

核准日期：2006年7月31日

修改日期：2006年10月25日

2007年9月5日

2008年12月31日

2009年3月3日

2009年4月3日

2011年1月24日

注射用曲妥珠单抗说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告

心肌病，输注反应和肺毒性

心肌病

曲妥珠单抗会导致亚临床和临床心衰，表现为 CHF 和 LVEF 降低。左心室心功能不全的发生率和严重程度在曲妥珠单抗合并蒽环类抗生素治疗的患者中最高。

在给予曲妥珠单抗治疗前以及治疗过程中需对左心室功能进行评估。在临床显著的左心室功能下降转移性乳腺癌患者和辅助治疗患者中，停止曲妥珠单抗治疗。

输注反应；肺毒性

曲妥珠单抗会导致严重的输注反应和肺毒性。有报道发生致命的输注反应。大多数情况下，症状发生在曲妥珠单抗输注过程中或 24 小时内。对于发生呼吸困难或临床显著的低血压患者，应当立即停止输注曲妥珠单抗。应当对患者进行监控直至症状完全消失。

发生过敏、血管性水肿、间质性肺炎或者急性呼吸窘迫综合症的患者应停止输注。

[药品名称]

通用名： 注射用曲妥珠单抗

商品名： 赫赛汀® Herceptin

英文名： Trastuzumab Injection

汉语拼音： Zhushheyong Qutuoazhu Dankang

[成份]

活性成分：重组抗 HER2 单克隆抗体

曲妥珠单抗是一种重组 DNA 衍生的人源化单克隆抗体，是由悬养于无菌培养基中的哺乳动物细胞(中国仓鼠卵巢细胞 CHO)生产的，纯化过程包括特定的病毒灭活和去除步骤，采用的是用亲合色谱法和离子交换法。

稀释液为含 1.1% 苯甲醇的 20ml 灭菌注射用水（以下称稀释液）。

赋形剂：L-盐酸组氨酸，L-组氨酸， α,α -双羧海藻糖，聚山梨醇酯 20。

[性状]

每瓶含浓缩曲妥珠单抗粉末 440mg，为白色至淡黄色冻干粉剂。配制成溶液后为无色或淡黄色澄清或微乳光色溶液，供静脉输注用。溶解后曲妥珠单抗的浓度为 21mg/ml。

[适应症]

转移性乳腺癌：

本品适用于 HER2 过度表达的转移性乳腺癌：作为单一药物治疗已接受过 1 个或多个化疗方案的转移性乳腺癌；与紫杉醇或者多西他赛联合，用于未接受化疗的转移性乳腺癌患者。

乳腺癌辅助治疗：

本品单药适用于接受了手术、含蒽环类抗生素辅助化疗和放疗（如果适用）后的 HER2 过度表达乳腺癌的辅助治疗。

[规格]

440 mg (20 ml) / 瓶。

[用法用量]

请按‘输液准备’的要求对复溶后药品进行充分稀释后使用。

请勿静推或静脉快速注射。

转移性乳腺癌

初次负荷剂量：建议本品的初次负荷量为 4mg/kg。静脉输注 90 分钟以上。应观察病人是否出现发热，寒战或其它输注相关症状（见不良反应）。停止输注可控制这些症状，待症状消失后可继续输注。

维持剂量：建议本品每周用量为 2mg/kg。如初次负荷量可耐受，则此剂量可静脉输注 30 分钟。维持治疗直至疾病进展。

乳腺癌辅助治疗

在完成所有化疗后开始曲妥珠单抗治疗。曲妥珠单抗的给药方案为：**8 mg/kg** 初始负荷量后接着每 3 周 **6 mg/kg** 维持量，静脉滴注约 90 分钟。共使用**17**剂（疗程**52**周）。

剂量调整

输注反应

在乳腺癌的辅助治疗或转移性乳腺癌的治疗中

- 对发生轻至中度输注反应患者应降低输注速率
- 对呼吸困难或临床明显低血压患者应中断输注
- 对发生严重和危及生命的输注反应患者：强烈建议永久停止曲妥珠单抗的输注

心肌病

曲妥珠单抗开始治疗前应进行左室射血分数（LVEF）的检测，治疗期间也须经常密切监测 LVEF。出现下列情况时，应停止曲妥珠单抗治疗至少4周，并每4周检测1次LVEF

- LVEF 较治疗前绝对数值下降 $\geq 16\%$ 。
- LVEF 低于该检测中心正常范围并且 LVEF 较治疗前绝对数值下降 $\geq 10\%$ 。
- 4—8 周内 LVEF 回升至正常范围或 LVEF 较治疗前绝对数值下降 $\leq 15\%$ ，可恢复使用曲妥珠单抗。
- LVEF 持续下降（ > 8 周），或者 3 次以上因心肌病而停止曲妥珠单抗治疗，应永久停止使用曲妥珠单抗。

减量

临床试验中未减量使用过曲妥珠单抗。在可逆的化疗导致的骨髓抑制过程中患者仍可继续使用本品，是否减少或持续使用化疗药剂量需特别指导。

请勿静推或静脉快速注射，药物使用及处理指导见输液准备。

输液准备

溶液配制

应采用正确的无菌操作。每瓶注射用曲妥珠单抗应由同时配送的稀释液稀释，配好的溶液可多次使用，曲妥珠单抗的浓度为 21mg/ml, pH 值约 6.0。配制成的溶液为无色至淡黄色的透明液体。溶液注射前应目测有无颗粒产生和变色点。配制好的溶液超过 28 天应丢弃。

注射用水（非同时配送）也可以用于单剂量输液准备。其它液体不能用于配制溶液。应避免使用配送的稀释液之外的溶剂，除非有禁忌症。对苯甲醇过敏的患者，曲妥珠单抗必须使用无菌注射用水配制。

根据曲妥珠单抗初次负荷量 4mg/kg 或维持量 2mg/kg 计算所需溶液的体积：

$$\text{所需溶液的体积} = \frac{\text{体重 (Kg)} \times \text{剂量 (4mg/Kg 负荷量或 2mg/Kg 维持量)}}{21 \text{ (mg/ml, 配置好溶液的浓度)}}$$

根据曲妥珠单抗初次负荷量 8mg/kg 或之后的每 3 周 6mg/kg 计算所需溶液的体积：

$$\text{所需溶液的体积} = \frac{\text{体重 (Kg)} \times \text{剂量 (8mg/Kg 负荷量或 6mg/Kg 维持量)}}{21 \text{ (mg/ml, 配置好溶液的浓度)}}$$

所需的溶液量从小瓶中吸出后加入 250ml 0.9% 氯化钠输液袋中，不可使用 5% 的葡萄糖液（见配伍禁忌）。输液袋轻轻翻转混匀，防止气泡产生。所有肠外用药均应在使用前肉眼观察有无颗粒产生或变色。一旦输注液配好即应马上使用。如果在无菌条件下稀释的，可在 2-8℃ 冰箱中保存 24 小时。

配伍禁忌

使用聚氯乙烯、聚乙烯或者聚丙烯袋未观察到本品失效。

不能使用 5% 的葡萄糖溶液，因其可使蛋白聚集。

本品不可与其它药混合或稀释。

[不良反应]

以下不良反应会在说明书的其他部分进行更详细的讨论：

- 心肌病[见注意事项]
- 输注反应[见注意事项]
- 化疗引起的中性粒细胞减少症加重
- 肺毒性[见注意事项]

曲妥珠单抗最常见的不良反应是：发热、恶心、呕吐、输注反应、腹泻、感染、咳嗽加重、头痛、乏力、呼吸困难、皮疹、中性粒细胞减少症、贫血和肌痛。需要中断或停止曲妥珠单抗治疗的不良反应包括：充血性心衰、左心室功能明显下降、严重的输注反应和肺毒性。[见用法用量]。

临床试验经验

由于临床研究是在各种不同的情况下进行的，因此一种药物临床研究中的不良反应发生率不能直接和另一种药物临床研究中的不良反应发生率比较；并且临床研究中不良反应的发生率有可能不能反映药物临床实际应用时的不良反应发生率。

乳腺癌辅助治疗

以下数据反映了 3 项随机开放研究中的曲妥珠单抗暴露情况（研究 1、2、3），包括合用 (n= 3355 例)或不用(n= 3308 例)曲妥珠单抗的乳腺癌辅助治疗。

表 1 总结了研究 3 中的相关数据，反映了 1678 例患者的曲妥珠单抗暴露情况；中位治疗时间 51 周，中位输注次数 18 次。在研究 3 所入组的 3386 例患者中：中位年龄 49 岁（范围 21-80 岁），83% 的患者为高加索人，13% 的患者为亚洲人。

表 1 研究 3 中的不良事件，所有等级*

MedDRA (版本 7.1) 不良事件首选术语	曲妥珠单抗治疗1 年组 (n= 1678)	观察组 (n=1708)
<u>心脏</u>		
高血压	64 (4%)	35 (2%)
眩晕	60 (4%)	29 (2%)
射血分数降低	58 (3.5%)	11 (0.6%)
心悸	48 (3%)	12 (0.7%)
心律失常**	40 (3%)	17 (1%)
充血性心力衰竭	30 (2%)	5 (0.3%)
心力衰竭	9 (0.5%)	4 (0.2%)
心脏病	5 (0.3%)	0 (0%)
血管功能异常	4 (0.2%)	0 (0%)
<u>呼吸、胸部、纵隔疾病</u>		
鼻咽炎	135 (8%)	43 (3%)
咳嗽	81 (5%)	34 (2%)
流行性感冒	70 (4%)	9 (0.5%)
呼吸困难	57 (3%)	26 (2%)
上呼吸道感染	46 (3%)	20 (1%)
鼻炎	36 (2%)	6 (0.4%)
咽喉痛	32 (2%)	8 (0.5%)
鼻窦炎	26 (2%)	5 (0.3%)

鼻衄	25 (2%)	1 (0.06%)
肺动脉高压	4 (0.2%)	0 (0%)
间质性肺炎	4 (0.2%)	0 (0%)
<u>胃肠疾病</u>		
腹泻	123 (7%)	16 (1%)
恶心	108 (6%)	19 (1%)
呕吐	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%)
<u>肌肉骨骼与结缔组织病</u>		
关节痛	137 (8%)	98 (6%)
背痛	91 (5%)	58 (3%)
肌痛	63 (4%)	17 (1%)
骨痛	49 (3%)	26 (2%)
肌痉挛	46 (3%)	3 (0.2%)
<u>神经系统疾病</u>		
头痛	162 (10%)	49 (3%)
感觉异常	29 (2%)	11 (0.6%)
<u>皮肤和皮下组织疾病</u>		
皮疹	70 (4%)	10 (0.6%)
甲体异常	43 (2%)	0 (0%)
搔痒	40 (2%)	10 (0.6%)
<u>全身性疾病</u>		
发热	100 (6%)	6 (0.4%)
外周水肿	79 (5%)	37 (2%)
寒战	85 (5%)	0 (0%)
感觉障碍	75 (4.5%)	30 (2%)
流感样症状	40 (2%)	3 (0.2%)
猝死	1 (0.06%)	0 (0%)
<u>感染</u>		
鼻咽炎	135 (8%)	43 (3%)
泌尿道感染	39 (3%)	13 (0.8%)
<u>免疫系统疾病</u>		
超敏反应	10 (0.6%)	1 (0.06%)
自身免疫性甲状腺炎	4 (0.3%)	0 (0%)

*对于每项列出的术语，两组3/4级不良反应的发生率都<1%

**较高水平的分组术语

随机、对照的临床研究 1 和 2 共入组患者 3206 例，其中 1635 例女性患者接受曲妥珠单抗治疗，中位治疗时间 50 周。中位年龄 49 岁（范围 24-80），白种人占 84%，黑人占 78%，西班牙人占 4%，4%为亚洲人。

研究 1 中，试验方案治疗期间和结束后 3 个月内只收集 3-5 级不良事件、治疗相关 2 级不良事件以及 2-5 级呼吸困难。和单独化疗患者相比，曲妥珠单抗+化疗治疗的患者中发生率 $\geq 2\%$ 的 2-5 级非心脏不良反应有：关节痛 (31% vs. 28%)、疲劳(28% vs. 22%)、感染(22% vs. 14%)、脸潮红(17% vs. 15%)、贫血(13% vs. 7%)、呼吸困难(12% vs. 4%)、皮疹/脱屑(11% vs. 7%)、中性粒细胞减少(7% vs. 5%)、头痛(6% vs. 4%)以及失眠(3.7% vs. 1.5%)。其中大部分事件为 2 级。

研究 2 中，只统计了在化疗和/或曲妥珠单抗治疗中，研究者判断与治疗相关的不良反应，包括 NCI-CTC 4-5 级血液系统毒性、3-5 级非血液系统毒性、与紫杉类药物相关的 2-5 级毒性反应（肌痛、关节痛、指甲改变、运动神经病、感觉神经病）和 1-5 级心脏毒性。以下 2-5 级非心脏不良反应，随机接受曲妥珠单抗联合化疗患者的发生率至少高出单独化疗的患者 2%：关节痛（11%vs8.4%）、肌痛（10%vs8%）、指甲改变（9%vs7%）和呼吸困难（2.5%vs0.1%）。这些不良反应大部分为 2 级。

转移性乳腺癌

以下数据反映了曲妥珠单抗在一项随机、开放研究（研究 4，单独化疗（234 例）或曲妥珠单抗联合化疗（235 例）用于转移性乳腺癌治疗），以及一项转移性乳腺癌单组研究（研究 5，n=222）中的暴露情况。表 2 数据基于研究 4 和 5。

研究 4 中的 464 例患者，平均年龄 52 岁（25-77 岁）。89%为白种人，5%为黑人，1%为亚洲人，5%为其他人种/民族。所有患者曲妥珠单抗的初始剂量为 4mg/kg，之后为 2mg/kg，每周 1 次。曲妥珠单抗治疗时间超过 6 个月或 12 个月的患者的比例分别为 58% 和 9%。

曲妥珠单抗单药治疗临床研究中的 352 例患者（研究 5 中有 213 例患者），平均年龄为 50 岁（28-86 岁），全部为乳腺癌患者，86%为白种人，3%为黑人，3%为亚洲人，8%为其他人种/民族。大部分患者曲妥珠单抗的初始剂量为 4mg/kg，之后为 2mg/kg，每周 1 次。曲妥珠单抗治疗时间超过 6 个月或 12 个月的患者的比例分别为 31%和 16%。

表 2 非对照研究中≥5%的患者发生的不良事件或者对照研究中曲妥珠单抗治疗组发生率增
加的不良事件发生率（研究 4 和 5）（患者百分比）

	曲妥珠单抗 单药治疗* n=352	曲妥珠单抗+ 紫杉醇 n=91	紫杉醇 单独治疗 n=95	曲妥珠单抗+ AC** n=143	AC 单独治疗 n=135
<u>全身系统</u>					
疼痛	47	61	62	57	42
乏力	42	62	57	54	55
发热	36	49	23	56	34
寒战	32	41	4	35	11
头痛	26	36	28	44	31
腹痛	22	34	22	23	18
后背痛	22	34	30	27	15
感染	20	47	27	47	31
流感样症状	10	12	5	12	6
意外损伤	6	13	3	9	4
过敏反应	3	8	2	4	2
<u>心血管系统</u>					
心动过速	5	12	4	10	5
充血性心力衰竭	7	11	1	28	7
<u>消化系统</u>					
恶心	33	51	9	76	77
腹泻	25	45	29	45	26
呕吐	23	37	28	53	49
恶心和呕吐	8	14	11	18	9
食欲减退	14	24	16	31	26
<u>造血和淋巴系统</u>					
贫血	4	14	9	36	26
白细胞减少症	3	24	17	52	34
<u>代谢系统</u>					
周围性水肿	10	22	20	20	17
水肿	8	10	8	11	5
<u>肌肉骨骼系统</u>					
骨痛	7	24	18	7	7
关节痛	6	37	21	8	9
<u>神经系统</u>					
失眠	14	25	13	29	15
眩晕	13	22	24	24	18
感觉异常	9	48	39	17	11
抑郁	6	12	13	20	12
周围神经炎	2	23	16	2	2
神经病	1	13	5	4	4
<u>呼吸系统</u>					
咳嗽加剧	26	41	22	43	29
呼吸困难	22	27	26	42	25
鼻炎	14	22	5	22	16
咽炎	12	22	14	30	18
鼻窦炎	9	21	7	13	6
<u>皮肤系统</u>					

皮疹	18	38	18	27	17
单纯疱疹	2	12	3	7	9
痤疮	2	11	3	3	<1
泌尿系统					
尿道感染	5	18	14	13	7

*曲妥珠单抗单药的数据来自 4 项研究，包括入组 213 例患者的研究 5。

** AC=蒽环类药物 (阿霉素或表阿霉素)和环磷酰胺

下文各小节提供了在乳腺癌辅助治疗临床试验、转移性乳腺癌临床试验或上市后观察到的不良反应方面的其它详情。

心肌病

乳腺癌辅助治疗临床试验中，连续监测心功能(LVEF)。在研究 3 中，中位随访时间为 12.6 个月（观察组 12.4 个月，曲妥珠单抗治疗 1 年组 12.6 个月）；在研究 1 和 2 中，AC-T 组中位随访时间分别为 23 个月和 24 个月。在研究 1 和 2 中，6% 的患者在 AC 方案化疗后因出现心功能不全 (AC 方案化疗结束时 LVEF < 50% 或相对基线值降低 ≥ 15 %)而没有开始曲妥珠单抗治疗。在研究 1 和 2 中，曲妥珠单抗治疗开始后，曲妥珠单抗+ 紫杉醇组的剂量限制性心功能不全发生率高于紫杉醇单药组，在研究 3 中，曲妥珠单抗单药治疗时剂量限制性心功能不全发生率高于安慰剂组（见表 3，图 1、图 2）。

表 3 研究 1、2 和研究 3 中心功能不全（检测指标 LVEF）的患者比例

标准	研究1和2		研究 3	
	AC-TH (n=1606)	AC-T (n=1488)	曲妥珠单抗 (n=1678)	观察 (n=1708)
基线后 LVEF <50%	22.8%(366)	9.1%(136)	8.6%(144)	2.7%(46)
<50% 且相对基线降低 ≥10%	18.3%(294)	5.4%(81)	7.0%(118)	2.0%(35)
<50% 且相对基线降低 ≥16%	11.7%(188)	2.2%(33)	3.8%(64)	1.2%(20)
LVEF 相对基线绝对降低值 ≥10%且<20%	33.4%(536)	18.3%(272)	22.4%(376)	11.9%(204)
LVEF 绝对降低值 ≥20%	9.2%(148)	2.4%(36)	3.5%(59)	1.2%(21)

图 1 研究 1 和 2: 首次出现 LVEF 较基线下降 $\geq 10\%$ 并且绝对值低于 50%的累积发生率, 死亡为竞争性风险事件

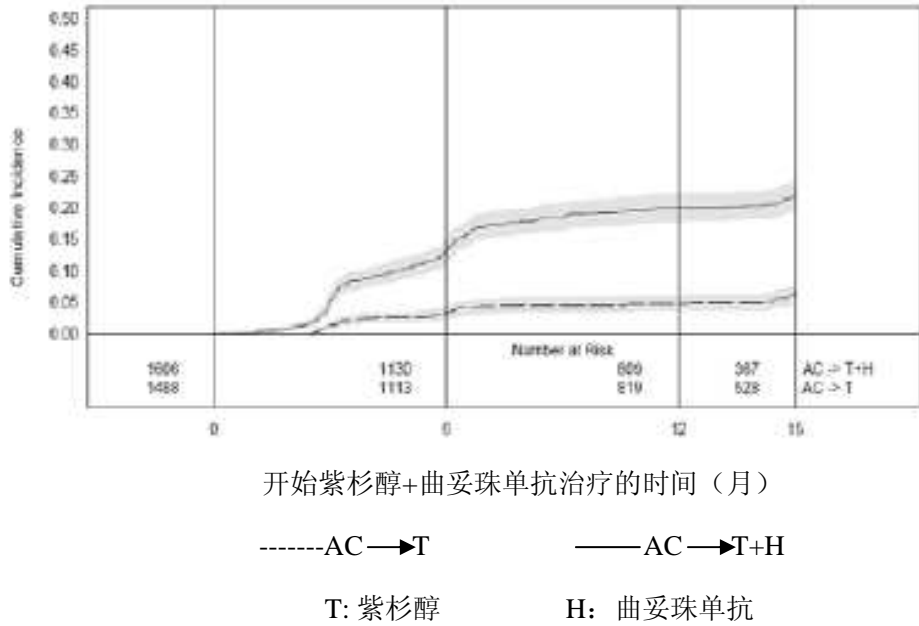
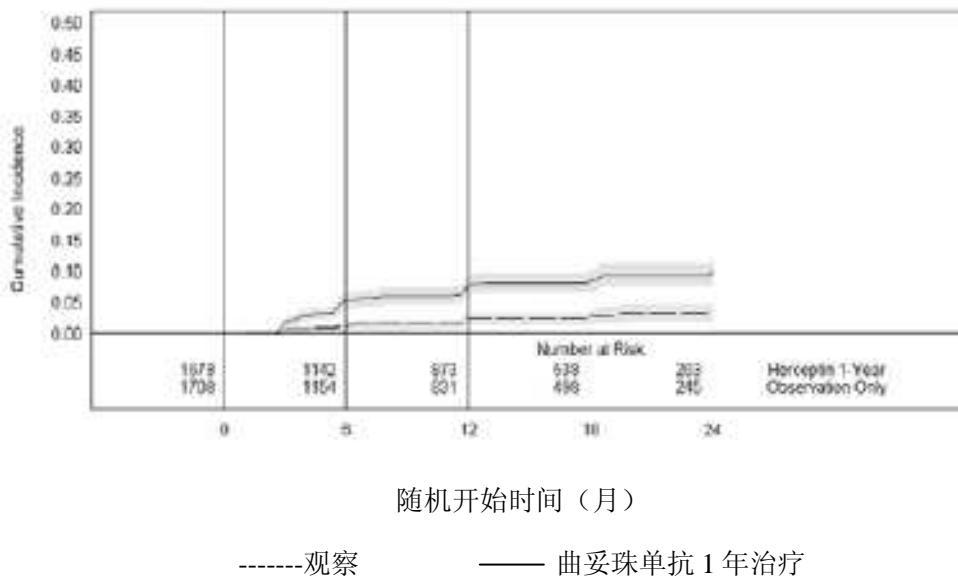


图 2 研究 3: 首次出现 LVEF 较基线下降 $\geq 10\%$ 并且绝对值低于 50%的累积发生率, 死亡为竞争性风险事件



时间 0 表示随机分组时的日期。

在转移性乳腺癌临床试验中, 对于治疗时出现的充血性心衰, 使用纽约心脏病协会分级系统(分为 I-IV 级, 其中 IV 级表示心衰最为严重)进行心衰严重度分级(见表 5)。在转移性乳腺癌试验中, 曲妥珠单抗合并蒽环类抗生素治疗的患者的心功能不全发生率最高。

输注反应

在临床研究中，第一次输注曲妥珠单抗时，大约 40% 的患者出现一些输注反应，最常见的是寒战和发热。可以使用对乙酰氨基酚、苯海拉明和哌替啶治疗（可减慢或不减慢曲妥珠单抗的输注速率）治疗；少于 1% 的患者由于输注反应而永久停止曲妥珠单抗的治疗。其它的输注反应症状包括恶心、呕吐、疼痛（一些在肿瘤的部位）、严重的寒战、头痛、眩晕、呼吸困难、低血压、血压升高、皮疹和乏力。曲妥珠单抗单药或联合化疗治疗的患者，在第二次或后续输注时分别有 21% 或 35% 发生输注反应，严重者分别为 1.4% 或 9%。曲妥珠单抗上市后，报告了严重输注反应，包括超敏反应、过敏反应和血管性水肿。

贫血

随机对照的临床研究中，贫血的总体发生率（30% vs 21% [研究 3]）、NCI-CTC 2-5 级贫血的总体发生率（12.5% vs 6.6% [研究 1]），和需要输血的贫血总体发生率（0.1% vs 0 [研究 2]），曲妥珠单抗联合化疗的患者高于单独化疗的患者。曲妥珠单抗单药（研究 5 中）治疗后，NCI-CTC 3 级贫血发生率 < 1%。

中性粒细胞减少症

乳腺癌辅助治疗的随机对照临床研究中，NCI-CTC 4-5 级中性粒细胞减少症的发生率（2% vs 0.7% [研究 2]）和 2-5 级中性粒细胞减少症的发生率（7.1% vs 4.5% [研究 1]），曲妥珠单抗联合化疗组高于单独化疗的患者。转移性乳腺癌的随机对照临床研究中，NCI-CTC 3/4 级中性粒细胞减少症的发生率（32% vs 22%）和发热性中性粒细胞减少症的发生率（23% vs 17%），曲妥珠单抗联合化疗的患者也高于单独化疗的患者。

肝脏和肾脏毒性

曲妥珠单抗单药治疗转移癌患者时，有 12% 患者会出现 WHO III 或 IV 级肝脏毒性，该毒性与其中 60% 患者的肝脏疾病恶化有关。

与紫杉醇单药治疗患者相比，使用曲妥珠单抗联合紫杉醇治疗的患者发生用 WHO III 或 IV 级肝毒性的频率更低（7% vs 15%）。并没有观察到 WHO III 或 IV 级肾脏毒性的发生。

感染

曲妥珠单抗联合化疗的患者，感染的总体发生率（46% vs 30% [研究 4]）、NCI-CTC 2-5 级

感染的总体发生率（22%vs 14%[研究 1]）和 3-5 级感染/发热性中性粒细胞减少症的总体发生率（3.3%vs 1.4%[研究 2]），高于单独化疗的患者。辅助治疗中感染发生的最常见部位有：上呼吸道、皮肤和尿道。

治疗转移性乳腺癌的随机对照临床研究中，曲妥珠单抗联合骨髓抑制的化疗药物组患者报告的发热性中性粒细胞减少症的发生率高于（23%vs 17%）单独化疗的患者。

肺毒性

乳腺癌辅助治疗

乳腺癌辅助治疗的女性患者中，NCI-CTC 2-5 级肺部毒性的发生率（14%vs 5%[研究 1]），NCI-CTC 3-5 级肺部毒性和自发报道的 2 级呼吸困难发生率（3.4%vs 1%[研究 2]），曲妥珠单抗联合化疗的患者高于单独化疗的患者。曲妥珠单抗联合化疗和单独化疗的患者最常见的肺部毒性为呼吸困难（NCI-CTC 2-5 级：12%vs 4%[研究 1]；NCI-CTC 2-5 级：2.5%vs 0.1%[研究 2]）。

肺炎/肺浸润的发生率，曲妥珠单抗治疗的患者为 0.7%，单独化疗的患者为 0.3%。曲妥珠单抗治疗的患者中，3 例发生致死性呼吸衰竭，其中 1 例表现为多脏器功能衰竭综合征。单独化疗的患者中，1 例发生致死性呼吸衰竭。

转移性乳腺癌

接受曲妥珠单抗治疗的转移性乳腺癌女性患者肺部毒性的发生率也有增加。肺部的不良事件作为输注反应的一部分在上市后有报道。肺不良事件包括：支气管痉挛、低氧血症、呼吸困难、肺浸润、胸腔积液、非心源性肺水肿和急性呼吸窘迫综合征。具体描述见**注意事项**。

血栓/栓塞

在三项随机对照的临床研究中，两项研究发现，曲妥珠单抗联合化疗患者血栓形成的发生率高于单独化疗的患者（3.0%vs 1.3%[研究 1]和 2.1%vs 0%[研究 4]）。

腹泻

乳腺癌辅助治疗的女性患者，NCI-CTC 2-5 级腹泻发生率（6.2%vs 4.8%[研究 1]）、NCI-CTC 3-5 级腹泻发生率（1.6%vs 0%[研究 2]）、NCI-CTC 1-4 级腹泻发生率（7%vs 1%[研究 3]），曲妥珠单抗联合化疗的患者高于单独化疗的患者。接受曲妥珠单抗单药治疗的转

转移性乳腺癌患者腹泻发生率为 25%。接受曲妥珠单抗联合化疗治疗的转移性乳腺癌患者腹泻的发生率增加。

肾病

上市后，经病理证实有肾小球病变的肾病综合征鲜有报告。肾病发生的时间在曲妥珠单抗治疗开始 4 个月到大约 18 个月间。肾脏的病理表现有：膜性肾小球肾炎、局灶性肾小球硬化、纤维样肾小球肾炎。肾病的并发症有容量负荷过重和充血性心力衰竭。

免疫原性

对于所有治疗用蛋白质，都有发生免疫原性的可能。在 903 例接受曲妥珠单抗治疗的转移性乳腺癌女性患者中，有 1 例患者通过酶链免疫吸附法（ELISA）被检测出曲妥珠单抗人抗人抗体（HAHA），这例患者未出现过敏症状。采用乳腺癌辅助治疗研究中未收集 HAHA 评估样本。

抗体生成发生率高度依赖于检测方法的灵敏性和特异性。另外，试验中检测到的抗体阳性率（包括中和抗体）还会受到其它因素影响，包括分析方法、样本的处理、样本的收集时间、伴随的药物治疗和其它的合并疾病。由于这些原因，比较曲妥珠单抗抗体的阳性率和其它产品抗体的阳性率可能会使人误解。

上市后经验

曲妥珠单抗批准上市后，报告了以下不良反应。由于这些不良反应是在大小不等的人群中报告的，因此无法准确估计其发生率或确定与曲妥珠单抗治疗之间的因果关联。

- 输注反应[见注意事项]
- 羊水过少[见注意事项]
- 肾小球病

[禁忌]

禁用于已知对曲妥珠单抗过敏或者对任何本品其它组分过敏的患者。

[注意事项]

心肌病

曲妥珠单抗可引起左心室功能不全、心律失常、高血压、症状性心衰、心肌病、和心源性

死亡，也可引起症状性左心室射血分数(LVEF)降低。

同未接受曲妥珠单抗的患者相比，接受曲妥珠单抗单药或联合用药的患者的症状性心功能不全发生率要高出 4-6 倍。曲妥珠单抗与蒽环类抗生素联用时症状性心功能不全绝对发生率最高。

LVEF 相对治疗前绝对降低 $\geq 16\%$ 或者 LVEF 低于当地医疗机构的该参数正常值范围且相对治疗前绝对降低 $\geq 10\%$ 时，应停止曲妥珠单抗治疗[见用法用量]。没有对发生曲妥珠单抗诱导的左心室功能不全的患者持续使用或停药后恢复曲妥珠单抗治疗的安全性进行研究。

心功能监测

给予首剂曲妥珠单抗之前，应充分评估患者心功能，包括病史、体格检查、以及通过超声心动图或 MUGA（放射性心血管造影）扫描检查测定 LVEF 值。在临床试验中，按下述时间安排进行心功能监测：

- 开始曲妥珠单抗治疗前测量 LVEF 基线值；
- 曲妥珠单抗治疗期间每 3 个月进行一次 LVEF 测量，且在治疗结束时进行一次；
- 曲妥珠单抗治疗结束后至少两年内每 6 个月进行一次 LVEF 测量
- 曲妥珠单抗因严重左心室功能不全停药后，每 4 周进行一次 LVEF 测量[见用法用量]。

在研究 1 中，16%（136/844）的患者由于心功能不全或严重的 LVEF（左室射血分数）下降的临床证据而中断曲妥珠单抗治疗。

在研究 3 中，有 2.6%（44/1678 例）的患者因心脏毒性停止使用曲妥珠单抗。

在 32 位接受辅助化疗出现 CHF 的患者中（研究 1、2），1 位患者死于心肌病，所有其他患者在后来的随访中接受了心脏药物治疗。生存病人继续药物治疗，约半数在末次随访时 LVEF 恢复正常（定义为 $\geq 50\%$ ）。曲妥珠单抗诱导的左室功能不全的患者继续或恢复曲妥珠单抗治疗的安全性还未被研究。

表 4 乳腺癌的曲妥珠单抗辅助治疗研究中充血性心衰的发生率

研究	不良事件	发生率	
		曲妥珠单抗组	对照组
1 & 2	充血性心衰*	2% (32/1677)	0.4% (7/1600)
3	充血性心衰	2% (30/1678)	0.3% (5/1708)

*包括1例患者发生致命性心肌病

表 5 转移性乳腺癌研究中心功能不全*发生率

研究	不良事件	发生率			
		纽约心脏病分级I-IV级		纽约心脏病分级III-IV级	
		曲妥珠单抗组	对照组	曲妥珠单抗组	对照组
4 (AC)	心功能不全	28%	7%	19%	3%
4 (紫杉醇)	心功能不全	11%	1%	4%	1%
5	心功能不全**	7%	N/A	5%	N/A

*充血性心衰或无症状性 LVEF 显著降低；

**其中有 1 例患者发生致命性心肌病；

输注反应

输注反应包括一系列症状，表现为发热、寒战，偶尔会有恶心、呕吐、疼痛（某些病例在肿瘤部位）、头疼、晕眩、呼吸困难、低血压、皮疹和衰弱（见不良反应）。

在上市后报道中，有严重的和致命的输注反应报道。严重的反应包括支气管痉挛、过敏反应、血管性水肿、缺氧和严重的低血压，通常发生在刚开始输注过程中或之后。但是，发作和临床过程变化很大，包括渐进性恶化、最初改善而后恶化、或延迟的输注后事件并且临床迅速恶化。死亡病例发生在严重的输注反应后几小时甚至几天内。

所有发生呼吸困难或临床严重低血压的患者，曲妥珠单抗输注应该中断，同时给予药物治疗。药物包括肾上腺素、皮质类固醇激素、苯海拉明、支气管扩张剂和氧气。应该评估和谨慎地监测患者直到症状和体征完全缓解。所有发生严重输注反应的患者应考虑永久停药。

目前没有关于鉴别在经历了严重的输注反应后还可以再次安全地接受曲妥珠单抗治疗的最合适方法的资料。在再次接受曲妥珠单抗治疗之前，经历了严重输注反应的患者预防性应用抗组胺药和/或糖皮质激素。一些患者能耐受再次曲妥珠单抗治疗，而另一些患者尽管应用了预防性用药但还是发生了严重的反应。

化疗诱导的中性粒细胞减少症加重

在曲妥珠单抗联合化疗治疗转移性乳腺癌的随机、对照临床研究中，联合骨髓抑制化疗药物治疗组中 NCIC CTG3-4 级中性粒细胞减少症和发热性中性粒细胞减少症的发生率比单纯化疗组高。败血症死亡的发生率并没有显著提高（参见不良反应）。

肺毒性

曲妥珠单抗的应用可以导致严重、致命的肺毒性。肺毒性包括呼吸困难、肺炎、肺浸润、胸水、非心源性肺水肿、肺功能不全和缺氧、急性呼吸窘迫综合征和肺纤维化。这些不良反应可因输注反应而发生（见注意事项）。肺部疾病伴有症状或肿瘤累及肺脏出现静息时呼吸困难的患者可能出现更严重的毒性。

HER2 检测

检测 HER2 蛋白过度表达是筛选适合接受曲妥珠单抗治疗的患者所必须的，因为只有 HER2 过度表达的患者是被证明能从治疗中受益的。HER2 过度表达和 HER2 基因扩增的检测应该由被认证精通此项特殊技术的实验室完成。不正确的操作，包括使用未达最佳固定标准的组织、没有应用特定试剂、背离特定技术指南和没有包括合适的实验对照，可能会导致不可靠的结果。

一些经核准的商业检测可有助于接受曲妥珠单抗治疗患者的选择。这些方法包括 HercepTest™、Pathway®HER-2/neu（IHC 检测）、PathVysion® 和 HER2FISH pharmDx™（FISH 检测）。使用者应该查询特殊试剂盒包装中的说明，了解有关每一检测的验证和操作方法。

检验精确性（特别是 IHC 方法）的限制、检测结果和曲妥珠单抗靶点过度表达的直接关系（FISH 方法）的限制，使得仅依赖一个方法排除曲妥珠单抗治疗的潜在受益不可取。FISH 阴性结果不能排除 HER2 过度表达和从曲妥珠单抗治疗中潜在受益的可能。转移性乳腺癌（研究 4）治疗中 IHC 和 FISH 检测与治疗结果的关系见表 9。乳腺癌辅助治疗中 IHC 和 FISH 检测与治疗结果的关系见表 7。

HER2 蛋白过度表达的检测方法

可通过 IHC 方法检测 HER2 蛋白来确定 HER2 蛋白是否过度表达。做为被批准的 IHC 检测方法，HercepTest®使用独立于曲妥珠单抗临床研究的转移性乳腺癌妇女的肿瘤标本，经评估与 CTA（临床研究检测）效果一致。数据见 HercepTest®说明书。

HER2 基因扩增的检测方法

HER2 蛋白高表达和基因扩增高度相关，因此应用 FISH 检测基因扩增可筛选适合曲妥珠单抗治疗的患者。一项经批准的进行这一检测的方法——PathVysion®，对转移性乳腺癌临床

研究中（研究 4 和 5）收集的患者筛选中获得的 CTA 2+或 3+的肿瘤标本进行了探索性、回顾性的评估。数据见 PathVysion[®]的说明书。

[孕妇及哺乳期妇女用药]

致畸作用：D 级

孕妇

妊娠期间孕妇应避免使用曲妥珠单抗，只有在对母体的潜在获益远大于对胎儿的潜在危险时才可使用曲妥珠单抗治疗。

曲妥珠单抗上市后，报告了妊娠妇女使用曲妥珠单抗单药或联合化疗治疗时发生羊水过少。这些妇女患者中，有一半患者停用曲妥珠单抗后羊水指数升高。有 1 例患者在羊水指数改善后恢复曲妥珠单抗治疗时，羊水过少复发。

对于妊娠期间使用曲妥珠单抗治疗的妇女，应监测是否发生羊水过少。如果发生羊水过少，则应在合适的孕龄按照社区卫生标准进行胎儿试验。静脉补液有助于改善其它化疗药物治疗后发生的羊水过少，但静脉补液对曲妥珠单抗治疗时发生的羊水过少的疗效尚不肯定。

生殖研究在 *Cynomolgus* 猴子中进行，当剂量给至人每周维持剂量（2mg/kg）的 25 倍时，未见对胎儿有害。然而，HER2 蛋白在很多胚胎组织包括心脏和神经组织中高表达；在缺乏 HER2 的怀孕小鼠中发生怀孕早期胚胎死亡。在猴子中，妊娠早期（孕龄 20-50 天）和晚期（孕龄 120-150 天）观察到曲妥珠单抗胎盘转移。

目前还不知道孕妇使用曲妥珠单抗治疗是否对生育能力或者对胎儿有损害。动物生殖研究结果显示没有证据表明曲妥珠单抗对生殖能力或者胎儿有损害。

哺乳期妇女

尚不清楚曲妥珠单抗是否能分泌到人乳汁中，但人 IgG 可分泌到人乳汁中。已发表的相关资料表明：乳汁中的抗体不能大量进入到新生儿或胎儿体循环中。

对哺乳期短尾猴给予 12.5 倍人类周剂量（2 mg/kg）的曲妥珠单抗后，母短尾猴乳汁曲妥珠单抗阳性。血清曲妥珠单抗阳性的猴仔在出生后 3 个月内的生长发育过程中没有发生任何不良反应；但是，动物乳汁中曲妥珠单抗水平并不能准确反映人乳汁中的曲妥珠单抗水平。

由于，许多药物能分泌到人乳汁且曲妥珠单抗有可能导致哺乳期婴儿发生严重不良反应，因此，应根据曲妥珠单抗的半衰期和对母体的重要性两方面来决定是否停止哺乳或停止曲

妥珠单抗治疗。

致癌作用、突变、对生育的损害

未检测曲妥珠单抗的致癌潜能。

在标准 Ames 细菌和人外周血淋巴细胞致突变试验中，曲妥珠单抗浓度达到 5000 μ g/mL 时，未观察到致突变反应。在体内微核试验中，快速静脉注射达到 118mg/kg 的曲妥珠单抗后，未有观察到小鼠骨髓细胞染色体损害的证据。

生育研究在雌性猕猴体内完成，曲妥珠单抗每周给药剂量高达人类维持剂量 2mg/kg 的 25 倍，未发现生育受损。曲妥珠单抗对男性生育能力的影响未进行研究。

[儿童用药]

小于 18 岁患者使用本品的安全性和疗效尚未确立。

[老年用药]

已有 377 例年龄在 65 岁以上的老年患者使用了曲妥珠单抗治疗（其中，乳腺癌辅助治疗的有 244 例，转移性乳腺癌的有 133 例）。在接受了转移性乳腺癌治疗[研究 4 和 5]或辅助治疗[研究 1 和 2]的患者中，老年患者心功能不全发生的危险性均高于年轻患者。由于曲妥珠单抗作为乳腺癌辅助治疗的 3 项临床研究的设计不同和数据收集的局限性，除心功能不全外，不能判断老年患者中曲妥珠单抗的毒性是否不同于年轻患者。已报道的临床经验也不能充分地说明，在转移性乳腺癌治疗和乳腺癌辅助治疗中，老年患者曲妥珠单抗的疗效改善（总缓解率，疾病进展时间，总生存期，无疾病生存期）是否不同于所观察的年龄小于 65 岁的患者。

[药物相互作用]

在临床研究中，曲妥珠单抗与紫杉醇联用时，曲妥珠单抗血清浓度相对基线升高 1.5 倍。

在药物相互作用研究中，与曲妥珠单抗联用时，多西紫杉醇和紫杉醇的药代动力学没有发生改变。

[药物过量]

人体临床试验中未使用过过量曲妥珠单抗。未尝试用过单剂量 $>8\text{ mg/kg}$ 。

[临床试验]

乳腺癌辅助治疗

通过对 2 项随机、开放总共包括 3752 名患者的临床试验[研究 1 和 2]的合并分析，对曲妥珠单抗联合化疗辅助治疗 HER2 过度表达的乳腺癌患者的疗效和安全性进行了研究；此外，还在一项共入组 3386 例患者的随机、开放临床研究（研究 3）中对曲妥珠单抗辅助治疗的疗效和安全性进行了研究。

临床研究 1 和 2 中，乳腺肿瘤标本必须表现出 HER2 过度表达（IHC 检测示 3+）或基因扩增（FISH 检测为阳性）。HER2 检查在随机分组前由中心试验室确认（研究 2）或被要求在参考实验室完成（研究 1）。有症状的、有异常心电图、放射学或左室射血分数表现的活动性心脏病史患者或不能控制的高血压（舒张压 $>100\text{mmHg}$ 或收缩压 $>200\text{mmHg}$ ）患者不能入组。

患者随机（1：1）接受阿霉素和环磷酰胺后序贯紫杉醇（AC \rightarrow 紫杉醇）或紫杉醇加曲妥珠单抗（AC \rightarrow 紫杉醇+曲妥珠单抗）治疗。在 2 个试验中，患者接受了 4 个 21 天疗程的阿霉素 60 mg/m^2 加环磷酰胺 600 mg/m^2 的治疗。在研究 1 中，紫杉醇每周（ 80 mg/m^2 ）或每 3 周（ 175 mg/m^2 ）给药一次，为期 12 周；在研究 2 中，紫杉醇按每周方案给药。曲妥珠单抗以 4mg/kg 的负荷剂量在紫杉醇起始治疗当日给药，之后每周以 2mg/kg 的维持剂量给药，连续 52 周。出现充血性心力衰竭或持续性/复发性左室射血分数下降时，应永久性中止曲妥珠单抗的治疗（参见用法用量）。如果给予放射治疗，一般应在完成化疗后开始。ER 阳性和/或 PR 阳性的患者可接受激素治疗。联合疗效分析的主要终点是无病生存时间（DFS），定义为从随机分组到出现复发、对侧乳腺癌、第二原发肿瘤或死亡的时间。

总共有 3752 位患者进行了有效性分析。数据来自于研究 1 的两组和研究 2 三个研究组中的两组。这些患者平均年龄为 49 岁（范围 22—80 岁， $6\%>65$ 岁）， 84% 为白种人、 7% 为黑人、 4% 为西班牙人和 4% 亚洲/太平洋岛屿居民。疾病特征包括 90% 组织学浸润性导管癌、 38% 为 T1、 91% 淋巴结受累、 27% 中度和 66% 高度分级肿瘤， 53% ER 阳性和/或 PR 阳性肿瘤。 53% 的患者在随机分组时接受每周一次的紫杉醇治疗，其余患者接受每三周一次的紫杉醇治疗计划。

在研究 3 中：乳腺癌标本经中心实验室检测需显示 HER2 基因过表达（IHC 3+）或扩增

(FISH)。淋巴结阴性患者的乳腺癌分期必须处于 \geq T1c 期才能入选。充血性心衰或 LVEF $<55\%$ 、顽固性心律失常、需药物治疗的心绞痛、临床显著的心瓣膜病、ECG 显示透壁性心梗，高血压控制不佳(收缩压 > 180 mm Hg 或舒张压 > 100 mm Hg)等这些患者不适合参与此研究。

该研究中，完成根治手术且至少接受了 4 个周期化疗的患者按 1:1 比例随机分组；不再接受其他治疗($n = 1693$)或接受 1 年的曲妥珠单抗治疗($n = 1693$)。接受乳腺癌局部病灶切除术的患者也已结束了放疗。ER 阳性和/或 PgR 阳性乳腺癌患者在研究者的指导下接受激素辅助治疗。曲妥珠单抗给药方案为：8 mg/kg 初始负荷量后接着每 3 周 6 mg/kg 维持量，总疗程 52 周。主要研究终点与研究 1 和研究 2 相同，为无病生存时间。

该研究两治疗组的 3386 例随机入组患者中：中位年龄 49 岁（范围：21-80 岁），83% 的患者为高加索人，13% 的患者为亚洲人。这些患者的乳腺癌特点：94% 的患者为浸润性导管癌，50% 的患者 ER 阳性和/或 PgR 阳性，57% 的患者淋巴结阳性，32% 的患者淋巴结阴性，11% 的患者因既往接受了新辅助化疗而无法确定淋巴结状态。96% (1055/1098 例)的淋巴结阴性患者存在高危因素：在这 1098 例淋巴结阴性患者中，有 49% (543 例)的患者 ER 阴性且 PgR 阴性，47% (512)的患者 ER 阳性和/或 PgR 阳性且至少存在一个下述高危因素：肿瘤直径大于 2 cm、病理分级 2-3 级、或年龄 < 35 岁。随机分组前，有 94% 的患者已接受含蒽环类抗生素的化疗。

研究 1 和研究 2 DFS 合并分析结果（见图 3）以及研究 1 和 2 与研究 3 的 DFS 分析结果见表 6。在研究 1 和 2 中，下述各亚组患者人数少，无法确定这些亚组患者的疗效是否与总人群有差异：即无淋巴结转移亚组患者、肿瘤病理分级低亚组患者、特殊种族/人种（黑人、西班牙人、亚洲/太平洋岛屿）亚组患者。在研究 3 中，下述各亚组患者人数少，无法确定这些亚组患者的疗效是否与总人群有差异：即肿瘤病理分级低亚组患者、特殊种族/人种（黑人、西班牙人、亚洲/太平洋岛屿）亚组患者，或年龄大于 65 岁亚组患者。

表 6 乳腺癌曲妥珠单抗辅助治疗后的疗效结果（研究 1 + 2，研究 3）

	研究 1 + 2		研究 3	
	AC→ 曲妥珠单抗+紫杉醇 (n=1872)	AC→ 紫杉醇 (n=1880)	化疗→ 曲妥珠单抗 (n=1693)	化疗→ 观察 (n=1693)
主要终点				
DFS 事件	133	261	127	219
风险比(95% CI)	0.48 ^a (0.39, 0.59)		0.54 (0.44, 0.67)	
P 值	< 0.0001 ^b		< 0.0001 ^c	
次要终点				
死亡	62	92	31	40
风险比95% CI	0.67		0.75	
P 值	NS ^d		NS ^d	

CI=置信区间

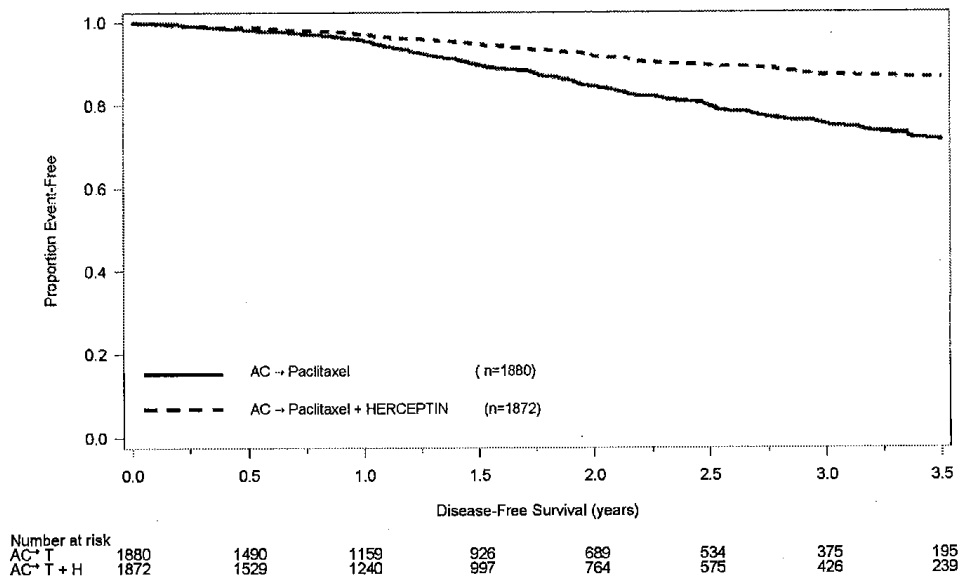
^a Cox 回归评估风险比, 按照临床试验、计划紫杉醇方案、阳性淋巴结数量、激素受体情况进行分层。

^b 分层对数秩和检验。

^c 对数秩和检验。

^d NS=无显著差异。

图 3 ITT 人群的无病生存持续时间
乳腺癌辅助治疗患者（研究 1 和 2）



在研究 2 和 3（中心实验室检查数据可得）的患者中，探索性分析了 HER2 过表达或基因扩增对 DFS 的影响。分析结果见表 7。研究 2 中：仅 IHC 3+/FISH+亚组事件较多，占有数据患者人数的 81%。由于其它亚组事件较少，无法就疗效作出确切结论。在研究 3 中：有足

够事件可以证明：IHC 3+/FISH 未知和 FISH +/IHC 未知对 DFS 有显著影响。

表 7 研究 2 和 3 中 HER2 过表达/基因扩增对疗效结果的影响

HER2 检测结果*	研究 2		研究 3	
	患者人数	DFS 风险比 (95% CI)	患者人数 / DFS 风险比 (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 未知	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 ^	0.53 (0.20, 1.42)
IHC 未知 / FISH (+)	----	----	724	0.59 (0.38, 0.93)

*在中心实验室中，HercepTest 检测 IHC，Path Vysion 检测 FISH

^研究 3 种所有此类检测的结果是 IHC2+

研究 3 中包括来自中国的 122 例患者（观察组 54 例和曲妥珠单抗 1 年治疗组 68 例）。122 例中国患者平均年龄 46 岁（26-67 岁）。绝大多数患者（92%）原发肿瘤病理类型为浸润性导管癌。50%的患者为淋巴结阳性，淋巴结阴性患者占 40%，还有 10%的患者由于接受了新辅助化疗而无法评估淋巴结状况。雌激素受体阳性患者占 41%。91%的患者辅助治疗中接受过蒽环类药物，26%的患者接受了蒽环类联合紫杉类药物辅助治疗。在研究 3 进行 DFS 分析时，中国患者中观察组和曲妥珠单抗 1 年治疗组的 2 年无病生存率分别为 81.4% 和 92.9%，曲妥珠单抗 1 年治疗降低患者疾病复发转移或死亡风险 (HR 0.29, 95% CI 0.08-1.08, p=0.0489)。中国患者接受曲妥珠单抗辅助治疗后的临床获益趋势与研究 3 总体疗效一致。见表 8。

表 8 研究 3 中，中国患者亚组治疗效果

	中国患者（研究 3）	
	化疗→曲妥珠单抗 (n = 68)	化疗→观察 (n = 54)
主要终点		
DFS 事件数	3	8
风险比(95% CI)	0.29 (0.08, 1.08)	
p 值	0.0489 ^a	
次要终点		
OS事件数	1	3
风险比95% CI	0.30	
p 值	NS ^b	

^a 对数秩和检验。

^b NS=无显著差异。

转移性乳腺癌

在一项随机对照、联合化疗的临床试验(研究 4, n=469)和一项开放的单药临床试验（研究 5, n=222）中，对曲妥珠单抗联合化疗应用于转移性乳腺癌的安全性和有效性进行了研究。2 个试验均针对 HER2 蛋白过度表达的转移性乳腺癌患者。中心实验室免疫组化评估肿瘤组织 2 或 3 级过度表达 HER2 蛋白（分为 0—3 级）的患者符合入组条件。

转移性乳腺癌的一线治疗（研究 4）

研究 4 为一项随机、开放的多中心临床试验，在 469 位未接受化疗的转移性乳腺癌妇女中进行。肿瘤标本经 IHC 检测（临床试验检测，CTA），按 0、1+、2+、3+评分，3+表示最强阳性。只有 2+或 3+阳性的肿瘤符合条件（大约占筛查者 33%）。患者随机接受单一化疗或联合曲妥珠单抗治疗。曲妥珠单抗给予首剂负荷剂量 4 mg/kg 静脉输注，之后每周 2 mg/kg 维持剂量治疗。对于在辅助治疗中曾接受蒽环类药物治疗的患者，化疗采用紫杉醇（175mg/m²，静脉输注至少 3 小时，21 天为 1 疗程，至少 6 个疗程）；其他患者化疗采用蒽环类药物加环磷酰胺（AC：阿霉素 60 mg/m² 或表阿霉素 75mg/m²+ 环磷酰胺 600 mg/m²，21 天为 1 疗程，6 个疗程）。在此研究中，65%随机分组接受单一化疗的患者在疾病进展时接受曲妥珠单抗治疗，作为独立的扩展研究一部分。

根据独立评估委员会的结论，与仅接受化疗的患者相比，随机接受曲妥珠单抗和化疗的患者中位疾病进展时间显著延长，总有效率（ORR）提高，中位缓解持续时间延长。随机接受曲妥珠单抗和化疗的患者中位生存期亦较长（见表 9）。这些治疗效果既见于接受曲妥珠

单抗加紫杉醇患者，也见于接受曲妥珠单抗加 AC 患者，但是在联合紫杉醇组效果较好。

表 9 研究 4: 转移性乳腺癌的一线治疗效果

	联合治疗结果		紫杉醇组		AC 组	
	曲妥珠单抗 + 所有化疗 (n=235)	所有化疗 (n = 234)	曲妥珠单抗 + 紫杉醇 (n = 92)	紫杉醇 (n=96)	曲妥珠单抗 + AC ^a (n=143)	AC (n=138)
主要终点						
中位 TTP (月) ^{b,c}	7.2	4.5	6.7	2.5	7.6	5.7
95% 置信区间	6.9, 8.2	4.3, 4.9	5.2, 9.9	2.0, 4.3	7.2, 9.1	4.6, 7.1
P 值 ^d	< 0.0001		< 0.0001		0.002	
次要终点						
总缓解率 ^b	45	29	38	15	50	38
95% 置信区间	39, 51	23, 35	28, 48	8, 22	42, 58	30, 46
P 值 ^e	<0.001		<0.001		0.10	
中位缓解时间(月) ^{b,c}	8.3	5.8	8.3	4.3	8.4	6.4
25%, 75% 四分位数	5.5, 14.8	3.9, 8.5	5.1, 11.0	3.7, 7.4	5.8, 14.8	4.5, 8.5
中位生存(月) ^c	25.1	20.3	22.1	18.4	26.8	21.4
95% 置信区间	22.2, 29.5	16.8, 24.2	16.9, 28.6	12.7, 24.4	23.3, 32.9	18.3, 26.6
P 值 ^d	0.05		0.17		0.16	

^a AC=蒽环类药物 (阿霉素或表阿霉素)和环磷酰胺。

^b 由独立的评价委员会评估。

^c Kaplan-Meier 评估。

^d 对数检验

^e χ^2 检验

研究 4 的数据显示，临床疗效受益主要限于 HER2 蛋白过度表达水平最高 (3+) 的患者 (见表 10)。

表 10 研究 4 治疗效果与 HER2 过度表达或扩增的关系

HER2 检测结果	患者数量 (N)	疾病进展时间的相对危险性** (95% CI)	死亡率的相对危险性** (95% CI)
CTA 2+ or 3+	469	0.49 (0.40, 0.61)	0.80 (0.64, 1.00)
FISH (+)*	325	0.44 (0.34, 0.57)	0.70 (0.53,0.91)
FISH (-)*	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)

* 从参加试验的 469 名患者中的 451 名患者，获得的 FISH 检测结果。

** 相对危险性代表与化疗组相比，曲妥珠单抗加化疗组进展或死亡风险。

转移性乳腺癌的二线或三线治疗（研究 5）

在一项多中心、开放的单组临床试验（研究 5）中对 HER2 过度表达的转移性乳腺癌患者进行了曲妥珠单抗的单药研究，这些患者先前针对转移性疾病接受过 1 或 2 次化疗。入选 222 位患者，66% 的患者先前接受过辅助化疗，68% 患者先前接受过 2 种化疗方案治疗转移疾病，25% 患者接受了预先清髓、造血重建治疗。患者接受曲妥珠单抗首剂负荷剂量 4mg/kg 静脉输注，随后每周一次 2 mg/kg 维持剂量静脉输注治疗。

由独立的评价委员会评估，ORR（完全缓解+部分缓解）为 14%，其中完全缓解率为 2%，部分缓解率为 12%。完全缓解仅见于肿瘤转移限于皮肤和淋巴结的患者。肿瘤检测为 CTA 3+ 的患者整体缓解率为 18%，检测为 CTA 2+ 的患者缓解率为 6%。

[药理毒理]

作用机制

曲妥珠单抗是一种重组 DNA 衍生的人源化单克隆抗体，特异性地作用于人表皮生长因子受体-2(HER2)的细胞外部位。此抗体含人 IgG1 框架，互补决定区源自鼠抗 p185 HER2 抗体，能够与 HER2 绑定。

HER2 原癌基因或 C-erbB2 编码一个单一的受体样跨膜蛋白，分子量 185kDa，其结构上与表皮生长因子受体相关。在原发性乳腺癌患者中观察到有 25%-30% 的患者 HER2 过度表

达。HER2 基因扩增的结果是这些肿瘤细胞表面 HER2 蛋白表达增加，导致 HER2 受体活化。

曲妥珠单抗在体外及动物实验中均显示可抑制 HER2 过度表达的肿瘤细胞的增殖。另外，曲妥珠单抗是抗体依赖的细胞介导的细胞毒反应（ADCC）的潜在介质。在体外研究中，曲妥珠单抗介导的 ADCC 被证明在 HER2 过度表达的癌细胞中比 HER2 非过度表达的癌细胞中更优先产生。

[药代动力学]

药物清除

对转移性乳腺癌的研究表明，短时间静脉输入 10, 50, 100, 250 和 500mg 曲妥珠单抗每周 1 次的药代动力学呈剂量依赖性。随剂量水平的提高，平均半衰期延长，清除率下降。10 和 500mg 剂量水平平均半衰期分别为 1.7 和 12 天。曲妥珠单抗分布容积近似等于血清容积（44 mL/Kg）。研究中每周最高剂量（500mg）水平的平均血清峰浓度为 377 $\mu\text{g/mL}$ 。

在临床试验中，使用了曲妥珠单抗 4mg/kg 的首次负荷量和 2mg/kg 每周维持量，观察到其平均半衰期为 5.8 天（1~32 天），在 16 周至 32 周之间，曲妥珠单抗的血清浓度达到稳定状态，平均谷浓度和峰浓度分别约为 79 $\mu\text{g/ml}$ 和 123 $\mu\text{g/ml}$ 。

在一项关于曲妥珠单抗用于辅助治疗乳腺癌妇女的研究中，8 mg/kg 初始负荷量后给予每 3 周 6 mg/kg 治疗后观察到，曲妥珠单抗的平均半衰期为 16 天（范围：11-23 天）。从研究第 6 周到第 37 周，曲妥珠单抗血清浓度达到稳态，平均谷浓度和峰浓度分别为 63 mcg/mL 和 216 mcg/mL。

在一些 HER2 过度表达的肿瘤患者血清中，可检测到循环 HER2 受体胞外区域（脱落抗原）的存在。对基线血清样本的检测发现，64%(286/447)的患者可检测到脱落抗原，最高水平达 1880 ng/mL (平均值为 11 ng/mL)。基线血清脱落抗原水平较高的患者更可能具有较低的血清谷值浓度。

数据显示曲妥珠单抗的分布不会因为年龄或血清肌酐（最高 2.0 mg/dL）而变化。

曲妥珠单抗与紫杉醇联合应用相比于联合蒽环类药物加环磷酰胺应用，平均血清谷值浓度持续升高约 1.5 倍。一项在 HER2 阳性转移性乳腺癌患者进行的临床试验中，曲妥珠单抗与紫杉醇、多西紫杉醇、或紫杉醇+多柔比星联用时，似乎没有引起这些化疗药物或所分析的代谢产物的血浆浓度发生改变。

[贮藏]

2-8℃下贮存。

本品用配套提供的稀释液溶解后在 2-8℃冰箱中可稳定保存 28 天。配好的溶液中含防腐剂，因此可多次使用。28 天后剩余的溶液应弃去。

如果注射用水中不含防腐剂，则配好的溶液应该马上使用。

不要把配好的溶液冷冻起来。

含 0.9%氯化钠溶液的配好的曲妥珠单抗输注液，可在聚氯乙烯、聚乙烯或聚丙烯袋中 2-8℃条件下稳定保存 24 小时。30℃条件下，稀释后的本品最长可稳定保存 24 小时。但由于稀释后的曲妥珠单抗不含有有效浓度的防腐剂，配置和稀释后溶液最好还是保存在 2-8℃冰箱内。为控制微生物污染，输注液应马上使用。除非稀释是在严格控制和证实为无菌条件下进行的，否则稀释后的溶液不能保存。

请勿在瓶后所示的有效期后使用此药。

药品应存放于小孩接触不到处。

[包装]

1 瓶/盒（含稀释液），稀释液为含 1.1% 苯甲醇的 20ml 灭菌注射用水

[有效期]

2-8℃避光保存和运输，24 个月

[执行标准]

JS20090127

[批准文号]

进口药品注册证号：S20110007

[生产企业]

公司名称：Roche Pharma (Schweiz) Ltd.

地 址：Schoenmattstrasse 2, 4153 Reinach, Switzerland

生产厂：Genentech, Inc.

地 址： South San Francisco, CA 94080, U.S.A.

包 装 厂： F. Hoffmann-La Roche AG

地 址： Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

稀释液生产厂： F. Hoffmann-La Roche Ltd.

地 址： Grenzacherstrasse 124, CH 4070 Basel, Switzerland

国内代理： 上海罗氏制药有限公司

地 址： 上海市龙东大道 1100 号

电 话： 021—28922888

免费咨询电话: 800-820-8780

由于说明书更新较快，如需参阅最新批准的中文说明书，请访问罗氏中国网站：

<http://www.roche.com.cn>