KSI-002
衛署藥製字第044601號

抗腫瘤劑

YSP 永信 伏摩素® 注射液 Formoxol® Injection

【警語】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，才有可能適當地處理併發症。

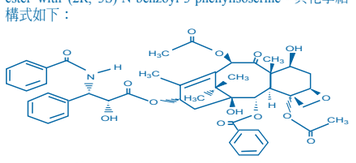
在臨床試驗中，約有2-4%接受Paclitaxel的患者發生過敏性和嚴重的過敏反應，其特徵為呼吸困難、需要治療之低血壓、血管性水腫及全身性蕁麻疹。即使在化學治療前給予預防用藥(premedication)，仍可能出現致命性反應。所有的患者在化學治療以前皆須預先接受皮質類固醇、diphenhydramine及H_2-拮抗劑治療（參閱【用法用量】）。對Paclitaxel出現嚴重的過敏反應的患者，不應再嘗試使用此藥。

Paclitaxel不應用於基線嗜中性白血球計數低於1500 cells/mm³之固態腫瘤患者。如果愛滋病相關卡波西氏肉瘤患者的基線嗜中性白血球計數低於1000 cells/mm³，也不可使用Paclitaxel。為了監測骨髓抑制作用（主要是嗜中性白血球減少症）的發生，此種情況可能相當嚴重並會導致感染，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清黏稠性溶液；它是一種非水性溶液，可於靜脈輸注之前，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，每毫升滅菌、無熱原的溶液內含Paclitaxel 6mg，純化Cremophor® EL（polyoxyethylated蓖麻油） 527mg及49.7% (v/v)之脫水酒精。

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, 7β, 10β, 13α-hexahydroxytax-11-en-9-one 4, 10-diacetate 2-benzoate 13-ester with (2R, 3S)-N-benzoyl-3-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$C_{47}H_{51}NO_{14}$，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是一新型抗微小管劑(antimicrotubule agent)，促進微管次體二聚體(tubulin dimers)聚合成微小管，且藉防止微小管之去聚合作用而使其穩定。此種穩定性會抑制微小管系統正常的動態組織再生(reorganization)，其對生命間期(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「微小管束」，且在有絲分裂期出現許多微小管星狀體。

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佈到周邊系統及藥品排除，後相則部分是因爲Paclitaxel由周邊系統的排除相當慢所致。

一項針對卵巢癌患者的第三期隨機分配試驗測定Paclitaxel在135及175mg/m²的劑量下，分別輸注3小時及24小時之後的藥品動力學參數，其結果摘錄於下表：

表一
藥品動力學參數－平均值

劑量 (mg/m²)	輸注時間 (小時)	N (患者數)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	半衰期 (小時)	CL_T (L/h/m²)
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0至無限大）曲線下的面積
CL_T＝全身廓清率

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87%，然而AUC(0-∞)則維持劑量的增加比例。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的穩定狀態平均擬似分佈體積爲227-688 L/m²，顯示它有廣泛的血管外分佈及/或組織結合。

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135-135mg/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)。所得之全身廓清率值(CL_T)及分佈體積值與第三期研究的結果相符。

Paclitaxel在受滋病相關卡波西氏肉瘤患者中的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0.1至50μg/mL，結果指出約有89-98% Paclitaxel與蛋白質結合。cimetidine、ranitidine、dexamethasone、diphenhydramine的存在並不會影響Paclitaxel之蛋白質結合。

以1、6、24小時靜脈輸注Paclitaxel 15-275mg/m²的劑量之後，原型藥物累積尿液回收量之平均值爲劑量的1.3%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%放射性由糞便排出，14%由尿液回收。放射性總回收量爲劑量的56%至101%。由糞便回收的Paclitaxel平均相當於予放射性的5%，其餘則爲代謝物，主要是6α-hydroxypaclitaxel。以人類肝臟原漿微粒及組織切片進行的體外試驗顯示，Paclitaxel主要經由細胞色素P450之同功酶(isozyme) CYP2C8代謝爲6α-hydroxypaclitaxel；而由CYP3A4代謝爲二個次要代謝物3'-p-hydroxypaclitaxel及6α,3'-p-dihydroxypaclitaxel。在體外試驗中，Paclitaxel代謝成6α-hydroxypaclitaxel的過程會受到許多藥品之抑制(ketoconazole、verapamil、diazepam、quinidine、dexamethasone、cyclosporin、teniposide、etoposide、vincristine)，但是所使用的濃度超過使用正常劑量後所得的體內濃度。睪固酮(testosterone)、17α-ethinyl estradiol、retinoic acid及quercetin（CYP2C8之特定抑制劑）在體外試驗中也會抑制6α-hydroxypaclitaxel之形成。與CYP2C8及/或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）。腎或肝功能障礙對於Paclitaxel排除的影響未經證實。

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

卵巢癌

第一線治療資料：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對於未曾接受化學治療之晚期卵巢癌患者的安全性及有效性。在一項由歐洲癌症研究暨治療組織領導，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(ⅡB,C)、第三期或第四期（最理想與非最理想地腫瘤減積）患者接受Paclitaxel 175mg/m²持續輸注3小時，然後給予cisplatin 75mg/m² (Pc)治療，或接受cyclophosphamide 750mg/m²，然後給予cisplatin 75mg/m² (Cc)治療，中位數6個療程。雖然研究計畫書准許進一步治療，但只有15%患者接受9次或更多次療程。而在一項婦癌小組(GOG)進行的研究中，410名第三期或第四期（剖腹手術後殘留疾病>1公分，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cyclophosphamide 750mg/m²，然後cisplatin 75mg/m²治療，共6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組合療法患者的反應率較高，較晚開始惡化，存活期也比較長。對於在跨小組研究中罹患非最理想腫瘤減積疾病的患者子集而言，這些差異也很顯著，然而該研究的子集分析檢力不足（表二A與二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研究中之療效

	跨小組研究 (非最理想腫瘤減積次群)				GOG-111研究	
	P175/3[a] c75 (n=218)	C750[a] c75 (n=227)	P135/24[a] c75 (n=196)	C750[a] c75 (n=214)		
・臨床反應[b]	(n=153)	(n=153)	(n=113)	(n=127)		
--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)[c]	0.76		0.70			
--95% CI[c]	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)[c]	0.73		0.64			
--95% CI[c]	0.58-0.91		0.50-0.81			

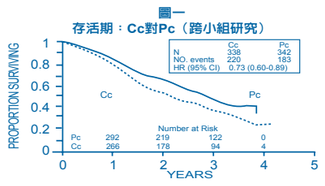
[a] Paclitaxel的劑量單位爲mg/m²/輸注時數，cyclophosphamide和cisplatin的劑量單位爲mg/m²
[b] 僅包含可評估的患者
[c] 跨小組研究未分層，GOG-111研究有分層

表二B
第三期第一線卵巢癌治療跨小組研究中之療效

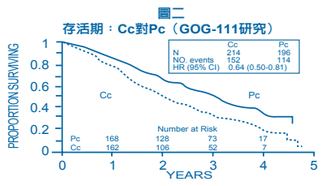
	P175/3[a] c75 (n=342)	C750[a] c75 (n=338)
・臨床反應[b]	(n=162)	(n=161)
--反應率(百分比)	59	45
--p-值[c]	0.014	
・開始惡化時間		
--中位數(月)	15.3	11.5
--p-值[c]	0.0005	
--危險比率(HR)[c]	0.74	
--95% CI[c]	0.63-0.88	
・存活期		
--中位數(月)	35.6	25.9
--p-值[c]	0.0016	
--危險比率(HR)[c]	0.73	
--95% CI[c]	0.60-0.89	

[a] Paclitaxel的劑量單位爲mg/m²/輸注時數，cyclophosphamide和cisplatin的劑量單位爲mg/m²
[b] 僅包含可評估的患者
[c] 未分層

圖一
存活期：Cc對Pc（跨小組研究）



圖二
存活期：Cc對Pc（GOG-111研究）



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單一療法之患者的彙集資料分析相符（參閱**【副作用】**）。這些副作用和第三期第一線卵巢癌治療研究報告的副作用皆在**【副作用】**欄的表格（表十及表十一）和內文中詳述。

第二線治療資料：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多名患者之治療轉介中心計劃的期中分析資料都被用來支持以Paclitaxel治療起始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，這兩項研究之總反應期間中位數分別爲7.2個月（範圍：3.5-15.8個月）及7.5個月（範圍：5.3-17.4個月）；存活期中位數分別爲8.1個月（範圍：0.2-36.7個月）及15.9個月（範圍：1.8-34.5個月多）。

第三期研究有雙因子設計，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，反應期間爲8.3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多-25.1個月多），存活期中位數爲11.5個月（範圍：0.2-26.3個月多）。

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 (n=96)	175/24 (n=106)	135/3 (n=99)	135/24 (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)

依照計劃書所描述的雙因子研究設計來進行分析，只比較兩種劑量(135或175mg/m²)，而不拘輸注時間（3或24小時）；以及只比較兩種輸注時間，而不拘劑量。接受175mg/m²患者的反應率與接受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劑量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3.1個月(p=0.03)；而輸注3小時之患者對輸注24小時之患者的開始惡化時間分別是4.0個月對3.7個月。接受175mg/m²患者的存活期中位數爲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)。因爲這些統計分析係做多重比較，故應小心審查。

對含鉑療法已產生抗藥性的患者（其定義爲在使用含鉑療法期間腫瘤惡化，或在含鉑療法完成後的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皆在**【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使用Paclitaxel 135至175mg/m²之劑量，靜脈輸注3小時。以同樣劑量靜脈輸注24小時的毒性比較大。然而，該研究的檢力不足以判定一種特定的劑量或給藥時間表是否會產生較佳的療效。

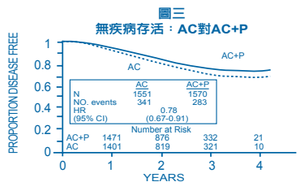
乳癌

輔助性治療

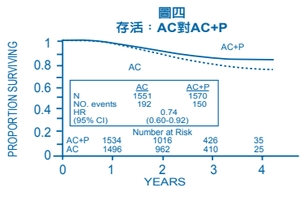
一項第三期跨小組(intergroup)研究（癌症及白血病小組B[CALGB]，東區腫瘤合作小組[ECOG]，北區中央癌症治療小組[NCCTG]及西南腫瘤小組[SWOG]）隨機分配3170名淋巴結爲陽性的乳癌患者，使其在完成四個療程的doxorubicin及cyclophosphamide (AC)治療之後，接受後續的Paclitaxel輔助性治療，或者不再接受化學治療。此項多中心試驗是以接受乳房切除術或部分乳房切除術(segmental mastectomy)及淋巴結切除之後，組織學檢查證實淋巴結爲陽性的婦女爲對象。這項3 X 2因子的研究是爲了評估doxorubicin (A)在三種不同劑量的療效與安全性，並且評估完成AC療法之後再給予Paclitaxel的影響而設計的。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cyclophosphamide 600mg/m²之劑量，加上doxorubicin 60mg/m²（在第一天給藥）、75mg/m²（分爲二個劑量，在第一天及第二天給藥）、或90mg/m²（分爲二個劑量，在第一天及第二天給藥，並給予預防性G-CSF支持和ciprofloxacin）之劑量，每三週重複一次，共四個療程；隨後或者再接受Paclitaxel 175mg/m²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）。在進入研究以前曾接受部分乳房切除的患者於治療相關毒性康復之後，要接受乳房放射線治療。

分析當時的中位數追蹤期爲30.1個月。2066名荷爾蒙受體爲陽性的患者有93%接受tamoxifen治療。無疾病存活及總存活的主要分析使用多變項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)受體的狀態等因子。根據無疾病存活的模式顯示，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=0.0065)。對於無疾病存活及總存活而言，期中分析並不調整p值。圖三與圖四顯示Kaplan-Meier曲線。把doxorubicin的劑量提高至60mg/m²以上對於無疾病存活及總存活並沒有影響。

圖三
無疾病存活：AC對AC+P



圖四
存活：AC對AC+P



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。這種分析必須審慎的解讀，因爲整體的研究結果才是最確實的發現。大致說來，除了一個子集之外，所有較大的子集中都可以看到無疾病存活與總存活危險比率隨Paclitaxel而降低，與整體的降低類似；荷爾蒙受體爲陽性之患者的無疾病存活危險比率隨Paclitaxel降低的幅度比別組小(HR=0.92)。子集分析結果列於表四。

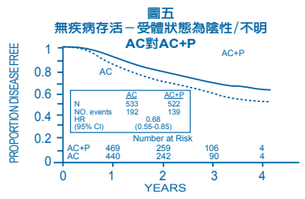
表四
子集分析－輔助性乳癌治療研究

患者子集	患者人數	復發人數	無疾病存活 危險比率 (95%信賴區間)	死亡人數	總存活 危險比率 (95%信賴區間)
陽性淋巴結數目					
1-3	1449	221	0.72 (0.55-0.94)	107	0.76 (0.52-1.12)
4-9	1310	274	0.78 (0.61-0.99)	148	0.66 (0.47-0.91)
10+	360	129	0.93 (0.66-1.31)	87	0.90 (0.59-1.36)
腫瘤大小(cm)					
≦2	1096	153	0.79 (0.57-1.08)	67	0.73 (0.45-1.18)
＞2及≦5	1611	358	0.79 (0.64-0.97)	201	0.74 (0.56-0.98)
＞5	397	111	0.75 (0.51-1.08)	72	0.73 (0.46-1.16)
停經狀態					
停經前	1929	374	0.83 (0.67-1.01)	187	0.72 (0.54-0.97)
停經後	1183	250	0.73 (0.57-0.93)	155	0.77 (0.56-1.06)
受體狀態					
陽性[a]	2066	293	0.92 (0.73-1.16)	126	0.83 (0.59-1.18)
陰性/不明[b]	1055	331	0.68 (0.55-0.85)	216	0.71 (0.54-0.93)

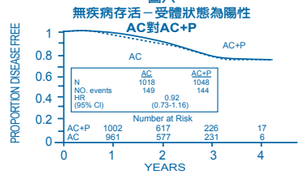
[a] 動情素(estrogen)受體或黃體素(progesterone)受體爲陽性
[b] 動情素受體及黃體素受體皆爲陰性或不明（皆不明者：n=15）

這些回溯性次群分析暗示，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**）。

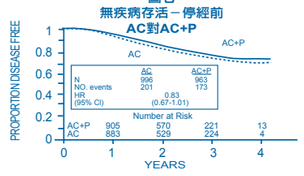
圖五
無疾病存活－受體狀態為陰性/不明
AC對AC+P



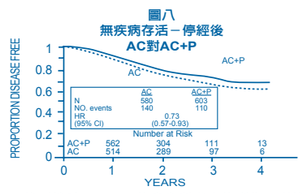
圖六
無疾病存活－受體狀態為陽性
AC對AC+P



圖七
無疾病存活－停經前
AC對AC+P



圖八
無疾病存活－停經後
AC對AC+P



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單一療法患者的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。

起始化學治療失敗之後

由三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。

第二期開放性標記研究：有兩項研究對53名曾經接受最多一種化學治療的患者進行研究。在這兩項研究中，Paclitaxel的起始劑量爲250mg/m²（具G-CSF支持）或200mg/m²輸注24小時。得到的反應率分別爲57% (95%信賴區間：37-75%)及52%(95%信賴區間：32-72%)。第三項第二期研究的對象是接受過廣泛治療，但是anthracycline治療失敗，並且至少接受過兩種轉移性癌症化學療法的患者。Paclitaxel的使用劑量爲200mg/m²輸注24小時，並且用G-CSF支持。結果在30名患者中，有9個達到部分反應，反應率爲30% (95%信賴區間：15-50%)。

第三期隨機分配研究：此項多中心研究是以曾經接受一種或二種化學療法的患者爲對象，隨機給予Paclitaxel 175mg/m²或135mg/m²，輸注3小時。471名招募的患者中，60%在進入研究時即具有症狀，並且表現狀態不佳；73%有臟器轉移。這些患者先前使用之化學治療，不論是輔助性治療(30%)，轉移治療(39%)，或二者兼具(31%)均告失敗。67%患者曾經接受anthracyclines治療，而其中23%對此類藥品有抗藥性。

454名可評估患者的總反應率爲26% (95%信賴區間：22-30%)，其中有17個完全反應，99個部分反應。從治療第一天算起，反應期中位數爲8.1個月（範圍：3.4-18.1多個月）。對全體471名患者而言，開始惡化時間中位數爲3.5個月（範圍：0.03-17個月），存活期中位數爲11.7個月（範圍：0-18.9個月）。

兩組的反應率、存活期中位數、開始惡化時間中位數皆列於下表。

表五
起始化療或輔助性化療的6個月內失敗後對乳癌的療效

	175/3 (n=235)	135/3 (n=236)
・反應		
--反應率(百分比)	28	22
--p-值	0.135	
・開始惡化時間		
--中位數(月)	4.2	3.0
--p-值	0.027	
・存活期		
--中位數(月)	11.7	10.5
--p-值	0.321	

在第三期研究中接受Paclitaxel單一療法患者出現的副作用，與812名在十項臨床研究中接受Paclitaxel單一療法患者的彙集資料分析結果相符。這些副作用和第三期乳癌研究報告的副作用皆在**【副作用】**欄的表格（表十及表十四）和內文中詳述。

非小細胞肺癌(NSCLC)

ECOG進行了一項第三期開放性標記隨機分配研究，599名患者隨機接受Paclitaxel(P) 135mg/m²輸注24小時加cisplatin (c) 75mg/m²；或Paclitaxel(P) 250mg/m²輸注24小時加cisplatin (c) 75mg/m²，並以G-CSF作爲支持；或在第一天接受cisplatin (c) 75mg/m²，然後在第一、二、三天接受etoposide(VP) 100mg/m²（對照組）之治療。

下表列出各治療組的反應率、開始惡化時間中位數、存活期中位數、以及一年存活率。報告的p-值未經多重比較調整。反應率和腫瘤開始惡化時間都有贊成各種Paclitaxel加cisplatin治療組的顯著統計差異。但在任何一種Paclitaxel加cisplatin治療組與cisplatin加etoposide治療組之間，存活期並沒有統計上的顯著差異。

表六
第三期第一線NSCLC治療研究之療效參數

	P135/24 c75 (n=198)	P250/24 c75 (n=201)	VP100[a] c75 (n=200)
・反應			
--反應率(百分比)	25	23	12
--p-值[b]	0.001	＜0.001	
・開始惡化時間			
--中位數(月)	4.3	4.9	2.7
--p-值[b]	0.05	0.004	
・存活期			
--中位數(月)	9.3	10.0	7.4
--p-值[b]	0.12	0.08	
・一年存活率			
--患者百分比	36	40	32

[a] etoposide(VP) 100mg/m²乃在第一、二、三天靜脈注射給予。
[b] 和cisplatin/etoposide相比。

在ECOG研究中，癌症治療功能評估-肺部(FACT-L)問卷有七個主觀評量治療的次級量表。在這七個次級量表中，肺癌特定症狀次級量表顯示，Paclitaxel 135mg/m²輸注24小時加cisplaitn治療組比cisplatin/etoposide對照組更有利。至於其他因子，各治療組皆無差異。

接受Paclitaxel與cisplatin組合療法患者的副作用型態，大致與812名在十項臨床研究中接受Paclitaxel單一療法患者的彙集資料分析結果相符。這些副作用和第三期第一線NSCLC研究報告的副作用皆在**【副作用】**欄的表格（表十及表十五）和內文中詳述。

愛滋病相關卡波西氏肉瘤

由兩項第二期開放性標記研究得到的資料支持以Paclitaxel作爲第二線藥物，治療愛滋病相關卡波西氏肉瘤患者。在這些研究所招募的85名患者中，59名曾經接受全身性療法、包括alpha-干擾素(32%)、daunorubicin citrate微脂體(liposome)注射劑(31%)、doxorubicin HCl微脂體注射劑(2%)及含doxorubicin之化學療法(42%)；共有64%曾經接受anthracyclines。在這些曾經接受治療的患者中，有85%在先前的全身性治療期間病情惡化或無法耐受治療。

在CA139-174研究中，患者每三週使用一次Paclitaxel，劑量爲135mg/m²，輸注3小時（預定的劑量強度爲45mg/m²/週）。若未觀察到劑量相關毒性，則患者在以後的療程中，將接受155mg/m²及175mg/m²之劑量。初期不使用造血生長因子。在CA139-281研究中，患者每二週使用一次Paclitaxel，劑量爲100mg/m²，輸注3小時（預定的劑量強度爲50mg/m²/週）。在這項研究中，患者可於開始Paclitaxel治療前先使用造血生長因子，或經醫生指示後使用；Paclitaxel的劑量並不增加。這些患者群所用的Paclitaxel劑量強度比其他固態腫瘤的建議劑量強度低。

所有患者均有廣泛且高風險的疾病。對於先前接受全身性治療的患者以ACTG分期標準施行分期，則93%的疾病程度爲高風險(T1)，88%的CD4數量低於200 cells/mm³(l1)；就他們的全身性疾病而論，97%有高風險(S1)。

在CA139-174研究中，患者的基線Karnofsky表現狀態(performance status)皆爲80或90；而CA139-281研究則有26名患者(46%)的基線Karnofsky表現狀態爲70或更差。

表七
進入研究時的疾病程度
患者百分比

	先前的全身性療法 (n=59)
內臟±水腫	42
±口±皮膚	
水腫或淋巴結	41
±口±皮膚	
口±皮膚	10
只有皮膚	7

雖然這兩項研究預定的劑量強度略有不同(CA139-174研究爲45mg/m²/週，而CA 139-281研究爲50mg/m²/週)，但這兩項研究所給予的劑量強度均爲38-39mg/m²/週，劑量範圍也近似(20-24至51-61)。

療效：根據改良的ACTG標準評量評估皮膚腫瘤的反應，並在六個症狀領域及/或通常與愛滋病相關卡波西氏肉瘤有關的狀況中，尋找對患者有臨床利益的證據，來評估Paclitaxel之療效。

皮膚的腫瘤反應（改良的ACTG標準）：在曾經接受全身性治療之患者中，客觀反應率爲59% (95%信賴區間：46%至72%)（59名患者中有35名）。皮膚反應的主要定義是原先凸起的損傷有50%以上變平坦。

表八
整體最佳反應（改良的ACTG標準）
患者百分比

	先前的全身性療法 (n=59)
完全反應	3
部分反應	56
穩定的疾病	29
惡化	8
早期死亡/毒性	3

開始出現反應時間的中位數爲8.1週。由治療第一天算起，先前接受過全身性療法之患者的反應期中位數爲10.4個月（95%信賴區間：7.0-11.0個月）。病情開始惡化時間的中位數爲6.2個月（95%信賴區間：4.6-8.7個月）。

附加臨床效益：有關患者效益的資料大多採回溯性評估（即此種分析並未包含在研究計劃之中）。然而，臨床敘述及照片表明對某些患者有臨床效益，包括肺臟受侵犯患者的肺功能改善，行動改善、潰瘍消退、以及卡波西氏肉瘤侵犯腳之患者的止痛劑需求量減少；並且卡波西氏肉瘤侵犯臉部、四肢及生殖器之患者臉上的病灶及水腫消退。

安全性：Paclitaxel用於晚期(advanced) HIV及高風險愛滋病相關卡波西氏肉瘤患者的副作用，大致與812名固態腫瘤患者的彙集資料分析結果相似。這些副作用和第二期第二線卡波西氏肉瘤研究報告的副作用皆在**【副作用】**欄的表格（表十及表十六）和內文中詳述。然而，在這些免疫受到抑制的患者群中，仍建議使用較低的Paclitaxel劑量強度及支持性療法，其中包括具有重度嗜中性白血球減少症的患者宜使用造血生長因子。愛滋病相關卡波西氏肉瘤患者出現的血液毒性可能比固態腫瘤患者更嚴重。

【適應症】

晚期卵巢癌、腋下淋巴轉移之乳癌，作爲接續含杜薩魯比辛(doxorubicin)在內之輔助化學療法，已使用合併療法（除非有禁忌，至少應包括使用anthracycline抗癌藥）失敗的轉移乳癌、非小細胞肺癌、愛滋病相關卡波西氏肉瘤之第二線療法；與cisplatin併用，作爲晚期卵巢癌之第一線療法。

說明

1. Paclitaxel可作爲晚期卵巢癌的第一線或第二線化學治療用藥。作爲第一線治療時，Paclitaxel可與cisplatin併用。
2. Paclitaxel可作爲腋下淋巴轉移之乳癌，作爲接續含杜薩魯比辛(doxorbucin) 在內之輔助化學療法。臨床試驗顯示它對荷爾蒙受體爲陽性與荷爾蒙受體爲陰性的整個腫瘤患者群的無疾病存活及總存活有益處；但是現有的資料（中位數追蹤期30個月）僅在動情素及黃體素受體爲陰性的腫瘤患者身上證實這種效益（參閱**【臨床試驗】**：乳癌）。
3. Paclitaxel可用於治療轉移性疾病之組合化學治療失敗，或於輔助性化學治療後六個月內復發之乳癌。除非有臨床使用禁忌，否則先前的化學治療應包含anthracycline。
4. Paclitaxel與cisplatin併用可作爲非小細胞肺癌的第一線化學治療用藥，適用於不適合接受可能根治之手術及/或放射線治療的患者。
5. Paclitaxel可作爲愛滋病相關卡波西氏肉瘤的第二線治療用藥。

【用法用量】依文獻記載

注意：未經稀釋的藥液不宜接觸到製備輸注溶液的PVC設備或儀器。塑化劑DEHP(di-(2-ethylhexyl)phthalate)很容易由PVC輸注袋或器具中溶解出來，爲了減少患者暴露於DEHP之下，稀釋過的Paclitaxel溶液最好儲存在瓶子（玻璃或聚丙烯材質）或塑膠袋（聚丙烯或聚烯[polyolefins]材質），並且經由具有聚乙烯襯裡的給藥器組給藥。

所有患者在投予Paclitaxel之前，都應先接受預防用藥，以免發生嚴重過敏反應。此類預防用藥包括：在Paclitaxel給藥前約12小時及6小時口服dexamethasone 20mg，在Paclitaxel給藥前30至60分鐘靜脈注射diphenhydramine 50mg（或其等價藥物），且在Paclitaxel給藥前30至60分鐘靜脈注射cimetidine 300mg或ranitidine 50mg。

對於卵巢癌的患者而言，建議的療法如下（參閱**【臨床研究】**：卵巢癌）：

1. 以前未曾接受化學治療的卵巢癌患者：給予下列任何一種建議療法，每三週重複一次。選擇適當的治療時，應考慮毒性的差異（參閱**【副作用】**：疾病特異性副作用經驗欄中的表十一）。
   a. Paclitaxel 175mg/m²靜脈輸注3小時，然後給予cisplatin 75mg/m²
   b. Paclitaxel 135mg/m²靜脈輸注24小時，然後給予cisplatin 75mg/m²
2. 曾經接受過化學治療的卵巢癌患者：Paclitaxel曾經使用過幾種劑量及給藥時間表；然而，哪一種療法最好還不清楚。建議療法爲Paclitaxel 135mg/m²或175mg/m²靜脈輸注3小時，每三週重複一次。

對於乳癌患者而言，

過，然而，在比格犬進行為期三個月重複靜脈給藥之毒性研究，發現在較高劑量組動物出現可逆性的心臟傳導異常。因此，必須不久再重新評估心臟傳導異常。發生在Paclitaxel治療期間的心臟傳導異常，以及不久再重新評估其狀況後，發生在Paclitaxel治療期間的心臟傳導異常，在Paclitaxel的後續劑量重新給藥後，