎臟及尿道異常</u>		
腎功能受損	39 (13)	47 (16)
<u>呼吸、胸腔及縱膈異常</u>		
打嗝	28 (10)	34 (12)
<u>神經系統異常</u>		
頭暈	28 (10)	31 (11)
味覺改變	28 (10)	14 (5)
<u>感染及寄生蟲感染</u>		
鼻咽炎	17 (6)	37 (13)

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

心病病變

乳癌

在乳癌輔助治療的臨床研究中曾進行一系列的心臟功能 (LVEF) 評估。研究 3 (BO16348/HERA) 中的中位追蹤期間為 12.6 個月 (觀察組為 12.4 個月；trastuzumab 1 年治療組為 12.6 個月);研究 1 和 2 (NSABP B31 和 NCCTG N9831) 中的 AC-T 治療組為 7.9 年，AC-TH 治療組為 8.3 年。在研究 1 和 2 (NSABP B31 和 NCCTG N9831) 中，有 6% 的患者在完成 AC 化學治療之後因出現心臟功能不全 (LVEF 小於正常值下限 (LLN)，或 AC 治療結束時的 LVEF 較基礎值降低≥16%) 的現象而未被允許開始使用 trastuzumab。開始使用 trastuzumab 治療之後，在研究 1 和 2 (NSABP B31 和 NCCTG N9831) 接受 trastuzumab 與 paclitaxel 治療的患者中，新發生之劑量限制性心肌功能不全的發生率高於僅接受 paclitaxel 治療的患者，在研究 3 (BO16348/HERA) 中，接受 trastuzumab 單一治療之患者中的發生率也高於觀察組 (參見表 6、圖 1 及圖 2)。在試驗 BO16348 完成 8 年中位追蹤期後，接受 trastuzumab 治療 1 年的重度鬱血性心臟衰竭 (CHF) 治療組 (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%。對於已出現心臟毒性的患者繼續使用或重新給予 trastuzumab 治療的安全性尚無前瞻性之研究。然而，在樞紐試驗中 (H0648g、H0649g、M77001、BO16216、BO16348、BO18255、B31、N9831、BCIRG 006、MO16432) 出現心衰竭的患者，大多數經過標準藥物治療後其情況皆獲得改善。這些標準治療藥物包括利尿劑、強心配糖體、β-拮抗劑及/或血管收縮素轉換酶抑制劑。對於大多數有心臟症狀但使用 trastuzumab 治療獲得臨床效益之患者，持續接受 trastuzumab 治療未見有其他的臨床心臟事件發生。

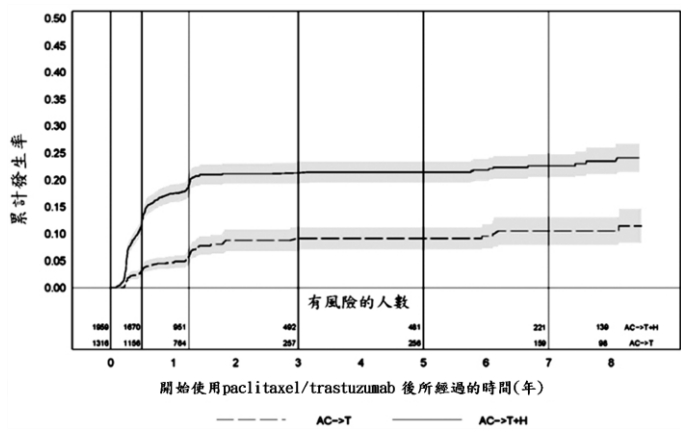
共有 71.4%接受 trastuzumab 治療一年且出現重度鬱血性心臟衰竭 (CHF) 的患者發生心衰竭可逆現象 (定義為事件發生後，至少連續出現兩次 LVEF 數值≥50%的情況)。79.5%接受 trastuzumab 治療一年且出現輕度症狀性與無症狀性左心室功能不全的患者發生左心室功能不全可逆現象。在試驗 NSABP B31 和 NCCTG N9831 的聯合分析中，針對經歷症狀性鬱血性心臟衰竭 (CHF) 的 AC→TH 組病患，有 64.5%在最後一次追蹤時通報左心室功能不全已恢復至無症狀，同時 90.3%的病患 LVEF 完全恢復或部分恢復。

表 6a 原開發廠藥品研究 1、2、3 及 4 (NSABP B31、NCCTG N9831、BO16348/HERA 和 BCIRG006) 中新發生心肌功能不全 (以 LVEF 為評估標準) 的發生率 (以病患數為單位)

	LVEF<50% 和較基準期的絕對降低幅度			LVEF 絕對降低幅度	
	LVEF <50%	降低幅度 ≥10%	降低幅度 ≥16%	<20% and ≥10%	≥20%
<u>研究 1 和 2^{b,c} (NSABP B31 和 NCCTG N9831)</u>					
AC→TH (n=1856)	23.1% (428)	18.5% (344)	11.2% (208)	37.9% (703)	8.9% (166)
AC→T (n=1170)	11.7% (137)	7.0% (82)	3.0% (35)	22.1% (259)	3.4% (40)
<u>研究 3 (BO16348/HERA)</u>					
Trastuzumab (n=1678)	8.6% (144)	7.0% (118)	3.8% (64)	22.4% (376)	3.5% (59)
觀察組 (n=1708)	2.7% (46)	2.0% (35)	1.2% (20)	11.9% (204)	1.2% (21)
<u>研究 4^d (BCIRG006)^c</u>					
TCH (n=1056)	8.5% (90)	5.9% (62)	3.3% (35)	34.5% (364)	6.3% (67)
AC→TH (n=1068)	17% (182)	13.3% (142)	9.8% (105)	44.3% (473)	13.2% (141)
AC→T (n=1050)	9.5% (100)	6.6% (69)	3.3% (35)	34% (357)	5.5% (58)

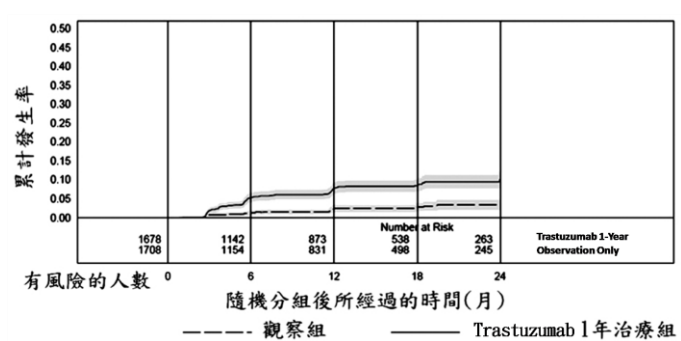
- a 研究 1、2 和 3 (NSABP B31, NCCTG N9831 和 BO16348/HERA)，病例數依開始使用 trastuzumab 算起。研究 4 (BCIRG006)，病例數依隨機分組的日期開始算起。
 b 研究 1 和 2 (NSABP B31 和 NCCTG N9831) 療法：先使用 doxorubicin 和 cyclophosphamide，然後再改為使用 paclitaxel (AC→T) 或 paclitaxel 加 trastuzumab (AC→TH)。
 c 研究 1 及研究 2 之 AC-TH 試驗組的中位追蹤期為 8.3 年。
 d 研究 4 (BCIRG006) 療法：先使用 doxorubicin 和 cyclophosphamide，然後再改為使用 docetaxel (AC→T) 或 docetaxel 加 trastuzumab (AC→TH)；或為 docetaxel 和 carboplatin 加 trastuzumab (TCH)。

圖 1 原開發廠藥品研究 1 和 2(NSABP B31 和 NCCTG N9831) : LVEF 首度較基準值降低≥10%且低於 50%之時間的累計發生率，並以死亡做為競爭風險事件



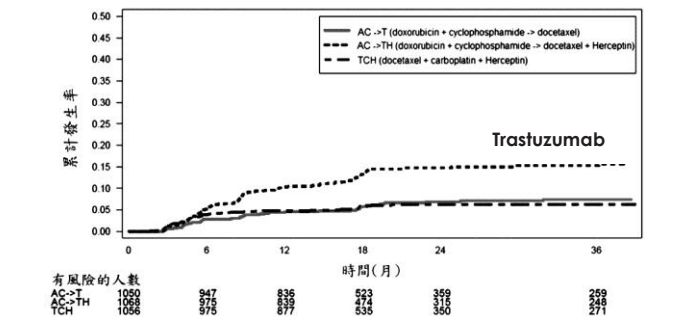
時間 0 係指開始使用 paclitaxel 或 trastuzumab + paclitaxel 治療。

圖 2 原開發廠藥品研究 3 (BO16348/HERA): LVEF 首度較基準值降低≥10%且低於 50%之時間的累計發生率，並以死亡做為競爭風險事件



時間 0 為隨機分組的日期。

圖 3 原開發廠藥品研究 4 (BCIRG006): LVEF 首度較基準值降低≥10%且低於 50%之時間的累計發生率，並以死亡做為競爭風險事件



時間 0 為隨機分組的日期。

早期乳癌 (EBC) 術前-術後輔助治療

在研究 8 (MO16432/NOAH) 樞紐性試驗中，Trastuzumab 與術前輔助化學治療藥物 (含 3 個週期的 doxorubicin，累積劑量達 180mg/m²) 同時授予。症狀性心臟功能不全的發生率在 trastuzumab 組為 1.7%。

在 BO22227 樞紐性試驗中，Trastuzumab 與術前輔助治療藥物 (含 4 個週期的 epirubicin，累積劑量達 300mg/m²) 同時授予。經過中位數為 40 個月的追蹤觀察後，Trastuzumab 靜脈注射組的鬱血性心臟衰竭發生率為 0%。

轉移性乳癌

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

轉移性胃癌

在研究 7 (BO18255/TOGA) 中，在篩選期時，fluoropyrimidine/cisplatin (FP) 組的中位 LVEF 值為 64% (48%-90%)，Trastuzumab+fluoropyrimidine/cisplatin (H+FP) 組則為 65% (50%-86%)。

除了一位 trastuzumab 組的患者有 LVEF 降低併有心衰竭的狀況外，大部分在研究 7 (BO18255/TOGA) 發現的 LVEF 降低情況是沒有症狀的。

原開發廠藥品在研究 7 的 LVEF 從篩選期的變化摘要

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

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

原開發廠藥品在研究 7 的心臟不良事件

	單獨使用化學治療 Fluoropyrimidine/ Cisplatin (N=290) (病患%)	Trastuzumab 併用化學治療 Trastuzumab/ Fluoropyrimidine/ Cisplatin (N=294) (病患%)
總心臟事件數	6%	6%
LVEF<50%	1.1% (2/190)	5.9% (14/239)
NCI CTCAE v3.0 ≥第三級	*3%	**1%

* 9 位病患發生 9 個事件

** 4 位病患發生 5 個事件

輸注反應

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

對於早期乳癌接受術前術後-輔助治療者 (BO22227)，輸注反應的發生率與上述一致，靜脈注射組為 37.2%。在治療期間，等級 3 的重度輸注反應發生率於靜脈注射組為 2.0%。未見有等級 4 或 5 的輸注反應。

血液毒性

乳癌

貧血

原開發廠產品之隨機對照性臨床試驗顯示，在接受 trastuzumab 合併化學療法治療的患者中，貧血 (整體發生率分別為 30% 與 21% [研究 5 (H0648g)、特定 NCI CTC 第 2-5 級貧血 (12.5% 與 6.6% [研究 1 (NSABP B31)])、以及須輸血治療之貧血 (0.1% 與 0 [研究 2 (NCCTG N9831)]) 的整體發生率有較僅接受化學治療之患者升高的現象。單獨授予 trastuzumab 之後 [研究 6 (H0649g)] 的 NCI-CTC 第 3 級貧血的發生率為<1%。

嗜中性白血球減少症

原開發廠針對輔助治療所進行的隨機對照性臨床試驗顯示，在接受 trastuzumab 合併化學療法治療的患者中，特定 NCI CTC 第 4-5 級嗜中性白血球減少症 (發生率分別為 2% 與 0.7% [研究 2 (NCCTG N9831)]) 及特定第 2-5 級嗜中性白血球減少症 (7.1% 與 4.5% [研究 1 (NSABP B31)]) 的發生率有較僅接受化學治療之患者升高的現象。一項針對轉移性乳癌患者所進行的隨機對照性試驗顯示，在隨機分組後接受 trastuzumab 合併骨髓抑制性化學療法治療的患者中，NCI-CTC 第 3/4 級嗜中性白血球減少症 (發生率分別為 32% 與 22%) 及發熱性嗜中性白血球減少症 (23% 與 17%) 的發生率比較僅接受化學治療之患有升高的現象。

轉移性胃癌

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

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

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

感染

乳癌

在接受 trastuzumab 合併化學療法治療的患者中，感染的整體發生率（分別為 46% 與 30% [研究 5 (H0648g)]）、特定 NCI-CTC 第 2-5 級感染/發熱性嗜中性白血球減少症（22%與 14% [研究 1 (NSABP B31)]）及特定第 3-5 級級感染/發熱性嗜中性白血球減少症（3.3%與 1.4% [研究 2 (NCCTG N9831)]）的整體發生率要高於僅接受化學治療的患者。在進行輔助治療時，最常發生感染的部位為上呼吸道、皮膚及尿道。在研究 4 (BCIRG006) 中，接受 trastuzumab 的 AC-T 試驗組（但非 TCH 試驗組）之感染的整體發生率較高 [44% (AC-TH)，37% (TCH)，38% (AC-T)]。三個試驗組的 NCI-CTC 第 3-4 級感染的發生率相似 [25% (AC-TH)，21% (TCH)，23% (AC-T)]。

肺毒性

乳癌輔助治療

在接受乳癌輔助治療的婦女中，接受 trastuzumab 合併化學療法治療之患者發生特定 NCI-CTC 第 2-5 級肺毒性（發生率分別為 14%與 5% [研究 1 (NSABP B31)]）及發生特定 NCI-CTC 第 3-5 級肺毒性並主動通報出現第 2 級呼吸困難症狀（3.4%與 1% [研究 2 (NCCTG N9831)]）的發生率要高於僅接受化學治療的患者。最為常見的肺毒性為呼吸困難（NCI-CTC 第 2-5 級：分別為 12%與 4% [研究 1 (NSABP B31)]；NCI-CTC 第 2-5 級：2.5%與 0.1% [研究 2 (NCCTG N9831)]）。在接受 trastuzumab 治療的患者中，肺炎/肺浸潤的發生率為 0.7%，在僅接受化學治療的患者中則為 0.3%。接受 trastuzumab 治療的患者有 3 位發生致命性的呼吸衰竭（其中 1 位屬於多重器官系統衰竭），僅接受化學治療的患者則有 1 位。在研究 3 (BO16348/HERA) 中，trastuzumab 治療組有 4 個發生肺炎的病例，在對照組中則未發現此類病例。

轉移性乳癌

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

血栓/栓塞

乳癌

在 4 項原開發廠藥品的隨機對照性臨床試驗中，有三項研究的結果顯示，接受 trastuzumab 合併化學療法治療之患者中的血栓不良事件發生率要高於僅接受化學治療的患者（3.0%與 1.3% [研究 1 (NSABP B31)]，和 3.7%與 2.2% [研究 4 (BCIRG006)]，以及 2.1%與 0% [研究 5 (H0648g)]）。

腹瀉

乳癌

在接受乳癌輔助治療的婦女中，Trastuzumab 治療組之患者發生 NCI-CTC 第 2-5 級腹瀉（發生率分別為 6.2%與 4.8% [研究 1 (NSABP B31)]、NCI-CTC 第 3-5 級腹瀉（1.6%與 0% [研究 2 (NCCTG N9831)] 及第 1-4 級腹瀉（7%與 1% [研究 3(BO16348/HERA)] 的發生率要高於對照組。在研究 4 (BCIRG006)，接受 trastuzumab 治療的婦女中，第 3-4 級腹瀉 [5.7% AC-TH, 5.5% TCH vs. 3.0% AC-T] 和第 1-4 級腹瀉 [51% AC-TH, 63% TCH vs. 43% AC-T] 的發生率較高。在單獨使用 trastuzumab 靜脈注射治療轉移性乳癌的患者中，有 27%曾發生腹瀉反應。在接受合併化學療法治療轉移性乳癌的患者中曾觀察到腹瀉發生率升高的現象。在研究 3 (BO16348) 中，9%接受 trastuzumab 治療的患者於治療第 1 年出現腹瀉。

轉移性胃癌

在研究 7 (BO18255/TOGA) 中，Trastuzumab 治療組有 109 位患者（37%）及對照組有 80 位患者（28%）發生任何等級的腹瀉。使用 NCI-CTCAE v 3.0 嚴重度分級，FP 組發生第 3 級(含)以上腹瀉的患者為 4%，FP+H 組則為 9%。

肝及腎毒性

乳癌

使用 trastuzumab 治療的轉移性乳癌病患可能有較高的風險會產生肝功能不全。

腎絲球體病變

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

轉移性胃癌

在研究 7 (BO18255/TOGA) 中，兩組治療組在肝及腎毒性部分沒有顯著差異。使用 trastuzumab 靜脈注射治療的病患發生 NCI-CTCAE (v 3.0) 第 3 級 (含) 以上腎毒性的比率為 3%，而 FP 組為 2%。NCI-CTCAE (v 3.0) 第 3 級 (含) 以上肝膽異常 (SOC) 不良事件：高膽紅素血症是唯一被通報的不良事件 (Trastuzumab 靜脈注射組為 1% vs. FP 組<1%)。

5.2 免疫原性

和所有的治療用蛋白質製劑一樣，本品可能具有免疫原性。在乳癌輔助治療的研究中並未採集用以評估 HAMA 的樣本。在胃癌治療的研究亦無相關資訊可評估。在早期乳癌術前術後-輔助治療的情況下，8.1%（24/296）接受 trastuzumab 原開

發廠藥品靜脈注射治療的患者體內發展出針對 trastuzumab 的抗體（無論基期時是否出現此抗體）。

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 trastuzumab 靜脈注射的藥動學、療效 [判斷依據為病理學上的完全反應 (pCR)] 或安全性 [判斷依據為輸注相關反應 (IRR) 的出現]並未產生不良影響。生成抗體的發生率極為倚賴分析試驗的敏感度與特異性。此外，在一種分析試驗中呈現抗體（包括中和性抗體）陽性反應的發生率可能會受到多種因素的影響，包括分析的方法、樣本的處理、採集樣本的時機、併用的藥物、以及潛在疾病。基於這些原因，將出現可對抗 trastuzumab 之抗體的發生率和出現可對抗其他產品之抗體的發生率進行比較可能會造成誤導。

5.3 上市後使用經驗

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

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

上市後經驗的不良反應

系統器官分類	不良反應
血液及淋巴系統疾患	低凝血酶原症
	免疫性血小板減少症
免疫系統疾患	類過敏反應
眼睛疾患	睫毛脫落
心臟疾患	心因性休克
	心跳過快
呼吸、胸廓及縱膈疾患	支氣管痙攣
	氧氣飽和度下降
	呼吸衰竭
	間質性肺病
	肺浸潤
	急性呼吸窘迫症候群
	呼吸窘迫
	肺纖維化
	缺氧
	喉頭水腫
腎臟及尿道狀況	腎絲球病變
	腎衰竭
懷孕期、產褥期、周產期疾患	肺發育不良
	腎發育不良
	羊水過少

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。原開發廠藥品之臨床試驗中 trastuzumab 和併用藥物之間在臨床上並無觀察到顯著的交互作用。以下段落皆來自 trastuzumab 原開發廠藥品之臨床試驗數據。

Trastuzumab 對其他抗腫瘤劑藥物動力學的影響研究

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 8mg/kg 或 4mg/kg 之後分別每 3 週 6mg/kg 或每 1 週 2mg/kg 靜脈注射），paclitaxel 和 doxorubicin（及其主要代謝物 6- α hydroxypaclitaxel, 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 dihydrodoxorubicinone, 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 trastuzumab(起始劑量 4mg/kg 靜脈注射和每週 2mg/kg 靜脈注射) 和 docetaxel (60mg/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患者進行的子研究，用於調查 capecitabine 和 cisplatin 併用或未併用 trastuzumab 的藥物動力學。此子研究結果顯示併用 cisplatin 或併用 cisplatin 加上 trastuzumab 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 trastuzumab 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 trastuzumab 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 陽性癌症患者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 trastuzumab 單一療法（起始劑量 4mg/kg 和每週 2mg/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 trastuzumab 和 paclitaxel 及兩個第 II 期 trastuzumab 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 trastuzumab、paclitaxel 和 doxorubicin 治療，與 trastuzumab 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 trastuzumab 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 trastuzumab 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 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。

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少現象的報告。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少的現象。

上市之後，在接受 trastuzumab 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 Ogivri 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 trastuzumab 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 Ogivri。

育齡期婦女於 Ogivri 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 Ogivri 治療，或是病患在接受 Ogivri 治療期間或最後一劑 Ogivri 後 7 個月內懷孕，最好由跨科別團隊進行嚴密監測。

7.2 授乳母親

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。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 trastuzumab 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 Ogivri 而發生嚴重的不良反應，因此，應考慮 Ogivri 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

Trastuzumab 用於小兒病患的安全性及有效性尚未獲得確立。

7.4 老年人之使用

原開發廠的藥品臨床研究曾經對 368 位 65 歲 (含) 以上的患者投予 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患者中，以及在研究 1 和 2 接受輔助治療的患者中，老年患者發生心臟功能不全的風險都要高於較年輕的患者。除了心臟功能不全之外，由於資料收集的限制，以及 4 項使用 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 在老年病患中的毒性概況是否不同於較年輕的患者。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患使用 trastuzumab 的療效改善效果 (ORR、TTP、OS、DFS) 是否不同於年齡<65 歲的患者。

7.5 腎功能不全

尚未執行詳細的腎功能不全病患之藥物動力學試驗。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

Ogivri (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的哺乳動物細胞 (中國倉鼠卵巢細胞) 培養物中製造而成。。Ogivri 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 Ogivri 含有 trastuzumab、L-histidine HCl、monohydrate、L-histidine、polyethylene glycol 3350/macrogol 3350，以及 D-sorbitol。Ogivri 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，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 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，trastuzumab 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、早期乳癌患者及在晚期胃癌患者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。以下段落皆來自 trastuzumab 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週投予一次 6 毫克/公斤體重之劑量後所觀察到的 trastuzumab 平均半衰期為 16 天 (範圍：11-23 天)。在第 6 週至第 37 週之間，trastuzumab 的血清濃度會達到穩定狀態，其平均谷值濃度與尖峰濃度分別約為 63 微克/毫升與 216 微克/毫升。

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

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

和合併使用 anthracycline 加 cyclophosphamide 時的血清 trastuzumab 濃度相比較，與 paclitaxel 合併投予時，trastuzumab 的平均血清谷值濃度往往都會升高約 1.5 倍。將 trastuzumab 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，Trastuzumab 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。

早期乳癌患者投予起始劑量 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患者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，對晚期胃癌患者短暫靜脈輸注 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，來估計晚期胃癌患者的穩定狀態藥物動力學，對這些病患投予 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，且晚期胃癌患者的半衰期約為 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 C_{max} 值為 132 毫克/公升，而中位穩定狀態 C_{min} 值為 27.6 毫克/公升。

沒有胃癌患者血清循環中的 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 trastuzumab 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/EC]) 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 (V_{max}) 為 8.81 毫克/天，Michaelis-Menten 常數 (K_m) 則為 8.92 毫克/升。乳癌病患的中央室體積為 2.62 公升，晚期胃癌病患則為 3.63 公升。

乳癌及晚期胃癌病患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 (C_{max} 及 C_{min}) 及暴露量 (中位數及第 5 - 第 95 百分位數) 如下方

表 7 (第 1 週期) 和表 8 (穩定狀態) 所示。

表 7 原開發廠藥品針對乳癌及晚期胃癌病患的靜脈輸注 (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)
8 mg/kg + 6 mg/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)
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MBC/EBC	1195	37.7 (12.3-70.9)	88.3 (58-144)	1066 (586-1754)

表 8 原開發廠藥品針對乳癌及晚期胃癌病患的 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)
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%病患的血清 trastuzumab 濃度會在最後一劑後第 7 個月時達到<1µg/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 trastuzumab 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 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建議劑量 (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 trastuzumab 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)，trastuzumab 會通過胎盤轉移至胎兒體內。

12. 臨床研究

本章節皆為來自 trastuzumab 原開發廠藥品之臨床試驗數據

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 (NSABP31 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 名患者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 trastuzumab 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)]。有下列病史的患者即不符合參與研究的條件：症狀顯示患有活動性心臟病、心電圖檢查、X 光檢查或左心室射出分率檢查的結果異常、或未獲控制的高血壓 (舒張壓>100mmHg 或收縮壓>200mmHg)。患者經隨機分組 (1:1) 之後，先使用 doxorubicin 與 cyclophosphamide 治療，然後再改為單獨使用 paclitaxel (AC→paclitaxel)，或是使用 paclitaxel 加 trastuzumab (AC→paclitaxel+trastuzumab)。在這兩項試驗中，患者都是使用 doxorubicin 60 毫克/平方公尺和 cyclophosphamide 600 毫克/平方公尺進行四個 21 天週期的治療。研究 1 (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 trastuzumab，然後再每週投予一次 2 毫克/公斤的劑量，一共治療 52 週。患者如果發生鬱血性心臟衰竭或出現 LVEF 持續/反覆下降的現象，即永久性地停止 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+腫瘤的患者均接受荷爾蒙治療。此項整合療效分析的主要評估指標為無疾病存活時間 (DFS)；定義為自隨機分組後到疾病復發、發生對側乳癌、其他第二種原發性癌症或死亡所經過的時間。共有 3752 位患者被納入 AC→paclitaxel+trastuzumab 試驗組的整合療效分析，主要評估指標為無疾病存活率 (DFS)，後續中位追蹤期為 2 年。從包含 4063 位患者的整合分析是在 AC→paclitaxel+ trastuzumab 試驗組 8.3 年中位追蹤期，於第 707 位患者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 分析之患者的中位年齡為 49 歲 (範圍為 22-80 歲；有 6%>65 歲)，有 84%為白人、7%為黑人、4%為拉丁美洲裔人、並有 4%為亞洲人/太平洋島嶼居民。疾病的特性包括有 90%的組織學檢查結果為浸潤性乳管癌、有 38%為 T1 期腫瘤、有 91%有侵犯淋巴結的現象、有 27%屬於中度病變、66%屬於高度病變、並有 53%為 ER+及 (或) PR+腫瘤。在隨機分組時，AC→paclitaxel+trastuzumab 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 trastuzumab 治療相較於患有 HER2 陽性早期乳癌患者接受手術治療、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 trastuzumab 治療與為期 1 年的 trastuzumab 治療效果。被分配至接受 trastuzumab 的患者會接受起始劑量為 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有 HER2 過度表現 (3+，IHC 分析法) 或基因訊號擴大 (FISH 分析法) 的現象。無淋巴結病變的患者必須有≥T1c 期的原發性腫瘤。有下列病史的患者即不符合參與研究的條件：鬱血性心臟衰竭或 LVEF<55%、未獲控制的心律不整、須使用藥物控制的心絞痛、具臨床意義的瓣膜性心臟病、心電圖顯示有透壁型心肌梗塞的跡象、控制不良的高血壓 (收縮壓>180mmHg 或舒張壓>100mmHg)。患者於完成決定性手術並接受至少四個週期的化學治療後進行隨機分組 (1:1)，一組未接受任何額外治療 (n=1693)，另一組則是使用 trastuzumab 治療 1 年 (n=1693)。接受乳房腫瘤切除術的患者亦須完成標準的放射治療。患有 ER+及(或) PgR+疾病的患者由試驗主持人判定是否進行全身性輔助性荷爾蒙治療。先投予 8 毫克/公斤體重之起始劑量的 trastuzumab，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患者中，中位年齡為 49 歲 (範圍為 21-80 歲)，有 83%為高加索人，並有 13%為亞洲人。疾病的特性：有 94%為浸潤性導管癌、有 50%為 ER+及 (或) PgR+腫瘤、有 57%為淋巴結侵犯陽性、32%為淋巴結侵犯陰性。另外 11%的患者則是因先前的新型輔助性化學治療而無法評估其淋巴結侵犯狀態。淋巴結侵犯陰性的患者有 96% (1055/1098) 具有高危險特徵：在 1098 位淋巴結侵犯陰性的患者中，有 49% (543) 屬於 ER-及 PgR-腫瘤，有 47% (512) 屬於 ER+及/或 PgR+腫瘤，且至少併有一種下列高危險特徵：病理腫瘤大小超過 2 公分、屬於第 2-3 級、或年齡<35 歲。在隨機分組之前，有 94%的患者曾接受以 anthracycline 為主的化學治療。在研究 4 (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。患者必須有淋巴結病變或是無淋巴結病變但至少併有下列一種高危險特徵：ER/PR 陰性、腫瘤大小>2 公分、年齡<35 歲，或組織分化程度或細胞核分化程度為第 2 或 3 級。有 CHF 病史、心肌梗塞，第三或四級心律不整、須使用藥物控制的心絞痛、具臨床意義的瓣膜性心臟病、控制不良的高血壓 (舒張壓>100 毫米汞柱)，和任何有 T4 或 N2 或已知有 N3 或 M1 的乳癌患者皆不適合。患者經隨機分組 (1:1:1) 之後，先使用 doxorubicin 與 cyclophosphamide 治療，然後再改為使用 docetaxel (AC→T)，或是先使用 doxorubicin 與 cyclophosphamide 治療，然後再改為使用 docetaxel 加 trastuzumab (AC→TH)，或是使用 docetaxel 和 carboplatin 加 trastuzumab (TCH)。在 AC-T 和 AC-TH 兩組試驗中，患者都是使用 doxorubicin 60 毫克/平方公尺和 cyclophosphamide 600 毫克/平方公尺進行每 3 週一次共四週期的治療；使用 docetaxel 100 毫克/平方公尺進行每 3 週一次共四週期的治療。在 TCH 組的試驗中，患者使用 docetaxel 75 毫克/平方公尺和 carboplatin (以 6 毫克/毫升/分鐘的 AUC 作為 30 至 60 分鐘輸注的指標) 進行每 3 週一次共 6 週期的治療。合併 T 或 TC 使用 trastuzumab 時間，劑量為每週一次 (起始劑量為 4 毫克/公斤，之後劑量改為 2 毫克/公斤，每週一次)，之後單一療法期間劑量為每 3 週一次 (6 毫克/公斤)，一共治療 52 週。如果有施行放射治療，此在化學治療完成後才開始施行。有 ER+及 (或) PR+腫瘤的患者均接受荷爾蒙治療。無疾病存活時間 (DFS) 仍是主要評估指標。在 3222 位隨機分配的患者中，中位年齡為 49 歲 (範圍為 22-74 歲；6%≥65 歲)。疾病特性：有 54%為 ER+及 (或) PR+及 71%為淋巴結侵犯陽性。在隨機分組之前，所有患者皆接受過基本的乳癌手術治療。研究 1 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 9 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 4 所示，8.3 年中位追蹤期的 OS 時間如圖 5 所示。研究 4 (BCIRG006) 的 DFS 時間則如圖 6 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口：低腫瘤級別的患者、以及特定種族的患者 (黑人、拉丁美洲裔人、亞洲人/太平洋島嶼病患)，和>65 歲的患者。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。患者≤50 歲 (n=2197) 的 OS 風險比率為 0.65 (95%信賴區間: 0.52, 0.81)，患者>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患者 (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患者 (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 公分的患者 (n=2448)，OS 風險比率為 0.67 (95%信賴區間: 0.56, 0.80)。

表 9 乳癌輔助治療的療效相關結果 [原開發廠藥品研究 1+2 (NSABP B31 和 NCCTG N9831)、研究 3 (BO16348/HERA 和研究 4 (BCIRG006))]

		DFS 風險比率 (95% CI)		OS 風險比率	
		DFS 病例	p 值	死亡	p 值
研究 1 + 2^a (NSABP B31 和 NCCTG N9831)^e					
AC→TH (n=1872) ^b	133 ^b	0.48 ^{b,d} (0.39, 0.59)	289 ^c	0.64 ^{c,d} (0.55, 0.74)	p<0.0001 ^e
AC→T (n=1880) ^b	261 ^b	p<0.0001 ^e			
研究 3 (BO16348/HERA)					
化學療法→trastuzumab (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 trastuzumab (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 位患者死亡後進行最終 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 trastuzumab (AC→TH)；另一為 docetaxel 和 carboplatin 加 trastuzumab (TCH)。
- ⁱ 每一項比較的雙尾 alpha 值為 0.025。

表 10 療效結果 [原開發廠藥品研究 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	trastuzumab 1 年 N=1693	觀察結果 N=1697***	trastuzumab 1 年 N=1702***
無疾病存活率 - 出現事件的患者數 - 未出現事件的患者數 相較於觀察結果的 P-值 相較於觀察結果的風險比率	219 (12.9%) 1474 (87.1%)	127 (7.5%) 1566 (92.5%) <0.0001 0.54	570 (33.6%) 1127 (66.4%)	471 (27.7%) 1231 (72.3%) <0.0001 0.76
無復發存活率 - 出現事件的患者數 - 未出現事件的患者數 相較於觀察結果的 P-值 相較於觀察結果的風險比率	208 (12.3%) 1485 (87.7%)	113 (6.7%) 1580 (93.3%) <0.0001 0.51	506 (29.8%) 1191 (70.2%)	399 (23.4%) 1303 (76.6%) <0.0001 0.73
無遠端疾病存活率 -出現事件的患者數 -未出現事件的患者數 相較於觀察結果的 P-值	184 (10.9%) 1508 (89.1%)	99 (5.8%) 1594 (94.6%) <0.0001	488 (28.8%) 1209 (71.2%)	399 (23.4%) 1303 (76.6%) <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) -出現事件的患者數 -未出現事件的患者數 相較於觀察結果的 P-值 相較於觀察結果的風險比率	40 (2.4%) 1653 (97.6%) 0.24 0.75	31 (1.8%) 1662 (98.2%) 0.0005 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%的患者由觀察組換至 trastuzumab 組)

*** 由於有少數患者於 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 trastuzumab 治療與觀察結果之期中療效分析的療效結果超過計畫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 trastuzumab 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 trastuzumab 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 trastuzumab 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，trastuzumab 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 級不良事件的患者數 (20.4%) 較高。

綜合分析 NSABP B31 研究及 NCCTG N9831 研究的結果，其早期乳癌患者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 的給藥方式如下：

- Paclitaxel 靜脈給藥- 80mg/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- 175mg/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 11 最終 DFS 分析時的療效結果概要 (原開發廠藥品 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 出現事件的病患數(%)	261 (15.5)	133 (8.0)	<0.0001	0.48 (0.39, 0.59)
遠端復發 出現事件的病患數(%)	193 (11.5)	96 (5.7)	<0.0001	0.47 (0.37, 0.60)
死亡(整體存活事件) 出現事件的病患數(%)	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 組的患者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 trastuzumab 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 (trastuzumab) 治療組的療效優於 AC→P 組 11.8% (87.2%對 75.4%)。

當 707 位患者死亡時，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 12 原開發廠藥品 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)： 出現事件的患者數(%)	418 (20.6%)	289 (14.2%)	<0.0001	0.64 (0.55, 0.74)

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

圖 4 接受乳癌輔助治療之患者中的無疾病存活時間 [原開發廠藥品研究 1 和 2 (NSABP B31 和 NCCTG N9831)]

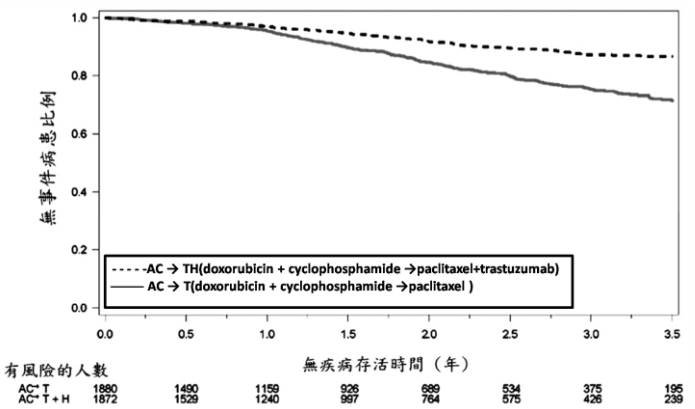


圖 5 接受乳癌輔助治療之患者中的整體存活時間 [原開發廠藥品研究 1 和 2 (NSABP B31 和 NCCTG N9831)]

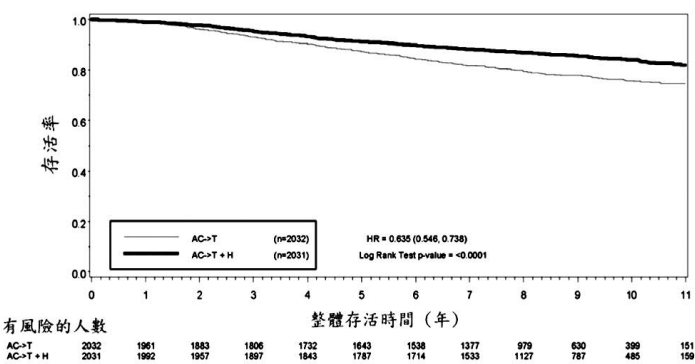
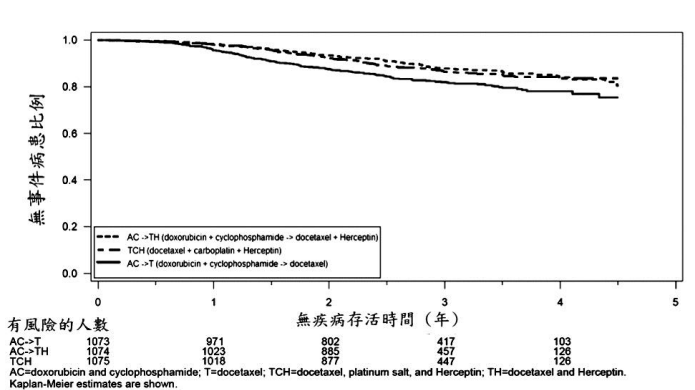


圖 6 接受乳癌輔助治療患者的無疾病存活時間 [原開發廠藥品研究 4 (BCIRG006)]



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)，中的患者進行探索性的分析，藉以確認 HER2 過度表現或基因訊號擴大檢測結果不同之情況下的 DFS。結果如表 13 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患者中佔了 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 13 原開發廠藥品研究 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)	
	病患人數	風險比率 (95% CI)	病患人數	風險比率 (95% CI)
	DFS		DFS	
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 trastuzumab 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 trastuzumab，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患者。有 HER+ 腫瘤的患者被隨機分配至併用接受術前化學治療與 trastuzumab 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，trastuzumab 同時併用 10 個週期的前導性化學治療。

Trastuzumab 組：

(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 毫克/平方公尺和 paclitaxel 150 毫克/平方公尺及 trastuzumab (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 trastuzumab 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 trastuzumab，共 4 個週期。

(手術後)

- 額外單獨給予 trastuzumab，每 3 週一次，直到完成，從開始使用 trastuzumab 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 trastuzumab 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 +trastuzumab (n=115)	單獨使用化學療法 (n=116)	
無事件存活期			風險比率 (95% CI)
事件發生之病患數	46	59	0.65 (0.44, 0.96)
整體病理完全反應* (95% CI)	40% (31.0, 49.6)	20.7% (13.7, 29.2)	p=0.0275 P=0.0014

*定義為乳房及腋窩淋巴結都沒有任何侵入性癌症

Trastuzumab 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 位患者) 及一項開放性單一藥物臨床試驗 [研究 6 (H0649g), n=222 位患者] 曾針對患有轉移性乳癌的婦女探討過使用 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 蛋白過度表現之現象的轉移性乳癌患者。只要中央實驗室所進行的免疫組織化學評估顯示其腫瘤組織有第 2 或第 3 級的過度表現現象 (以 0 至 3 級的量表進行評估)，該名患者即符合參與研究的條件。

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

由一個獨立療效反應評估委員會進行評估的結果顯示，和隨機分組後僅接受化學治療的患者相比較，隨機分組後接受 trastuzumab 與化學療法治療的患者出現疾病惡化現象的中位時間明顯較晚，整體療效反應率 (ORR) 較高，中位療效反應持續時間也較長。隨機分組後接受 trastuzumab 與化學療法治療之患者的中位存活時間也較長 (參見表 14)。在接受 trastuzumab 加 paclitaxel 治療以及接受 trastuzumab 加 AC 治療的患者中都可觀察到這些治療效果；不過，此效果的程度以 paclitaxel 治療組較高。

表 14 原開發廠藥品研究 5 (H0648g)：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	
	Trastuzumab+	所有	Trastuzumab + Paclitaxel (n=92)	Paclitaxel (n=96)	Trastuzumab +AC ^a (n=143)	AC (n=138)
	所有 化學療法 (n=235)	化學療 法 (n=234)				
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 ^d	<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%	6, 15	4, 8	5, 11	4, 7	6, 15	4, 8
四分位數						
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+) 的患者 (參見表 15)。

表 15 原開發廠藥品研究 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

	病病人數 (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)
HER2 分析結果			
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)	0.67 (0.51, 0.89)

^a 在研究所收錄的 469 位患者中，有 451 位有 FISH 檢測結果。
^b 相對風險係指 trastuzumab 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 過度表現轉移性乳癌患者所進行的多中心、開放性、單一研究組臨床試驗 [研究 6 (H0649g)] 曾探討使用 trastuzumab 做為單一治療藥物的效果。在 222 位受試患者中，有 66% 先前曾接受輔助性的化學治療，有 68% 先前曾使用兩種化學療法治療轉移性病變，並有 25% 先前曾接受骨髓清除治療合併造血救援治療。受試患者的治療方式為靜脈輸注一劑 4 毫克/公斤的起始劑量，然後再每週靜脈輸注一劑 2 毫克/公斤的 trastuzumab。
由一個獨立療效反應評估委員會進行評估的結果顯示，ORR (完全療效反應+部份療效反應) 為 14%，其中的完全療效反應率為 2%，部份療效反應為 12%。完全療效反應僅見於病變部位侷限於皮膚與淋巴結的患者。腫瘤檢測結果為 CTA 3+ 之患者中的整體療效反應率為 18%，在檢測結果為 CTA 2+ 的患者中則為 6%。

轉移性乳癌三週一次療程
非比較性單一治療及合併治療之試驗的療效結果摘要如下表：

參數	單一治療		合併治療	
	Trastuzumab ¹ N=105	Trastuzumab ² N=72	Trastuzumab 加 Paclitaxel ³ N=32	Trastuzumab 加 Docetaxel ⁴ N=110
反應率(95%CI)	24% (15 - 35)	27% (14 - 43)	59% (41-76)	73% (63-81)
中位反應持續時間	10.1	7.9	10.5	13.4

(月) (範圍)	(2.8-35.6)	(2.1-18.8)	(1.8-21)	(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)

- 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。
- 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。
- BO15935
- MO16419

合併使用 Trastuzumab 及 anastrozole
Trastuzumab 已與 anastrozole 併用於 HER2 過度表現、荷爾蒙受體 (即雌激素受體 [ER] 及/或黃體激素受體 [PR]) 陽性之轉移性乳癌病患的第一線治療。Trastuzumab 併用 anastrozole 組的無惡化存活率為 anastrozole 組的兩倍 (4.8 個月 vs 2.4 個月)。在其他參數部份，觀察到合併治療的優勢為：整體反應 (16.5% vs 6.7%)；臨床利益比率 (42.7% vs 27.9%)；疾病惡化時間 (4.8 個月 vs 2.4 個月)。針對反應時間及反應持續時間，兩組之間沒有差異。合併治療組病患的整體存活時間中間值延長了 4.6 個月，但其差異並不具統計學上之顯著性；然而單獨使用 anastrozole 組有超過半數的病患在疾病惡化後交叉分配至使用含 trastuzumab 的療法。相較之下，併用 trastuzumab 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 16。被收納的病患為先前未曾接受過治療、HER2 陽性、無法手術且無法接受治療性療法 (curative therapy) 之局部晚期或復發及/或轉移性胃腺癌或胃食道接合處腺癌病患。不論是否接受 trastuzumab，受試患者皆接受 capecitabine/5-FU+cisplatin 治療。Capecitabine 劑量為 1000mg/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 800mg/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 80mg/m²，每三週給予一次 (Day 1)，共進行 6 個週期。其主要指標為整體存活，亦即從隨機分配日起至因任何原因死亡的時間。在分析時總共有 349 位被隨機分配的病患死亡：控制組 182 位 (62.8%)，治療組 167 位 (56.8%)。其主要死亡原因是和潛在的癌症有關。
相較於 capecitabine/5-FU+cisplatin 組，trastuzumab+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，trastuzumab+capecitabine/5-FU+cisplatin 組則為 13.8 個月。相較於 capecitabine/5-FU 組，trastuzumab 組病患的死亡風險降低了 26% (Hazard Ratio [HR]=0.74，95% CI [0.60-0.91])。
事後子群體分析顯示 trastuzumab 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 trastuzumab+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，顯示對胃癌病患使用 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 trastuzumab+capecitabine/5FU+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 trastuzumab 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 nonmeasurable (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 16 原開發廠藥品研究 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 + trastuzumab
^a 勝算比(odds ratio)

13. 藥劑特性

13.1 儲存

小瓶

存放在 2°C-8°C。

超過包裝上所標示的使用期限 (EXP) 之後，請勿使用。

配製後溶液之架貯期

440 毫克小瓶

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

若病患已知對苯甲醇過敏 [參見警語及注意事項 (4.8)]，則 Ogivri 應以無菌注射用水進行配製。若 Ogivri 以無菌注射用水配製，每瓶 Ogivri 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。

150 毫克小瓶 (僅供單次注射使用)。

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°C-8°C 時，僅有 24 小時安定，除非是配製時有很好的控制並確實無菌狀況下進行。使用者在稀釋前必須確保貯存時間及狀況。

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 24 小時。

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

13.2 特殊注意事項，處理和丟棄

使用適當的無菌技術。

將 440 毫克小瓶的 Ogivri 與所提供的 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，除非已知病患對苯甲醇過敏，可以無菌注射用水為配製溶劑。

每個裝有 150 毫克 Ogivri 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 Ogivri 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 Ogivri 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 Ogivri 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 Ogivri 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 Ogivri 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：

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

- 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：

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

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

Ogivri 不可以和其他藥物混合或稀釋。

14. 包裝

150 毫克

每盒 100 支小瓶以下盒裝。

440 毫克

每盒 100 支小瓶以下盒裝，並附有 20 毫升含有苯甲醇制菌注射用水。

請放置於孩童無法取得之處。

本藥限由醫師使用

版 本：201812V1/1060817

製造廠：Biocon Limited

廠 址：Special Economic Zone, Plot Nos. 2, 3, 4 & 5, Phase IV, Bommasandra- Jigani Link Road, Bommasandra Post, Bangalore, Karnataka, 560099, INDIA

藥 商：台灣邁蘭有限公司(美國邁蘭子公司)

地 址：台北市內湖區民權東路六段 160 號 8 樓之 3

電 話：02-6603-1688

傳 真：02-2791-0928

