

核准日期：2021 年 10 月 26 日

注射用紫杉醇聚合物胶束说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语

注射用紫杉醇聚合物胶束应该在有化疗经验的医生指导下使用。只有具备完善的诊断及治疗设施的情况下，治疗中所发生的并发症才能得到妥善的处理。

治疗前如患者外周血中性粒细胞数低于 $1.5 \times 10^9/L$ ，则不应给药。重度中性粒细胞减少会导致感染，为了监测患者可能出现的骨髓抑制（主要是中性粒细胞减少），建议对接受本品治疗的所有患者定期进行外周血细胞计数检查。

注：注射用紫杉醇聚合物胶束的药效特性与其他配方紫杉醇制剂不同，请勿将本品与其他配方紫杉醇制剂互相替换或混合使用。

【药品名称】

通用名称：注射用紫杉醇聚合物胶束

英文名称：Paclitaxel Polymeric Micelles for Injection

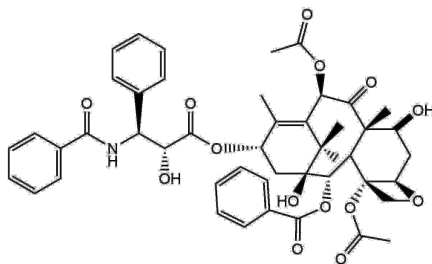
汉语拼音：Zhusheyong Zishanchun Juhewu Jiaoshu

【成份】

本品主要成份为紫杉醇。

化学名称：(2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-1,2a,3,4,4a,6,9,10,11,12,12a,12b- 十二氢 4,6,9,11,12,12b-六羟基-4a,8,13,13-四甲基-7,11-亚甲基-5H-环节癸[3,4]苯并[1,2-b]氧杂环丁烷-5-酮 6,12b-二醋酸酯,12-苯甲酸酯,9-(2R,3S)-N-苯甲酰-3-苯基异丝氨酸酯。

化学结构式：



分子式：C₄₇H₅₁NO₁₄

分子量：853.91

辅料：单甲氧基聚乙二醇 2000-聚丙交酯（53:47）共聚物、无水磷酸氢二钠、磷酸二氢钠。

【性状】

本品为白色至淡黄色冻干块状物或粉末。

【适应症】

本品联合铂类适用于表皮生长因子受体（EGFR）基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶（ALK）阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者的一线治疗。

【规格】

30mg（按 C₄₇H₅₁NO₁₄ 计）

【用法用量】

对非小细胞肺癌患者推荐方案为：

第 1 周期：230 mg/m²，静脉滴注 ≥3 小时；然后给予顺铂 70 mg/m²。3 周后第 2 次用药。

第 2 周期及后续周期：如第 1 周期用药后患者中性粒细胞最低点 ≥1.0×10⁹/L，同时血小板最低点 ≥80×10⁹/L，且未发生 II~IV 级的非血液学毒性，则给予 300 mg/m²，静脉滴注 ≥3 小时；然后给予顺铂 70 mg/m²。每 3 周给药一次（本品的 III 期临床试验中所联合顺铂的剂量为 70mg/m²，尚未获得本品联合 75mg/m² 顺铂的应用经验）。

降低剂量：本品使用过程中患者如出现表 1 所示的情况，需对药物剂量进行调整。

表 1 针对血液学及非血液学毒性，推荐注射用紫杉醇聚合物胶束和顺铂剂量调整^a

与药物有关的毒性	注射用紫杉醇 聚合物胶束	顺铂
中性粒细胞(ANC) <0.5×10 ⁹ /L 持续 ≥5 天	降低 1 个剂量水平 (降低 20%剂量)	降低 1 个剂量水平 (降低 20%剂量)
发热性中性粒细胞减少（体温 ≥38.3℃ 且 ANC < 1.0×10 ⁹ /L）		
血小板 <25×10 ⁹ /L		
血小板 <50×10 ⁹ /L 伴显著出血或需要输血		
血红蛋白 <6.5g/100ml		
4 级转氨酶升高		
尽管给予最佳的医学治疗，恶心/呕吐/腹泻 ≥3 级		
3 级及以上神经毒性 ^b		
其他 ≥3 级毒性（除疲劳、短暂性关节痛和肌痛）		

a.如果认为符合患者的最佳利益且与当地规范一致，医师可决定使用支持措施/治疗和/或二级预防来代替下一周期减量。此外，如果毒性可明显归因于一种药物，医师可选择仅降低一种细胞毒药物的剂量。

b.对于出现 3 级及以上神经毒性的患者应暂停给药，待神经毒性恢复至 ≤2 级后方可继续治疗，并在后续治疗时需降低剂量。

药物配制和给药注意事项：

预处理：注射用紫杉醇聚合物胶束给药前不需给予患者抗过敏药预处理。

静脉滴注前药物配制（请于配制前仔细阅读药物配制指导）：

1、根据病人的体表面积算出药品的使用剂量（mg）。

2、在无菌操作下，将 5ml 0.9% 氯化钠注射液沿着瓶壁缓慢注进本品瓶内，注意尽量避免直接注射到冻干粉（块）上，以减少泡沫的形成。

3、加入溶剂后，药瓶放置至少 10 分钟，使冻干粉（块）浸透分散。放置过程中可缓慢轻轻摇动或上下来回倒置，直到冻干粉（块）完全分散，分散过程中应尽量动作温和以减少泡沫产生。

4、瓶内分散后药液应呈现略带乳光的匀质透明液体，肉眼应不见任何未溶颗粒。如果有，应再次轻轻将药瓶摇动或上下倒置，确保完全分散，无可见颗粒。

5、分散后药液中每 1ml 含 6 mg 紫杉醇。按以下公式计算患者的用药体积：

用药体积（ml）=使用剂量（mg）÷ 6（mg/ml）

按计算的给药体积准确抽取所需的药液，用 0.9%氯化钠注射液稀释至 500ml。

配制过程注意：

1、本品应现配现用。

2、分散后药液和稀释后药液如发现沉淀或不溶异物，应丢弃。

3、丢弃任何未用完的药液。

特殊人群

肝功能不全

目前本品尚无针对中重度肝功能不全患者的研究数据，中度或重度肝功能不全患者不推荐使用。轻度肝功能不全患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。

肾功能不全

目前本品尚无针对中重度肾功能不全患者的研究数据，中度或重度肾功能不全患者不推荐使用。轻度肾功能不全患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。如联合顺铂，需要考虑患者顺铂的耐受性。

儿童人群

尚无本品在 18 岁以下儿童及青少年中的安全性和有效性数据。

老年人群

本品目前在老年（>65 岁）与年轻患者（≤65 岁）中的安全性未显示显著差异。建议在医生的指导下慎用，如需使用，无需进行剂量调整。

【不良反应】

本说明书描述了在临床试验中观察到的判断为可能与注射用紫杉醇聚合物胶束和顺铂化疗相关的不良反应的近似发生率。由于临床试验是在不同患者人群和不同条件下进行的，不同临床试验中观察到的不良反应的发生率不能直接比较，也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

注射用紫杉醇聚合物胶束的安全性总结数据主要来自一项在我国开展的本品联合顺铂与紫杉醇注射液联合顺铂一线治疗非小细胞肺癌的III期临床研究，试验组为注射用紫杉醇聚合物胶束联合顺铂，注射用紫杉醇聚合物胶束第一周期剂量为 230 mg/m²，静脉≥3 小时给药，第二周期及后续周期采用 300 mg/m²，静脉≥3 小时给药，注射用紫杉醇聚合物胶束使用前未进行抗过敏预处理；对照组为紫杉醇注射液联合顺铂，紫杉醇注射液剂量为 175 mg/m²，静脉≥3 小时给药，紫杉醇注射液给药前使用抗过敏预处理；两组所联合的顺铂剂量均为 70 mg/m²。观察到的常见不良反应（发生率≥5%）如表 2 所示。

表 2 III期临床试验中主要不良反应发生率（发生率≥5%）^a

	注射用紫杉醇聚合物胶束 N=300 患者百分比 (%)		紫杉醇注射液 N=148 患者百分比 (%)	
	任何级别	≥3 级	任何级别	≥3 级
血液及淋巴系统疾病				
中性粒细胞计数降低 ^b	89.0	68.7	91.2	66.9
白细胞计数降低	82.7	28.3	78.4	19.6
红细胞计数下降	70.7	3.7	64.2	2.7
血红蛋白降低	81.0	4.4	85.1	4.1
血小板计数降低	34.7	1.7	27.7	2.0
皮肤及皮下组织类疾病				
脱发	79.7	0	78.4	0
瘙痒症	9.0	0	2.7	0
皮疹	7.7	0	6.1	0
免疫系统疾病				
全身过敏反应	1.3	0	4.1	2.7
胃肠系统疾病				
恶心	45.3	2.0	41.9	0.0
呕吐	34.0	2.3	25.7	2.0
腹泻	17.3	1.3	12.8	0.7
便秘	16.7	0.0	7.4	0
腹胀	18.0	0.7	11.8	0
全身性疾病及给药部位各种反应				
乏力	52.7	0.7	50.0	1.4
疼痛	9.7	0.33	8.1	0
发热	4.7	0	6.8	0
各类神经系统疾病				
感觉减退	40.7	0.7	42.6	3.4
神经系统病变	16.7	0.7	18.2	0.7
头晕	1.7	0	5.4	0
代谢及营养类疾病				
食欲下降	34.3	0.3	38.5	0.7
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
肌痛	18.7	1.3	21.0	0

肢体疼痛	14.0	0.7	14.2	0
关节痛	9.3	0	7.4	0.7
精神病类				
厌食和贪食综合征	19.3	1.0	18.2	0
呼吸系统，胸及纵隔疾病				
呃逆	5.0	0.3	9.5	0.7
呼吸困难	4.7	0	4.1	0
其它实验室检查				
丙氨酸氨基转移酶升高	8.3	0.7	6.1	0.7
γ -谷氨酰转移酶升高	6.3	1.0	6.1	0
天门冬氨酸氨基转移酶升高	6.0	0.3	6.8	0.7
血肌酐升高	2.0	0	4.7	0

a: 根据最差情况分析，其中III期临床试验中发生率<5%的重要不良反应也在表中列出。

b: 本临床试验规定：出现3级发热性（体温 $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ ）中性粒细胞降低和4级中性粒细胞降低时方可给予粒细胞集落刺激因子（G-CSF）治疗，4级中性粒细胞下降发生率：试验组28.7%，对照组39.2%， $P=0.0313$ 。

需关注的不良反应：

血液学

在本品非小细胞肺癌患者的随机III期临床试验中报告了中性粒细胞降低、白细胞降低、血小板降低、红细胞和血红蛋白降低。在出现3级发热性（体温 $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ ）中性粒细胞降低和4级中性粒细胞降低时方可给予粒细胞集落刺激因子（G-CSF）治疗的情况下，注射用紫杉醇聚合物胶束组患者治疗后4级中性粒细胞计数低于 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 发生率为28.7%；血小板低于 $50 \times 10^9/\text{L}$ （ ≥ 3 级以上）的发生率注射用紫杉醇聚合物胶束组为1.7%。

感染

在本品临床试验中有报告上呼吸道感染及肺部感染的发生，其中注射用紫杉醇聚合物胶束组的发生率为0.3%。

过敏反应

本品临床试验中报告两组患者在用药过程中均有发生过敏反应，注射用紫杉醇聚合物胶束组未进行抗过敏预处理，过敏反应发生率为1.3%，均为轻度，未发生含3级以上的过敏反应；虽然临床试验过程中注射用紫杉醇聚合物胶束在未进行过敏预处理的情况下，未发生重度甚至致命的过敏反应，但在上市后仍需重点关注重度甚至致命的过敏反应的发生情况。

心血管系统

临床试验中报告有室性心律失常、心动过速、心肌缺血、心悸、高血压和心率升高。注射用紫杉醇聚合物胶束组心血管系统不良反应总发生率为2.3%，未发生含3级以上不良反应。治疗期间高血压发生率，注射用紫杉醇聚合物胶束组为1.7%。由于本品使用需要联合铂类，联合顺铂时，需关注本品的输液量和输液速度对患者心功能的影响。

呼吸系统

临床试验中报告有呃逆、呼吸困难、咯血、咳嗽、肺部炎症、喉咙疼痛、呼吸急促、急性肺水肿和阻塞性气道疾病。注射用紫杉醇聚合物胶束组呃逆发生率为 5.0%（其中 ≥ 3 级发生率为 0.3%），呼吸困难为 4.7%，咯血为 2.0%，咳嗽、肺部炎症、喉咙疼痛、呼吸急促、急性肺水肿和阻塞性气道疾病等发生率均 $< 1\%$ 。

神经系统

临床试验中报告注射用紫杉醇聚合物胶束组感觉减退发生率为 40.7%（ ≥ 3 级为 0.7%）；神经系统病变发生率为 16.7%（ ≥ 3 级为 0.7%），未报告 4 级神经系统毒性。

肌肉/骨骼痛

本品临床试验中报告有肌痛、肢体疼痛、关节痛、背痛和骨痛。注射用紫杉醇聚合物胶束组肌痛发生率为 18.7%（ ≥ 3 级为 1.3%）、肢体痛发生率为 14.00%（ ≥ 3 级为 0.7%）、关节痛发生率为 9.3%、背痛发生率为 3.0%、骨痛发生率为 0.7%。

皮肤及皮下组织反应

本品临床试验中报告有脱发、瘙痒症、皮疹/带状疱疹/丘疹/水疱疹和冷汗。注射用紫杉醇聚合物胶束组有 9.0%患者报告出现轻度瘙痒症，有 7.7%患者报告出现轻度皮疹，均为用药结束一段时间后出现，通常在数天后自行缓解或仅需对症处理。

肝功能

本品临床试验中报告有丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、 γ -谷氨酰转移酶升高、血胆红素升高和碱性磷酸酶升高。注射用紫杉醇聚合物胶束组丙氨酸氨基转移酶升高 ≥ 3 级发生率为 0.7%、天门冬氨酸氨基转移酶升高 ≥ 3 级发生率为 0.3%，紫杉醇注射液组丙氨酸氨基转移酶升高 ≥ 3 级和天门冬氨酸氨基转移酶升高 ≥ 3 级发生率均为 0.7%；两组未发生 ≥ 3 级的血胆红素升高和碱性磷酸酶升高。

肾功能

本品临床试验中报告有血肌酐升高。注射用紫杉醇聚合物胶束组治疗后有 2.0%的患者出现轻度肌酐升高，紫杉醇注射液组有 4.7%的患者出现轻度肌酐升高。

胃肠道

本品临床试验中恶心、呕吐、腹泻、腹胀、便秘、肠胃气胀较为普遍，发生率 $\geq 5\%$ ，腹痛、口腔溃疡和口腔粘膜炎的发生率较低。

其他临床事件

在本品临床试验中发生的偶见（ $\leq 1\%$ ）的其他不良反应还包括：血压降低、水肿、静脉炎、电解质失调、视物模糊等。

其它紫杉醇制剂的上市后安全性总结

除特别说明外，以下内容均指紫杉醇及白蛋白紫杉醇批准上市后出现的不良反应。由于这些不良反应为自发性报告，其报告来源的群体数量不明，因此无法可靠地推测这些不良反应的发生率或确定

与药物暴露之间的因果关系。部分情况下，接受紫杉醇注射液时所见到的重度不良事件也可能出现于接受紫杉醇制剂治疗的患者中。

血液学：紫杉醇制剂用药后有全血细胞减少的报告。

过敏反应：紫杉醇和白蛋白紫杉醇用药后有重度甚至致命的过敏反应报告。尚无对紫杉醇过敏史的患者使用本品的研究资料。上市后安全性报告中，联合其他紫杉烷类药物后有交叉过敏反应的报告。

心血管系统：紫杉醇用药后有充血性心力衰竭、左心室功能障碍和房室传导阻滞的报告。这些病例大部分既往使用过心脏毒性药物，如蒽环类药物，或有基础心脏病史。

呼吸系统：接受紫杉醇治疗的患者有肺炎、间质性肺炎和肺栓塞的报告，接受同步放疗的患者有放射性肺炎的报告。对紫杉醇注射液安全性的持续监测过程中收到过肺纤维化的报告，可能也会见于本品的治疗。

神经系统：有报告颅神经麻痹、声带麻痹，以及自主神经病变导致的麻痹性肠梗阻。

视觉障碍：文献报道紫杉醇注射液导致视觉诱发电位异常，提示药物可造成视神经持续性损伤。此异常也可能见于紫杉醇制剂的治疗。

已报告了接受白蛋白紫杉醇及其他紫杉烷类药物治疗的患者治疗期间发生囊样黄斑水肿（CME）导致的视力敏锐度减退。CME有望在停止治疗后恢复。

肝功能：紫杉醇注射液安全性持续监测过程中收到肝脏坏死和肝性脑病致死的报告，同样可能见于紫杉醇制剂的治疗。

胃肠道：紫杉醇制剂治疗后有肠梗阻、肠穿孔、胰腺炎和缺血性结肠炎的报告。有报道表明，患者使用紫杉醇注射液单药治疗或联合化疗，即使同时辅用G-CSF，也可出现因中性粒细胞减少引起的小肠结肠炎（盲肠炎）。

紫杉醇注射液安全性持续监测中，曾有如静脉炎、蜂窝织炎、皮肤硬结、表皮坏死和纤维化的重度不良事件报告。注射部位反应可能在长时间滴注过程中出现，或在给药后1周至10天才延迟出现。因注射部位出现血管渗漏而更换紫杉醇注射液给药部位后，在原注射部位仍重新出现血管渗漏的情况（即“复发”）也有报告。

代谢和营养障碍：白蛋白紫杉醇治疗后有肿瘤溶解综合征的报告。

其他临床事件：有患者报告紫杉醇和白蛋白紫杉醇用药后出现皮肤反应，其中包括全身性皮疹、丘疹、红斑和瘙痒。另外，有患者报告出现光敏反应、放射回忆现象，以及在某些曾使用过卡培他滨的患者中报告出现掌跖痛性红斑。此外也有Stevens-Johnson综合征及中毒性表皮坏死松解症的报告。

此外紫杉醇注射液安全性持续监测中还有结膜炎和致流泪增多的报告。

【禁忌】

对紫杉醇及本品处方中任何成分过敏的患者，禁用本品。

治疗前如患者外周血中性粒细胞数低于 $1.5 \times 10^9/L$ ，不应给予本品治疗。

【注意事项】

血液学不良反应

骨髓抑制（主要是中性粒细胞减少）是本品的剂量限制性毒性。如果患者治疗前的外周血中性粒细胞数低于 $1.5 \times 10^9/L$ ，不应给药。为监测患者在给药期间可能出现的骨髓毒性，应于治疗开始前，和治疗后的第 3-7 日定期进行血常规检查，在患者中性粒细胞数恢复至 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 且血小板数 $\geq 80 \times 10^9/L$ 时，可继续给药。治疗期间如出现重度的中性粒细胞减少（ $< 0.5 \times 10^9/L$ 达 5 日或更长时间）伴或不伴有发热，应给予 G-CSF 治疗、预防和密切监测感染，并在后续治疗时降低本品的给药剂量（见【用法用量】）。

神经系统毒性

使用本品后可出现神经毒性。一般 1 级或 2 级不需调整剂量，出现 3 级时需要停止治疗，直到恢复至 2 级或小于 2 级，并在后续治疗中需降低用药剂量（见【用法用量】）。

肝功能异常

对于轻度肝功能异常的非小细胞肺癌患者（总胆红素 $>$ 正常值上限（ULN），但 $\leq 1.5 \times ULN$ ；丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶或碱性磷酸酶 $>$ ULN，但 $\leq 2.5 \times ULN$ 。肝转移患者丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶或碱性磷酸酶 $\leq 5 \times ULN$ ，骨转移患者碱性磷酸酶 $\leq 10 \times ULN$ ）可以接受治疗。对于中度至重度肝功能异常的非小细胞肺癌患者，尚未进行本品相关的临床研究，其适宜剂量尚不清楚，不推荐总胆红素 $> 5 \times ULN$ 或 AST $> 10 \times ULN$ 的患者使用本品。

肾功能异常

尚未进行有肾功能损害的患者使用本品的临床研究，在本品 III 期随机对照试验中，排除了血肌酐 $\geq 1.5 \times ULN$ 的患者。对有肾功能损害的患者，本品的适宜剂量尚不清楚。但需考虑顺铂的影响。使用顺铂前，按顺铂说明书操作规程进行，即止吐、水化措施等。

过敏反应

使用本品治疗前不需要进行常规抗过敏预处理，临床试验中使用本品治疗前未进行抗过敏预处理的情况下，本品的过敏反应发生率仍显著低于紫杉醇注射液组，且未报告 3 级以上过敏反应。即便如此，患者接受本品治疗过程中，如果发生轻微症状的过敏反应，对症处理症状缓解后可继续治疗；发生严重过敏性反应的患者，应立即停药、积极对症处理，并永久停用本品。

胚胎-胎儿毒性

根据紫杉醇的作用机制和动物试验结果，妊娠妇女使用本品会对胎儿造成损害。动物生殖毒性试验，妊娠大鼠按体表面积给予低于人体推荐最大剂量的本品时，出现了胚胎-胎儿毒性，包括胚胎宫内死亡、药物吸收的增加，活胎数量减少和畸形（见【药理毒理】）。

对驾驶和机器操作能力的影响

疲劳、嗜睡和不适等不良事件可能会对驾驶和机器操作造成影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

尚无本类患者使用本品的临床资料，动物研究表明紫杉醇存在生殖毒性（见【药理毒理】），孕妇使用本品可能对胎儿造成严重损害。在开始本品治疗之前，育龄期妇女应该进行妊娠试验。除非母亲的临床状况需要使用紫杉醇治疗，否则本品不得在妊娠期间和未使用有效避孕措施的育龄期妇女中使用。

哺乳

紫杉醇和/或其代谢物可分泌至大鼠乳汁中（见【药理毒理】）。目前尚无数据提示紫杉醇是否可分泌至人乳汁中。因本品对接受哺乳的婴儿有潜在的严重不良反应，建议哺乳期女性患者在使用本品期间和最后一次用药后的两周内停止哺乳。

避孕

育龄期妇女应在治疗期间和接受本品治疗后六个月内使用有效避孕措施。

建议接受本品治疗的男性患者使用有效避孕措施，避免在治疗期间和治疗后三个月内使配偶妊娠。

生育力

紫杉醇可诱导雄性大鼠不育（见【药理毒理】）。根据动物研究的结果，男性和女性的生育力可能会受到影响。

【儿童用药】

目前尚未在儿童患者中确认本品的安全性和有效性。

【老年用药】

在我国开展的一项使用本品联合顺铂与紫杉醇注射液联合顺铂一线治疗非小细胞肺癌的III期临床研究中，使用本品的60-70岁患者为156人（52%）。接受本品治疗的老年患者，发生毒性反应的频率并无增加。但应关注本品对老年患者的血液学毒性。

【药物相互作用】

根据 Cresteil 等报道有关人体紫杉醇代谢物的研究进展，发现细胞色素 P450 酶参与代谢过程。通过体外孵育紫杉醇和人体肝微粒体，得到 2 个有 NADPH 参与的紫杉醇代谢物，与体内测得的结果相同，任何 CYP3A 和 CYP2C 酶的诱导和抑制剂，当与紫杉醇同时使用时，都可能干扰其代谢过程。另据报道，当紫杉醇和顺铂联合给药顺序依赖性的研究，当本药在顺铂使用之后给药时，本品的清除率大约降低 33%，骨髓毒性较为严重。酮康唑有可能抑制本品的代谢。

【药物过量】

本品过量时，尚无解毒药物可用，其主要可预料的并发症包括骨髓抑制、神经毒性等。

【临床试验】

一项随机、对照、开放、多中心临床研究，评估注射用紫杉醇聚合物胶束联合顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌的有效性和安全性。

研究中纳入了经病理组织学或细胞学确诊的局部晚期或转移性 NSCLC 患者，或术后复发的一线患者。入组的患者至少有一个可测量的病灶（淋巴结病变短径 $\geq 15\text{mm}$ 或者结外病灶最长径 $\geq 10\text{mm}$ ），肝肾功能正常或轻度异常，ECOG 评分 ≤ 1 分。研究排除已知 EGFR、ALK 基因检测突变型患者。448 例患者随机后接受了至少一次药物治疗，试验组 300 例，对照组 148 例。

两组患者的疗效对比见表 3：注射用紫杉醇聚合物胶束组确认的总体客观缓解率（为该试验的主要疗效指标）为 50.33%（95%可信区间：44.53%~56.13%），紫杉醇注射液组的为 26.35%（95%可信区间：19.46%~34.22%），两组间数据差异具有显著统计学意义。

按病理类型亚组分析疗效对比见表 4：试验组注射用紫杉醇聚合物胶束联合顺铂无论是鳞癌还是非鳞癌均在客观缓解率上明显优于对照组紫杉醇注射液联合顺铂方案，并有显著的统计学差异。

次要疗效指标，中位无进展生存期（PFS）为：试验组 6.43 月（95%可信区间，6.16，6.89）；对照组 5.34 月（95%可信区间，4.59，6.00），两组间数据差异具有显著统计学意义，PFS 的 Kaplan-Meier 曲线如图 1 所示。总生存期（OS）为：截止 2019 年 01 月 31 日研究数据表明，265 例获得 OS 终点，其中试验组 171 例（57.00%），中位 OS 为 18.03 月（95%可信区间，15.64，20.00）；对照组 94 例（63.51%），中位 OS 为 16.39 月（95%可信区间，13.74，20.00），试验组较对照组有延长患者生存的趋势，OS 的 Kaplan-Meier 曲线如图 2 所示。

表 3 III 期临床试验疗效比较（独立评价，全分析集）

肿瘤评估	试验组	对照组	<i>P</i>
完全缓解(CR)	0	0	
确认的部分缓解 (PR)	151	39	
未确认的 PR (uPR)	22	7	
疾病稳定(SD)	96	75	
疾病进展(PD)	17	24	
不可评估(NE)	14	3	
合计	300	148	
总体客观缓解率(ORR)(%)	50.33	26.35	<.0001
95%CI(%)	(44.53,56.13)	(19.46,34.22)	
最佳疗效的 ORR(%)	57.67	31.08	<.0001
95% CI(%)	(51.86,63.32)	(23.74,39.20)	
疾病控制率(DCR)(%)	89.67	81.76	0.0190
95% CI(%)	(85.65,92.87)	(74.58,87.62)	

注：总体客观缓解率（ORR）=（CR+ PR）/总例数 $\times 100\%$ ；

最佳疗效的 ORR= (CR+ PR+uPR) /总例数×100%

疾病控制率(DCR)= (CR+ PR+ uPR +SD) /总例数×100%

95%CI 采用二项分布的确切概率法

表 4 III 期临床试验总体客观缓解率的亚组分析（独立评价，全分析集）

分层因素		试验组	对照组	P
病理类型	鳞癌			
	观察人数	128	62	
	(CR+PR)人数	75	23	
	总体客观缓解率(ORR)(%)	58.59	37.10	0.0054
	95%CI(%)	(49.55,67.23)	(25.16,50.31)	
非鳞癌	观察人数	172	86	
	(CR+PR)人数	76	16	
	总体客观缓解率(ORR)(%)	44.19	18.60	<.0001
	95%CI(%)	(36.63,51.94)	(11.02,28.45)	

注：总体客观缓解率（ORR）=（CR+ PR）/总例数×100%；

95%CI 采用二项分布的确切概率法

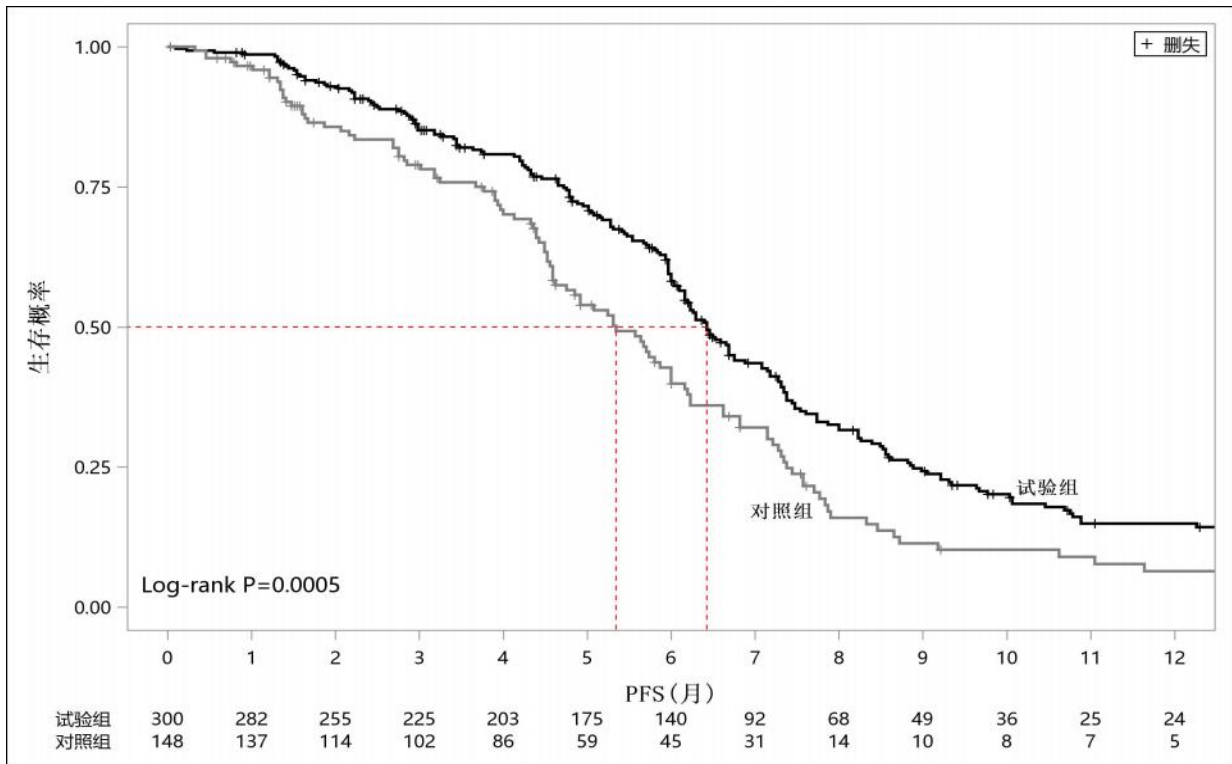


图 1 两组患者治疗后无进展生存期（PFS，月）的 Kaplan-Meier 曲线（全分析集）

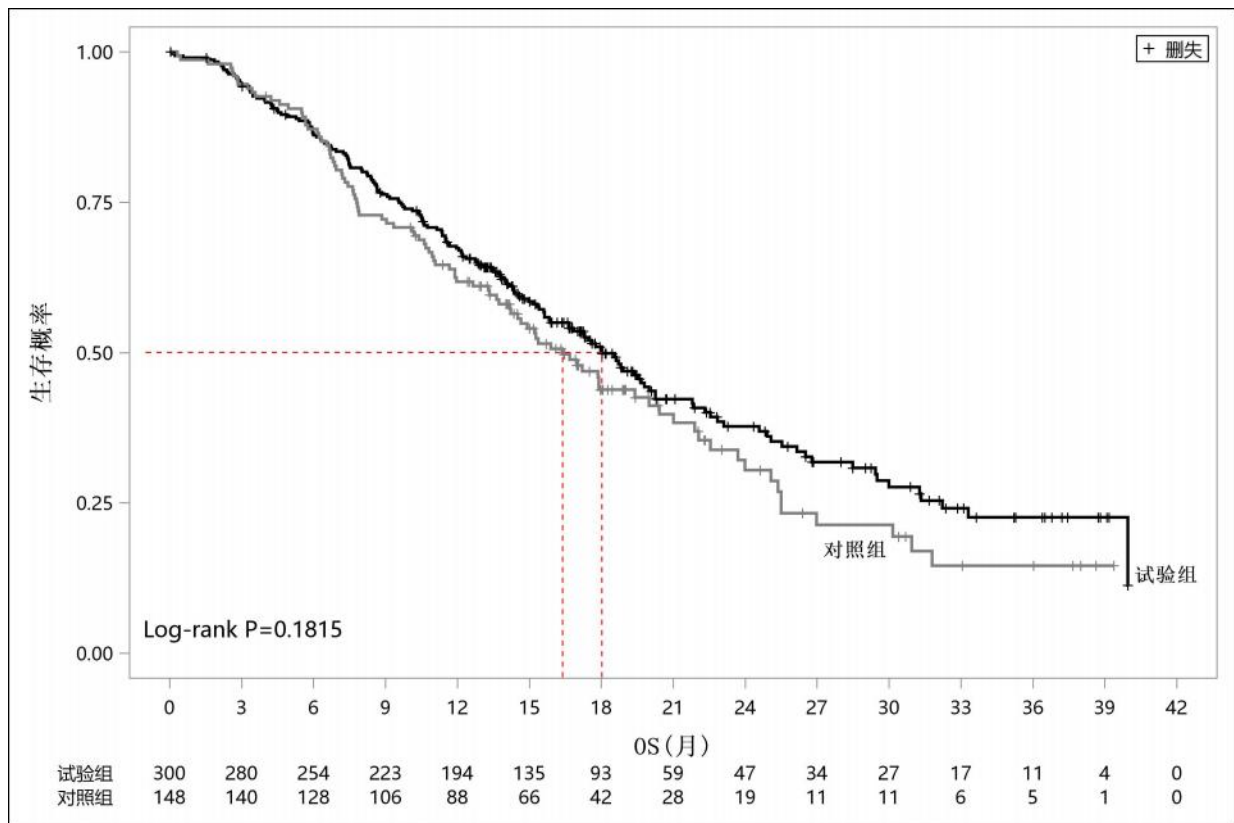


图 2 两组患者治疗后总生存期 (OS, 月) 的 Kaplan-Meier 曲线 (全分析集)

【药理毒理】

药理作用

紫杉醇是一种抗微管药物，可促进微管蛋白二聚体中的微管聚集，并抑制微管解聚以稳定微管系统。这种稳定作用可干扰微管束的正常动力学再排列，从而阻滞关键的细胞间期和有丝分裂过程。紫杉醇在整个细胞周期中诱导微管的异常排列或“簇集”，并在有丝分裂过程中诱导微管形成多个星状体。

毒理研究

遗传毒性: 紫杉醇 Ames 试验、CHO/HGPRT 染色体畸变试验结果均为阴性。紫杉醇体外人淋巴细胞染色体畸变试验及小鼠体内微核试验结果均为阳性。

生殖毒性: 雌、雄大鼠于交配前及交配中给予紫杉醇，导致雌、雄大鼠生育力损伤。紫杉醇可引起生育力和生殖指数降低，增加胚胎-胎仔毒性。

大鼠于产后第 9-10 天静脉注射放射性标记的紫杉醇，乳汁中的放射性浓度高于血浆浓度并与血浆浓度平行下降。

致癌性: 尚未进行紫杉醇潜在致癌作用的研究。

【药代动力学】

文献报道，静脉给予紫杉醇，药物血浆浓度呈双相曲线，其蛋白结合率 89%~98%。紫杉醇主要在肝脏代谢，随胆汁进入肠道，经粪便排出。

不同肿瘤患者接受本品单次静脉输注(3小时)，完成 175 mg/m²至 435 mg/m²共 5 个剂量组的剂量爬坡试验。最大耐受剂量为 390mg/m²。在试验剂量范围内，紫杉醇的峰浓度 C_{max}与药时曲线下面积 AUC_{last}随剂量增加而增加，结果提示在剂量 175~435 mg/m²范围内，注射用紫杉醇聚合物胶束药代动力学参数基本呈线性动力学特征。不同剂量组患者的消除半衰期 (t_{1/2}) 平均值在 16.6~19.8 小时之间。研究结果见表 5。

表 5 注射用紫杉醇聚合物胶束不同剂量水平下药代动力学参数 (均值)

剂量水平 (mg/m ²)	175 (n=3)	230 (n=3)	300 (n=6)	390 (n=3)	435 (n=3)
t _{1/2z} (h)	19.8	17.0	16.6	19.3	18.5
C _{max} (ng/ml)	2505	2621	3736	4044	4261
AUC _{last} (ng·h/ml)	9416	9023	13410	17555	20545
AUC _{inf} (ng·h/ml)	9967	9311	13751	19381	20884
CL (L/h/m ²)	18.1	25.5	22.9	21.2	23.0

【贮藏】 遮光，密闭，在 2℃~8℃保存。

【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶和注射用冷冻干燥无菌粉末用卤化丁基橡胶塞（溴化）包装。

1 瓶/盒，10 瓶/中盒。

【有效期】 24 个月

【执行标准】 YBH13442021

【批准文号】 国药准字 H20210047

【药品上市许可持有人】

名称：上海谊众药业股份有限公司

注册地址：上海市奉贤区仁齐路 79 号

邮政编码：201403

联系方式：021-37190005

传真：021-37190005-8037

网址：<http://www.yizhongpharma.com>

【生产企业】

企业名称：上海谊众药业股份有限公司

生产地址：上海市奉贤区仁齐路 79 号

邮政编码：201403

联系方式：021-37190005

传真：021-37190005-8037

网址: <http://www.yizhongpharma.com>