

剋癌易 20 毫克/毫升單支注射液

20 毫克/1 毫升及 80 毫克/4 毫升

Taxotere 20mg/ml Concentrate for Solution for Infusion

20mg/1ml & 80mg/4ml

衛署藥輸字第 025289 號

本藥限由醫師使用

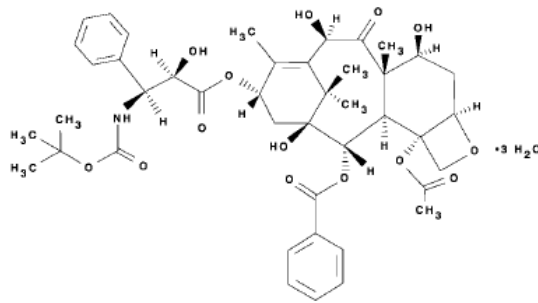
1. 品名

TAXOTERE (docetaxel) 注射液 20 毫克、80 毫克。

2. 成分含量

每毫升濃稠溶液中含有 20 毫克之 docetaxel anhydrate。

結構式：



賦形劑：

TAXOTERE 20 mg/1 ml: 每小瓶內含 0.5 毫升之無水乙醇(395 毫克)之注射用水溶液。

TAXOTERE 80 mg/4 ml: 每小瓶內含 2 毫升之無水乙醇(1.58 公克)之注射用水溶液。

賦形劑見 6.1。

3. 劑型

注射液。

輸注濃縮液為清澈濃稠、黃至棕黃色的溶液。

4. 臨床特性

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

TAXOTERE 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，輔助療法僅限用於可接受化學治療的病患，該治療方式則是遵照國際標準對早期乳癌之主要治療方式（詳見 5.1）。

- TAXOTERE (docetaxel) 與 Doxorubicin 併用適用於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。
- TAXOTERE (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。
- TAXOTERE (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。
- TAXOTERE 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

- TAXOTERE (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。TAXOTERE 與 carboplatin 併用為另一含鉑之治療選擇。
- TAXOTERE (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

TAXOTERE (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

- TAXOTERE (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

- TAXOTERE (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：

TAXOTERE 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，每次輸注時間為 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。建議劑量為每三週用藥一次，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) 時之建議劑量為 100 毫克/平方公尺；第一線治療 (First-line) 時之建議劑量為 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。

與 trastuzumab 併用治療時，docetaxel 的建議劑量為每三週給藥一次，每次劑量為 100 毫克/平方公尺，trastuzumab 則為每週給藥一次。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 的建議劑量為 75 毫克/平方公尺，每三週一次，和 capecitabine 1250 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 的劑量依體表面積計算，詳見 capecitabine 仿單。

非小細胞肺癌

對於未曾接受化療之患者，建議劑量為 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

建議劑量為 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 的建議劑量為 75 毫克/平方公尺，輸注時間為 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，每日劑量為 750 毫克/平方公尺，以 24 小時連續輸注 5 天。該治療方式為每三週重覆一次。病患必須在 cisplatin 治療前，先服用止吐藥物並補充適當的水分。應預防性授予 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)。可以考慮授予預防性的 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，TAXOTERE 的建議劑量為 75 毫克/平方公尺，輸注時間為 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，每日劑量為 750 毫克/平方公尺，連續輸注 5 天。此療程為每 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、外科手術治療率低，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 的建議劑量為 75 毫克/平方公尺，靜脈輸注時間為 1 小時 (於第一天給藥)，隨後給予 cisplatin 100 毫克/平方公尺，輸注時間為 30 分鐘至 3 小時，繼之於第 1-4 天給予 5-fluorouracil，每日劑量為 1000 毫克/平方公尺。此療程為每 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 1500 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。如果使用劑量為 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

預防性授予 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 公絲/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，TAXOTERE 的劑量應降至 60 公絲/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 carboplatin 治療之患者，前次療程之血小板數最低點小於 25000 cells/mm³ (合併 cisplatin 治療) 及小於 75000 cells/mm³ (合併 carboplatin 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 治療劑量應降為 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 TAXOTERE/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 TAXOTERE 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。

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 cell/mm³，血小板的數目恢復至 > 100,000 cell/mm³ 為止。若這些毒性一直持續，則應停用 docetaxel 治療。(詳見 4.4)。

以 TAXOTERE 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 TAXOTERE 的劑量降低 20%。 |

| | |
|----------|---|
| 第 4 級腹瀉 | 第一次出現：TAXOTERE 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：TAXOTERE 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：TAXOTERE 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授予 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，並且鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase) 上升至正常值上限之 2.5 倍時，其 docetaxel 之建議劑量為 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：TAXOTERE 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 TAXOTERE 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

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 cell/mm³ 之患者。

Docetaxel 禁用於懷孕和授乳之婦女。

嚴重肝功能損傷之患者。(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

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 小時口服授予 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 1500 cell/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 cell/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。患者若接受 TCF 治療，應予以嚴密的監測。(詳見 4.2 及 4.8)。

接受 docetaxel 且併用 doxorubicin 及 cyclophosphamide (TAC) 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。預防性授予 G-CSF 予接受 TAC 輔助療法的乳癌患者，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。患者若接受 TAC 治療，應予以嚴密的監測。(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 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 (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、致命性敗血症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 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

如發生嚴重末梢神經毒性，須減少劑量 (詳見 4.2)。

心臟方面的毒性

以 TAXOTERE 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 epirubicin) 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 TAXOTERE 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。

眼異常

Docetaxel 或其他紫杉醇治療的患者，曾有黃斑囊樣水腫 (Cystoid macular oedema, CMO) 的報告。有視力障礙的患者應進行及時和完整的眼科檢查。若診斷為黃斑囊樣水腫 (CMO)，應停止 docetaxel 治療並開始適當的治療。

其他

在治療期間及停止治療後至少 3 個月，男女性都必須採取避孕措施，男性在停止治療後至少六個月仍須避孕。

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 TAXOTERE, 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 個以上的淋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 TAXOTERE, 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE 治療一次的患者，出現指甲變化的發生率 $\geq 10\%$ ，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、及週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 TAXOTERE 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 $\geq 10\%$ ，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。

賦形劑

TAXOTERE 20mg/1ml 的小瓶含有 50 vol% 的乙醇 (酒精)，即約 0.395 克 (0.5 毫升) 的酒精，每小瓶相當於 10 毫升的啤酒或 4 毫升的葡萄酒。

TAXOTERE 80mg/4ml 的小瓶含有 50 vol% 的乙醇 (酒精)，即約 1.58 克 (2 毫升) 的酒精，每小瓶相當於 40 毫升的啤酒或 17 毫升的葡萄酒。

對於患有酒精中毒的患者有害。

應審慎評估對懷孕或哺乳婦女，兒童和高危險患者如肝臟疾病患者或癲癇患者的影響。

本品酒精含量可能會影響其他藥品的效果。

本品酒精含量可能會影響患者駕駛或使用機器的能力。

4.5 交互作用

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 的廓清率降為一半，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

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，docetaxel 不宜使用於懷孕婦女。

育齡期婦女/避孕

育齡期婦女在 docetaxel 治療期間及停止治療後至少 3 個月，應被告知要避免懷孕，一旦懷孕，應立刻告訴其主治醫師。治療期間應採取有效的避孕措施。非臨床研究顯示，docetaxel 具有遺傳毒性且可能會影響男性的生育能力（參閱 5.3）因此，男性患者在 docetaxel 治療期間及治療後 6 個月內，應避免有小孩並可在治療前先行諮詢與精子儲存的相關資訊。

哺乳

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

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

可能與 docetaxel 有關之副作用，是從下列 TAXOTERE 治療之資料中獲得：

- 1312 名投與 100 毫克/平方公尺之劑量，121 名投與 75 毫克/平方公尺之劑量。
- 併用 doxorubicin 的病患共有 258 名。
- 406 位以 TAXOTERE 與 cisplatin 併用。
- 807 位病患給予 TAXOTERE 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 TAXOTERE 併用 trastuzumab 治療者共 92 名。
- 255 位以 TAXOTERE 與 capecitabine 併用。
- 332 名病患給予 TAXOTERE 併用 prednisone 或 prednisolone（與主要治療相關的不良反應如後述）。
- 1276 名病患（TAX 316 及 GEICAM 9805 分別有 744 名及 532 名病患）給予 TAXOTERE 併用 doxorubicin 和 cyclophosphamide（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 TAXOTERE 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 TAXOTERE 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/MedDRA 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（無法由目前資料預測）。依各類不良反應發生頻率高至低敘述。

TAXOTERE 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 cell/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。TAXOTERE 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。TAXOTERE 併用 trastuzumab 的治療組比 TAXOTERE 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三期臨床試驗報告中均有敘述（見 capecitabine 仿單）。

TAXOTERE常見的副作用如下：

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）。

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 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，其它的併存因子也有可能導致這些副作用。

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劑量有關（詳見 4.4）。

TAXOTERE 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 | 常見之不良反應 | 不常見之不良反應 |
|---------------|--|---|-----------------|
| 感染及傳染 | 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%) | |
| 免疫系統異常 | 過敏反應 (G3/4 : 5.3%) | | |
| 代謝和營養異常 | 厭食 | | |
| 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%) | | |
| 心臟功能異常 | | 心律不整 (G3/4 : 0.7%) | 心衰竭 |
| 血管功能異常 | | 低血壓 ; 高血壓 ; 出血 | |
| 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%) | 便秘 (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 | |
| 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%) | |
| 檢驗值 | | G3/4 血中膽紅素上升 (<5%) ; G3/4 血中鹼性磷酸 增加 (<4%) ; G3/4 麩草氨酸轉移 (AST)增加 (<3%) ; G3/4 麩丙氨酸轉移 (ALT)增加 (<2%) | |

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 TAXOTERE 100 毫克/平方公尺單一藥物治療的患者有 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。

TAXOTERE 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 | 常見之不良反應 |
|---------------|---|------------------------|
| 感染及傳染 | 感染 (G3/4 : 5%) | |
| 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 |
| 免疫系統異常 | | 過敏反應 (不嚴重) |
| 代謝和營養異常 | 厭食 | |
| 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%) |
| 心臟功能異常 | | 心律不整 (不嚴重) |
| 血管功能異常 | | 低血壓 |
| 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%) | 便秘 |
| 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 |
| 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 | |
| 檢驗值 | | G3/4 血中膽紅素上升 (<2%) |

TAXOTERE 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 | 常見之不良反應 | 不常見之不良反應 |
|---------------|---|------------------------|----------|
| 感染及傳染 | 感染 (G3/4 : 7.8%) | | |
| 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%) | | |
| 免疫系統異常 | | 過敏反應 (G3/4 : 1.2%) | |
| 代謝和營養異常 | | 厭食 | |
| 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%) | |
| 心臟功能異常 | | 心衰竭 ; 心律不整 (不嚴重) | |
| 血管功能異常 | | | 低血壓 |
| 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%) 便秘 | | |
| 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 | |
| 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 | | |

| | | | |
|-----|--|--|--|
| 檢驗值 | | G3/4 血中膽紅素上升 (<2.5%) ; G3/4 血中鹼性磷酸 增加 (<2.5%) | G3/4 麩草氨轉移 (AST)增加 (<1%) ; G3/4 麩丙氨轉移 (ALT)增加 (<1%) |
|-----|--|--|--|

TAXOTERE 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 | 常見之不良反應 | 不常見之不良反應 |
|---------------|--|---|---|
| 感染及傳染 | 感染 (G3/4 : 5.7%) | | |
| 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 ; | |
| 免疫系統異常 | 過敏反應 (G3/4 : 2.5%) | | |
| 代謝和營養異常 | 厭食 | | |
| 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%) | | |
| 心臟功能異常 | | 心律不整 (G3/4 : 0.7%) | 心衰竭 |
| 血管功能異常 | | 低血壓 (G3/4 : 0.7%) | |
| 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%) ; | 便秘 | |
| 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%) | | |
| 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 | |
| 檢驗值 | | G3/4 血中膽紅素上升 (2.1%) ; G3/4 麩丙氨轉移 (ALT)增加 (1.3%) | G3/4 麩草氨轉移 (AST)增加 (0.5%) ; G3/4 血中鹼性磷酸 增加 (0.3%) |

TAXOTERE 100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 | 常見之不良反應 |
|---------------|--|---------|
| 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 | |
| 代謝和營養異常 | 厭食 | |
| 精神異常 | 失眠 | |
| 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 | |
| 心臟功能異常 | | 心衰竭 |
| 血管功能異常 | 淋巴水腫 | |
| 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 ; 便秘 ; 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 | |
| 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 |

| | | |
|-----|------|--|
| 檢驗值 | 體重增加 | |
|-----|------|--|

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%）。

心臟功能異常

出現症狀性心衰竭的比例於TAXOTERE併用trastuzumab之治療組占2.2%，相對於TAXOTERE單藥治療組則為0%。於TAXOTERE併用trastuzumab治療組中有64%的患者之前曾接受anthracycline 的輔助治療，TAXOTERE單藥治療組則只有55%曾接受anthracycline 的輔助治療。

TAXOTERE 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 | 常見之不良反應 |
|---------------|---|---|
| 感染及侵染 | | 口腔念珠菌感染 (G3/4 : <1%) |
| 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%) |
| 代謝和營養異常 | 厭食 (G3/4 : 1%) ; 食慾降低 | 脫水 (G3/4 : 2%) |
| 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%) ; 便秘 (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%) |
| 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 |
| 檢驗值 | | 體重降低 ; G3/4 血中膽紅素上升 (9%) |

TAXOTERE 75毫克/平方公尺併用 prednison或 prednisolone :

| MedDRA系統之器官分類 | 非常常見之不良反應 | 常見之不良反應 |
|---------------|---|---|
| 感染及侵染 | 感染 (G3/4 : 3.3%) | |
| 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 |
| 免疫系統異常 | | 過敏反應 (G3/4 : 0.6%) |
| 代謝和營養異常 | 厭食 (G3/4 : 0.6%) | |
| 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%) |
| 心臟功能異常 | | 左心室功能降低 (G3/4 : 0.3%) |
| 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) | 剝落性皮炎 (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%) |
| 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%) | |

有淋巴結轉移 (TAX 316) 及無淋巴結轉移 (GEICAM 9805) 之患者給予TAXOTERE 75公絲/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 : 52.9%) ; 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 | | 過敏反應 (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 : 0.7%) ; 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%) ; 便秘 (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%) | |

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。

心臟系統異常 :

1276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者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。

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。

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。

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。

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) |

TAXOTERE 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 | 常見之不良反應 |
|---------------|---|--|
| 感染及侵染 | 嗜中性白血球減少引起的感染； 感染 (G3/4：11.7%) | |
| 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。 | |
| 免疫系統異常 | 過敏反應 (G3/4：1.7%) | |
| 代謝和營養異常 | 厭食 (G3/4：11.7%) | |
| 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%) |
| 心臟功能異常 | | 心律不整 (G3/4：1.0%) |
| 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%) | 便秘 (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%) |
| 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%) | |

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)。

TAXOTERE 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 | 常見之不良反應 | 不常見之不良反應 |
|------------------|--|------------------|----------|
| 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 | |
| 免疫系統異常 | | 過敏反應 (不嚴重) | |
| 代謝和營養異常 | 厭食 (G3/4：0.6%) | | |

| | | | |
|---------------|---|--|--------------------|
| 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 | |
| 心臟功能異常 | | 心肌局部缺血 (G3/4 : 1.7%) | 心律不整 (G3/4 : 0.6%) |
| 血管功能異常 | | 靜脈病變 (G3/4 : 0.6%) | |
| 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%) | 便秘； 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%) | |
| 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 | | |
| 檢驗值 | | 體重增加 | |

• 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% |
|------------------|--|---|---------------------------|
| 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 | | |
| 免疫系統異常 | | | 過敏反應 |
| 代謝和營養異常 | 厭食 (G3/4 : 12.0%) | | |
| 神經系統異常 | 味覺異常/嗅覺倒錯 (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%) | | |
| 心臟功能異常 | | 心律不整 (G3/4 : 2.0%) | 心肌局部缺血 |
| 血管功能異常 | | | 靜脈病變 |
| 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%) ；便秘 (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%) | |
| 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%) | | |
| 檢驗值 | 體重減少 | | 體重增加 |

上市後的經驗：

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 併用其它化學治療藥物及/或放射性治療有關。

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。血管內的散佈性凝集 (DIC) 通常與敗血症或多重器官衰竭有關。

免疫系統異常：

曾有過敏性休克的報告，有時可能會致死。

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。Docetaxel 或其他紫杉醇治療的患者曾有黃斑囊樣水腫（Cystoid Macular Oedema）的報告。

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。

心臟功能障礙：

曾有罕見的心肌梗塞報告。

血管功能障礙：

曾有罕見的靜脈血栓性栓塞之報告。

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。

肝臟異常：

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。

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 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，其它的併存因子也有可能導致這些副作用。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週邊淋巴水腫的情況。

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。

代謝及營養異常：

曾報告有低鈉血症的情況，大多與脫水，嘔吐和肺炎有關。

4.9 過量處理

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。其它適當治療視需要給予。

5 藥理特性

5.1 藥效動力學特性

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），此架構為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-糖蛋白（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

TAXOTERE 併用 doxorubicin 和 cyclophosphamide：輔助療法

多中心開放性設計的臨床試驗結果顯示 TAXOTERE 可作為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 1491 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 TAXOTERE 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。二組治療均為每三週給藥一次，共進行 6 個療程。TAXOTERE 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 作為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。

於為期中間值為 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 治療的患者為低 (分別為 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 (分別為 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：

| 病患小組 | 病患數 | 未發病存活 | | | 整體存活 | | |
|---------|-----|-------|-----------|--------|------|-----------|--------|
| | | 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並可接受化學治療之乳癌患者 (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患者，TAXOTERE 可作為其輔助治療藥物。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 公絲/平方公尺及 cyclophosphamide 500 公絲/平方公尺，並於 1 小時後給予 TAXOTERE 75 公絲/平方公尺)，或 FAC 組 (521 名，先給予 doxorubicin 50 公絲/平方公尺，再繼之給予 fluorouracil 500 公絲/平方公尺及 cyclophosphamide 500 公絲/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。兩組治療組皆為每 3 週給藥一次，共進行 6 個療程。TAXOTERE 的靜脈輸注時間為 1 小時，其它所有藥物則是在每 3 週的第一天以靜脈注射給藥。在隨機分配至 TAC 組者達 230 名後，患者皆強制性給予 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會會下降 (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 公絲，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為 57.3% 及 51.2%。

追蹤期的中位數為 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。以下為 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

^aER/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，並以治療組別作為探討因子

TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE 100 毫克/平方公尺的單藥治療，輸注時間為 1 小時，另一組則給予 paclitaxel 175 毫克/平方公尺，輸注時間為 3 小時。這兩種療法皆為每三週給藥一次。

主要評估指標的結果不受影響，總反應率 TAXOTERE 相對於 paclitaxel 分別為 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。

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

TAXOTERE 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），兩組均為每三週治療 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 組分別為 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， $p=0.009$ ，分別為 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 $\geq 20\%$ （13.1% vs. 6.1%），左心室輸出率（LVEF）下降 $\geq 30\%$ （6.2% vs. 1.1%）。因藥品毒性死亡分別為 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程及治療後追蹤中都呈現穩定狀態。

TAXOTERE 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患者，我們進行一項以 TAXOTERE 併用 trastuzumab 治療之研究。在該項研究中，被隨機分配以接受 TAXOTERE 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，TAXOTERE 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為免疫組織化學法（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% 為 IHC3+ 及/或呈現 FISH 陽性反應。療效結果則摘要於下：

| 參數 | TAXOTERE 併用 trastuzumab ¹ 病患數=92 人 | TAXOTERE 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

TAXOTERE 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 公絲/平方公尺，每三週輸注一次）和 capecitabine（1250 公絲/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 公絲/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，總反應率為 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 公絲/平方公尺與最佳支持療法。接受 docetaxel 75 公絲/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 公絲/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，患者的總反應率為 6.8%，反應時間中位數為 26.1 週。

TAXOTERE 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，1218 位具有不可切除之第 IIIB 期或第 IV 期之非小細胞肺癌，KPS 大於等於 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 TAXOTERE (T) 75 公絲/平方公尺輸注一小時，之後立即給予 cisplatin (Cis) 75 公絲/平方公尺給藥 30-60 分鐘，或是每三週以 Taxotere 75 公絲/平方公尺輸注一小時，併用 carboplatin (AUC 6 公絲/公撮•分鐘)，給藥 30-60 分鐘，或每四週在第 1, 8, 15, 22 天給予 vinorelbine (V) 25 公絲/平方公尺，給藥 6-10 分鐘，並在第一天給予 cisplatin 100 公絲/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) | 11.3 | 10.1 | 9.4 | 9.9 |
| 95% 信賴區間 | [10.1,12.4] | [9.2,11.3] | [8.7, 10.6] | [9.0, 11.3] |
| 2 年存活率 (%) | 21 | 14 | 18 | 14 |
| 95% 信賴區間 | [16, 25] | [10,18] | [13,22] | [10,18] |
| 疾病開始惡化時間中位數(週) | 22.0 | 23.0 | 20.0 | 22.0 |
| 95% 信賴區間 | [21, 25] | [21, 27] | [19.0,23.0] | [19.0 25.0] |
| Adjusted Log-rank test | $p=0.617$ | | $p=0.235$ | |
| 總反應率 (%) | 31.6 | 24.5 | 23.9 | 24.5 |
| 95% 信賴區間 | [27.1, 36.4] | [20.4, 29.0] | [19.8, 28.3] | [20.4, 29.0] |
| Fisher's Exact Test | $p=0.029$ | | $p=0.870$ | |
| 總體生活品質改變： | | | | |
| LCSS | $p=0.064$ | | $p=0.016$ | |
| EQ5D | $p=0.016$ | | $p<0.001$ | |
| Karnofsky 能力狀況改變 | $p=0.028$ | | $p<0.001$ | |
| 體重減輕 $\geq 10\%$ | $p<0.001$ | | $p<0.001$ | |
| 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。

Taxotere/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 TAXOTERE 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 1006 名 KPS \geq 60 的病患隨機分成下列各治療組：

-TAXOTERE 75 毫克/平方公尺，每三週給藥一次，共 10 個療程。

-TAXOTERE 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 mitoxantrone 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 TAXOTERE 組與對照組的療效評估指標摘要說明如下表：

| 評估指標 | TAXOTERE 每 3 週給藥 | TAXOTERE 每週給藥 | Mitoxantrone 每 3 週給藥 |
|-------------|---------------------|------------------|-------------------------|
| 病患數 | 335 | 334 | 337 |
| 存活時間中位數 (月) | 18.9 | 17.4 | 16.5 |
| 95%信賴區間 | (17.0-21.2) | (15.7-19.0) | (14.4-18.6) |
| 風險比 | 0.761 | 0.912 | -- |
| 95%信賴區間 | (0.619-0.936) | (0.747-1.113) | -- |
| p 值†* | 0.0094 | 0.3624 | -- |

| | | | |
|--------------|-------------|-------------|-------------|
| 病患數 | 291 | 282 | 300 |
| PSA**反應率 (%) | 45.4 | 47.9 | 31.7 |
| 95%信賴區間 | (39.5-51.3) | (41.9-53.9) | (26.4-37.3) |
| p 值* | 0.0005 | <0.0001 | -- |
| 病患數 | 153 | 154 | 157 |
| 疼痛反應率 (%) | 34.6 | 31.2 | 21.7 |
| 95%信賴區間 | (27.1-42.7) | (24.0-39.1) | (15.5-28.9) |
| p 值* | 0.0107 | 0.0798 | -- |
| 病患數 | 141 | 134 | 137 |
| 腫瘤反應率 (%) | 12.1 | 8.2 | 6.6 |
| 95%信賴區間 | (7.2-18.6) | (4.2-14.2) | (3.0-12.1) |
| p 值* | 0.1112 | 0.5853 | -- |

†Stratified log rank test

*統計差異性臨界值=0.0175

**PSA：前列腺專一性抗體 (Prostate-Specific Antigen)

Taxotere 每週給藥較每3週給藥有較好的安全性，推論 Taxotere 每週給藥應對部分病患有利。

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 TAXOTERE 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 TAXOTERE(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 1000 毫克/平方公尺，共給藥 5 天)。治療週期的時間長度於 TCF 組為 3 週，CF 組為 4 週。每名患者的治療週期中位數於 TCF 組為 6 次 (範圍介於 1-16)，CF 組則為 4 次 (範圍介於 1-12)。疾病開始惡化時間 (TTP) 為主要的評估指標。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：

TAXOTERE 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) | 1.473 (1.189-1.825) | |
| *p 值 | 0.0004 | |
| 存活時間中位數 (月) (95% 信賴區間) | 9.2 (8.38-10.58) | 8.6 (7.16-9.46) |
| 2 年的估計值 (%) | 18.4 | 8.8 |
| 風險比 (95% 信賴區間) | 1.293 (1.041-1.606) | |
| *p 值 | 0.0201 | |
| 總反應率 (完全反應率+部分反應率) (%) | 36.7 | 25.4 |
| *p 值 | 0.00106 | |
| 惡化性疾病的最佳總反應率 | 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為 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 TAXOTERE 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 活動狀態為 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為 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。這個療程為每 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為 cisplatin (P)100 毫克/平方公尺，繼之給予 5-fluorouracil (F) 每日劑量 1000 毫克/平方公尺，共給藥 5 天。這個療程為每 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，總劑量為 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) 為 70 Gy，高分率療法 (hyperfractionated schemes) 則為 74 Gy。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為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為 11.4 個月與 8.3 個月)，總追蹤時間中數為 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) 為長，死亡率則降低了 28%，p=0.0128。療效結果詳列如下表：

TAXOTERE 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 | TAXOTERE+ 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) | 0.70 (0.55-0.89) | |
| *p 值 | 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) | 0.72 (0.56-0.93) | |
| **p 值 | 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) | 0.72 (0.52-0.99) | |
| **p 值 | 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 組為低 (p=0.01, 所採用的標準為 EORTC QLQ-C30)。

臨床利益之參數

活動狀態指標中專門為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為適當。

• 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 TAXOTERE 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 活動狀態為 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為在技術上無法切除、或外科手術治療率低、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為存活時間, 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為第 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, 輸注時間為 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, 每日劑量為 1000 毫克/平方公尺。此療程為每 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)。對照組的患者為第 1 天給予 cisplatin (P) 100 毫克/平方公尺, 靜脈輸注時間為 30 分鐘至 3 小時, 繼之於第 1-5 天給予 5-fluorouracil (F) 連續靜輸注, 每日劑量為 1000 毫克/平方公尺。此療程為每 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, 總劑量為 70-72Gy)。疾病主要病灶部位及/或頭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為總存活時間 (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為 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), 總追蹤時間中位數為 41.9 個月。次要療效指標為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 組為 35.5 個月, PF 組為 13.1 個月)。風險比為 0.71 亦具有統計上之意義; 95%信賴區間為 0.56-0.90; log-rank 試驗, p=0.004。療效結果詳列如下表:

TAXOTERE 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 | TAXOTERE+ 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) | 0.70 (0.54-0.90) | |
| *p 值 | 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) ***p 值 | 71.8 (65.8-77.2) | 64.2 (57.9-70.2) |
| 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) ***p 值 | 0.070 | |
| | 76.5 (70.8-81.5) | 71.5 (65.5-77.1) |
| | 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，沒有為多項比較進行調整

***卡方檢定，沒有為多項比較進行調整

NA-無資料

5.2 藥物動力學特性

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為 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為投與量的 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 做為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

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罕見毒性之不良反應，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

無水乙醇

檸檬酸

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

每個小瓶皆為單次使用，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為在 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

儲存溫度不可高於 25°C。
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 包裝及內容

7 毫升透明第一類 (Type I)，綠色鋁片密封玻璃小瓶之有效成分含量為 20mg，紅色鋁片密封玻璃小瓶之有效成分含量為 80mg，覆有以指彈開之綠或紅色封蓋，含有 1/4 毫升注射液。
每盒裝有一瓶注射小瓶。

6.6 丟棄及其他處理方式之注意事項

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

若 TAXOTERE 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 TAXOTERE 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。

靜脈給藥之製備

靜脈輸注液之製備

本藥物 (TAXOTERE 20 mg/1 ml 及 TAXOTERE 80 mg/4 ml 為單瓶裝的輸注用濃縮液) 不可以和以 2 個小瓶分裝 (濃縮物及溶劑) 的其他 docetaxel 藥物併用。

TAXOTERE 20 mg/1 ml 及 TAXOTERE 80 mg/4 ml 之輸注用濃縮液在使用前不需先加入溶劑稀釋，該藥品可以直接注入輸注溶液中使用。

每個小瓶為單次使用，應立即使用。

若這些小瓶儲存於冷藏室，則在使用前，應先將所需使用之數量的 TAXOTERE 輸注用濃縮液置於 25°C 以下，5 分鐘之後再行使用。
病患可能需要一瓶以上的 TAXOTERE 輸注用濃縮液以獲得其所需劑量。應使用 21 號針頭，以校準注射器無菌方式取出所需的 TAXOTERE 輸注濃縮液劑量。

TAXOTERE 20 mg/1 ml 及 TAXOTERE 80 mg/4 ml 每個小瓶中所含的 docetaxel 濃度為 20 mg/ml。

TAXOTERE 輸注用濃縮液的所需藥量必須注入 250 ml 含有 5%葡萄糖或 9 mg/ml (0.9%) 生理食鹽水的輸注袋或瓶內才能進行注射。

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。

TAXOTERE 輸注液須在配製好 6 小時內以靜脈輸注方式使用(包含輸注時間 1 小時)，在低於 25°C 之環境下給予病患。

如同所有輸注產品，投與 TAXOTERE 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。

製造廠： Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

廠址： Brüningstrasse 50, D-65926 Frankfurt am Main, Germany

藥商： 賽諾菲股份有限公司

台北市復興北路 337 號 12、13、14 樓

11-March-2013, CCDS v28