

表5 針對乳癌及晚期胃癌病人的**Herceptin靜脈輸注(IV)**劑量療程，以族群分析預測的穩定狀態藥物力學暴露量(中位數及第5–第95百分位數)

療程	原發體瘤類型	N	Cmin,ss (µg/mL)	Cmax,ss (µg/mL)	AUCss (µg·day/mL)	到達穩定狀態時間(週)	穩定狀態時的完整CI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*治療

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 (約族群預測C_{min,ss}的3%、或清除的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Herceptin的致癌性研究。曾以標準的Ames細菌及人類間接血液染毒試驗評估trastuzumab使用後的證據，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，對小鼠肺腫推注劑量高達118毫克/公斤的Herceptin之後，並未發現任何顯示會對骨髓細胞產生染色體結構作用的證據。在一項以高達1000微克/毫升劑量(2毫克/公斤體重)之25倍劑量的Herceptin凍晶注射劑所進行的母鼠繁殖生育力研究中，根據每月經期長度及雌性發情速度的評估結果，並未有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對雌性生育力影響的研究。

11.2 動物毒物學及(或)藥理學

曾針對實驗鼠以高達人類類每週建議劑量(2毫克/公斤體重)之25倍的Herceptin凍晶注射劑進行生殖毒性研究，結果並未發現任何生育力損害或胎兒受到傷害的證據。不過，許多胎鼠胎體都有相當明顯的HER2過度表現的現象，包括心臟與神經組織。在缺乏HER2的受試小鼠中，胎鼠死亡數目較前期高。根據對子所進行的研究發現，在胎兒發育階段的初期(懷孕第20-50天)及後期(懷孕第120-150天)，Herceptin會通過胎盤轉移至胎兒體內。

12. 臨床研究

12.1 乳癌輔助治療

有一項針對兩項總共涵蓋4063名婦女之隨機開放性臨床試驗[研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831)]及第三項總共涵蓋3386名婦女之隨機開放性臨床試驗[研究3 (BO16348/HERA)]，和第四項共涵蓋3222名病人之隨機開放性臨床試驗[研究4 (BCIRG006)]所進行的整合分析曾評估過Herceptin在患有HER2過度表現型乳癌並接受輔助化學治療之婦女中的安全性與療效表現。在研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831)中，乳房腫瘤樣本必須具有HER2過度表現(3+，IHC分析法)或基因訊號擴大(FISH分析法)的現象，而在隨後的HER2陽性HER2陰性乳癌患者中，則必須具有HER2過度表現(3+)。治療必須在隨後的實驗室進行[研究1 (NSABP B31)和2 (NCCTG N9831)]，或者必須在隨後的實驗室內進行[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光檢查或左心室射血分檢查的結果異常、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，然後再改為單用使用paclitaxel (AC=paclitaxel)，或是使用paclitaxel加Herceptin (AC=paclitaxel+Herceptin)。在這兩項試驗中，病人都是用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)或每三週一次(175毫克/平方公尺)的方式投予paclitaxel；研究2 (NCCTG N9831)則係採用每週一次的方式投予paclitaxel。於開始使用paclitaxel當天投予4毫克/公斤體重的Herceptin，然後再每週投予一次2毫克/公斤的劑量，一共治療52週。病人如果發生急性心臟衰竭或出現LVEF持續/反覆下降的現象，即永久性停止Herceptin的治療/*參見*表格(2)。如果發生心臟衰竭，必須停止治療及重新開始治療。有ER+及/或PR+腫瘤的病人均接受荷爾蒙治療。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名病人被納入AC=paclitaxel+Herceptin試驗組的整合療效分析，主要評估指標為無疾病存活(DFS)，接續中位追蹤期為2年。此外包含4063病人的整合分析是在AC=paclitaxel+ Herceptin試驗組8.3年中位追蹤期，於第707位病人死亡時進行預先計畫的整體存活率(OS)最終分析。研究人員係將研究1 (NSABP B31)中的兩個研究組以及研究2 (NCCTG N9831)之三個研究組中的兩個研究組的資料予以整合，然後進行療效分析。這些參與主要評估指標為DFS分析之病人的中位年齡為49歲(範圍為22-80歲)；有6%≥65歲，有84%為白人、7%為黑人、4%為拉丁美洲裔人，並有4%為亞洲人/太平洋島嶼居民。病人的特性包括有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%為腋窩淋巴結陰性，有2%腋窩淋巴結陽性，有6%腋窩淋巴結陽性，並有53%為ER+或/PR+腫瘤。在隨後的整合分析中，AC=paclitaxel+Herceptin試驗組在8.3年中位追蹤期後，可評估治療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年的三週一次Herceptin治療相對於患有HER2陽性早期乳癌病人接受手術治療、化學治療及放射治療(如合適)後的觀察結果，另外並比較為期2年的Herceptin治療與為期1年的Herceptin治療效果。被分配至接受Herceptin的病人接受起始劑量為8毫克/公斤的Herceptin，接著接受每三週一次2毫克/公斤劑量共一年或2年。

在研究3中，乳房腫瘤樣本必須經中央實驗室確認具有HER2過度表現(3+，IHC分析法)或基因訊號擴大(FISH分析法)的現象。無論已結核變的病人必須有≥11個期的原發性腫瘤。有下列病史的病人即不符合參與研究的條件：急性心臟衰竭或LVEF<55%。未獲控制的心律不整、須使用藥物控制的哮喘病、具臨床意義的解熱性心臟病、心電圖顯示有造型型心肌梗塞的跡象、控制不佳的高血壓(收縮壓>180 mmHg或舒張壓>100 mmHg)。在隨後的整合分析中，AC=paclitaxel+Herceptin試驗組共有四個研究組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)，另一組則使用Herceptin治療1年(n=1693)。接受乳房腫瘤切除術的病人亦須完成標準的放射治療。患有ER+及/或PR+疾病的病人由試驗主持人判定是否進行全身性荷爾蒙治療。先給予8毫克/公斤體重之起始劑量Herceptin，然後再每三週投予一次6毫克/公斤的劑量，一共治療52週。主要的終點評估指標為無疾病存活時間(DFS)。其定義一如研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831)。

在3386位隨機分配進入這兩個治療組的病人中，中位年齡為49歲(範圍為21-80歲)，有84%為高加索人，並有13%為亞洲人。疾病的特性包括：有54%為浸潤性管癌，有50%為ER+及/或PR+腫瘤，有57%為淋巴結侵犯陽性、32%為淋巴結侵犯陰性，另外11%的病人則是因早期的新近輔助性化治療而無法評估其淋巴結侵犯陰性。淋巴結侵犯陰性的病人有96% (1055/1098)具有高危癌症特徵，在1098位淋巴結侵犯陰性的病人中，有49% (543)屬於ER+及PR-腫瘤，有7% (512)屬於ER+及PR+腫瘤，且至少併有一種列治乳癌特徵：癌腫體積大小超過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ctanhracycline為主的化學治療。

在研究4 (BCIRG006)中，乳房腫瘤樣本必須經中央實驗室確認有HER2基因訊號擴大(僅有FISH+)的現象。病人必須有淋巴結病變或是無淋巴結病變但至少併有下列一種高危險特徵：ER/PR陰性、腫瘤大小>2公分、年齡<35歲、或組織分化程度或細胞核分化程度為第2或3級。有CHF病史、心肌梗塞，第三或四級心律不整、須使用藥物控制的心疾病、具臨床意義的解熱性心臟病、控制不佳的高血壓(舒張壓>100毫米汞柱)、和任何有T4或N2或已有N3或M1的乳癌病人皆不適合。

病人經隨機分組(1:1)之後，先使用doxorubicin與cyclophosphamide治療，然後再改為使用doctaxel (AC=T)，或是先使用doxorubicin與cyclophosphamide治療，然後再改為使用doctaxel加Herceptin (AC=TH)，或是使用doctaxel和carbolpin加Herceptin (TCH)。在AC=T和AC=TH的臨床試驗中，病人都是用doxorubicin 60毫克/平方公尺和cyclophosphamide 600毫克/平方公尺進行每3週一次共其四週期的治療。使用doctaxel 100毫克/平方公尺進行每三週一次共四週期的治療。在TCH組的試驗中，病人使用doctaxel 75毫克/平方公尺和carbolpin (以6毫克/毫升/分鐘的AUC作為30至60分鐘輸注的指標)進行每三週一次共6週期的治療，合併T或TC使用Herceptin時，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)，然後每一療方案期劑量為每三週一次(6毫克/公斤)，一共治療52週。如果有施行接受治療，在此化學治療完成後才開始治療。有ER+及/或PR+腫瘤的病人均接受荷爾蒙治療。無疾病存活時間(DFS)仍是主要評估指標。

在3222位隨機分配的病人中，中位年齡為49歲(範圍為22-74歲)；6%≥65歲)。疾病特性：有34%為ER+及/或PR+，研究3 (BO16348/HERA)之前，所有病人皆接受過基本的乳房手術治療。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DFS及研究1和2 (NSABP B31+NCCTG N9831)和研究3 (BO16348/HERA)之整合分析的OS相關結果如表6所示。研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831) AC=TH試驗組在2年中位追蹤期的DFS時間如圖1所示，8.3年中位追蹤期的OS時間如圖2所示。研究4 (BCIRG006)的DFS時間如圖3所示。在每個分析中，由於在選定DFS分析時下列各群中的病人人數不足，因此無法列入其治療效果是否不同於受試病人人口：低腫瘤級別病人、及特定種族的病人(黑人、拉丁美洲裔人、亞洲人/太平洋島嶼病人)，和≥65歲的病人。研究1和2的OS風險比率为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的最终OS分析結果顯示，OS的收益在年紀、荷爾蒙接受體狀態、陰性淋巴結數、腫瘤大小及級別(grade)、手術/放射治療、與整體族群的治療效益一致。病人≤50歲 (n = 2197)的OS風險比率为0.65 (95%信賴區間: 0.52, 0.81)，病人>50歲 (n=1866)的OS風險比率为0.63 (95%信賴區間: 0.51, 0.78)。在荷爾蒙接受體陽性疾病的病人(ER+/或PR+) (n=2223)、OS風險比率为0.63 (95%信賴區間: 0.51, 0.78)。在荷爾蒙接受體陰性疾病的病人(ER-/或PR-) (n=1830)、OS風險比率为0.64 (95%信賴區間: 0.52, 0.80)。在腫瘤大小>2公分的病人(n=2448)、OS風險比率为0.67 (95%信賴區間: 0.56, 0.80)。

表6 乳癌輔助治療的療效相關結果[研究1+2 (NSABP B31和NCCTG N9831)、研究3 (BO16348/HERA)和研究4 (BCIRG006)]				
	DFS風險比率 (95%CI)	p值	死亡	OS風險比率 p值
研究1 + 2* (NSABP B31和NCCTG N9831)				
AC→TH (n=1872) (n=2031)	133 ³	0.48 ^d (0.39, 0.59)	289 ³	0.64 ^d (0.55, 0.74)
AC→T (n=1880) (n=2032)	261 ³	p<0.0001 ^d	418 ³	p<0.0001 ^d
研究3 (BO16348/HERA)				
化學療法→Herceptin (n=1693)	127	0.54 (0.44, 0.67)	31	0.75 (0.60, 0.91)
化學療法+觀察組 (n=1693)	219	p=NS ^d	40	

研究4 (BCIRG006)^a				
TCH (n=1075)	134	0.67 (0.54-0.84)	56	
AC→TH (n=1074)	121	0.60 (0.48-0.76)	49	
AC→T (n=1073)	180	p<0.0001 ^d	80	

CI=信賴區間。
^a研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831)療法：先使用doxorubicin和cyclophosphamide，然後再改為使用paclitaxel (AC→T)或paclitaxel加Herceptin (AC→TH)。
^bAC=TH試驗組導致可評估族群主要評估指標為DFS，中位追蹤期為2年。
^c療效可評估族群在707位病人死亡後進行最終OS分析(AC→TH試驗組)中位追蹤期8.3年)
^d風險比率的估算係利用Cox回歸分析法，並依臨床試驗、預定的paclitaxel療程、陰性淋巴結的數目，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。
^gNS=不具意義。
^h研究4 (BCIRG006)療法：先使用doxorubicin and cyclophosphamide，然後再改為使用doctaxel (AC→T)或doctaxel加Herceptin (AC→TH)；另一為doctaxel和carbolpin加Herceptin (TCH)。
ⁱ每一項比較的雙尾alpha值為0.025。

表7 療效結果[研究3 (BO16348/HERA)]：12個月 ^a 及8年 ^b *中位追蹤期結果				
參數	中位追蹤期 12個月	中位追蹤期 8年		
觀察組 N=1693	Herceptin 1年 N=1693	觀察組 N=1697***	Herceptin 1年 N=1702***	
無疾病存活率				
-出現事件的病人數	219 (12.9%)	127 (7.5%)	570 (33.6%)	471 (27.7%)
-未出現事件的病人數	1474 (87.1%)	1566 (92.5%)	1127 (66.4%)	1231 (72.3%)
相較於觀察組的P-值	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
相較於觀察組的風險比率	0.54	0.76		
無復發存活率				
-出現事件的病人數	208 (12.3%)	113 (6.7%)	506 (29.8%)	379 (23.4%)
-未出現事件的病人數	1485 (87.7%)	1580 (93.3%)	1191 (70.2%)	1303 (76.6%)
相較於觀察組的P-值	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
相較於觀察組的風險比率	0.51	0.73		
無遠端存活率				
-出現事件的病人數	184 (10.9%)	99 (5.8%)	488 (28.8%)	399 (23.4%)
-未出現事件的病人數	1508 (89.1%)	1594 (94.6%)	1209 (71.2%)	1303 (76.6%)
相較於觀察組的P-值	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
相較於觀察組的風險比率	0.50	0.76		
整體存活率(死亡)				
-出現事件的病人數	40 (2.4%)	31 (1.8%)	350 (20.6%)	278 (16.3%)
-未出現事件的病人數	1653 (97.6%)	1662 (98.2%)	1347 (79.4%)	1424 (83.7%)
相較於觀察組的P-值	0.24	0.0005		
相較於觀察組的風險比率	0.75	0.76		

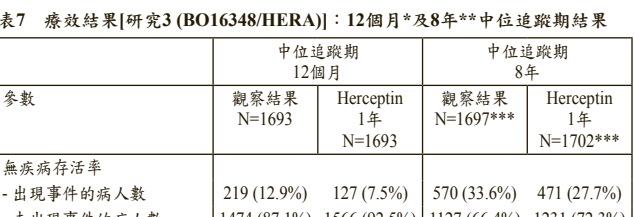


圖3 接受乳癌輔助治療病人的無疾病存活時間[研究4 (BCIRG006)]

圖3顯示了接受乳癌輔助治療病人的無疾病存活時間。圖表顯示了兩個研究組的存活率：AC→T (n=1073) 和 AC→TH (n=1074)。AC→T組的存活率明顯低於AC→TH組。圖中還標註了HR=0.68 (0.58, 0.78) 和 Log-Rank Test p<0.0001。

^a共同主要指標1年無疾病存活時間(DFS)相較於觀察組，符合預先定義的統計邊界
^b由於有分析(包括52%的病人)由觀察組換至Herceptin
^c***由於有分析(包括12個月中位追蹤期結束的截止日後接受隨機分配，故整體樣本數出現差異

比較接受1年Herceptin治療與觀察結果之期中療效分析的療效結果超過計畫書預先定義的統計邊界，完成12個月的中位追蹤期後，無疾病存活率(DFS)的1年的Herceptin(HR)為0.54 (95% CI 0.44, 0.67)，說明Herceptin組在2年無疾病存活率有7.6個百分點(85.8%對78.2%)的絕對效益。

在8年中位追蹤期結束後進行最終分析，結果顯示為期1年的Herceptin治療相較於進行觀察的研究結果可降低24%的風險(HR=0.76, 95% CI 0.67, 0.86)，此說明1年的Herceptin治療在8年無疾病存活率有6.4個百分點的絕對效益。在此最終分析中，Herceptin治療延長兩年並未出現接受治療之患者[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年治療的4.6%)，相較於1年治療為16.3(%)，2年治療組出現至少一次第3或第4級不良事件的病人數(20.4%相較於16.3%)。

綜合分析NSABP B31研究及NCCTG N9831研究的結果，其早期乳癌病人高限於手術可切除的高風險乳癌患者，所謂的高風險是指HER2陽性及腋下淋巴結受侵性反應，或HER2陽性及腋下淋巴結為陰性反應及合併有高危險特徵(腫瘤大小>1公分且腫瘤未受體劑為陰性反應，或腫瘤大小>2公分但不論其荷爾蒙接受狀態為何)。Herceptin未受體劑合併治療在AC化學治療之後給予。Paclitaxel的給藥方式如下：

● Paclitaxel靜脈輸給藥- 80 mg/m²以連續靜脈輸注方式給藥，每週給藥一次，共給藥12週。

● Paclitaxel靜脈輸給藥- 175 mg/m²以連續靜脈輸注方式給藥，每3週給藥一次，共給藥6個週期(每個週期的第一天給藥)。

表8 最終DFS分析時的療效結果摘要(NSABP B31及NCCTG N9831試驗的綜合分析)^a

參數	AC→P (1679A)	AC→PH (1672A)	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	261 (15.5)	133 (8.0)	<0.0001	0.48 (0.39, 0.59)
遠端復發	193 (11.5)	96 (5.7)	<0.0001	0.47 (0.37, 0.60)
死亡(整體存活事件)	92 (5.5)	62 (3.7)	0.014**	0.67 (0.48, 0.92)

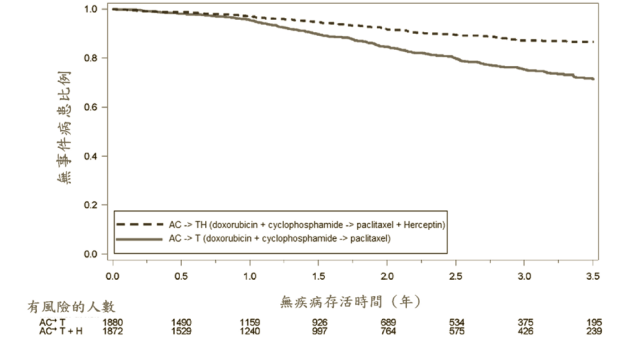
A: doxorubicin; C: cyclophosphamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab
^aAC→P組及AC→PH組的病人其追蹤期中位數分別為1.8年及2.0年
^{**}AC→PH相較於AC→P之OS的p值沒有超過預設的統計顯著性
來源：臨床試驗報告的表15：B-31及N9831之整合分析，2006年2月4日，Genentech, Inc.

若從無疾病之存活時間(DFS)的主要療效指標來看，paclitaxel化學治療再加上Herceptin可使病後復發的風險降低52%。若從風險比轉換成一個絕對效益來看，即3年無疾病狀態之存活率，可以看出AC→PH(Herceptin)治療組的療效較AC→P組11.8% (87.2%對75.4%)。
^a研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831) AC=TH試驗組在2年中位追蹤期的DFS時間如圖1所示，8.3年中位追蹤期的OS時間如圖2所示。研究4 (BCIRG006)的DFS時間如圖3所示。在每個分析中，由於在選定DFS分析時下列各群中的病人人數不足，因此無法列入其治療效果是否不同於受試病人人口：低腫瘤級別病人、及特定種族的病人(黑人、拉丁美洲裔人、亞洲人/太平洋島嶼病人)，和≥65歲的病人。研究1和2的OS風險比率为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的最终OS分析結果顯示，OS的收益在年紀、荷爾蒙接受體狀態、陰性淋巴結數、腫瘤大小及級別(grade)、手術/放射治療、與整體族群的治療效益一致。病人≤50歲 (n = 2197)的OS風險比率为0.65 (95%信賴區間: 0.52, 0.81)，病人>50歲 (n=1866)的OS風險比率为0.63 (95%信賴區間: 0.51, 0.78)。在荷爾蒙接受體陽性疾病的病人(ER+/或PR+) (n=2223)、OS風險比率为0.63 (95%信賴區間: 0.51, 0.78)。在荷爾蒙接受體陰性疾病的病人(ER-/或PR-) (n=1830)、OS風險比率为0.64 (95%信賴區間: 0.52, 0.80)。在腫瘤大小>2公分的病人(n=2448)、OS風險比率为0.67 (95%信賴區間: 0.56, 0.80)。

表9 NSABP B31及NCCTG N9831試驗綜合分析的最終整體存活分析：				
參數	AC→P (2032A)	AC→PH (2031A)	與AC→P組相比的p值	與AC→P組相比的風險比(95%CI)
死亡(OS事件)：				
出現事件的病人數	418 (20.6%)	289 (14.2%)	<0.0001	0.64 (0.55, 0.74)

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

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



中位存活時間(月) ^a	25.1	20.3	22.1	18.4	26.8	21.4
95%CI	22, 30	17, 24	17, 29	13, 24	23, 35	18, 27
p值 ^b	0.05	0.17			0.16	

^aAC = 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。

^cKaplan-Meier分析法。
^d對數等級檢定法。
^eX²檢定法。

研究5 (H0648g)的數據顯示，有利的治療效果大部份僅限於HER2蛋白過度表現程度最高(3+)的病人(參見表12)。

表12 研究5 (H0648g)中，HER2過度表現或基因訊號放大檢測結果不同情況下的治療效果

HER2分析結果	病人人數 (N)	出現疾病惡化現象之時間的相對風險 ^a (95% CI)		死亡的相對風險 ^b (95% CI)
		FISH (+) ^c	FISH (-) ^c	
CTA 2+ 或 3+	469	0.49 (0.40, 0.61)	0.80 (0.64, 1.00)	
FISH (+) ^d	325	0.44 (0.34, 0.57)	0.70 (0.53, 0.91)	
FISH (-) ^d	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 (0.83, 3.27)	
FISH (-)	83	0.77 (0.48, 1.25)	1.11 (0.68, 1.82)	
CTA 3+	239	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相對危險係指Herceptin加化學療法治療組中出現惡化現象或死亡的風險和化學治療組相比較的結果。

^c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癌變之HER2過度表現型轉移性乳癌病人所進行的多中心、開放性、單一研究組臨床試驗(研究6 (H0649g))曾探討使用Herceptin做為單一治療藥物的效果。在222位受試病人中，有66%先前曾接受輔助性的化學治療，有68%先前曾使用兩種化學療法治療轉移性癌變，並有25%先前曾接受輔助性治療合併支持性治療。受試病人的治療方式為靜脈輸注一劑4毫克/公斤的起始劑量，然後再每週靜脈輸注一劑2毫克/公斤的Herceptin。

由一個獨立療效反應評估委員會進行評估的結果顯示，ORR (完全療效反應+部份療效反應)為14%，其中的完全療效反應率為2%，部份療效反應為12%。完全療效反應僅見於兩個變態但侷限於皮膚與淋巴結的病人。腫瘤檢測結果為CTA 3+之病人中的整體療效反應率為18%，在檢測結果為CTA 2+的病人中則為6%。

轉移性乳癌三週一次療程

非比較性單一治療及合併治療之試驗的療效結果摘要如下表：

參數	單一治療		合併治療	
	Hercept			