

赫珠瑪®凍晶注射劑

HERZUMA®

本藥限由醫師使用

Trastuzumab 150 mg

許可證字號：衛部菌疫輸字第 001115 號

Trastuzumab 440 mg

許可證字號：衛部菌疫輸字第 001116 號

赫珠瑪®Herzuma®為賀癌平®Herceptin®的生物相似性藥品。

本產品仿單內的資訊僅適用於赫珠瑪®凍晶注射劑(HERZUMA®)

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 化學療法的病人，其左心室功能不全的發生率及嚴重程度最高。

在以 Herzuma 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 Herzuma 之治療，對轉移性乳癌病人則應慎重考慮停止 HERZUMA 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人應中斷 Herzuma 的輸注，並監測病人直到其徵兆和症狀完全解除為止。出現急性過敏反應、血管性水腫、間質性肺炎或急性呼吸窘迫症候群之輸注反應時應停止使用 Herzuma。

1. 說明

1.1 藥品名稱

輸注用 Herzuma 150 mg 凍晶注射劑

輸注用 Herzuma 440 mg 凍晶注射劑

1.2 定性與定量組成

Herzuma 的主成分為 Trastuzumab。Trastuzumab 是藉由 DNA 重組技術在哺乳類(中國倉鼠卵巢)細胞中生產，並透過親和與離子交換等層析法(包含特定病毒去活化和清除程序)純化而得的人源化 IgG1 單株抗體。Trastuzumab 與第二型人類上皮生長因子接受體蛋白(HER2)之細胞外的結構區域具有高度的親和力，可與 HER2 專一性的結合。

每支小瓶裝的 Herzuma 含有 Trastuzumab、 α, α -trehalose dihydrate、L-histidine HCl、L-histidine、以及 polysorbate 20。

Herzuma 150mg 以無菌注射用水配製(未提供)，配製後的濃縮溶液含有 21 mg/mL Trastuzumab，pH 值均為 6。

Herzuma 440 mg 以制菌注射用水(藥盒內有附)或是無菌注射用水(未提供)配置，配製後的濃縮溶液含有 21 mg/mL Trastuzumab，pH 值均為 6。Herzuma 440 mg 之藥盒內附有一溶劑小瓶，溶劑小瓶中裝有 20 mL 制菌注射用水，內含抗菌防腐劑 1.1% 苯乙醇(benzyl alcohol)。

1.3 藥品劑型

輸注用之濃縮凍晶注射劑。

無菌、白色至淺黃色、不含防腐劑的靜脈輸注用凍晶粉末。

2. 適應症

(一) 使用於下列 HER2 過度表現或 HER2 基因 amplification 之早期乳癌、轉移性乳癌病人。

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；除非病人不適合使用 anthracycline 或 taxane，否則先前的化學治療應至少包含 anthracycline 或 taxane。使用於荷爾蒙療法失敗之荷爾蒙受體陽性之病人，除非病人不適用荷爾蒙療法。
- (2) 與 paclitaxel 或 docetaxel 併用於未曾接受過化學治療之轉移性乳癌。
- (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。

(二) 轉移性胃癌(mGC)

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+: HR0.58)的族群的療效總體提升較高。

3. 用法用量

一般

開始 Herezuma 治療前，必須先進行 HER2 檢測。

Herzuma 應由合格的專業醫護人員給藥。

Herzuma 治療僅可由在施用細胞毒性化療方面有經驗的醫師處方使用，且僅可由專業醫療人員施用。

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(Herzuma 凍晶注射劑 IV)。

為了預防給藥錯誤，請務必檢查藥瓶上的標籤，以確認所配製及給予的藥品為 Herzuma (trastuzumab)而非 Kadcyla (trastuzumab emtansine)。

凍晶注射劑(Herzuma IV)

Herzuma 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：Herzuma 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：Herzuma 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：

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

治療持續時間

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

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

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

遺漏之劑量

如果病人錯過一劑 Herxuma 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 Herxuma 凍晶注射劑維持劑量。

如果病人錯過一劑 Herxuma 凍晶注射劑，且時間超過一週以上，則應盡快重新投予 Herxuma 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 Herxuma 凍晶注射劑維持劑量(每週療程：2 毫克/公斤；每三週一次療程：6 毫克/公斤)。

劑量之調整

在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 Herxuma，但在這段時間要小心地監測病人因嗜中性白血球減少所引起的併發症。應遵守化療藥品劑量之降低或暫停之建議。

輸注反應

[參見警語及注意事項(5.2)]

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

心肌病變

[參見警語及注意事項(5.1)]

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

3.1 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， ≥ 65 歲的病人並沒有使用降低劑量的 trastuzumab。

孩童

尚未建立 <18 歲的小兒科病人使用 trastuzumab 的安全性及效果。

4. 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。

5. 警語及注意事項

一般考量

為了加強生物藥品的可追溯性，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 Herxuma。

5.1 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[參見加框警語：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 的病人相比較，在單獨使用 trastuzumab 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 trastuzumab 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 Herzuma [參見用法用量(3)]。目前尚未研究對出現 Trastuzumab 誘發左心室功能不全的病人繼續使用或重新開始使用 Herzuma 的安全性。

病人接受 trastuzumab 治療可能會增加發生鬱血性心臟衰竭(CHF) (紐約心臟學會 [NYHA] 第 II-IV 級)或無症狀的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 anthracycline (doxorubicin 或 epirubicin) 藥物之化學治療後接著給予 trastuzumab 與 taxane (paclitaxel 或 docetaxel)合併治療的病人身上皆曾看到。其嚴重度為中度至重度且曾與病人死亡相關。因此，具有較高心臟風險的病人(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 trastuzumab IV 或 trastuzumab SC 停藥後，trastuzumab 在血液循環中仍可停留長達 7 個月[參見藥物動力學(11.2)]。病人在停用 trastuzumab 後接受 anthracycline 類藥物的治療，也可能會增加心臟功能不全的風險。如果可以，醫師在 Herzuma 停藥後的 7 個月內應避免給予病人含 anthracycline 類的治療藥物。若要使用 anthracycline 治療，應小心監測病人之心臟功能。

對於即將接受 Herzuma 治療的病人(尤其是先前曾使用 anthracycline 治療的病人，應接受基準期的心臟功能評估，包括病史及身體檢查、心電圖(ECG)、心臟超音波，或多頻道心室功能攝影(MUGA)掃描或磁振造影掃描。心臟功能監測有助於識別心臟功能不全之病人，包括鬱血性心臟衰竭的症狀與徵兆。心臟功能於 Herzuma 治療期間應每 3 個月評估一次(與基準期的評估方式相同)。Herzuma 停藥後則每 6 個月進行一次，直到最後一次給藥後 24 個月後為止。

若左心室射出分率(LVEF)相較於基準期下降 10%且低於 50%，則應暫停 Herzuma 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，或出現具有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 Herzuma。

若病人有產生無症狀性之心臟功能不全，增加監測頻率(例如每 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 trastuzumab 治療之安全性。若病人在 Herzuma 治療期間發生出現症狀的心臟衰竭，應給予心臟衰竭的標準藥物治療。在原開發廠藥品的樞紐試驗中，大多數出現心臟衰竭或無症狀之心臟功能不全的病人於接受含利尿劑、強心配糖體、 β -拮抗劑及/或血管收縮素轉換酶抑制劑(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病人，繼續接受 trastuzumab 治療而未見其他臨床心臟事件發生。

轉移性乳癌(MBC)

轉移性乳癌病人不可同時併用 Herzuma 和 anthracycline 治療。先前接受過 anthracyclines 的轉移性乳癌病人，若接受 trastuzumab 治療亦有較高的心臟毒性風險，但此風險低於 trastuzumab 和 anthracyclines 同時併用。

早期乳癌(EBC)

早期乳癌病人應於基準期、Herzuma 治療期間(每 3 個月重複檢查一次)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 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 Herzuma 停藥後 5 年為止；若觀察到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、需要藥物治療的心絞痛、先前或目前有鬱血性心臟衰竭(美國紐約心臟學會分級的 II-IV 級)、其他心肌病變、需要藥物治療的心律不整、臨床上顯著之心臟瓣膜疾病、

控制不良的高血壓(高血壓若可由標準藥物控制者可參與),以及血液動力學有影響之心包膜積水,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。

輔助性治療(Adjuvant treatment)

Herzuma 和 anthracycline 類藥物不可在輔助性治療時併用。

早期乳癌病人在接受在含 anthracycline 藥物的化學治療後再投予 trastuzumab 凍晶注射劑,其出現症狀性和無症狀性之心臟事件的發生率會高於接受非 anthracycline 藥物(docetaxel 和 carboplatin)治療者。此外,當 trastuzumab 凍晶注射劑與 taxane 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最初 18 個月內發生。

從四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 治療之前及治療開始之後左心室射出分率偏低、以及先前或目前有使用抗高血壓藥品治療者。若病人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(前導性)輔助治療

對於適合接受術前-術後前導性輔助治療的早期乳癌病人來說,只有從未接受化學治療的病人才能併用 Herzuma 與 anthracycline 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。

若病人曾同時接受低劑量 anthracycline 和 Herzuma 之術前前導性輔助療法,則手術後不應再額外給予具細胞毒性的化學治療。術前-術後(前導性)輔助性治療使用於 65 歲以上病人的臨床經驗有限。

心臟監視

在投予第一劑 Herzuma 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(3.2)]

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 trastuzumab。在研究 3 (BO16348/HERA)中,因出現心臟毒性而停用 trastuzumab 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 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 trastuzumab 誘發左心室功能不全的病人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(CHF)發生率

研究 ^d	療法	CHF 的發生率	
		Trastuzumab	對照組
1 & 2 ^a	AC ^b → Paclitaxel + Trastuzumab	3.2% (64/2000) ^c	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病人。

^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 ^d	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病人。

^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 trastuzumab 治療的 AC-T 試驗組(無此類病例)。

5.2 輸注反應

已知投予 trastuzumab 曾發生輸注相關反應[參見不良反應 6]，在臨床上可能難以區分輸注反應及過敏反應。

輸注反應包括特徵為發燒和冷顫的綜合症狀，偶爾也會發生噁心、嘔吐、疼痛(有些病例是發生於腫瘤位置)、頭痛、暈眩、呼吸困難、低血壓、皮疹、心室上頻脈、蕁麻疹以及無力[參見不良反應(6.1)]。

在原開發廠藥品上市後的報告中，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 2.5 小時內。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。對所有呼吸困難或臨床上明顯之低血壓現象的病人，應中斷輸注 Herzuma，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。且應對病人進行評估與嚴密的監測，直到其徵兆與症狀完全消退為止。對所有出現嚴重輸注反應的病人，應慎重考慮永久停藥。

目前並無任何資料顯示有什麼最適當的方法可以辨識哪些病人在出現嚴重輸注反應之後可能安全地再次使用 trastuzumab 治療。出現嚴重輸注反應的病人，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。雖然有些病人可以耐受輸注 trastuzumab 的作用，但有些病人儘管有預先給藥，還是復發嚴重的輸注反應。

5.3 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病人所進行的隨機、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病人中，NCICTC 第 3-4 級嗜中性白血球減少症及發燒性嗜中性白血球減少症的發生率(以病人數為單位)要高於僅接受化學治療的病人。因敗血症而死亡的發生率並未明顯升高[參見不良反應(6)]。

5.4 肺毒性

使用 trastuzumab 可能會導致嚴重且具致命的肺毒性。肺毒性包括呼吸困難、間質性肺炎、肺部浸潤、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(5.2)]。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。因晚期惡性腫瘤的併發症和共存病症而在休息時呼吸困難的病人，可能會增加肺部疾病的風險。因此，此類病人應不適用 Herzuma 的治療。

5.5 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 trastuzumab 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 trastuzumab 目標之過度表現間之直接關聯性(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，也不能排除病人有 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 12 所示。IHC 與 FISH 試驗結果不同之情況下的乳癌輔助治療結果[研究 2 (NCCTG N9831)和 3 (BO16348/HERA)]如表 10 所示。

5.6 胚胎毒性(懷孕分級 D)

對孕婦投予 trastuzumab 會對胎兒造成傷害。根據參考藥品 Herceptin 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(8.1)]。

在上市之後，在接受參考藥品 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。

5.7 對駕駛及使用機械能力的影響

沒有針對駕駛與機器操作能力影響的研究。建議發生輸注相關症狀的病人不宜駕駛和操作機器，直到症狀完全緩解為止。

5.8 苯甲醇(Benzyl alcohol)

440 毫克多次使用型之制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 Herzuma 治療的病人已知對苯甲醇過敏，則 Herzuma 應以注射用水配製，每瓶 Herzuma 只能單劑注射。必須丟棄所有未使用的溶液。150 毫克單次使用型之無菌注射用水不含苯甲醇。

6. 不良反應

安全性概況摘要

至目前為止，使用 trastuzumab (IV 及 SC)所引起之最嚴重和/或常見不良反應包括心臟功能不全、輸注相關反應、血液毒性(特別是嗜中性白球減少症)、感染及肺部不良事件。

不良反應列表

本章節的發生頻率分類如下：極常見($\geq 1/10$)、常見($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)、不常見($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)、罕見($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)、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，乃依嚴重度遞減呈現。

不良反應之整理

表 3 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。

表格中列出的所有不良反應乃在原開發廠藥品之樞紐臨床試驗 中發生率最高者。

表 3 原開發廠藥品之樞紐性臨床試驗及上市後研究中使用 trastuzumab IV 單一治療或 Trastuzumab 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	頻率
感染及侵染	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
	咽喉炎	常見
	敗血症	不常見
良性、惡性與非特定腫瘤 (包括囊腫與息肉)	惡性腫瘤惡化	未知
	腫瘤惡化	未知
血液和淋巴系統疾患	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
	低凝血酶原血症	未知
	免疫性血小板減少症	未知
免疫系統疾患	過敏	常見
	⁺ 過敏性反應	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
	高鉀血症	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	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
眼部疾患	結膜炎	極常見
	泌淚增加	極常見
	乾眼症	常見
	視乳突水腫	未知
	視網膜出血	未知
耳朵與內耳迷路疾患	失聰	不常見
心臟疾患	¹ 血壓降低	極常見
	¹ 血壓升高	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 上心室頻脈	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
	心搏徐緩	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
呼吸道、胸廓及縱隔疾患	⁺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	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	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
	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
	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
	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
	蕁麻疹	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
	¹ 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
	膜性腎絲球腎炎	未知

懷孕期、產褥期、周產期疾患	腎絲球腎病變	未知
	腎衰竭	未知
	羊水過少	未知
	腎發育不良	未知
生殖系統與乳房疾患	肺發育不良	未知
	乳房發炎/乳腺炎	常見
	虛弱無力	極常見
	胸痛	極常見
全身性疾患與注射部位不適	發冷	極常見
	疲倦	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
	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

+代表有報告指出該不良反應與死亡的結果有關。

1 代表該不良反應主要與輸注相關反應有關。這些反應沒有具體百分比數據可供參考。

* 代表該不良反應出現於 anthracycline 治療後使用 trastuzumab 合併治療者及與 taxane 合併治療者。

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 trastuzumab 治療後常見的不良反應且可能導致死亡。接受 trastuzumab 治療的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(5.1)]。

在原開發廠 trastuzumab IV 作為化學治療輔助藥物的 3 項樞紐臨床試驗中，僅接受化療(即未接受 trastuzumab)的病人相較於在 taxane 藥物之後再接受 trastuzumab 的病人，兩組病人出現第 3/4 級心臟功能不全(尤其是症狀性鬱血性心臟衰竭)的比例相當(0.3- 0.4%)。同時併用 trastuzumab 及 taxane 的病人其心臟功能不全發生率最高(2.0%)。

在術前前導性治療情境下，合併使用 trastuzumab 和低劑量 anthracycline 療程的經驗十分有限。[見心臟功能不全(5.1)]。

在原開發廠藥品之臨床試驗數據輔助性化療結束後給予 trastuzumab 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 trastuzumab 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 trastuzumab 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 $\geq$ 50%的情況)。接受 trastuzumab 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 trastuzumab 治療完成後。

在原開發廠 Trastuzumab 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 trastuzumab 併用 paclitaxel 為 9%~12%，相較於 paclitaxel 單獨使用的 1%~4%。若接受 Trastuzumab 單獨治療者，其發生率為 6%~9%。併用 trastuzumab 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 的病人(7%~10%)。在後續含有前瞻性心臟功能監測的試驗中，接受 trastuzumab 併用 docetaxel 的病人

其症狀性 CHF 的發生率為 2.2%，相較於 docetaxel 單獨治療者為 0%。在這些試驗中，大多數 (79%) 出現心臟功能不全的病人於接受鬱血性心臟衰竭的標準治療後都能獲得改善。

輸注反應、類過敏反應和過敏

接受 trastuzumab 治療的病人約有 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)且多發生於治療初期(即第 1、2、3 次輸注時，且隨後輸注的發生頻率會下降)。

這些反應包括寒顫、發熱、呼吸困難、低血壓、哮喘、支氣管痙攣、心跳過快、血氧飽和度下降、呼吸窘迫、皮疹、噁心、嘔吐及頭痛。依 trastuzumab 在試驗中使用的適應症、數據收集的方法及是否併用化學治療或單獨治療的不同，各種等級之輸注相關反應的發生率也有所不同。

嚴重的過敏性反應通常在 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。

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。低凝血酶原血症的發生頻率則不清楚。若在 anthracycline 治療後續給予 trastuzumab 與 docetaxel 治療，則出現嗜中性白血球減少症的風險會稍微上升。

肺部事件

重度肺部不良反應與使用 trastuzumab 有關且可能會致死。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、急性肺水腫和呼吸功能不全。

免疫原性

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

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

尚無 trastuzumab 用於胃癌病人的免疫原性資料。

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，將原開發廠和其他產品間以出現可對抗 trastuzumab 之抗體的發生率進行比較，可能會造成誤導。

7. 與其他藥品的交互作用以及其他形式的交互作用

並未進行過正式的藥物交互作用試驗。原開發廠藥品之臨床試驗中和並用藥物之間，未曾觀察到臨床上顯著的交互作用。

(以下段落來自原開發廠藥品之臨床試驗數據)

Trastuzumab 對其他抗腫瘤藥物之藥物動力學的影響

研究 BO15935 和 M77004 試驗中 HER2 陽性 MBC 女性病人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 之後分別每三週 6 mg/kg 或每週 2 mg/kg 靜脈注射)，paclitaxel 和 doxorubicin (及其主要代謝物 6- α hydroxyl-paclitaxel 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 的生物活性以及此代謝物提高的臨床影響還不清楚。

研究 JP16003 為日本 HER2 陽性 MBC 女性病人使用 trastuzumab (經起始劑量 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)的單一組別試驗，結果顯示併用 trastuzumab 對於 docetaxel 的單一劑量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 trastuzumab 時的藥物動力學。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)暴露量沒有受到影響。但是併用 trastuzumab 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 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 的試驗(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。

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。

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。

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 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。

原開發廠藥品之動物試驗數據，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 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，最好由跨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 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。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，其無疾病存活期比腫瘤未過度表現 HER2 的病人來得短。該受體的細胞外結構域(ECD，p105)可脫落至血流中，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 細胞外結構域的近膜區域)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)。在體外分析和動物研究中已顯示，trastuzumab 可因此抑制過度表現 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 的結果顯示，其藥物動力學表現具有劑量依賴性。隨著劑量的增加，其平均半衰期會增長，清除率則會降低。在 10 毫克與 500 毫克的劑量下，其平均半衰期分別為 2 天與 12 天。Trastuzumab 的分佈體積和血清體積相近(44 毫升/公斤體重)。在曾經研究過的最高每週劑量下(500 毫克)，其平均尖峰血清濃度為 377 微克/毫升。

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

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

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

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

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

沒有胃癌病人血清循環中的 HER2 接受體的細胞外區域(脫落抗原)之濃度數據。

在一項群體藥物動力學模型分析中，使用來自 18 個第 I、II 和第 III 期試驗中接受靜脈輸注 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/EBC])中，線性廓清率為 0.127 公升/天，晚期胃癌(AGC)中則為 0.176 公升/天。非線性排除參數值部分，最大排除速率(V_{max})為 8.81 毫克/天，Michaelis-Menten 常數(K_m)則為 8.92 毫克/升。乳癌病人的中央室體積為 2.62 公升，晚期胃癌病人則為 3.63 公升。

乳癌及晚期胃癌病人在接受核准的每週及每三週劑量療程後，以族群藥物動力學分析預測臨床相關濃度(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 4(第 1 週期)和表 5(穩定狀態)所示。

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)

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 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 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 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: 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: 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，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 為輔助化學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之確認(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→paclitaxel)，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 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+腫瘤的病人都接受荷爾蒙治療。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 3752 位病人在 AC→paclitaxel+trastuzumab 組追蹤期中位數為 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 組追蹤期中位數為 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療的結果；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 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 1:1:1 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+疾病的病人由試驗主持人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的 trastuzumab 組追蹤時間中位數為 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 結果的主要根據。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 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有 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/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 的乳癌病人皆不符合納入資格。

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 trastuzumab (AC-TH)，或是使用 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 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 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，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，則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，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乳癌手術治療。

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 組追蹤期中位數為 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 組估計的存活率為 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，依年齡、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)。在賀爾蒙接受體陽性疾病的病人(ER+和/或 PR+)(n=2223)，OS 危險比為 0.63 (95%信賴區間:0.51, 0.78)。在賀爾蒙接受體陰性疾病的病人(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)^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)^f				
化 學 療 法 → Trastuzumab (n=1693)	127	0.54 (0.44, 0.67) p≤0.0001 ^g	31	0.75 NS ^h
化學療法→觀察 組 (n=1693)	219		40	
研究 4 (BCIRG006)ⁱ				
TCH (n=1075)	134	0.67 (0.54 - 0.84) p=0.0006 ^{e,j}	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 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層 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

參數	追蹤期中位數 12 個月*		追蹤期中位數 8 年**	
	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trastuzumab1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之無疾病存活時間(原開發廠藥品 研究 1 和 2 [NSABP B31 和 NCCTG N9831])

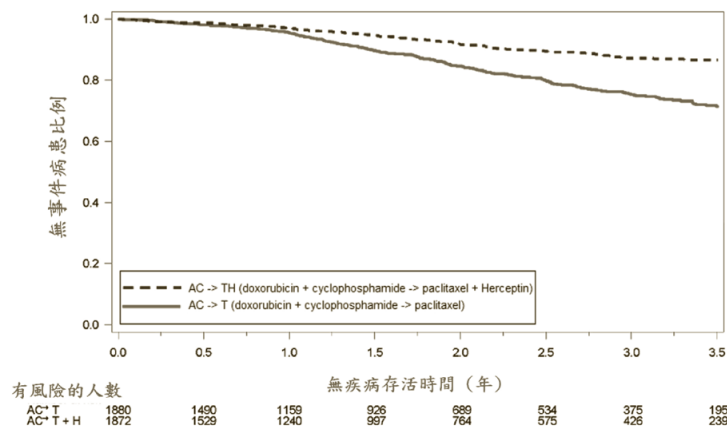


圖 2 接受乳癌輔助治療病人之整體存活時間(原開發廠藥品 研究 1 和 2[NSABP B31 和 NCCTG N9831])

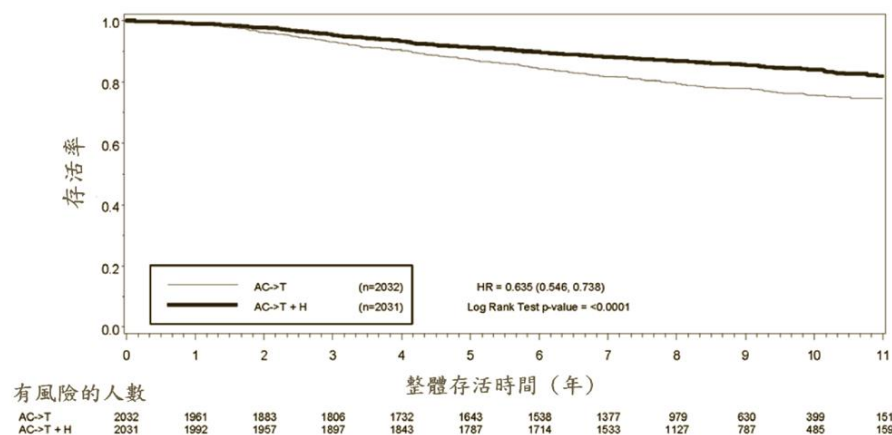
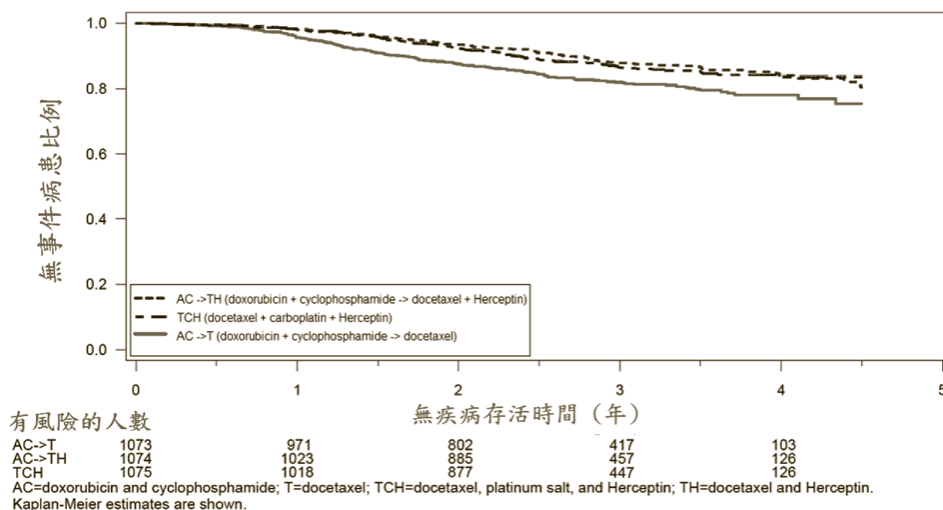


圖 3 接受乳癌輔助治療病人的無疾病存活時間(原開發廠藥品研究 4 [BCIRG006])



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的事件數適當，足以顯示 trastuzumab 對 DFS 具顯著的影響。

表 10 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不同檢測結果與療效的關係

	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) 或發炎性乳癌之 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 天和第 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)	
無事件存活期 發生事件的病人數	46	59	危險比 (95% CI) 0.65 (0.44, 0.96) p = 0.0275
整體病理學完全反應* (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 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 +ACa (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 ^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% 百分位	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 ^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：

表 14 參數	單一療法		合併療法	
	Trastuzumab ¹	Trastuzumab ²	Trastuzumab 併用 paclitaxel ³	Trastuzumab 併用 docetaxel ⁴
	N = 105	N = 72	N = 32	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。

1. WO16229 試驗：初始劑量為 8 mg/kg，接著每 3 週給予 6 mg/kg
2. 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
3. BO15935 試驗
4. MO16419 試驗

Trastuzumab 和 anastrozole 的併用治療

一像研究探討 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，併用組觀察到的改善主要在於整體反應(16.5%比上 6.7%)；臨床效益率(42.7%比上 27.9%)；疾病惡化時間(4.8 個月比上 2.4 個月)。在療效反應時間和反應持續時間方面，各組之間沒有差異。整體存活期中位數，在併用組病人中延長 4.6 個月，但該差異並未達到統計上顯著，單用 anastrozole 組有超過一半的病人在疾病惡化後，改為接受含 trastuzumab 的療程。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 15。收納的病人為先前未曾接受過治療、HER2 陽性、無法手術且無法接受治癒性療法(curative therapy)之局部晚期或復發及/或轉移性胃腺癌或胃食道接合處腺癌病人。不論是否接受 trastuzumab，受試病人皆接受 capecitabine/5-FU+cisplatin 治療。Capecitabine 劑量為 1000 mg/m²。每週期每天口服兩次共 14 天；每三週為一週期，共進行 6 個週期。5-FU 之劑量為 800 mg/m²/day 連續靜脈輸注 5 天，每三週為一週期，共進行 6 個週期。

Cisplatin 之劑量為 80 mg/m²，每三週給予一次(Day 1)，共進行 6 個週期。其主要評估指標為整體存活，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 位經隨機分配的病人發生死亡：控制組 182 位(62.8%)，治療組 167 位(56.8%)。其主要死亡原因與潛在的癌症有關。

相較於 capecitabine/5-FU+cisplatin 組，trastuzumab+capecitabine/5-FU+cisplatin 組的整體存活有顯著的改善(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 組病人的死亡風險降低了 26% (Hazard Ratio [HR]=0.74, 95% CI [0.60-0.91])。

次群體分析則顯示 trastuzumab 治療僅在有較高 HER2 蛋白表現(IHC 2+/FISH+及 IHC 3+/不論 FISH 狀態)的腫瘤呈現較佳的治療效果，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 個月及 16 個月，HR 0.65(95%CI 0.51-0.83)；而中位無惡化存活時間則分別為 5.5 個月及 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)。在一項檢驗方法比較研究中，對胃癌病人分別使用 SISH 和 FISH 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前瞻性設計研究，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。

在東亞族群(含台灣)次群體分析中，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/5-FU+cisplatin 組為 19.0 個月，capecitabine/5-FU+cisplatin 組為 14.2 個月，HR0.69 (95% CI 0.48-1.00)。

探索性次群體分析顯示，在化學治療以外再加上 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 15 原開發廠藥品 研究 7 BO18225/TOGA*的療效摘要

參數	FP N = 290	FP + H N = 294	HR (95% CI)	P 值*
整體存活時間，中位數(月)	11.1	13.8	0.74 (0.60 - 0.91)	0.0046
無惡化存活時間，中位數(月)	5.5	6.7	0.71 (0.59 - 0.85)	0.0002
疾病惡化時間， 中位數(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
療效反應持續時間，中位數(月)	4.8	6.9	0.54 (0.40 - 0.73)	< 0.0001

FP + H：Fluoropyrimidine/cisplatin + trastuzumab

FP：Fluoropyrimidine/cisplatin

a：勝算比

13. 藥理特性

13.1 賦型劑

L-組胺酸鹽酸鹽

L-組胺酸

α,α-海藻糖二水化合物

油酸聚醇山梨酯二十

13.2 不相容性

除第 13.6 節提及的藥品外，本藥品不得與其他藥品混合或以其他藥品稀釋。

本藥品不得以葡萄糖溶液稀釋，因為會導致蛋白質凝聚。

13.3 有效期限

150 mg：未開封的小瓶存放於冰箱(2°C - 8°C)，4 年。

440 mg：未開封的小瓶存放於冰箱(2°C - 8°C)，4 年。

溶劑(制菌注射用水)：未開封的小瓶存放於冰箱(2°C - 8°C)，4 年。

150 mg-配製後溶液

以無菌注射用水混合後的配製後溶液存放在 2°C - 8°C 下(勿冷凍配製後的溶液)，可保持物理和化學穩定性 48 小時。從微生物學的觀點來看，配製溶液應立即稀釋使用，剩餘未使用的配製溶液均應棄置。如未能立即使用，配製溶液之保存狀況須由使用者自行負責。

440 mg-配製後溶液

440 mg Herzuma 以所附之制菌注射用水混合後之配置溶液存放 2°C - 8°C 下(勿冷凍配製後的溶液)，可維持 28 天的穩定。配製後的溶液含有防腐劑，所以適合多次使用，超過 28 天後，剩餘未使用的配製溶液都應該丟棄。

若病患已知對制菌注射用水中的苯甲醇過品[見特殊警語及使用注意事項(5.8)]，則 440 mg Herzuma 應以無菌注射用水配製，配製後溶液存放在 2°C - 8°C 下(勿冷凍配製後的溶液)，可維持 24 小時安定。從微生物學的觀點來看，配製溶液應立即稀釋使用，任何剩餘未使用的溶液均應棄置。如未能立即使用，配製溶液之保存狀況須由使用者自行負責。

稀釋後之注射用溶液

以 0.9% 氯化鈉輸注液稀釋後之 Herzuma 靜脈注射液，若存放在聚氯乙烯、氯乙烯或聚丙烯輸注袋內，在不超過 30°C 的溫度下可保持物理和化學穩定性 24 小時。從微生物學觀點來看，稀釋後的 Herzuma 輸注液應立刻使用，本品並未預設在稀釋後存放，除非在受控且經確效的無菌條件下存放。如未立即使用，保存狀況須由使用者自行負責。

13.4 儲存特殊注意事項

未開封的小瓶存放於冰箱(2°C - 8°C)。

請放在原包裝內，以避光保存。

有關本藥品配製後的儲存條件，請見第 13.3 與 13.6 節。

13.5 容器種類與內容物

輸注用 Herzuma 150 mg 凍晶注射劑

每只藥盒附有一藥品小瓶。

藥品小瓶為 20 mL 第一型玻璃透明小瓶，附丁基橡膠瓶塞，裝有 150 mg Trastuzumab。

輸注用 Herzuma 440 mg 凍晶注射劑

每只藥盒附有一藥小瓶及一溶劑(制菌注射用水)小瓶。

藥品小瓶為 50 mL 第一型玻璃透明小瓶，附丁基橡膠瓶塞，裝有 440 mg Trastuzumab。

溶劑小瓶為 20 mL 第一型玻璃透明小瓶，附丁基橡膠瓶塞，裝有 20 mL 苯甲醇制菌注射用水。

13.6 丟棄與其他處理特殊注意事項

輸注用 Herzuma 150 mg 凍晶注射劑

應採用適當的無菌技術。每瓶 Herzuma 應與 7.2 mL 無菌注射用水 (未供應)作配製。應避免使用其他溶劑配製，配製後的溶液不可冷凍。配製後的溶液為單劑量使用，溶液內含約 21 mg/mL 的 Trastuzumab，pH 值約為 6.0。額外盛裝的 4% 體積可確保每瓶藥瓶均可抽出 150 mg 的標示藥量。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。

輸注用 Herzuma 440 mg 凍晶注射劑

應採用適當的無菌技術。每瓶 Herzuma 應與 20 mL 制菌注射用水(藥盒內有附)或無菌注射用水(未供應)做配製。應避免使用其他配製溶劑。

以所提供的制菌注射用水 20 mL 來配製，配製後之溶液可供多次使用。

若病患已知對制菌注射用水中的苯甲醇過敏，可以無菌注射用水 20 mL 來配製，配製後之溶液為單劑量使用。

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：

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

- 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：

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

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 與聚氯乙稀、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: 臺北市松山區南京東路五段 1 號 5 樓

