DOI-001
衛署藥製字第057971號

“永信” **活克癌** 注射液 20 毫克/毫升
Nolbaxol Injection 20mg/mL "Yung Shin"

本藥限由醫師使用。

1. 品名
“永信” 活克癌注射液 20 毫克/毫升 Nolbaxol Injection 20 mg/mL "Yung Shin"

2. 成分含量
每mL含：Docetaxel Trihydrate ······ 21.34 mg
(eq. to Docetaxel ······ 20 mg)
賦形劑見6.1。

3. 劑型
注射劑。
輸注濃縮液爲淡黃色至黃色濃稠液體。

4. 臨床特性—依文獻記載

4.1 適應症
乳癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、胃腺癌、頭頸癌。

說明：

乳癌
- Docetaxel與doxorubicin和cyclophosphamide併用適用於可手術切除具有淋巴結轉移及無淋巴結轉移的乳癌患者的術後輔助療法。對於可接受手術切除且無淋巴結轉移的乳癌患者，輔助療法僅限用於遵照國際標準對早期乳癌之主要治療方式建議接受化學治療的病患（詳見5.1）。
- Docetaxel與doxorubicin併用適用局部晚期或轉移性乳癌且先前未曾接受過化學治療之患者。
- Docetaxel單獨使用，適用於治療局部晚期或轉移性且前次化學治療失敗之乳癌患者。
- Docetaxel與trastuzumab併用，可用於治療腫瘤HER2過度表現且先前未曾接受過化學治療的轉移性乳癌患者。
- Docetaxel與capecitabine併用於治療對化學治療包括anthracycline無效之局部晚期或轉移性乳癌患者。

非小細胞肺癌
- Docetaxel與cisplatin併用適用於局部晚期或轉移性非小細胞肺癌，且先前未曾接受過化學治療之患者。Docetaxel與carboplatin併用爲另一含鉑之治療選擇。
- Docetaxel適用於對含鉑之化學療法治療失敗的局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌。

前列腺癌
- Docetaxel與prednisone或prednisolone併用適用於荷爾蒙治療無效之轉移性前列腺癌。

胃腺癌
- Docetaxel與cisplatin及5-fluorouracil併用適用於晚期胃腺癌患者，包括胃食道接合處之腺癌，且先前未曾接受過化學治療之患者。

頭頸癌
- Docetaxel與cisplatin及5-fluorouracil併用適用於頭頸部局部進行性鱗狀細胞癌患者放射治療前的引導性化療。

4.2 用法用量
建議劑量：
Docetaxel的使用應建議在專門給予化學治療的單位中，且應在有資格使用抗癌化學療法之醫師監視下給藥。
乳癌、非小細胞肺癌、胃腺癌及頭頸癌的治療前給藥應包含口服腎上腺皮質類固醇，但若有使用禁忌則除外。例如：於每個Docetaxel治療週期開始前一天起，連續3 天，每日服用dexamethasone 16 毫克（例如一天兩次，每次8 毫克）（詳見4.4）。併用prednisone或prednisolone治療前列腺癌時，治療前給藥，建議於輸注Docetaxel前12 小時、3 小時及1 小時投予dexamethasone 8 毫克（詳見4.4）。可預防性投予G-CSF以減少發生血液毒性的危險。
Docetaxel每三週給藥一次，每次輸注時間爲1 小時。

乳癌
用於可手術切除，具有與無淋巴結轉移的乳癌之輔助性療法。建議劑量爲每三週用藥一次，每次輸注doxorubicin 50 毫克/平方公尺及cyclophosphamide 500 毫克/平方公尺1 小時後，給予Docetaxel 75 毫克/平方公尺，共6 個療程（TAC療法）（詳見劑量調整）。
用於治療局部晚期或轉移性乳癌，Docetaxel單方治療(monotherapy)時之建議劑量爲100 毫克/平方公尺；第一線治療(First-line)時之建議劑量爲75 毫克/平方公尺體表面積，併用doxorubicin 50 毫克/平方公尺體表面積。（詳見6.6）。
與trastuzumab併用治療時，Docetaxel的建議劑量爲每三週給藥一次，每次劑量爲100 毫克/平方公尺，trastuzumab則爲每週給藥一次。根據主要臨床試驗的給藥流程，Docetaxel的首次輸注時間在trastuzumab第一次給藥之後。若先前使用trastuzumab的耐受性良好，則Docetaxel的隨後給藥劑量可在trastuzumab輸注完畢後立刻給藥。Trastuzumab的劑量與給藥方式，請詳見仿單。
與capecitabine併用時，Docetaxel的建議劑量爲75 毫克/平方公尺，每三週一次，和capecitabine 1,250 毫克/平方公尺，一天二次，在餐後30 分鐘內給予，給藥二週後休息一週。Capecitabine的劑量依體表面計算，詳見capecitabine仿單。

非小細胞肺癌
對於未曾接受化療之患者，建議劑量爲75 毫克/平方公尺，隨後以cisplatin 75 毫克/平方公尺給藥30-60 分鐘，或carboplatin（濃度曲線下面積6 毫克/毫升・分）給藥30-60 分鐘，對先前以含鉑化學治療失敗之患者，以Docetaxel 75 毫克/平方公尺單一藥物治療。

前列腺癌
建議劑量爲75 毫克/平方公尺，Prednisone或prednisolone要持續口服給藥，每天二次，每次5 毫克（詳見5.1）。

胃腺癌
Docetaxel的建議劑量爲75 毫克/平方公尺，輸注時間爲1小時，隨後以cisplatin 75 毫克/平方公尺輸注1-3 小時（兩者皆只於第一天給藥）。於cisplatin輸注完畢後，繼之給予5-fluorouracil，每日劑量爲750 毫克/平方公尺，以24 小時連續輸注5 天。該治療方式爲每三週重覆一次。病患必須在cisplatin治療前，先服用止吐藥物並補充適當的水分。應預防性投予G-CSF以減少發生血液毒性的危險（詳見劑量調整）。

頭頸癌
患者在治療前應先服用止吐藥並補充適當的水分（於cisplatin給藥前及給藥後）。可以考慮投予預防性的G-CSF以減少發生血液毒性的危險。在TAX323及TAX324試驗中，Docetaxel組的所有患者都接受預防性抗生素。
- 放射治療前的引導性化療(TAX323)
  針對頭頸部無法開刀之局部進行性鱗狀細胞癌(SCCHN)所給予的放射治療前的引導性化療，Docetaxel的建議劑量爲75 毫克/平方公尺，輸注時間爲1小時，隨後給予cisplatin 75 毫克/平方公尺，輸注1 小時（於第一天給藥），繼之給予5-fluorouracil，每日劑量爲750 毫克/平方公尺，連續輸注5 天。此療程爲每3 週進行一次，共給予4 個療程。化學治療結束後，病患應接受放射線治療。
- 放射治療前的引導性化療(TAX324)
  針對頭頸部有局部進行性（技術上無法切除、外科手術治癒率低，主要目的在器官保護）鱗狀細胞癌(SCCHN)之患者所給予的放射治療前的引導性化療，Docetaxel的建議劑量爲75 毫克/平方公尺，靜脈輸注時間爲1 小時（於第一天給藥），隨後給予cisplatin 100 毫克/平方公尺，輸注時間爲30 分鐘至3 小時，繼之於第1-4 天給予5-fluorouracil，每日劑量爲1,000 毫克/平方公尺。此療程爲每3 週進行一次，共給予3 個療程。化學治療結束後，病患應接受放射線治療。

Cisplatin及5-fluorouracil的劑量調整，請詳見該藥物仿單。

劑量調整：

一般情況
嗜中性白血球數目等於或大於1,500 cells/mm³時，才可注射Docetaxel。
病患曾在Docetaxel治療期間發生過伴隨發燒之嗜中性白血球減少症、嗜中性白血球數目持續一星期以上低於500 cells/mm³、嚴重或蓄積性之皮膚反應、或嚴重地末梢神經病變，Docetaxel之劑量應由100 毫克/平方公尺調降至75 毫克/平方公尺，和/或由75 毫克/平方公尺調降至60 毫克/平方公尺。如果使用劑量爲60 毫克/平方公尺，而上述反應仍然持續，則應停止使用本藥治療。

乳癌的輔助療法
預防性投予G-CSF予接受Docetaxel併用doxorubicin和cyclophosphamide (TAC)輔助療法的乳癌患者。患有伴隨發燒之嗜中性白血球減少症或/與感染者，Docetaxel的劑量應降至60 毫克/平方公尺（詳見4.4警語及注意事項及4.8不良反應）。患有第3或第4級口腔炎者，Docetaxel的劑量應降至60 毫克/平方公尺。

與cisplatin併用
以初始劑量Docetaxel 75 毫克/平方公尺合併cisplatin或carboplantin治療之患者，前次療程之血小板數最低點小於25,000 cells/mm³（合併cisplatin治療）及小於75,000 cells/mm³（合併carboplantin治療）或發生嗜中性白血球減少症，或嚴重非血液性毒性，下一次Docetaxel治療劑量應降爲65 毫克/平方公尺。Cisplatin的劑量調整，詳見該藥物仿單。

與capecitabine併用
- Capecitabine的劑量調整詳見capecitabine仿單。
- 當病患第一次出現2級的毒性，並且持續至下一次Docetaxel/capecitabine治療者，應延後治療至緩解至0-1級，再以100%的起始劑量給藥。
- 當病患第二次出現2級的毒性，或是第一次出現3級的毒性，不論在治療期的任何時候，應延後治療至緩解至0-1級，然後開始以Docetaxel 55 毫克/平方公尺給藥。
- 隨後出現任何毒性，或是有任何4級毒性，應停止使用本藥治療。

與trastuzumab併用
Trastuzumab劑量的調整，請詳見trastuzumab之仿單。

與cisplatin及5-fluorouracil併用
若在給予G-CSF的情況下，仍發生伴隨發燒之嗜中性白血球減少症、較長時間嗜中性白血球低下、或感染性嗜中性白血球減少症，則Docetaxel的劑量應由75降至60 毫克/平方公尺，若隨後仍出現複雜性嗜中性白血球減少症，則Docetaxel的劑量應由60降至45 毫克/平方公尺。若出現第4級的血小板減少症，則Docetaxel的劑量應由75降至60 毫克/平方公尺。患者在隨後的治療週期不應再給予Docetaxel，除非其嗜中性白血球的數目恢復至＞1,500 cells/mm³，血小板的數目恢復至＞100,000 cells/mm³爲止。若這些毒性一直持續，則應停用Docetaxel治療。（詳見4.4）。
以Docetaxel併用cisplatin及5-fluorouracil (5-FU)治療之患者若出現胃腸道的毒性，其劑量建議作以下的調整：

毒性	劑量調整
第3級腹瀉	第一次出現：5-FU的劑量降低20%。 第二次出現：之後則將Docetaxel的劑量降低20%。
第4級腹瀉	第一次出現：Docetaxel及5-FU的劑量皆降低20%。 第二次出現：停止該治療。
第3級口腔炎	第一次出現：5-FU的劑量降低20%。 第二次出現：在隨後所有的治療週期中，只停用5-FU。 第三次出現：Docetaxel的劑量降低20%。
第4級口腔炎	第一次出現：在隨後所有的治療週期中，只停用5-FU。 第二次出現：Docetaxel的劑量降低20%。

關於cisplatin及5-fluorouracil的劑量調整，請詳見該藥品之仿單。
在主要的頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)臨床試驗中，若病患出現複雜性嗜中性白血球減少症（包括長時間的嗜中性白血球減少，伴隨發燒之嗜中性白血球減少症，或感染），建議在之後的所有療程都應預防性投予G-CSF（例如在第6-15 天）。

特殊族群：
對於肝臟損傷之患者：根據使用單一藥物Docetaxel 100 毫克/平方公尺之藥物動力學資料顯示，當患者的二種轉氨酶（ALT和/或AST）指數，其中之一或二者皆大於正常值上限之1.5 倍時，並且鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase)上升至正常值上限之2.5 倍時，其Docetaxel之建議劑量爲75 毫克/平方公尺（詳見4.4及5.2）。當患者的膽紅素高於正常值上限，和/或ALT和AST值大於正常值上限的3.5 倍，且鹼性磷酸酶大於正常值上限之6倍時，沒有可供降低劑量之建議，而且除非特殊之情況必須使用外，根本不應該使用本藥。
併用cisplatin及5-fluorouracil治療胃腺癌，樞紐試驗中排除ALT和/或AST指數大於正常值上限1.5 倍伴隨鹼性磷酸酶指數大於正常值上限2.5 倍，與膽紅素高於正常值上限之病患。此類病患並沒有可供降低劑量之建議，而且除非特殊之情況必須使用外，根本不應該使用本藥。尚無在肝臟損傷病患以Docetaxel合併用藥(combination use)治療之研究報告。
兒童族群：Docetaxel用於治療1 個月以上至18 歲以下之鼻咽癌病童的療效及安全性尚未確立。兒童並無使用Docetaxel於乳癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、胃癌及頭頸癌（不包括第II及第III類分化程度較低的鼻咽癌）之相關報告。
老年人：根據藥物動力學結果，老年患者之使用並無特殊用法。
60 歲（含）以上老人併用capecitabine時，建議將capecitabine的起始劑量調降至 75%。（詳見capecitabine仿單）。

4.3 禁忌—依文獻記載
禁用於對Docetaxel或其他賦形劑有過敏反應病史之患者。
Docetaxel禁用於嗜中性白血球(neutrophil)數目小於1,500 cells/mm³之患者。
Docetaxel禁用於懷孕和授乳之女性。
因為尚無嚴重肝功能損傷病患使用本藥之資料，所以Docetaxel禁用於這類病患。（詳見4.2及4.4）
其他藥品禁忌也適用於Docetaxel併用其他藥品時。

4.4 警語及注意事項—依文獻記載
於治療乳癌及非小細胞肺癌時，治療前給藥應包含口服腎上腺皮質類固醇，但若有使用禁忌者除外。例如，於每個Docetaxel治療週期開始前一天起，連續3 天，每日服用dexamethasone 16 毫克（例如一天兩次，每次8 毫克），以減少體液滯留的發生率及嚴重程度，和降低過敏反應的嚴重程度。前列腺癌的治療前給藥，應於Docetaxel開始輸注前12 小時、3 小時及1 小時口服投予dexamethasone 8 毫克。（詳見4.2）

血液學
嗜中性白血球減少症(neutropenia)是最常見的副作用。嗜中性白血球降至最低點的發生時間中位值為7 天，曾接受多次治療之病患，此時間可能會較短。所有接受Docetaxel治療之患者應經常性地監測全血球數目。患者必須等到嗜中性白血球數目恢復 至大於1,500 cells/mm³，才可再繼續以Docetaxel治療。（詳見4.2）
在Docetaxel治療期間，若發生嚴重的嗜中性白血球減少症（小於500 cells/mm³長達7 天或以上），建議減少下一週期之治療劑量或採用適當的症狀療法。（詳見4.2）
接受Docetaxel且併用cisplatin及5-fluorouracil (TCF)治療之患者，若給予預防性的G-CSF，則出現伴隨發燒之嗜中性白血球減少症及/或感染性嗜中性白血球減少症之比例會降低。以TCF治療之患者應給予G-CSF，以減少引起複雜性嗜中性白血球減少症（伴隨發燒之嗜中性白血球減少症、較長時間嗜中性白血球低下、或嗜中性白血球減少所引發的感染）的危險（詳見4.2 及4.8）。

過敏反應
病患應密切觀察是否有過敏反應，尤其在第一次及第二次輸注期間。過敏反應可能在輸注Docetaxel後之幾分鐘內發生，因此，輸注之場所應備有治療低血壓及支氣管痙攣之設施。若過敏反應為輕微之症狀，如臉部潮紅或局部皮膚反應，不須停止治療。然而，嚴重之過敏反應，如嚴重低血壓或支氣管痙攣，或全身性皮疹/紅斑，則必須立即停止Docetaxel的治療並儘快地給予適當的處理。患者若曾經產生過嚴重之過敏反應，則不應再使用Docetaxel。

皮膚反應
曾有四肢局部性（手掌及腳趾）之皮膚紅斑，並伴有水腫，隨後產生皮膚上皮之鱗狀脫屑現象之報告。曾有嚴重反應（如紅斑出疹後產生皮膚鱗狀脫屑）而中斷或停止治療之報告。（詳見4.2）

體液滯留
曾有諸如胸膜滲液、心包膜滲液及腹積水等嚴重性體液滯留之病患，應小心監測。

肝功能不全
接受單一藥品100 毫克/平方公尺劑量治療之病患，當其二種轉氨酶指數（ALT，AST其中之一或二者）大於正常值上限之1.5 倍，並且鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase)大於正常值上限之2.5 倍時，其產生嚴重性副作用之危險性較高，例如死亡、致命性敗血病及致命性胃腸道出血、伴隨發燒的嗜中性白血球減少症、感染、血小板減少症、口炎及無力等症狀。因此，當患者之肝功能測試指數(LFTs)上升時 ，Docetaxel之建議劑量為75 毫克/平方公尺，且在初始治療前及每個治療週期前均應做肝功能之檢測（詳見 4.2）。
當患者的膽紅素高於正常值上限，且/或ALT，AST值大於正常值上限的3.5 倍，並且鹼性磷酸酶大於正常值上限的6 倍時，無可供減量劑量之建議，且除非特殊之情況必須使用外，根本不應使用Docetaxel。
併用cisplatin及5-fluorouracil治療胃腺癌，樞紐試驗中排除ALT和/或AST指數大於正常值上限1.5 倍伴隨鹼性磷酸酶指數大於正常值上限2.5倍，與膽紅素高於正常值上限之病患。此類病患並沒有可供降低劑量之建議，而且除非特殊之情況必須使用外，根本不應該使用本藥。
尚無肝臟損傷病患於其他適應症中併用Docetaxel治療的研究報告。

腎功能不全
無重度腎功能不全之患者使用Docetaxel之資料。

神經系統
如發生嚴重末稍神經毒性，須減少劑量（詳見4.2）。

心臟方面的毒性
以Docetaxel併用trastuzumab治療的患者，曾出現過心臟衰竭的案例，特別是在曾經接受含有anthracycline（doxorubicin或eqirubicin）之化學治療者。心臟衰竭的程度可能為中度至重度，嚴重者有可能致死（詳見4.8）。
若病患欲接受Docetaxel併用trastuzumab治療，則在治療前應先進行心臟功能評估。治療期間（例如，每三個月）應進一步作心臟功能監測，以了解病患是否出現心臟功能異常。詳細內容請參閱trastuzumab之仿單。

其他
治療期間，不論男性或女性患者都必須採取避孕措施，男性患者在治療結束後則仍必需持續避孕至少6 個月（詳見4.6）。

乳癌術後輔助療法注意事項

複雜性嗜中性白血球減少症
當病患發生複雜性嗜中性白血球減少症時（包括較長時間嗜中性白血球低下，伴隨發燒的嗜中性白血球減少症或感染），建議應投予G-CSF並降低劑量（詳見4.2）。

胃腸道反應
腹部疼痛及壓痛，發熱，腹瀉或腹瀉合併嗜中性白血球減少症，可能為嚴重胃腸道毒性早期之表現，應仔細評估並迅速治療。

鬱血性心臟衰竭
在治療及追蹤期間應監測病患鬱血性心臟衰竭的症狀。

白血病
以Docetaxel，doxorubicin及cyclophosphamide (TAC)治療的患者，有發生延遲性骨髓發育不全或骨髓性白血病的風險，因此必須對血液進行監測。

4 個以上的淋巴結轉移的病患
TAC治療有4 個以上的林巴結轉移的病患的效益危險評估在期中分析時尚無法確定（詳見 5.1）。

老年人
尚無70 歲以上病患併用Docetaxel，doxorubicin及cyclophosphamide之相關資料。
在一項前列腺癌的研究中，共有333 名病患接受每三週一次的Docetaxel治療，其中209 名患者的年齡等於或超過65 歲，68 名患者大於75 歲。每三週以Docetaxel治療一次的患者，出現指甲變化的發生率≧10%，其中年齡等於或大於65 歲者的發生率高於較年輕的患者。至於與發燒、腹瀉、厭食及周邊水腫相關的發生率亦大於10%，年齡等於或大於75 歲的患者之發生率則高於65 歲以下的患者。
在一項胃腺癌的研究中，共300 名（221 名病患於第三期臨床試驗和79 名病患於第二期臨床試驗）病患接受Docetaxel併用cisplatin及5-fluorouracil之治療，其中74 名患者的年齡等於或大於65 歲，4 名患者的年齡等於或大於75 歲。嚴重副作用發生於年長患者的比例比年輕患者要高。以下副作用（所有等級）的發生率≧10%，其發生於年齡等於或大於65 歲患者的比例高於較年輕的患者，包括：嗜睡、口腔炎、感染性嗜中性白血球減少症。年老患者若接受TCF治療，應予以嚴密的監測。

4.5 交互作用—依文獻記載
在體外試驗中顯示，併用可誘導，抑制或由細胞色素P450-3A代謝（因此而產生對P450-3A之競爭性抑制作用）之藥物，如cyclosporin，terfenadine，ketoconazole，erythromycin與troleandomycin，會影響Docetaxel的代謝。病人併用這些藥品時應注意， 因為有可能產生顯著之交互作用。
Docetaxel與血漿蛋白質高度結合（結合率超過95%）。雖然無正式體內臨床研究評估Docetaxel併用其他藥品間的交互作用，惟在體外試驗中，蛋白質結合率較高之藥物如erythromycin，diphenhydramine，propranolol，propafenone，phenytoin，salicylate，sulfamethoxazole 及sodium valproate並不會影響Docetaxel與蛋白質的結合。除此之外，dexamethasone亦不會影響Docetaxel與蛋白質的結合。Digitoxin與蛋白質的結合不會受到Docetaxel之影響。
Docetaxel併用doxorubicin及cyclophosphamide其藥物動力學並不受影響。來自單一非對照性試驗顯示Docetaxel和carboplatin之間有交互作用，當與Docetaxel併用時，carboplatin的廓清率大約比carboplatin單一藥物時高約50%。
針對轉移性前列腺癌的患者，在prednisone存在的情況下，我們進行了Docetaxel的藥物動力學研究。Docetaxel是由細胞色素CYP3A4所代謝，而prednisone則已知會誘發CYP3A4。根據研究結果顯示，prednisone對Docetaxel藥物動力學的影響，在統計學上並無顯著的差異。
若患者同時併用強效的CYP3A4抑制劑（例如，ritonavir之蛋白酶抑制劑、azole類之抗黴菌劑，如ketoconazole或itraconazole），則使用Docetaxel時應特別小心。根據病患同時使用ketoconazole及Docetaxel的藥物交互作用研究顯示，ketoconazole會使Docetaxel的閫清率降為一半，這也許是因為經由CYP3A4代謝為Docetaxel的主要（唯一）代謝路徑之故。Docetaxel的耐受性可能會降低，即使低劑量亦然。

4.6 懷孕及哺乳—依文獻記載
目前並沒有使用Docetaxel於孕婦的研究報告。Docetaxel對兔子及大鼠有胚胎及胎兒毒性，並會降低大鼠的生育能力。如同其他具細胞毒性之藥物，Docetaxel使用於孕婦可能會造成胎兒的傷害。因此，除非有明確之需要，否則Docetaxel不宜使用於懷孕婦女。
育齡期婦女/避孕：
應當勸告正在接受Docetaxel治療之適產婦女避免懷孕，若一旦懷孕應立即告知治療之醫師。
治療期間應使用有效的避孕方法。在非臨床研究中，Docetaxel具有遺傳毒性且可能會影響男性的生育能力（詳見5.3）。因此，應告知男性病患在接受Docetaxel治療期間及治療結束後的6 個月內，應避免使其伴侶受孕，並且在治療前應先諮詢保存精子的方法。
授乳：
Docetaxel屬親油性物質，是否會於人類乳汁中排出，尚屬未知。因為其於受餵哺幼兒之潛在危險性，所以在Docetaxel之治療期間必須中斷哺乳。

4.7 對駕車使用機器能力之影響—依文獻記載
針對駕車或操作機器能力的影響尚無相關研究。

4.8 不良反應—依文獻記載
可能與Docetaxel有關之副作用，是從下列Docetaxel治療之資料中獲得：
- **1,312 名投予100 毫克/平方公尺之劑量，121 名投予75 毫克/平方公尺之劑量。**
- **併用doxorubicin的病患有258 名。**
- **406 位以Docetaxel與cisplatin併用。**
- **807 位病患給予Docetaxel 75 毫克/平方公尺併用cisplatin 75 毫克/平方公尺或carboplatin（AUC 6 毫克/毫升・分鐘）。**
- **以Docetaxel併用trastuzumab治療者共92 名。**
- **255 位以Docetaxel與capecitabine併用。**
- **332 名病患給予Docetaxel併用prednisone或prednisolone（與主要治療相關的不良反應如後述）。**
- **1,276 名病患（TAX 316及GEICAM 9805分別有744 名及532 名病患）給予Docetaxel併用doxorubicin及cyclophosphamide治療（與主要治療相關的不良反應如後述）。**
- **共300 名（221 名病患於第三期臨床試驗和79 名病患於第二期臨床試驗）病患接受Docetaxel併用cisplatin及5-fluorouracil之治療（與主要治療相關的不良反應如後述）。**
- **共有174 名及251 名頭頸部癌的患者接受Docetaxel併用cisplatin及5-fluorouracil治療（與主要治療相關的不良反應如後述）。**

這些不良反應是以NCI通用毒性標準(NCI Common Toxicity Criteria)（3級=G3, 3-4級=G3/4, 4級=G4）和COSTAR術語來描述。發生頻率定義為：非常常見(≧1/10)；常見(≧1/100, <1/10)；不常見(≧1/1,000, <1/100)；罕見(≧1/10,000, <1/1,000)；非常罕見(<1/10,000)；未知（無法從現有的數據加以估計）。依各類不良反應發生頻率高至低敘述。
Docetaxel單藥治療最常見的副作用為嗜中性白血球減少症，（此症狀為可逆且無蓄積性血球數目會降至最低點之中數為7天，嚴重嗜中性白血球減少症（少於500 cells/mm³）期間的中數是7 天），貧血、脫髮、噁心、嘔吐、口腔炎、腹瀉及衰弱無力。Docetaxel副作用的嚴重度可能因與其他化學治療藥物併用而增加。
與trastuzumab併用，副作用（所有等級）≧10%者都會加以註明。Docetaxel併用trastuzumab的治療組比Docetaxel單藥治療組有較高比率的嚴重副作用（40%相對於31%），以及較高比率的第四級副作用（34%相對於23%）。
與capecitabine併用，最常見的不良反應（≧5%）發生在以anthracycline治療失敗的乳癌病患的第III期臨床試驗報告中均有敘述（見capecitabine仿單）。
Docetaxel常見的副作用如下：

神經系統異常
若出現嚴重末梢神經毒性，應降低劑量（詳見4.2與4.4）。輕度至中度之感覺神經症狀，主要為感覺異常，感覺不良或疼痛，包括灼熱感。運動神經不適的主要症狀為肌肉無力。

皮膚及皮膚下組織異常
曾有可逆性皮膚反應之報告，其症狀多為輕度至中度。皮膚反應的特徵為皮疹，包括局部性皮疹，主要出現在腳和手（包括嚴重的手腳症狀），也會出現在手臂、臉或胸部，經常伴有搔癢。出疹通常在Docetaxel輸注後一週內發生。較少見的嚴重症狀如， 出疹且隨後出現皮膚鱗狀脫屑現象，但少有因此而導致治療中斷或治療中止之報告（詳見4.2與4.4）。嚴重性指甲病變為色素沉著過低或過高，有時會伴隨疼痛和指甲分離。以Docetaxel治療曾出現的極罕見報告如皮膚性的紅斑性狼瘡及大水疱如多形紅斑(erythema multiform)、Stevens-Johnson症候群及毒性表皮壞死。在某些情況下，其他的併存因子也有可能會導致這些副作用。

一般性異常及注射部位的反應
輸注部位的反應一般皆屬輕微，包括色素沉著、發炎、皮膚發紅或乾燥、靜脈炎或外滲及靜脈腫脹。
體液滯留包括末梢肢體水腫，胸膜液滲出、心包膜液滲出、腹水及體重增加的情況則較為少見。末梢肢體水腫通常最先出現於下肢，亦有可能擴及全身而導致體重增加3 公斤或更多。體液滯留之發生率及嚴重程度與蓄積計量有關（詳見 4.4）。

免疫系統異常
過敏反應通常在Docetaxel開始輸注後的幾分鐘內發生，其症狀大多為輕度至中度。最常見的症狀為潮紅、伴有或沒有搔癢的皮疹、胸悶、背痛、呼吸困難及發燒或寒顫。嚴重的症狀如，低血壓及/或支氣管痙攣或全身性皮疹/紅斑（詳見4.4）。

Docetaxel 100 毫克/平方公尺單一藥物：

MedDRA系統之器官分類	非常常見之不良反應患者之發生率≧10%	常見之不良反應患者之發生率為1-10%	不常見之不良反應患者之發生率為0.1-1%
檢驗值		G3/4血中膽紅素上升(<5%)； G3/4血中鹼性磷酸酶增加(<4%)； G3/4麩草氨轉移酶(AST)增加(<3%)； G3/4麩丙氨轉移酶(ALT)增加(<2%)	
心臟功能異常		心律不整(G3/4：0.7%)	心衰竭
血液及淋巴系統異常	嗜中性白血球減少症(G4：76.4%)； 貧血(G3/4:8.9%)；伴隨發燒之嗜中性白血球減少症	血小板減少症(G4：0.2%)	
神經系統異常	周邊感覺神經病變(G3:4.1%)； 周邊運動神經病變(G3/4:4%)；味覺異常（嚴重:0.07%）		
呼吸、胸腔及縱隔膜異常	呼吸困難（嚴重:2.7%）		
胃腸道異常	口腔炎(G3/4:5.3%)； 腹瀉(G3/4：4%） 噁心(G3/4：4%）； 嘔吐(G3/4：3%)	便祕（嚴重：0.2%）； 腹痛（嚴重：1%）； 胃腸道出血（嚴重：0.3%）	食道炎（嚴重：0.4%）
皮膚及皮下組織異常	禿髮； 皮膚反應(G3/4：5.9%)； 指甲病變（嚴重：2.6%）		
肌肉骨骼及結締組織異常	肌痛（嚴重：1.4%）	關節痛	
代謝和營養異常	厭食		
感染及侵染	感染（G3/4：5.7%；包括敗血症及肺炎，死亡率為1.7%）	與G4嗜中性白血球減少症有關的感染(G3/4：4.6%)	
血管功能異常		低血壓； 高血壓； 出血	
一般性異常及注射部位的反應	體液滯留（嚴重：6.5%） 虛弱（嚴重：11.2%）； 疼痛	輸注部位的反應； 與心臟無關的胸部疼痛（嚴重：0.4%）	
免疫系統異常	過敏反應(G3/4：5.3%)		

血液及淋巴系統異常：
罕見：與G3/4血小板減少症相關之出血。
神經系統異常：
接受Docetaxel 100 毫克/平方公尺單藥治療的患者有 35.3%曾出現可逆性的神經毒性，該副作用會在3 個月內會自動消失。
皮膚及皮下組織異常：
非常罕見：有一個病例在試驗結束後其禿髮仍然無法回復。皮膚反應有73%會在21 天內恢復正常。
一般性異常及注射部位的反應：
發生治療中止的累積劑量中數通常會超過1,000 毫克/平方公尺，出現可逆性體液滯留的時間中數則為16.4 週（範圍為0—42 週）。 若先給予治療前藥物，則出現中度至重度體液滯留的時間（累積劑量中數：818.9 毫克/平方公尺）相較於未給予治療前藥物者（累積劑量中數：489.7 毫克/平方公尺）會延後；然而，有報告指出，仍有一些患者在治療初期就有可能出現體液滯留。

Docetaxel 75 毫克/平方公尺單一藥物：

MedDRA系統之器官分類	非常常見之不良反應患者之發生率≧10%	常見之不良反應患者之發生率為1-10%
檢驗值		G3/4血中膽紅素上升(<2%)
心臟功能異常		心律不整（不嚴重）
血液及淋巴系統異常	嗜中性白血球減少症(G4：54.2%)；貧血(G3/4:10.8%)；血小板減少症（G4：1.7%)	伴隨發燒之嗜中性白血球減少症
神經系統異常	周邊感覺神經病變(G3/4：0.8%)	周邊運動神經病變(G3/4：2.5%)
胃腸道異常	噁心(G3/4：3.3%)；口腔炎(G3/4：1.7%)；嘔吐(G3/4：0.8%）；腹瀉(G3/4：1.7%)	便祕
皮膚及皮下組織異常	禿髮；皮膚反應(G3/4：0.8%)	指甲病變（嚴重：0.8%）
肌肉骨骼及結締組織異常		肌痛
代謝和營養異常	厭食	
感染及侵染	感染(G3/4：5%)	
血管功能異常		低血壓
一般性異常及注射部位的反應	虛弱（嚴重：12.4%）；體液滯留（嚴重：0.8%）；疼痛	
免疫系統異常		過敏反應（不嚴重）

Docetaxel 75 毫克/平方公尺併用doxorubicin：

MedDRA系統之器官分類	非常常見之不良反應患者之發生率≧10%	常見之不良反應患者之發生率為1-10%	不常見之不良反應患者之發生率為0.1-1%
檢驗值		G3/4 血中膽紅素上升(<2.5%)； G3/4血中鹼性磷酸酶增加(<2.5%)	G3/4麩草氨轉移酶(AST)增加(<1%)； G3/4麩丙氨轉移酶(ALT)增加(<1%)
心臟功能異常		心衰竭；心律不整（不嚴重）	
血液及淋巴系統異常	嗜中性白血球減少症(G4：91.7%)；貧血(G3/4：9.4%)；伴隨發燒之嗜中性白血球減少症； 血小板減少症(G4：0.8%)		
神經系統異常	周邊感覺神經病變(G3：0.4%)	周邊運動神經病變(G3/4：0.4%)	
胃腸道異常	噁心(G3/4：5%)； 口腔炎(G3/4：7.8%)； 腹瀉(G3/4：6.2%)； 嘔吐(G3/4：5%)；便祕		
皮膚及皮下組織異常	禿髮；指甲病變（嚴重：0.4%）；皮膚反應（不嚴重）		
肌肉骨骼及結締組織異常		肌痛	
代謝和營養異常		厭食	
感染及侵染	感染(G3/4：7.8%)		
血管功能異常			低血壓
一般性異常及注射部位的反應	虛弱（嚴重：8.1%）；體液滯留（嚴重：1.2%）；疼痛		
免疫系統異常		過敏反應(G3/4：1.2%)	

Docetaxel 75 毫克/平方公尺併用cisplatin：

MedDRA系統之器官分類	非常常見之不良反應患者之發生率≧10%	常見之不良反應患者之發生為1-10%	不常見之不良反應患者之發生率為0.1-1%
檢驗值		G3/4血中膽紅素上升(2.1%)； G3/4麩丙氨轉移酶(ALT)增加(1.3%)	G3/4麩草氨轉移酶(AST)增加(0.5%)； G3/4血中鹼性磷酸酶增加(0.3%)
心臟功能異常		心律不整(G3/4：0.7%)	心衰竭
血液及淋巴系統異常	嗜中性白血球減少症(G4：51.5%)； 貧血(G3/4：6.9%)； 血小板減少症(G4：0.5%)	伴隨發燒之嗜中性白血球減少症	
神經系統異常	周邊感覺神經病變(G3：3.7%)；周邊運動神經病變(G3/4：2%)		
胃腸道異常	噁心(G3/4：9.6%)； 嘔吐(G3/4：7.6%)； 腹瀉(G3/4：6.4%)； 口腔炎(G3/4：2%)	便祕	
皮膚及皮下組織異常	禿髮；指甲病變（嚴重：0.7%）； 皮膚反應(G3/4：0.2%)		
肌肉骨骼及結締組織異常	肌痛（嚴重：0.5%）		
代謝和營養異常	厭食		
感染及侵染	感染(G3/4：5.7%)		
血管功能異常		低血壓(G3/4：0.7%)	
一般性異常及注射部位的反應	虛弱（嚴重：9.9%）； 體液滯留（嚴重：0.7%）； 發燒(G3/4：1.2%)	輸注部位之反應；疼痛	
免疫系統異常	過敏反應(G3/4：2.5%)		

Docetaxel 75 毫克/平方公尺併用trastuzumab：

MedDRA系統之器官分類	非常常見之不良反應患者之發生率≧10%	常見之不良反應患者之發生率為1-10%
檢驗值	體重增加	
心臟功能異常		心衰竭
血液及淋巴系統異常	嗜中性白血球減少症(G3/4：32%)；伴隨發燒之嗜中性白血球減少症（包括與發燒或抗生素使用相關之嗜中性白血球減少）或嗜中性白血球減少所引起的敗血症	
神經系統異常	感覺異常；頭痛；味覺異常；感覺遲頓	
眼異常	淚液分泌增加；結膜炎	
呼吸、胸腔及縱隔膜異常	流鼻血；咽喉疼痛；鼻咽炎；呼吸困難；咳嗽；流鼻涕	
胃腸道異常	噁心；腹瀉；嘔吐；便祕；口腔炎；消化不良；腹痛	
皮膚及皮下組織異常	禿髮；紅斑；皮疹；指甲病變	
肌肉骨骼及結締組織異常	肌痛；關節痛；四肢疼痛；骨骼疼痛；背痛	
代謝和營養異常	厭食	
血管功能異常	淋巴水腫	
一般性異常及注射部位的反應	虛弱；周邊水腫；發熱；疲倦；黏膜發炎；疼痛；類似流行性感冒的疾病；胸痛；寒顫；體液滯留（嚴重：0.7%）發燒(G3/4：1.2%)	嗜睡
精神異常	失眠	

心臟功能異常
出現症狀性心衰竭的比例於Docetaxel併用trastuzumab之治療組占2.2%，相對於Docetaxel單藥治療組則為0%。於Docetaxel併用trastuzumab治療組中有64%的患者之前曾接受anthracycline的輔助治療，Docetaxel單藥治療組則只有55%曾接受anthracycline的輔助治療。
血液及淋巴系統異常
非常常見：相對於單獨使用Docetaxel，病患若同時併用trastuzumab及Docetaxel，其血液毒性會增加（以NCI-CTC標準評估，G3/4嗜中性白血球減少症分別為22% vs. 32%）。
然而值得注意的是，上述的數據可能被低估了，因為以血球數之最低值作為計算基準，單獨使用Docetaxel 100 毫克/平方公尺， 已知有97%的病患會出現嗜中性白血球減少症（G4則為76%）。同時併用Herceptin及Docetaxel的患者，其伴隨發燒之嗜中性白血球減少症/嗜中性白血球減少所引起之敗血症的發生率也會提高（23%相對於Docetaxel單藥治療之17%）。

Docetaxel 75 毫克/平方公尺併用capecitabine：

MedDRA系統之器官分類	非常常見之不良反應患者之發生率≧10%	常見之不良反應患者之發生率為1-10%
檢驗值		體重降低；G3/4血中膽紅素上升(9%)
血液及淋巴系統異常	嗜中性白血球減少症(G3/4：63%)； 貧血(G3/4：10%)	血小板減少症(G3/4：3%)
神經系統異常	味覺異常(G3/4：<1%）； 感覺異常(G3/4：<1%)	暈眩；頭痛(G3/4：<1%)；周邊神經病變
眼異常	淚液分泌增加	
呼吸、胸腔及縱隔膜異常	咽喉疼痛(G3/4：2%)	呼吸困難(G3/4：1%)；咳嗽(G3/4：<1%)；流鼻血(G3/4：<1%)
胃腸道異常	口腔炎(G3/4：18%)； 腹瀉(G3/4：14%)； 噁心(G3/4：6%)；嘔吐(G3/4：4%)； 便祕(G3/4：1%)；腹痛(G3/4：2%)； 消化不良	上腹部疼痛；口乾
皮膚及皮下組織異常	手足症狀(G3/4：24%)；禿髮(G3/4：6%)；指甲病變(G3/4：2%)	皮膚炎；紅斑皮疹(G3/4：<1%)； 指甲變色；指甲分離(G3/4：1%)
肌肉骨骼及結締組織異常	肌痛(G3/4：2%)； 關節痛(G3/4：1%)	四肢疼痛(G3/4：<1%)； 背痛(G3/4：1%)
代謝和營養異常	厭食(G3/4：1%)；食慾降低	脫水(G3/4：2%)
感染及侵染		口腔念珠菌感染(G3/4：<1%)
一般性異常及注射部位的反應	虛弱(G3/4：3%)；發熱(G3/4：1%)；疲倦/虛弱(G3/4：5%)； 周邊水腫(G3/4：1%)	嗜睡；疼痛

Docetaxel 75 毫克/平方公尺併用prednisone或prednisolone：

MedDRA系統之器官分類	非常常見之不良反應患者之發生率≧10%	常見之不良反應患者之發生率為1-10%
心臟功能異常		左心室功能降低(G3/4：0.3%)
血液及淋巴系統異常	嗜中性白血球減少症(G3/4：32%)； 貧血(G3/4：4.9%)	血小板減少症(G3/4：0.6%)； 伴隨發燒之嗜中性白血球減少症
神經系統異常	周邊感覺神經病變(G3/4：1.2%)； 味覺異常(G3/4：0%)	周邊運動神經病變(G3/4：0%)
眼異常		淚液分泌增加(G3/4：0.6%)
呼吸、胸腔及縱隔膜異常		流鼻血(G3/4：0%)；呼吸困難(G3/4：0.6%)；咳嗽(G3/4：0%)
胃腸道異常	噁心(G3/4：2.4%)；腹瀉(G3/4：1.2%)；口腔炎/咽炎(G3/4：0.9%)； 嘔吐(G3/4：1.2%)	
皮膚及皮下組織異常	禿髮；指甲病變（不嚴重）	剝落性皮疹(G3/4：0.3%)
肌肉骨骼及結締組織異常		關節痛(G3/4：0.3%)； 肌痛(G3/4：0.3%)
代謝和營養異常	厭食(G3/4：0.6%)	
感染及侵染	感染(G3/4：3.3%)	
一般性異常及注射部位的反應	疲倦(G3/4：3.9%)； 體液滯留（嚴重：0.6%）	
免疫系統異常		過敏反應(G3/4：0.6%)

有淋巴結轉移(TAX 316)及無淋巴結轉移(GEICAM 9805)之患者給予Docetaxel 75 毫克/平方公尺併用doxorubicin及cyclophosphamide以作為輔助治療－統整數據：

MedDRA系統之器官分類	非常常見之不良反應患者之發生率≧10%	常見之不良反應患者之發生率為1-10%	不常見之不良反應患者之發生率為0.1-1%
感染及侵染	感染(G3/4：2.4%)；嗜中性白血球減少引起的感染(G3/4：2.7%)		
血液及淋巴系統異常	貧血(G3/4：3%)；嗜中性白血球減少症(G3/4：59.2%)； 血小板減少症(G3/4：1.6%)； 伴隨發燒之嗜中性白血球減少症（G3/4：無資料）		
免疫系統異常		過敏(G3/4：0.6%)	
代謝和營養異常	厭食(G3/4：1.5%)		
神經系統異常	味覺異常(G3/4：0.6%)； 周邊感覺神經病變(G3/4：<0.1%)	周邊運動神經病變(G3/4：0%)	暈厥(G3/4：0%)； 神經毒性(G3/4：0%)；嗜睡(G3/4：0%)
眼異常	結膜炎(G3/4：<0.1%)	淚液分泌增加(G3/4：<0.1%)	
心臟功能異常		心律不整(G3/4：0.2%)	
血管功能異常	熱潮紅(G3/4：0.5%)	低血壓(G3/4：0%)； 靜脈炎(G3/4：0%)	淋巴水腫(G3/4：0%)
呼吸、胸腔及縱隔膜異常		咳嗽(G3/4：0%)	
胃腸道異常	噁心(G3/4：5.0%)； 口腔炎(G3/4：6.0%)；嘔吐(G3/4：4.2%)；腹瀉(G3/4：3.4%)； 便祕(G3/4：0.5%)	腹痛(G3/4：0.4%)	
皮膚及皮下組織異常	禿髮(G3/4<0.1%)；皮膚異常(G3/4：0.6%)；指甲病變(G3/4：0.4%)		
肌肉骨骼及結締組織異常	肌痛(G3/4：0.7%)； 關節痛(G3/4：0.2%)		
生殖系統及乳房異常	停經（G3/4：無資料）		
一般性異常及注射部位的反應	虛弱(G3/4：10.0%)； 發燒（G3/4：無資料）； 周邊水腫(G3/4：0.2%)		
檢驗值		體重增加(G3/4：0%)； 體重降低(G3/4：0.2%)	

心臟系統異常：
1,276 名患者中有18 名患者在追蹤期間曾出現鬱血性心臟衰竭(CHF)。在一項以有淋巴結轉移為對象所作的研究中(TAX 316)，每一個治療組都有一名患者死於心臟衰竭。
神經系統異常：
化學治療結束時，有83 名患者出現周邊感覺神經病變，其中12 名患者在追蹤期間，其周邊感覺神經病變仍然存在。
皮膚及皮下組織異常：
化學治療結束時，有736 名患者出現禿髮的情形，其中25 名患者在追蹤期間，其禿髮情況仍然存在。
一般性異常及注射部位的反應：
TAX 316試驗之化學治療結束時，有112 名患者出現周邊水腫，其中18 名患者在追蹤期間，其周邊水腫的情況仍然存在。然而，在GEICAM 9805試驗中，有5 名患者於化學治療結束時出現淋巴水腫，其中4 名患者在追蹤期間，淋巴水腫的狀況仍然存在。
生殖系統及乳房異常：
化學治療結束時，有251 名患者有停經的現象，其中140 名患者在追蹤期間，其停經的情況仍然存在。
急性白血病/骨髓發育不良症候群：
在GEICAM 9805試驗中，532 名接受Docetaxel、doxorubicin及cyclophosphamide的患者於追蹤時間中數為77 個月時，有一名患者(0.2%)曾出現急性白血病。至於接受fluorouracil、doxorubicin及cyclophosphamide治療的患者，則無此個案報告。然而，不論是哪一個治療組別，都沒有出現骨髓發育不良症候群之個案。
從以下表格可看出，GEICAM試驗的TAC組在強制給予G-CSF之主要預防性治療後，第4級嗜中性白血球減少症、伴隨發燒之嗜中性白血球減少症，及嗜中性白血球減少所引起的感染其發生率都會降低。
TAC治療組之患者，有/無接受G-CSF之主要預防性治療所引起的嗜中性白血球減少之併發症(GEICAM 9805)

	無接受G-CSF之主要預防性治療（病患數：111人）病患比例(%)	接受G-CSF之主要預防性治療（病患數：421人）病患比例(%)
嗜中性白血球減少症（第4級）	104 (93.7)	135 (32.1)
伴隨發燒之嗜中性白血球減少症	28 (25.2)	23 (5.5)
嗜中性白血球減少所引起的感染	14 (12.6)	21 (5.0)
嗜中性白血球減少所引起的感染（第3-4級）	2 (1.8)	5 (1.2)

Docetaxel 75 毫克/平方公尺併用cisplatin及5-fluorouracil以治療胃腺癌：

MedDRA系統之器官分類	非常常見之不良反應患者之發生率≧10%	常見之不良反應患者之發生率為1-10%
心臟功能異常		心律不整(G3/4：1.0%)
血液及淋巴系統異常	貧血（G3/4：20.9%）；嗜中性白血球減少症(G3/4：83.2%)； 血小板減少症(G3/4：8.8%)； 伴隨發燒之嗜中性白血球減少症	
神經系統異常	周邊感覺神經病變(G3/4：8.7%)	暈眩(G3/4：2.3%)； 周邊運動神經病變(G3/4：1.3%)
眼異常		淚液分泌增加(G3/4：0%)
耳朵及迷路異常		聽力受損(G3/4：0%)
胃腸道異常	腹瀉(G3/4：19.7%)；噁心(G3/4：16%)；口腔炎(G3/4：23.7%)； 嘔吐(G3/4：14.3%)	便祕(G3/4：1.0%)；胃腸道疼痛(G3/4：1.0%)；食道炎/吞嚥困難/吞嚥疼痛(G3/4：0.7%)
皮膚及皮下組織異常	禿髮(G3/4：4.0%)	皮疹搔癢(G3/4：0.7%)；指甲病變(G3/4：0.7%)；皮膚剝落(G3/4：0%)
代謝和營養異常	厭食(G3/4：11.7%)	
感染及侵染	嗜中性白血球減少引起的感染； 感染(G3/4：11.7%)	
一般性異常及注射部位的反應	嗜睡(G3/4：19.0%)；發燒(G3/4：2.3%)；體液滯留（嚴重/威脅生命：1%）	
免疫系統異常	過敏反應(G3/4：1.7%)	

2155988

血液及淋巴系統異常：
若不考慮是否使用G-CSF，伴隨發燒之嗜中性白血球減少症及嗜中性白血球減少所引起的感染之發生率分別為17.2%及13.5%。有19.3%的患者使用G-CSF作為第二線的預防用藥（占治療週期的10%）。接受G-CSF預防性治療的患者中，其伴隨發燒之嗜中性白血球減少症及嗜中性白血球減少所引起的感染之發生率分別為12.1%及3.4%，未接受G-CSF者則分別為15.6%及12.9%（詳見4.2）。

Docetaxel 75 毫克/平方公尺併用cisplatin及5-fluorouracil治療頭頸部癌：

• 放射治療前的引導性化療(TAX323)

MedDRA系統之器官分類	非常常見之不良反應患者之發生率≧10%	常見之不良反應患者之發生率為1-10%	不常見之不良反應患者之發生率為0.1-1%
檢驗值		體重增加	
心臟功能異常		心肌局部缺血(G3/4：1.7%)	心律不整(G3/4：0.6%)
血液及淋巴系統異常	嗜中性白血球減少症(G3/4：76.3%)； 貧血(G3/4：9.2%)； 血小板減少症(G3/4：5.2%)	伴隨發燒之嗜中性白血球減少症	
神經系統異常	味覺異常/嗅覺倒錯；周邊感覺神經病變(G3/4：0.6%)	暈眩	
眼異常		淚液分泌增加；結膜炎	
耳朵及迷路異常		聽力受損	
胃腸道異常	噁心(G3/4：0.6%)； 口腔炎(G3/4：4.0%)； 腹瀉(G3/4：2.9%)； 嘔吐(G3/4：0.6%)	便祕；食道炎/吞嚥困難/吞嚥疼痛(G3/4：0.6%)； 腹痛；消化不良； 胃腸道出血(G3/4：0.6%)	
皮膚及皮下組織異常	禿髮(G3/4：10.9%)	皮疹搔癢；皮膚乾燥；皮膚剝落(G3/4：0.6%)	
肌肉骨骼及結締組織異常		肌痛(G3/4：0.6%)	
代謝和營養異常	厭食(G3/4：0.6%)		
感染及侵染	感染(G3/4：6.3%)；嗜中性白血球減少引起的感染		
良性及惡性腫瘤（包括囊腫和息肉）		癌症疼痛(G3/4：0.6%)	
血管功能異常		靜脈病變(G3/4：0.6%)	
一般性異常及注射部位的反應	嗜睡(G3/4：3.4%)； 發熱(G3/4：0.6%)； 體液滯留；水腫		
免疫系統異常		過敏反應（不嚴重）	

• 放射治療前的引導性化療(TAX324)

MedDRA系統之器官分類	非常常見之不良反應患者之發生率≧10%	常見之不良反應患者之發生率為1-10%	不常見之不良反應患者之發生率為0.1-1%
檢驗值	體重降低		體重增加
心臟功能異常		心律不整(G3/4：2.0%)	心肌局部缺血
血液及淋巴系統異常	嗜中性白血球減少症(G3/4：83.5%)；貧血(G3/4：12.4%)；血小板減少症(G3/4：4.0%)；伴隨發燒之嗜中性白血球減少症		
神經系統異常	味覺異常/嗅學倒錯(G3/4：0.4%)；周邊感覺神經病變(G3/4：1.2%)	暈眩(G3/4：2.0%)； 周邊運動神經病變(G3/4：0.4%)	
眼異常		淚液分泌增加	結膜炎
耳朵及迷路異常	聽力受損(G3/4：1.2%)		
胃腸道異常	噁心(G3/4：13.9%)； 口腔炎(G3/4：20.7%)；嘔吐(G3/4：8.4%)；腹瀉(G3/4：6.8%)；食道炎/吞嚥困難/吞嚥疼痛(G3/4：12.0%)；便祕(G3/4：0.4%)	消化不良(G3/4：0.8%)； 腸胃疼痛(G3/4：1.2%)； 胃腸道出血(G3/4：0.4%)	
皮膚及皮下組織異常	禿髮(G3/4：4.0%)； 皮疹搔癢	皮膚乾燥；皮膚剝落	
肌肉骨骼及結締組織異常		肌痛(G3/4：0.4%)	
代謝和營養異常	厭食(G3/4：12.0%)		
感染及侵染	感染(G3/4：3.6%)	嗜中性白血球減少引起的感染	
良性及惡性腫瘤（包括囊腫和息肉）		癌症疼痛(G3/4：1.2%)	
血管功能異常			靜脈病變
一般性異常及注射部位的反應	嗜睡(G3/4：4.0%)； 發熱(G3/4：3.6%)； 體液滯留(G3/4：1.2%)； 水腫(G3/4：1.2%)		
免疫系統異常			過敏反應

上市後的經驗：

心臟功能障礙：
曾有罕見的心肌梗塞報告。

血液及淋巴系統異常：
曾有骨髓抑制及其他血液方面的副作用報告。血管內的散怖性凝集(DIC)通常與敗血症或多重器官衰竭有關。

神經系統異常：
使用Docetaxel曾出現痙攣或暫時性意識喪失之罕見報告。這些反應有時會出現在藥品輸注時。

眼異常：
曾有非常罕見的暫時性視覺障礙（閃爍、閃光、暗點）報告，主要出現在藥品輸注時，而且與過敏反應有關。該副作用具可逆性，輸注停止後就會消失。曾有罕見之淚液分泌過多的報告，不論是否併有結膜炎，淚管阻塞會導致眼淚過多。

耳朵及迷路異常：
曾有罕見的聽毒性、聽力障礙及/或聽力喪失報告。

呼吸、胸腔及縱隔膜異常：
曾有罕見的急性呼吸困難症候群、間質性肺炎（包含感染性與非感染性）、間質性肺疾病之肺部纖維化、呼吸衰竭、曾有放射線治療回應現象之罕見報告且可能和致命性結果有關。同時接受放射線治療的患者曾出現罕見的放射狀肺炎報告。

胃腸道異常：
曾有因胃腸道不適、胃腸道穿孔、缺血性結腸炎、結腸炎及嗜中性白血球減少之小腸結腸炎而導致脫水的罕見報告。也曾有罕見的腸阻塞報告。

皮膚及皮下組織異常：
使用Docetaxel曾非常罕見的出現皮膚性紅斑性狼瘡及長出大水疱如多形紅斑(erythema multiform)、Stevens-Johnson症候群及毒性表皮壞死。在某些情況下，其他的併存因子也有可能會導致這些副作用。有報告指出，使用Docetaxel會引起類似皮膚硬化之變化，但此之前通常會先出現周邊淋巴水腫的情況。

良性及惡性腫瘤（包括囊腫和息肉）
曾有非常罕見的急性骨髓性白血病及骨髓再生不良症候群之報告，這與Docetaxel併用其他化學治療藥物及/或放射性治療有關。

血管功能障礙：
曾有罕見的靜脈血栓性栓塞之報告。

一般性異常及注射部位的反應：
曾有罕見的放射線治療回應現象(Radiation recall phenomena)。
體液滯留並未伴隨少尿或低血壓的緊急現象。曾有罕見的脫水及肺水腫之報告。

免疫系統異常：
曾有過敏性休克的報告，有時可能會致死。

肝膽異常：
有非常罕見的肝炎病例，偶發性致死病例的主因來自於患者原有的肝臟疾病。

4.9 過量處理—依文獻記載

極少發生用藥過量之情形，對於Docetaxel的過量，並沒有已知之解毒劑。若有過量情形，患者必須留置在特殊的照護單位，並且嚴密監測病患之生命現象。藥物過量有可能會加重副作用。預測藥物過量所產生之主要併發症包括：骨髓抑制、末梢神經毒性與黏膜炎。發現有過量情形時，應立即給予G-CSF。其他適當治療視需要給予。

5 藥理特性—依文獻記載

5.1 藥效動力學特性—依文獻記載

治療分類：抗腫瘤藥物。

臨床前資料

Docetaxel是一種抗腫瘤藥物，會促進微管次體(tubulin)聚合成穩定的微小管(microtubules)，並抑制微小管的分離，而明顯降低游離微管次體的濃度。Docetaxel和微小管結合並不會改變微小管內原絲(protofilaments)的數目。

在體外試驗，Docetaxel能干擾細胞微小管網路架構(microtubular network)，此架構爲有絲分裂以及細胞間期之細胞功能所必須。

Docetaxel在體外試驗中已經發現其對多種鼠類及人類腫瘤細胞具有細胞毒性作用，同時其在同本繁殖(clonogenic)之分析中證實可以對抗剛切除的人類腫瘤細胞。Docetaxel能達到高度細胞內濃度且長時間滯留在細胞中。此外，對於解碼多種藥物抗藥性基因(multidrug resistant gene)而造成p-醣蛋白(p-glycoprotein)過度表現的部分細胞株，亦發現Docetaxel具有抑制活性。在活體試驗中，Docetaxel對鼠類的晚期腫瘤及人類的移植腫瘤有廣泛的抗腫瘤活性，此活性與給藥之時程無關。

臨床資料

乳癌

Docetaxel併用doxorubicin和cyclophosphamide：輔助療法

可手術切除且有淋巴結轉移之乳癌患者(TAX 316)

多中心開放性設計的臨床試驗結果顯示Docetaxel可作爲能手術切除具有淋巴結轉移的乳癌及KPS≧80%，18至70 歲病患的輔助療法。依淋巴結數目分級(1-3，4+)，將1,491 名病患隨機分成TAC組及FAC組。TAC組投予doxorubicin 50 毫克/平方公尺及cyclophosphamide 500 毫克/平方公尺1 小時後，給予Docetaxel 75 毫克/平方公尺。FAC組投予doxorubicin 50 毫克/平方公尺後，再投予fluorouracil 500 毫克/平方公尺及cyclophosphamide 500 毫克/平方公尺。二組治療均爲每三週給藥一次，共進行6 個療程。Docetaxel以1 小時輸注方式給藥，其他所有的藥品於第1 天以靜脈灌注投予。曾發生伴隨發燒的嗜中性白血球減少症，長時間的嗜中性白血球減少症，或感染的病患，可給予G-CSF作爲第二線的預防性投藥。TAC組的病患在每一次化學治療療程的第5 天，口服投予10 天ciprofloxacin 500 毫克，一天2 次或其他同效之藥物。兩組在完成最後一個化學治療的療程後，雌激素及/或黃體激素接受體呈陽性反應的病患，每日給予tamoxifen 20 毫克治療達5 年。TAC組中有69%病患及FAC組中有72%病患，依所參加試驗的醫療機構的治療方針，接受放射性的輔助治療。

於爲期中間值爲55 個月的追蹤期間，進行期中分析，顯示TAC組未發病的存活時間明顯地較FAC組長。

接受TAC治療的患者，其5 年內的疾病復發率較接受FAC治療的患者爲低（分別爲25%與32%），例如，TAC組的絕對危險機率降低了7% (p＝0.001)。

5 年的總存活率表現，TAC組也明顯高於FAC組（分別爲87%與81%），例如，TAC組之死亡危險機率的絕對值降低了6% (p＝0.008)。

依事先設定的主要預後因子，對TAC組各小組病患主要預後狀況分析如下表：

		未發病存活			整體存活		
病患小組	病患數	風險比*	95%信賴區間	P=	風險比*	95%信賴區間	P=
陽性淋巴結數目							
總體	745	0.72	0.59-0.88	0.001	0.70	0.53-0.91	0.008
1-3	467	0.61	0.46-0.82	0.0009	0.45	0.29-0.70	0.0002
4+	278	0.83	0.63-1.08	0.17	0.94	0.66-1.33	0.72

*風險比小於1，表示TAC組較FAC組的未發病存活時間及整體存活時間長。

此期中分析尚未評估TAC治療組中有4 個（含）以上淋巴結轉移病患之效益（佔 37%）。TAC治療對於有1-3 個淋巴結轉移之病患的效果似乎較明顯。 在這個分析階段尚無法完全確定有4 個（含）以上淋巴結轉移之病患的效益/風險比。

可手術切除且無淋巴結轉移之乳癌患者(GEICAM9805)

根據一項開放性、隨機分組之多中心試驗的數據顯示，對於能以手術切除且無淋巴結轉移並可接受化療的乳癌病患，Docetaxel可作爲其輔助治療藥物。該項試驗共收納1,060 名可接受手術切除且無淋巴結轉移並有高復發風險的乳癌患者，隨機分配至TAC組（539 名，先給予doxorubicin 50 毫克/平方公尺及cyclophosphamide 500 毫克/平方公尺，並於1 小時後給予Docetaxel 75 毫克/平方公尺），或FAC組（521 名，先給予doxorubicin 50 毫克/平方公尺，再繼之給予fluorouracil 500 毫克/平方公尺及cyclophosphamide 500 毫克/平方公尺）接受治療。可接受手術切除且無淋巴結轉移並有高復發風險的乳癌患者，依照1998 年的St. Gallen標準（腫瘤大小>2 公分及/或雌激素接受體(ER)和黃體激素接受體(PR)呈陰性及/或組織學/核子醫學之等級較高（第2 或3 級）及/或年齡<35 歲）給予輔助治療。兩組治療組皆爲每3 週給藥一次，共進行6 個療程。Docetaxel的靜脈輸注時間爲1 小時，其他所有藥物則是在每3 週的第一天以靜脈注射給藥。在隨機分配至TAC組者達230 名患者後，皆強制性給予G-CSF之主要預防性治療。接受G-CSF主要預防性治療的患者，其出現第4 級嗜中性白血球減少症、伴隨發燒之嗜中性白血球減少症，及嗜中性白血球減少所引起之感染的機率會下降（詳見4.8）。這兩組患者在接受化學治療的最後一次療程後，若其腫瘤之雌激素接受體及/或黃體激素接受體呈現陽性反應(ER+/PgR+)，則必須服用tamoxifen 20 毫克，一天一次，治療時間長達5 年。至於輔助性放射性治療則是依照參與試驗單位的準則給予，TAC組及FAC組接受輔助性放射性治療的比例分別爲57.3%及51.2%。

追蹤期的中位數爲77 個月。相較於FAC組，TAC組的無疾病狀態存活時間明顯地較長。TAC治療組的患者，其疾病復發之風險較FAC組降低了32%（風險比=0.68，95%信賴區間：0.49–0.93，p=0.01）。TAC組患者的總存活時間也較長，其死亡風險則比FAC組低了24%（風險比=0.76，95%信賴區間：0.46–1.26，p=0.29）。然而，兩組之總存活時間分布並不具顯著差異。

以下爲TAC治療組之患者，依照主要預後因子，將其分成數個次族群後再加以分析（詳見下表）。

次族群分析–無淋巴結轉移之乳癌患者給予輔助性治療之研究（意欲治療分析）

病患次族群	TAC組之病患數	無疾病狀態之存活時間	
		風險比*	95%信賴區間
總計	539	0.68	0.49-0.93
年齡 類別 1			
< 50 歲	260	0.67	0.43-1.05
≧50 歲	279	0.67	0.43-1.05
年齡 類別 2			
< 35 歲	42	0.31	0.11-0.89
≧35 歲	497	0.73	0.52-1.01
荷爾蒙接受體			
陰性	195	0.7	0.45-1.1
陽性	344	0.62	0.4-0.97
腫瘤大小			
≦ 2 公分	285	0.69	0.43-1.1
> 2 公分	254	0.68	0.45-1.04
組織學等級			
第1級（包括無法評估等級者）	64	0.79	0.24-2.6
第2級	216	0.77	0.46-1.3
第3級	259	0.59	0.39-0.9
更年期狀態			
停經前	285	0.64	0.40-1
停經後	254	0.72	0.47-1.12

*風險比(TAC/FAC)<1表示TAC組相較於FAC組有較長的無疾病存活時間

符合2009 年St. Gallen化療標準之患者（意欲治療族群），依其次族群進行無疾病存活時間之探討性分析並詳列如下

	TAC	FAC	風險比(TAC/FAC)	
次族群	（539 人）	（521 人）	（95%信賴區間）	p 值
符合化療之相關適應症[a]				
無	18/214 (8.4%)	26/227 (11.5%)	0.796 (0.434-1.459)	0.4593
有	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42-0.877)	0.0072

TAC=Docetaxel、doxorubicin及cyclophosphamide
Fac=5-fluorouracil、doxorubicin及cyclophosphamide
CI=信賴區間；ER=雌激素接受體
PR=黃體激素接受體
[a] ER/PR-陰性或組織學等級第3 級或腫瘤大小>5 公分

風險比之估計值乃應用Cox比例風險模型，並以治療組別作爲探討因子

Docetaxel單獨使用

兩個第三期隨機比較性之臨床研究，共有326 名對alkylating或392 名對anthracycline治療失敗之轉移性乳癌患者，接受Docetaxel之每三週給予100 毫克/平方公尺之療法。

於對alkylating治療失敗之患者，以Docetaxel與doxorubicin（每三週給藥75 毫克/平方公尺）比較。在不影響總存活時間（Docetaxel組15 個月比doxorubicin組14 個月，p＝0.38）或病情惡化的時間（Docetaxel組27 週比doxorubicin組23 週，p＝0.54）的同時，Docetaxel之藥物反應率增加（52%比37%，p＝0.001）而且較快產生反應（12 週比23 週，p＝0.007）。三名(2%) Docetaxel患者因水份滯留而停用藥物，而有15 名(9%) doxorubicin患者由於心臟毒性而停用藥物，（三名因鬱血性心衰竭致死）。

對anthracycline治療失敗之患者，以Docetaxel與mitomycin C併用vinblastin（每6 週12 毫克/平方公尺，及每三週6 毫克/平方公尺）相比較。患者對Docetaxel的藥物反應率較高（33%比12%，p＜0.0001）且延長疾病開始惡化時間（19 週比11 週，p＝0.0004）及延長總存活率（11 個月比9 個月，p＝0.01）。

第三期臨床試驗中Docetaxel的安全性，與第二期臨床試驗之觀察所得一致（見 4.8）。

在一項開放性、由多中心共同參與、隨機性的第三期試驗中，針對先前接受過anthracycline治療的晚期乳癌患者，給予Docetaxel單藥治療或paclitaxel，以比較兩者之差異。接受隨機分組的患者共449 名，一組給予Docetaxel 100 毫克/平方公尺的單藥治療，輸注時間爲1 小時，另一組則 給予paclitaxel 175 毫克/平方公尺，輸注時間爲3 小時。這兩種療法皆爲每三週給藥一次。

主要評估指標的結果不受影響，總反應率Docetaxel相對於paclitaxel分別爲32%及25% (p＝0.10)。Docetaxel組之疾病開始惡化時間的中位數（24.6 週相對於15.6 週；p＜0.01）與存活時間的中位數（15.3 週相對於12.7 週；p＝0.03）都比paclitaxel組要長。

Docetaxel單藥治療的G3/4副作用發生率(55.4%)高於paclitaxel組(23.0%)。

Docetaxel併用doxorubicin治療

一項以429 名患有轉移性乳癌且未曾接受治療之病人所進行的大型、隨機性第三期臨床試驗，受試者分別接受doxorubicin（50 毫克/平方公尺） 併用Docetaxel（75 毫克/平方公尺）（AT組）及doxorubicin（60 毫克/平方公尺）併用cyclophosphamide（600 毫克/平方公尺）（AC組），兩組均爲每三週治療1 次。

- 疾病開始惡化時間(TTP)在AT組明顯地較AC組長久，p=0.0138。疾病開始惡化時間中位數在AT組及AC組分別爲37.3 週（95%信賴區間：33.4 – 42.1）及31.9 週（95%信賴區間：27.4 – 36.0）。
- 總反應率(ORR)在AT組明顯地較AC組高，p=0.009，分別爲AT組59.3%（95%信賴區間：52.8 – 65.9）及AC組46.5%（95%信賴區間：39.8 – 53.2）。

在此項試驗中，AT組副作用發生率較AC組高的包括：嚴重嗜中性白血球減少症(90% vs. 68.6%)，伴隨發燒的嗜中性白血球減少症(33.3% vs. 10%)， 感染症(8% vs. 2.4%)，腹瀉(7.5% vs. 1.4%)，衰弱無力(8.5% vs. 2.4%)，及疼痛(2.8% vs. 0%)。相反的，AC組嚴重貧血(15.8% vs. 8.5%)發生率較AT組高，嚴重心臟毒性的發生率也較高，包括：鬱血性心衰竭(3.8% vs. 2.8%)，左心室輸出率(LVEF)下降≧20% (13.1% vs. 6.1%)，左心室輸出率(LVEF)下降≧30% (6.2% vs. 1.1%)。因藥品毒性死亡分別爲1 名AT組患者（心臟衰竭）及4 名AC組患者（1 人因敗血病性休克死亡；另外3 名因心臟衰竭而死亡）。

經EORTC問卷評估後，發現兩組患者的生活品質是相當的，而且生活品質在治療過過程及治療後追蹤中都呈現穩定狀態。

Docetaxel與trastuzumab併用：

針對腫瘤過度表現HER2且先前未曾接受過化學治療的轉移性乳癌瘤患者，我們進行一項以Docetaxel併用trastuzumab治療之研究。在該項研究中，被隨機分配以接受Docetaxel單藥治療或併用trastuzumab治療者共186 名；其中60%的病患先前曾接受過以anthracycline主的輔助性化學治療。不論患者之前是否曾接受過anthracycline的輔助性化學治療，Docetaxel併用trastuzumab的療法對病人確實有效。在本試驗中用以決定HER2陽性反應的主要檢驗方法爲免疫組織化學法(IHC)。少數病人則以螢光細胞溶合術(FISH)做檢驗。本試驗中，有87%患者的疾病屬於IHC3+，95%爲 IHC3+及/或呈現FISH陽性反應。療效結果則摘要於下：

參數	Docetaxel併用trastuzumab[1] 病患數＝92 人	Docetaxel[1] 病患數＝94 人
反應率 （95%信賴區間）	61% (50-71)	34% (25-45)
反應時間中位數 （95%信賴區間）	11.4 (9.2-15.0)	5.1 (4.4-6.2)
疾病開始惡化時間中位數（月） （95%信賴區間）	10.6 (7.6-12.9)	5.7 (5.0-6.5)
存活時間中位數（月） （95%信賴區間）	30.52 (26.8-ne)	22.12 (17.6-28.9)

TTP＝疾病開始惡化時間；“ne”代表無法估計或尚未有結論
[1] 作全套的分析（有治療意向）
[2] 估計的存活時間中位數

Docetaxel與capecitabine併用：

從一個多中心、隨機、對照性第三期臨床試驗，支持使用Docetaxel與capecitabine併用使用於先前含 anthracycline化療失敗之局部晚期或轉移性乳癌，在這個試驗中，255 位病人隨機方式接受Docetaxel（75 毫克/平方公尺，每三週輸注一次）和capecitabine（1,250 毫克/平方公尺，每天二次給藥共給藥二週，接著休息一週），256 位病人隨機方式接受Docetaxel單一藥品（100 毫克/平方公尺，每三週輸注一次），Docetaxel + capecitabine合併治療組的存活率較佳(p= 0.0126)，存活中位數是442 天(Docetaxel + capecitabine)和352 天（Docetaxel單一藥品）。試驗主持人評估所有隨機分配受試者，總反應率爲41.6% (Docetaxel + capecitabine)和29.7%（Docetaxel單一藥品）；p=0.0058。Docetaxel + capecitabine合併治療組的疾病開始惡化時間較長(p<0.0001)。疾病開始惡化時間的中位數是186 天(Docetaxel + capecitabine)和128 天（Docetaxel單一藥品）。

非小細胞肺癌

曾接受化療之病患不論是否併用放射線治療者

在第三期臨床試驗中，以曾接受治療之病人作評估，比較Docetaxel 75 毫克/平方公尺與最佳支持療法。接受Docetaxel 75 毫克/平方公尺劑量之病人的疾病開始惡化時間（12 週）顯著地比接受最佳支持療法之病人（7 週）較長。總存活率也較佳。接受Docetaxel治療之病人的一年存活率(40%)顯著地比接受最佳支持療法之病人較高(16%)。

兩組比較下，接受Docetaxel 75 毫克/平方公尺治療之病人較少使用嗎啡止痛劑(p<0.01)，非嗎啡止痛劑(p<0.01)，其他藥物治療劑(p=0.06)及放射療法(p<0.01)。

此項試驗中，患者的總反應率爲6.8%，反應時間中位數爲26.1 週。

Docetaxel與含鉑製劑併用治療未經化學治療之患者

在第三期臨床試驗，1,218 位具有不可切除之第IIIB期或第IV期之非小細胞肺癌，KPS≧70%，先前未曾接受化學治療之患者，隨機分配接受治療，每三週以Docetaxel (T) 75 毫克/平方公尺輸注一小時，之後立即給予cisplatin (Cis) 75 毫克/平方公尺給藥30-60 分鐘，或是每三週以Docetaxel 75 毫克/平方公尺輸注一小時， 併用carboplatin （AUC 6 毫克/毫升•分鐘），給藥30-60 分鐘，或每四週在第1, 8, 15, 22 天給予vinorelbine (V) 25 毫克/平方公尺，給藥6-10 分鐘，並在第一天給予cisplatin 100 毫克/平方公尺。

以上三組之存活率、疾病開始惡化時間中位數(TTP)和反應率、生活品質及臨床效益說明如下表：

	TCis與VCis比較		TCb與VCis比較	
	TCis n=408	VCis n=404	TCb n=406	VCis n=404
總存活率 Adjusted Log-rank Test	p=0.044		p=0.66	
存活時間中位數（月） 95%信賴區間	11.3 [10.1,12.4]	10.1 [9.2,11.3]	9.4 [8.7, 10.6]	9.9 [9.0, 11.3]
2 年存活率 (%) 95%信賴區間	21 [16, 25]	14 [10,18]	18 [13,22]	14 [10,18]
疾病開始惡化時間中位數（週） 95%信賴區間	22.0 [21, 25]	23.0 [21, 27]	20.0 [19.0,23.0]	22.0 [19.0 25.0]
Adjusted Log-rank Test	p=0.617		p= 0.235	
總反應率 (%) 95%信賴區間	31.6 [27.1, 36.4]	24.5 [20.4, 29.0]	23.9 [19.8, 28.3]	24.5 [20.4, 29.0]
Fisher's Exact Test	p=0.029		p=0.870	
總體生活品質改變： LCSS EQ5D	p=0.064 p=0.016		p= 0.016 p<0.001	
Karnofsky能力狀況改變	p= 0.028		p<0.001	
體重減輕≧10%	p<0.001		p<0.001	
疼痛評分改變(LCSS)	p=0.033		p= 0.355	

次要療效指標包括疼痛的改變，EuroQoL-5D (EQ5D)總體生活品質分級，肺癌症狀分級及Karnofsky能力狀況改變。次要療效指標的結果皆支持主要療效指標的結果。

Docetaxel/carboplatin併用之療效結果可證實與參考治療方式VCis併用相比，既不是等效也不是非較劣的。

前列腺癌

於隨機多中心第三期臨床試驗中，評估Docetaxel併用prednisone或prednisolone用於荷爾蒙治療無效的轉移性前列腺癌的安全性及有效性，共有1,006 名KPS≧60的病患隨機分成下列各治療組：
- Docetaxel 75 毫克/平方公尺，每三週給藥一次，共10 個療程。
- Docetaxel 30 毫克/平方公尺，每六週一個療程，每個療程的前五週，每週給藥一次，共5 個療程。
- Mitoxantrone 12 毫克/平方公尺，每三週給藥一次，共10 個療程。

三個治療組均連續併用prednisone或prednisolone 5 毫克，每天二次。

每三週以Docetaxel治療的病患，總體存活時間明顯地較mitoxanrone治療組長。每週以Docetaxel治療所增加的存活時間，與mitoxantrone對照組比較，並不具統計上的意義。比較Docetaxel組與對照組的療效評估指標摘要說明如下表：

評估指標	Docetaxel每3 週給藥	Docetaxel每週給藥	Mitoxantrone每3 週給藥
病患數 存活時間中位數（月） 95%信賴區間 風險比 95%信賴區間 p 值＋*	335 18.9 (17.0-21.2) 0.761 (0.619-0.936) 0.0094	334 17.4 (15.7-19.0) 0.912 (0.747-1.113) 0.3624	337 16.5 (14.4-18.6) -- -- --
病患數 PAS**反應率 (%) 95%信賴區間 p 值*	291 45.4 (39.5-51.3) 0.0005	282 47.9 (41.9-53.9) <0.0001	300 31.7 (26.4-37.3) --
病患數 疼痛反應率 (%) 95%信賴區間 p 值*	153 34.6 (27.1-42.7) 0.0107	154 31.2 (24.0-39.1) 0.0798	157 21.7 (15.5-28.9) --
病患數 腫瘤反應率 (%) 95%信賴區間 p 值*	141 12.1 (7.2-18.6) 0.1112	134 8.2 (4.2-14.2) 0.5853	137 6.6 (3.0-12.1) --

＋Stratified log rank test
* 統計差異性臨界值=0.0175
**PAS：前列腺專一性抗體(Prostate-Specific Antigen)

Docetaxel每週給藥較每3 週給藥有較好的安全性，推論Docetaxel每週給藥應對部分病患有較大利益。

整體生活品質於各治療組別間並無統計上的差異。

胃腺癌

在一項多中心、開放性的隨機性試驗中，針對之前未曾因晚期疾病而接受過化學治療的晚期胃腺癌患者，包括胃食道接合處之腺癌，給予Docetaxel治療，以評估其安全性與有效性。總計將445 名KPS＞70的患者分成兩組，一組給予Docetaxel (T)（75 毫克/平方公尺，於第一天給藥）併用cisplatin (C)（75 毫克/平方公尺，於第一天給藥）及5-fluorouracil (F)（每天給予750 毫克/平方公尺，共給藥5 天），另一組則給予cisplatin（100 毫克/平方公尺，於第一天給藥）及5-fluorouracil (F)（每天給予1,000 毫克/平方公尺，共給藥5 天）。治療週期的時間長度於TCF組爲3 週，CF組爲4 週。每名患者的治療週期中位數於TCF組爲6 次（範圍介於1-16），CF組則爲4 次（範圍介於1-12）。疾病開始惡化時間(TTP)爲主要的評估指標。結果，疾病惡化的危險機率下降了32.1%，這與TCF組能有效延長疾病開始惡化時間有關(p＝0.0004)。TCF組的總存活時間明顯較長(p＝0.0201)，且死亡的危險機率也降低了22.7%。療效評估指標摘要說明如下表：

Docetaxel治療胃腺癌患者之療效

評估指標	TCF組 人數＝221 名	CF組 人數＝224 名
疾病開始惡化時間中位數（週） （95%信賴區間）	5.6 (4.86-5.91)	3.7 (3.45-4.47)
風險比 （95%信賴區間） *p 值	1.473 (1.189-1.825) 0.0004	
存活時間中位數（月） （95% 信賴區間） 2 年的估計值(%)	9.2 (8.38-10.58) 18.4	8.6 (7.16-9.46) 8.8
風險比 （95% 信賴區間） *p 值	1.293 (1.041-1.606) 0.0201	
總反應率（完全反應率＋部分反應率）(%)	36.7	25.4
*p 值	0.00106	
惡化性疾病之最佳總反應率	16.6	25.9

*Unstratified logrank test

整體而言，生活品質(QoL)與臨床效益的評估結果皆一致認爲TCF組能獲得較佳的改善。

根據QLQ-C30的問卷調查可知，相較於CF組的患者，TCF組的患者達到5%之總體健康狀態顯著惡化的時間較長(p＝0.0121)，Karnofsky能力狀況達到明顯惡化的時間也較長(p＝0.0088)。

頭頸癌

• 放射治療前的引導性化療(TAX323)

於一項隨機多中心第三期臨床試驗研究(TAX323)中，針對頭頸部有鱗狀細胞癌(SCCHN)之患者給予Docetaxel引導性化療，以評估其安全性及療效。在這個試驗中有358 名患者患有頭頸部無法開刀之局部進行性鱗狀細胞癌，且其WHO活動狀態爲0或1，他們被隨機分配至兩個治療組的其中之一。Docetaxel組的患者所接受的治療爲Docetaxel (T) 75 毫克/平方公尺，隨後給予cisplatin (P) 75 毫克/平方公尺，繼之給予5-fluorouracil (F)每日劑量750 毫克/平方公尺，連續輸注5 天。這個療程爲每3 週進行一次，共4 個療程，且在2 個療程後應至少可觀察到最小的反應（即腫瘤大小的長寬尺寸減少比例應≧25%）。化學治療結束後，在間隔最少4 週但不超過7 週的時間內，患者疾病在沒有惡化的情況下將會根據學會準則接受7 週的放射線治療(TPF/RT)。對照組的患者所接受之治療爲cisplatin (P) 100 毫克/平方公尺，繼之給予5-fluorouracil (F)每日劑量1,000 毫克/平方公尺，共給藥5 天。這個療程爲每3 週進行一次，共4 個療程，且在2 個療程後應至少可觀察到最小的反應（即腫瘤大小的長寬尺寸減少比例應≧25%）。化學治療結束後，在間隔最少4 週但不超過7 週的時間內，患者疾病在沒有惡化的情況下將會根據學會準則接受7 週的放射線治療(PF/RT)。放射線局部療法(locoregional therapy)可採用傳統分率（1.8-2.0Gy，一天一次，一週5 天，總劑量爲66-70Gy）或加速/高分率（一天兩次，最少間隔6 小時，一週5 天）的放射線治療。建議的總劑量於加速療法(accelerated regimen)爲70Gy，高分率療法(hyperfractionated schemes)則爲74Gy。化學治療結束後，可於放射治療前或放射治療後施行腫瘤切除手術。TPF治療組的患者在每次療程開始後的第5 天，可給予預防性的抗生素治療，如ciprofloxacin 500 毫克，每日口服兩次，共10 天，或給予其他等價的抗生素。本試驗的主要療效指標爲疾病無惡化之存活時間(progression-free survival，PFS)，TPF治療組明顯的比PF治療組要長，p=0.0042（TPF組與 PF組的疾病無惡化之存活時間中數分別爲11.4 個月與8.3 個月），總追蹤時間中數爲33.7 個月。TPF組（18.6 個月）的總存活時間中數(median OS)也明顯的比PF組（14.5 個月）爲長，死亡率則降低了28%，p=0.0128。療效結果詳列如下表：

Docetaxel用於頭頸部無法開刀之局部進行性鱗狀細胞癌(SCCHN)之放射治療前引導性化療的療效（有治療意向之分析）

評估指標	Docetaxel + Cis + 5-FU 人數＝177 名	Cis + 5-FU 人數＝181名
疾病無惡化之存活時間中位數（月） （95%信賴區間）	11.4 (10.1-14.0)	8.3 (7.4-9.1)
調整後之風險比 （95%信賴區間） *p 值	0.70 (0.55-0.89) 0.0042	
存活時間中位數（月） （95%信賴區間）	18.6 (15.7-24.0)	14.5 (11.6-18.7)
風險比 （95%信賴區間） **p 值	0.72 (0.56-0.93) 0.0128	
化學治療的最佳總反應率 (%) （95%信賴區間）	67.8 (60.4-74.6)	53.6 (46.0-61.0)
***p 值	0.006	
試驗藥物的最佳總反應率〔化學治療+/-放射線治療〕(%) （95%信賴區間）	72.3 (65.1-78.8)	58.6 (51.0-65.8)
***p 值	0.006	
化學治療±放射線治療的反應時間中位數（月） （95% 信賴區間）	人數＝128 名 15.7 (13.4-24.6)	人數＝106 名 11.7 (10.2-17.4)
風險比 （95%信賴區間） **p 值	0.72 (0.52-0.99) 0.0457	

風險比＜1則表示Docetaxel + cisplatin + 5-FU組較佳。
* Cox模型（根據主要的腫瘤部位、T及N的臨床階段及PSWHO來進行調整）
** Logrank試驗
***卡方檢定

生活品質參數

TPF組患者在全球健康評分(Global health score)的惡化情形上明顯地較PF組爲低（p=0.01，所採用的標準爲EORTC QLQ-C30）。

臨床利益之參數

活動狀態指標中專門爲頭頸部所設計的次指標，乃用來測量對交談的了解程度、在公共場合的攝食能力、及飲食的正常性，結果TPF組的表現都 明顯地優於PF組。

WHO活動狀態首次出現惡化的時間中數，TPF組也明顯地比PF組長。兩組在治療期間的疼痛強度評分皆獲得改善，這代表兩組的疼痛處理皆爲適當。

• 放射治療前的引導性化療(TAX324)

於一項隨機多中心第三期臨床試驗研究(TAX324)中，針對頭頸部有局部進行性鱗狀細胞癌(SCCHN)之患者給予Docetaxel引導性化療，以評估其安全性及療效。在這個試驗中有501 名患者患有頭頸部之局部進行性鱗狀細胞癌，且其WHO活動狀態爲0或1，他們被隨機分配至兩個治療組的其中之一。參與試驗之患者的病灶爲在技術上無法切除、或外科手術治癒率低、或患者接受治療的主要目的在器官保護。療效及安全性評估的單一指標爲存活時間，至於是否能夠成功的保護器官(organ preservation)則尚無正式報告。Docetaxel組之患者所接受的治療爲第1 天以靜脈輸注的方式給予Docetaxel (T) 75 毫克/平方公尺，隨後給予cisplatin (P) 100 毫克/平方公尺，輸注時間爲30 分鐘至3 小時，繼之於第1-4 天給予5-fluorouracil (F)連續靜脈輸注，每日劑量爲1,000 毫克/平方公尺。此療程爲每3 週進行一次，共3 個療程。疾病沒有惡化的所有患者都會依照試驗計劃書(TPF/CRT)接受化學放射性治療(CRT)。對照組的患者爲第1 天給予cisplatin (P) 100 毫克/平方公尺，靜脈輸注時間爲30 分鐘至3 小時，繼之於第1-5 天給予5-fluorouracil (F)連續靜輸注，每日劑量爲1,000 毫克/平方公尺。此療程爲每3 週進行一次，共3 個療程。 疾病沒有惡化的所有患者都會依照試驗計劃書(PF/CRT)接受化學放射性治療(CRT)。

兩組患者在引導性化療的最後一次療程開始後，與之間隔最少3 週但不超過8 週的時間內（最後一次療程的第22-56 天）會接續給予7 週的化學放射性治療。於放射性治療期間，每週給予一次carboplatin (AUC 1.5)，以1 小時靜脈輸注給藥，最多給予7 次劑量。放射線是以涵蓋高能量(megavoltage)的儀器來照射，每日一次，以分量(fractionation)方式進行（每日2Gy，每週照射5 日，共照射7 週，總劑量爲70-72Gy）。疾病主要病灶部位及/或頸部的手術可在化學放射性治療結束後的任何時間施行之。Docetaxel組的所有患者都會給予預防性的抗生素。本試驗的主要療效指標爲總存活時間(OS)，Docetaxel組明顯的比PF組要長（log-rank試驗，p=0.0058，Docetaxel組及PF組的總存活時間中數分別爲70.6 個月與30.1 個月），Docetaxel組的死亡率則較PF組降低了30%（風險比(HR)=0.70，95%信賴區間(CI)=0.54-0.90），總追蹤時間中位數爲41.9 個月。次要療效指標爲疾病無惡化之存活時間，結果證實Docetaxel組的疾病惡化或死亡比PF組低了29%，且Docetaxel組的疾病無惡化之存活時間中數也比PF組多了22 個月（TPF組爲35.5 個月，PF組爲13.1 個月）。風險比爲0.71亦具有統計上之意義；95%信賴區間爲0.56-0.90；log-rank試驗， p=0.004。療效結果詳列如下表：

Docetaxel用於頭頸部有局部進行性鱗狀細胞癌(SCCHN)之放射治療前引導性化療的療效（有治療意向之分析）

評估指標	Docetaxel + Cis + 5-FU 人數＝255 名	Cis+5-FU 人數＝246 名
總存活時間中位數（月） （95%信賴區間）	70.6 (49.0-NA)	30.1 (20.9-51.5)
風險比 （95%信賴區間） *p 值	0.70 (0.54-0.90) 0.0058	
疾病無惡化之存活時間中位數（月） （95%信賴區間）	35.5 (19.3-NA)	13.1 (10.6-20.2)
風險比 （95%信賴區間） **p 值	0.71 (0.56-0.90) 0.004	
化學治療的最佳總反應率（完全反應率＋部分反應率）(%) （95%信賴區間）	71.8 (65.8-77.2)	64.2 (57.9-70.2)
***p 值	0.070	
試驗藥物的最佳總反應率（完全反應率＋部分反應率）〔化學治療+/-化學放射性治療〕(%) （95%信賴區間）	76.5 (70.8-81.5)	71.5 (65.5-77.1)
***p 值	0.209	

風險比＜1則表示Docetaxel + cisplatin + fluorouracil組較佳。
* 未經調整的log-rank試驗
** 未經調整的log-rank試驗，沒有爲多項比較進行調整
***卡方檢定，沒有爲多項比較進行調整
NA-無資料

5.2 藥物動力學特性—依文獻記載

曾在第一期(phase I)臨床試驗中，針對給予Docetaxel 20-115 毫克/平方公尺之癌症患者，評估Docetaxel之藥物動力學。Docetaxel的藥物動力學曲線圖(the kinetic profile)顯示本品之藥物動力學表現與劑量無關，而且符合藥物動力學的三室模型(three-compartment pharmacokinetic model)，其α，β和γ相的半衰期分別是4 分鐘，36 分鐘及11.1 小時。後相(late phase)部份原因是由於Docetaxel自周邊組織流出的速度相當緩慢。在以100 毫克/平方公尺的劑量輸注1 小時後，平均血漿的高峰濃度到達3.7 微毫克 (μg)/毫升，AUC相當於4.6 小時•微毫克/毫升(h.μg/mL)。總身體清除率與藥物穩定狀態之分佈體積之平均值分別爲21 公升/小時/平方公尺及113 公升。總身體清除率之個別差異約50%。超過95%的Docetaxel會與蛋白質結合。

曾在三名癌症患者以^{14}C-Docetaxel進行臨床試驗。Docetaxel的tert-butyl ester官能基經由cytochrome P450氧化代謝後，在7 天內由尿及糞便排除的放射性活性分別約爲投與量的6%及75%。在48 小時內，糞便中所排出的放射線活性佔糞便全部排出的放射線活性總量之約80%，包括一種主要的無活性代謝物及三種非主要的無活性代謝物和極低量未經代謝之原形藥物。

曾於577 名給予Docetaxel的患者進行Docetaxel藥物動力學之分析。由此分析估算之藥物動力學參數值與第一期臨床試驗結果非常類似。Docetaxel的藥物動力學並不會因病人的年齡或性別而有所改變。在少部份病人(n=23)，其臨床化學數據顯示有輕微至中度肝功能損害情形（轉氨酶ALT， AST大於或等於正常上限值1.5 倍，同時鹼性磷酸酶alkaline phosphatase大於或等於正常上限值的2.5 倍），總清除率平均降低27%（詳見4.2）。 輕微至中度體液滯留的病人其Docetaxel的清除率不會改變。無嚴重體液滯留病人的資料。

Docetaxel併用doxorubicin藥物治療並不會影響doxorubicin之清除率及doxorubicinol（一種doxorubicin代謝物）的血漿濃度。併用Docetaxel，doxorubicin及cyclophosphamide其藥物動力學不受影響。

第一期臨床試驗評估capecitabine和Docetaxel相互的藥物動力學影響，結果顯示capecitabine對Docetaxel的藥物動力學（C_{max}和AUC）沒有影響，Docetaxel對capecitabine的相關代謝物5’-DFUR的藥物動力學沒有影響。

Docetaxel併用cisplatin或carboplatin時，Docetaxel的清除率與單一藥品使用時相同。在Docetaxel輸注後立刻給予cisplatin，cisplatin的藥品動力學特性與單獨給予cisplatin相同。

12 名腫瘤患者以Docetaxel併用cisplatin與5-fluorouracil治療，這三種藥物之藥物動力學並無相互影響。

研究prednisone對Docetaxel藥物動力學的影響，於42 位以dexamethasone做爲治療前給藥的病人身上未發現prednisone對Docetaxel藥物動力學的影響。

5.3 臨床前安全性資料—依文獻記載

Docetaxel的潛在致癌性尚未知。

在CHO-K1細胞之微細胞核及染色體變異試驗(chromosome aberration test)的體外試驗，與在老鼠體內的微細胞核試驗，均顯示Docetaxel具有致突變性；然而，其在Ames試驗或CHO/HGPRT基因突變分析中，並不會引發突變。這些結果與Docetaxel的藥理學活性一致。

依齧齒動物試驗中發現睪丸毒性之不良反應，顯示Docetaxel會使雄性生育能力受損。

6. 製劑特性

6.1賦形劑

Polysorbate 80
Citric Acid Anhydrous
Alcohol (Dehydrated)

6.2不相容性

本藥物不可與其他藥物混合，但於6.6中所述者除外。

6.3儲存期限

未開封：
依外盒標示。

開封後：
每個小瓶皆爲單次使用，且在開封後應立即使用。如果沒有立即使用，使用者應遵照儲存的時間及條件來使用之。

一旦注入輸注袋後：
從微生物的觀點來看，混合前/輸注溶液及該藥物應立即使用。如果沒有立即使用，使用者應遵照儲存的時間及條件來使用。

一旦注入輸注袋後，含有Docetaxel輸注液在25°C以下可維持6 小時穩定，應在6 小時內使用（包括進行靜脈輸注的1 小時）。

此外，依建議在非PVC輸注袋（聚烯烴袋polyolefin bag）配製之輸注液，其化學及物理安定性爲2°C到8°C下可保存48 小時。

Docetaxel輸注射液是過飽和溶液，隨著時間的推移可能會產生結晶。如果有結晶物出現應停止使用並丟棄。

6.4儲存之注意事項

本藥應置於小兒伸手不及處。
於25°C以下、避光儲存。
請在有效期限內使用。
請儲存於原有包裝以避免光照。
本品稀釋溶液之儲存條件，詳見6.3。

6.5 包裝

20 毫克/1 毫升及80 毫克/4 毫升玻璃小瓶裝；100 支以下盒裝。

6.6丟棄及其他處理方式之注意事項

安全操作之建議

Docetaxel是一種抗腫瘤藥，如同其他具有毒性之產品，處理及配製Docetaxel溶液應小心。建議使用手套。

若Docetaxel濃縮液、混合前溶液或輸注溶液接觸到皮膚時，應立刻徹底以肥皂及清水清洗。若Docetaxel濃縮液、混合前溶液或輸注溶液接觸到粘膜時，應立刻且徹底以清水清洗。

靜脈給藥之調製：

a) Docetaxel混合前溶液之製備

如果小瓶是貯於冰箱中，將需要使用的Docetaxel盒子取出，放在室溫中（低於25°C）靜置5分鐘。

以裝好針頭之注射筒無菌操作情形下，將稀釋劑小瓶傾斜且將內容物完全抽出，並將其注入Docetaxel注射劑之小瓶中。

移除注射筒，以手重覆上下翻轉小瓶至少45 秒，不要用振搖的方式。

將Docetaxel混合前溶液於室溫下（低於25°C）靜置5 分鐘。此溶液應爲澄清均質溶液。（泡沫可能在5 分鐘後仍沒有完全消失，這是由於成分中之polysorbate 80產生之泡沫。）

應在調製完成後儘速使用。

混合前溶液在室溫（低於25°C）或冷藏貯存（2 - 8°C）8 小時內，仍可確保品質安定。

b)靜脈輸注液之製備

可能需要使用1 個以上之Docetaxel混合前溶液以抽取足夠病人所需之劑量。以有刻度之注射針筒在無菌操作情形下抽取適量小瓶之Docetaxel混合前溶液。例如，140 毫克Docetaxel劑量需抽取7 毫升Docetaxel混合前溶液。

將所需之混合前溶液注入250 毫升之0.9%氯化鈉溶液或5%葡萄糖溶液之輸注袋或輸注瓶中。

若病人所需之劑量超過200 毫克Docetaxel，應使用較大容量之輸注容器，避免Docetaxel之濃度超過0.74 毫克/毫升。

輸注袋或輸注瓶須以手搖動以確保均勻混合。

Docetaxel輸注液須在無菌情形下給藥，在配製好6 小時內以靜脈輸注使用，輸注時間爲1 小時，在室溫（低於25°C）及一般亮度之環境下給予。

如同所有輸注產品，投予Docetaxel前須以目測檢視，若有沉澱物，應予以丟棄。

任何未使用過的藥品或廢棄物應依當地的規定處理之。

YUNGSHIN®
永信藥品工業股份有限公司
YUNG SHIN PHARMACEUTICAL IND. CO., LTD.
公 司 地 址：台中市大甲區中山路1段1191號
電　　話：(04)26875100
台中幼獅廠：台中市大甲區日南里工九路27號

2155988