

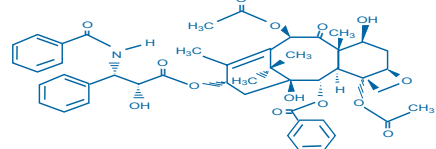


【臺灣】依文獻記載，**Paclitaxel**必須在有使用癌症化學療劑經驗的醫師監督下給藥。只有備妥足夠的診斷和治療設備，才有可能適當處方處理併發症。

在臨床試驗中，約有**2-4%接受Paclitaxel**的患者發生過敏性和嚴重的過敏反應，其特徵為呼吸困難、需要治療之低血壓、血性水腫及全身性荨麻疹。即使在化學治療前給予預防用藥（**premedication**），仍可能出現致命性反應。所有患者在化學治療以前必須預先接受皮質類固醇藥、**diphenhydramine**及**H₂-拮抗劑**治療（參閱【用法用量】）。對**Paclitaxel**出現嚴重的過敏反應的患者，不應再嘗試使用此藥。

Paclitaxel不應用於基礎癌中性白血球計數低於**1500 cells/mm³**之因骨髓瘤患者。如果接受蒽環卡波西氏肉瘤患者基礎癌中性白血球計數低於**1000 cells/mm³**，也不可使用**Paclitaxel**，為了監督骨髓抑制作用（主要是中性白血球減少症）的發生，此種情況可能相當嚴重並導致感染，故建議所有接受**Paclitaxel**的患者皆應經常檢查周邊血球計數。

【成分】**Paclitaxel**注射液是一種無色至微黃的澄澄清黏性溶液；它是一種非水性溶液，可於靜脈輸注之用，以適當的注射液稀釋後使用。**Paclitaxel**有30mg(5mL)、60mg(10mL)、90mg(15mL)、100mg(16.7mL)、102mg(17mL)及300mg(50mL)之多劑量小瓶包裝，每毫升減菌、無熱原的溶液內含**Paclitaxel** 6mg，純[Cremophor® EL (polyoxyethylated蓖麻油) 527mg及49.7%(v/v)之氯化鈉注射液。**Paclitaxel**是一種具有抗腫瘤活性的天然產物。**Paclitaxel**的化學名稱爲5β, 20-Epoxy-1, 2α, 4, 7,β, 10, 13α-hexahydroxytax-11-en-9-one, 4, 10-dicetate-2-benzoate 13-ester with (2R, 3S)-N-benzoyl-L-phenylisoserine。其化學結構式如下：



Paclitaxel爲白色至灰白色結晶性粉末，化學式爲C₄₇H₅₁O₁₄，分子量爲853.9，它具有高親脂性，不溶於水，融點約爲216-217℃。

【**臨床藥理學**】**依文獻記載**，**Paclitaxel**是一種新型抗微管劑(antimicrotubule agent)，促進微管次單元二聚體(tubulin dimers)聚合成微小管，且藉微小管之聚合去整合作用而使其穩定。此種穩定性可抑制微小管系統正常的動態組織再生(organization)，其對生命週期(vital interphase)及有絲分裂的細胞功能很重要。除此之外，**Paclitaxel**在整個細胞週期皆會引發微小管的異常排列或「微管」管束，且在在有絲分裂期出現許多微小管星狀結構。

Paclitaxel由靜脈注射給藥後，**Paclitaxel**血中濃度呈二相式(biphasic manner)減少。初期的快速減少代表其分布到周邊系統及組織排除，後期相部分是因為**Paclitaxel**由周邊系統排除後相當所致。一項針對卵巢癌患者的第三期隨機分配試驗顯示**Paclitaxel**在135及175mg/m²的劑量下，分別輸注3小時及24小時之後的藥動力學參數，其結果摘錄於下表：

表一 藥動力學參數－平均值									
劑量 (mg/m ²)	輸注時間 (小時)	患者數 (n)	Cmax (ng/mL) (ngh/mL)	AUC(0-∞) 半衰期 (小時)	CL _R (mL/min)				
135	24	2	195	6300	52.7	21.7			
175	24	4	365	7993	15.7	23.8			
135	3	7	2170	7952	13.1	17.7			
175	3	5	3650	15007	20.2	12.2			

Cmax=最高血中濃度
AUC(0-∞)=血中濃度-時間（由零至無限大）曲線下的面積
CL_R=全身清除率
由上表看來，對**Paclitaxel** 24小時輸注而言，劑量增加30%（由135mg/m²至175mg/m²）會使Cmax增加79%，然而AUC(0-∞)則維持相當量的增加比例。但對3小時輸注而言，劑量增加30%則會使Cmax及AUC(0-∞)分別增加68%及89%。對**Paclitaxel** 24小時輸注而言，**Paclitaxel**的總體清除率平均類似於稀釋液為227-688 L/min，顯示它有廣泛的血管外分布及組織結合。

Paclitaxel之藥品動力學也在成年癌症患者做過評估，這些患者在第一期及第二期研究中分別接受單次劑量15-135mg/m²輸注1小時(n=15)、30-275mg/m²輸注6小時(n=36)、及200-275mg/m²輸注24小時(n=54)。所有之全身清除率值(CL_T)及分布體積值與第三期研究之結果相符。在第三期研究中接受蒽環卡波西氏肉瘤患者之藥品動力學尚未經研究。人類血清蛋白質結合的體外研究使用的**Paclitaxel**濃度由1至50μg/mL，結果指出約有89-98%**Paclitaxel**與血清蛋白質結合。cimetidine、ranitidine、dexamethasone、diphenhydramine的存在並不會影響**Paclitaxel**之蛋白結合率。**Paclitaxel**之劑量為1、6、24小時靜脈輸注**Paclitaxel** 15-275mg/m²的劑量之後，原型藥物藥尿排泄回收量之平均相當於劑量的11.3%至12.6%，這顯示出有廣泛的非腎清除途徑。在五名接受放射性標記**Paclitaxel** 225或250mg/m²之劑量輸注3小時的患者中，120小時之內平均有71%放射性的藥物排出，14%由尿液回收，放射性總回收量相當於劑量的56%至101%。由藥後回收的**Paclitaxel**平均相當於予放射性的59%，其餘則為代謝物。主要為6-α-hydroxy**paclitaxel**，以人類肝臟原漿細胞及組織切片進行的體內試驗顯示，**Paclitaxel**主要經由細胞色素P450的代謝(isozyme) CYP2C8及α-hydroxy**paclitaxel**，而由CYP3A4（屬於二個次要代謝物）3-β-hydroxy**paclitaxel**及6,2-α-p-dihydroxy**paclitaxel**。在體外試驗中，**Paclitaxel**代謝成α-hydroxy**paclitaxel**的過程會受到許多藥品之抑制（ketocoanazole、verapamil、diazepam、quinidine、dexamethasone、cyclopamin、teniposide、etoposide、vincristine），但是所使用的濃度超過使用正常劑量後之劑量的濃度。單固醇(testosterone)、17α-ethynil estradiol、retinoic acid及quercetin（CYP2C8之強烈抑制劑）在體外試驗中也會抑制α-hydroxy**paclitaxel**的代謝。在體內試驗中，接受CYP3A4之受質、誘發劑或抑制劑的交互作用，也會使**Paclitaxel**之體內藥品動力學改變。（參閱【**注意事項**】：藥品交互作用）。腎或肝功能可能障礙對**Paclitaxel**排除的影響未曾經證實。

Paclitaxel與同時給予的藥品之間可能產生的交互作用，尚未經正式研究。

【臨床研究】依文獻記載

第一級治療資料：有兩項第三期多中心、隨機分配、對照臨床試驗評估給予**Paclitaxel**之後再給予cisplatin對比未曾接受過化學治療之晚期卵巢癌患者的安全性和有效性。在一項由歐洲癌症研究實驗室組織領導，包括斯堪地那維亞小組NOCOVA、加拿大國立癌症研究所和蘇格蘭小組的跨小組研究中，680名第二期(IIa,c)、第三期或第四期（支持與非理想地體腫瘤減縮）患者接受**Paclitaxel** 175mg/m²靜脈輸注3小時，然後給予cisplatin 75mg/m²（Pc）治療，或接受cytophoshamide 750mg/m²，然後給予cisplatin 75mg/m²（Cc）治療。中位數6個療程。雖然研究計畫書標準評進一步治療，但有15%患者接受9次或更多次治療。而在一項蘇格蘭小組(GOG)進行的研究中，410名第三期或第四期（剖除手術後殘留癌病）1-2分、或有遠端轉移、患者接受**Paclitaxel** 135mg/m²持續輸注24小時，然後給予cisplatin 75mg/m²治療，或接受cytophoshamide 750mg/m²，然後在cisplatin 75mg/m²治療，共六個療程。在這兩項研究中，和接受標準療法的患者相比，接受**Paclitaxel**與cisplatin組合療法的患者反應率較高、較晚開始惡化、存活期也比較長。對於對予小組研究中最非理想腫瘤縮減癌病患者者集而言，這些差異也很顯著，然而該研究的子集分析統計力不足（表二與表二B）。圖一與圖二顯示出各研究的Kaplan-Meier存活曲線。

表二A 第三期第一線卵巢癌治療組中之療效									
跨小組研究 (非理想腫瘤縮減次群)					GOG-111研究				
P175/3 ^a	C750 ^a	P135/24 ^a	C75 ^a	C750 ^a	P175/3 ^a	C750 ^a	P135/24 ^a	C75 ^a	C750 ^a
(n=218)	(n=227)	(n=196)	(n=214)		(n=153)	(n=153)	(n=113)	(n=127)	
● 臨床反應^b									
~反應率(百分比)	58	43	62	48					
~p-值 ^c		0.016		0.04					
● 開始惡化時間									
~中位數(月)	13.2	9.9	16.6	13.0					
~p-值 ^c		0.0060		0.0008					
~危險比率(HR) ^d		0.76		0.76					
~95% CI ^e		0.62-0.92		0.56-0.86					
● 存活期									
~中位數(月)	29.5	21.9	35.5	24.2					
~p-值 ^c		0.0057		0.0002					
~危險比率(HR) ^d		0.73		0.64					
~95% CI ^e		0.58-0.91		0.50-0.81					

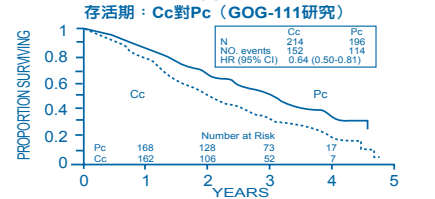
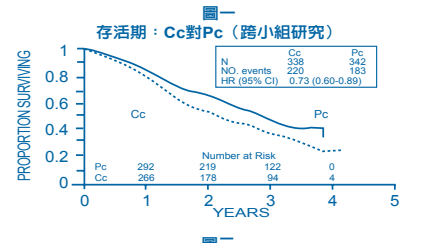
^a **Paclitaxel**的劑量單位爲mg/m²輸注時數，cytophoshamide和cisplatin的劑量單位爲mg/m²

^b僅包含可評估的患者
^c跨小組研究未分層，GOG-111研究有分層

表二B 第三期第一線卵巢癌治療組中之療效									
P175/3 ^a					C750 ^a				
(n=342)	c75 ^a	(n=342)	c75 ^a	(n=338)	(n=162)	c75 ^a	(n=161)	(n=161)	(n=161)
● 臨床反應^b									
~反應率(百分比)	59			45					
~p-值 ^c		0.014							
● 開始惡化時間									
~中位數(月)	15.3			11.5					
~p-值 ^c		0.0005		0.74					
~危險比率(HR) ^d		0.73		0.63-0.88					
~95% CI ^e		0.63-0.88							
● 存活期									
~中位數(月)	35.6			25.9					
~p-值 ^c		0.0016							
~危險比率(HR) ^d		0.73		0.74					
~95% CI ^e		0.60-0.89							

^a **Paclitaxel**的劑量單位爲mg/m²輸注時數，cytophoshamide和cisplatin的劑量單位爲mg/m²

^b僅包含可評估的患者
^c未分層



在這些研究中，接受**Paclitaxel**與cisplatin組合療法患者的副作用型態，性質上大致和812名在十項臨床研究中接受**Paclitaxel**單一療法的患者的彙集資料分析相符（參閱【**副作用**】）。這些副作用和第二期第一線卵巢癌治療研究報告的副作用用在【**副作用**】欄的表格（表十表十一）和內文中詳述。

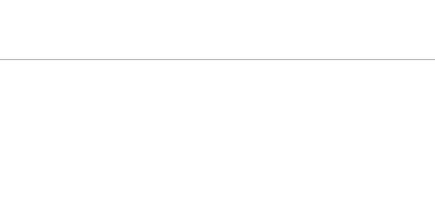
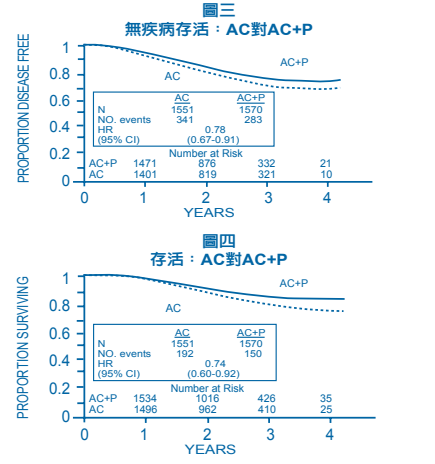
第二級治療資料：五項第一期和第二期臨床研究的資料（189名患者），一項多中心、隨機分配第三期研究（407名患者）資料，以及一項包含300多名患者之治療肺小細胞計數的期中分析資料都採用支持以**Paclitaxel**治療癌症或後續的化學治療失敗的轉移性卵巢癌患者。在第二期研究中就有兩項研究（92名患者）對大部分患者(>90%)使用135-170mg/m²的起始劑量，持續輸注24小時。這兩項研究的反應率爲22%（95%信賴區間11-37%）及30%（95%信賴區間18-46%）；92名患者中共有6個完全反應及18個部分反應。由治療的第一天算起，這兩項研究之反應惡化期間中位數分別爲7.2個月（範圍：3.5-15.8個月）及7.5個月（範圍：3.5-17.4個月）。存活期中位數分別爲8.1個月（範圍：0.2-26.7個月）及5.9個月（範圍：1.8-34.6個月）。第三期研究有雙子群設計，並比較以兩種劑量(135或175mg/m²)和輸注時間（3或24小時輸注）給予**Paclitaxel**之有效性和安全性。407名患者之總反應率爲16.2%（95%信賴區間=12.8-20.2%），其中有6個完全反應，60個部分反應。由治療的第一天算起，反應惡化期間爲8.6個月（範圍：3.2-21.6個月）。開始惡化時間中位數爲3.7個月（範圍：0.1-25.1個月多），存活期中位數爲11.5個月（範圍：0.2-26.3個月）。四組的反應率、存活期中位數、開始惡化時間中位數皆列於下表。

表三 第三期第二線卵巢癌治療研究中之療效									
175/3					135/24				
(n=96)	(n=96)	(n=106)	(n=106)	(n=106)	(n=96)	(n=96)	(n=106)	(n=106)	(n=106)
● 反應									
~反應率(百分比)	14.6	21.7	15.2	13.2					
~95%信賴區間	(8.5-23.6)	(14.5-31.0)	(9.0-24.1)	(7.7-21.5)					
● 開始惡化時間									
~中位數(月)	4.4	4.2	3.4	2.8					
~95%信賴區間	(3.0-5.6)	(3.5-5.1)	(2.8-4.2)	(1.9-4.0)					
● 存活期									
~中位數(月)	11.5	11.8	13.1	10.7					
~95%信賴區間	(8.4-14.4)	(8.9-14.6)	(9.1-14.6)	(8.1-13.6)					

依照研究所描述的双因子研究設計進行分析，比較兩種劑量(135或175mg/m²)，而不拘輸注時間（3或24小時）；以及比較兩種輸注時間，而不拘劑量。接受175mg/m²患者的反應率接受135mg/m²的患者相似，爲18%對14%(p=0.28)；而3小時輸注與24小時輸注的反應率並無差異，爲15%對17%(p=0.50)。接受175mg/m²患者的開始惡化時間比接受135mg/m²劑量者更長，中位數爲4.2個月對3.4個月(p=0.03)；而輸注3小時的患者對輸注24小時之患者的開始惡化時間分別爲4.8個月對3.7個月。接受175mg/m²患者之存活期中位數爲11.6個月，而接受135mg/m²者則爲11.0個月(p=0.92)；接受3小時輸注者的存活期中位數爲11.7個月，而接受24小時輸注者則爲11.2個月(p=0.91)。因為這些統計分析係多重比較，故小心心審查。對於給療法已產生抗藥性的患者（其定義為在使用含鉀療法期間腫瘤惡化，或在含鉀療法完成之後的6個月內腫瘤復發），**Paclitaxel**仍然有效，它在第三期研究中的反應率爲14%，而在第一期和第二期臨床研究中的反應率爲31%。在這個第三期研究出現的不良反應，與812名在十項臨床研究中接受治療患者的資料分析結果相符。這些副作用和第三期第二線卵巢癌治療研究報告的副作用用在【**副作用**】欄的表格（表十及表十二）和內文中詳述。

此項隨機分配研究的結果支持將**Paclitaxel** 135至175mg/m²的劑量，靜脈輸注3小時，以同樣劑量靜脈輸注24小時的劑量比較大。然而，該研究的權力不足以判定一種特定的劑量或輸注時間表是否會產生較佳的療效。

輔助性治療
一項第三期跨小組(intergroup)（癌症及白血血小組B/CALGB）、美國癌症研究小組(ECOG)、北馬中央腫瘤小組[NCCCTG]及西南腫瘤小組[SWOG]、隨機分配3170名接受蒽環卡波西氏的乳癌患者，使其在接受四個療程的doxorubicin及cytophoshamide (AC)治療之後，接受後期的輔助性化療，或不再接受化學治療。此項多中心試驗是以接受乳房切除術或部分乳房切除術(segmental mastectomy)及淋巴結切除之後，由組織學證實腋淋巴結有陽性的婦女爲對象。這組3 X 2因子的研究是爲了評估doxorubicin (A)在三種不同劑量的療效與安全性，並且評估完成AC療法之後再給予**Paclitaxel**的影響而設計的。在依照陽性淋巴結的數目(1-3、4-9、或10+)分層之後，患者隨機接受cytophoshamide 600mg/m²之劑量+加上doxorubicin 60mg/m²（在第一天給藥）、75mg/m²（分二個劑量，在第一天及第二天給藥）、或90mg/m²（分二個劑量，在第一天及第二天給藥），並給予預防性G-CSF支持劑和ciprofloxacin）之劑量，每三週重複一次，共四個療程；隨後患者再接受**Paclitaxel** 175mg/m²靜脈輸注3小時，每三週重複一次，共四個療程，或者不再接受化學治療。荷爾蒙受體爲陽性的患者隨後要接受tamoxifen治療（每天20mg，治療5年）。在進入研究以前接受受部分乳房切除的患者於治療相關毒性康復之後，要接受乳房切除後治療。在分析當時的中位數追蹤期爲30.1個月。2066名荷爾蒙受體爲陰性的患者93%接受tamoxifen治療。無病存活率及總存活率的次要分析係以多種變項Cox模式，其中包括給予**Paclitaxel**、doxorubicin的劑量、陽性淋巴結的數目、腫瘤大小、停經狀態、以及動情素(estrogen)受體的狀態等因素。根據無病存活率的模式顯示，比起只接受AC療法的患者，於AC療法後繼續接受**Paclitaxel**之患者的疾病復發危險減少22%（危險比率[HR]=0.78，95%信賴區間：0.67-0.91，p=0.0022），死亡的危險也減少26%(HR=0.74，95%信賴區間：0.60-0.92，p=0.0005)。對於無病存活率及總存活率而言，期中分析並不顯著。圖一與圖二顯示出Kaplan-Meier曲線，把doxorubicin的劑量提高至60mg/m²以上對於無病存活及總存活沒有影響。



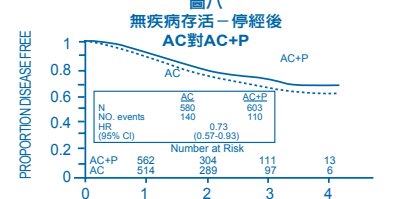
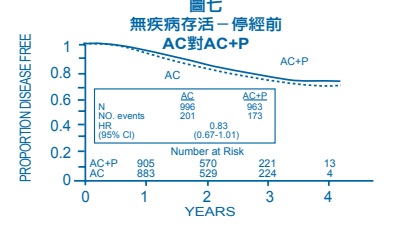
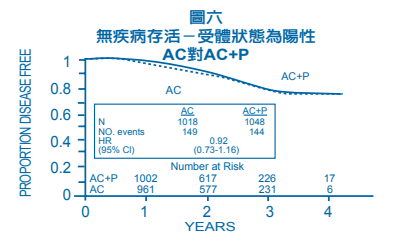
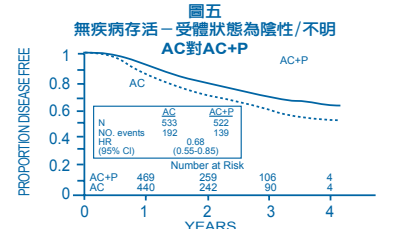
子集(subset)分析，檢視用輔助性乳癌治療的重要預後變項所定義子集。這些變項包括陽性淋巴結數目、腫瘤大小、荷爾蒙受體狀態及停經狀態。這種分析必須謹慎的解讀，因為整體的研究結果才是最穩當的發現。大致說來，除了一個子集之外，所有較大的子集都可以看到無病存活和總存活危險比率隨**Paclitaxel**而降低，與整體的降低值類似；荷爾蒙受體爲陽性之患者的無病存活危險比率隨**Paclitaxel**降低的幅度比別組小(HR=0.92)。子集分析結果列於表四。

表四 子集分析－輔助性乳癌治療研究									
患者子集	患者人數	復發人數	95%信賴區間	死亡人數	95%信賴區間	總存活	危險比率		
● 陽性淋巴結數目									
1-3	1449	221	0.72	107	0.76	(0.52-1.12)			
4-9	1310	274	0.78	148	0.66	(0.61-0.99)			
10+	360	129	0.93	87	0.90	(0.74-0.91)			
● 腫瘤大小(cm)									
≤2	1096	153	0.79	67	0.73	(0.66-1.31)			
>2及≤5	1611	358	0.77-1.08)	201	0.74	(0.57-1.08)			
>5	397	111	0.75	72	0.73	(0.64-0.97)			
● 停經狀態									
停經前	1929	374	0.83	187	0.72	(0.67-1.01)			
停經後	1183	250	0.73	155	0.77	(0.57-0.93)			
● 受體狀態									
陽性 ^a	2066	293	0.92	126	0.83	(0.72-1.16)			
陰性/不明 ^b	1055	331	0.68	216	0.71	(0.55-0.85)			

^a動情素(estrogen)受體或黃體素(progesterone)受體爲陽性

^b動情素受體及黃體素受體皆爲陰性或不明（皆不明者：n=15）

這個回歸性次群分析顯示，**Paclitaxel**對於受體爲陰性之次群的效益已明顯確立，但對於受體爲陽性之患者的效益仍不明。在停經狀態方面，**Paclitaxel**的效益是一致的（參閱表四及圖五-八）。



於AC後再接受**Paclitaxel**的患者所發生的副作用型態，與812名在十項臨床研究中接受**Paclitaxel**單一療法的患者之彙集資料分析結果相符（表十）。這些副作用皆在【**副作用**】欄的表格（表十及表十三）和內文中詳述。起始性化學治療失敗之後由一項第二期開放性標記研究累積的83名患者，以及一項第三期隨機分配研究的471名患者所得到的資料，支持以**Paclitaxel**治療轉移性乳癌患者。第二期臨床研究顯示，有兩項研究對53名曾經接受過一種

