核准和修改日期：
核准日期：

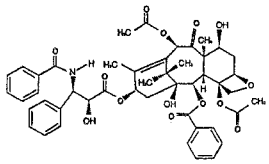
Bristol-Myers Squibb Company

紫杉醇注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

〖药品名称〗
通用名称：紫杉醇注射液
替 用 名：无
商品名称：泰素®
英文名称：Paclitaxel Injection
汉语拼音：Zishanchun Zhusheye

〖成份〗
本品主要成份为紫杉醇
化学名称：5，20－苯氧－1，2α，4，7β，10β，13α－六羟基紫杉－11－烯－9－酮4，10－二乙酸盐2－苯甲酸酯13－酯与（2R，3S）－苯甲酰－3－苯基异丝氨酸。
化学结构式：



分子式：$C_{47}H_{51}NO_{14}$
分子量：853.9
市售的泰素®是30mg(5ml)/瓶和100mg(16.7ml)／瓶多次使用的制剂规格。每毫升无菌注射剂溶液中含有6mg紫杉醇，527mg经纯化的聚氧乙基化蓖麻油（CremophorEL）和49.7%（容积／容积）USP规格无水乙醇。

〖性状〗本品为无色或微黄色粘稠液体。
紫杉醇是一种具有抗肿瘤活性的天然产品。泰素®含有的紫杉醇来自于天然生物合成的发酵过程。紫杉醇是一种白色或类白色晶状粉末，具有高度亲脂性。不溶于水，熔点大约为215－217℃。

〖适应症〗
进展期卵巢癌的一线和后继治疗。
淋巴结阳性的乳腺癌患者在含阿霉素标准方案联合化疗后的辅助治疗。
转移性乳腺癌联合化疗失败或者辅助化疗六个月内复发的乳腺癌患者。
非小细胞肺癌患者的一线治疗。
AIDS相关性卡氏肉瘤的二线治疗。

〖规格〗（1）5ml：30mg ；（2）16.7ml：100mg ；

〖用法用量〗
注意：不提倡将未经稀释的浓缩药液接触聚氯乙烯（PVC）的用于配制滴注溶液的器皿。为减少患者接触到可能由聚氯乙烯的滴注袋或其它装置释出的DEHP塑料物质[二－（2－乙基己基）邻苯二甲酸酯，dl－(2－ethyl－hexy)phthalate)]，稀释的泰素溶液应贮藏在玻璃瓶、聚丙烯瓶或（聚丙烯、聚烯烃类）塑料袋，滴注时采用聚乙烯衬里的给药设备。
预防用药：
为了防止发生严重的过敏反应，接受泰素的所有患者应事先进行预防用药，可采用地塞米松20mg口服，通常在用泰素之前12及6小时给予，苯海拉明(或其同类药)50mg在泰素之前30至60分钟静注，以及在注射泰素之前30－60分钟给予静脉注射西米替丁(300mg)或雷尼替丁(50mg)。
剂量：
对卵巢癌患者，推荐使用下列疗法：
1）对于未治疗过的严重的卵巢癌患者，推荐选择使用下列疗法，每三周一次。
a.泰素静脉注射175mg/m²，注射时间大于3小时，并给予顺铂75mg/m²，或者
b.泰素静脉注射135mg/m²，注射时间大于24小时，并给予顺铂75mg/m²。
2）患者已经经历了卵巢癌的化疗，泰素由已经使用了几种剂量和方案，但最佳的剂量方案还不清楚时，推荐治疗方案为：泰素静脉注射135mg/m²或者175mg/m²，每三周注射一次，时间大于3小时。
对乳腺癌患者，推荐使用下列疗法：
1）对淋巴结阳性的乳腺癌的辅助治疗方案是：泰素每三周一次、静脉注射大于3小时，剂量为175mg/m²，同时联合使用阿霉素化疗。
2）对最初的化疗失败，6个月内出现转移或者复发的患者的辅助治疗方案为：每三周一次，静脉超过3小时注射泰素175mg/m²，该方案证明有效。
对非小细胞肺癌患者推荐方案为：
每三周一次，静脉给予泰素175mg/m²，注射时间大于3小时。
对艾滋病相关性卡氏肉瘤，推荐的治疗方案为：
每三周一次，静脉给予泰素135mg/m²，注射时间大于3小时，或者每两周一次，静脉给予泰素100mg/m²，注射时间大于3小时（剂量强度为45－50mg/m²/week）。每三周一次静脉给予泰素135mg/m²，注射时间大于3小时的毒性比后者更大。另外，所有使用后者（每两周静脉给予泰素100mg/m²，注射时间大于3小时）的患者的疗效均较低。
鉴于进展期的HIV患者均有免疫抑制，对这些患者推荐使用改良方案：
1）减少三种预先用药中的地塞米松的剂量，用量为口服10mg（而不是20mg）；
2）只有白中性粒细胞计数至少为1000个/mm³时，才可首次或者再次使用泰素治疗；
3）对中性粒细胞减少症（中性粒细胞小于500个/mm³）的患者，在后面的疗程中泰素的剂量减少20%
4）推荐重初使用G－CSF
对实体瘤患者的治疗（卵巢、乳腺和非小细胞肺癌），只有当中性粒细胞至少为1500个/mm³，血小板至少为100,000个/mm³时，才可再次使用泰素，在泰素治疗过程中经历了严重的中性粒细胞减少症（中性粒细胞小于500个/mm³超过一周或者更长时间）或者外周神经疾病的患者，在随后的治疗中泰素的剂量应减少20%。神经毒性和严重的中性粒细胞减少症的发生率随泰素使用剂量的增加而增加。
疗程：
由医师根据病情决定。
配制指导：
泰素浓缩注射剂在滴注前必须加以稀释。应该将泰素稀释于0.9%氯化钠注射液（USP），或于5%葡萄糖注射液（USP），或于5%葡萄糖加0.9%氯化钠注射液（USP）或于5%葡萄糖任氏液中，加至最后浓度为0.3至1.2mg/ml。本品溶液的理化性质在环境温度（约25℃）及室内照明条件下可保持稳定达27小时之久。在注射此类药品前，在溶液与容器可能的条件下都要以肉眼检查是否有颗粒物或色泽变化。
在稀释剂杂时，该溶液可能出现雾状物，这是由于配制的稀释溶剂所致。当此溶液滤注通过连接着一个过滤器（0.22微米孔径）的静脉滴注管道时，已证明并无明显的效价下降。
当稀释本品是在聚氯乙烯（PVC）容器中进行，从可以抽提的二－（2－乙基己基）邻苯二甲酸酯（DEHP）的存在量收集到的资料说明其含量随时间及浓度而增加。因此，使用聚氯乙烯容器和输液管是不适宜的。泰素溶液的配制与贮藏，应该用玻璃容器、聚丙烯容器或聚烯烃类容器，输注管道不能含有PVC，应采用那些具有聚乙烯衬里的管道。
泰素滴注时应先通过连接在系统内的直径不超过0.22微米孔膜的滤过，所有滤过设备连接了被包裹起来的聚氯乙烯的很短的入口与出口，可不引起的DEHP塑料的明显溶出。
稳定性：
未打开的泰素（紫杉醇）浓缩注射剂，在其包装上标明的日期内贮藏于室温15℃－30℃且原样封装，均是稳定的。冷藏本品不产生不良影响。在冷藏下泰素的组成可能发生沉淀，但是当升至室温时经轻轻或不加振摇即重新溶解，在这些条件下，对于本品的质量无影响。如果该溶液受成雾状或见到不可溶性沉淀，则应弃去此药。按所推荐条件配制滴注溶液在平常室温（约25℃）及照明条件下是稳定的，稳定性达27小时。

〖不良反应〗
下表列出的资料是根据10个研究中收治的812例患者（包括493例卵巢癌及319例乳腺癌）的资料整理的。275例来自泰素的8个II期临床试验中，所用的剂量为135至300mg/m²滴注24小时，（其中有4个研究使用了G－CSF以支持造血功能），301例来自随机化的III期卵巢癌患者的研究，这是将两个剂量（135或175mg/m²）以及两个给药方法（3小时或24小时）泰素进行比较。又236例乳腺癌患者，使用泰素为135或175mg/m²给药3小时的一个对比研究。

表1：接受泰素治疗的812例患者的不良反应的总结[a]

		发生率（%）
·骨髓		
—中性白细胞减少	<2,000/mm³	90
	<500/mm³	52
—白细胞减少	<4000/mm³	90
	<1000/mm³	17
—血小板减少	<100,000/mm³	20
	<50,000/mm³	7
—贫血(血色素)	<11g/dL	78
	<8g/dL	16
—感染		30
—出血		14
—红细胞输入		25
—血小板输入		2
·过敏反应[b]		
—全部		41
—严重的[+]		2
·心血管		
—休克改变[c]		2
—心动过缓(N=537)		3
—低血压(N=532)		12
—明显心血管反应		1
·异常ECG		
—全部病人		23
—具有正常基础的病人(N=559)		14
·周围神经病变		
—任何的症状		60
—严重的症状[+]		3
·肌肉痛/关节痛		
—任何的症状		60
—严重的症状[+]		8
·胃肠道		
—恶心和呕吐		52
—腹泻		38
—粘膜炎		31
·脱发		
·肝脏(具有正常基础和研究资料的病人)		
—胆红素升高(N=765)		7
—碱性磷酸酶升高(N=575)		22
—AST(SGOT)升高(N=591)		19
·注射部位反应		13

a. 根据暴露疗程分析
b. 所有的病人都事先预防服药
c. 在开始3小时滴注所见的毒性反应中无一种明显地受年龄影响。
+ 严重事件定义为至少III级毒性

骨髓抑制与剂量和给药方案相关，其中给药方案影响更突出。罕有严重的过敏反应发生（HSRs），只出现在1%的患者及0.2%的总疗程中。严重的过敏反应与剂量和给药方案没有明显的相关性。外周神经疾病与剂量密切相关，但与给药方案无关。
乳腺癌辅助治疗：对于乳腺癌辅助治疗的III期临床研究，下表列出了3121名患者（总人群）重要的严重副作用发生情况，他们用药的安全性与一组325名患者（单双人群）一同被评估。在研究方案中，此组患者比其他患者监测更频繁。

表4
乳腺癌辅助治疗III期临床研究中重要严重[b]副作用的发生情况[a]

	患者百分率			
	AC[c] (n=166)	AC[c]继以T[d] (n=159)	AC[c] (n=1551)	AC[c]继以T[d] (n=1570)
* 骨髓[e]				
—中性粒细胞减少 <500/mm³	79	76	48	50
—血小板减少 <50,000/mm³	27	25	11	11
—贫血 <8g/dL	17	21	8	8
—感染	6	14	5	6
—无感染的发热	—	3	<1	1
* 过敏反应[f]	1	4	1	2
* 心血管反应	1	2	1	2
* 运动神经毒性	1	1	<1	1
* 感觉神经毒性	—	3	<1	3
* 肌痛/关节痛	—	2	<1	2
* 恶心和呕吐	13	18	8	9
* 粘膜炎	13	4	6	5

a 根据暴露疗程分析
b 严重事件定义为至少III级毒性
c 给与患者的AC方案中，环磷酰胺600mg/m²，阿霉素剂量为60mg/m²、75mg/m²、或者90mg/m²（预防性用G－CSF支持和环丙沙星），每三周进行四次。
E 本研究中未报道中性粒细胞减少性发热
f 所有患者事先接受药物治疗

安全性资料收集于不同的人组群体，因此可能性估了总人群副作用的实际发生率。然而由于安全性资料是跨不同方案统一收集的，因此AC方案治疗后继以泰素（紫杉醇）治疗的安全性可以与AC方案单独治疗进行比较。与AC方案单独治疗相比，AC方案治疗后继以泰素治疗的患者更多发生III/IV级的感觉神经毒性、III/IV级的肌痛/关节痛、III/IV级的神经痛（5%对1%）、III/IV级的流感样症状（5%对3%）、III/IV级的高血糖症（3%对1%）。在附加的四个疗程泰素治疗中，两例由于治疗而死亡（0.1%）。在泰素治疗中，15%的患者发生IV级中性粒细胞减少症，15%的患者发生II/III级感觉神经毒性23%的患者发生II/III级的肌痛，46%的患者发生脱发。
与高剂量的阿霉素联合使用时，严重的血液毒性、感染、粘膜炎、心血管事件等副作用的发生率会增高。
初始化疗失败的乳腺癌：对于在乳腺癌III期临床研究中接受泰素单药治疗的458名患者而言，下表列出了治疗组中重要副作用的发生率（每组均以3小时持续输注）。

表5
初始化疗或者辅助化疗6个月内失败的乳腺癌III期临床研究中重要副作用的发生频率[a]

	患者百分率	
	175/3[b] (n=229)	135/3[b] (n=229)
* 骨髓		
—中性粒细胞减少		
<2000/mm³	90	81
<500/mm³	28	19
—血小板减少		
<100,000/mm³	11	7
<50,000/mm³	3	2
—贫血		
<11g/dL	55	47
<8g/dL	4	2
—感染	23	15
—中性粒细胞减少性发热	2	2
* 过敏反应[c]		
—总数	36	31
—严重[+]	0	<1
* 外周神经疾病		
—任何症状	70	46
—严重症状[+]	7	3
* 粘膜炎		
—任何症状	23	17
—严重症状[+]	3	<1

a 根据暴露疗程分析
b 泰素剂量mg/m²/输注时间小时
c 所有患者事先接受药物治疗
+ 严重事件定义为至少III级毒性

骨髓抑制和外周神经疾病均为剂量限制性。135mg/m²剂量时发生一例严重的过敏反应（HSR）。
非小细胞肺癌联合治疗的一线用药：本项研究由东方肿瘤合作组（ECOG）进行，患者随机分为泰素135mg/m² 24小时输注联合顺铂75mg/m²，泰素250mg/m² 24小时输注联合顺铂75mg/m²以及G－CSF支持，或者第1天顺铂75mg/m²继以足叶乙甙100mg/m²第1、2、3天给人（对照）
下表列出了重要副作用的发生率。

表6
非小细胞肺癌一线治疗III期临床研究中重要副作用的发生频率[a]

	患者百分率		
	T135/24[b] c75 (n=195)	T250/24[c] c75 (n=197)	VP100[d] c75 (n=196)
* 骨髓			
—中性粒细胞减少			
<2000/mm³	89	86	84
<500/mm³	74	65	55
—血小板减少			
<100,000/mm³	48	68	62
<50,000/mm³	6	12	16
—贫血			
<11g/dL	94	96	95
<8g/dL	22	19	28
—感染	38	31	35
* 过敏反应[f]			
—总数	16	27	13
—严重[+]	1	4[e]	1
* 肌痛/关节痛			
—任何症状	21[e]	42[e]	9
—严重症状[+]	3	11	1
* 恶心呕吐			
—任何症状	85	87	81
—严重症状[+]	27	29	22
* 粘膜炎			
—任何症状	18	28	16
—严重症状[+]	1	4	2
* 运动神经毒性			
—任何症状	37	47	44
—严重症状[+]	6	12	7
* 感觉神经毒性			
—任何症状	48	61	25
—严重症状[+]	13	28[e]	8
* 心血管事件			
—任何症状	33	39	24
—严重症状[+]	13	12	8

a 根据暴露疗程分析
b 泰素剂量mg/m²/输注时间小时；顺铂剂量mg/m²
c 泰素剂量mg/m²/输注时间小时；G－CSF支持治疗；顺铂剂量mg/m²
d 足叶乙甙（VP）剂量mg/m²，在第1、2天静脉给入；顺铂剂量mg/m²
e P<0.05
f 所有患者事先接受药物治疗
+ 严重事件定义为至少III级毒性

高剂量泰素治疗组（T250/c75）的毒性远常比低剂量泰素治疗组（T135/c75）严重、与顺铂/足叶乙甙组相比，接受低剂量泰素治疗的患者更多发生关节痛/肌痛，以及更严重的中性粒细胞减少性发热。本研究没有报道中性粒细胞减少性发热。
卡氏肉瘤：接受两个不同剂量泰素（紫杉醇）单药治疗的85名患者中重要副作用的发生频率列于下表中。

表7
AIDS相关性卡氏肉瘤中重要副作用的发生频率[a]

	患者百分比	
	研究CA139－174 泰素135/3[b] 每3周 (n=29)	研究CA139－281 泰素100/3[b] 每2周 (n=56)
* 骨髓		
—中性粒细胞减少		
<2000/mm³	100	95
<500/mm³	76	35
—血小板减少		
<100,000/mm³	52	27
<50,000/mm³	17	5
—贫血		
<11g/dL	86	73
<8g/dL	34	25
—中性粒细胞减少性发热	55	9
* 机会性感染		
—任何	76	54
—巨细胞病毒	45	27
—单纯疱疹病毒	38	11
—卡氏肺囊虫	14	21
—合胞病毒	24	4
—念珠白色念珠菌	7	9
—隐孢子虫病	7	7
—脑弦菌性脑膜炎	3	2
—麻风杆菌	—	2
* 过敏反应[c]		
—总数	14	9
* 心血管		
—低血压	17	9

每三周一次，静脉给予泰素175mg/m²，注射时间大于3小时。

对艾滋病相关性卡氏肉瘤，推荐的治疗方案为：

每三周一次，静脉给予泰素135mg/m²，注射时间大于3小时，或者每两周一次，静脉给予泰素100mg/m²，注射时间大于3小时（剂量强度为：35-50mg/m²/week）。每三周一次静脉给予泰素135mg/m²，注射时间大于3小时的毒性比后者更大。另外，所有使用后者（每两周静脉给予泰素100mg/m²，注射时间大于3小时）的患者的疗效均较低。

实行进展期的HIV患者的有效控制，对这些患者推荐使用改良方案：

1）谈少三种乳光用药中的地塞米松的剂量，用量为口服10mg（而不是20mg）；

2）只有当中性粒细胞计数至少为1000个/mm³时，才可首次或者再次使用泰素治疗；

3）对中性粒细胞减少症（中性粒细胞小于500个/mm³）的患者，在后面的疗程中泰素的剂量减少20%

4）推荐最初使用G-CSF

对实体瘤患者的治疗（卵巢、乳腺和非小细胞肺癌），只有当中性粒细胞至少为1500个/mm³，血小板至少为100,000个/mm³时，才可再次使用泰素。在泰素治疗过程中经历了严重的中性粒细胞减少症（中性粒细胞小于500个/mm³超过一周或者更长时间）或者外周神经疾病的患者，在随后的治疗中泰素的剂量应减少20%。神经毒性和严重的中性粒细胞减少症的发生率随泰素使用剂量的增加而增加。

疗程：

由医师根据病情决定。

配制指导：

泰素浓缩注射剂在滴注前必须加以稀释。应该将泰素稀释于0.9%氯化钠注射液（USP），或于5%葡萄糖注射液（USP），或于5%葡萄糖加0.9%氯化钠注射液（USP）或于5%葡萄糖任氏液中，加至最后浓度为0.3至1.2mg/ml。本品溶液的理化性质在环境温度（约25℃）及室内照明条件下可保持稳定达27小时之久。在注射此类药品前，在溶液与容器可能的条件下都要以肉眼检查是否有颗粒物或色泽变化。

在稀释制备时，该溶液可能出现雾状物，这是由于配制的稀释溶剂所致。当此溶液滤注通过连接着一个过滤器（0.22微米孔道）的静脉滴注管道时，已证明并无明显的效价下降。

当稀释本品是在聚氯乙烯（PVC）容器中进行，从可以抽提的二一（2－乙基已基）邻苯二甲酸酯（DEHP）的存在量较集到的资料说明其含量随时间及浓度而增加。因此，使用聚氯乙烯容器和输液管是不适宜的。泰素溶液的配制与贮藏，应该用玻璃容器、聚丙烯容器或聚烯烃类容器，输注管道不能含有PVC，应采用聚烯烃或聚乙烯材质的管道。

泰素滴注时应先通过连接在系统内的直径不超过0.22微米孔膜的滤过，所有滤过设备连接了被包裹起来的聚氯乙烯的很短的入口与出口，可不引起的DEHP量料的明显溶出。

稳定性：

未打开的泰素（紫杉醇）浓缩注射剂，在其包装上标明的日期内贮藏于室温15℃-30℃且原样封装，均是稳定的。冷藏本品不产生不良影响。在冷藏下泰素的组成可能发生沉淀，但是当升至室温时轻轻地或不加振摇即重新溶解。在这些条件下，对于本品的质量无影响。如果该溶液变成雾状或见到不可溶性沉淀，则应弃去此药。按所推荐条件配制滴注溶液在平常室温（约25℃）及照明条件下是稳定的，稳定性达27小时。

Ⅱ不良反应Ⅱ

下表列出的资料是根据10个研究中收治的812例患者（包括493例卵巢癌及319例乳腺癌）的资料整理的。275例来自泰素的8个Ⅱ期临床试验中，所用的剂量为135至300mg/m²滴注24小时，（其中有4个研究使用了G－CSF以支持造血功能）。301例来自随机化的Ⅱ期卵巢癌患者的研究，这是将两个剂量（135或175mg/m²）以及两个给药方法（3小时或24小时）泰素进行比较。又236例乳腺癌患者，使用泰素为135或175mg/m²给药3小时的一个对比研究。

表1：接受泰素治疗的812例患者的不良反应的总结[a]

		发生率（%）
·骨髓		
—中性白细胞减少	<2,000/mm³	90
	<500/mm³	52
—白细胞减少	<4000/mm³	90
	<1000/mm³	17
—血小板减少	<100,000/mm³	20
	<50,000/mm³	7
—贫血(血色素)	<11g/dL	78
	<8g/dL	16
—感染		30
—出血		14
—红细胞输入		25
—血小板输入		2
·过敏反应[b]		
—全部		41
—严重的[+]		2
·心血管		
—体征改变[c]		2
—心动过缓(N=537)		3
—低血压(N=532)		12
—明显心血管反应		1
·异常ECG		
—全部病人		23
—具有正常基础的病人(N=559)		14
·周围神经病变		
—任何的症状		60
—严重的症状[+]		3
·肌肉痛/关节痛		
—任何的症状		60
—严重的症状[+]		8
·胃肠道		
—恶心和呕吐		52
—腹泻		38
—粘膜炎		31
·脱发		
·肝脏(具有正常基础和研究资料的病人)		
—胆红素升高(N=765)		7
—碱性磷酸酶升高(N=575)		22
—AST(SGOT)升高(N=591)		19
·注射部位反应		13

a. 根据最差疗程分析

b. 所有的病人都事先预防服药

c. 在开始3小时滴注所见的毒性反应中无一种明显地受年龄影响。

+ 严重事件定义为至少Ⅲ级毒性

疾病特异性副作用

一线卵巢癌联合方案：对于在Ⅲ期一线卵巢病联合治疗研究中评价了安全性的1084名患者，表2列出了重要副作用的发生情况。所有研究的安全性分析均是基于所有的疗程（GOG－111研究为6个疗程，协作组研究多达9个疗程）。

表2

卵巢癌Ⅲ期一线临床研究中重要副作用的发生情况[a]

	患者百分率			
	协作组		GOG－111	
	T175/3[b] C75[c] (n=339)	C750[c] C75[c] (n=336)	T135/24[b] C75[c] (n=196)	C750[c] C75[c] (n=213)
• 骨髓				
— 中性粒细胞减少				
<2000/mm³	91[d]	95[d]	96	92
<500/mm³	33[d]	43[d]	81[d]	58[d]
— 血小板减少				
<100,000/mm³	21[d]	33[d]	26	30
<50,000/mm³	3[d]	7	10	9
— 贫血				
<11g/dL[f]	96	97[d]	88	86
<8g/dL	3[d]	8[d]	13	9
— 感染	25	27	21	15
— 中性粒细胞减少性发热	4	7	15[d]	4[d]
• 过敏反应				
— 所有	11[d]	6[d]	8[d,g]	16[d,g]
— 严重[+]	1	1	3[d,g]	—[d,g]
• 神经毒性[h]				
— 任何症状	87[d]	25[d]	25	20
— 严重症状[+]	21[d]	2[d]	3[d]	—[d]
• 恶心和呕吐				
— 任何症状	88	93	65	69
— 严重症状[+]	18	24	10	11
• 肌痛/关节痛				
— 任何症状	60[d]	27[d]	9[d]	2[d]
— 严重症状[+]	6[d]	1[d]	1	—
• 腹泻				
— 任何症状	37[d]	29[d]	16[d]	8[d]
— 严重症状[+]	2	3	4	1
• 乏力				
— 任何症状	NC	NC	17[d]	10[d]
— 严重症状[+]	NC	NC	1	1
• 脱发				
— 任何症状	96[d]	89[d]	55[d]	37[d]
— 严重症状[+]	51[d]	21[d]	6	8

a 根据最差疗程分析

b 泰素剂量mg/m²/输注时间小时

c 环磷酰胺(C)或顺铂(c)剂量为mg/m²

d 非歌尔准确度测试中P<0.05

e 协作组研究中<130,000/mm³

f 协作组研究中<12g/dL

g 所有患者事先接受药物治疗

h 在GOG－111研究中，神经毒性收集在外周神经疾病中，而在协作组研究中，神经毒性收集在运动神经或感觉神经症状中。

+ 严重事件定义为至少Ⅲ级毒性

NC 没有收录

二线卵巢癌治疗：对于Ⅱ期二线卵巢癌泰素单药治疗研究中的403名患者，下表列出了重要副作用的发生情况。

表3

卵巢癌Ⅲ期二线临床研究中重要严重副作用的发生情况[a]

	患者百分率			
	T175/3[b] (n=95)	C750[b] (n=105)	T135/24[b] (n=98)	C750[b] (n=105)
• 骨髓				
—中性粒细胞减少				
<2000/mm³	78	98	78	98
<500/mm³	27	75	14	67
— 血小板减少				
<100,000/mm³	4	18	8	6
<50,000/mm³	1	7	2	1
—贫血				
<11g/dL	84	90	68	88
<8g/dL	11	12	6	10
—感染	26	29	20	18
• 过敏反应[c]				
—所有	41	45	38	45
—严重[+]	2	0	2	1
• 外周神经疾病				
—任何症状	63	60	55	42
—严重症状[+]	1	2	0	0
• 粘膜炎				
—任何症状	17	35	21	25
—严重症状[+]	0	3	0	2

a 根据最差疗程分析

b 泰素剂量mg/m²/输注时间小时

c 所有患者事先接受药物治疗

+ 严重事件定义为至少Ⅲ级毒性

75mg/m²，泰素250mg/m² 24小时输注联合顺铂75mg/m²以及G－CSF支持，或者第1天顺铂75mg/m²继以足叶乙甙100mg/m²第1、2、3天给入（对照）。

下表列出了重要副作用的发生率。

表6

非小细胞肺癌一线治疗Ⅲ期临床研究中重要副作用的发生频率[a]

	患者百分率		
	T135/24[b] c75 (n=195)	T250/24[b] c75 (n=197)	VP100[d] c75 (n=196)
• 骨髓			
—中性粒细胞减少			
<2000/mm³	89	86	84
<500/mm³	74	65	55
—血小板减少			
<100,000/mm³	48	68	62
<50,000/mm³	6	12	16
—贫血			
<11g/dL	94	96	95
<8g/dL	22	19	28
—感染	38	31	35
• 过敏反应[e]			
—总数	16	27	13
—严重[+]	1	4[e]	1
• 肌痛/关节痛			
—任何症状	21[e]	42[e]	9
—严重症状[+]	3	11	1
• 恶心呕吐			
—任何症状	85	87	81
—严重症状[+]	27	29	22
• 粘膜炎			
—任何症状	18	28	16
—严重症状[+]	1	4	2
• 运动神经毒性			
—任何症状	37	47	44
—严重症状[+]	6	12	7
• 感觉神经毒性			
—任何症状	48	61	25
—严重症状[+]	13	28[e]	8
• 心血管事件			
—任何症状	33	39	24
—严重症状[+]	13	12	8

a 根据最差疗程分析

b 泰素剂量mg/m²/输注时间小时，顺铂剂量mg/m²

c 泰素剂量mg/m²/输注时间小时，G－CSF支持治疗，顺铂剂量mg/m²

d 足叶乙甙（VP）剂量mg/m²，在第1、2天静脉给入，顺铂剂量mg/m²

e P<0.05

f 所有患者事先接受药物治疗

+ 严重事件定义为至少Ⅲ级毒性

高剂量泰素治疗组（T250/c75）的毒性通常比低剂量泰素治疗组（T135/c75）严重。与顺铂/足叶乙甙组相比，接受低剂量泰素治疗的患者更多发生关节痛/肌痛，以及更严重的中性粒细胞减少。未研究没有报道中性粒细胞减少性发热。

卡氏肉瘤：接受两个不同剂量泰素（紫杉醇）单药治疗的85名患者中重要副作用的发生频率列于下表中。

表7

AIDS相关性卡氏肉瘤中重要副作用的发生频率[a]

	患者百分比	
	研究CA139－174 泰素135/3[b] 每3周 (n=29)	研究CA139－281 泰素100/3[b] 每2周 (n=56)
• 骨髓		
—中性粒细胞减少		
<2000/mm³	100	95
<500/mm³	76	35
—血小板减少		
<100,000/mm³	52	27
<50,000/mm³	17	5
—贫血		
<11g/dL	86	73
<8g/dL	34	25
—中性粒细胞减少性发热	55	9
• 机会性感染		
—任何	76	54
—巨细胞病毒	45	27
—单纯疱疹病毒	38	11
—卡氏肺囊虫	14	21
—念珠菌属	24	4
—食道白色念珠菌	7	9
—隐孢子虫病	7	7
—隐球菌性脑膜炎	3	2
—脑弓形病	—	2
• 过敏反应[c]		
—总数	14	9
• 心血管		
—低血压	17	9
—心动过缓	3	—
• 外周神经疾病		
—任何症状	79	46
—严重症状[+]	10	2
• 肌痛/关节痛		
—任何症状	93	48
—严重症状[+]	14	16
• 胃肠道		
—恶心呕吐	69	70
—腹泻	90	73
—粘膜炎	45	20
• 肾脏（肌酐升高）		
—任何症状	34	18
—严重症状[+]	7	5
• 因药物毒性而中断治疗	7	16

a 根据最差疗程分析

b 泰素剂量mg/m²/输注时间小时

c 所有患者事先接受药物治疗

+ 严重事件定义为至少Ⅲ级毒性

从上表发现，每3周一次135mg/m²的泰素应用，与每2周一次100mg/m²的泰素应用相比，毒性作用更突出。特别是严重的中性粒细胞减少（76%对35%）、中性粒细胞减少性发热（55%对9%）、机会性感染（76%对35%）。在前者的剂量和给药方案时更常见。应该考虑到，由于剂量的增大以及和上所述的造血生长因子的使用，而造成两项研究的整异。（见临床研究：AIDS相关性卡氏肉瘤章节）。也应该注意到在这些研究的85名患者中，26%接受重组粒细胞集落刺激因子联合治疗，但尚未研究重组粒细胞集落刺激因子对紫杉醇代谢的影响。

全身各系统的副作用

除非特别提及，否则下面的讨论就是针对接受泰素单药治疗的812名实体瘤患者的整体安全性资料。先前未治疗过的卵巢病或非小细胞肺癌患者接受泰素联合顺铂治疗，或者乳腺癌患者在接受阿霉素/环磷酰胺辅助治疗后接受泰素治疗，发生的毒性更严重、更频繁，并且在这些人群中毒性的发生有临床显著性的差别。在卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌的Ⅲ期临床研究以及卡氏肉瘤的Ⅲ期临床研究中重要副作用的发生频率和严重程度均以表格的形式在上面列出。另外，在上市后的使用中或者在其它临床研究中，也有罕见副作用的报道。在接受泰素治疗的卵巢癌、乳腺癌、肺癌、卡氏肉瘤患者中，副作用的发生频率和严重程度通常相似，只是在AIDS相关性卡氏肉瘤患者中，造血系统毒性、感染、中性粒细胞减少性发热的发生更频繁、更严重。这些患者需要一个相对低的剂量强度，并且需要支持治疗（见临床研究：AIDS相关性卡氏肉瘤章节）。只在卡氏肉瘤患者中发生或者在这些患者中更严重的副作用，以及在该人群中有临床显著性差别的副作用，均作了叙述。

造血系统：

骨髓抑制是泰素主要的剂量限制性毒性。中性粒细胞减少作为最重要的造血系统毒性，它具有剂量和时间依赖性。通常也可快速恢复。在卵巢癌Ⅲ期二线临床研究中，患者接受泰素3小时输注，135mg/m²剂量组中，14%的患者中性粒细胞计数低于500/mm³，而175mg/m²组发生率为27%（P=0.05）。同样在本研究中，持续24小时输注发生严重的中性粒细胞减少的频率高于3小时输注组，输注时间对骨髓移植的影响大于剂量。累积暴露并不增加中性粒细胞减少的发生，先前接受过放射治疗的患者发生中性粒细胞减少的频率和严重程度也没有增加。

在泰素135mg/m²/24小时联合顺铂治疗卵巢癌的研究中，以环磷酰胺联合顺铂为对照组，泰素联合顺铂组Ⅳ级中性粒细胞减少和中性粒细胞减少性发热的发生频率高于对照组。泰素联合顺铂组Ⅳ级中性粒细胞减少的发生率为81%，而环磷酰胺联合顺铂组的发生率为58%，而两组中性粒细胞减少性发热的发生频率分别为15%与4%。在泰素/顺铂组，1074个疗程中的35个（3%）发生发热，同时均伴有Ⅳ级中性粒细胞减少的报道。在针对进展期非小细胞肺癌患者的ECOG研究中，泰素继以顺铂治疗时Ⅳ级中性粒细胞减少的发生率为74%（泰素135mg/m²/24小时后继以顺铂治疗）和65%（泰素250mg/m²/24小时后继以顺铂和G－CSF治疗），作为对照的顺铂/足叶乙甙组发生率为55%。

发热是很常见的（占所有治疗患者中的12%）。30%的患者以及9%的疗程中均可发生感染，1%患者的感染是致命的，包括败血症、肺炎、蜂窝组织炎。在卵巢癌Ⅲ期二线临床研究中，泰素剂量135mg/m²和175mg/m²种续3小时输注的患者感染的发生率分别为20%和26%。粉尘诱感染和上呼吸道感染是最常见报道的感染性并发症。在进展期HIV感染和预后差的AIDS相关性卡氏肉瘤等先投抑制性患者人群，61%的患者出现至少一次机会性感染。（见临床研究：AIDS相关性卡氏肉瘤章节）。对于严重的中性粒细胞减少的患者，建议使用包括G－CSF在内的支持治疗。（见剂量和给药方式章节）。

血小板减少不常见，而且几乎不严重（<50,000个/mm³）。治疗中20%的患者至少出现过一次血小板低于100,000个/mm³；7%的患者血小板计数在最低点时小于50,000个/mm³。4%的疗程以及14%的患者中报道有出血的发生，但是绝大部分出血是局部的，并且其发生率与泰素的剂量和时间均无相关性。在Ⅲ期二线卵巢癌临床研究中，10%的患者报道有出血的发生，3小时输注的患者中没有人需要输血小板。在乳腺癌辅助治疗研究中，严重的血小板减少和输注血小板的频率随剂量泰素剂量的增加而增多。

78%的患者出现贫血（血红蛋白小于11g/dL），16%的患者贫血严重（血红蛋白小于8g/dL）。贫血的发生率与药物剂量和时间之间没有观察到明显相关性。基线血红蛋白水平正常的所有患者中，69%在研究中出现贫血，但是只有7%发生严重贫血。所有患者中的25%，以及基线血红蛋白水平正常患者中的12%，需要输入红细胞治疗。

过敏反应（HSRs）：

在泰素治疗前所有的患者均预先接受过药物治疗（见注意和预防，过敏反应章节）。泰素治疗的剂量和时间均不影响过敏反应的发生和程度。在卵巢癌Ⅲ期二线临床研究中，与24小时输注相比，3小时输注并不会增加过敏反应的发生。在20%的疗程和41%的患者中，发生了过敏反应。在不到2%的患者和1%的疗程中出现严重的副作用，3个疗程之后就不会出现严重的过敏反应，严重的症状通常出现于泰素治疗的头一个小时，在那些严重的过敏反应中，最常见的症状是：呼吸困难、脸红、胸痛、心动过速。

较轻的过敏反应主要包括脸红（28%）、皮疹（12%）、低血压（4%）、呼吸困难（2%）、心动过速（2%）、高血压（1%）。在整个治疗期，过敏反应的发生频率保持相对稳定。

泰素安全性的持续监测还包括偶有发生的与过敏反应有关的寒战和胃痛。

心血管系统：

在输注的头三个小时内，低血压的发生率在所有患者中占12%，在所有疗程中占3%。在输注的头三个小时，心动过缓的发生率在所有患者中占3%，在所有疗程中占1%。在卵巢癌Ⅲ期临床研究中，低血压和心动过缓均不受剂量和输注时间的影响。这些生命体征的改变通常没有症状，也不需要特殊的治疗或者中断治疗。低血压和心动过缓的发生不受先前塞环霉素治疗的影响。

大约1%的患者的显著的心血管事件可能与泰素单药治疗相关，这些心血管事件包括心绞痛、异常心率、高血压、静脉血栓。在泰素175mg/m² 24小时输注的患者中，有一例发生心绞痛并解释为低血压而死亡。心率异常包括无症状的窦性心动过速、二联体、需要安装起搏器的完全性房室传导阻滞。在Ⅲ期临床研究中接受泰素和顺铂联合化疗的非小细胞肺癌患者中，显著的心血管事件发生率为12-13%。这种心血管事件的显著性增加可能是因为肺癌患者中心血管危险因素的增加所致。

在基线时心电图正常的患者中，心电图异常通常不引起症状，也不是剂量限制性的，不需要干预。在所有患者中23%存在心电图异常。在研究人群前心电图正常的患者中，14%的患者在治疗中会进展为异常心电记录。在心电监测中最常见的是非特异性缓慢异常、窦性心动过缓、窦性心动过速、期前收缩。基线心电图正常的患者中，先前使用塞环霉素治疗并不影响心电图异常的发生率。

心肌梗塞的发生偶有报道。扩张性心力衰竭的报道主要出现于患者接受其他化疗时，特别是接受蒽环类药物化疗的患者。（见警惕：药物的相互作用章节）。

泰素安全性的持续监测还包括偶有发生的房颤和窦上性心动过速。

呼吸系统：

泰素安全性的持续监测还包括偶有发生的间质性肺炎、肺纤维化、肺栓塞。同时接受放射治疗的患者还例有放射性肺炎的报道。

神经系统：

每一项研究报道的资料表明在这些研究中，神经毒性评价各不相同（见表1-7）。然而，神经系统临床症状的发生率和严重程度受到先前和/或同时接受的神经毒性药物治疗的影响。

通常在接受泰素单药治疗的患者中，神经系统临床症状的发生率和严重程度呈剂量依赖性。所有患者中的60%（3%严重），以及先前不存在神经疾病史的患者中的52%（2%严重），发生外周神经疾病。累积剂量会增加外周神经疾病的发生率。在第一个疗程后27%的患者发生神经系统症状，34-51%的患者在第2到第10个疗程中发生神经症状，1%的患者由于外周神经疾病而终止泰素治疗。感觉神经症状通常在泰素治疗停止后几个月内出现或加重。由于先前治疗而导致的神经疾病并不是泰素治疗的禁忌症。

在接受泰素治疗的卡氏肉瘤患者中，5名患者出现III或者IV级的肾脏毒性。一例患者因怀疑IV级严重程度的HIV肾病而处止治疗。其他四名患者发生可逆性血肌酐升高的肾功能不全。

胃肠道（GI）：

所有患者中报道的恶心/呕吐、腹泻、黏膜炎的发生率分别为52%、38%、31%。这些症状通常是轻到中等程度的。粘膜炎的发生是时间依赖性的，在24小时输注的发生率高于3小时输注的发生率。

在预防接的AIDS相关性卡氏肉瘤患者中，恶心/呕吐、腹泻、粘膜炎的发生率分别为69%、79%、28%。三分之一的卡氏肉瘤患者在研究开始情况有腹泻。（见临床研究：AIDS相关性卡氏肉瘤章节）

在开展癌症III期一线临床研究中，泰素联合顺铂治疗时恶心/呕吐的发生率高于单纯顺铂和顺铂泰素单药治疗。另外与对照组相比，任何程度的腹泻发生率也高，但是这些研究中严重腹泻的发生率没有差别。

泰素安全性的持续监测还包括偶有发生的小肠梗阻、肠穿孔、胰腺炎、缺血性结肠炎、脱水。在泰素单药治疗和联合其他化疗药治疗的患者中，即使联合使用G-CSF，也偶有中性粒细胞减少性小肠结肠炎（盲肠炎）的报道。

注射部位反应：

包括随发于外渗的反应在内的注射部位的反应，通常是轻度的，并且包括注射部位的红斑、压痛、皮肤变色、浮肿，与3小时输注相比，这些反应在24小时输注时发生率更高。其他部位输注泰素后造成的光敏外渗部位皮肤反应复发，表之为"回忆反应"，也偶有报道。

泰素安全性的持续监测还包括偶有发生的心脏

没有泰素紫总定的老年患者可以使用。

【药物相互作用】

在一个1期试验中，使用泰素溶增剂量（110－200mg/m²）和顺铂（50或75mg/m²）作顺序式的演注，在先给予顺铂之后再使用泰素比使用相反的顺序，即泰素先于顺铂的骨髓抑制更为严重。来自这些患者的药代动力学资料证明，当在先用顺铂之后再给予泰素时，泰素的清除率大约减低33%。

细胞色素P450同功酶CYP2C8和CYP3A4促进泰素的代谢。在缺乏正式的药物相互作用临床研究的情况下，细胞色素P450同功酶CYP2C8和CYP3A4被已知能够抑制剂，在与泰素同时使用时，应该慎重考虑。

泰素与CYP3A4的底物、以及作为CYP3A4底物/或抑制剂的蛋白酶抑制剂（利托那韦、沙奎那韦、印地那韦和那非那韦）之间的相互作用尚未临床研究证实。

文献报道提示，当紫杉醇与阿霉素联合使用时，可能会提高阿霉素（和它的活性代谢物阿霉素）的血药浓度。

【药物过量】

尚无用于治疗泰素过量的药物。用药过量时最主要的可预测的并发症包括骨髓抑制、外周神经毒性及粘膜炎。

几重意外使用泰素过量可能会导致急性溶血性毒性（可能与接受过多的含有乙醇的泰素溶媒有关）。

【临床试验】

临床研究：

卵巢癌

一线资料：两项多中心、随机对照III期临床研究证实了顺铂化疗后和未经化疗的晚期卵巢癌患者泰素治疗的安全性和有效性。一项欧洲癌症研究与治疗机构发起的国际协作组研究，包括了斯堪的纳维亚协作组NOCOVA、加拿大国立癌症研究所、苏格兰协作组在内的680名II B－C、III或IV期患者（经理想的或非理想的肿瘤减量切除术后（debulked）），接受75mg/m2的顺铂联合175mg/m²的泰素持续超过3小时输注，或者接受75mg/m²的顺铂联合750mg/m²的环磷酰胺治疗，中位疗程为六个周期。尽管有这一多的治疗方案，但是只有15%的患者接受了九个或更多周期的联合药物治疗。在一项由妇科肿瘤组（GOG）发起的研究中，410名III或IV期患者(分期不在残留灶大于1cm或者有远处转移)，接受了75mg/m²的顺铂联合135mg/m²的泰素超过24小时的输注，或者接受75mg/ m2的顺铂联合750mg/m²的环磷酰胺治疗，均为六个周期。

在这两项研究中，与标准治疗相比，接受泰素（紫杉醇）联合治疗的患者表现出明显的高缓解率、疾病进展时间延长、生存期延长。尽管没有进行有力的分层分析，但是显著性差别同样出现于协作组研究中归为非理想的肿瘤减量切除术后（debulked）的亚组患者。图1和图2显示了每项研究的Kaplan－Meier生存曲线。

表8A

III期一线卵巢癌研究的疗效

	协作组（预后不佳的亚组）				GOG－111			
	T175/3 C75 (n=218)		C750 C75 (n=227)		T135/24 C75 (n=196)		C750 C75 (n=214)	
* 临床反应	N=153		N=153		N=113		N=127	
－率（百分比）	58		43		62		48	
－P值		0.016				0.04		
* 疾病进展时间								
－中位时间（月）	13.2		9.9		16.6		13.0	
－P值		0.0060				0.0008		
－危险度（HR）		0.76				0.70		
－95%可信区间		0.62－0.92				0.56－0.86		
* 生存期								
－中位时间（月）	29.5		21.9		35.5		24.2	
－P值		0.0057				0.0002		
－危险度（HR）		0.73				0.64		
－95%可信区间		0.58－0.91				0.50－0.81		

泰素剂量单位mg/m²/输注时间单位小时；环磷酰胺和顺铂剂量为mg/m²

只包括病变可测量的患者

协作组研究未分层，而GOG－111研究中进行了分层研究。

表8B

III期一线卵巢癌研究的疗效

	T175/3 C75 (n=342) N=162	C750 C75 (n=338) N=161
* 临床反应		
－率（百分比）	59	45
－P值	0.014	
* 疾病进展时间		
－中位时间（月）	15.3	11.5
－P值	0.0005	
－危险度（HR）		
－95%可信区间		
* 生存期		
－中位时间（月）	35.6	25.9
－P值	0.0016	
－危险度（HR）		
－95%可信区间		

泰素剂量单位mg/m²/输注时间单位小时；环磷酰胺和顺铂剂量为mg/m²

只包括病变可测量的患者

未分层研究

图1．生存曲线；CC vs TC（协作组之间）

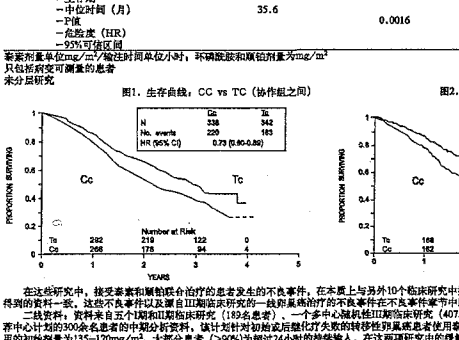
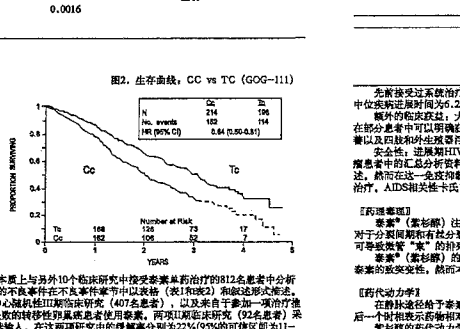


图2．生存曲线；CC vs TC（GOG－111）



在这些研究中，接受泰素和顺铂联合治疗的患者发生的不良事件，在本质上与另外10个临床研究中接受泰素单药治疗的812名患者中分析得到的资料一致，这些不良事件以及源自III期临床研究的一线卵巢癌治疗的不良事件在不良事件章节中以表格（表1和表2）和叙述形式阐述。

二线资料：资料来自五个I期和II期临床研究（189名患者），一个多中心随机性III期临床研究（407名患者），以及来自于参加一项治疗推荐中心计划的300余名患者的中期分析资料，该计划针对初始必后续化疗失败的转移性卵巢癌患者使用泰素。两项III期临床研究（92名患者）采用的初始剂量为135－170mg/m²，大部分患者（>90%）为超过24小时的持续输入。在这两项研究中的缓解率分别为22%(95%的可信区间为11－37%）和30%（95%的可信区间为18－46%），92名患者中总共有6人完全缓解、18人部分缓解，这两项研究中，从治疗第一天计算的中位缓解期分别为7.2月（从3.9到15.8个月）和7.5个月（从5.3到17.4个月）。中位生存期为8.1个月（从0.2到36.7个月）和15.9个月（从1.8到34.5个月）。

II期临床研究制定了一个双因素设计，比较了两个不同剂量（135或175mg/m²）和不同给药方案（3或24小时输注）的泰素治疗的安全性和有效性。407名患者总缓解率为16.2%（95%的可信区间为12.8－20.2%），其中6人完全缓解，60人部分缓解。从治疗第一天算起的缓解期为8.3个月（从3.2到21.6个月），中位疾病进展时间为3.7个月（从0.1到25.1个月）。中位生存期为11.5个月（从0.2到26.3个月）。本项研究的4组方案缓解率、中位生存期、中位疾病进展时间在下表中列出。

表9

III期二线卵巢癌研究的疗效

	175/3 (n=96)	175/24 (n=106)	135/3 (n=99)	135/24 (n=106)
* 缓解				
－率（百分率）	14.6	21.7	15.2	13.2
－95%可信区间	8.5－23.6	14.5－31.0	9.0－24.1	7.7－21.5
* 疾病进展时间				
－中位时间（月）	4.4	4.2	3.4	2.8
－95%可信区间	3.0－5.6	3.5－5.1	2.8－4.2	1.9－4.0
* 生存期				
－中位时间（月）	11.5	11.8	13.1	10.7
－95%可信区间	8.4－14.4	8.9－14.6	9.1－14.6	8.1－13.6

采用计划中设计的双因素研究进行分析，在不考虑给药方案（3或24小时输注）时比较两个不同剂量（135或175mg/m²），以及不考虑剂量时比较两种给药方案。接受175mg/m²剂量的患者缓解率类似于接受135mg/m²剂量的患者；18%和14%（P＝0.28），在3小时和24小时输注比较时，患者的缓解率没有差别；15%和17%（P＝0.50）。接受175mg/m²剂量泰素治疗的患者，与接受135mg/m²剂量的患者比较，前者疾病进展时间比较长，中位值为4.2月和3.1月（P＝0.09）。3小时和24小时输注时，患者的中位疾病进展时间分别为4.0月和3.7月。接受175mg/m²剂量泰素的患者中位生存期为11.6月，而接受135mg/m²剂量的患者中位生存期11.0月（P＝0.92）。接受泰素3小时输注的患者中位生存期为11.7月，而接受24小时输注的患者中位生存期11.2月（P＝0.91）。由于总量比较模式，这些统计分析结果必须谨慎对待。

对于对各铂类治疗耐药（定义为在使用含铂类治疗中肿瘤进展或治疗后6个月内肿瘤复发）的患者，泰素依然有效，III期研究中缓解率为14%，I期和II期临床研究中缓解率为31%。

在这个II期研究中发生的不良事件，在本质上与另外10个临床研究中接受泰素单药治疗的812名患者中分析得到的资料一致。这些不良事件以及源自二线卵巢癌治疗的III期临床研究的副作用在副作用章节中以表格（表1和表3）和叙述形式描述。

这项随机研究的结果确认泰素的使用剂量为135－175mg/m²，给药方式为3小时静脉输注。同样剂量的24小时输注毒性更大。然而本研究没有足够的证据说明哪一个剂量和给药方案可以达到更好的疗效。

乳腺癌

辅助治疗

一项III期协作组研究（肿瘤与白血病研究组B[CALGB]、东部肿瘤合作组[ECOG]、北部中心肿瘤治疗组[NCCTG]、西南肿瘤组[SWOG]）随机入组了3170名腋巴结阳性的乳腺癌患者，在四个疗程的阿霉素和环磷酰胺（AC方案）治疗后，随机分为观察组或者用泰素辅助治疗组。这一多中心研究入选的女性患者，为乳房切除术后或者乳房部切除加腋巴结清扫术后病理检查腋巴结阳性的患者，设计了3X2析因分析来评价不同阿霉素剂量水平的疗效与安全性及评价AC方案治疗完成后增泰素使用的效果。按照性别巴结数目（1－3，4－9，10+）分层后，患者随机接受600mg/m²的环磷酰胺联合阿霉素治疗，阿霉素使用方案为60mg/m²（第1天）、75mg/m²（第1，2天分两次给），或者90mg/m²（第1、2天分两次给，预先用环丙沙星和G－CSF支持治疗），每三周重复一次，共4个疗程。另外，患者还分别接受或不接受每三周一次的泰素175mg/m²持续3小时输注的四个附加疗程。受体阳性的患者此后还接受他西莫芬治疗（每天20mg，共5年）；研究者接受乳房局部切除的患者在治疗附近表皮恢复后要接受放疗。

到目前分析时，中位随访期为30.1月。2066名激素受体阳性的患者中93%接受他西莫芬治疗。无病生存和总生存的主要分析采用多因素Cox模型，它包括了泰素治疗、阿霉素剂量、阳性腋巴结数目、肿瘤大小、绝经状况、激素受体状况等因素。基于无病生存的模式，接受AC方案联合泰素治疗的患者，比单独接受AC方案化疗的随机组患者，复发危险要降低22%（危险度[HR]=0.78，95%可信区间0.67－0.91，P=0.0022）。死亡危险降低26%（危险度[HR]=0.74，95%可信区间0.60－0.92，P=0.0065）。对于无病生存和总生存，分析的P值没有调整。图3及图4显示了Kaplan－Meier生存曲线。增加阿霉素剂量超过60mg/m²后，对无病生存和总生存率无影响。

图3．DFS

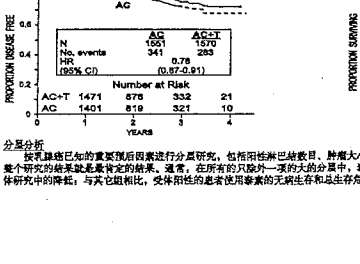
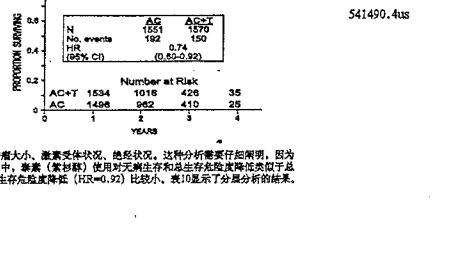


图4．OS



分层分析

按乳腺癌已知的重要预后因素进行分层研究，包括阳性淋巴结数目、肿瘤大小、激素受体状况、绝经状况。这种分析需要仔细阐明，因为整个研究的结果就是最肯定的结果。通常，在所有的风险种一项的大的分层中，泰素（紫杉醇）使用对无病生存和总生存危险度降低提供似于总体研究中的降低；与其它组相比，受体阳性的患者使用泰素的无病生存和总生存危险度降低（HR=0.92）比较小，表10显示了分层分析的结果。

－率（百分率）	28		22
－P值		0.135	
* 疾病进展时间			
－中位（月）	4.2		3.0
－P值		0.027	
* 生存期			
－中位（月）	11.7		10.5
－P值		0.321	

在III期临床研究中接受泰素单药治疗的患者发生的总体不良事件，与另外10个临床研究中接受治疗的812名患者中获得的汇总分析资料一致。这些不良事件以及源自III期乳腺癌临床研究的不良事件在不良事件章节中以表格（表1和表5）和叙述形式阐明。

非小细胞肺癌（NSCLC）

在ECOG进行的一项III期开放性随机研究中，599名患者被随机分为泰素135mg/m² 24小时持续输注联合顺铂75mg/m²，泰素250mg/m²24小时持续输注联合顺铂75mg/m²以及G－CSF支持治疗，或者第一天顺铂75mg/m²联合第一、二、三天足叶乙甙(VP)100mg/m² (对照组)。

下表给出了缓解率、中位疾病进展时间、中位生存期、1年生存率，提道的P值没有进行多重参照的调整，泰素联合顺铂在疗缓解率，疾病进展时间方面，都显著优于对照组。泰素联合顺铂方案组与顺铂联合足叶乙甙方案组在生存期上没有优计学的显著性差别。

表12

III期一线非小细胞肺癌研究疗效参数

	T135/24 C75 (n=198)	T250/24 C75 (n=201)	VP100[a] C75 (n=200)
* 缓解率			
－率（百分率）	25	23	12
－P值[b]	0.001	<0.001	
* 疾病进展时间			
－中位（月）	4.3	4.9	2.7
－P值[b]	0.05	0.004	
* 生存期			
－中位（月）	9.3	10.0	7.4
－P值[b]	0.12	0.08	
* 一年生存			
－患者的百分比	36	40	32

a 第1、2、3天静脉给与足叶乙甙100mg/m²

b 与顺铂/足叶乙甙比较

在ECOG研究中，肿瘤治疗的功能评价－肺部（FACT－L）生活质量问卷分有七个亚类来衡量对治疗的主观评价。七项之一的脑癌特殊症状亚类中，泰素135mg/m²/24小时联合顺铂方案优于顺铂/足叶乙甙方案。而其他的亚类中，治疗组间无差别。

本研究中接受泰素联合顺铂治疗的患者发生的总体副作用，与另外10个临床研究中接受泰素单药治疗的812名患者中获得的汇总分析资料一致。这些副作用以及源自III期一线非小细胞肺癌研究的副作用在副作用章节中以表格（表1和表6）和叙述形式阐明。

AIDS－相关性卡氏肉瘤

来自于两项III期开放性研究的资料，支持泰素作为AIDS相关性卡氏肉瘤的二线治疗。参与这些研究的85名患者中的59名先前接受过系统治疗，包括α干扰素（32%）、Daunoxome（31%）、脂质体阿霉素(Doxil)（2%）、以及包含阿霉素的化疗（42%），64%先前接受过至少单药治疗。已经治疗过的患者中，85%疾病进展或者不能耐受先前的系统治疗。

在CA139－174研究中，患者接受每三周一次的泰素135mg/m² 3小时持续输注（实际剂量强度为45mg/m²/周）。如果没有出现剂量限制性毒性，患者的后续治疗将接受泰素135mg/m²和175mg/m²的剂量。治疗如期并没有使用造血生长因子。在CA139－281研究中，患者接受每两周一次的泰素100mg/m² 3小时持续输注（实际剂量强度为50mg/m²/周）。在此项研究中，患者可以在泰素治疗前使用造血生长因子，或者在需要时就开始使用此种支持治疗，然而泰素的使用剂量不增加。在这一患者人群中泰素使用的剂量强度要低于在实体瘤中推荐的剂量强度。

所有患者处于疾病广泛期并且预后差，对预先系统治疗过的患者采用ACTG分期标准分类，93%的患者病变程度已属高危状态（T1），88%的患者CD4细胞计数小于200个/mm³（L1），97%的患者由于存在全身性疾病而处于高危状态（S1）。

在CA139－174研究中的所有患者，基线时的卡氏功能评分为80或90，在CA139－281研究中26名患者（46%），在基线时卡氏功能评分为70或更差。

表13

研究开始时的疾病程度

患者百分比

	系统治疗前 (n=59)
内脏±浮肿±口腔±皮肤	42
浮肿或脏器±口腔±皮肤	41
口腔±皮肤	10
仅仅皮肤	7

尽管两项研究计划的剂量强度有轻微差别（CA139－174 研究中45mg/m²/周， CA139－281研究中50mg/m²/周），然而在两项研究中实际采用的剂量强度为38－39mg/m²/周，范围相近（20－24至51－61）。

疗效：根据修正的ACTG标准评价的肿瘤缓解情况，以及根据AIDS相关性卡氏肉瘤常见的相关的六项症状和/或状态，获得患者获益的证据，来评价泰素的疗效。

皮肤受肿瘤的缓解（修正的ACTG标准）：对于预先接受过系统治疗的患者，客观的缓解率为59%（95%可信区间为46%－72%）（59名患者中的35人）。皮肤缓解的定义为超过50%的先前皮肤损伤病灶变平。

表14

总的最佳缓解（修正的ACTG标准）

患者百分比

	预先系统治疗
完全缓解	3
部分缓解	56
疾病稳定	29
疾病进展	8
早期死亡/毒性	3

先前接受过系统治疗的患者，其中位缓解时间为8.1周。从治疗第一天算起的中位缓解期为10.4个月（95%可信区间；7.0－11.0个月）。中位疾病进展时间为6.2个月（95%可信区间；4.6－8.7个月）。

概外的临床获益；大部分有关患者获益的资料来自于回顾性分析（这类分析的方案并不包含于研究方案中）。然而临床描述和照片显示出，在部分患者中可以明确获益，其中包括脏受累患者肺功能的改善、行动改善、淤血消退、足部卡氏肉瘤患者止痛药需求的降低、面部损伤的改善以及四肢和外生殖器浮肿的改善。

安全性：进展期HIV和预后差的AIDS相关性卡氏肉瘤患者中接受泰素治疗发生的不良事件，总的来讲与另外10个临床研究中的812名实体瘤患者中的汇总分析资料一致。这些不良事件以及源自II期二线卡氏肉瘤研究的不良事件在不良事件章节中以表格（表1和表7）和叙述形式描述。然而在这一亚组病新性患者人群中，推荐使用起始剂量的泰素，并且在中性粒细胞减少的患者中使用包括造血细胞生长因子在内的支持治疗。AIDS相关性卡氏肉瘤患者与实体瘤患者相比，血液系统毒性可能更严重。

【药理毒理】

泰素®（紫杉醇）注射液紫杉醇是一种新型抗肿瘤剂。通过促进微管蛋白二聚体的组合并阻止其解聚而达到稳定微管的作用，从而抑制了对于分裂间期和有丝分裂期细胞功能至关重要的微管网的正常的动态重组。另外，在整个细胞周期和细胞有丝分裂产生多发性星状体时紫杉醇可导致微管“束”的形成。这种作用对于抗有丝分裂和细胞的分裂，影响肿瘤细胞的分解。

泰素®（紫杉醇）的致癌性尚未进行研究。在体外试验（人淋巴细胞染色体畸变）和啮齿动物在体内的（小鼠微核）试验表明，已经证实泰素的致突变性。然而本品在Ames试验或CHO/HGPRT基因致突变试验中并不诱导突变。

【药代动力学】

在静脉途径给予泰素之后，紫杉醇在血浆中的浓度呈现为一个双相性降低曲线。其第一个快速的下降相表示药物分布到周边室和被消除。后一个时相表示药物新相对低速地流出周边室。

紫杉醇的药代动力学参数，在静脉给予泰素3小时剂量135mg/ m²或24小时剂量175mg/ m²后做测定。这是在卵巢癌患者III期临床随机化的研究中测定的，结果综合下表。

非房室性药代动力学参数的综合表

给予单剂量和静脉滴注的均数值（括弧中为变异系数%）

剂量 (mg/m²)	静滴时间 (h)	N (例数)	CMAX (ng/ml)	AUC (0－∞) (ng·h/ml)	T1/2 (h)	CL (L/h/m²)
135	24	2	195	6300	52.7	21.7
175	24	4	365(33)	7993(29)	15.7(56)	23.8(35)
135	3	7	2170(21)	7952(23)	13.1(45)	17.7(20)
175	3	5	3650(30)	15007(27)	20.2(85)	12.2(25)

CMAX=血浆药物峰浓度AUC（0－∞）=0到无穷大时，期间的血药浓度时间曲线下面积

CL=－总清除率

结果表明，在给予泰素24小时静脉滴注时，将剂量从135mg/m²增高30%至175，峰药浓度(Cmax)增加87%，而血线下面积AUC(0－∞)则按比例增加。然而，在使用3小时的静脉滴注时，也将剂量增高30%，峰药浓度和血线下面积则依次增加68%及89%。在使用24小时的泰素静脉滴注时，于稳态时的平均表观分布容积数值为227－668L／m²，表示紫杉醇在血管外的大量分布／或大量的组织结合。

在成年人癌症患者的I期及II期临床试验中评测紫杉醇的药代动力学。所用剂量为：单次用量15－135mg/m²作1小时静脉滴注（n=15），30－275mg/m²作6小时静脉滴注（n=34）。在总清除率和分布容积方面所得数据和II期临床研究的发现结果相符。

使用紫杉醇浓度从0.1至50ug/ml的范围做人血清蛋白结合度的体外研究，已按照本品的蛋白结合率为89%至98%之间，紫杉醇的蛋白结合率不受药本量了、紫尼基了、地奥米佐或泰奥拉明的影响。

紫杉醇在人体的体内分布此未充分地阐明。将泰素15－275mg/m²的剂量作1小时，6小时或24小时的静脉滴注后，在尿中获得的原型药物累计总量的均值（及SD）占给药剂量的1.3%（0.5%）到12.6%（16.2%），这说明了大量的清除为非肾性。已证明了泰素于动物实验中为肝脏代谢，且也有证据提示在人体中为肝脏代谢。已有报告：用泰素治疗的病人胆汁中存在高浓度紫杉醇，关于胃肠或肝脏功能不全，对于紫杉醇体内过程的影响尚未进行研究。

同时合用紫杉醇和其它药物已同可能的药物相互作用尚未正式研究。

【贮藏】含药的小瓶应贮藏于原装的小盒中，贮存温度为15℃至30℃，为了避光应以原装的形式保存。

【包装】透明塑料瓶装，1支/盒

【有效期】24个月。

【执行标准】JX20030338

【批准文号】进口药品注册证号 5ml;30mg H20020582 16.7ml;100mg H20020583

【生产企业】

公司名称：Bristol－Myers Squibb Company

地　址：P.O.Box 4000 Princeton, NJ 08543-4000, U.S.A.

国　家：美国

生产厂名称：Bristol－Myers Squibb Caribbean Company

地　址：Foreign Trade Zone #7, Rd. 114 Mayaguez, Puerto Rico 00680, U.S.A.

国　家：美国

百时美施贵宝(中国)投资有限公司
中国上海市振国路109号发达广场5楼
邮编：200020
电话：021－53861688
传真：021－53862127
医学咨询电话：800 820 8790（周一至周五，上午9点－下午5点）