

アブラキサン点滴静注用 100 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は大鵬薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

大鵬薬品工業株式会社

アブラキサン点滴静注用 100 mg

**CTD 第 1 部 申請書等行政情報及び
添付文書に関する情報**

1.4 特許状況

大鵬薬品工業株式会社

1.4 特許状況

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

アブラキサン点滴静注用 100 mg

**第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報
及び添付文書に関する情報**

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大鵬薬品工業株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	1
1.5.1	起原又は発見の経緯.....	1
1.5.1.1	はじめに.....	1
1.5.1.2	乳癌治療薬の現状と問題点.....	1
1.5.1.3	発見の経緯及び承認取得状況.....	3
1.5.2	開発の経緯.....	6
1.5.2.1	非臨床開発の経緯.....	6
1.5.2.2	臨床開発の経緯.....	6
1.5.2.3	開発の経緯図.....	45
1.5.2.4	今回の承認申請に用いる臨床試験データパッケージ.....	46
1.5.2.5	海外における開発状況.....	46
1.5.3	参考文献.....	47

略号一覧表

略号（用語）	内 容 （定義）
総合機構	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ABCB1	ATP-binding cassette, sub-family B, member 1 P 糖タンパク質をコードするヒト遺伝子
ASCO	American Society of Clinical Oncology 米国臨床腫瘍学会
ALT(GPT)	alanine aminotransferase アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST(GOT)	aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve 血中濃度-時間曲線下面積
C _{max}	maximum plasma concentration 最高血漿中濃度
CTD	Common Technical Document コモン・テクニカル・ドキュメント（国際共通化資料）
CYP	cytochrome P450 enzymes チトクローム P450 酵素
CMF	Cyclophosphamide /methotrexate/5-fluorouracil シクロホスファミド/メトトレキサート/5-FU
CSR	Clinical Study Report 総括報告書
DIC	disseminated intravascular coagulation 播種性血管内凝固
DPC	Diagnosis Procedure Combination 診断群分類
EU	European Union 欧州連合
ESMO	European Society for Medical Oncology 欧州臨床腫瘍学会
EBM	Evidence Based Medicine 根拠に基づく医療
FAC	5-fluorouracil/Doxorubicin/Cyclophosphamide 5-FU/ドキシソルビシン/シクロホスファミド
FDA	Food and Drug Administration 米国食品医薬品局
FEC	5-fluorouracil/Epirubicin/Cyclophosphamide 5-FU/エピルビシン/シクロホスファミド
HER-2/NEU	Human Epidermal Growth Factor receptor 2 /neu ヒト上皮増殖因子受容体
ITT	Intent-to-treat
MTD	maximum tolerated dose 最大耐量
NCI-CTC	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria 安全性評価の基準
PR	partial response 有効（抗腫瘍効果の奏効度）
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors 効果判定の基準
RBC	Red Blood Cell 赤血球
SNPs	single nucleotide polymorphism 一塩基多型
SD	stable disease : 安定（抗腫瘍効果の奏効度）
T _{1/2}	elimination half life 消失半減期
TTP	time to progression 病勢進行までの期間
WHO	World Health Organization 世界保健機構

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 はじめに

ABI-007はAbraxis BioScience社により創薬されたアルブミン結合性パクリタキセルのナノ粒子製剤である。ABI-007は懸濁点滴静注用凍結乾燥製剤であり、点滴静注用懸濁液として速やかに調製可能な製剤である。ABI-007は2005年1月に米国で初めて承認になり、その効能・効果は「併用化学療法不応の転移性乳癌、あるいは術後補助化学療法6ヶ月以内の再発例、前化学療法として禁忌の場合を除きアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む」である。その後、カナダ（2006年6月）、インド（2007年10月）、EUの30ヶ国（2008年1月）、韓国（2008年3月）、中国（2008年6月）、オーストラリア（2008年9月）、ブータン（2009年4月）及びUAE（2009年7月）において承認になっている。

今回、米国FDAで承認された欧米での臨床データ、中国で実施された臨床第I相、第II相試験のデータ及び日本国内で実施された臨床第I相試験のデータを申請データパッケージとした試験成績から、ABI-007は乳癌に対して有効な薬剤であり、また、安全性においても忍容性に問題がないことが確認された。

以上のことから、国内においてABI-007の乳癌に対する効能・効果を取得するために承認申請を行うものである。

1.5.1.2 乳癌治療薬の現状と問題点

1.5.1.2.1 乳癌の臨床的/病態生理学的側面

(1)疫学

1999年現在、日本人女性の乳癌年間罹患患者数は36,139人であり、2003年の年間死亡者数は9,885人（女性）である（がんの統計編集委員会 編. がんの統計 2005年版）。最近の患者数の増加は顕著であり、国内における年齢調整罹患率（人口10万当たり）は1975年に21.7であったが、1999年には約2倍の46.4に増加しており、その増加傾向は特に閉経後女性において顕著である。現在、女性の年齢調整罹患率は胃癌に次いで2番目に高く、2020年には胃癌を抜いて第1位になると予想されている。また、乳癌年間罹患患者数も胃癌の37,077人、結腸癌49,871人を超え50,221人に達すると予測されている（がんの統計編集委員会 編. がんの統計 2005年版）。

国内における年齢調整罹患率（46.4/10万当たり、1999年）は欧米諸国（米国：86.9、英国：約60、2000年）と比較すると現在のところ低い、その差は年々縮まってきている（Parkin DM, 2001）。年齢調整罹患率を示す曲線は次第に欧米型に近づいてきており、これは日本人の食生活様式が欧米化されてきたこと等の環境要因が主な原因と推測されている（Wakai K, et al. 1995）。事実、日系を含むアジア系米国人における乳癌の発症率は米国に移住し数世代を経る間に次第に上昇していくということが報告されている（Ziegler RG, et al. 1993）。

乳癌発症の危険因子としては年齢、環境要因、生活習慣、遺伝要因、動物性脂肪摂取量、アルコール摂取等が上げられる。この中でも遺伝要因が最も重要であり、家族に乳癌患者がいる場合は、いない場合に比較して発症率が高率になるという報告がある（富永祐民 他. 1988）。乳癌の家族歴は、この疾患の発症が遺伝的要因に基づくことを示唆するものである。

が、前述の食生活などの環境要因も同一家族内で共有されることから、乳癌の発症は遺伝的要因と環境要因の両方の影響を強く受けているものと考えられる。

1.5.1.2.2 乳癌治療における化学療法の現状と問題点

転移性乳癌に用いられる治療の種類は内分泌療法、化学療法及び分子標的薬物療法に分けることができる(Bernard-Marty C, et al. 2004; Goldhirsch A, et al. 2004)。いずれの治療法を選択するかは、ホルモンレセプターの有無、内臓転移の有無、performance status 及び患者の選択によって決まる。一般に、内臓への転移がなく、ホルモン感受性である患者の初期治療には内分泌療法を用いる。これらの患者には内分泌療法薬としてタモキシフェンが最も広く用いられているが、閉経後女性ではアロマターゼ阻害薬が第一選択薬に位置づけられるようになっている。

現在、HER-2/neu 陽性転移性乳癌患者の治療には、モノクローナル抗体であるトラスツズマブ（ハーセプチン）が標準治療として用いられる(Bernard-Marty C, et al. 2004)。

次に、腫瘍がホルモン感受性でないか内臓への転移がある患者には、化学療法が通常の初期治療になる(Bernard-Marty C, et al. 2004; Goldhirsch A, et al. 2004)。

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤のドキソルビンシは、1970 年代に導入されて以来、乳癌の治療に最も効果が高い抗悪性腫瘍剤のひとつであると考えられてきた。事実、転移性乳癌患者を治療するにあたって、5-フルオロウラシル/ドキソルビンシ/シクロホスファミド(FAC)や5-フルオロウラシル/エピドキシド/シクロホスファミド(FEC)のようなアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含むレジメンは、シクロホスファミド/メトトレキサート/5-フルオロウラシル(CMF)のようなアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含まないレジメンより効果が高いことがわかっている。

また、タキサン系抗悪性腫瘍剤（パクリタキセルとドセタキセル）は、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤不応乳癌患者に対して標準的治療法として定着している(Bernard-Marty C, et al. 2004; Goldhirsch A, et al. 2004; Gralow JR, 2005)。さらに、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む療法が術後補助療法として使用されるにしたがって最近では、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤治療歴のない転移性乳癌患者にも使用されている。

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤治療歴のある転移性乳癌を対象としたタキソール（175mg/m²/3 時間/3 週間隔投与）の奏効率は 29%(Nabholtz JM, et al. 1996)、ドセタキセル(60～100mg/m²)の奏効率は 53～58%と報告されている(Nabholtz JM, et al. 1999; Ravdin PM, et al. 1995; Valero V, et al. 1995; Alexandre J, et al. 2000; Ando M, et al. 2001)。

タキサン系抗悪性腫瘍剤はこれまでに多くのエビデンスが得られ、国内ではタキソールが乳癌の治療薬として広く汎用されるようになったが、タキソールの抗腫瘍活性薬効成分であるパクリタキセルは水に対する溶解性が極めて低いため、同剤の溶解度を高めるため Cremophor[®]EL/無水エタノールが用いられている。こうした溶剤には、以下にあげるような重大な制約ないし欠点が指摘されている。

(1)アナフィラキシー反応

Cremophor[®]EL に起因する生体への影響で最も広く報告されているのは過敏症であり、この反応の特徴として呼吸困難、潮紅、発疹、胸痛、頻脈、低血圧、血管浮腫及び蕁麻疹の発現が認められた(Weiss RB, et al. 1990; Hayes FA, et al. 1985 ; Dye D, et al. 1980 ; Volcheck GW, et al. 1998)。Cremophor[®]EL によって誘発される補体活性化は明らかに濃度依存性で、補体活性化には約 2 μL/mL 以上の濃度が必要であり、この濃度は、癌患者に標準用量のタキソールを

投与した場合に容易に到達する血漿中濃度である(Van Zuylen L, et al. 2000). タキソールを投与する際には前投薬をする必要があり, 前投薬したにも拘らずタキソールを投与した全患者の約 40%には軽微ではあるが依然過敏症(例えば, 潮紅及び発疹)が発現し(Michaud LB, 1997; Rowinsky EK, Chaudhry V, et al. 1993; Rowinsky EK, Eisenhauer EA, et al. 1993), 1.5~3%に, 生命を脅かす可能性がある重篤な過敏症が認められている(Weiss RB, et al. 1990). 国内でも 2004 年 4 月 1 日~2006 年 3 月 31 日までの 2 年間に報告されたアレルギー症状(アナフィラキシー反応, アナフィラキシーショック, 過敏症, アナフィラキシー様ショックを含む)は 56 件であり, 前投薬をしたにもかかわらずアレルギー症状が発現しているという事象がある(厚生労働省 HP, 国内副作用報告の状況(医療用医薬品)).

(2)患者を長時間拘束する投与時間及び前投薬

現在, 医療現場では Diagnosis Procedure Combination (DPC)の導入により, 化学療法は入院から外来に移行しており, 投与時間が 1 日当りの治療可能な患者数に影響を及ぼすことが示唆されている.

タキソールを投与する際, 重篤な過敏症を予防するため 30 分前に前投薬を行い, タキソール投与に 3 時間かかり, 終了するまでに 3 時間 30 分以上の時間を拘束することは患者にとっても医療機関にとってもデメリットである. この点を改善することができれば, さらに効率的に外来化学療法が可能であると考えられる.

(3)無水エタノールによるアルコール過敏患者への投与制限及び投与後の運転等への支障

タキソールは溶媒として無水エタノールを含有しているため, アルコールの中枢神経系への影響が強くあらわれるおそれがあり, アルコール過敏症(不耐症)の患者に対しては投与が制限されている. 少数例ではあるがこのような患者にはタキソール以外の薬剤が必要であると考えられている. また, 通院のため自家用車を利用する場合, タキソールの副作用により運転への影響があることが示唆されており, タキソールの添付文書の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」に以下の様な注意喚起が記載されている.

「本剤は無水エタノールを含有するため, 前投薬で投与される塩酸ジフェンヒドรามミン錠とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性があるので, 本剤投与後の患者の経過を観察し, アルコール等の影響が疑われる場合には, 自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること.」

ABI-007 はヒト血清アルブミンとのナノ粒子としたことにより難溶性であるパクリタキセルを生理食塩水に懸濁することができ, タキソールに溶媒として用いられている Cremophor®EL 及び無水エタノールが不要になったため, 上記の 3 点の問題点を改善することにより患者及び医療機関にとって医療上の利便性の高いパクリタキセル製剤として位置付けることができる.

1.5.1.3 発見の経緯及び承認取得状況

1.5.1.3.1 薬理学的分類及び作用機作

ABI-007 は, タキソール®注射液(ブリストル・マイヤーズ株式会社)(タキソール)に含有されている Cremophor®EL を含まず, 赤血球(RBC)の約 1/100 である平均 130 nm のナノ粒

子サイズを持つ、アルブミン結合ナノ粒子パクリタキセル製剤で、Abraxis BioScience 社（米国：アブラキシス・バイオサイエンス社）によって創薬された抗悪性腫瘍薬である。

ABI-007 の抗腫瘍活性薬効成分であるパクリタキセルは、太平洋イチイ科の植物(*Taxus spp*) の樹皮から抽出された抗悪性腫瘍薬であり、微小管蛋白重合を促進し脱重合を妨ぐことによって、微小管を安定化させる微小管阻害薬である(Schiff PB, et al. 1980)。微小管はチューブリンが重合して形成されるが、微小管の形成と解体すなわちチューブリンの重合と脱重合は動的平衡状態にあり(Margolis RL, et al. 1978)、パクリタキセルが微小管と結合し安定化することにより、動的平衡状態は微小管形成の方向へ移行する。このため紡錘体の機能は障害され、細胞分裂が G2+M 期でブロックされて抗腫瘍効果を発揮する。

タキソールは、乳癌、卵巣癌、肺癌、食道癌及び頭頸部癌をはじめとする固形癌に対して広域スペクトルの活性を有している。国内における効能・効果は乳癌、卵巣癌、非小細胞肺癌、胃癌、子宮体癌であり、化学療法治療薬の中で汎用されている薬剤の 1 つである。

タキソールの標準的な治療法として汎用されている癌腫の 1 つとして乳癌があり、フルオロウラシル/アドリアマイシン/シクロホスファミド(FAC)又はアドリアマイシン/シクロホスファミド(AC)のようなアドリアマイシンを含む併用化学療法のレジメンに不応であった乳癌患者の治療に推奨されている。現在、米国では承認用量 135 mg/m² 又は 175 mg/m² を 3～24 時間かけて 3 週ごとに静脈内投与の単剤療法として用いられ、奏効率は 22～29% であることが報告されている(Nabholtz JM, et al. 1996)。また、国内では 210 mg/m² を 3 時間かけて 3 週ごとに静脈内投与が用法・用量として承認されている。

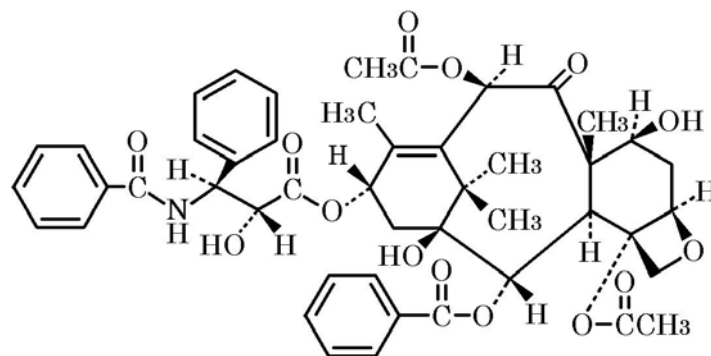
他のレジメンに関する第 III 相試験及び他の治療法との比較によって、この治療法が有用なものであることが裏づけられている。タキソールと他の化学療法剤を併用することによって、毒性を増大させることなく効果を高めることができる可能性が確認されている(Sparano JA, 2000)。

また、米国及び国内において卵巣癌及び非小細胞肺癌に対してシスプラチンあるいはカルボプラチンとの併用により第一選択療法として汎用されている。

タキソールの主な副作用は骨髄抑制、過敏症、脱毛、末梢性感覚ニューロパシー及び関節痛・筋肉障害である。過敏症に関しては含有する Cremophor®EL に起因する特筆すべき重要な有害事象であり、米国で行われた開発当初の第 I 相試験では、まだ前投薬が行われなかったため 25～30% に過敏症が生じ、死亡例も発現し問題となった。過敏症が最も起こる時間帯は投与開始後 2～3 分以内であり、頻度の高い症状は皮膚紅潮、気管支痙攣を伴う呼吸困難、蕁麻疹、血管浮腫などで、まれにアナフィラキシーショックを起こすこともある。しかし、前投薬が確立した現在では、発現頻度は 1～3% にまで減少し臨床管理可能となった。末梢神経障害は四肢遠位端を優位とした、いわゆるグローブ&ストッキングの左右対称な末梢性感覚ニューロパシーがそのほとんどである。軽度の場合はタキソールの減量・休薬など適切な処置により回復する。関節痛・筋痛は投与開始 2 日後あたりから約 60% の患者に認められるが、多くは鎮痛剤等の処置を行うことで軽快する(Michaud LB, 1997; Rowinsky EK, Chaudhry V, et al. 1993 ; Rowinsky EK, Eisenhauer EA , et al. 1993)。

ABI-007 はヒト血清アルブミンと結合したことにより水溶性となり、Cremophor®EL 及び無水エタノールが不要になったため、重篤な過敏症を予防するためのステロイド等の前投薬が必要なく、これまでタキソールを投与する際、患者を長時間拘束していた投与時間も 30 分に短縮され、患者及び医療機関にとって医療上の利便性が高い製剤と考えられている。

本剤は Cremophor[®]EL に影響を受けないパクリタキセルの体内動態により有効性の維持又は向上を目ざし、タキソールに含まれる Cremophor[®]EL に起因する毒性を無くし安全性を高めることを目的に開発された製剤である。



Chemical name:

(-)-(1S,2S,3R,4S,5R,7S,8S,10R,13S)-4,10-Diacetoxy-2-benzoyloxy-5,20-epoxy-1,7-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl(2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate

図 1.5.1.3.1-1 パクリタキセルの構造式

1.5.1.3.2 外国における乳癌の承認状況

1.承認申請状況

承認国：米国（2005 年 1 月）

カナダ（2006 年 6 月）

インド（2007 年 10 月）

フランス、ドイツ、英国等の EU 加盟国及びノルウェー、アイスランド、リヒテンシュタイン等合計 30 ヶ国（2008 年 1 月）

韓国（2008 年 3 月）

中国（2008 年 6 月）

オーストラリア（2008 年 9 月）

ブータン（2009 年 4 月）

UAE（2009 年 7 月）

申請審議中：ロシア

2.効能・効果，用法・用量

米国と EMEA（EU の一括承認）で承認されている剤型・含量，効能・効果及び用法・用量について表 1.5.1.3.2-1 に示した。

表 1.5.1.3.2-1 外国における許可取得等の状況（2008 年 2 月調査）

国 名 (販売名) 承認年月日	剤型・含量 (パクリタキセル)	効能・効果	用法・用量	備考
米国 (ABRAXANE) 2005 年 1 月 7 日	バイアル 100mg	併用化学療法不応の転移性乳癌、あるいは術後補助化学療法 6 ヶ月以内の再発例。前化学療法として禁忌の場合を除きアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む	ABI-007 の用量は 260 mg/m ² で、3 週ごとに 30 分かけて静脈内投与する。	米国の添付文書及び CCDS を参照
EU(30 ヶ国) (ABRAXANE) 2008 年 1 月 11 日	バイアル 100mg	転移性乳癌に対する一次化学療法不応の転移性乳癌あるいはアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む標準療法が施行できない転移性乳癌	ABI-007 の用量は 260 mg/m ² で、3 週ごとに 30 分かけて静脈内投与する。	EU の添付文書及び EMEA のホームページより参照

表 1.6.1-1 より引用

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 非臨床開発の経緯

担癌マウスを用いた試験で、ABI-007 は、タキソールと同様に、移植したヒト悪性腫瘍を退縮させ、延命効果を示した。等毒性用量（5 日間の静脈内投与で、ABI-007 30 mg/kg/日及びタキソール 13.4 mg/kg/日；両薬剤で共に死亡率 4%を示す用量）における比較では、ABI-007 群では、腫瘍が完全退縮した個体がより多く、奏効期間の持続、腫瘍増殖の遅延、及び延命効果が認められた。

タキソールと比べて ABI-007 に、より強い抗腫瘍活性と臨床効果が認められる原因について幾つか考えられた。(1) ヒト乳癌株 MX-1 皮下移植系において、ABI-007 投与後の腫瘍内パクリタキセル濃度は、同用量のタキソールの投与より有意に高かった。(2) ABI-007 では、血漿中で Cremophor[®]EL ミセルによるパクリタキセルの捕捉がされないため、パクリタキセルのバイオアベイラビリティが上昇し、パクリタキセルの腫瘍への浸透と腫瘍内濃度の上昇に寄与している。(3) 腫瘍内内皮細胞での特異的な受容体によるアルブミンの能動輸送に関する最近の知見では、アルブミン結合性ナノ粒子パクリタキセルは内皮のトランスサイトosis を介して腫瘍に集積することが示唆されている (Kiessling F, et al. 2002, Kim YW, et al. 1998)。

1.5.2.2 臨床開発の経緯

1.5.2.2.1 各臨床試験開発の経緯

ABI-007 は 1998 年 7 月から固形癌患者を対象とした欧米第 I/II 相試験(DM97-123)が米国でアブラキサン・バイオサイエンス社によって開始された。

欧米第 I/II 相試験(DM97-123)ではタキソールで承認（米国 FDA）された標準投与スケジュールである 3 週ごと投与法を採用した。ABI-007 の第 I 相試験は、固形癌患者を対象とした用量探索試験で、タキソールにおいて承認されている最低用量の 135 mg/m²を開始用量として、3 週ごと投与法で 3 時間かけて点滴静注した。ABI-007 を 3 時間で点滴静注した際の安全性を確認した。その後 30 分で点滴静注した際の最大耐量(MTD)は 300 mg/m²であることが確認された。

臨床第 II 相試験については 1999 年 10 月から欧米で開始された。

転移性乳癌患者を対象とした 2 つの欧米第 II 相試験で、ABI-007 の抗腫瘍効果と安全性が検討された。欧米第 II 相試験では、CA002-0LD 試験として、米国においてタキソールで通常用いられる用量（175 mg/m², 3 週ごと投与法）で実施し、一方、CA002-0 試験では、ABI-007

の MTD (300 mg/m², 3 週ごと投与法) で実施した。これら 2 つの試験により、治験責任医師が評価した標的病変の奏効率は、全症例を解析対象としてそれぞれ 39.5%(CA002-0LD, 175 mg/m²)及び 47.6%(CA002-0, 300 mg/m²)であった。(1.5.2.2.7.1 参照)

治験実施計画書に定めた投与量の 90%以上が投与できた患者の割合は 175mg/m²の投与量で実施した CA002-0LD 試験では 98%であった。300 mg/m²の用量で実施した CA002-0 試験では、好中球減少症と末梢性感覚ニューロパシーの発現率が高かったため、90%以上で投与できた患者の割合は 75%と CA002-0LD 試験の場合より低い成績であった(2.7.4.1.2.1 参照)。

次に、欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)の治験実施計画書作成の経緯について以下に述べる。

米国では、既存薬の新剤型、新投与経路等を開発する際には「Guidance for Industry Applications Covered by Section 505(b)(2)」に準じて開発が進められるため、第 III 相比較試験の治験実施計画書の作成にあたり、試験開始前(20 年 月, 月)に米国 FDA と協議した結果、タキソールの有効性及び安全性については既に多くの情報があることから、転移性乳癌に対してタキソールを対照群とし、主評価項目に奏効率を用いた非劣性の検証及び ABI-007 の毒性がタキソールを上回らないことを条件とする無作為化第 III 相比較試験の一試験を申請資料とすることで了解された。

用量の設定については、通常、最良の抗腫瘍効果を得るため、抗悪性腫瘍剤の有効性を評価する臨床試験では、MTD が用いられるが、上記の 2 つの第 II 相試験の有効性及び安全性データを基に米国 FDA との協議を経て、可能な限り高用量を投与することができ、なおかつタキソールの承認用量である 175mg/m²の毒性を上回らないと考えられる 260 mg/m²に設定した。

対象患者については、タキソールの米国適応症と同様な症例「併用化学療法不応の転移性乳癌、あるいは術後補助化学療法 6 ヶ月以内の再発例。前化学療法として禁忌の場合を除きアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む。」を少なくとも ABI-007 群で 100 例評価することが FDA より要望され、治験実施計画書に反映させた(Meeting minutes with FDA, 5.4.87)。

欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)については 2001 年 11 月から欧米及びロシアで開始された。

欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)の結果は、主要評価項目である奏効率においてタキソールに比べ有意に優れていた。なお、参考として副次評価項目である無増悪期間(Time to Progression:TTP)においてもタキソールに比べ有意に優れていた。

安全性では、副作用の発現率及び種類においてタキソールの安全性に比べて劣らないことが確認された。結果の詳細については、1.5.2.2.8 に示した。

ABI-007 は、Cremophor®EL 及び無水エタノールが不要になったため、重篤な過敏症を予防するためのステロイド等の前投薬が必要なく、これまでタキソールを投与する際、患者を長時間拘束していた投与時間も 30 分に短縮され、患者及び医療機関にとって医療上の利便性が高いと考えられたこと、また、欧米で実施された奏効率を主要評価項目とした欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)の成績から考えると、ABI-007 は臨床的有用性が高いと判断され、米国 FDA に承認申請を行い、米国 FDA により 2005 年 1 月に承認された。

中国においては、2003 年 11 月からアブラキシス・バイオサイエンス社によって固形癌患者を対象とした用量探索による臨床第 I 相試験が 135 mg/m²を開始用量として開始され、3 週

ごと投与法で 30 分かけて点滴静注で実施した際の MTD は 300 mg/m²であることが確認された。

第 II 相試験については転移性乳癌に対してタキソールを対照群とし奏効率を主要評価項目とした中国臨床第 II 相比較試験(CA201)が欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)と同様の方法で 2005 年 6 月から実施され、その結果、欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)と同様に奏効率においてタキソールに比べ有意に優れた成績が確認された。安全性では、副作用の発現率及び種類においてタキソールの安全性に比べて劣らないことが確認された。

中国では承認申請を行い、承認されている。

国内においては 2006 年 4 月から大鵬薬品工業株式会社が、欧米第 I/II 相試験(DM97-123)の成績に基づき、200 mg/m²を開始用量として、3 週ごと 30 分点滴静注投与法にて臨床第 I 相試験を実施した。その結果、米国 FDA で承認された用法・用量、260 mg/m²の 3 週ごと投与法で、日本人 6 症例の忍容性並びに薬物動態パラメータが欧米人と類似した結果が得られた。

以上のことから、米国 FDA で承認された薬剤の海外臨床データ及び国内で得られた臨床データを申請臨床データパッケージとし、乳癌に対する承認申請を行うことは妥当と判断し、20 年 月 日に総合機構との承認申請等に関して対面助言を実施した結果、承認申請は可能であるとの判断を総合機構から頂き、本申請に至った。

なお、ABI-007 の外国における乳癌の承認申請状況については、1.5.1.3.2「外国における乳癌の承認状況」に示した。

1.5.2.2.2 臨床試験の概略

本章では、承認申請した効能・効果及び用法・用量で実施された臨床試験について示した。内容の詳細については 2.7.6.「個々の試験のまとめ」に示した。

ABI-007 に関する臨床試験一覧を表 1.5.2.2.2-1 に示した。

表 1.5.2.2.2-1 臨床試験一覧表

○海外及び国内における3週ごと投与法での開発状況

資料区分	開発段階	試験番号	地域	試験の目的	試験デザイン	被験薬用法・用量	癌腫(前治療歴等)	主要評価項目	副次評価項目	試験時期
評価	III	CA012-0	欧米	転移性乳癌患者を対象としたABI-007とタキソールの抗腫瘍効果、安全性及び忍容性の比較(3週ごと投与)	非盲検 対照	(1)ABI-007を3週ごとに点滴静注 投与量: 260 mg/m ² (2)対照: タキソールを3週ごとに点滴静注 投与量: 175 mg/m ²	転移性乳癌患者 (前治療歴 タキサンなし)	ABI-007とタキソールの抗腫瘍効果(奏効率)、安全性及び忍容性の比較	TTP、OS、QOL及び薬物動態(PK)プロファイルの評価	2001.11-2003.4
評価	II	CA002-0LD	欧米	転移性乳癌患者を対象とした安全性、忍容性及び抗腫瘍効果の検討(3週ごと投与)	非盲検 非対照	ABI-007を3週ごとに点滴静注 投与量: 175 mg/m ²	転移性乳癌患者 (前治療歴 規定なし)	安全性、忍容性及び抗腫瘍効果(奏効率)の評価	TTP、QOL及びOSの評価	2000.7-2001.9
評価	II	CA002-0	欧米	転移性乳癌患者を対象とした安全性、忍容性及び抗腫瘍効果の検討(3週ごと投与)	非盲検 非対照	ABI-007を3週ごとに点滴静注 投与量: 300 mg/m ²	転移性乳癌患者 (前治療歴 規定なし)	安全性、忍容性及び抗腫瘍効果(奏効率)の評価	TTP、QOL及びOSの評価	1999.10-2001.9
評価	I/II	DM97-123	欧米	固形癌/乳癌患者を対象とした最大耐量(MTD)及び推奨用量の検討(3週ごと投与)	非盲検 非対照	ABI-007を3週ごとに点滴静注 投与量: 135~375 mg/m ² 投与時間: 最初の3例が180分、4例目より30分	固形癌/乳癌患者 (標準治療後)	最大耐量(MTD)、薬物動態(PK)プロファイル及び抗腫瘍効果(奏効率)の評価		1998.7-2000.3
評価	I	CA008	欧米	固形癌患者を対象としたABI-007とタキソールの薬物動態(PK)の比較(3週ごと投与)	非盲検 対照	(1)ABI-007を3週ごとに点滴静注 投与量: 260 mg/m ² (2)対照: タキソールを3週ごとに点滴静注 投与量: 175 mg/m ²	固形癌患者 (標準治療後)	ABI-007とタキソールの薬物動態(PK)の比較	ABI-007の安全性、忍容性及び抗腫瘍効果(奏効率)の比較	2003.10-2005.8
参考	II	CA018	欧米	非小細胞肺癌患者を対象としたABI-007の抗腫瘍効果(奏効率)、安全性及び忍容性の評価(3週ごと投与)	非盲検 非対照	ABI-007を3週ごとに点滴静注 投与量: 260 mg/m ²	非小細胞肺癌患者 (一次治療)	抗腫瘍効果(奏効率)、安全性及び忍容性の評価	TTP及びOSの評価	2004.3-2005.6
参考	I	CA101	中国	固形癌患者を対象とした最大耐量(MTD)及び推奨用量の検討(3週ごと投与)(中国)	非盲検 非対照	ABI-007を3週ごとに点滴静注 投与量: 135~350 mg/m ²	固形癌患者 (標準治療後)	最大耐量(MTD)及び安全性の評価	TTP、OS及び抗腫瘍効果(奏効率)の評価	2003.11-2005.3
評価	II	CA201	中国	転移性乳癌患者を対象としたABI-007とタキソールの抗腫瘍効果、安全性及び忍容性の比較(3週ごと投与)(中国)	非盲検 対照	(1)ABI-007を3週ごとに点滴静注 投与量: 260 mg/m ² (2)対照: タキソールを3週ごとに点滴静注 投与量: 175 mg/m ²	転移性乳癌患者 (前治療歴 規定なし)	ABI-007とタキソールの抗腫瘍効果(奏効率)、安全性及び忍容性の比較	ABI-007とタキソールのTTP、OS及び薬物動態(PK)の比較	2005.6-経過観察中
評価	I	J-0100 (治験実施計画書番号: 10041010)	国内	固形癌患者を対象とした最大耐量(MTD)及び推奨用量の検討(3週ごと投与)	非盲検 非対照	ABI-007を3週ごとに点滴静注 投与量: 200~300 mg/m ²	固形癌 (標準治療後)	最大耐量(MTD)及び推奨用量(RD)の評価	薬物動態(PK)プロファイル、抗腫瘍効果(奏効率)、副作用の評価	2006.07-(進行中)

○海外及び国内における毎週投与法における開発状況

資料区分	開発段階	試験番号	地域	試験の目的	試験デザイン	被験薬用法・用量	癌腫(前治療歴等)	主要評価項目	副次評価項目	試験時期
評価	I	CA005-0	欧米	固形癌患者を対象とした最大耐量(MTD)及び推奨用量の検討(毎週投与)	非盲検 非対照	ABI-007を4週間のサイクルで週1回、3回にわたって点滴静注 投与量: 80~200 mg/m ²	固形癌患者 (標準治療後)	最大耐量(MTD)、薬物動態(PK)プロファイル、安全性の評価	抗腫瘍効果(奏効率)、TTP、PFS及びOSの評価	2000.10-2004.12
参考	II	CA013-0	欧米	タキサン耐性の転移性乳癌患者を対象とした抗腫瘍効果(奏効率)、安全性及び忍容性の評価(毎週投与)	非盲検 非対照	ABI-007を4週間のサイクルで週1回、3回にわたって点滴静注 投与量: 100 or 125 mg/m ²	転移性乳癌患者 (タキサン治療後)	抗腫瘍効果(奏効率)、安全性及び忍容性の評価	TTP及びOSの評価	2002.5-2005.6
参考	II	CA014	欧米	転移性メラノーマ患者を対象とした抗腫瘍効果、安全性及び忍容性の評価(毎週投与)	非盲検 非対照	ABI-007を4週間のサイクルで週1回、3回にわたって点滴静注 投与量: 100~150 mg/m ²	転移性メラノーマ患者 (前治療歴あり又はなし)	抗腫瘍効果(奏効率)、安全性及び忍容性の評価	TTP及びOSの評価	2004.2-2006.3
参考	I/II	CA015	欧米	非小細胞肺癌患者を対象とした最大耐量(MTD)及び推奨用量の検討(毎週投与)	非盲検 非対照	ABI-007を4週間のサイクルで週1回、3回にわたって点滴静注 投与量: 100~150 mg/m ²	非小細胞肺癌患者 (一次治療)	最大耐量(MTD)、抗腫瘍効果(奏効率)及び安全性/忍容性の評価		2003.12-2006.3
評価	I	J-0101 (治験実施計画書番号: 10041020)	国内	固形癌患者を対象とした最大耐量(MTD)及び推奨用量の検討(毎週投与)	非盲検 非対照	ABI-007を4週間のサイクルで週1回、3回にわたって点滴静注 投与量: 80~125 mg/m ²	固形癌 (標準治療後)	最大耐量(MTD)及び推奨用量(RD)の評価	薬物動態(PK)プロファイル、抗腫瘍効果(奏効率)、副作用の評価	2006.04-(進行中)

○その他の ABI 社の SPONSORED 試験 (1)

資料 区分	開発 段階	試験番号	地域	試験の目的	試験デ ザイン	被験薬 用法・用量	癌腫 (前治療歴等)	主要評価項目	副次評価項目	試験時期
参考										
参考										
参考										
参考										
参考										
参考										
参考										
参考										
参考										
参考										

○その他の ABI 社の SPONSORED 試験 (2)

資料 区分	開発 段階	試験番号	地域	試験の目的	試験デ ザイン	被験薬 用法・用量	癌腫 (前治療歴等)	主要評価項目	副次評価項目	試験時期
参考										
参考										
参考										
参考										
参考										
参考										

1.5.2.2.3 規制当局との治験相談

20 年 月 日に総合機構と 相談を行った。相談事項及び総合機構からの意見・助言は以下のとおりであった。

相談事項 1 :

{相談結果}

1) 相談内容の主旨

相談者は、[redacted]として、① [redacted]
[redacted]が必要であること、② [redacted]
[redacted]、③ [redacted]
[redacted]が必要であること、④ [redacted]
[redacted]が制限されることを挙げている。相談者は、[redacted]
①から④の [redacted]を行った ABI-007（以下、本剤）を [redacted]との
位置づけで、[redacted]することを考えている。相談者は、[redacted]
[redacted]はないが、[redacted]を利用し、[redacted]（詳細は以下
に記載）を構築する予定であるとしている。
[redacted]を利用した [redacted]本剤の [redacted]による [redacted]
[redacted]は受入れ可能か、機構の意見を聴きたい。

< [redacted]について >

[redacted]においては、以下に示す [redacted]
[redacted]を利用する予定である。

- i) [redacted]
- [redacted]
 - [redacted]
 - [redacted]
 - [redacted]
- ii) [redacted]
- [redacted]
 - [redacted]
 - [redacted]
- iii) [redacted]
- [redacted]
 - [redacted]

2) 相談事項 1 に対する機構の意見・助言

機構は、相談者の示す [redacted]
[redacted]と考える。しかし、本剤の日本人における安全性の情報等は限られていることから、以下
に気付いた [redacted]の留意点等を示す。

- i) 日本人での安全性については情報が少なく、製造販売後の調査を充実させる必要がある
と考える。医薬品安全性監視計画を申請時点に提出することを勧める。
- ii) [redacted]と本剤の副作用の相違について国内外の情報（海外市販後の情報も含む）
を可能な限り収集・整理し、[redacted]に含めることを勧める。

- iii) 本剤はヒトアルブミンが使用されているが、アルブミンの遡及を含めて安全性の担保について整理し[REDACTED]で説明する必要があると考える。
- iv) [REDACTED]については、今後も情報を得ていく必要があると考える。

相談事項 2 : [REDACTED]について

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

{相談結果}

1) 相談内容の主旨

相談者は、本剤の[REDACTED]以下の理由により、[REDACTED]
[REDACTED]に該当すると考えている[REDACTED]
[REDACTED]は適切かどうか、
機構の意見を聴きたい。

<理由>

- i) 本剤の[REDACTED]であること。
- ii) 本剤は、[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]であること。
- iii) [REDACTED]における本剤の[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]として存在することが示唆されたことから、本剤は[REDACTED]
[REDACTED]を示すことが示唆されること。
- iv) 本剤の[REDACTED]
[REDACTED]とは異なること。

2) 機構の意見・助言

機構は、本剤は[REDACTED]と考えられ、また、[REDACTED]
[REDACTED]を予定していることから、[REDACTED]
[REDACTED]本剤の[REDACTED]に該
当すると考える。

1.5.2.2.4 開発計画全体に対する申請のタイミングの妥当性

ABI-007 は、注射液で溶媒として用いられている Cremophor[®]EL 及び無水エタノールに代わり、ヒト血清アルブミンを用いた製剤であり、重篤な過敏症を誘発する溶媒を含んでいないため前投薬が不要であり、また、短時間（30 分）で投与できることから、医療上のメリットが高いと考えられる。

ABI-007 は現在、国内において日本人における第 I 相試験が実施され 6 症例において、2005 年 1 月に米国 FDA で承認された 260 mg/m² の用法・用量の忍容性並びに薬物動態パラメータが類似していることが確認された。

現在までに得られている海外及び国内での臨床試験成績を以下に記載した。

1. ABI-007 の主薬は有効性、安全性が確認されているパクリタキセルそのものである。
2. Cremophor[®]-EL 及び無水エタノールをヒト血清アルブミンに置き換えることにより、特に投与時間の短縮が可能になる等数々の臨床上の利便性を有する。
3. 欧米で実施された奏効率を主要評価項目とした欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)結果に基づき米国 FDA により承認されている。
4. この無作為化第 III 相比較試験の結果は、主要評価項目が奏効率であるので、無作為化第 II 相比較試験の位置付けと考えた場合でも、奏効率並びに副次的評価項目の TTP でタキソールに比べ有意に優れ、生存期間の延長も同様であり、副作用発現率の違いや利便性から考えて、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に記載されている「第 II 相試験終了時において高い臨床的有用性を推測させる相当の理由」に該当すると考えること。
5. 中国で実施された奏効率を主要評価項目とした中国臨床第 II 相比較試験(CA201)結果においても、有効性、安全性及び薬物動態パラメータにおいて欧米とほぼ同様の結果が得られた。
6. 国内第 I 相試験において、日本人においても米国 FDA で承認された用法・用量の忍容性並びに薬物動態パラメータが、6 症例において欧米と類似している結果が得られた。

以上のことから、米国 FDA で承認された薬剤の海外臨床データ及び国内で得られた臨床データを申請データパッケージとし、乳癌に対する承認申請を行うことは妥当と判断し、20 年 月 日に総合機構との承認申請等に関して対面助言を実施した結果、承認申請は可能であるとの判断を総合機構から頂き、本申請に至った。

1.5.2.2.5 臨床薬理試験

1.5.2.2.5.1 ヒトにおける臨床薬理試験

これまで欧米で実施された臨床第 I/II 相試験(DM97-123)、臨床第 I 相試験(CA005-0)、薬物動態比較試験(CA008)及び臨床第 III 相試験(CA012-0)、中国で実施された臨床第 II 相試験(CA201)、及び国内において実施中の臨床第 I 相試験(J-0100 及び J-0101)の成績を表 2.7.2.5.1-1 にまとめた。海外で実施された臨床第 I 相試験 (DM97-123 及び CA005-0) の成績から用量に対し線形であることが示されており (図 2.7.2.2.2.1-2 及び図 2.7.2.2.2.2-2 参照)、上記、欧米の 4 試験の成績から 80~300 mg/m² の用量まで線形性が示されている (図 2.7.2.3.2.1-2 参照)。

また国内における臨床第 I 相試験の成績 (J-0100 及び J-0101) においても、血液中パクリタキセルの AUC_{inf} は用量比例的であった (図 2.7.2.3.2.1-1 参照)。海外で実施された薬物動態の用量反応性を検討した臨床第 I 相試験 (DM97-123 及び CA005-0) の成績と比較しても、日本人における用量相関性の回帰直線の傾きは各試験でわずかな違いが認められるものの、両地域における投与量と曝露量の関係はおおむね類似していると考えられた。欧米、中国及び日本での推奨用量と考えられる ABI-007 の 260 mg/m^2 の薬物動態パラメータ (AUC_{inf} 及び CL) を比較した (表 2.7.2.3.2.1-1, 表 2.7.2.3.2.1-2)。日本人での成績は 6 例と少数例での比較ではあるが、ABI-007 の薬物動態パラメータに顕著な違いが無いと考えられた。

更に、中国で実施された臨床第 II 相試験 (CA201) で実施された薬物動態試験の成績を表 2.7.2.2.2.6-2 に示した。欧米人、アジア圏の中国人、日本人の薬物動態パラメータを比較した結果 (表 2.7.2.3.2.4-1 参照) から、日本人の薬物動態パラメータはいずれの地域の薬物動態パラメータとも類似していると推察された。

これらのことから、日本人での ABI-007 の薬物動態は欧米人、中国人との間で顕著な民族的差異は認められないと推察される。

1.5.2.2.5.2 特殊集団における薬物動態

1.5.2.2.5.2.1 年齢がパクリタキセルの薬物動態に及ぼす影響

65 歳以上の患者グループとそれより若年の患者グループとに分け、ABI-007 投与後のパクリタキセルの薬物動態を比較するメタ解析が実施されているが、薬物動態パラメータに有意差は認められなかった (2.7.2.3.3.1 参照)。その他にもいくつかの文献で、年齢は薬物動態パラメータに影響を及ぼさないことが報告されている (Nakamura Y, et al. 2000; Fidias P, et al. 2001)。Smorenburg ら (Smorenburg CH, et al. 2003) は、タキソールを用いた試験で、70 歳以上の乳癌患者では非結合型パクリタキセルのクリアランスが 70 歳未満の女性と比較して 50 % 低下することを報告している。全身クリアランスの低下にともなって全身曝露量は大幅に増大した。しかし、この差は、溶媒である Cremophor[®]EL のクリアランスが加齢によって増大することに起因すると考えられている。

1.5.2.2.5.2.2 腎障害又は肝障害がパクリタキセルの薬物動態に及ぼす影響

(2.7.2.3.3.2 参照)

パクリタキセルの主排泄経路としては肝代謝が確認されており、ほとんどが腎以外から排泄される。このため、腎障害患者がパクリタキセルの薬物動態と安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。そのため、腎障害患者を対象にした試験は実施されていない。

しかし、Gelderblom ら (Gelderblom H, et al. 1999) は、³H-パクリタキセルの薬物動態と代謝に関する試験で重度の腎障害を来した女性患者 (クレアチニンクリアランスが $\sim 20 \text{ mL/min}$) に ³H-パクリタキセル 157.5 mg/m^2 (10%減量した用量) を投与し、 AUC の上昇と $T_{1/2}$ の延長 (いずれも、腎機能が正常な患者と比較して ~ 1.5 倍増大) を認めており、重度の腎障害には留意する必要がある。

Gelderblom らは、この患者に認められた全身曝露の増大は、未変化体又は極性代謝物の尿中排泄の減少及び/又は腎機能の低下 (実際には、パクリタキセルが腎で代謝されるとの報告はない (Cresteil T, et al. 1994)) に起因するとした。しかし、この曝露量の増加が安全性に及ぼす影響については報告されていない。

しかしながら、腎障害患者の安全性確保のためにタキソールの添付文書に合わせて、腎障害のある患者〔腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕との記載を行い注意喚起することとした。

肝機能の変化がパクリタキセルの薬物動態と薬力学に及ぼす影響についてはいくつかの文献で報告されており、重度の肝機能障害は血清中パクリタキセル濃度の上昇、全身クリアランスの低下及び骨髄抑制の増強につながるとされている(Nannan-Panday VR, et al. 1997)。最近、Venook ら(Venook AP, et al. 1998)が、肝機能障害患者を対象にした第 I 相試験と薬物動態試験の結果を報告している。試験では、肝機能検査値が異常であった 87 例が（コホート I）アスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)値が ULN の 2 倍を超え、ビリルビン値が <1.5 mg/dL, （コホート II）ビリルビン値が 1.6~3.0 mg/dL 及び（コホート III）ビリルビン値 > 3.0 mg/dL という 3 通りのコホートのいずれかに割り付けられた。このカテゴリーは、有害事象共通用語規準(Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0, 2003)に従えばそれぞれ軽度、中等度及び重度の肝障害であるとみなすことができる。その後、患者は 50~200 mg/m²（コホート I）, 75~150 mg/m²（コホート II）及び 50~75 mg/m²（コホート III）のタキソールを 24 時間又は 3 時間かけて投与された。患者には、肝機能が正常な患者に推奨される通常の開始用量 135 又は 175 mg/m²を大幅に下回る用量で用量制限毒性（ほとんどの場合、骨髄抑制）が認められた。24 時間持続点滴を受けた患者の肝機能障害と薬物動態との関係を十分に説明することはできなかったが、3 時間にわたる点滴を受けた患者では、肝機能障害のためパクリタキセルに曝露される時間が延長する結果が得られた。Venook らは、肝障害患者ではパクリタキセルに対する血漿中曝露が増大する傾向にあり、このことが肝障害患者にみられる毒性増大の原因のひとつであると結論した。このため、Venook らは、こうした患者にはパクリタキセルの減量を推奨している。しかし、Cremophor[®]EL がパクリタキセルの薬物動態に影響を及ぼすため、タキソールにおける肝機能障害の影響のうち、どの程度が ABI-007 の場合に反映されるかは不明である。

以上のことと、肝機能障害がパクリタキセルの薬物動態に及ぼす影響に関する情報が十分でないことから考え合わせ、タキソールの添付文書に合わせて、ABI-007 の添付文書（案）にも肝障害のある患者〔代謝機能等が低下しているので、副作用が強くあらわれるおそれがある〕との記載を行い注意喚起することとした。

文献からの情報と同様に CA005-0 試験の 1 例（患者 7）は試験登録後急速に肝癌が進行したことから重度の閉塞性肝疾患を発症したため、ABI-007 を 100 mg/m²に減量して 30 分かけて投与された。この患者の薬物動態パラメータは ABI-007 を投与された他の被験者のデータとは著明に異なり、胆汁排泄の減少を裏づけるものであった。

このため、重度の肝障害患者にはパクリタキセルを使用すべきではないと判断される。

両剤の推奨投与用量で投与した場合に、ABI-007 投与後とタキソール投与後のパクリタキセルの代謝を含む消失過程が類似していることから、ABI-007 投与後の薬物動態における肝疾患、年齢及び腎機能といった共変量の影響は、タキソール投与後と同じであると予測される

1.5.2.2.5.3 外因性の因子がパクリタキセルの薬物動態に及ぼす影響

文献検索の結果、パクリタキセルと外因性の因子、特に喫煙及び飲酒との間の既知の薬物動態学的相互作用は報告されていない。

1.5.2.2.6 有効性に関する結果

有効性の評価は、海外にて実施された転移性乳癌患者を対象にした二つの欧米臨床第 II 相試験(CA002-0, CA002-OLD), 欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)及び中国臨床第 II 相比較試験(CA201)のデータにより行った。

本項では、承認申請の効能・効果、用法・用量の主たる根拠となったタキソールを対照薬として実施した CA012-0 試験のデータを主に記載した。

1.5.2.2.6.1 欧米での第 II 相試験における有効性に関する試験成績

表 1.5.2.2.6.1-1 に、CA002-0 試験と CA002-OLD 試験の有効性に関する成績をまとめた。

両試験とも、有効性の主要評価項目は WHO ガイドライン（世界保健機構、1979 年）に従って治験責任医師が評価した標的病変に対する腫瘍縮小効果に基づいて算出した奏効率 (*invTLRR*)とした。

低用量の試験(CA002-OLD)の *invTLRR* が 39.5%(17/43)であったのに対して、高用量の試験(CA002-0)では 47.6%(30/63)であった。試験間の奏効率の差は一次治療例として ABI-007 を投与された患者で更に著明であり、低用量の試験では 44.8%(13/29)であるのに対して高用量の試験では 64.1%(25/39)であり、ABI-007 が用量反応性を示す可能性が示唆された(表 2.7.3.3.1-1 参照)。

表 1.5.2.2.6.1-1 CA002-0 試験と CA002-OLD 試験の主要な有効性に関する成績 (ITT)

有効性評価項目	CA002-0 試験 (N=63) ¹⁾	CA002-OLD 試験 (N=43) ¹⁾
<i>invTLRR</i> (%)	47.6 (35.3-60.0) ²⁾	39.5 (24.9-54.2) ²⁾
TTP の中央値 (週)	26.6 (18.1-42.6) ²⁾ (N = 62)	23.3 (20.0-27.0) ²⁾ (N = 42)
生存期間の中央値 (週)	63.6 (46.7-78.0) ²⁾	59.6 (48.1-88.7) ²⁾

inv TLRR＝治験責任医師が評価した標的病変の奏効率;

¹⁾ 特にことわりのない場合の N 数。

²⁾ 括弧内は 95%信頼区間。

Source Data: 表 2.7.3.3.2.1-1,

Table15 CA002-0 CSR, 11.4.1. 9 Time to Disease Progression (p-103)

Table15 CA002-OLD CSR, 11.4.1.10 Time to Disease Progression (p-104)

CA002-0 CSR, 11.4.1.10 Patient Survival (p-104)

CA002-OLD CSR, 11.4.1.11 Patient Survival (p-104)

上記資料より引用

1.5.2.2.6.2 欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)における有効性に関する試験成績

欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)では、無作為化によって女性 460 例に被験薬が割り付けられ、6 例は割り付けられた被験薬の投与を受けなかったため (ABI-007 群 4 例とタキソール群 2 例)、ITT 集団から除外した。有効性解析症例数は 454 例とし以下の有効性データはいずれも ITT 集団を対象にしている (表 2.7.3.2.1-1)。

6 サイクル以上の完遂率は、ABI-007 群 32% (75/233), タキソール群 27% (61/227)であり, 6 サイクル未満の早期中止としては、PD によるものが大部分 (ABI-007 群 43% (100/233), タキソール群 50% (114/227)) であった (表 2.7.3.3.1.6-1) .

前治療については一次治療例が ABI-007 群 42% (97/229), タキソール群 40% (89/225)であった. また, 二次治療以降例が, ABI-007 群 58% (132/229), タキソール群 60% (136/225)であり, 両群間でほとんど差はなかった (表 2.7.3.2.1-1) .

転移性乳癌又は術後補助化学療法に対するアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤前治療歴のある症例は, ABI-007 群 77% (176/229), タキソール群 78% (175/225)であった. また, 転移性乳癌に対してのみのアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の治療を受けていた症例は, ABI-007 群 50% (115/229), タキソール群 58% (130/225)であった (表 2.7.3.2.1-1) .

(1)全般的な有効性に関する成績

表 1.5.2.2.6.2-1 に欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)の全般的な有効性に関する成績をまとめた.

有効性評価については RECIST ガイドラインに従い, 腫瘍縮小効果が判定され, 奏効率を算定した.

1)主要評価項目

6 サイクルまでの標的病変の奏効率(*recTLRR*)は, ABI-007 群では 24.0%(55/229), タキソール群では 11.1%(25/225)であり, ABI-007 群がタキソール群に比べ優れており, 奏効率比が 2.1, 95.305%信頼区間は 1.4~3.3($p<0.001$)であった.

この結果は当初の解析計画書に従い, 多重ネステッド検定により ABI-007 のタキソールに対する非劣性のみでなく, 優越性についても示すものであった.

また, 主要評価項目ではないが, 治験責任医師が評価した全サイクルでの奏効率(*invORR*)でも, ABI-007 群では 33.2%(76/229)であったのに対して, タキソール群では 18.7%(42/225)で, 奏効率比が 1.8 ということで ABI-007 の方が優れていた($p=0.001$).

recTLRR と *invORR* には同様の傾向が認められたことは, この奏効率の結果を裏付けできると考えられた.

2)副次的評価項目

TTP の中央値については, ABI-007 群がタキソール群より 1.4 倍長く (23.0 週対 16.6 週, $p=0.002$), 無増悪生存期間の結果もこれと同様であったことから, ABI-007 の抗腫瘍効果が優れているという結果を支持するものと考えられた. なお, ABI-007 群は生存期間もタキソール群より長かったが, この差は統計的有意性が認められるには至らなかった (65.0 週対 55.3 週) .

表 1.5.2.2.6.2-1 欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)の全般的な有効性に関する成績 (ITT)

有効性評価項目	治療		比率 (95%信頼区間)		p 値
	ABI-007 (N = 229)	タキソール (N=225)	奏効率比	ハザード比	
recTLRR (%)	24.0	11.1	2.1 (1.4-3.3) ¹⁾	—	< 0.001 ²⁾
invORR (%)	33.2	18.7	1.8 (1.3-2.4)	—	0.001 ²⁾
TTP の中央値 (週)	23.0	16.6	—	0.73 (0.59-0.90)	0.002 ³⁾
無増悪生存期間の 中央値 (週)	22.7	16.6	—	0.73 (0.60-0.90)	0.003 ³⁾
生存期間の 中央値 (週)	65.0	55.3	—	0.90 (0.73-1.11)	NS ³⁾

NS＝統計的に有意差無し

recTLRR＝標的病変の奏効率;

invORR＝治験責任医師が評価した奏効率

1) 95.305%CI were adjusted for first-line versus > first-line therapy

2) P value from Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by first-line versus > first-line therapy; * P < 0.05.

3) log-rank test. p<0.05

Source Data: 表 2.7.3.2.1-1, 1-6, 1-7, 1-12,

Table 34, CSR-CA012

上記の資料より引用

(2)治療歴別有効性に関する成績

表 1.5.2.2.6.2-2 に欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)の転移性乳癌患者に対する療法の治療歴別にみた有効性の成績をまとめた。

1)奏効率

一次治療例であった 186 例のうち、recTLRR は ABI-007 群が 34.0%(33/97)であったのに対して、タキソール群は 18.0%(16/89)であった。これは奏効率比が 1.9 ということで ABI-007 の方が優れており、95%信頼区間は 1.1～3.2 であった(p=0.013)。この解析は、多重ネステッド検定の最後の手順として解析された。また、invORR において ABI-007 群では 42.3%(41/97)であったのに対してタキソール群では 27.0%(24/89)で、奏効率比が 1.6 で ABI-007 の方が優れており(p=0.029)、recTLRR の結果と同様の傾向が認められた。

更に、invORR の成績は、転移性乳癌患者に対する二次治療以降例でもタキソールより ABI-007 の方が高い効果が得られることを示した (26.5%対 13.2%, p=0.006)。

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤治療歴別にみた invORR においても ABI-007 群の方がタキソール群より有意に優れていた。

2)TTP 及び生存期間

全例を対象とした奏効率の成績と同様に一次治療例及び二次治療以降例において ABI-007 では TTP の中央値がタキソール投与時のそれぞれ約 1.2 倍から 1.3 倍に延長されることがわかった。統計学的には、一次治療例の場合より患者数が多かった二次治療以降例の場合にのみ有意性が認められた。

生存期間も二次治療以降例では、タキソール群より ABI-007 群の方が長かったが (56.4 週対 46.7 週, p=0.024)，一次治療例では延長がみられなかった (71.0 週対 77.9 週)。

表 1.5.2.2.6.2-2 欧米臨床第 III 相比較試験 (CA012-0) の治療歴別有効性に関する成績 (ITT)

有効性 評価項目	解析対象集団	治療		比率 (95%信頼区間)		p 値
		ABI-007	タキソール	奏効率比	ハザード比	
recTLR (%)	一次治療例	34.0(N = 97)	18.0(N = 89)	1.9(1.1-3.2)	—	0.013 ¹⁾
invORR (%)	一次治療例	42.3(N = 97)	27.0(N = 89)	1.6(1.0-2.4)	—	0.029 ¹⁾
	二次治療以降例	26.5(N = 132)	13.2(N = 136)	2.0(1.2-3.4)	—	0.006 ¹⁾
	アントラサイクリン 療法歴あり	34.1(N = 176)	18.3(N = 175)	1.7(1.2-2.5)	—	0.002 ¹⁾
	転移性癌でのアントラ サイクリン療法歴あり	27.0(N = 115)	13.8(N = 130)	1.9(1.2-3.3)	—	0.010 ¹⁾
	早期再発患者 ²⁾	23.4(N = 64)	13.1(N = 84)	1.8(0.9-3.6)	—	0.101(NS) ¹⁾
	遠隔期再発患者 ³⁾	32.0(N = 50)	15.2(N = 46)	2.1(1.0-4.6)	—	0.054(NS) ¹⁾
	アントラサイクリン 抵抗性 ⁴⁾	27.6(N = 127)	16.2(N = 142)	1.7(1.1-2.7)	—	0.024 ¹⁾
TTP の 中央値 (週)	一次治療例	24.4(N = 97)	19.7(N = 89)	—	0.75(0.53-1.07)	NS ⁵⁾
	二次治療以降例	20.6(N = 132)	16.1(N = 135)	—	0.72(0.55-0.94)	0.014 ⁵⁾
無増悪生存期間 の中央値 (週)	一次治療例	24(N = 97)	19.7(N = 89)	—	0.78(0.55-1.10)	NS ⁵⁾
	二次治療以降例	20.6(N = 132)	16.1(N = 135)	—	0.72(0.56-0.94)	0.013 ⁵⁾
生存期間の 中央値 (週)	一次治療例	71.0(N = 97)	77.9(N = 89)	—	1.20(0.85-1.69)	NS ⁵⁾
	二次治療以降例	56.4(N = 132)	46.7(N = 136)	—	0.73(0.56-0.96)	0.024 ⁵⁾

NS=統計的に有意でない;

recTLRR=標的病変の奏効率; invORR=治験責任医師が評価した奏効率

¹⁾ chi-square test; p<0.05²⁾ 転移性癌に対するアントラサイクリン系薬を含む療法を中止後 3 ヶ月以内に再発した患者³⁾ 転移性癌に対するアントラサイクリン系薬を含む療法を中止後 3 ヶ月以降に再発した患者⁴⁾ 転移性癌に対するアントラサイクリン系薬を含む療法が無効であったか、アントラサイクリン系薬を含む補助療法後 6 ヶ月以内に再発した患者⁵⁾ log-rank test. p<0.05

Source Data: Table 36, 37, 41 CSR-CA012-0

表 2.7.3.2.1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-12,

上記資料より引用

1.5.2.2.6.3 中国臨床第 II 相比較試験(CA201)の有効性に関する試験成績

中国臨床第 II 相比較試験(CA201)の有効性に関する成績を表 1.5.2.2.6.3-1, 表 1.5.2.2.6.3-2 に示した。

中国において欧米と同様の用法・用量で CA201 試験が行われ、中国の有効性データが欧米のものと同様であったと結論づけられたことにより、中国の有効性データが欧米での有効性データを支持するものと考えられた。

表 1.5.2.2.6.3-1 中国臨床第 II 相比較試験(CA201)の全般的な有効性に関する成績 (PP)

有効性評価項目	治療		比率	p 値
	ABI-007 (N = 104)	タキソール (N=106)	ハザード比 (95%信頼区間)	
invORR (%)	54 (56/104)	29(31/106)	—	<0.001 ¹⁾
TTP の中央値 (月)	7.6	6.2	0.710(0.484-1.041)	0.078 ²⁾
無増悪生存期間の中央値 (月)	7.6	6.2	0.740(0.506-1.081)	0.118 ²⁾
生存期間の中央値 (月)	17.8	17.8	0.954(0.604-1.506)	0.847 ²⁾

NS=統計的に有意でない;

invORR=治験責任医師が評価した奏効率

1: P value is based on a CMH test stratified by study site and line of study therapy (first-line versus > first-line therapy); * P < 0.05.

2: log-rank Test p<0.05

Source Data: Table 15, 21, 22, 23 CSR-CA201

表 2.7.3.2.3.1-1, 1-2, 1-3, 1-4

上記資料より引用

表 1.5.2.2.6.3-2 中国臨床第 II 相比較試験(CA201)の治療歴別有効性に関する成績 (PP)

有効性 評価項目	解析対象集団	治療		p 値 ¹⁾
		ABI-007	タキソール	
invORR (%)	一次治療例	56(N = 61)	27(N = 64)	<0.001
	二次治療以降例	51(N = 43)	33(N = 42)	0.181
	アントラサイクリン療法歴あり	48(N = 60)	33(N = 72)	0.132

invORR＝治験責任医師が評価した全奏効率

1 CMH Test p<0.05

Source Data: 表 2.7.3.3.3.1.1-2

表 2.7.3.3.3.2.1-2

上記資料より引用

1.5.2.2.6.4 有効性のまとめ

欧米で実施された臨床試験について表 1.5.2.2.6.4-1 にまとめを示した。奏効率は 3 試験の成績を比較するために 3 試験間において共通の評価であった「治験責任医師が評価した標的病変の奏効率(invTLRR)」を示し、比較検討した。

まず、第 II 相の 2 試験では、低用量を投与した試験(CA002-0LD)より高用量を投与した試験(CA002-0)の方が有効性の主な成績はいずれも良好であった。更に、ABI-007 300 mg/m²を投与した CA002-0 試験の有効性に関する成績は、260 mg/m²を投与した CA012-0 試験の成績と合致している。ただし、治験責任医師が評価した標的病変の奏効率については、CA002-0 試験では ABI-007 で 47.6%であったのに対して、CA012-0 試験では 31.4%であった。この差は、CA002-0 試験では 62%(39/63)の患者が一次治療例として被験薬を投与されたのに対して、CA012-0 試験では一次治療例として投与された患者が 42%(97/229)にとどまったことと合致しており（表 2.7.3.3.1.3-3）、一次治療例の方がそれ以降の治療ラインの患者より奏効すると考えられる。

TTP と生存期間については、3 試験の成績はほぼ同じであった。

ABI-007 は転移性乳癌患者の一次治療例及び二次治療以降例の治療例のいずれの対象においても奏効率についてはタキソールの約 2 倍であり、タキソールに比べて奏効率においては有意に優れることが確認された（ABI-007 群 24.0%，タキソール群 11.1%，奏効率比：2.1，(p<0.001)，主要評価項目）。この優越性の成績が得られた理由の一つとしては、ABI-007 の投与量がタキソールの約 1.5 倍（パクリタキセルに換算して）投与できたことによる可能性が示唆された。

また、中国においても欧米と同様の用法用量で中国臨床第 II 相比較試験(CA201)が行われ、中国の有効性データが欧米のものと同様であったことにより、中国のデータが欧米でのデータを支持するものと考えられた。

以上の結果から ABI-007 の抗腫瘍効果（奏効率）がタキソールのそれに比べ有意に優れることが確認された。

表 1.5.2.2.6.4-1 転移性乳癌患者を対象にした臨床試験での ABI-007 の
主要な有効性に関する成績の比較

有効性評価項目	臨床試験[ABI-007 の用量]		
	CA012-0[260 mg/m ²] (N = 229)	CA002-0[300 mg/m ²] (N = 63) ¹⁾	CA002-0LD[175 mg/m ²] (N = 43) ¹⁾
invTLRR (%)	31.4	47.6	39.5
TTP の中央値 (週) ²⁾	23.0	26.6 (N = 62)	23.3 (N = 42)
生存期間の中央値 (週)	65.0	63.6	59.6

invTLRR＝治験責任医師が評価した標的病変の奏効率

¹⁾特にことわりのない場合の N 数.

²⁾治験責任医師による評価に基づく

Source Data: 表 2.7.3.3.2.1-1, 表 2.7.3.2.1-6 及び表 2.7.3.2.1-7

Table15 CA002-0 CSR, 11.4.1. 9 Time to Disease Progression (p-103)

Table15 CA002-0LD CSR, 11.4.1.10 Time to Disease Progression (p-104)

CA002-0 CSR, 11.4.1.10 Patient Survival (p-104)

CA002-0LD CSR, 11.4.1.11 Patient Survival (p-104)

上記資料より引用

1.5.2.2.7 安全性に関する結果

1.5.2.2.7.1 タキソールと ABI-007 の安全性プロファイルの違い

今回申請した用法用量で実施した ABI-007 の安全性プロファイルと 3 週ごとに 175 mg/m² (3 時間点滴静注) を投与した場合のタキソールの安全性プロファイルを比較することは ABI-007 の安全性を評価するうえで重要である。

欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)で、無作為化に ABI-007 群に割り付けられた患者(N=229)とタキソール群に割り付けられた患者(N=225)の有害事象の発現率を比較することによって ABI-007 の安全性プロファイルの評価した。

1.5.2.2.7.1.1 有害事象の発現率についてのタキソールとの比較

表 1.5.2.2.7.1.1-1 に欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)における ABI-007 とタキソールにみられた有害事象の発現率の差を一覧表にまとめた。有害事象の評価は治験責任医師から報告された有害事象を集計した。

NCI CTC 規準を用いて判定した有害事象の全体発現率と事象内容は、治療群間でほぼ同じであると判断した (表 2.7.4.2.1.1-2 参照)。

これらの有害事象はいずれもパクリタキセルの有害事象としてよく報告されるものであった(Rowinsky EK, Eisenhauer EA, et al. 1993)。

欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)に関しては、因果関係の有無を問わない有害事象を用いて評価しても副作用を用いて評価しても、タキソールでは好中球減少症と潮紅が多かったが、ABI-007 では末梢性感覚ニューロパシー、悪心、嘔吐及び下痢が多かった。

中国臨床第 II 相比較試験(CA201)に関しては、欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)で有害事象の差が認められた好中球減少症、末梢性感覚ニューロパシー、悪心、嘔吐、下痢及び潮紅についてはタキソールとの発現率の差は認められなかった。ただし、臨床検査値に基づく好中球減少症の評価においてはタキソール群に比べて ABI-007 群の発現率は有意で高かった。

発疹/皮膚剥脱とそう痒症については欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)とは異なり、発現率は ABI-007 群の方がタキソール群に比べて有意で高かった (表 2.7.4.2.1.1-3 参照)。

なお、文書中の有害事象用語は 2.7.4 で用いた有害事象用語の読み替えに従った。

表 1.5.2.2.7.1.1-1 欧米臨床第 III 相比較試験 (CA012-0) (全サイクル) でみられた有害事象のうち、発現率に特に有意差が認められたもの

有害事象 (NCI CTC 用語)	患者数(%)		p 値*
	ABI-007 (N = 229)	Taxol(N=225)	
Neurology: Neuropathy-sensory	163(71)	125(56)	0.001
副作用	163(71)	124(55)	—
治療に関連し、グレード 3 のもの	24(10)	5(2)	—
治療に関連し、グレード 4 のもの	0	0	—
Blood/Bone Marrow: Neutrophils	78(34)	110(49)	0.002
副作用	77(34)	110(49)	—
治療に関連し、グレード 3 のもの	45(20)	56(25)	—
治療に関連し、グレード 4 のもの	24(10)	48(21)	—
Gastrointestinal: Nausea	69(30)	48(21)	0.041
副作用	67(29)	46(20)	—
治療に関連し、グレード 3 のもの	6(3)	1(< 1)	—
治療に関連し、グレード 4 のもの	0	0	—
Gastrointestinal: Diarrhoea	60(26)	33(15)	0.002
副作用	57(25)	29(13)	—
治療に関連し、グレード 3 のもの	1(< 1)	2(< 1)	—
治療に関連し、グレード 4 のもの	0	0	—
Gastrointestinal: Vomiting	42(18)	22(10)	0.010
副作用	37(16)	19(8)	—
治療に関連し、グレード 3 のもの	4(2)	2(< 1)	—
治療に関連し、グレード 4 のもの	1(< 1)	0	—
Dermatology/Skin: Flushing	6(3)	32(14)	< 0.001
副作用	6(3)	30(13)	—
治療に関連し、グレード 3 のもの	0	0	—
治療に関連し、グレード 4 のもの	0	0	—

*Fisher の直接法

Source Data: 試験 CA012-0 の表 67, 71, 74, 76, 79 及び 83 より引用

1.5.2.2.7.1.1.1 ABI-007 よりタキソール投与でよくみられた有害事象

好中球減少症

欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)では、ABI-007 群に比べてタキソール群の方が好中球減少症の発現率が有意に高かったが、その理由は完全には明らかになっていない。

好中球減少症については、同じ用法用量で実施している中国臨床第 II 相比較試験(CA201)では、治験責任医師評価による有害事象発現率はタキソール群 63% (グレード 1 以上) と ABI-007 群 69% (グレード 1 以上) (表 2.7.4.2.1.1-3 参照), 副作用発現率はタキソール群 63% (グレード 1 以上) と ABI-007 群 69% (グレード 1 以上) (表 2.7.4.2.1.1-10 参照) であり、発現率の差は認められなかった。しかし、臨床検査値に基づく評価においてはタキソール群 77% (グレード 1 以上) と ABI-007 群 93% (グレード 1 以上) (表 2.7.4.2.1.1-12 参照) であり、ABI-007 群の発現率は有意で高かった(p=0.029)。

CA012-0 試験では、臨床検査値の検査日は投与前、投与後 14 日、21 日であったのに対して CA201 試験では投与前、投与後 7 日、21 日であった。

この発現率の差が生じた要因は二つの試験の臨床検査値の検査間隔の差が影響している可能性が推測された。

潮紅

Cremophor®EL は補体活性化及びヒスタミン遊離を介して過敏症の直接原因物質になることが示唆されているため(Gelderblom H, et al. 2001), タキソールに含まれる同物質が ABI-007 群よりタキソール群に潮紅の発現がよくみられた可能性がある。

ABI-007 群では、副腎皮質ステロイド薬と抗ヒスタミン薬の前投薬を受けた患者は 8%であったのに対して、タキソール群ではほぼ全例に前投薬を実施した（セクション 2.7.4.2.1.7 参照）。しかし、欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)で ABI-007 による明らかな過敏症が発現した患者は 1 例のみであったが、タキソール群では明らかな過敏症が 4 例に認められた（表 2.7.4.2.1.7-27 参照）。こうした結果は、タキソールは Cremophor®EL を含有しているため予防投薬をしても過敏症の発現率が ABI-007 より高いことが示唆された。

1.5.2.2.7.1.1.2 タキソールより ABI-007 投与でよくみられた有害事象

末梢性感覚ニューロパシー

タキソールの使用によって引き起こされる末梢性ニューロパシーは、運動ニューロパシーも一部存在するものの多数を占めるのは感覚ニューロパシーであることがよく知られていることから(Lipton RB, et al. 1989; Postma TJ, et al. 1995; Rowinsky EK, Chaudhry V, et al. 1993), 欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)で認められた末梢性ニューロパシーはほとんどが感覚ニューロパシーであった。

欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)では、末梢性感覚ニューロパシーの発現率がタキソール群に比べて ABI-007 群の方が有意に高かった。この理由としては両薬剤の投与量の差に影響されたものと考えられる。

パクリタキセルによる末梢性感覚ニューロパシーは、投与量及び累積投与量に影響されることが既に報告されている(Rowinsky EK, Chaudhry V, et al. 1993 ; Postma TJ, et al. 1995)。

欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)では、医師 (NCI CTC グレード分類を使用) と患者 (有効性が確認された FACT-Taxane スケールを使用(Cella D, et al. 2003)) が判定した末梢性感覚ニューロパシーの重症度とパクリタキセルの累積投与量との関係を解析した結果、重症度の群間差は累積投与量に影響されると考えられた（図 2.7.4.2.1.1-5 参照）。

ABI-007 群にみられた末梢性感覚ニューロパシーは発現率が高かったが、以下の特徴が認められる。

- 1 グレード 1 及び 2 の事象が 85%(139/163)で、SAE 例及びグレード 4 の事象は認められなかった（表 2.7.4.2.1.1-8 参照）。
2. グレード 3 の事象を発現した 24 例のうち、グレード 1 又は 2 に軽快するまでの期間の中央値は ABI-007 群で 22 日に対して、タキソール群でグレード 3 の事象を発現した 5 例では軽快するまでの期間の中央値は 79 日であった ($p=0.028$, ログランク検定)（図 2.7.4.2.1.1-6 参照）。
3. グレード 3 の事象を発現した 24 例のうち、発現 28 日後もグレードが改善しなかった患者は 4 例(17%)であったが、タキソール群ではグレード 3 の事象を発現した 5 例中 4 例(80%)が 28 日後も未回復であった（図 2.7.4.2.1.1-7 参照）。

以上のことから、ABI-007 群ではタキソール群と比較して末梢性感覚ニューロパシーの発現率が高いが、SAE 例及びグレード 4 の事象は発現しておらず、グレード 3 の事象も回復することから、ABI-007 に起因した末梢性感覚ニューロパシーは、特に治療を行ううえで臨床的な重大な問題にはならないと考えられた。しかしながら、ABI-007 による末梢性感覚ニュー

ーロパシーの発現頻度と重症度は用量依存性であることから観察を十分行い、投与量の減量や休薬期間の延長等により個々の患者に応じて対応を講じるよう注意喚起が必要であると考えた。

消化管に対する有害事象（悪心、嘔吐及び下痢）

欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)でタキソール群に比べ ABI-007 群に発現率が有意に高い有害事象は、悪心、嘔吐及び下痢であった。しかし、ABI-007 群では治療に関連するグレード 3 になった症例がほとんどなく（悪心、下痢及び嘔吐それぞれ 3%、<1%及び 2%）、グレード 4 は嘔吐が 1 例であった。

この理由として、制吐作用を有する副腎皮質ステロイド薬の前投薬の有無が影響したと推測される。ABI-007 群では何らかの理由のため副腎皮質ステロイド薬を事前に投与された患者が 6%であったのに対してタキソール群はほぼ全例、前投薬が実施された。

ABI-007 群において消化管に対する有害事象のために投与中止に至った症例はなかったことから投与の継続性に影響を与える有害事象ではないと考えられた。

皮膚科/皮膚の有害事象

中国臨床第 II 相比較試験(CA201)に関しては、発疹/皮膚剥脱とそう痒症については欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)とは異なり、発現率は ABI-007 群の方がタキソール群に比べて高い傾向が示された（表 2.7.4.2.1.1-3 参照）。この原因については現時点では不明である。ただし、日本人における安全性データは少ないことから、さらなる安全性データの集積が必要であると考えた。

1.5.2.2.7.1.2 重篤な有害事象と投与中止、減量の原因になった事象

1.重篤な有害事象

欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)では、ABI-007 群；28%(63/229)、タキソール群：35%(78/225)とタキソール群に重篤な有害事象が多かった。この発現率の差は、主にタキソール群の方が ABI-007 群より重篤な好中球減少症の発現率が高かったことが原因であった（タキソール群 21%(48/225)対 ABI-007 群 10%(24/229)）（CA012-0-CSR, In-Text Table 97）。

発現率に顕著な群間差を示した重篤な有害事象は他になかった。死亡の発現率は両群とも同程度で、治療に関連があるとみなされた症例は 1 例のみ（タキソール群）であった（CA012-0-CSR, In-Text Table 96）。

2.投与中止

副作用のため投与を中止した患者の割合は、ABI-007 群の方が 7%(15/229)に対し、タキソール群は 4%(9/225)であった。その要因としては、主に末梢性感覚ニューロパシーの発現頻度の差によるものと考えられた(CA012-0-CSR, In-Text Table 99)。

3.用量減量

副作用のため投与量を減量した患者の割合は、ABI-007 群の方が 6%(14/229)に対し、タキソール群は 4%(8/225)であった。その要因としては、主に末梢性感覚ニューロパシーの発現頻度の差によるものと考えられた（表 2.7.4.2.1.5-6 参照）。

1.5.2.2.7.1.3 臨床検査値とバイタルサインの所見

欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)の臨床検査値の解析から、好中球減少症のグレード 4 の発現率に関しては ABI-007 群に比べタキソール群で高かった(CA012-0-CSR, In-Text Table 72)。また、血清血糖値の平均値がタキソール群において一貫して高かったが、ABI-007 群で

はこうした上昇がみられなかった。タキソール群では有害事象として血糖値上昇の報告が多かった（タキソール群 7%対 ABI-007 群 1%, $p=0.003$ ）（CA012-0-CSR, 344 頁）。要因としては、タキソール時に用いる副腎皮質ステロイド薬の前投薬の影響が起因している報告があり (Rowinsky EK, Eisenhauer EA, et al. 1993), パクリタキセルに起因した有害事象ではないことから、ABI-007 では安全性における問題にはならないと考えられた。

他の血液検査結果と臨床化学検査結果いずれでも、両群間に特に問題となる差は見られなかった。同様にバイタルサイン測定値、心電図所見にも群間差がみられなかった（2.7.4.4 参照）。

1.5.2.2.7.1.4 治療のコンプライアンス

欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)及び中国臨床第 II 相比較試験(CA201)では、両被験薬とも治療のコンプライアンスが極めて良好で、治験実施計画書に定めた投与量の 90%以上を投与された患者は CA012-0 試験で ABI-007 群 96%, タキソール群 94%で、CA201 試験では ABI-007 群 83%, タキソール群 84%であった（2.7.4.1.2.1 参照）。

1.5.2.2.7.1.5 タキソールと ABI-007 の安全性プロファイルの違いのまとめ

欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)及び中国臨床第 II 相比較試験(CA201)のデータは、臨床上問題となる重要な有害事象の発現頻度及び治療の継続性(中止, 減量)を考慮した ABI-007 の安全性はタキソールに比べて劣らないと考えられた。

これまでの試験成績から判断して、特定の有害事象の発現率にはタキソールに比べて何らかの差がみられるが、それは末梢性感覚ニューロパシー、悪心、嘔吐、下痢、潮紅、発疹/皮膚剥脱及びそう痒感といった有害事象であった。これらの有害事象については重度の症例は少なく、処置、減量、投与中止することで回復することが確認されている。

以上のことから ABI-007 の有害事象及び副作用は治療の上で特に臨床的な重大な問題にはならないと考えられた。

1.5.2.2.7.2 ABI-007 の忍容性プロファイル

1.5.2.2.7.2.1 データセット

ABI-007 の安全性を評価するうえで主要なデータセットは、欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)であると考え、以下の評価は本試験を主に行うこととした。

当該臨床第 III 相試験の安全性データは、2003 年 4 月 7 日の時点で固定したデータセット (N=229)をもとに解析された。欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)では、薬物動態試験を行った 12 例をデータから除外し安全性評価可能な母集団として、無作為的に登録された 229 例とした。

1. 欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)データセット (N : 229 例)

260 mg/m² の 3 週ごと投与法（点滴時間：30 分）にて ABI-007 の単独療法をうけた症例からなるデータセット

更に本剤の安全性を評価するために以下に示す 2 つの欧米で実施された試験から集積した主要な安全性データセットから得られる情報についても上記試験と併せて評価を行った。

2. 3 週ごと投与法の主要データセット (N : 445 例)

3 週ごと投与法 (点滴時間 : 30 分) にて ABI-007 の単独療法をうけた症例からなるデータセット (欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)で除外した薬物動態試験患者 12 例も含む)

3. 総合安全性データセット (N : 789 例)

3 週ごと投与法及び毎週投与法 (点滴時間 : 30 分) にて ABI-007 の単独療法をうけた症例からなるデータセット

1.5.2.2.7.2.2 有害事象の中での臨床検査値データの取り扱いについて

有害事象については治験責任医師から報告のあった事象を NCI-CTC グレードあるいは治験実施計画書に決められたグレード分類に従って重症度を評価した。

しかし、血液毒性に関しては、癌患者を対象にしていることから治験責任医師がグレードの低い事象は報告に値しないと評価し、過少評価されている可能性があった。

臨床検査値のうち血液/骨髄パラメータ (好中球減少症, 白血球減少症, 貧血, 血小板減少症, リンパ球減少症) については治験責任医師が報告した有害事象ではなく、臨床検査値データから NCI CTC 規準に従って評価した有害事象を用いて評価した (下記のセクション 1.5.2.2.8.2.3 参照)。

1.5.2.2.7.2.3 発現率が 0.38%以上の副作用一覧

一般的に、約 1,000 例の安全性データセットであれば、約 300 例中 1 例の割合で発現する副作用を検出することができると考えられている(Fletcher AP, et al. 2006)。

今回の総合安全性データセットの患者数は 789 例から集計されており、発現率が 0.38%の副作用を 95%の確率で検出することができるものであると考え、発現頻度が 0.38%以上の副作用を表 1.5.2.2.7.2.3-1 に示した。

表 1.5.2.2.7.2.3-1 欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0), 3 週ごと投与法の主要なデータセッ

ト又は総合安全性データセットで, ABI-007 による副作用発現率が $\geq 0.38\%$ の事象 (1)CA012-0 260mg/m²: 欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)データセット

ABI-007 q3w : 3 週ごと投与法の主要データセット

ALL Patients : 総合安全性データセット

System Organ Class	MedDRA PT 日本語訳	CA012-0 260 mg/m ² (N=229)	ABI-007 q3w (N=445) ¹	All Patients (N=789) ²
Patients with at Least 1 Treatment-Related AE		226 (99%)	439 (99%)	758 (96%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	209 (91%)	399 (90%)	626 (79%)
Alopecia	脱毛症	207 (90%)	392 (88%)	579 (73%)
Rash	発疹	15 (7%)	30 (7%)	89 (11%)
Nail disorder	爪の障害	1 (<1%)	1 (<1%)	53 (7%)
Pruritus	そう痒症	11 (5%)	28 (6%)	49 (6%)
Dry skin	皮膚乾燥	3 (1%)	7 (2%)	25 (3%)
Erythema	紅斑	3 (1%)	4 (<1%)	16 (2%)
Nail discolouration	爪変色	0	4 (<1%)	12 (2%)
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	0	9 (2%)	12 (2%)
Onycholysis	爪甲離床症	0	0	8 (1%)
Nail bed tenderness	爪床圧痛	0	0	7 (0.89%)
Urticaria	蕁麻疹	2 (0.87%)	4 (0.90%)	7 (0.89%)
Pain of skin	皮膚疼痛	1 (0.44%)	2 (0.45%)	6 (0.76%)
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	2 (0.87%)	3 (0.67%)	6 (0.76%)
Pigmentation disorder	色素沈着障害	1 (0.44%)	3 (0.67%)	6 (0.76%)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (0.44%)	2 (0.45%)	6 (0.76%)
Skin disorder	皮膚障害	0	6 (1.35%)	6 (0.76%)
Hyperhidrosis	多汗症	0	4 (0.90%)	5 (0.63%)
Onychomadesis	爪甲脱落症	1 (0.44%)	2 (0.45%)	5 (0.63%)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	3 (1.31%)	4 (0.90%)	5 (0.63%)
Rash generalised	全身性皮疹	0	4 (0.90%)	5 (0.63%)
Dermatitis	皮膚炎	0	4 (0.90%)	4 (0.51%)
Night sweats	寝汗	0	0	4 (0.51%)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (0.44%)	3 (0.67%)	4 (0.51%)
Vitiligo	尋常性白斑	0	0	4 (0.51%)
Hypotrichosis	貧毛症	0	0	3 (0.38%)
Nail discomfort	爪の不快感	0	0	3 (0.38%)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	0	0	3 (0.38%)
Rash macular	斑状皮疹	0	1 (0.22%)	3 (0.38%)
Rash papular	丘疹	0	0	3 (0.38%)
Skin lesion	皮膚病変	0	0	3 (0.38%)
Swelling face	顔面腫脹	1 (0.44%)	1 (0.22%)	3 (0.38%)
Nervous system disorders	神経系障害	167 (73%)	302 (68%)	522 (66%)
Peripheral neuropathy	末梢性ニューロパシー	155 (68%)	189 (42%)	189 (24%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパシー	0	8 (2%)	139 (18%)
Neuropathy	ニューロパシー	15 (7%)	36 (8%)	111 (14%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	43 (19%)	68 (15%)	90 (11%)
Paraesthesia	錯感覚	29 (13%)	50 (11%)	85 (11%)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパシー	6 (3%)	32 (7%)	52 (7%)
Headache	頭痛	7 (3%)	20 (4%)	50 (6%)
Dysgeusia	味覚異常	6 (3%)	8 (2%)	43 (5%)
Dizziness	浮動性めまい	8 (3%)	10 (2%)	30 (4%)
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパシー	1 (<1%)	1 (<1%)	13 (2%)
Ataxia	失調	4 (2%)	4 (<1%)	11 (1%)
Sensory disturbance	感覚障害	1 (<1%)	8 (2%)	8 (1%)
Somnolence	傾眠	3 (1%)	5 (1%)	8 (1%)
Polyneuropathy	多発ニューロパシー	5 (2%)	6 (1.3%)	6 (0.76%)
Areflexia	反射消失	0	0	5 (0.63%)
Dyskinesia	ジスキネジー	1 (0.44%)	2 (0.45%)	4 (0.51%)
Hyporeflexia	反射減弱	2 (0.87%)	2 (0.45%)	4 (0.51%)
Neuralgia	神経痛	0	1 (0.22%)	4 (0.51%)
Sensory loss	感覚消失	0	3 (0.67%)	4 (0.51%)
Syncope	失神	0	1 (0.22%)	4 (0.51%)
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	3 (0.38%)
Neuropathic pain	神経障害性疼痛	0	0	3 (0.38%)
Tremor	振戦	1 (0.44%)	1 (0.22%)	3 (0.38%)

表 1.5.2.2.7.2.3-1 欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0), 3 週ごと投与法の主要なデータセット又は総合安全性データセットで, ABI-007 による副作用発現率が $\geq 0.38\%$ の事象 (2)

System Organ Class	MedDRA PT 日本語訳	CA012-0 260 mg/m ² (N=229)	ABI-007 q3w (N=445) ¹	All Patients (N=789) ²
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	111 (48%)	238 (53%)	473 (60%)
Fatigue	疲労	27 (12%)	70 (16%)	249 (32%)
Asthenia	無力症	63 (28%)	93 (21%)	131 (17%)
Pyrexia	発熱	19 (8%)	66 (15%)	99 (13%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	13 (6%)	17 (4%)	72 (9%)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	14 (6%)	23 (5%)	53 (7%)
Pain	疼痛	5 (2%)	17 (4%)	39 (5%)
Rigors	悪寒	1 (<1%)	5 (1%)	22 (3%)
Oedema	浮腫	0	2 (<1%)	21 (3%)
Weakness	脱力	0	20 (4%)	20 (3%)
Performance status decreased	活動状態低下	0	10 (2%)	18 (2%)
Chest pain	胸痛	3 (1%)	7 (2%)	13 (2%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (<1%)	4 (<1%)	13 (2%)
Malaise	倦怠感	4 (2%)	5 (1%)	12 (2%)
Lethargy	嗜眠	7 (3%)	9 (2%)	10 (1%)
Hyperpyrexia	異常高熱	7 (3%)	8 (2%)	8 (1%)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (0.44%)	2 (0.45%)	7 (0.89%)
Gait abnormal	歩行異常	1 (0.44%)	1 (0.22%)	7 (0.89%)
Swelling	腫脹	0	0	3 (0.38%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	108 (47%)	215 (48%)	460 (58%)
Nausea	悪心	67 (29%)	137 (31%)	285 (36%)
Diarrhoea	下痢	57 (25%)	93 (21%)	205 (26%)
Vomiting	嘔吐	38 (17%)	79 (18%)	156 (20%)
Constipation	便秘	15 (7%)	33 (7%)	105 (13%)
Stomatitis	口内炎	31 (14%)	60 (13%)	95 (12%)
Abdominal pain	腹痛	6 (3%)	11 (2%)	36 (5%)
Abdominal distension	腹部膨満	3 (1%)	5 (1%)	21 (3%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (<1%)	7 (2%)	19 (2%)
Dyspepsia	消化不良	4 (2%)	7 (2%)	19 (2%)
Gastro-oesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (<1%)	1 (<1%)	8 (1%)
Hypoesthesia oral	口の感覚鈍麻	2 (<1%)	4 (<1%)	8 (1%)
Dysphagia	嚥下障害	1 (0.44%)	1 (0.22%)	6 (0.76%)
Flatulence	鼓腸	0	0	5 (0.63%)
Glossodynia	舌痛	2 (0.87%)	2 (0.45%)	5 (0.63%)
Dry mouth	口内乾燥	2 (0.87%)	2 (0.45%)	4 (0.51%)
Gingival pain	歯肉痛	1 (0.44%)	1 (0.22%)	4 (0.51%)
Loose stools	軟便	1 (0.44%)	3 (0.67%)	4 (0.51%)
Oesophagitis	食道炎	1 (0.44%)	2 (0.45%)	4 (0.51%)
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.44%)	1 (0.22%)	3 (0.38%)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	2 (0.87%)	2 (0.45%)	3 (0.38%)
Oral pain	口腔内痛	0	0	3 (0.38%)
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	0	3 (0.38%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	86 (38%)	162 (36%)	344 (44%)
Neutropenia ³	好中球減少症 ³	181 (80.1%)	327 (74.3%)	562 (72.5%)
Anaemia ³	貧血 ³	105 (46.5%)	289 (65.7%)	585 (75.5%)
Leukopenia ³	白血球減少症 ³	162 (71.7%)	304 (69.1%)	560 (72.3%)
Thrombocytopenia ³	血小板減少症 ³	27 (11.9%)	56 (12.7%)	113 (14.6%)
Lymphopenia ³	リンパ球減少症 ³	103 (45.6%)	205 (46.6%)	423 (54.6%)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	2 (<1%)	7 (2%)	14 (2%)

表 1.5.2.2.7.2.3-1 欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0), 3 週ごと投与法の主要なデータセット又は総合安全性データセットで, ABI-007 による副作用発現率が $\geq 0.38\%$ の事象 (3)

System Organ Class	MedDRA PT 日本語訳	CA012-0 260 mg/m ² (N=229)	ABI-007 q3w (N=445) ¹	All Patients (N=789) ²
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	113 (49%)	230 (52%)	342 (43%)
Arthralgia	関節痛	73 (32%)	125 (28%)	172 (22%)
Myalgia	筋痛	55 (24%)	129 (29%)	172 (22%)
Pain in extremity	四肢痛	28 (12%)	30 (7%)	61 (8%)
Bone pain	骨痛	13 (6%)	24 (5%)	30 (4%)
Back pain	背部痛	3 (1%)	7 (2%)	23 (3%)
Muscle cramps	筋痙攣	0	11 (2%)	19 (2%)
Pain in limb	四肢痛	0	18 (4%)	18 (2%)
Chest wall pain	胸壁痛	2 (0.87%)	3 (0.67%)	7 (0.89%)
Muscular weakness	筋力低下	0	0	7 (0.89%)
Neck pain	頸部痛	0	0	6 (0.76%)
Groin pain	鼠径部痛	0	0	4 (0.51%)
Muscle spasms	筋痙縮	0	2 (0.45%)	4 (0.51%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	3 (1.31%)	3 (0.67%)	4 (0.51%)
Flank pain	側腹部痛	0	0	3 (0.38%)
Limb discomfort	四肢不快感	0	0	3 (0.38%)
Muscle weakness	筋力低下	2 (0.87%)	3 (0.67%)	3 (0.38%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	16 (7%)	65 (15%)	165 (21%)
Anorexia	食欲不振	14 (6%)	55 (12%)	109 (14%)
Dehydration	脱水	2 (<1%)	3 (<1%)	26 (3%)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	17 (2%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (<1%)	1 (<1%)	12 (2%)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	0	0	6 (0.76%)
Fluid retention	体液貯留	0	0	5 (0.63%)
Appetite decreased	食欲減退	0	4 (0.90%)	4 (0.51%)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	1 (0.22%)	4 (0.51%)
Polydipsia	多飲症	0	4 (0.90%)	4 (0.51%)
Hyperglycaemia	高血糖	0	1 (0.22%)	3 (0.38%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	1 (0.22%)	3 (0.38%)
Hypoglycaemia	低血糖症	0	0	3 (0.38%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	3 (0.38%)
Investigations	臨床検査	28 (12%)	70 (16%)	163 (21%)
Weight decreased	体重減少	4 (2%)	9 (2%)	18 (2%)
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (2%)	14 (3%)	17 (2%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (2%)	11 (2%)	17 (2%)
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	1 (<1%)	12 (3%)	14 (2%)
Red blood cell count decreased	赤血球数減少	0	11 (2%)	13 (2%)
Body temperature increased	体温上昇	2 (<1%)	10 (2%)	12 (2%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (3%)	11 (2%)	12 (2%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	2 (<1%)	7 (2%)	10 (1%)
Blood pressure increased	血圧上昇	5 (2.18%)	7 (1.57%)	7 (0.89%)
Weight increased	体重増加	1 (0.44%)	1 (0.22%)	5 (0.63%)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0	4 (0.90%)	4 (0.51%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	2 (0.45%)	3 (0.38%)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (0.44%)	3 (0.67%)	3 (0.38%)
Blood phosphorus increased	血中リン増加	0	3 (0.67%)	3 (0.38%)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0	0	3 (0.38%)

表 1.5.2.2.7.2.3-1 欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0), 3 週ごと投与法の主要なデータセット又は総合安全性データセットで, ABI-007 による副作用発現率が $\geq 0.38\%$ の事象 (4)

System Organ Class	MedDRA PT 日本語訳	CA012-0 260 mg/m ² (N=229)	ABI-007 q3w (N=445) ¹	All Patients (N=789) ²
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	33 (14%)	62 (14%)	138 (17%)
Infection	感染	24 (10%)	43 (10%)	45 (6%)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (<1%)	10 (2%)	21 (3%)
Folliculitis	毛包炎	0	0	9 (1%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	9 (1%)
Candidiasis	カンジダ症	0	0	8 (1%)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (<1%)	1 (<1%)	8 (1%)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	5 (2.18%)	6 (1.35%)	7 (0.89%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (0.44%)	1 (0.22%)	6 (0.76%)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.44%)	1 (0.22%)	5 (0.63%)
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (0.44%)	1 (0.22%)	5 (0.63%)
Viral infection	ウイルス感染	1 (0.44%)	3 (0.67%)	5 (0.63%)
Pneumonia	肺炎	1 (0.44%)	1 (0.22%)	4 (0.51%)
Catheter related infection	カテーテル関連感染	0	0	3 (0.38%)
Fungal infection	真菌感染	0	0	3 (0.38%)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	3 (0.38%)
Injection site infection	注射部位感染	0	0	3 (0.38%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	19 (8%)	36 (8%)	134 (17%)
Dyspnoea	呼吸困難	7 (3%)	9 (2%)	32 (4%)
Epistaxis	鼻出血	2 (<1%)	4 (<1%)	23 (3%)
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	4 (2%)	8 (2%)	23 (3%)
Cough	咳嗽	2 (<1%)	8 (2%)	19 (2%)
Rhinitis	鼻炎	1 (<1%)	1 (<1%)	13 (2%)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	8 (1%)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (0.44%)	1 (0.22%)	7 (0.89%)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	1 (0.44%)	1 (0.22%)	6 (0.76%)
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	0	0	6 (0.76%)
Breath sounds decreased	呼吸音減弱	1 (0.44%)	1 (0.22%)	5 (0.63%)
Pleural effusion	胸水	1 (0.44%)	1 (0.22%)	5 (0.63%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.44%)	2 (0.45%)	5 (0.63%)
Hoarseness	嗄声	0	0	3 (0.38%)
Nasal congestion	鼻閉	0	0	3 (0.38%)
Nasal dryness	鼻乾燥	0	0	3 (0.38%)
Wheezing	喘鳴	0	0	3 (0.38%)
Eye disorders	眼障害	11 (5%)	47 (11%)	103 (13%)
Lacrimation increased	流涙増加	0	3 (<1%)	29 (4%)
Vision blurred	霧視	1 (<1%)	6 (1%)	26 (3%)
Dry eye	眼乾燥	2 (<1%)	13 (3%)	13 (2%)
Keratoconjunctivitis sicca	乾性角結膜炎	0	0	10 (1%)
Madarosis	睫毛眉毛脱落症	1 (<1%)	10 (2%)	10 (1%)
Eye irritation	眼刺激	0	4 (0.90%)	7 (0.89%)
Vision abnormal	視覚異常	0	5 (1%)	5 (0.63%)
Visual acuity reduced	視力低下	3 (1%)	5 (1%)	5 (0.63%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	4 (0.51%)
Visual disturbance	視覚障害	0	0	4 (0.51%)
Eye pain	眼痛	2 (0.87%)	3 (0.67%)	5 (0.63%)
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (0.44%)	1 (0.22%)	3 (0.38%)

表 1.5.2.2.7.2.3-1 欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0), 3 週ごと投与法の主要なデータセット又は総合安全性データセットで, ABI-007 による副作用発現率が $\geq 0.38\%$ の事象 (5)

System Organ Class	MedDRA PT 日本語訳	CA012-0 260 mg/m ² (N=229)	ABI-007 q3w (N=445) ¹	All Patients (N=789) ²
Psychiatric disorders	精神障害	10 (4%)	31 (7%)	61 (8%)
Insomnia	不眠症	9 (4%)	24 (5%)	39 (5%)
Depression	うつ病	0	4 (<1%)	10 (1%)
Anxiety	不安	2 (<1%)	4 (<1%)	9 (1%)
Restlessness	落ち着きのなさ	0	1 (0.22%)	4 (0.51%)
Vascular disorders	血管障害	17 (7%)	28 (6%)	57 (7%)
Flushing	潮紅	3 (1%)	7 (2%)	12 (2%)
Hot flushes	ほてり	0	3 (<1%)	10 (1%)
Hypertension	高血圧	6 (3%)	8 (2%)	10 (1%)
Lymphoedema	リンパ浮腫	2 (<1%)	2 (<1%)	8 (1%)
Hypotension	低血圧	2 (0.87%)	2 (0.45%)	7 (0.89%)
Peripheral coldness	末梢冷感	1 (0.44%)	1 (0.22%)	4 (0.51%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (0.44%)	1 (0.22%)	3 (0.38%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	4 (2%)	9 (2%)	28 (4%)
Dysuria	排尿困難	1 (0.44%)	2 (0.45%)	6 (0.76%)
Pollakiuria	頻尿	1 (0.44%)	1 (0.22%)	4 (0.51%)
Haematuria	血尿	0	0	3 (0.38%)
Nocturia	夜間頻尿	0	0	3 (0.38%)
Polyuria	多尿	0	3 (0.67%)	3 (0.38%)
Urinary incontinence	尿失禁	1 (0.44%)	1 (0.22%)	3 (0.38%)
Cardiac disorders	心臓障害	14 (6%)	17 (4%)	24 (3%)
Tachycardia	頻脈	5 (2%)	5 (1%)	8 (1%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	4 (2%)	9 (2%)	24 (3%)
Vertigo	回転性めまい	1 (<1%)	3 (<1%)	9 (1%)
Ear pain	耳痛	2 (0.87%)	2 (0.45%)	5 (0.63%)
Tinnitus	耳鳴	1 (0.44%)	2 (0.45%)	5 (0.63%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	7 (3%)	8 (2%)	15 (2%)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	0	0	5 (0.63%)
Hepatomegaly	肝腫大	1 (0.44%)	1 (0.22%)	4 (0.51%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	2 (<1%)	12 (2%)
Contusion	挫傷	0	0	4 (0.51%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	4 (2%)	7 (2%)	12 (2%)
Breast pain	乳房痛	1 (0.44%)	2 (0.45%)	4 (0.51%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1%)	3 (<1%)	11 (1%)
Metastatic pain	転移部痛	3 (1.31%)	3 (0.67%)	3 (0.38%)
Tumour necrosis	腫瘍壊死	0	0	3 (0.38%)
Immune system disorders	免疫系障害	3 (1%)	3 (<1%)	6 (<1%)

¹ 患者が、申請している点滴時間（30 分）と申請している投与頻度（3 週ごと）を用いる ABI-007 単剤療法を受け、完了している全試験

² 患者が、申請している点滴時間（30 分）を用いる ABI-007 単剤療法を受け、完了している全試験

³ 臨床検査値から明らかになった有害事象が、治験責任医師から報告のあった治療に関連する有害事象で器官別大分類の血液及びリンパ系障害（好中球減少症、貧血、白血球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症）及び臨床検査（白血球数減少、好中球数減少、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少）に分類される特定の事象に変更した。上記項目の発現率の算出における N は CA012-0 260 mg/m², ABI-007 q3w 及び All Patients で、それぞれ 226, 44, 及び 775 である。

Source Data 表 2.7.4.7-20, 表 2.7.4.7-21 より引用。

1.5.2.2.7.2.4 各データセット及び各試験間での類似性及び相違点，並びにそれらが安全性の評価結果に及ぼす影響

1.5.2.2.7.2.4.1 各データセットでの類似性及び相違点

総合安全性データセットにおける副作用発現率と欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)で認められた副作用発現率は以下に挙げたものを除いてほぼ同じであった。

貧血

貧血の発現率は総合安全性データセット(75.5%)に比べ欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)(46.5%)では低かった。しかし骨髄抑制に関する他の指標（白血球減少症，好中球減少症及び血小板減少症）の発現率は 2 つのデータセット間でほぼ同様であることから，貧血の発現率の差の原因は不明であるが，種々の患者集団における ABI-007 の骨髄抑制作用には大きな差はないと考えられた。

以上のデータから，総合安全性データセットには今回の申請した用法・用量と異なる投与法にて実施した試験が含まれるが，この総合安全性データセット(N=789)の ABI-007 の忍容性プロファイルは，今回の申請した用法用量を用いた欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0) (N=229 例) の忍容性プロファイルとほぼ同じあると考えられることから添付文書（案）の「その他の副作用」の成績として総合安全性データセット(N=789)の発現率を用いることは妥当と考えた。

1.5.2.2.7.2.4.2 欧米，中国及び日本における ABI-007 の安全性（副作用）の類似性及び相違点

2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象の副作用を参照

副作用発現率を比較する上で，血液学的副作用については臨床検査値に基づく評価を重視した。それ以外の事象に関する副作用については，治験責任医師評価によるものとした。

CA012-0 試験より，ABI-007 群において副作用発現率の高かったものは，脱毛症 90%(207/229)，末梢性感覚ニューロパシー 71%(163/229)，疲労 39%(89/229)，好中球減少症 80%(181/226)，白血球減少症 72%(162/226)，貧血 46%(105/226)，関節痛 32%(73/229)，筋痛 27%(61/229)，悪心 29%(67/229)及び下痢 25%(57/229)であった（表 2.7.4.2.1.1-7, 表 2.7.4.2.1.1-8, 表 2.7.4.2.1.1-9 参照）。

CA201 試験より，ABI-007 群において副作用発現率の高かったものは，脱毛症 76%(79/104)，末梢性感覚ニューロパシー 76%(79/104)，好中球減少症 93%(96/103)，白血球減少症 91%(94/103)，血小板減少症 21%(22/103)，貧血 84%(87/103)，筋痛 38%(40/104)，関節痛 22%(23/104)，悪心 23%(24/104)，発疹/皮膚剥脱 26%(27/104)及びそう痒症 21%(22/104)であった（表 2.7.4.2.1.1-10, 表 2.7.4.2.1.1-11, 表 2.7.4.2.1.1-12 参照）。

J-0100 試験より，ABI-007 において副作用発現率の高かったものは，好中球減少症，白血球減少症，末梢性感覚ニューロパシー及び脱毛症が 83.3%(10/12)，次いで筋痛が 75.0%(9/12)，リンパ球減少症 66.7%(8/12)，関節痛 58.3%(7/12)，単球減少症及び発疹が 50.0%(6/12)であった（表 2.7.4.2.1.1-13 参照）。

以上より，欧米，中国及び日本において，アジアでは骨髄毒性及び皮膚症状の副作用発現率が高く見られる傾向があるものの，発現している事象の多くはパクリタキセル由来の副作用

用であると捉えられると考えた。副作用のプロファイルに関しては、欧米、中国及び日本における地域間での発現率に違いはあるものの、副作用の種類及び程度を含めた毒性プロファイルは、運動失調及びその他肝障害において違いはあったものの、その他の項目において大きな違いはないと考えた。

1.5.2.2.7.3 死亡及びその他の重篤な有害事象

(1) 死亡例

2007年10月6日までに海外及び国内で実施された全臨床試験で報告された死亡件数は計125件であった。

そのうち副作用が15件、副作用以外が110件であった。

副作用と判断された死亡例の詳細はセクション2.7.4.2.1.3に記載し、副作用以外と判断された死亡例の詳細(CIOMS又はSAEレポート)は、5.3.8.1.2に添付した。

製造販売後に報告された死亡例については2.7.4.6.3に詳細を記載した。副作用以外と判断された死亡例の詳細(CIOMS又はSAEレポート)は、5.3.8.1.5に添付した。

報告された死亡例により当該臨床試験又は中核データセット(Company Core Data Sheet: CCDS)の変更は行われていない。

(2) その他の重篤な有害事象

1) 生命を脅かす重篤な有害事象

2007年10月6日までに海外及び国内で実施された全臨床試験で報告された「生命を脅かす」重篤な有害事象の件数は65件であった。そのうち副作用は43件であり、その詳細を2.7.4.2.1.4に記載し、症例の詳細(CIOMS又はSAEレポート)を5.3.8.1.3に添付した。

また、副作用以外22件の一覧については「表2.7.4.7-25」に記載した。

製造販売後に報告された「生命を脅かす」重篤な有害事象(副作用)は2.7.4.6.4に記載した。「生命を脅かす」重篤な有害事象(副作用)の詳細(CIOMS又はSAEレポート)は5.3.8.1.6に添付した。

2) 「死亡」及び「生命を脅かす」以外の重篤な有害事象

2007年10月6日までに海外及び国内で実施された全臨床試験で報告された副作用は457件であり、その一覧表を「表2.7.4.7-26」に記載した。

製造販売後に報告された「死亡」及び「生命を脅かす」以外の重篤な有害事象(副作用)の一覧を「表2.7.4.7-37」に記載した。

(3) 国内第I相試験における重篤な有害事象

重篤な有害事象の報告は3週ごと投与法(J-0100)では1件、毎週投与法(J-0101)では4件であった。重篤な有害事象の詳細については2.7.4.2.1.4に記載し、症例の詳細(CIOMS又はSAEレポート)を5.3.8.2.1に添付した。死亡及び生命を脅かす重篤な有害事象の報告はなかった。

過敏症については、まれに重篤な過敏症が発生する旨の注意喚起がなされ、脳神経麻痺に関しては米国の添付文書に追加された。

1.5.2.2.7.4 ABI-007 又はタキソールに見られる重大な副作用

本項においてはABI-007 又はタキソールに見られる重大な副作用について 789 例中の全副作用から集計し、重大な副作用の選定については類薬のタキソールの添付文書（2007 年 7 月改訂：13 版）の「重大な副作用」を参考として作成した。なお、本項で記載した重大な副作用についてはABI-007 の添付文書（案）の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起することとした。

重大な副作用集計表を 5.3.5.3.2 に添付した。

(1) 白血球減少等の骨髄抑制

現在までの ABI-007 が投与された総合安全性データセットの 789 例中に白血球減少 (Leukopenia, White blood cell count decreased) (72.3%), 好中球減少 (Neutropenia, Neutrophil count decreased) (72.5%), 貧血・ヘモグロビン減少 (Anaemia, Haemoglobin decreased) (75.5%), ヘマトクリット値減少 (Haematocrit decreased) (1.8%), 赤血球減少 (Red blood cell count decreased) (1.6%), 血小板減少 (Thrombocytopenia, Platelet count decreased) (14.6%), 汎血球減少 (Pancytopenia, myelosuppression) (0.3%), 発熱性好中球減少症 (Febrile neutropenia) (1.8%) が見られた。タキソールとの比較試験結果から ABI-007 の好中球減少症の発現頻度、忍容性はタキソールに劣るものではないと考えられることから、検査及び発現時の措置に関してタキソールと同様に ABI-007 の添付文書（案）に「末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。」と記載した。

(2) 末梢神経障害、麻痺

現在までの ABI-007 が投与された総合安全性データセットの 789 例中に末梢神経障害 (Neuropathy peripheral, Peripheral neuropathy, Neuropathy, Peripheral sensory neuropathy, polyneuropathy) (63.0%), 麻痺 (Peripheral motor neuropathy) (1.6%), 片麻痺 (Hemiparesis) (0.1%) が見られた。

タキソールでは末梢神経障害が発現した場合、投与中止後、数ヶ月間以内に改善することが知られている (Rowinsky EK, Chaudhry V, et al. 1993)。

ABI-007 において因果関係が疑われるグレード 3 の末梢性感覚ニューロパシーが発現した 24 例のうち、グレード 1 又は 2 まで軽快する期間の中央値は 22 日であった (図 2.7.4.2.1.1-6 参照)。

用量別の発現率は 175, 260 (欧米臨床第 III 相比較試験 (CA012-0) 及び 300 mg/m² の用量でそれぞれ 25.6% (11/43), 71.2% (163/229) 及び 66.7% (42/63) であり、用量依存性であった (表 2.7.4.2.1.7-6 参照)。更に、欧米臨床第 III 相比較試験 (CA012-0) では末梢性感覚ニューロパシーの重症度は累積投与量に相関して高くなる傾向が示唆された (図 2.7.4.2.1.1-5 参照)。

以上のことから考え、ABI-007 による末梢性感覚ニューロパシーの発現頻度と重症度は用量依存性であることから、観察を十分行い、投与量の減量や休薬期間の延長等により個々の患者に応じて対応を講じるよう注意喚起を行うこととした。

不全麻痺は、現在までの ABI-007 が投与された総合安全性データセットの 789 例中に認められていないが、タキソールの添付文書に記載があることから、本剤においても潜在的なリスクと考え、「重大な副作用」の項に記載することとした。

(3) ショック、アナフィラキシー様症状

現在までの ABI-007 が投与された総合安全性データセットの 789 例中にアナフィラキシー様症状 (Drug hypersensitivity, Hypersensitivity) が 4 例(0.5%)に認められた。

ABI-007 に対する過敏症が発現した場合には、同剤の投与を中止して適切な処置を行うこととした。

(4) 間質性肺炎，肺線維症

現在までの ABI-007 が投与された総合安全性データセットの 789 例中に間質性肺炎 (pneumonitis) (0.1%)が見られたこと、また、製造販売後に 1 例報告されたことから「重大な副作用」の項に記載することとした。

肺線維症については、現在までの ABI-007 が投与された総合安全性データセットの 789 例中に認められていないが、タキソールの添付文書に記載があることから本剤においても「重大な副作用」の項に記載することとした。

間質性肺炎については承認後の特定使用成績調査にて長期の観察を行い、発現傾向に関するデータを収集する。

(5) 急性呼吸窮迫症候群

現在までの ABI-007 が投与された総合安全性データセットの 789 例中に認められていない。発現の機作は明らかではないが、タキソールの添付文書に記載があることから、本剤においても潜在的なリスクと考え、「重大な副作用」の項に記載することとした。

(6) 心筋梗塞，うっ血性心不全，心伝導障害，肺塞栓，血栓性静脈炎，脳卒中，肺水腫

現在までの ABI-007 が投与された総合安全性データセットの 789 例中にうっ血性心不全 (Cardiac failure congestive, Left ventricular failure) (0.3%), 心伝導障害(bundle branch block,) (0.3%), 肺塞栓(Pulmonary embolism) (0.3%), 脳卒中(Ischemic stroke) (0.1%), 肺水腫 (Pulmonary oedema) (0.1%)が見られたことから「重大な副作用」の項に記載することとした。心筋梗塞，血栓性静脈炎については、現在までの ABI-007 が投与された総合安全性データセットの 789 例中に認められていないが、タキソールの添付文書に記載があること及びこれら事象の重篤性から、本剤の潜在的リスクと捉えて「重大な副作用」の項に記載することとした。

(7) 難聴，耳鳴

現在までの ABI-007 が投与された総合安全性データセットの 789 例中に難聴(Deafness) (0.1%), 耳鳴(Tinnitus) (0.6%)が見られたことから「重大な副作用」の項に記載することとした。

(8) 消化管壊死，腸管穿孔，消化管出血，消化管潰瘍

現在までの ABI-007 が投与された総合安全性データセットの 789 例中に消化管出血 (rectal haemorrhage, Blood in stool) (0.6%)が見られたことから「重大な副作用」の項に記載することとした。消化管壊死，腸管穿孔，消化管潰瘍については、現在までの ABI-007 が投与された総合安全性データセットの 789 例中に認められていないが、本剤においても発現し得ると考え、「重大な副作用」の項に記載することとした。

(9) 重篤な腸炎

現在までの ABI-007 が投与された総合安全性データセットの 789 例中に偽膜性大腸炎 (Clostridium colitis) (0.3%)が見られたことから「重大な副作用」の項に記載することとした。出血性大腸炎，虚血性大腸炎については、現在までの ABI-007 が投与された総合安全性デ

ータセットの 789 例中に認められていないが、タキソールの添付文書に記載があることから本剤においても潜在的リスクと考え「重大な副作用」の項に記載することとした

(10) 腸管閉塞, 腸管麻痺

現在までの ABI-007 が投与された総合安全性データセットの 789 例中に認められていないが、タキソールの添付文書に記載があることから本剤においても潜在的リスクと考え「重大な副作用」の項に記載することとした。

(11) 肝機能障害, 黄疸

現在までの ABI-007 が投与された総合安全性データセットの 789 例中に肝機能障害 (Hepatic disorder, Hepatotoxicity) (0.3%), 黄疸 (Jaundice, Blood bilirubin increased, Hyperbilirubinaemia) (1.1%) が見られたことから「重大な副作用」の項に記載することとした。

(12) 膵炎

現在までの ABI-007 が投与された総合安全性データセットの 789 例中に認められていないが、タキソールの添付文書に記載があることから本剤においても潜在的リスクと考え「重大な副作用」の項に記載することとした。

(13) 急性腎不全

現在までの ABI-007 が投与された総合安全性データセットの 789 例中に急性腎不全 (Renal failure acute) (0.1%) が見られたことから「重大な副作用」の項に記載することとした。

(14) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群), 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)

現在までの ABI-007 が投与された総合安全性データセットの 789 例中に認められていないが、タキソールの添付文書に記載があること及びこれら事象の重篤性から、本剤の潜在的リスクと捉えて本剤においても「重大な副作用」の項に記載することとした。

(15) 播種性血管内凝固症候群(DIC)

現在までの ABI-007 が投与された総合安全性データセットの 789 例中に認められていないが、タキソールの添付文書に記載があること及びこれら事象の重篤性から、本剤の潜在的リスクと捉えて本剤においても「重大な副作用」の項に記載することとした。

(16) 脳神経麻痺

脳神経麻痺の症例一覧を表 1.5.2.2.7.4-1 に示した。

ABI-007 投与の総合安全性データセット(N=789)に組み込んだ患者のうち、治療に関連する顔面神経麻痺(Facial palsy, Trigeminal neuralgia) (0.3%)が見られた。2008 年 9 月時点での海外での製造販売後及び総合安全性データセット(N=789)以外の試験からの情報を含め、29 例集積されたこと、また治療が中止された症例も報告されていることを考慮し、添付文書(案)の「重大な副作用」の項に記載することとした。ABI-007 の申請用法である点滴静注投与における脳神経麻痺との関連性については、ABI-007 の関与は考えられるものの、多様な交絡因子が存在し特徴的な傾向を考察するための十分な情報が得られておらず、現時点では明確な見解が得られていない。脳神経麻痺については承認後の特定使用成績調査にて長期の観察を行い、発現傾向に関するデータを収集する。

表 1.5.2.2.7.4-1 脳神経麻痺の症例一覧 (1)

	管理番号 入手先 管理番号 (情報源)	性別 年齢	原疾患の MedDRA PT名称	既往歴又は 合併症の MedDRA PT名称	投与 経路	1回 投与 量	投与状況 (累積 投与量)	投与 処置	記載 有害事象名 (MedDRA PT名称)	有害 事象 発現 日数	転帰 区分	改善 までの 日数 ¹⁾	医師 重篤 性 ²⁾	医師 因果 関係 ³⁾	企業因果関係 判断理由	備考
1	AB050112 ABPAL-05-0276 (自発報告)	女 67歳	転移性 乳癌	(合)小結節, 甲状腺新生物, 骨転移	DR	100 mg/m ²	6 doses	中止	両側声帯麻痺 (声帯麻痺)	29	-	-	C	6	他のタキサン製剤 と同様に本剤で末 梢神経障害が報告 されていることから 可能性が考えられ る	報告者:看護 師 CTスキャン: 頸部・甲状腺 結節は以前と 比較し変化なし
2	AB050133 INT16-05-0123 (INT)	男 62歳	中咽頭癌, 病期不明	(既)前立腺 摘除 (合)高血圧, 高脂血症, 崩壊ヘルニア	IA	230 mg/m ²	3 cycles (1440mg)	継続	左顔面神経麻痺 (第7脳神経麻痺)	-	回復	50	F	5	投与経路(内頸動脈 内投与)より関連が 考えられる	頭頸部癌を対 象とした動脈 内投与試験
3	AB050134 INT16-05-0124 (INT)	男 68歳	中咽頭癌, 病期不明	(既)筋形成 (合)肝障害,血 小板減少症, 心筋虚血,僧帽 弁疾患,貧血	IA	230 mg/m ²	4 cycles (960mg)	継続	左顔面神経麻痺 (顔面不全麻痺)	-	回復	90	F	6	投与経路(内頸動脈 内投与)より関連が 考えられる	頭頸部癌を対 象とした動脈 内投与試験
4	AB050135 INT16-05-0258 (INT)	女 64歳	中咽頭癌, 病期不明	(合)糖尿病	IA	230 mg/m ²	2 doses (849mg)	中止	左顔面神経麻痺 (顔面不全麻痺)	-	回復	363	F	4	投与経路(外頸動脈 内投与)より関連が 考えられる	頭頸部癌を対 象とした動脈 内投与試験
5	AB050136 INT16-05-0259 (INT)	男 60歳	中咽頭癌, 病期不明	(合)高血圧	IA	192 mg/m ²	2 doses (820mg)	中止	左顔面神経麻痺 (顔面不全麻痺)	-	回復	200	E	4	投与経路(外頸動脈 内投与)より関連が 考えられる	頭頸部癌を対 象とした動脈 内投与試験
6	AB050137 INT16-05-0255 (INT)	女 61歳	中咽頭癌, 病期不明		IA	180 mg/m ²	3 doses (1000mg)	継続	顔面神経麻痺 (顔面不全麻痺)	-	回復	約 220	C	4	投与経路(外頸動脈 内投与)より関連が 考えられる	頭頸部癌を対 象とした動脈 内投与試験
7	AB050140 INT16-05-0252 (INT)	- -	中咽頭癌, 病期不明		IA	-	投与 状況 不明	継続	左顔面神経麻痺 (顔面不全麻痺)	-	未回 復	-	Y	4	投与経路(外頸動脈 内投与)より関連が 考えられる	頭頸部癌を対 象とした動脈 内投与試験
8	AB050268 CA013-05-0020 (CA013)	女 55歳	転移性 乳癌	(既)気管支炎, 高周波アブレ ーション,乳房 切除 (合)季節性ア レルギー, 駆出率減少, 高血圧,消化不 良,脱毛症,発 声障害,閉経後 ,末梢性ニュー ロパチー,疼痛	DR	100 mg/m ²	Weekly	中止	両側性ベル麻痺 (顔面神経麻痺)	194	未回 復	-	F	3	他の要因が考えら れるが,他のタキサ ン製剤と同様に本 剤で末梢神経障害 が報告されている ことから,本剤との 関連性は否定でき ないとする報告医 の意見を尊重する.	頭部MRI(発 現より1ヶ月 後):膝神経 節から顔面神 経の下行部に わたる両顔面 神経及び右顔 面神経の迷路 部で高信号を 認める.
9	AB060121 ABILS-06-0013 (自発報告)	女 63歳	転移性 乳癌		DR	440 mg	11 doses (4840mg)	中止	ベル麻痺 (顔面神経麻痺) 末梢性ニュー ロパチー (末梢性ニュー ロパチー) 味覚低下 (味覚減退)	232 183 183	死亡 軽快 -	- - -	A, C N N	1 1 1	関係なしと報告さ れているが,他の要 因は特定できず,他 のタキサン製剤と 同様に本剤で末梢 神経障害が報告さ れていることから 可能性が考えられ る	報告者:看護 師
10	AB060123 ABILP-06-0225 (自発報告)	女 63歳	転移性 乳癌	(合)胃腸管転 移,骨転移,糖 尿病,末梢性ニ ューロパチー	DR	220 mg/m ²	8 doses (3200mg)	中止	ベル麻痺 (顔面神経麻痺) 末梢性ニュー ロパチー悪化 (末梢性ニュー ロパチー)	156 -	軽快 軽快	72 -	C N	6 6	合併症或いはヘル ペスウイルス感染 による可能性も考 えられるが,他のタ キサン製剤と同様 に本剤で末梢神経 障害が報告されて いることから本剤 による可能性も考 えられる	口唇単純ヘル ペスを併発, 糖尿病合併

1) 「回復, 軽快, 回復したが後遺症あり」のいずれかの転帰区分を示す.

2) A: 死亡, B: 生命を脅かす, C: 障害, E: 入院/入院延長, F: その他, G: 先天異常, Y: 重篤(詳細不明), N: 非重篤

3) 1: 関係なし, 2: 多分関係なし, 3: 可能性あり, 4: 多分関係あり, 5: 関係あり, 6: 否定できない, 7: 不明・未記載

The global pharmacovigilance database での検索条件: MedDRA HLGT - Cranial nerve disorders(excl neoplasms), 及び Bell's palsy, Palsy, Palsies, Facial, Paralysis, Paresis, Cranial, Nerve を含む LLT

表 1.5.2.2.7.4-1 脳神経麻痺の症例一覧 (2)

	管理番号 入手先 管理番号 (情報源)	性別 年齢	原疾患の MedDRA PT名称	既往歴又は 合併症の MedDRA PT名称	投与 経路	1回 投与量	投与状況 (累積 投与量)	投与 処置	記載 有害事象名 (MedDRA PT名称)	有害 事象 発現 日数	転帰 区分	改善 までの 日数 ¹⁾	医師 重篤 性 ²⁾	医師 因果 関係 ³⁾	企業因果関係 判断理由	備考
11	AB060131 ABILP-06-0256 (自発報告)	女 62歳	乳癌		DR	430 mg	17 doses 目に発現 (7740mg)	継続	ベル麻痺 (顔面神経麻痺)	351	未回 復	--	C	7	ウイルス感染の可 能性も考えられるが、 本剤との関連性も否 定できない	報告者：看護 師 発症後抗ウイル ス剤にて改善 傾向を認める 本剤継続後悪 化情報なし
12	AB060138 ABARR-06-0319 (自発報告)	女 43歳	乳癌第4期	(合)肝転移、骨 転移、中枢神経 系転移、肺転移	DR	260 mg/m ²	15 doses 目に発現 (7050mg)	中止	両側性ベル麻 痺-第7神経麻痺 (顔面神経麻痺) 末梢性ニュー ロパシー (末梢性ニュー ロパシー)	約 310 約 310	軽快 軽快	-- --	C C	6 6	他のタキサン製剤と 同様に本剤で末梢神 経障害が報告されて いることから可能性 が考えられる	
13	AB060141 CA025-06-0322 (CA025)	女 51歳	転移性 乳癌	(既)経妊婦、乳 房切除 (合)胸壁転移、 骨転移、硝子体 剥離、脊椎転移 、末梢性ニュー ロパシー	DR	150 mg	Weekly	継続	顔面神経障害 (顔面神経障害)	292	回復 したが後 遺症あり	17	F	3	入手情報の評価に基 づき本剤との因果関 係を否定できない	医 師 意 見： Vinorelbine と の関連性が考 えられる
14	AB060161 ABX06-06-0318 (ABX006)	女 51歳	転移性 乳癌		DR	263 mg	Weekly (5263mg)	継続	両側性第7、5脳 神経麻痺 (多発性脳神経 麻痺) 末梢性ニュー ロパシー (末梢性ニュー ロパシー)	257 約 130	未回 復 未回 復	-- --	E E	1 7	他のタキサン製剤と 同様に本剤で末梢神 経障害が報告されて いることから可能性 が考えられる	研究者主導試 験からの報告 脳CT:転移病 変なし 報告医は関係 なしと報告し ている。
15	AB060172 ABMIT-06-0387 (自発報告)	女 53歳	転移性 乳癌		DR	367 mg/m ² (260 mg)	15 cycles 目に発現 (5505mg)	中止	左側ベル麻痺 (顔面神経麻痺)	約 430	回復	--	F	6	他の要因は特定でき ず、他のタキサン製 剤と同様に本剤で末 梢神経障害が報告さ れていることから可 能性が考えられる	
16	AB060185 ABNCR-06-0413 (自発報告)	女 --	転移性 乳癌		DR	--	投与量 不明	継続	両側ベル麻痺 (顔面神経麻痺) 第X及び第XI脳 神経作用 (多発性脳神経 麻痺)	約 460 約 460	未回 復 未回 復	-- --	F F	7 7	多様な要因が考えら れる。第7神経以外 の神経障害の報告は まれであるが、本剤 又は前治療による神 経障害の影響は否定 できない	前治療による ニューロパシーを継続して いた
17	AB060218 ABAZG-06-0515 (自発報告)	女 55歳	乳癌第4期		DR	260 mg/m ²	14 cycles	中止	顔面神経麻痺 (顔面神経麻痺)	191	未回 復	--	C	7	他のタキサン製剤と 同様に本剤で末梢神 経障害が報告されて いることから可能性 が考えられる	MRI:脳転移、 脳卒中否定

1) 「回復、軽快、回復したが後遺症あり」のいずれかの転帰区分を示す。

2) A：死亡、B：生命を脅かす、C：障害、E：入院/入院延長、F：その他、G：先天異常、Y：重篤(詳細不明)、N：非重篤

3) 1：関係なし、2：多分関係なし、3：可能性あり、4：多分関係あり、5：関係あり、6：否定できない、7：不明・未記載

The global pharmacovigilance database での検索条件：MedDRA HLGT - Cranial nerve disorders(excl neoplasms)、及び Bell's palsy, Palsy, Palsies, Facial, Paralysis, Paresis, Cranial, Nerve を含む LLT

表 1.5.2.2.7.4-1 脳神経麻痺の症例一覧 (3)

	管理番号 入手先 管理番号 (情報源)	性別 年齢	原疾患の MedDRA PT名称	既往歴又は 合併症の MedDRA PT名称	投与 経路	1回 投与量	投与状況 (累積 投与量)	投与 処置	記載 有害事象名 (MedDRA PT名称)	有害 事象 発現 日数	転帰 区分	改善 まで の 日数 ¹⁾	医師 重篤 性 ²⁾	医師 因果 関係 ³⁾	企業因果関係 判断理由	備考
18	AB070137 ABNYL-07-0527 (自発報告)	女 --	転移性 乳癌		DR	100 mg/m ²	48 doses 目に発現 Day 8,14/ 3週	中止	顔面神経麻痺 (顔面神経麻痺)	590	未回 復	--	C	6	他のタキサン製剤と 同様に本剤で末梢神 経障害が報告されて いることから可能性 が考えられる	報告者：看護 師
19	AB080133 ABCAS-08-0093 (自発報告)	女 59歳	転移性 乳癌	(合)1型糖尿病 , 高血圧, 疼痛	DR	85 mg/m ²	Weekly (3/4wk) (3400mg)	継続	ベル麻痺 (顔面神経麻痺)	196	軽快	--	N	6	他のタキサン製剤と 同様に本剤で末梢神 経障害が報告されて いることから可能性 が考えられる	糖尿病合併 脳脊髄液の細 胞病理学報告 ：悪性細胞認 めず
20	AB080137 ABRIP-07-0792 (自発報告)	女 --	不明		DR	--	投与状況 不明	不明	垂れ目 (顔面神経麻痺)	--	--	--	N	6	詳細不明で判断し難 いが、他のタキサン 製剤と同様に本剤で 末梢神経障害が報告 されていることから 可能性が考えられる	本事象発症後 本剤を中止し たとする情報 はない
21	AB080138 ABWVP-05-0426 (自発報告)	女 63歳	転移性 乳癌	(合)一過性脳虚 血発作,末梢性 ニューロパチ ー	DR	500mg	(3000mg)	継続	口の感覚鈍麻 (口の感覚鈍麻)	130	未回 復	--	N	6	他のタキサン製剤と 同様に本剤で末梢神 経障害が報告されて いることから可能性 が考えられる	
									ニューロパシー 悪化 (末梢性ニュー ロパチー)	130	未回 復	--	N	6		
									重度の疼痛 (疼痛)	130	未回 復	--	N	6		
22	AB080185 130-249-YHC (CA012)	女 44歳	転移性 乳癌	(既)顔面神経麻 痺 (合)甲状腺癌, 甲状腺嚢腫,卵 巣嚢胞	DR	260 mg/m ²	(2000mg)	継続	ベル麻痺 (顔面神経麻痺)	305	未回 復	--	N	1	他のタキサン製剤と 同様に本剤で末梢神 経障害が報告されて いることから可能性 が考えられる。しか し、左顔面神経麻痺 の既往歴があるこ とから関連性を確定 することは困難である	医師は関係な しと判断して いる。

1) 「回復、軽快、回復したが後遺症あり」のいずれかの転帰区分を示す。

2) A：死亡, B：生命を脅かす, C：障害, E：入院/入院延長, F：その他, G：先天異常, Y：重篤(詳細不明), N：非重篤

3) 1：関係なし, 2：多分関係なし, 3：可能性あり, 4：多分関係あり, 5：関係あり, 6：否定できない, 7：不明・未記載

The global pharmacovigilance database での検索条件：MedDRA HLGT - Cranial nerve disorders(excl neoplasms), 及び Bell's palsy, Palsy, Palsies, Facial, Paralysis, Paresis, Cranial, Nerve を含む LLT

表 1.5.2.2.7.4-1 脳神経麻痺の症例一覧 (4)

	管理番号 入手先 管理番号 (情報源)	性別 年齢	原疾患の MedDRA PT名称	既往歴又は 合併症の MedDRA PT名称	投与 経路	1回 投与量	投与状況 (累積 投与量)	投与 処置	記載 有害事象名 (MedDRA PT名称)	有害 事象 発現 日数	転帰 区分	改善 までの 日数 ¹⁾	医師 重篤 性 ²⁾	医師 因果 関係 ³⁾	企業因果関係 判断理由	備考
23	AB080189 CA024-353-0243 (CA024)	女 56歳	転移性 乳癌	(既)子宮外妊娠 (合)甲状腺腫、 乳腺線維腺腫、 末梢性感覚ニューロパチー、 慢性胆嚢炎	DR	276mg	(6624mg)	継続	右顔面麻痺 (顔面神経麻痺)	211	未回復	--	N	1	他のタキサン製剤と同様に本剤で末梢神経障害が報告されていることから可能性はあるが、本症例については本剤投与翌日の急性的な発現であり関係なしとする医師意見に同意する	医師は関係なしと判断している。
24	AB080190 CA005-001-014 (CA005)	女 50歳	悪性新生物		DR	250mg	(1500mg)	継続	左顔面麻痺 (顔面神経麻痺)	52	回復	0	N	7	他のタキサン製剤と同様に本剤で末梢神経障害が報告されていることから可能性が考えられる	
25	AB080191 CA014-196-615 (CA014)	男 69歳	転移性悪性黒色腫	(合)高血圧、高脂血症、低カリウム血症、洞性徐脈	DR	276-285mg	(2262mg)	継続	右顔面脱力 (顔面不全麻痺)	約40	未回復	--	N	1	他のタキサン製剤と同様に本剤で末梢神経障害が報告されていることから可能性はあるが、本剤との関連性を判断するのに十分な情報は得られておらず判断困難である。また片側顔面麻痺の発症と関連性が考えられる小発作という重要な交絡因子が存在する	医師は関係なしと判断している。 小発作との関連性が考えられる
26	AB080192 CA015-190-407 (CA015)	男 81歳	肺非小細胞癌	(既)脳血管発作 (合)咳嗽、関節炎、呼吸困難、高血圧、耳鳴、聴力低下、頭痛、疲労、貧血	DR	210-268mg	(2622mg)	継続	ベル麻痺 (顔面神経麻痺)	110	未回復	--	N	1	他のタキサン製剤と同様に本剤で末梢神経障害が報告されていることから可能性が考えられる	医師は関係なしと判断している。
27	AB090366 158-0136 (CA023)	--	転移性 乳癌	--	DR	--	--	継続	ベル麻痺 (顔面神経麻痺)	435	--	--	N	1	--	医師は関係なしと判断している。
28	AB090060 CA023-09-0066 (CA023)	女 67歳	転移性 乳癌	貧血、胆石症、アレルギー性鼻炎、末梢性ニューロパチー、膈ヘルニア	DR	494mg	--	継続	脳ニューロパチー (脳ニューロパチー)	327	回復	18	C	3	可能性が考えられる	
29	AB090367 452-0065 (CA040)	--	膵癌	--	DR	--	--	継続	顔のしびれ (感覚鈍麻)	101	--	--	N	1	--	医師は関係なしと判断している。

1) 「回復、軽快、回復したが後遺症あり」のいずれかの転帰区分を示す。

2) A：死亡、B：生命を脅かす、C：障害、E：入院/入院延長、F：その他、G：先天異常、Y：重篤(詳細不明)、N：非重篤

3) 1：関係なし、2：多分関係なし、3：可能性あり、4：多分関係あり、5：関係あり、6：否定できない、7：不明・未記載

The global pharmacovigilance database での検索条件：MedDRA HLGT - Cranial nerve disorders(excl neoplasms)、及び Bell's palsy, Palsy, Palsies, Facial, Paralysis, Paresis, Cranial, Nerve を含む LLT

Source Data:脳神経麻痺症例の CIOMS 5.3.8.3.1 より引用

1.5.2.2.7.5 ABI-007に見られるその他の副作用

添付文書（案）の「その他の副作用」の項に記載する副作用としては、2.5.5.4.3の章に記載して総合安全性データセットでABI-007による副作用であることが疑われ、発現率が $\geq 0.38\%$ であった全事象並びに注射部位反応について記載することとした。

ただし、発現率が $\geq 0.38\%$ であっても重大な副作用に集計した副作用項目は除いた。

表 1.5.2.2.7.2.3-1 の副作用を医学的に類似した事象ごとにグループ化し、各発現件数を合算し、グループごとの発現頻度を算出したものを表 1.5.2.2.7.5-1 に示した。

なお、副作用用語については一般的な添付文書に用いられる用語とした。

添付文書（案）の「その他の副作用」の項に記載する表の作成に当たっては、5%未満、5%～20%未満、20%以上の3つに分類して集計した表を記載した。

表 1.5.2.2.7.5-1 その他の副作用

種類 \ 頻度	20%以上	5～20%未満	5%未満
皮膚および皮下組織障害	脱毛（症）	爪の異常、発疹、そう痒症	蕁麻疹、色素沈着、多汗症、尋常性白斑、皮膚乾燥、皮膚疼痛、顔面腫脹、光線過敏症
神経系障害	感覚異常	味覚異常、めまい、頭痛	ジスキネジー、振戦、嗜眠、失神、運動失調、反射消失、神経痛
全身障害および投与局所様態	倦怠感、無力症	浮腫、発熱、疼痛	胸痛、インフルエンザ様症候群、腫脹、歩行異常、悪寒、注射部位反応
胃腸障害	口内炎、下痢、悪心	便秘、腹痛、嘔吐	歯肉痛、胃食道逆流性疾患、食道炎、嚥下障害、消化不良、腹部膨満（感）、舌痛、口内乾燥
血液およびリンパ系障害	リンパ球減少		
筋骨格系および結合組織障害	関節痛、筋肉痛	四肢痛	背部痛、胸壁痛、筋痙攣、骨痛
代謝および栄養障害		食欲不振	脱水（症）、低カルシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、多飲症、高血糖、低血糖
臨床検査			ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、 γ -GTP上昇、Al-P上昇、LDH上昇、クレアチニン上昇、血中リン上昇、体重減少、体重増加
呼吸器、胸郭および縦隔障害			喘鳴、胸水、咳嗽、呼吸困難、嗄声、咽喉頭痛、鼻炎、鼻出血
眼障害		視力異常	結膜炎、眼痛、眼乾燥、流涙
精神障害			不安、不眠症、うつ病
血管障害			低血圧、起立性低血圧、潮紅、高血圧、末梢冷感
腎および尿路障害			血尿、頻尿、多尿、排尿困難、尿失禁
心臓障害			頻脈
耳および迷路障害			耳痛
肝胆道系障害			肝腫大
傷害、中毒および処置合併症			挫傷
生殖系および乳房障害			乳房痛

注射部位反応については、現在までのABI-007が投与された総合安全性データセットの789例中4例に見られ、その発現率は0.5%であった

程度については3例が軽度で、1例が中等度であった。重篤例はなく、4例（内訳：注射部位反応、注射部位疼痛、注射部位灼熱感）とも症状は消失した。

タキソールでは、これまでに血管外漏出部位に生じた皮膚反応が薬剤を別の部位に投与したのち再発するというrecall現象が報告されており(du Bois A, et al. 1996; Meehan JL, et al. 1994; Shapiro J, et al. 1994)、タキソールでは添付文書に記載されている。

ABI-007 による治療に関連する recall 現象の報告は総合安全性データセットに報告されていない。しかし、製造販売後に ABI-007 による recall 現象(MedDRA PT)が 2 例報告されている。この 2 例はいずれも、「Radiation recall 現象」であった (5.3.8.3.2 参照)。

Radiation recall 現象については、タキソールの添付文書に記載があること及び本剤の潜在的风险と捉えて本剤においても「使用上の注意のその他の注意」の項に記載することとした。

1.5.2.2.7.6 安全性評価のまとめ

ABI-007 の安全性評価は国内及び海外臨床試験から得られた安全性の成績を用いて検討した。

(1) 海外臨床試験から得られた ABI-007 の有害事象について

乳癌において ABI-007 投与により認められた主な有害事象は貧血、脱毛、好中球減少症、白血球減少症、末梢性感覚ニューロパシー、リンパ球減少症、悪心、疲労、下痢、筋痛、関節痛であった。

好中球減少症は用量制限毒性であり用量依存的であった。ABI-007 の繰り返し投与における好中球減少症に対する影響について検討した結果、本剤の 3 週ごと投与法においてほとんどの症例が休薬期間において回復を確認でき、各試験における継続性への影響は低いことから、本剤の 3 週ごと投与法での安全性が確認できたと考えた(表 2.7.4.2.1.1-18, 表 2.7.4.2.1.1-19 参照)。

末梢性感覚ニューロパシーの重症度については、パクリタキセルの累積投与量に相関し重度化する傾向が認められると考えた。そのため、本剤を繰り返し投与する場合には観察を十分に行い、投与量の減量や休薬期間の延長等により個々の患者に応じて対応を講じるよう注意喚起が必要であると考えた。

眼障害(角膜炎、霧視)が臨床第 I/II 相試験(DM97-123)でみられ、投与量と関連していると考えられた。発現した症例は 300 又は 350 mg/m² の投与を受けた症例であった。

その他の有害事象については用量との関連は認められなかった。

間質性肺炎が治験中に 1 例、製造販売後に 1 例報告され、顔面神経麻痺を含む重篤な脳神経麻痺が製造販売後に 8 例報告された。

脳神経麻痺以外の有害事象においては投与中止後適切な処置等を行うことで回復することが確認された。

また、過敏症予防のための前投薬は行わなかったが重度の過敏症は見られなかった[(1/229) グレード 2](2.7.4.2.1.7 参照)ことから、過敏症を予防するための前投薬(例えば、デキサメタゾン、ジフェンヒドラミン、ファモチジン等)は特に必要がないと考えた。

(2) ABI-007 とタキソールの有害事象発現率の比較について

1) CA012-0 試験における ABI-007 とタキソールの有害事象発現率の比較

(表 2.7.4.2.1.1-2, 表 2.7.4.2.1.1-5, 表 2.7.4.2.1.1-6, 表 2.7.4.2.1.1-9 参照)

ABI-007 群とタキソール群で有意に群間差が見られた片群 10%以上の有害事象は、以下のとおりであった。

- ・ABI-007 群が高い発現率であった事象
末梢性感覚ニューロパシー、悪心、嘔吐、下痢
- ・タキソール群が高い発現率であった事象

好中球減少症（臨床検査値評価），白血球減少症（臨床検査値評価），潮紅

- 2) 中国第 II 相試験(CA201)における ABI-007 とタキソールの有害事象発現率の比較（表 2.7.4.2.1.1-3, 表 2.7.4.2.1.1-10, 表 2.7.4.2.1.1-11, 表 2.7.4.2.1.1-12 参照）.

ABI-007 群とタキソール群で有意に群間差が見られた片群 10%以上の有害事象は，以下のとおりであった.

- ・ ABI-007 群が高い発現率であった事象

好中球減少症（臨床検査値評価），白血球減少症（臨床検査値評価），発疹/皮膚剥脱，そう痒症

- ・ タキソール群が高い発現率であった事象

該当なし

- 3) 試験間（CA012-0 試験及び CA201 試験）における有害事象発現傾向の差異.

CA012-0 試験では ABI-007 群における発現率が高い事象として悪心，嘔吐，下痢及び末梢性感覚ニューロパシーであり，タキソール群における発現率が高い事象として好中球減少症（臨床検査値評価），白血球減少症（臨床検査値評価）及び潮紅であった．また，CA201 試験では ABI-007 群における発現率が高い事象として好中球減少症（臨床検査値評価），白血球減少症（臨床検査値評価），発疹/皮膚剥脱及びそう痒症であり，消化器症状には差が見られなかった.

発現傾向に差が認められた事象のうち好中球減少症及び白血球減少症については，CA012-0 試験と CA201 試験で血液学的検査における検査タイミングの違いにより傾向差が生じた可能性が示唆された．末梢性感覚ニューロパシーについては，試験間における自他覚所見の収集方法についての大きな違いがないことから，傾向差の原因は不明であった．その他の消化器症状及び皮膚症状における傾向差の原因も不明であった.

なお，血液学的毒性を検討するうえでは臨床検査値に基づく評価の方がより明確な発現率の数値を示していると考え，試験間比較を検討する際には臨床検査値評価を用いて考察した.

(3) 欧米，中国及び日本における有害事象発現傾向の差異

日本における有害事象発現傾向について，少数例ではあるが主なものとして，好中球減少症，白血球減少症，脱毛症，末梢性感覚ニューロパシー，筋痛，リンパ球減少症，関節痛，発疹，無力症，低ナトリウム血症及び単球減少症であった．この結果は欧米及び中国における発現傾向と大きな違いはないと考えた．好中球減少症，白血球減少症，脱毛症，末梢性感覚ニューロパシー，筋痛，関節痛及び無力症については，欧米及び中国における試験結果から予想できる有害事象と考えられるが，欧米試験に比べて中国試験において高い傾向であった発疹については，今後も継続的な観察が必要であると考えた．なお，低ナトリウム血症については，有害事象としては 50.0%の発現率であったが，副作用としては 8.3%の発現率であり，薬剤との関連性は低いものと判断できるため，特に治療上の問題となる事象ではないと考えた.

(4) 特定のグループにおける使用

高齢者（65 歳以上），肝障害患者（軽度の障害），腎障害患者（軽度の障害）での集団においても安全性上特別な懸念は認められなかった.

また，タキソールで注意喚起を行っている「自動車の運転等危険を伴う機械の操作への影響」に関しては，ABI-007 については前投薬がないこと，無水エタノールを含有していないことを考慮すると重大な影響を及ぼすことは少ないと考えられた.

以上のことから、臨床上問題となる重要な有害事象の発現頻度及び治療の継続性（中止，減量）を考慮した ABI-007 の安全性はタキソールに比べて劣らないと考えられた。

これら外国人のデータを日本人に外挿して安全に使用することは可能と考えるが，日本人に特有な潜在的リスクや副作用発現に関する詳細な違いは十分に検討されていない．日本人における ABI-007 の使用をより安全なものにするために安全性データを承認後の使用成績調査にて収集する．脳神経麻痺，間質性肺炎等の ABI-007 でまだ十分に明確になっていないリスクに対しては，神経障害と共に特定使用成績調査で長期の観察を行い，臨床使用に対する影響を明確した上で，必要に応じて安全対策を講じる．

1.5.2.3 開発の経緯図

開発の経緯図を図 1.5.2.3-1 に示した．

試験番号 CTD 番号	試験 略名	年
3.2.S, 3.2.P	原薬及び製剤に関する試験	
4.2.1	薬理試験	
4.2.2	薬物動態試験	
4.2.3	毒性試験	
5.3.1	生物薬剤学試験	
5.3.3	臨床薬物動態 (PK) 試験	
CA012-0 5.3.5.1.1~5	欧米第 III 相試験 (3 週ごと投与)	
CA201 5.3.5.1.6	中国第 II 相試験 (3 週ごと投与)	
CA002-OLD 5.3.5.2.1	欧米第 II 相試験 (3 週ごと投与)	
CA002-0 5.3.5.2.2	欧米第 II 相試験 (3 週ごと投与)	
DM-97-123 5.3.5.2.3	欧米第 I/II 相試験 (3 週ごと投与)	
CA008 5.3.5.2.4	欧米第 I 相試験 (3 週ごと投与)	
CA018 5.3.5.2.5	欧米第 II 相試験 (3 週ごと投与)	
CA101 5.3.5.2.6	中国第 II 相試験 (3 週ごと投与)	
J-0100 5.3.5.2.7	国内第 I 相試験 (3 週ごと投与)	
CA005-0 5.3.5.2.8	欧米第 I 相試験 (毎週投与)	
CA013-0 5.3.5.2.9	欧米第 II 相試験 (毎週投与)	
CA014 5.3.5.2.10	欧米第 II 相試験 (毎週投与)	
CA015 5.3.5.2.11	欧米第 I/II 相試験 (毎週投与)	
J-0101 5.3.5.2.12	国内第 I 相試験 (毎週投与)	
	治験相談	

生物薬剤学試験の 4 試験，国内第 I 相試験の 2 試験は大鵬薬品工業株式会社が実施した．その他の試験は ABI 社が実施した．

図 1.5.2.3-1 開発の経緯図

1.5.2.4 今回の承認申請に用いる臨床試験データパッケージ

本申請資料として提出する臨床試験データパッケージを以下の表 1.5.2.4-1 に示した。

表 1.5.2.4-1 臨床試験データパッケージ

	有効性	安全性			薬物動態	
	3週ごと投与法	3週ごと投与法	毎週投与法	死亡を含む重篤な有害事象	3週ごと投与法	毎週投与法
試験名	欧米臨床第II相試験 (CA002-0)	欧米臨床第II相試験 (CA002-0) ^a	欧米臨床第I相試験 (CA005) ^b	臨床試験一覧表に示した海外及び国内における3週ごと投与法での試験(9試験)、毎週投与法での試験(5試験)及びその他のABI社のSponsored試験(転移性乳癌及び非小細胞肺癌の16試験)に加えて、医師主導試験 (INT33/96, INT16/00, ABX002, ABX006, ABX007, ABX008, ABX014, ABX025, ABX033, ABX034, ABX036, ABX037, ABX040, ABX044, ABX047, ABX074) で集積された重篤な有害事象を提示した(データカットオフ日2007年10月6日)。	欧米臨床第I相試験 (DM97-123)	欧米臨床第I相試験 (CA005)
	欧米臨床第II相試験 (CA002-0LD)	欧米臨床第II相試験 (CA002-0LD) ^a	欧米臨床第II相試験 (CA013-0) ^b		欧米臨床第I相試験 (CA008)	国内臨床第I相試験 (J-0101)
	欧米臨床第III相比較試験 (CA012-0)	欧米臨床第III相比較試験 (CA012-0) ^a	欧米臨床第II相試験 (CA014) ^b		中国臨床第II相比較試験 (CA201)	
	中国臨床第II相比較試験 (CA201)	欧米臨床第II相試験 (非小細胞肺癌) (CA018) ^a	欧米臨床第I/II相試験 (CA015) ^b		欧米臨床第III相比較試験 (CA012-0)	
		中国臨床第II相比較試験 (CA201)	国内臨床第I相試験 (J-0101)		国内臨床第I相試験 (J-0100)	
		欧米臨床第I相試験 (CA008) ^a				
		欧米臨床第I相試験 (DM97-123) ^a				
		中国臨床第I相試験 (CA101) ^a				
		国内臨床第I相試験 (J-0100)				

^a aの試験については3週ごと投与法における有害事象の発現率等を解析する際のデータセットとした。なお、第II相試験（非小細胞肺癌）（CA018）については、3週ごと投与法で実施された試験であるため、安全性のみの評価とした。

^b bの試験については毎週投与法における有害事象の発現率等を解析する際のデータセットとした。なお、789例の総合安全性データセットは上記3週ごと投与法のa試験及び毎週投与法のb試験のすべてを集計した。

2.5.1.5.3 申請臨床データパッケージについて を表としてまとめた。

1.5.2.5 海外における開発状況

ABI-007 の海外における開発状況については 1.6 「外国における使用状況等に関する資料」に詳細に示した。

ABI-007 は 2005 年 1 月に米国で初めて承認になり、Abraxis BioScience 社における企業中核データシート (CCDS : 1.1 版 (2007 年 5 月現在) によると、米国における効能・効果は「併用化学療法不応の転移性乳癌、あるいは術後補助化学療法 6 ヶ月以内の再発例。前化学療法として禁忌の場合を除きアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む」である。

カナダ及びインドにおいては、FDA に提出した申請資料を基に規制当局に申請が行われ、カナダでは、2006 年 6 月 7 日に「転移性乳癌」の効能・効果で承認を受け、剤型・含量及び用法・用量については米国と同様であった。インドでは 2007 年 10 月 18 日に承認を受けた。

EU においては FDA に提出した申請資料を基に EU 加盟国に対して EMEA に一括申請を行い、2008 年 1 月 11 日にフランス、ドイツ、英国等の EU 加盟国及びノルウェー、アイスランド、リヒテンシュタイン等の計 30 ヶ国に対して承認を受けた。剤型・含量、効能・効果及び用法・用量については米国と同様であった。

中国においては、自国の臨床試験成績が必要なことから、2003 年 11 月から臨床第 I 相試験が開始され、次に第 II 相試験については転移性乳癌に対してタキソールを対照とした臨床第 II 相比較試験 (CA201) が 2005 年 6 月から実施され試験終了後申請がなされ、承認されている。

1.5.3 参考文献

- 1 Aebi S, Schnider TW, Los G, Heath DD, Darrah D, Kirmani S, et al. A phase II/pharmacokinetic trial of high-dose progesterone in combination with paclitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1999;44:259-265.
- 2 Alexandre J, Bleuzen P, Bonnetterre J, Sutherland W, Misset JL, Guastalla JP, et al. Factors predicting for efficacy and safety of docetaxel in a compassionate-use cohort of 825 heavily pretreated advanced breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000;18:562-573.
- 3 Ando M, Watanabe T, Nagata K, Narabayashi M, Adachi I, Katsumata N. Efficacy of docetaxel 60 mg/m² in patients with metastatic breast cancer according to the status of anthracycline resistance. *J Clin Oncol*. 2001;19:336-342.
- 4 Berg SL, Tolcher A, O'Shaughnessy JA, Denicoff AM, Noone M, Ognibene FP, et al. Effect of R-verapamil on the pharmacokinetics of paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 1995;13:2039-2042.
- 5 Bernard-Marty C, Cardoso F, Piccart MJ. Facts and controversies in systemic treatment of metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2004;9:617-632.
- 6 Bun SS, Ciccolini J, Bun H, Aubert C, Catalin J. Drug interactions of paclitaxel metabolism in human liver microsomes. *J Chemother*. 2003;15:266-274.
- 7 Cella D, Peterman A, Hudgens S, Webster K, Socinski MA. Measuring the side effects of taxane therapy in oncology: the functional assessment of cancer therapy-taxane (FACT-taxane). *Cancer*. 2003;98:822-831.
- 8 Chang SM, Kuhn JG, Rizzo J, Robins HI, Schold SC Jr, Spence AM, et al. Phase I study of paclitaxel in patients with recurrent malignant glioma: A North American Brain Tumor Consortium report. *J Clin Oncol*. 1998;16:2188-2194.
- 9 Cresteil T, Monsarrat B, Alvinerie P, Treluyer JM, Vieira I, Wright M. Taxol metabolism by human liver microsomes: Identification of cytochrome P450 isoenzymes involved in its biotransformation. *Cancer Res*. 1994;54:386-393.
- 10 du Bois A, Kommoss FGM, Pfisterer J, Luck HJ, Meerpohl HG. Paclitaxel-induced "recall" soft tissue ulcerations occurring at the site of previous subcutaneous administration of paclitaxel in low doses. *Gynecol Oncol*. 1996;60:94-96.
- 11 Dye D, Watkins J. Suspected anaphylactic reaction to Cremophor EL. *Br Med J*. 1980;280:1353.
- 12 Fidias P, Supco JG, Martins R, Boral A, Carey R, Grossbard M, et al. A phase II study of weekly paclitaxel in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2001;7:3942-3949.
- 13 Fletcher AP, Shaw S. The safety of medical products. In: Griffin JP, O'Grady J (eds). *The textbook of pharmaceutical medicine* (5th edn). Oxford: Blackwell Publishing. 2006:410-453.
- 14 Fruscio R, Lissoni AA, Frapolli R, Corso S, Mangioni C, D'Incalci M, et al. Clindamycin-paclitaxel pharmacokinetic interaction in ovarian cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006;58:319-325.
- 15 Gelderblom H, Verweij J, Brouwer E, Pillay M, De Bruijn P, Nooter K, et al. Disposition of [³H]paclitaxel and Cremophor EL in a patient with severely impaired renal function. *Drug Metab Dispos*. 1999;27:1300-1305.
- 16 Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, Sparreboom A. Cremophor EL: The drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. *Eur J Cancer*. 2001;37:1590-1598.
- 17 Goldhirsch A, Colleoni M. Breast cancer. In: Cavalli F, Hansen HH, Kaye SB (eds). *Textbook of Medical Oncology* (3rd edn), Chapter 5. London: Taylor & Francis. 2004:85-117.
- 18 Gralow JR. Optimizing the treatment of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;89 (Suppl 1):S9-S15.
- 19 Hayes FA, Abromowitch M, Green AA. Allergic reactions to teniposide in patients with neuroblastoma and lymphoid malignancies. *Cancer Treat Rep*. 1985;69:439-441.
- 20 Henningson A, Marsh S, Loos WJ, Karlsson MO, Garsa A, Mross K, et al. Association of CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5, and ABCB1 polymorphisms with the pharmacokinetics of paclitaxel. *Clin Cancer Res*. 2005;11:8097-8104.
- 21 Jamis-Dow CA, Pearl ML, Watkins PB, Blake DS, Klecker RW, Collins JM. Predicting drug interactions *in vivo* from experiments *in vitro*. Human studies with paclitaxel and ketoconazole. *Am J Clin Oncol (CCT)*. 1997;20:592-599.
- 22 Kappelhoff BS, Huitema ADR, Mairuhu ATA, Schellens JHM, Beijnen JH. No pharmacokinetic drug-drug interaction between nevirapine and paclitaxel. *Anticancer Drugs*. 2005;16:627-630.
- 23 Kiessling F, Fink C, Hansen M, Bock M, Sinn H, Schrenk HH, et al. Magnetic resonance imaging of nude mice with heterotransplanted high-grade squamous cell carcinomas. *Invest Radiol*. 2002;37:193-198.

- 24 Kim YW, Park YK, Lee J, Ko SW, Yang MH. Expression of Osteopontin and Osteonectin in Breast Cancer. *J Korean Med Sci.* 1998;13:652-657.
- 25 Kumar GN, Walle UK, Bhalla KN, Walle T. Binding of taxol to human plasma, albumin and α 1-acid glycoprotein. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1993;80:337-344.
- 26 Lipton RB, Apfel SC, Dutcher JP, Rosenberg R, Kaplan J, Berger A, et al. Taxol produces a predominantly sensory neuropathy. *Neurology.* 1989;39:368-373.
- 27 Margolis RL, Wilson L. Opposite end assembly and disassembly of microtubules at steady state *in vitro*. *Cell.* 1978;13:1-8.
- 28 Meehan JL, Sporn JR. Case report of Taxol administration via central vein producing a recall reaction at a site of prior Taxol extravasation. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86: 1250-1251.
- 29 Michaud LB. Methods for preventing reactions secondary to Cremophor EL. *Ann Pharmacother.* 1997;31:1402-1404.
- 30 Mück W, Unger S, Kawano K, Ahr G. Inter-ethnic comparisons of the pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;45:583-590.
- 31 Nabholz JM, Gelmon K, Bontenbal M, Spielmann M, Catimel G, Conte P, et al. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14:1858-1867.
- 32 Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, Melnychuk D, Deschênes L, Douma J, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1999;17:1413-1424.
- 33 Nakamura Y, Sekine I, Furuse K, Saijo N. Retrospective comparison of toxicity and efficacy in Phase II trials of 3-h infusions of paclitaxel for patients 70 years of age or older and patients under 70 years of age. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000;46:114-118.
- 34 Nallani SC, Goodwin B, Buckley AR, Buckley DJ, Desai PB. Differences in the induction of cytochrome P450 3A4 by taxane anticancer drugs, docetaxel and paclitaxel, assessed employing primary human hepatocytes. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2004;54:219-229.
- 35 Nannan-Panday VR, Huizing MT, Willemse PHB, De Graeff A, Ten Bokkel Huinink WW, Vermorken JB, et al. Hepatic metabolism of paclitaxel and its impact in patients with altered hepatic function. *Semin Oncol.* 1997;24 (S11):34-38.
- 36 Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer.* 2001;37:S4-S66.
- 37 Postma TJ, Vermorken JB, Liefting AJM, Pinedo HM, Heimans JJ. Paclitaxel-induced neuropathy. *Ann Oncol.* 1995;6:489-494.
- 38 Ravdin PM, Burris III HA, Cook G, Eisenberg P, Kane M, Bierman WA, et al. Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. *J Clin Oncol.* 1995;13:2879-2885.
- 39 Rowinsky EK, Chaudhry V, Cornblath DR, Donehower RC. Neurotoxicity of Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1993;15:107-115.
- 40 Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol®). *Semin Oncol.* 1993;20 (Suppl 3):1-15.
- 41 Schiff PB, Horwitz SB. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980;77:1561-1565.
- 42 Shapiro J, Richardson GE. Paclitaxel-induced "recall" soft tissue injury occurring at the site of previous extravasation with subsequent intravenous treatment in a different limb. *J Clin Oncol.* 1994;12:2237-2238.
- 43 Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: Studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994;270:414-423.
- 44 Smorenburg CH, ten Tije AJ, Verweij J, Bontenbal M, Mross K, Van Zomeren DM, et al. Altered clearance of unbound paclitaxel in elderly patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer.* 2003;39:196-202.
- 45 Sparano JA. Taxanes for breast cancer: An evidence-based review of randomized phase II and phase III trials. *Clin Breast Cancer.* 2000;1:32-40.
- 46 Sparreboom A, van Asperen J, Mayer U, Schinkel AH, Smit JW, Meijer DKF, et al. Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel (Taxol) caused by P-glycoprotein in the intestine. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:2031-2035.
- 47 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New Guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:205-216.

- 48 Valero V, Holmes FA, Walters RS, Theriault RL, Esparza L, Fraschini G, et al. Phase II trial of docetaxel: A new, highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1995;13:2886-2894.
- 49 Van Zuylen L, Gianni L, Verweij J, Mross K, Brouwer E, Loos WJ, et al. Inter-relationships of paclitaxel disposition, infusion duration and Cremophor EL kinetics in cancer patients. *Anti-cancer Drugs*. 2000;11:331-337.
- 50 Venook AP, Egorin MJ, Rosner GL, Brown TD, Jahan TM, Batist G, et al. Phase I and pharmacokinetic trial of paclitaxel in patients with hepatic dysfunction: Cancer and leukemia group B 9264. *J Clin Oncol*. 1998;16:1811-1819.
- 51 Volcheck GW, Van Dellen RG. Anaphylaxis to intravenous cyclosporine and tolerance to oral cyclosporine: Case report and review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;80:159-163.
- 52 Wakai K, Suzuki S, Ohno Y, Kawamura T, Tamakoshi A, Aoki R. Epidemiology of breast cancer in Japan. *Int J Epidemiol*. 1995;24:285-291.
- 53 Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, Ohnuma T, Gralla RJ, Trump DL, et al. Hypersensitivity reactions from Taxol. *J Clin Oncol*. 1990;8:1263-1268.
- 54 Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AMY, West DW, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:1819-1827.
- 55 がんの統計編集委員会 編. がんの統計 2005 年版. 財団法人がん研究振興財団.
- 56 富永祐民, 吉田 穰, 高谷 治, 石田常博, 七沢 武, 坂元吾偉, 他. 乳癌の high risk group とは. 乳癌の臨床 1988;3:251-271.

アブラキサン点滴静注用 100 mg

**第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報
及び添付文書に関する情報**

1.6 外国における使用状況等に関する資料

大鵬薬品工業株式会社

目 次

1.6	外国における使用状況等に関する資料.....	1
1.6.1	外国における使用状況.....	1
1.6.2	外国での開発の経緯.....	1

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

ABI-007 は、タキソール®注射液（ブリストル・マイヤーズ株式会社）（タキソール）に含有されている Cremophor®EL を含まず、赤血球(RBC)の約 1/100 である平均 130 nm のナノ粒子サイズを持つアルブミン結合ナノ粒子パクリタキセル製剤であり、Abraxis BioScience 社（米国、アブラキシス・バイオサイエンス社）によって創薬された抗悪性腫瘍薬である。

ABI-007 は 2005 年 1 月に米国で初めて承認になり、Abraxis BioScience 社における企業中核データシート（CCDS：4.0 版（2009 年 2 月現在）によると、米国における効能・効果は「併用化学療法不応の転移性乳癌，あるいは術後補助化学療法 6 ヶ月以内の再発例．前化学療法として禁忌の場合を除きアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む」である。

また、Abraxis BioScience 社が現在までに承認取得している国は米国、EU（フランス、ドイツ、英国等の EU 加盟国及びノルウェー、アイスランド、リヒテンシュタインの計 30 ヶ国）、カナダ、インド、韓国、中国、オーストラリア、ブータン及び UAE である。また、ロシアは現在申請が終了し審査中である。

米国と EMEA（EU の一括承認）で承認されている剤型・含量、効能・効果及び用法・用量について表 1.6.1-1 に示した。

表 1.6.1-1 外国における許可取得等の状況（2009 年 8 月調査）

国 名 (販売名) 承認年月日	剤型・含量 (パクリタキセル)	効能・効果	用法・用量	備考
米国 (ABRAXANE) 2005 年 1 月 7 日	バイアル 100mg	併用化学療法不応の転移性乳癌，あるいは術後補助化学療法 6 ヶ月以内の再発例．前化学療法として禁忌の場合を除きアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む	ABI-007 の用量は 260 mg/m ² で、3 週ごとに 30 分かけて静脈内投与する．	米国の添付文書及び CCDS を参照
EU(30 ヶ国) (ABRAXANE) 2008 年 1 月 11 日	バイアル 100mg	転移性乳癌に対する一次化学療法不応の転移性乳癌あるいはアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む標準療法が施行できない転移性乳癌	ABI-007 の用量は 260 mg/m ² で、3 週ごとに 30 分かけて静脈内投与する．	EU の添付文書及び EMEA のホームページより参照

最新の外国の添付文書〔米国, EU(EMEA)；2009 年 8 月調査〕の原文及びその和訳を別添 1.6.1 に添付した。また、2009 年 2 月現在の Abraxis BioScience 社における CCDS（4.0 版）を別添 1.6.2 に添付した。

1.6.2 外国での開発の経緯

1998 年 7 月から固形癌患者を対象とした臨床第 I 相試験が米国で開始され、ABI-007 を 30 分点滴静注した際の MTD は 300 mg/m² であることが確認された。

1999 年 10 月から欧米で転移性乳癌患者を対象とした臨床第 II 相試験が開始され、ABI-007 の抗腫瘍効果と安全性が検討された。

欧米第 II 相試験では、CA002-0LD 試験（175 mg/m²，3 週ごと投与法；通常用法・用量）及び CA002-0 試験（300 mg/m²，3 週ごと投与法）の 2 試験が行われ、ABI-007 の有効性と安全性の確認が行われ、次にタキソールを対照とした臨床第 III 相試験が 2001 年 11 月から欧米及びロシアで開始された。

米国では、既存薬の新剤型、新投与経路等を開発する際には「Guidance for Industry Applications Covered by Section 505(b)(2)」に準じて開発が進められるため、第 III 相比較試験の治験実施計画書の作成に当たり、試験開始前に米国 FDA と協議した。その結果、タキソールの有効性及び安全性については既に多くの情報があることから、転移性乳癌に対してタキソールを対照群とし、主評価項目に奏効率を用いた非劣性の検証及び ABI-007 の毒性がタキソールを上回らないことを条件とし、1 つの臨床第 III 相比較試験を申請資料とすることで了解された。臨床第 III 相比較試験(CA012-0)の結果は、主要評価項目である奏効率においてタキソールに比べ有意に優れていた。また、安全性では、副作用の発現率及び種類においてタキソールの安全性に比べて劣らないことが確認された。

ABI-007 は、Cremophor®EL 及び無水エタノールが不要になったため、重篤な過敏症を予防するためのステロイド等の前投薬が必要なく、これまでタキソールを投与する際、患者を長時間拘束していた投与時間も 30 分に短縮され、患者及び医療機関にとって医療上の利便性が高いと考えられたこと、また、欧米で実施された奏効率を主要評価項目とした欧米臨床第 III 相比較試験(CA012-0)の成績を考慮すると ABI-007 は臨床的有用性が高いと判断され、米国 FDA により 2005 年 1 月 7 日に承認された。

カナダ及びインドにおいては、FDA に提出した申請資料を基に規制当局に申請が行われ、カナダでは、2006 年 6 月 7 日に「転移性乳癌」の効能・効果で承認を受け、剤型・含量及び用法・用量については米国と同様であった。インドでは 2007 年 10 月 18 日に承認を受けた。

EU においては FDA に提出した申請資料を基に EU 加盟国に対して EMEA に一括申請を行い、2008 年 1 月 11 日にフランス、ドイツ、英国等の EU 加盟国及びノルウェー、アイスランド、リヒテンシュタイン 計 30 ヶ国に対して承認を受けた。剤型・含量、効能・効果及び用法・用量については米国と同様であった。また、韓国、中国、オーストラリア、ブータン及び UAE においても承認になっている。

中国においては、自国の臨床試験成績が必要なことから、2003 年 11 月から臨床第 I 相試験が開始され、次に第 II 相試験については転移性乳癌に対してタキソールを対照とした臨床第 II 相比較試験(CA201)が 2005 年 6 月から実施され試験終了後申請がなされ、承認されている。

アブラキサン点滴静注用 100 mg

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報 及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

別添 1.6.1 最新の外国の添付文書

別添 1.6.1.1 米国の添付文書（ABRAXANE）

別添 1.6.1.2 EU の添付文書（ABRAXANE）

**別添 1.6.1.1 米国の添付文書
(ABRAXANE)**

ABRAXANE[®] for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension)
(albumin-bound)
(Patient Information Enclosed)

WARNING

ABRAXANE for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) should be administered under the supervision of a physician experienced in the use of cancer chemotherapeutic agents. Appropriate management of complications is possible only when adequate diagnostic and treatment facilities are readily available.

ABRAXANE therapy should not be administered to patients with metastatic breast cancer who have baseline neutrophil counts of less than 1,500 cells/mm³. In order to monitor the occurrence of bone marrow suppression, primarily neutropenia, which may be severe and result in infection, it is recommended that frequent peripheral blood cell counts be performed on all patients receiving ABRAXANE.

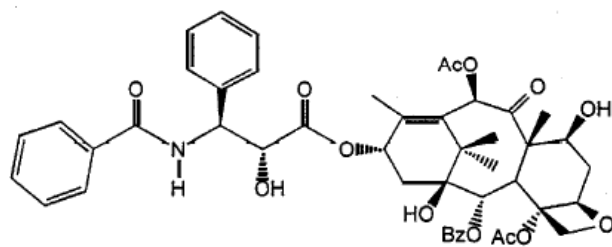
Note: An albumin form of paclitaxel may substantially affect a drug's functional properties relative to those of drug in solution. DO NOT SUBSTITUTE FOR OR WITH OTHER PACLITAXEL FORMULATIONS.

DESCRIPTION

ABRAXANE for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) is an albumin-bound form of paclitaxel with a mean particle size of approximately 130 nanometers. Paclitaxel exists in the particles in a non-crystalline, amorphous state. ABRAXANE is supplied as a white to yellow, sterile, lyophilized powder for reconstitution with 20 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP prior to intravenous infusion. Each single-use vial contains 100 mg of paclitaxel and approximately 900 mg of human albumin. Each milliliter (mL) of reconstituted suspension contains 5 mg paclitaxel. ABRAXANE is free of solvents.

The active agent in ABRAXANE[®] is paclitaxel, a natural product with antitumor activity. Paclitaxel is obtained from *Taxus media*. The chemical name for paclitaxel is 5 β ,20-Epoxy-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahydroxytax-11-en-9-one 4,10-diacetate 2-benzoate 13-ester with (2R,3S)-N-benzoyl-3-phenylisoserine.

Paclitaxel has the following structural formula:



Paclitaxel is a white to off-white crystalline powder with the empirical formula $C_{47}H_{51}NO_{14}$ and a molecular weight of 853.91. It is highly lipophilic, insoluble in water, and melts at approximately 216°C to 217°C.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

ABRAXANE for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) is an antimicrotubule agent that promotes the assembly of microtubules from tubulin dimers and stabilizes microtubules by preventing depolymerization. This stability results in the inhibition of the normal dynamic reorganization of the microtubule network that is essential for vital interphase and mitotic cellular functions. Paclitaxel induces abnormal arrays or “bundles” of microtubules throughout the cell cycle and multiple asters of microtubules during mitosis.

Human Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of total paclitaxel following 30 and 180-minute infusions of ABRAXANE at dose levels of 80 to 375 mg/m² were determined in clinical studies. Dose levels of mg/m² refer to mg of paclitaxel in ABRAXANE. Following intravenous administration of ABRAXANE, paclitaxel plasma concentrations declined in a biphasic manner, the initial rapid decline representing distribution to the peripheral compartment and the slower second phase representing drug elimination. The terminal half-life was about 27 hours.

The drug exposure (AUCs) was dose proportional over 80 to 375 mg/m² and the pharmacokinetics of paclitaxel for ABRAXANE[®] were independent of the duration of administration. At the recommended ABRAXANE clinical dose, 260 mg/m², the mean maximum concentration of paclitaxel, which occurred at the end of the infusion, was 18,741 ng/mL. The mean total clearance was 15 L/hr/m². The mean volume of distribution was 632 L/m²; the large volume of distribution indicates extensive extravascular distribution and/or tissue binding of paclitaxel.

The pharmacokinetic data of 260 mg/m² ABRAXANE administered over 30 minutes was compared to the pharmacokinetics of 175 mg/m² paclitaxel injection over 3 hours. The clearance of ABRAXANE was larger (43%) than for the clearance of paclitaxel injection and the volume of distribution of ABRAXANE was also higher (53%). Differences in C_{max} and C_{max} corrected for dose reflected differences in total dose and rate of infusion. There were no differences in terminal half-lives.

In vitro studies of binding to human serum proteins, using paclitaxel concentrations ranging from 0.1 to 50 µg/mL, indicate that between 89% to 98% of drug is bound; the presence of cimetidine, ranitidine, dexamethasone, or diphenhydramine did not affect protein binding of paclitaxel.

After a 30-minute infusion of 260 mg/m² doses of ABRAXANE, the mean values for cumulative urinary recovery of unchanged drug (4%) indicated extensive non-renal clearance. Less than 1% of the total administered dose was excreted in urine as the metabolites 6 α -hydroxypaclitaxel and 3'-p-hydroxypaclitaxel. Fecal excretion was approximately 20% of the total dose administered.

In vitro studies with human liver microsomes and tissue slices showed that paclitaxel was metabolized primarily to 6 α -hydroxypaclitaxel by CYP2C8; and to two minor metabolites, 3'-p-hydroxypaclitaxel and 6 α , 3'-p-dihydroxypaclitaxel, by CYP3A4. *In vitro*, the metabolism of paclitaxel to 6 α -hydroxypaclitaxel was inhibited by a number of agents (ketoconazole, verapamil, diazepam, quinidine, dexamethasone, cyclosporin, teniposide, etoposide, and vincristine), but the concentrations used exceeded those found *in vivo* following normal therapeutic doses. Testosterone, 17 α -ethinyl estradiol, retinoic acid, and quercetin, a specific inhibitor of CYP2C8, also inhibited the formation of 6 α -hydroxypaclitaxel *in vitro*. The pharmacokinetics of paclitaxel may also be altered *in vivo* as a result of interactions with compounds that are substrates, inducers, or inhibitors of CYP2C8 and/or CYP3A4 (see **PRECAUTIONS: Drug Interactions**).

The pharmacokinetic profile of ABRAXANE administered as a 30-minute infusion was evaluated in 15 out of 30 solid tumor patients with mild to severe hepatic impairment defined by serum bilirubin levels and AST levels. Patients with AST > 10 x ULN and bilirubin > 5.0 x ULN were not enrolled. ABRAXANE doses were assigned based on the degree of hepatic impairment as described:

- Mild (bilirubin > ULN to $\leq$ 1.25 x ULN and AST > ULN and < 10 x ULN): 260 mg/m²
- Moderate (bilirubin 1.26 to 2.0 x ULN and AST > ULN and < 10 x ULN): 200 mg/m²
- Severe (bilirubin 2.01 to 5.0 x ULN and AST > ULN and < 10 x ULN): 130 mg/m²

The 260 mg/m² dose for mild impairment and the 200 mg/m² dose for moderate hepatic impairment adjusted the paclitaxel exposure to the range seen in patients with normal hepatic function (mean AUC_{0- ∞} = 14789 $\pm$ 6703). The 130 mg/m² dose in patients with severe hepatic impairment resulted in lower paclitaxel exposures than those seen in normal subjects. In addition, patients with severe hepatic impairment had higher mean cycle 1 absolute neutrophil count (ANC) nadir values than those with mild and moderate hepatic impairment.

Table 1: Exposure (AUC_{0- ∞}) of ABRAXANE administered IV over 30 minutes in patients with hepatic impairment.

	Mild (n=5)	Moderate (n=5)	Severe ^a (n=5)
Dose	260 mg/m ²	200 mg/m ²	130 mg/m ²
AUC_{inf} (hr*ng/mL)			
Mean $\pm$ SD	17434 $\pm$ 11454	14159 $\pm$ 13346	9187 $\pm$ 6475
Median (range)	13755 (7618, 35262)	7866 (5919, 37613)	6134 (5627, 20684)

^a bilirubin 2.01 to 5.0 x ULN and AST > ULN and < 10 x ULN

A starting dose of 130 mg/m² is recommended in patients with severe hepatic impairment. Escalation of the dose up to 200 mg/m² should be considered for subsequent cycles in patients with severe hepatic impairment based on individual tolerance. The 200 mg/m² dose has not been evaluated in patients with severe hepatic impairment, but it is predicted to adjust the paclitaxel AUC to the range observed in patients with normal hepatic function. A starting dose reduction is also needed for patients with

moderate hepatic impairment. There are no data for patients with AST > 10 x ULN and bilirubin > 5.0 x ULN. (see **DOSAGE and ADMINISTRATION: Hepatic Impairment**).

The effect of renal dysfunction on the disposition of ABRAXANE[®] has not been investigated.

Possible interactions of paclitaxel with concomitantly administered medications have not been formally investigated.

CLINICAL STUDIES

Metastatic Breast Carcinoma:

Data from 106 patients accrued in two single arm open label studies and from 460 patients enrolled in a randomized comparative study were available to support the use of ABRAXANE in metastatic breast cancer.

Single Arm Open Label Studies- In one study, ABRAXANE was administered as a 30-minute infusion at a dose of 175 mg/m² to 43 patients with metastatic breast cancer. The second trial utilized a dose of 300 mg/m² as a 30 minute infusion in 63 patients with metastatic breast cancer. Cycles were administered at 3 week intervals. Objective responses were observed in both studies.

Randomized Comparative Study- This multicenter trial was conducted in 460 patients with metastatic breast cancer. Patients were randomized to receive ABRAXANE at a dose of 260 mg/m² given as a 30-minute infusion, or paclitaxel injection at 175 mg/m² given as a 3-hour infusion. Sixty-four percent of patients had impaired performance status (ECOG 1 or 2) at study entry; 79% had visceral metastases; and 76% had > 3 sites of metastases. Fourteen percent of the patients had not received prior chemotherapy; 27% had received chemotherapy in the adjuvant setting, 40% in the metastatic setting and 19% in both metastatic and adjuvant settings. Fifty-nine percent received study drug as second or greater than second-line therapy. Seventy-seven percent of the patients had been previously exposed to anthracyclines.

In this trial, patients in the ABRAXANE[®] treatment arm had a statistically significantly higher reconciled target lesion response rate (the trial primary endpoint) of 21.5% (95% CI: 16.2% to 26.7%), compared to 11.1% (95% CI: 6.9% to 15.1%) for patients in the paclitaxel injection treatment arm. See Table 2. There was no statistically significant difference in overall survival between the two study arms.

Table 2: Efficacy Results from Randomized Trial

		ABRAXANE 260 mg/m ²	Paclitaxel Injection 175 mg/m ²
Reconciled Target Lesion Response Rate (primary endpoint)^a			
All randomized patients	Response Rate [95% CI]	50/233 (21.5%) [16.19% – 26.73%]	25/227 (11.1%) [6.94% – 15.09%]
	P-value ^b	0.003	

Patients who had failed combination chemotherapy or relapsed within 6 months of adjuvant chemotherapy ^c	Response Rate [95% CI]	20/129 (15.5%) [9.26% – 21.75%]	12/143 (8.4%) [3.85% – 12.94%]
--	---------------------------	------------------------------------	-----------------------------------

^a Reconciled Target Lesion Response Rate (TLRR) was the prospectively defined protocol specific endpoint, based on independent radiologic assessment of tumor responses reconciled with investigator responses (which also included clinical information) for the first 6 cycles of therapy. The reconciled TLRR was lower than the investigator Reported Response Rates, which are based on all cycles of therapy.

^b From Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by 1st line vs. > 1st line therapy.

^c Prior therapy included an anthracycline unless clinically contraindicated.

INDICATION

ABRAXANE[®] for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) is indicated for the treatment of breast cancer after failure of combination chemotherapy for metastatic disease or relapse within 6 months of adjuvant chemotherapy. Prior therapy should have included an anthracycline unless clinically contraindicated.

CONTRAINDICATIONS

ABRAXANE should not be used in patients who have baseline neutrophil counts of < 1,500 cells/mm³.

WARNINGS

Bone marrow suppression (primarily neutropenia) is dose dependent and a dose limiting toxicity. ABRAXANE should not be administered to patients with baseline neutrophil counts of < 1,500 cells/mm³. Frequent monitoring of blood counts should be instituted during ABRAXANE treatment. Patients should not be retreated with subsequent cycles of ABRAXANE until neutrophils recover to a level >1,500 cells/mm³ and platelets recover to a level >100,000 cells/mm³.

The use of ABRAXANE has not been studied in patients with renal dysfunction. In the randomized controlled trial, patients were excluded for baseline serum bilirubin >1.5 mg/dL or baseline serum creatinine >2 mg/dL.

Pregnancy – Teratogenic Effects: Pregnancy Category D: ABRAXANE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Administration of paclitaxel protein-bound particles to rats on gestation days 7 to 17 at doses of 6 mg/m² (approximately 2% of the daily maximum recommended human dose on a mg/m² basis) caused embryo- and fetotoxicity, as indicated by intrauterine mortality, increased resorptions (up to 5-fold), reduced numbers of litters and live fetuses, reduction in fetal body weight and increase in fetal anomalies. Fetal anomalies included soft tissue and skeletal malformations, such as eye bulge, folded retina, microphthalmia, and dilation of brain ventricles. A lower incidence of soft tissue and skeletal malformations were also exhibited at 3 mg/m² (approximately 1% of the daily maximum recommended human dose on a mg/m² basis).

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women using ABRAXANE[®]. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while receiving this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving treatment with ABRAXANE.

Use in Males: Men should be advised to not father a child while receiving treatment with ABRAXANE (see PRECAUTIONS: Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility for discussion of effects of ABRAXANE exposure on male fertility and embryonic viability).

Albumin (Human): ABRAXANE contains albumin (human), a derivative of human blood. Based on effective donor screening and product manufacturing processes, it carries an extremely remote risk for transmission of viral diseases. A theoretical risk for transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) also is considered extremely remote. No cases of transmission of viral diseases or CJD have ever been identified for albumin.

PRECAUTIONS

Drug Interactions: No drug interaction studies have been conducted with ABRAXANE.

The metabolism of paclitaxel is catalyzed by CYP2C8 and CYP3A4. In the absence of formal clinical drug interaction studies, caution should be exercised when administering ABRAXANE concomitantly with medicines known to inhibit (e.g. ketoconazole and other imidazole antifungals, erythromycin, fluoxetine, gemfibrozil, cimetidine, ritonavir, saquinavir, indinavir, and nelfinavir) or induce (e.g. rifampicin, carbamazepine, phenytoin, efavirenz, nevirapine) either CYP2C8 or CYP3A4. (see **CLINICAL PHARMACOLOGY**).

Hematology: ABRAXANE® therapy should not be administered to patients with baseline neutrophil counts of less than 1,500 cells/mm³. In order to monitor the occurrence of myelotoxicity, it is recommended that frequent peripheral blood cell counts be performed on all patients receiving ABRAXANE. Patients should not be retreated with subsequent cycles of ABRAXANE until neutrophils recover to a level >1,500 cells/mm³ and platelets recover to a level >100,000 cells/mm³. In the case of severe neutropenia (<500 cells/mm³ for seven days or more) during a course of ABRAXANE therapy, a dose reduction for subsequent courses of therapy is recommended (see **DOSAGE and ADMINISTRATION**).

Nervous System: Sensory neuropathy occurs frequently with ABRAXANE. The occurrence of grade 1 or 2 sensory neuropathy does not generally require dose modification. If grade 3 sensory neuropathy develops, treatment should be withheld until resolution to grade 1 or 2 followed by a dose reduction for all subsequent courses of ABRAXANE (see **DOSAGE and ADMINISTRATION**).

Hepatic Impairment: Because the exposure and toxicity of paclitaxel can be increased with hepatic impairment, administration of ABRAXANE in patients with hepatic impairment should be performed with caution. The starting dose should be reduced for patients with moderate and severe hepatic impairment. (See **CLINICAL PHARMACOLOGY** and **DOSAGE and ADMINISTRATION, Hepatic Impairment**).

Injection Site Reaction: Injection site reactions occur infrequently with ABRAXANE and were mild in the randomized clinical trial. Given the possibility of extravasation, it is advisable to closely monitor the infusion site for possible infiltration during drug administration.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility: The carcinogenic potential of ABRAXANE has not been studied.

Paclitaxel has been shown to be clastogenic *in vitro* (chromosome aberrations in human lymphocytes) and *in vivo* (micronucleus test in mice). ABRAXANE was not mutagenic in the Ames test or the CHO/HGPRT gene mutation assay.

Administration of paclitaxel protein-bound particles to male rats at 42 mg/m² on a weekly basis (approximately 16% of the daily maximum recommended human exposure on a mg/m² basis) for 11 weeks prior to mating with untreated female rats resulted in significantly reduced fertility accompanied by decreased pregnancy rates and increased loss of embryos in mated females. A low incidence of skeletal and soft tissue fetal anomalies was also observed at doses of 3 and 12 mg/m²/week in this study (approximately 1 to 5% of the daily maximum recommended human exposure on a mg/m² basis). Testicular atrophy/degeneration has also been observed in single-dose toxicology studies in rodents administered paclitaxel protein-bound particles at 54 mg/m² and dogs administered 175 mg/m² (see **WARNINGS**).

Pregnancy: Teratogenic Effects: Pregnancy Category D: (See **WARNINGS** section).

Nursing Mothers: It is not known whether paclitaxel is excreted in human milk. Following intravenous administration of carbon-14 labeled paclitaxel to rats on days 9 to 10 postpartum, concentrations of radioactivity in milk were higher than in plasma and declined in parallel with the plasma concentrations. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, it is recommended that nursing be discontinued when receiving ABRAXANE® therapy.

Pediatric Use: The safety and effectiveness of ABRAXANE in pediatric patients have not been evaluated.

Geriatric use: Of the 229 patients in the randomized study who received ABRAXANE, 11% were at least 65 years of age and < 2% were 75 years or older. No toxicities occurred notably more frequently among elderly patients who received ABRAXANE.

Ability to Drive and Use Machines: Adverse events such as fatigue, lethargy, and malaise may affect the ability to drive and use machines.

Information for Patients: (See **Patient Information Leaflet**).

ADVERSE REACTIONS:

The following table shows the frequency of important adverse events in the randomized comparative trial for the patients who received either single-agent ABRAXANE® or paclitaxel injection for the treatment of metastatic breast cancer.

Table 3: Frequency^a of Important Treatment Emergent Adverse Events in the Randomized Study on an Every-3-Weeks Schedule

	Percent of Patients	
	ABRAXANE® 260/30min ^b (n=229)	Paclitaxel Injection 175/3h ^{c,d} (n=225)
Bone Marrow		

	Percent of Patients	
	ABRAXANE [®] 260/30min ^b (n=229)	Paclitaxel Injection 175/3h ^{c,d} (n=225)
Neutropenia		
< 2.0 x 10 ⁹ /L	80	82
< 0.5 x 10 ⁹ /L	9	22
Thrombocytopenia		
< 100 x 10 ⁹ /L	2	3
< 50 x 10 ⁹ /L	<1	<1
Anemia		
< 11 g/dL	33	25
< 8 g/dL	1	<1
Infections	24	20
Febrile Neutropenia	2	1
Bleeding	2	2
Hypersensitivity Reaction ^e		
All	4	12
Severe ^f	0	2
Cardiovascular		
Vital Sign Changes ^g		
Bradycardia	<1	<1
Hypotension	5	5
Severe Cardiovascular Events ^f	3	4
Abnormal ECG		
All patients	60	52
Patients with Normal Baseline	35	30
Respiratory		
Cough	7	6
Dyspnea	12	9

Table 3: Frequency^a of Important Treatment Emergent Adverse Events in the Randomized Study on an Every-3-Weeks Schedule, Continued

	Percent of Patients	
	ABRAXANE[®] 260/30min^b (n=229)	Paclitaxel Injection 175/3h^{c,d} (n=225)
Sensory Neuropathy		
Any Symptoms	71	56
Severe Symptoms ^f	10	2
Myalgia / Arthralgia		
Any Symptoms	44	49
Severe Symptoms ^f	8	4
Asthenia		
Any Symptoms	47	39
Severe Symptoms ^f	8	3
Fluid Retention/Edema		
Any Symptoms	10	8
Severe Symptoms ^f	0	<1
Gastrointestinal		
Nausea		
Any symptoms	30	22
Severe symptoms ^f	3	<1
Vomiting		
Any symptoms	18	10
Severe Symptoms ^f	4	1
Diarrhea		
Any Symptoms	27	15
Severe Symptoms ^f	<1	1
Mucositis		
Any Symptoms	7	6
Severe Symptoms ^f	<1	0
Alopecia	90	94
Hepatic (Patients with Normal Baseline)		
Bilirubin Elevations	7	7
Alkaline Phosphatase Elevations	36	31

AST (SGOT) Elevations	39	32
Injection Site Reaction	<1	1

^a Based on worst grade.

^b ABRAXANE dose in mg/m²/duration in minutes.

^c paclitaxel injection dose in mg/m²/duration in hours.

^d paclitaxel injection pts received premedication.

^e Includes treatment-related events related to hypersensitivity (e.g., flushing, dyspnea, chest pain, hypotension) that began on a day of dosing.

^f Severe events are defined as at least grade 3 toxicity.

^g During study drug dosing.

Myelosuppression and sensory neuropathy were dose related.

Adverse Event Experiences by Body System: Unless otherwise noted, the following discussion refers to the primary safety database of 229 patients with metastatic breast cancer treated with single-agent ABRAXANE[®] in the randomized controlled trial. The frequency and severity of important adverse events for the study are presented above in tabular form. In some instances, rare severe events observed with paclitaxel injection may be expected to occur with ABRAXANE.

Hematologic: Neutropenia, the most important hematologic toxicity, was dose dependent and reversible. Among patients with metastatic breast cancer in the randomized trial, neutrophil counts declined below 500 cells/mm³ (Grade 4) in 9% of the patients treated with a dose of 260 mg/m² compared to 22% in patients receiving paclitaxel injection at a dose of 175 mg/m².

In the randomized metastatic breast cancer study, infectious episodes were reported in 24% of the patients treated with a dose of 260 mg/m² given as a 30-minute infusion. Oral candidiasis, respiratory tract infections and pneumonia were the most frequently reported infectious complications. Febrile neutropenia was reported in 2% of patients in the ABRAXANE arm and 1% of patients in the paclitaxel injection arm.

Thrombocytopenia was uncommon. In the randomized metastatic breast cancer study, bleeding episodes were reported in 2% of the patients in each treatment arm.

Anemia (Hb <11 g/dL) was observed in 33% of patients treated with ABRAXANE in the randomized trial and was severe (Hb <8 g/dL) in 1% of the cases. Among all patients with normal baseline hemoglobin, 31% became anemic on study and 1% had severe anemia.

Hypersensitivity Reactions (HSRs): In the randomized controlled metastatic breast cancer study, Grade 1 or 2 HSRs occurred on the day of ABRAXANE administration and consisted of dyspnea (1%) and flushing, hypotension, chest pain, and arrhythmia (all <1%). The use of ABRAXANE[®] in patients previously exhibiting hypersensitivity to paclitaxel injection or human albumin has not been studied.

During postmarketing surveillance, rare occurrences of severe hypersensitivity reactions have been reported with ABRAXANE. The use of ABRAXANE in patients previously exhibiting hypersensitivity to paclitaxel injection or human albumin has not been studied. Patients who experience a severe hypersensitivity reaction to ABRAXANE should not be rechallenged with the drug.

Cardiovascular: Hypotension, during the 30-minute infusion, occurred in 5% of patients in the randomized metastatic breast cancer trial. Bradycardia, during the 30-minute infusion, occurred in <1% of patients. These vital sign changes most often caused no symptoms and required neither specific therapy nor treatment discontinuation.

Severe cardiovascular events possibly related to single-agent ABRAXANE occurred in approximately 3% of patients in the randomized trial. These events included chest pain, cardiac arrest, supraventricular tachycardia, edema, thrombosis, pulmonary thromboembolism, pulmonary emboli, and hypertension. Cases of cerebrovascular attacks (strokes) and transient ischemic attacks have been reported rarely.

Electrocardiogram (ECG) abnormalities were common among patients at baseline. ECG abnormalities on study did not usually result in symptoms, were not dose-limiting, and required no intervention. ECG abnormalities were noted in 60% of patients in the metastatic breast cancer randomized trial. Among patients with a normal ECG prior to study entry, 35% of all patients developed an abnormal tracing while on study. The most frequently reported ECG modifications were non-specific repolarization abnormalities, sinus bradycardia, and sinus tachycardia.

Respiratory: Reports of dyspnea (12%) and cough (6%) were reported after treatment with ABRAXANE in the randomized trial. Rare reports (<1%) of pneumothorax were reported after treatment with ABRAXANE. Rare reports of interstitial pneumonia, lung fibrosis, and pulmonary embolism have been received as part of the continuing surveillance of paclitaxel injection safety and may occur following ABRAXANE treatment. Rare reports of radiation pneumonitis have been received in paclitaxel injection patients receiving concurrent radiotherapy. There is no experience with the use of ABRAXANE with concurrent radiotherapy.

Neurologic: The frequency and severity of neurologic manifestations were influenced by prior and/or concomitant therapy with neurotoxic agents.

In general, the frequency and severity of neurologic manifestations were dose-dependent in patients receiving single-agent ABRAXANE®. In the randomized trial, sensory neuropathy was observed in 71% of patients (10% severe) in the ABRAXANE arm and in 56% of patients (2% severe) in the paclitaxel injection arm. The frequency of sensory neuropathy increased with cumulative dose. Sensory neuropathy was the cause of ABRAXANE discontinuation in 7/229 (3%) patients in the randomized trial. In the randomized comparative study, 24 patients (10%) treated with ABRAXANE developed Grade 3 peripheral neuropathy; of these patients, 14 had documented improvement after a median of 22 days; 10 patients resumed treatment at a reduced dose of ABRAXANE and 2 discontinued due to peripheral neuropathy. Of the 10 patients without documented improvement, 4 discontinued the study due to peripheral neuropathy.

No incidences of grade 4 sensory neuropathies were reported in the clinical trial. Only one incident of motor neuropathy (grade 2) was observed in either arm of the controlled trial.

Cranial nerve palsies and vocal cord paresis have been reported during postmarketing surveillance of ABRAXANE. Because these events have been reported during clinical practice, true estimates of frequency cannot be made and a causal relationship to the events has not been established.

Reports of autonomic neuropathy resulting in paralytic ileus have been received as part of the continuing surveillance of paclitaxel injection safety.

Ocular/visual disturbances occurred in 13% of all patients (n=366) treated with ABRAXANE in single arm and randomized trials and 1% were severe. The severe cases (keratitis and blurred vision) were reported in patients in a single arm study who received higher doses than those recommended (300 or 375 mg/m²). These effects generally have been reversible. However, rare reports in the literature of abnormal visual evoked potentials in patients treated with paclitaxel injection have suggested persistent optic nerve damage.

Arthralgia/Myalgia: Forty-four percent of patients treated in the randomized trial experienced arthralgia/myalgia; 8% experienced severe symptoms. The symptoms were usually transient, occurred two or three days after ABRAXANE[®] administration, and resolved within a few days.

Hepatic: Among patients with normal baseline liver function treated with ABRAXANE in the randomized trial, 7%, 36%, and 39% had elevations in bilirubin, alkaline phosphatase, and AST (SGOT), respectively. Grade 3 or 4 elevations in GGT were reported for 14% of patients treated with ABRAXANE and 10% of patients treated with paclitaxel injection in the randomized trial.

Rare reports of hepatic necrosis and hepatic encephalopathy leading to death have been received as part of the continuing surveillance of paclitaxel injection safety and may occur following ABRAXANE treatment.

Renal: Overall 11% of patients experienced creatinine elevation, 1% severe. No discontinuations, dose reductions, or dose delays were caused by renal toxicities.

Gastrointestinal (GI): Nausea/vomiting, diarrhea, and mucositis were reported by 33%, 27%, and 7% of ABRAXANE treated patients in the randomized trial.

Rare reports of intestinal obstruction, intestinal perforation, pancreatitis, and ischemic colitis have been received as part of the continuing surveillance of paclitaxel injection safety and may occur following ABRAXANE treatment. Rare reports of neutropenic enterocolitis (typhlitis), despite the coadministration of G-CSF, were observed in patients treated with paclitaxel injection alone and in combination with other chemotherapeutic agents.

Injection Site Reaction: Injection site reactions have occurred infrequently with ABRAXANE and were mild in the randomized clinical trial. Recurrence of skin reactions at a site of previous extravasation following administration of paclitaxel injection at a different site, i.e., "recall", has been reported rarely.

Rare reports of more severe events such as phlebitis, cellulitis, induration, skin exfoliation, necrosis, and fibrosis have been received as part of the continuing surveillance of paclitaxel injection safety. In some cases the onset of the injection site reaction in paclitaxel injection patients either occurred during a prolonged infusion or was delayed by a week to ten days.

Given the possibility of extravasation, it is advisable to closely monitor the infusion site for possible infiltration during drug administration.

Asthenia: Asthenia was reported in 47% of patients (8% severe) treated with ABRAXANE[®] in the randomized trial. Asthenia included reports of asthenia, fatigue, weakness, lethargy and malaise.

Other Clinical Events: Rare cases of cardiac ischemia/infarction and thrombosis/embolism possibly related to ABRAXANE treatment have been reported. Alopecia was observed in almost all of the patients. Nail changes (changes in pigmentation or discoloration of nail bed) were uncommon. Edema (fluid retention) was infrequent (10% of randomized trial patients); no patients had severe edema.

The following rare adverse events have been reported as part of the continuing surveillance of paclitaxel injection safety and may occur following ABRAXANE treatment: skin abnormalities related to radiation recall as well as reports of Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, conjunctivitis, and increased lacrimation. As part of the continuing surveillance of ABRAXANE, skin reactions including generalized or maculo-papular rash, erythema, and pruritis have been observed. Additionally, there have been case reports of photosensitivity reactions, radiation recall phenomenon, and in some patients previously exposed to capecitabine, reports of palmar-plantar erythrodysaesthesiae. Because these events have been reported during clinical practice, true estimates of frequency cannot be made and a causal relationship to the events has not been established.

Accidental Exposure: No reports of accidental exposure to ABRAXANE® have been received. However, upon inhalation of paclitaxel, dyspnea, chest pain, burning eyes, sore throat, and nausea have been reported. Following topical exposure, events have included tingling, burning, and redness.

OVERDOSAGE

There is no known antidote for ABRAXANE overdose. The primary anticipated complications of overdose would consist of bone marrow suppression, sensory neurotoxicity, and mucositis.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

After failure of combination chemotherapy for metastatic breast cancer or relapse within 6 months of adjuvant chemotherapy, the recommended regimen for ABRAXANE for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) is 260 mg/m² administered intravenously over 30 minutes every 3 weeks.

Hepatic Impairment: No dose adjustment is necessary for patients with mild hepatic impairment. Patients with moderate and severe hepatic impairment treated with ABRAXANE may be at increased risk of toxicities known to paclitaxel. Patients should not receive ABRAXANE if AST > 10 x ULN or bilirubin > 5.0 x ULN. Recommendations for dosage adjustment for the first course of therapy are shown in Table 4. The dose of ABRAXANE can be increased up to 200 mg/m² in patients with severe hepatic impairment in subsequent cycles based on individual tolerance. Patients should be monitored closely. (see **CLINICAL PHARMACOLOGY : Hepatic Impairment** and **PRECAUTIONS: Hepatic Impairment**)

Table 4: Recommendations for Starting Dose in Patients with Hepatic Impairment

	SGOT (AST) Levels		Bilirubin Levels	ABRAXANE ^a
Mild	<10 x ULN		>ULN to ≤ 1.25 x ULN	260 mg/m ²
Moderate	<10 x ULN	AND	1.26 to 2.0 x ULN	200 mg/m ²
Severe	<10 x ULN	OR	2.01 to 5.0 x ULN	130 mg/m ^{2b}
	> 10 x ULN		> 5.0 x ULN	not eligible

^a Dosage recommendations are for the first course of therapy. The need for further dose adjustments in subsequent courses should be based on individual tolerance.

^b A dose increase to 200 mg/m² in subsequent courses should be considered based on individual tolerance.

Dose Reduction: Patients who experience severe neutropenia (neutrophil <500 cells/mm³ for a week or longer) or severe sensory neuropathy during ABRAXANE therapy should have dosage reduced to 220 mg/m² for subsequent courses of ABRAXANE. For recurrence of severe neutropenia or severe sensory neuropathy, additional dose reduction should be made to 180 mg/m². For grade 3 sensory neuropathy hold treatment until resolution to grade 1 or 2, followed by a dose reduction for all subsequent courses of ABRAXANE.

Preparation and Administration Precautions: ABRAXANE is a cytotoxic anticancer drug and, as with other potentially toxic paclitaxel compounds, caution should be exercised in handling ABRAXANE. The use of gloves is recommended. If ABRAXANE (lyophilized cake or reconstituted suspension) contacts the skin, wash the skin immediately and thoroughly with soap and water. Following topical exposure to paclitaxel, events may include tingling, burning and redness. If ABRAXANE[®] contacts mucous membranes, the membranes should be flushed thoroughly with water.

Given the possibility of extravasation, it is advisable to closely monitor the infusion site for possible infiltration during drug administration. Limiting the infusion of ABRAXANE to 30 minutes, as directed, reduces the likelihood of infusion-related reactions (see **PRECAUTIONS: Injection Site Reaction**).

No premedication to prevent hypersensitivity reactions is required prior to administration of ABRAXANE.

Preparation for Intravenous Administration: ABRAXANE is supplied as a sterile lyophilized powder for reconstitution before use. **AVOID ERRORS, READ ENTIRE PREPARATION INSTRUCTIONS PRIOR TO RECONSTITUTION.**

Aseptically, reconstitute each vial by injecting 20 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.

Slowly inject the 20 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, over a minimum of 1 minute, using the sterile syringe to direct the solution flow onto the INSIDE WALL OF THE VIAL.



DO NOT INJECT the 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, directly onto the lyophilized cake as this will result in foaming.

Once the injection is complete, allow the vial to sit for a minimum of 5 minutes to ensure proper wetting of the lyophilized cake/powder.

Gently swirl and/or invert the vial slowly for at least 2 minutes until complete dissolution of any cake/powder occurs. Avoid generation of foam.

If foaming or clumping occurs, stand solution for at least 15 minutes until foam subsides.

Each mL of the reconstituted formulation will contain 5 mg/mL paclitaxel.

Calculate the exact total dosing volume of 5 mg/mL suspension required for the patient: Dosing volume (mL) = Total dose (mg)/5 (mg/mL)

The reconstituted suspension should be milky and homogenous without visible particulates. If particulates or settling are visible, the vial should be **gently** inverted again to ensure complete resuspension prior to use. Discard the reconstituted suspension if precipitates are observed. Discard any unused portion.

Inject the appropriate amount of reconstituted ABRAXANE[®] into an empty, sterile IV bag (plasticized polyvinyl chloride (PVC) containers, PVC or non-PVC type IV bag). The use of specialized DEHP-free solution containers or administration sets is not necessary to prepare or administer ABRAXANE infusions. The use of an in-line filter is not recommended.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit.

Stability: Unopened vials of ABRAXANE are stable until the date indicated on the package when stored between 20°C to 25°C (68°F to 77°F), in the original package. Neither freezing nor refrigeration adversely affects the stability of the product.

Stability of Reconstituted Suspension in the Vial

Reconstituted ABRAXANE should be used immediately, but may be refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for a maximum of 8 hours if necessary. If not used immediately, each vial of reconstituted suspension should be replaced in the original carton to protect it from bright light. Discard any unused portion.

Stability of Reconstituted Suspension in the Infusion Bag

The suspension for infusion prepared as recommended in an infusion bag should be used immediately, but may be stored at ambient temperature (approximately 25°C) and lighting conditions for up to 8 hours.

HOW SUPPLIED

Product No. 103450

NDC No. 68817-134-50 100 mg of paclitaxel in a single use vial, individually packaged in a carton.

Storage: Store the vials in original cartons at 20°C to 25°C (68°F to 77°F). Retain in the original package to protect from bright light.

Handling and Disposal: Procedures for proper handling and disposal of anticancer drugs should be considered. Several guidelines on this subject have been published.¹⁻⁸ There is no general agreement that all of the procedures recommended in the guidelines are necessary or appropriate.

U.S. Patent Numbers: 5,439,686; 5,498,421; 6,096,331; 6,506,405;
6,537,579; 6,749,868; 6,753,006

REFERENCES

1. Recommendations for the Safe Handling of Parenteral Antineoplastic Drugs. Publication No. 83-2621. For sale by the Superintendent of Documents, US Government NIH Printing Office, Washington, DC 20402.
2. AMA Council Report. Guidelines for Handling Parenteral Antineoplastics. *JAMA*, 1985; 253(11):1590-1592.
3. National Study Commission on Cytotoxic Exposure Recommendations for Handling Cytotoxic Agents. Available from Louis R Jeffrey, ScD, Chairman, National Study Commission on Cytotoxic Exposure. Massachusetts College of Pharmacy and Allied Health Sciences. 179 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115.
4. Clinical Oncological Society of Australia. Guidelines and Recommendations for Safe Handling of Antineoplastic Agents. *Med J Australia*, 1983; 1:426-428.
5. Jones RB, et al: Safe Handling of Chemotherapeutic Agents: A Report from the Mount Sinai Medical Center. *CA-A Cancer Journal for Clinicians*, 1983; (Sept/Oct) 258-263.

6. American Society of Hospital Pharmacists Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs. *Am J Hosp Pharm*, 1990; 47:1033-1049.
7. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. (OSHA WORK-PRACTICE GUIDELINES.) *Am J Health-Syst Pharm*, 1996; 53:1669-1686.
8. ONS Clinical Practice Committee. Cancer Chemotherapy Guidelines and Recommendations for Practice Pittsburgh, Pa: Oncology Nursing Society; 1999:32-41.

Revised: May 2009

ABRAXIS
ONCOLOGY
A Division of Abraxis BioScience, LLC
Los Angeles, CA 90025

PATIENT INFORMATION

ABRAXANE® for Injectable Suspension

**[generic name = (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension)
(albumin-bound)]**

WHAT IS ABRAXANE?

ABRAXANE is a prescription cancer medicine. It is injected into a vein and it is used to treat advanced breast cancer.

WHAT IS CANCER?

Under normal conditions, the cells in your body divide and grow in an orderly, controlled way. Cell division and growth are necessary for the human body to perform its functions and to repair itself, when necessary. Cancer cells are different from normal cells because they are not able to control their own growth. The reasons for this abnormal growth are not yet fully understood. A tumor is a mass of unhealthy cells that are dividing and growing fast and in an uncontrolled way. When a tumor invades surrounding healthy body tissue it is known as a malignant tumor. A malignant tumor can spread (metastasize) from its original site to other parts of the body if not found and treated early.

HOW DOES ABRAXANE WORK?

ABRAXANE is a type of medical treatment called chemotherapy. The purpose of chemotherapy is to kill cancer cells or prevent their growth.

All cells, whether they are healthy cells or cancer cells, go through several stages of growth. During one of the stages, the cell starts to divide. ABRAXANE may stop the cells from dividing and growing, so they eventually die. In addition, normal cells may also be affected by ABRAXANE causing some of the side effects. (see **WHAT ARE THE POSSIBLE SIDE EFFECTS OF ABRAXANE?** below).

WHO SHOULD NOT TAKE ABRAXANE?

ABRAXANE should not be given to patients with dangerously low white blood cell counts.

HOW IS ABRAXANE® GIVEN?

ABRAXANE is injected into a vein [intravenous (I.V.) infusion] over 30 minutes.

WHAT PREMEDICATION IS REQUIRED WITH ABRAXANE?

While reactions can occur to any medication, severe allergic reactions to ABRAXANE are uncommon and premedication is not required. However, you should make your doctor aware of any allergies you may have so he/she can determine the course of action required.

WHAT ARE THE POSSIBLE SIDE EFFECTS OF ABRAXANE?

Most patients taking ABRAXANE will experience side effects, although it is not always possible to tell whether such effects are caused by ABRAXANE, another medicine they may be taking, or the cancer itself. Important side effects are described below; however, some patients may experience other side effects that are less common. *Report any unusual symptoms to your doctor.*

Important side effects observed in studies of patients taking ABRAXANE were as follows:

Hair Loss: Complete hair loss, or alopecia, almost always occurs with ABRAXANE. This usually involves the loss of eyebrows, eyelashes, and pubic hair, as well as scalp hair. It can occur suddenly

after treatment has begun, but usually happens 14 to 21 days after treatment. *Hair generally grows back after you've finished your ABRAXANE treatment.*

Infections Due to Low White Blood Cell Count: Among the body's defenses against bacterial infections are white blood cells. Between your ABRAXANE treatment cycles, you will often have blood tests to check your white blood cell counts. ABRAXANE usually causes a brief drop in white blood cells. *If you have a fever (temperature above 100.4°F) or other sign of infection, tell your doctor right away. Sometimes serious infections develop that require treatment in the hospital with antibiotics. Serious illness or death could result if such infections are not treated when white blood cell counts are low.*

Numbness, Tingling, or Burning in the Hands and/or Feet (Neuropathy): These symptoms occur often with ABRAXANE® and usually get better or go away without medication within three weeks of interrupting treatment. Be sure to tell your doctor about any numbness, tingling or burning that you have in your hands or feet so that he/she can decide the best approach for relief of your symptoms. Sometimes it is necessary to interrupt treatment with ABRAXANE until these symptoms improve. After improvement, treatment can be restarted at a lower dose.

Fatigue and Weakness: ABRAXANE may cause asthenia, fatigue, weakness, lethargy and malaise. These side effects are usually self-limited and do not require dose modification or interruption.

Low Red Blood Cell Count: Red blood cells deliver oxygen to tissues throughout all parts of the body and take carbon dioxide from the tissues by using a protein called hemoglobin. A lowering of the volume of red blood cells may occur following ABRAXANE treatment causing anemia. Some patients may need a blood transfusion to treat the anemia. Patients can feel tired, tire easily, appear pale, and become short of breath. Contact your doctor if you experience any of these symptoms following ABRAXANE treatment.

Mouth or Lip Sores (Mucositis): Some patients develop redness and/or sores in the mouth or on the lips. These symptoms might occur a few days after the ABRAXANE treatment and usually decrease or disappear within one week. Talk with your doctor about proper mouth care and other ways to prevent or reduce your chances of developing mucositis.

Joint and Muscle Pain: You may get joint and muscle pain a few days after your ABRAXANE treatment. These symptoms usually disappear in a few days. Although pain medicine may not be necessary, tell your doctor if you are uncomfortable.

Stomach Upset and Diarrhea: Some patients experience nausea, vomiting, and/or diarrhea following ABRAXANE use. If you experience nausea or stomach upset, tell your doctor because medicines can be given that almost always reduce or eliminate these symptoms. Diarrhea will usually disappear without treatment; however, *if you experience severe abdominal or stomach area pain and/or severe diarrhea, tell your doctor right away.*

Heart and Blood Vessel (Cardiovascular) Effects: ABRAXANE® may cause a drop in heart rate (bradycardia) and low blood pressure (hypotension). The patient usually does not notice these changes. These changes usually do not require treatment. You should notify your doctor if you have a history of heart disease.

Irritation at the Injection Site: ABRAXANE may cause irritation at the site where it enters the vein. Reactions may include discomfort, redness, swelling, inflammation (of the surrounding skin or of the vein itself), and ulceration (open sores). These reactions are usually caused by the I.V. (intravenous) fluid leaking into the surrounding area. *If you notice anything unusual at the site of the injection (needle), either during or after treatment, tell your doctor right away.*

Ability to Drive and Use Machines: Adverse events may affect your ability to drive and use machines.

Talk with your doctor or other healthcare professional to discuss ways to prevent or reduce some of these side effects. Because this leaflet does not include all possible side effects that can occur with ABRAXANE, it is important to talk with your doctor about other possible side effects.

CAN I TAKE ABRAXANE IF I AM PREGNANT OR NURSING A BABY?

ABRAXANE could harm the fetus when given to a pregnant woman. Women should avoid becoming pregnant while they are undergoing treatment with ABRAXANE. *Tell your doctor if you become pregnant or plan to become pregnant while taking ABRAXANE.*

Men should be advised not to father a child while receiving treatment with ABRAXANE.

Because studies have shown the active agent (paclitaxel) in ABRAXANE to be present in the breast milk of animals receiving the active agent, it may be present in human breast milk as well. Therefore, nursing a baby while taking ABRAXANE is NOT recommended. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, it is recommended that nursing be discontinued when receiving ABRAXANE therapy.

This medicine was prescribed for your particular condition. This summary does not include everything there is to know about ABRAXANE®. Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information Leaflet. If you have questions or concerns, or want more information about ABRAXANE, your doctor and pharmacist have the complete prescribing information upon which this guide is based. You may want to read it and discuss it with your doctor. Remember, no written summary can replace careful discussion with your doctor.

ABRAXIS
ONCOLOGY

A Division of Abraxis BioScience, LLC
Los Angeles, CA 90025

This Patient Information Leaflet has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.
Based on: ABRAXANE Package Insert Revised: May 2009
Revised: May 2009

版: 2009 年 5 月

処方箋薬

ABRAXANE®注射用懸濁液（アルブミン結合パクリタキセル粒子注射用懸濁液）

（患者向け情報同封）

警告

ABRAXANE 注射用懸濁液（アルブミン結合パクリタキセル粒子注射用懸濁液）は、癌化学療法薬の使用に熟練した医師の監督下で投与すること。直ちに十分な診断設備と治療設備を用いることができ初めて合併症に適切に対処することが可能になる。

ベースライン時好中球数が $1,500 \text{ cells/mm}^3$ 未満の転移性乳癌患者には本剤を投与しないこと。骨髓抑制、主として好中球減少症が発現しないかどうか監視するため、本剤を投与されている患者には全例に対して末梢血球算定を頻回に実施するよう推奨されている。好中球減少症は重度になり、感染の原因になることがある。

注: パクリタキセルのアルブミン結合型が、溶液中のパクリタキセルの機能特性と比較してパクリタキセルの機能特性に大きく影響を及ぼすことがある。他のパクリタキセル製剤の代わりに用いたり、そうした製剤と併用したりしないこと。

組成・性状

ABRAXANE 注射用懸濁液（アルブミン結合パクリタキセル粒子注射用懸濁液）は、アルブミンが結合した平均粒子サイズ約 130 nm のパクリタキセルである。パクリタキセルはナノ粒子中で非晶質状態で存在する。白色~黄色で、無菌の凍結乾燥粉末として提供しており、点滴静注する前に USP 0.9% 塩化ナトリウム注射液 20 mL で溶解する。単回使用用バイアル 1 バイアルにパクリタキセル 100 mg とヒトアルブミン約 900 mg が入っている。溶解懸濁液 1 mL 中にはパクリタキセルが 5mg 含まれる。本剤は溶媒を含有していない。

ABRAXANE®の活性物質は、抗腫瘍効果を有する天然物パクリタキセルである。パクリタキセルは *Taxus media* から得られる。パクリタキセルの化学名は

5 β ,20-Epoxy-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahydroxytax-11-en-9-one 4,10-diacetate 2-benzoate 13-ester with (2R,3S)-N-benzoyl-3-phenylisoserine である。

パクリタキセルの化学構造式は次の通りである。

化学構造式は英文の添付文書参照。

パクリタキセルは白色~わずかに黄色味を帯びた白色の結晶質粉末で、実験式は $C_{47}H_{51}NO_{14}$ 、分子量は 853.91 である。極めて親油性が強く、水に不溶で、約 216~217°C で融解する。

臨床薬理

作用機序

ABRAXANE 注射用懸濁液（アルブミン結合パクリタキセル粒子注射用懸濁液）は、チューブリン二量体からの微小管の重合を促進し、脱重合を妨げて微小管を安定化させる抗微小管薬である。このように微小管が安定すると、極めて重要な間期及び分裂期の細胞機能に不可欠な微小管網の正常な動的再組織化が阻害されることになる。パクリタキセルは、細胞周期全体を通して微小管の異常な配列ないし「束」を誘発するほか、有糸分裂期に微小管の複数の星状体を生じさせる。

ヒトでの薬物動態

複数の臨床試験で、ABRAXANE 80~375 mg/m² を 30 分及び 180 分かけて点滴したのち、総パクリタキセルの薬物動態を測定した。mg/m² で表した用量レベルは、ABRAXANE 中のパクリタキセルの重量(mg)である。ABRAXANE の点滴静注後、血漿中パクリタキセル濃度は二相性に低下し、最初の急速な低下は末梢コンパートメントへの分布を示し、2 回目の緩徐な相は薬剤の消失を示していた。終末相半減期は約 72 時間であった。

薬剤曝露量(AUC)は 80~375 mg/m² の間で用量比例性であり、ABRAXANE[®] のパクリタキセルの薬物動態は投与の継続時間に左右されなかった。ABRAXANE の推奨臨床用量 260 mg/m² では点滴終了時にパクリタキセルが最大濃度となり、平均最大濃度は 18,741 ng/mL であった。平均総クリアランスは 15 L/hr/m² であった。平均分布容積は 632 L/m² であった。分布容積が大きいということは、パクリタキセルが広範囲にわたって血管外分布及び/又は組織結合することを示している。

ABRAXANE 260 mg/m² を 30 分かけて投与した場合の薬物動態データとパクリタキセル 175 mg/m² を 3 時間かけて点滴した場合の薬物動態データとが比較された。ABRAXANE は、パクリタキセルを点滴した場合よりクリアランスが大きく(43%)、分布容積も高い値であった(53%)。C_{max} 及び用量を調整した C_{max} の差は、総用量及び注入速度の差を反映していた。終末相半減期には差がみられなかった。

ヒト血清タンパク質に対する結合に関する *in vitro* 試験が 0.1~50 µg/mL の濃度のパクリタキセルを用いて実施されており、同剤の 89%~98% がタンパク質に結合することを示している。シメチジンの存在もラニチジン、デキサメタゾン又はジフェンヒドラミンの存在も、パクリタキセルのタンパク質結合に影響を及ぼさなかった。

ABRAXANE 260 mg/m² を 30 分かけて注入したのちの未変化体の平均累積尿中回収率(4%)は、腎クリアランスが相当低いことを示した。6 α -ヒドロキシパクリタキセルと 3'-*p*-ヒドロキシパクリタキセルとして尿中に排泄された代謝産物は総投与量の 1%未満であった。糞便中排泄量は総投与量の約 20% であった。

ヒト肝ミクロソームと組織切片を用いた*in vitro*試験が、パクリタキセルはCYP2C8によって主として6 α -ヒドロキシパクリタキセルに代謝されることを示した。又、CYP3A4によって、それより少ない量の3'-p-ヒドロキシパクリタキセルと6 α ,3'-p-ジヒドロキシパクリタキセルに代謝された。*In vitro*で、パクリタキセルから6 α -ヒドロキシパクリタキセルへの代謝はいくつかの薬剤（ケトコナゾール、ベラパミル、ジアゼパム、キニジン、デキサメタゾン、シクロスポリン、テニポシド、エトポシド及びビンクリスチン）によって阻害されたが、用いられた濃度は、*in vivo*で通常の治療量を投与したのちみられる値を上回るものであった。テストステロン、17 α -エチニルエストラジオール、レチノイン酸及びCYP2C8の特異的阻害薬であるケルセチンも*in vitro*で6 α -ヒドロキシパクリタキセルの産生を阻害した。又、パクリタキセルの薬物動態は、CYP2C8及び/又はCYP3A4の基質、誘導剤又は阻害剤となる化合物との相互作用の結果変化することがある（使用上の注意：薬物相互作用のセクション参照）。ABRAXANE 30分投与における薬物動態プロファイルを、ビリルビン及びASTを指標にした軽度から高度の肝障害のある30例の固形癌患者のうち15例にて評価した。AST > 10 x ULN and bilirubin > 5.0 x ULNの患者は登録されなかった。

ABRAXANE投与量は以下の肝機能障害の程度に基づき割り付けられた。

- ◆ 軽度 (bilirubin > ULN to $\leq 1.25 \times \text{ULN}$ and AST > ULN and < $10 \times \text{ULN}$): 260 mg/m²
- ◆ 中等度 (bilirubin 1.26 to $2.0 \times \text{ULN}$ and AST > ULN and < $10 \times \text{ULN}$): 200 mg/m²
- ◆ 高度 (bilirubin 2.01 to $5.0 \times \text{ULN}$ and AST > ULN and < $10 \times \text{ULN}$): 130 mg/m²

軽度の肝障害患者に260 mg/m²を投与あるいは中等度の肝障害患者に200mg/m²を投与した場合、肝機能が正常な患者(mean AUC_{0-∞} = 14789 ± 6703)で観測されたパクリタキセルの全身曝露範囲であった。

高度な肝障害を持つ患者に 130 mg/m²を投与した場合、肝機能が正常な患者で観測されたパクリタキセルの全身曝露より低い結果となった。更に高度な肝機能障害の患者は軽度及び中等度の肝機能障害患者と比較し1 サイクル目の好中球数の Nadir の平均値が高値であった。

Table 1: Exposure (AUC_{0-∞}) of ABRAXANE administered IV over 30 minutes in patients with hepatic impairment.

	Mild (n=5)	Moderate (n=5)	Severe ^a (n=5)
Dose	260 mg/m ²	200 mg/m ²	130 mg/m ²
AUC _{inf} (hr*ng/mL)			
Mean ± SD	17434 ± 11454	14159 ± 13346	9187 ± 6475
Median (range)	13755 (7618, 35262)	7866 (5919, 37613)	6134 (5627, 20684)

^a bilirubin 2.01 to $5.0 \times \text{ULN}$ and AST > ULN and < $10 \times \text{ULN}$

高度な肝機能障害患者には用量 130 mg/m²を推奨する。高度な肝機能障害の患者では個々の忍容性に応じその後の投与量を 200 mg/m²に増量することを考慮すべきである。用量 200 mg/m²について高度な肝障害患者では評価されていないが、正常な肝機能患者で観測されたパクリタキセルの AUC 範囲に調節されることが予想される。

初回投与量の減量は中等度の肝機能障害患者にも必要である。

AST > $10 \times \text{ULN}$ and bilirubin > $5.0 \times \text{ULN}$ の患者のデータはない（用法・用量の項参照）。

腎機能障害が ABRAXANE®のディスポジションに及ぼす影響は検討されていない。

パクリタキセルと併用薬との間の相互作用は正式には検討されていない。

臨床試験

転移性乳癌:

転移性乳癌に ABRAXANE を使用することが適切であることを裏づけるため、単 arm オープンラベル試験 2 件に登録された 106 例のデータと無作為化比較試験 1 件に組み込まれた 460 例のデータを用いることができた。

単 arm オープンラベル試験 - 1 件の試験では、転移性乳癌患者 43 例に ABRAXANE 175 mg/m² が 30 分かけて点滴投与された。もう 1 件の試験では、転移性乳癌患者 63 例に 300 mg/m² を 30 分かけて点滴投与した。投与サイクルは 3 週ごとであった。両試験とも、他覚的効果が認められた。

無作為化比較試験 - この多施設共同試験は、転移性乳癌患者 460 例を対象にして実施されたものであった。無作為化によって、患者に ABRAXANE 260 mg/m² を 30 分かけて点滴するか、パクリタキセル 175 mg/m² を 3 時間かけて点滴した。試験エントリー時、64%の患者は performance status が損なわれていた (ECOG 1 又は 2)。79%の患者は内臓転移であり、76%は転移部位が 3 箇所を超えていた。前化学療法歴がない患者は 14%であった。27%は補助療法として化学療法を受けたことがあり、40%は転移癌のため、19%は転移癌のためと補助療法両方でそれぞれ化学療法歴があった。59%は第二選択療法以降の治療ラインとして被験薬を投与された。77%にアントラサイクリン系薬曝露歴があった。

この治験では、ABRAXANE[®]治療群の患者の統合標的病変奏効率（この治験の主要エンドポイント）が 21.5%(95% CI: 16.2~26.7%)であったのに対して、パクリタキセル治療群の奏効率は 11.1%(95%CI: 6.9~15.1%)で、ABRAXANE[®]治療群の統合標的病変奏効率のほうが統計的に有意に高かった。表 1 を参照のこと。全生存期間には統計的に有意な群間差がみられなかった。

表 2: 有効性の点からみた無作為化試験の成績

表 2 は英文の添付文書参照.

^a 統合標的病変奏効率(TLRR)は治験実施計画書独自に事前に定めたエンドポイントであり, 最初の 6 サイクルでの腫瘍縮小効果に対する独立した画像評価と治験責任医師が判定する効果 (臨床情報も組み込む) とを統合した奏効に基づくものであった. 統合 TLRR は, 治験責任医師から報告のあった全治療サイクルに基づく奏効率より低い値であった.

^b 第 1 選択療法と 2 選択療法以降とに層化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定から求めた.

^c 臨床的に禁忌でない限り, アントラサイクリンを前治療に組み入れた.

適応

ABRAXANE[®]注射用懸濁液 (アルブミン結合パクリタキセル粒子注射用懸濁液) は, 併用化学療法不応の転移性乳癌, あるいは術後補助化学療法 6 ヶ月以内の再発例. 前化学療法として禁忌の場合を除きアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む

禁忌

ベースライン時, 好中球数が $1,500 \text{ cells/mm}^3$ 未満の患者に本剤を用いてはならない.

警告

骨髄抑制 (主として好中球減少) は用量依存性であり, 用量制限毒性となる. ベースライン時好中球数が $1,500 \text{ cells/mm}^3$ 未満の患者には ABRAXANE を投与してはならない. ABRAXANE 療法中は, 血算を頻回にモニタリングすること. 療法中に血算に低下がみられた場合には, 好中球数が $>1,500 \text{ cells/mm}^3$ で, 血小板数が $>100,000 \text{ cells/mm}^3$ のレベルに回復するまで ABRAXANE の投与を見合わせなくてはならない.

腎機能障害の患者を対象にしては ABRAXANE の使用が検討されていない. 無作為化比較試験では, ベースライン時血清ビリルビン値が $>1.5 \text{ mg/dL}$ であるかベースライン時血清クレアチニン値が $>2 \text{ mg/dL}$ の患者は除外された.

妊娠 - 催奇形性作用: 薬剤胎児危険度分類カテゴリ D: ABRAXANE は, 妊婦に投与した場合に胎児に危害を引き起こす可能性がある. ラットに妊娠第 7 日から第 17 日にかけてアルブミン結合パクリタキセル粒子 6 mg/m^2 (ヒトでの推奨 1 日最大用量 [mg/m^2 換算] の約 2%) を投与すると, 子宮内死亡, 胚吸収の増大 (最大 5 倍), 同腹仔と生存胎仔の数の減少, 胎仔の体重減少及び胎仔異常の増加が示すように, 胎芽毒性と胎仔毒性が引き起こされた. 胎仔異常には眼の膨隆, 折り重なった網膜, 小眼球及び脳室拡大のような軟部組織奇形と骨格奇形が含まれた. ABRAXANE 3 mg/m^2 投与 (ヒトでの推奨 1 日最大用量 [mg/m^2 換算] の約 1%) 時も, 6 mg/m^2 投与時より発生率は低いものの軟部組織奇形及び骨格奇形を呈した.

妊婦を対象とした ABRAXANE[®]使用の十分かつ適切な比較試験は実施されていない. 妊娠中に本剤を用いる場合や本剤を投与されている患者が妊娠した場合には, 胎児に危害が及ぶ可能性があることを患者に知らせなければならない. 妊娠可能年齢の女性には, ABRAXANE 療法中は妊娠しないようアドバイスする必要がある.

男性での使用: 男性には, ABRAXANE 療法中は子をもうけないようアドバイスする必要がある

(ABRAXANE 曝露が男性の受胎能と胚生存可能性に及ぼす影響の考察は, 使用上の注意: 発癌, 変異誘発, 受胎能の障害のセクション参照).

(ヒト) アルブミン: ABRAXANE にはヒト血液から得た (ヒト) アルブミンが含まれる. 効果的なドナースクリーニングと製品製造工程を実施していることから, このアルブミンからウイルス性疾患が伝播するリスクは極めてわずかである. クロイツフェルト - ヤコブ病(CJD)が伝播するという理論上のリスクも極めてわずかであると考えられる. アルブミンでは, ウイルス性疾患又は CJD が伝播した症例がこれまで認められていない.

使用上の注意

薬物相互作用: ABRAXANE では薬物相互作用試験が実施されていない.

パクリタキセルの代謝は CYP2C8 と CYP3A4 によって触媒される. 正式な臨床薬物相互作用試験が実施されていないため, ABRAXANE と CYP2C8 又は CYP3A4 の阻害剤 (例えばケトコナゾール, イミダゾール系抗真菌剤, エリスロマイシン, フルオキセチン, ゲムフィブロジル, シメチジン, リトナビル, サキナビル, インジナビル及びネルフィナビル) 又は誘導剤 (例えばリファンピシン, カルバマゼピン, フェニトイン, エファビレンツ, ネビラピン) とを併用投与する場合には, 注意する必要がある (臨床薬理のセクション参照).

血液系: ベースライン時好中球数が $1,500 \text{ cells/mm}^3$ 未満の患者に ABRAXANE[®]療法を実施してはならない. 骨髄毒性が発現しないかどうか監視するため, ABRAXANE を投与されている患者にはいずれも末梢血球算定を頻回に実施することが推奨される. 療法中に血算に低下がみられた場合には, 好中球数が $>1,500 \text{ cells/mm}^3$ で, 血小板数が $>100,000 \text{ cells/mm}^3$ のレベルに回復するまで ABRAXANE の投与を見合わせなくてはならない. ABRAXANE 療法中に重度の好中球減少症 ($<500 \text{ cells/mm}^3$ の状態が 7 日間以上持続するもの) を発現した場合には, その後のサイクルでは用量を減量することが推奨される (用法・用量のセクション参照).

神経系: ABRAXANE によって感覚ニューロパシーが生じることがよくある. 一般に, グレード 1 又は 2 の感覚ニューロパシーの発現では用量変更を要しない. グレード 3 の感覚ニューロパシーが生じた場合には, グレード 1 又は 2 に改善するまで本剤の投与を見合わせる必要があり, その後は全サイクルとも用量を減量して投与する (用法・用量のセクション参照).

肝機能障害: 肝機能障害のある患者に対しては, パクリタキセルの曝露量及び毒性を増強させることから, 肝障害のある患者へのアブラキサンの投与は注意が必要である. 中等度、高度の肝機能障害患者に対しては初回投与量を減量するべきである (臨床薬理, 用法・用量, 肝障害の項参照).

注射部位反応: ABRAXANE によってまれに注射部位反応が生じるが, 無作為化臨床試験では軽度なものであった. 血管外漏出の可能性があることから, 本剤の投与中は薬剤が浸潤していないかどうか点滴部位を厳重に監視するとよい.

発癌，変異誘発，受胎能の障害: ABRAXANE が発癌性を有するかどうかは検討されていない。

パクリタキセルは，*in vitro*（ヒトリンパ球での染色体異常）と *in vivo*（マウスを用いる小核試験）で染色体異常誘発性であることが明らかにされている。ABRAXANE は，エイムス試験でも CHO/HGPRT 遺伝子変異アッセイでも変異誘発性を示さなかった。

雄性ラットにアルブミン結合パクリタキセル粒子 42 mg/m^2 （ヒトでの推奨 1 日最大曝露量 [mg/m^2 換算] の約 16%）を週 1 回 11 週間にわたって投与したのち未投与雌性ラットと交配させると，受胎能が有意に低下し，交配させた雌性ラットには妊娠率の低下と胚喪失の増大がみられた。この試験では，3 及び 12 mg/m^2 /週の用量（ヒトでの推奨 1 日最大曝露量 [mg/m^2 換算] の約 1～5%）でも，骨格及び軟部組織の胎仔異常の発生が低率ではあるものの認められた。又，単回投与毒性試験では，アルブミン結合パクリタキセル粒子 54 mg/m^2 を投与されたげっ歯類と 175 mg/m^2 を投与されたイヌに精巣の萎縮/変性が観察されている（警告のセクション参照）。

妊娠：催奇形性作用：薬剤胎児危険度分類カテゴリ D：（警告のセクション参照）。

授乳期間中の女性：パクリタキセルがヒト乳汁中に排泄されるかどうかはわかっていない。出産後第 9 日から 10 日のラットに C-14 で標識したパクリタキセルを静脈内投与すると，乳汁中の放射能濃度は血漿中濃度より高くなり，血漿中濃度と並行して低下した。ヒト乳汁中に排泄される薬剤は少なくなく，授乳中の幼児に重篤な有害反応を引き起こす可能性があることから，ABRAXANE[®]療法中は授乳を中止するのがよい。

小児における使用：小児患者における ABRAXANE の安全性と有効性は評価されていない。

高齢者における使用：無作為化試験で ABRAXANE を投与された 229 例のうち 11% は 65 歳以上で，75 歳以上の患者は 2% 未満であった。ABRAXANE を投与された高齢患者に特によく発現した毒性というのはいなかった。

運転及び機械の使用：疲労，嗜眠，倦怠感などの有害事象の発現は運転及び機械の使用に影響するかもしれない。

患者向け情報：（患者向け情報リーフレット参照）

副作用:

下の表は、転移性乳癌の治療のため無作為化比較試験で ABRAXANE®単独療法又はパクリタキセル注射剤療法を受けた患者に発現した重要な有害事象の頻度をまとめたものである。

表 3: 3 週ごと投与スケジュールでの無作為化比較試験で発現した重大な副作用の頻度^a

表 2 は英文の添付文書参照。

表 3: 3 週ごと投与スケジュールでの無作為化比較試験で発現した重大な副作用の頻度^a，続き
表 3 は英文の添付文書参照.

^a 最悪のグレードに基づく.

^b mg/m^2 /投与にかけた時間（分）で表わした ABRAXANE の投与量.

^c mg/m^2 /投与にかけた時間（時間）で表わしたパクリタキセル注射剤の投与量.

^d パクリタキセル注射剤群の患者には前投薬を実施した.

^e 被験治療に関連があり，投与当日に始まった過敏症（例えば，潮紅，呼吸困難，胸痛，低血圧）にかかわりのあるイベントを含む.

^f 重度のイベントとはグレード 3 以上の毒性であると定義される.

^g 被験薬の投与中.

骨髄抑制と感覚ニューロパシーは用量比例性であった。

器官別にみた有害事象発現: 特に断らない限り、以下の考察は無作為化比較試験で ABRAXANE® 単独療法を受けた転移性乳癌患者 229 例の主要安全性データベースを参照したものである。表の形で上に、この試験の重要な有害事象の発現頻度と重症度をまとめた。場合によっては、パクリタキセル注射剤でみられたまれで重度のイベントが ABRAXANE でも発現すると考えられることがある。

血液系: 最も重要な血液毒性である好中球減少症は、用量依存性かつ可逆性であった。無作為化試験で対象とした転移性乳癌患者のうち好中球数が 500 cells/mm^3 以下（グレード 4）に減少した患者の割合は、ABRAXANE 260 mg/m^2 投与群では 9%であったのに対して、パクリタキセル注射剤 175 mg/m^2 投与群では 22%であった。

転移性乳癌の無作為化試験では、 260 mg/m^2 を 30 分かけて点滴した患者群の 24%に感染エピソードの報告があった。口腔カンジダ症、気道感染及び肺炎が最も報告の多かった感染合併症であった。ABRAXANE 群とパクリタキセル注射剤群のそれぞれ 2%及び 1%に発熱性好中球減少症が発現したとの報告があった。

血小板減少症はまれであった。転移性乳癌の無作為化試験では、各治療群のそれぞれ 2%に出血エピソードが発現したとの報告があった。

無作為化試験で ABRAXANE を投与された患者のうち 33%に貧血($\text{Hb} < 11 \text{ g/dL}$)が認められ、このうち 1%は重度($\text{Hb} < 8 \text{ g/dL}$)であった。ベースライン時ヘモグロビン値が正常であった全例のうち 31%が試験で貧血となり、1%が重度の貧血を来した。

過敏性反応(HSR): 転移性乳癌の無作為化比較試験では、ABRAXANE を投与した当日にグレード 1 又は 2 の HSR が生じた。内訳は呼吸困難(1%)と潮紅、低血圧、胸痛及び不整脈（いずれも <1%）であった。パクリタキセル注射剤又はヒトアルブミンに対して過敏性を呈した既往がある患者を対象とした ABRAXANE®の使用は検討されていない。

市販後調査時、ABRAXANE による重度の過敏性反応の発現がまれに報告されている。パクリタキセル注射剤又はヒトアルブミンに対して過敏性を呈した既往がある患者を対象とした ABRAXANE の使用は検討されていない。ABRAXANE に対して重度の過敏性反応を呈する患者には、同剤の投与を再開してはならない。

心血管系: 転移性乳癌の無作為化試験では、30 分かけて点滴中に 5%の患者に低血圧が生じた。30 分かけて点滴中に徐脈が生じた患者は <1%であった。バイタルサインのこうした変化は全く症状を引き起こさないことが最も多く、特定の治療も被験薬の投与中止も要しなかった。

無作為化試験では、約 3%の患者に ABRAXANE 単独療法とかかわりのある可能性がある重度の心血管イベントが発現した。こうしたイベントには胸痛、心停止、上室性頻拍、浮腫、血栓症、肺血栓栓塞症、肺塞栓症及び高血圧があった。まれに、脳血管発作（脳卒中）例及び一過性脳虚血発作例が報告されている。

ベースライン時、患者には心電図(ECG)異常がよくみられた。通常、試験中の ECG 異常は症状を発現するに至らず、用量制限性ではなく、治療を要しなかった。転移性乳癌の無作為化試験では、60%の患者に ECG 異常が認められた。試験エントリー前に ECG が正常であった患者では、試験中に全例のうち 35%に異常波形が発現した。最も多く報告された ECG 変化は、非特異性再分極異常、洞性徐脈及び洞性頻脈であった。

呼吸器: 無作為化試験では、ABRAXANE による治療後、呼吸困難(12%)及び咳嗽(6%)の報告があった。ABRAXANE による治療後に、気胸を発現したとの報告がまれ(<1%)にあった。又、パクリタキセル注射剤の安全性継続調査の一環として間質性肺炎、肺線維症及び肺塞栓症の報告をまれに受けており、こうしたイベントは ABRAXANE 療法でも生じるとされる。パクリタキセル注射剤療法と放射線療法とを併用している患者に放射線肺臓炎が発現したとの報告をまれに受けている。ABRAXANE と放射線療法とを併用した経験はない。

神経系: 神経症状の発現頻度と重症度は、前治療及び/又は神経毒性薬による併用療法に左右された。

一般に、ABRAXANE[®]単独療法を受けている患者の神経症状の発現頻度と重症度は用量依存性であった。無作為化試験では、ABRAXANE 投与群の 71%（重症例 10%）とパクリタキセル注射剤投与群の 56%（重症例 2%）に感覚ニューロパシーがみられた。感覚ニューロパシーの発現頻度は、累積投与量が増大するに伴って上昇した。無作為化試験で対象とした 229 例中 7 例(3%)は、感覚ニューロパシーが ABRAXANE 投与中止の原因であった。この無作為化比較試験では、ABRAXANE 投与群の 24 例(10%)がグレード 3 の末梢ニューロパシーを発症した。このうち 14 例は中央値 22 日後に改善を示した。この 14 例中 10 例は ABRAXANE の投与量を減量して治療を再開し、2 例は末梢ニューロパシーのため治療を中止した。改善を示さなかった 10 例のうち 4 例は、末梢ニューロパシーのため試験を中止した。

臨床試験では、グレード 4 の感覚ニューロパシーが発現したとの報告はなかった。この比較試験では両群に、運動ニューロパシー（グレード 2）の発現がそれぞれ 1 例ずつのみ認められた。

ABRAXANE の市販後調査中に脳神経麻痺及び声帯不全麻痺が報告されている。このイベントは診療時に報告されていることから、真の発現頻度を推定することはできず、イベントとの因果関係が確認されていない。

パクリタキセル注射剤の安全性継続試験の一環として、麻痺性イレウスをもたらす自律神経ニューロパシーの報告を受けている。

単 arm 試験と無作為化試験で ABRAXANE を投与された全例(n=366)のうち 13%に眼/視覚障害が生じ、1%は重症であった。単 arm 試験で推奨用量より高用量 (300 mg/m² 又は 375 mg/m²) を投与された患者には、重症例 (角膜炎及び複視) が報告された。一般に、こうした影響は可逆性を示している。しかし、文献にはパクリタキセル注射剤を投与された患者に異常な視覚誘発電位が認められたとの報告がまれにみられ、永続的な視神経損傷を示唆している。

関節痛/筋痛: 無作為化試験で治療を受けた患者の 44%が関節痛/筋痛を発症した。8%は重度の症状を発現した。通常、こうした症状は一過性で、ABRAXANE®投与 2～3 日後に生じ、数日以内に消退した。

肝: 無作為化試験では、ベースライン時肝機能が正常で ABRAXANE を投与された患者のうち 7%、36%及び 39%にそれぞれビリルビン値、アルカリホスファターゼ値及び AST (SGOT)値の上昇がみられた。この無作為化試験では、ABRAXANE を投与された患者のうち 14%とパクリタキセル注射剤を投与された患者のうち 10%にグレード 3 又は 4 の GGT 上昇が認められたとの報告があった。

パクリタキセル注射剤の安全性継続調査の一環として、致死的な肝壊死及び肝性脳症の報告をまれに受けており、こうしたイベントは ABRAXANE 療法でも生じると思われる。

腎: 全体で 11%の患者がクレアチニン値上昇を呈し、1%は重症であった。腎毒性に起因する投与中止や用量減量又は投与遅延はみられなかった。

消化器(GI): 無作為化試験で ABRAXANE を投与された患者のうち 33%に悪心/嘔吐、27%に下痢、7%に粘膜炎が発現したとの報告があった。

パクリタキセル注射剤の安全性継続調査の一環として、腸閉塞、腸穿孔、膵炎及び虚血性大腸炎の報告をまれに受けており、こうしたイベントは ABRAXANE 療法でも生じると思われる。パクリタキセル注射剤の単独療法を受けた患者と他の化学療法薬との併用療法を受けた患者に、G-CSF を同時投与していたものの好中球減少性全腸炎 (盲腸炎) が発現したとの報告がまれにみられた。

注射部位反応: 無作為化臨床試験で、ABRAXANE によってまれに注射部位反応が生じている。この反応は軽度であった。パクリタキセル注射剤を別の部位に投与すると、これまでに血管外漏出を起こした部位に皮膚反応が再発するという「recall」がまれに報告されている。

パクリタキセル注射剤の安全性継続調査の一環として、静脈炎、蜂巣炎、硬結、皮膚落屑、壊死及び線維症のような重度のイベントの報告をまれに受けている。パクリタキセル注射剤を投与された患者には、注射部位反応が持続点滴中に発現した症例もいれば、1 週間から 10 日遅れて発現した症例もあった。

血管外漏出の可能性があることから考えて、投与中は薬剤が浸潤していないかどうか点滴部位を厳重に監視するとよい。

無力症: 無作為化試験では、ABRAXANE®を投与された患者のうち47%（重症例8%）に無力症が発現したとの報告があった。無力症には、無力症、疲労、脱力、嗜眠及び倦怠感の報告があった。

他の臨床イベント: ABRAXANE療法と関係がある可能性のある心虚血/梗塞例及び血栓症/塞栓症例がまれに報告されている。又、ほぼ全例に脱毛症が認められた。爪の変化（色素沈着の変化又は爪床の変色）はまれであった。浮腫（体液貯留）は多くなかった（無作為化試験で対象とした患者のうち10%）。重度の浮腫例は認められなかった。

パクリタキセル注射剤の安全性継続調査の一環として、放射線 recall に関連する皮膚の異常のほか Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死融解、結膜炎及び流涙の増加といったまれな有害事象が報告されており、こうした有害事象は ABRAXANE 療法でも生じるとされる。ABRAXANE の継続調査の一環として、全身性皮疹又は斑状丘疹、紅斑及びそう痒をはじめとする皮膚反応が認められている。更に、光線過敏性反応や放射線 recall 現象の症例報告及びカペシタビン曝露歴がある患者の一部にみられる手掌 - 足底発赤知覚不全の報告を得ている。こうしたイベントは診療時に報告されていることから、真の発現頻度を推定することはできず、イベントとの因果関係が確認されていない。

偶発的な曝露: 偶発的な ABRAXANE®曝露の報告は受けていない。しかし、パクリタキセルの吸入時に呼吸困難、胸痛、眼の灼熱感、咽頭痛及び悪心が生じたことが報告されている。局所曝露後のイベントには刺痛、灼熱感及び発赤がある。

過量投与

ABRAXANE を過量投与した場合の既知の解毒剤はない。過量投与によって生じることが予測される主要な合併症は、骨髄抑制、感覚神経毒性及び粘膜炎であると思われる。

用法・用量

転移性乳癌に対する併用化学療法が無効であるか、補助化学療法後6ヶ月以内に再発をみたあとの ABRAXANE 注射用懸濁液（アルブミン結合パクリタキセル粒子注射用懸濁液）の用量は 260 mg/m² で、3週ごとに30分かけて静脈内投与する。

肝障害: 軽微な肝機能障害患者に対し用量の調節は必要ない。中等度及び高度な肝機能障害患者への ABRAXANE の投与は、パクリタキセルで知られている毒性のリスクを増加させるかもしれない。もし患者が AST > 10 x ULN or bilirubin > 5.0 x ULN である場合は ABRAXANE を投与するべきではない。推奨する初回投与量の調節量を Table4 に示す。高度な肝機能障害の患者では個々の忍容性に応じその後の投与量を 200mg/m² に増量できる。患者に対して注意深く観察すべきである（臨床薬理：肝障害、使用上の注意：肝障害の項参照）。

Table 4: Recommendations for Starting Dose in Patients with Hepatic Impairment

	SGOT (AST) Levels		Bilirubin Levels	ABRAXANE ^a
Mild	<10 x ULN		>ULN to ≤ 1.25 x ULN	260 mg/m ²
Moderate	<10 x ULN	AND	1.26 to 2.0 x ULN	200 mg/m ²
Severe	<10 x ULN	OR	2.01 to 5.0 x ULN	130 mg/m ^{2b}
	> 10 x ULN		> 5.0 x ULN	not eligible

^a Dosage recommendations are for the first course of therapy. The need for further dose adjustments in subsequent courses should be based on individual tolerance.

^b A dose increase to 200 mg/m² in subsequent courses should be considered based on individual tolerance.

投与量の減量: ABRAXANE 療法中に重度の好中球減少症(好中球数が<500 cells/mm³の状態が1週間以上持続するもの)又は重度の感覚ニューロパシーを発現した患者は、その後 ABRAXANE を投与する場合に投与量を 220 mg/m²に減量する必要がある。それでも重度の好中球減少症又は重度の感覚ニューロパシーが再発する場合には、更に 180 mg/m²まで減量する。グレード3の感覚ニューロパシーでは、グレード1又は2に改善するまで投与を差し控え、その後のサイクルではいずれも減量した用量を投与する。

調製と投与にあたっての注意事項: ABRAXANE は細胞毒性抗癌薬であり、毒性を有すると考えられる他のパクリタキセル化合物と同じく、取り扱いには注意が必要である。手袋を使用することが推奨される。ABRAXANE (凍結乾燥固形物又は溶解した懸濁液)が皮膚についた場合には、直ちに石鹼と水で皮膚をよく洗うこと。パクリタキセルが局所に曝露すると、刺痛、灼熱感及び発赤などが生じることがある。ABRAXANE[®]が粘膜についた場合には、水を十分にかけて洗い流す。

血管外漏出の可能性があることから考えて、投与中は薬剤が浸潤していないかどうか点滴部位を厳重に監視するのがよい。指示しているように、ABRAXANE の点滴時間は30分間にとどまるため、点滴に関連する反応が生じる可能性は低い(使用上の注意: 注射部位反応のセクション参照)。

過敏性反応を防止すべく ABRAXANE を投与する前に前投薬をする必要はない。

静脈内投与のための調製: ABRAXANE は無菌の凍結乾燥粉末として提供されており、溶解して使用する。誤りを防ぐために、溶解前に調製の手順書全体に目を通すこと。

1. 無菌的に、各バイアルに USP 0.9%塩化ナトリウム注射液 20mL を注入して溶解する。
2. 滅菌済注射器を用い、USP 0.9%塩化ナトリウム注射液 20mL をバイアルの内壁に沿って流すようにしながら 1 分間以上かけてゆっくり注入する。



3. 凍結乾燥固形物に USP 0.9%塩化ナトリウム注射液を直接注入しないこと。直接注入すると、気泡が生じる。
4. 注入が終了したら、凍結乾燥固形物/粉末が確実に十分濡れるよう 5 分間以上バイアルを静置する。
5. 固形物/粉末が完全に溶解するまで、2 分間以上にわたってゆっくりとバイアルを静かに回したり逆さにしたりする。この際、気泡が生じないようにすること。
6. 気泡や凝集が生じた場合には、気泡が収まるまで 15 分間以上溶液を静置する。

溶解した製剤 1 mL にはパクリタキセルが 5mg 含まれていることになる。

患者に必要な 5 mg/mL 懸濁液の正確な総投与量を算出する。投与量(mL)=総用量(mg)/5(mg/mL)

溶解した懸濁液は目視で粒子が認められず、乳白色の均質な懸濁液になっていなければならない。粒子や沈降物が認められる場合には、使用前にバイアルを再度静かに逆さにして確かかつ十分に再懸濁させる。沈殿物が見られる場合、その懸濁液は廃棄する。未使用分はすべて廃棄する。

しかるべき量の溶解 ABRAXANE®を空の滅菌済静注用バッグ（可塑化ポリ塩化ビニル(PVC)製容器か PVC 製又は PVC 製でない静注用バッグ）に注入する。ABRAXANE 点滴溶液の調製にも投与にも、DEHP を含まない専用の溶液容器や投与用セットを使用する必要はない。インラインフィルターの使用は推奨されない。

非経口製剤は、投与前に粒子と変色がみられないかどうか、溶液と容器の状態が可能な場合には常に目視で点検する必要がある。

安定性: ABRAXANE の未開封のバイアルは、元の包装状態のまま 20～25℃(68～77°F)で保管した場合、包装に記載されている日まで安定である。冷凍によっても冷蔵によっても、本品の安定性は悪影響を受けない。

バイアルに入った溶解懸濁液の安定性

溶解した ABRAXANE は直ちに使用しなければならないが、必要な場合には、最大 8 時間までであれば 2～8℃(36～46°F)で冷蔵保存してもよい。直ちに使用しない場合には、溶解した懸濁液の各バイアルを元の箱に戻して遮光しなければならない。未使用分はすべて廃棄する。

点滴用バッグに入れた溶解懸濁液の安定性

推奨事項に従って調製して点滴用バッグに入れた点滴用懸濁液は直ちに使用しなければならないが、8時間までであれば室温（約 25℃）と周囲照明条件下で保存してもよい。

提供方法

製品番号 103450

NDC 番号 68817-134-50 単回使用用バイアル1バイアル中にパクリタキセル100mgが入っており、1バイアルずつボール箱に包装されている。

貯法: バイアルは元のボール箱に入れて 20～25℃(68～77°F)で保存する。遮光のため、元の包装状態のまま保管する。

取扱いと廃棄: 抗癌薬の適正な取扱いと廃棄のための手順を考慮に入れる必要がある。この件に関するガイドラインがいくつか出されている¹⁻⁸。そうしたガイドラインで推奨されている手順がいずれも必要かどうかについて、またいずれも適切なものであるかどうかについて一般的な見解の一致をみていない。

米国特許番号: 5,439,686; 5,498,421; 6,096,331; 6,506,405; 6,537,579; 6,749,868; 6,753,006

参考文献

1. Recommendations for the Safe Handling of Parenteral Antineoplastic Drugs. Publication No. 83-2621. For sale by the Superintendent of Documents, US Government NIH Printing Office, Washington, DC 20402.
2. AMA Council Report. Guidelines for Handling Parenteral Antineoplastics. *JAMA*, 1985; 253(11):1590-1592.
3. National Study Commission on Cytotoxic Exposure Recommendations for Handling Cytotoxic Agents. Available from Louis R Jeffrey, ScD, Chairman, National Study Commission on Cytotoxic Exposure. Massachusetts College of 21 Pharmacy and Allied Health Sciences. 179 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115.
4. Clinical Oncological Society of Australia. Guidelines and Recommendations for Safe Handling of Antineoplastic Agents. *Med J Australia*, 1983; 1:426-428.
5. Jones RB, et al: Safe Handling of Chemotherapeutic Agents: A Report from the Mount Sinai Medical Center. *CA-A Cancer Journal for Clinicians*, 1983; (Sept/Oct) 258-263.
6. American Society of Hospital Pharmacists Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs. *Am J Hosp Pharm*, 1990; 47:1033-1049.
7. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. (OSHA WORKPRACTICE GUIDELINES.) *Am J Health-Syst Pharm*, 1996; 53:1669-1686.
8. ONS Clinical Practice Committee. Cancer Chemotherapy Guidelines and Recommendations for Practice Pittsburgh, Pa: Oncology Nursing Society; 1999:32-41.

発行: 2007 年 5 月

ABRAXIS
オンコロジー

Abraxis BioScience, Inc の一部門
Los Angeles, CA 90049

患者向け情報

ABRAXANE®注射用懸濁液

[一般名＝（アルブミン結合パクリタキセル粒子注射用懸濁液）]

ABRAXANE とは何か

ABRAXANE は癌の処方せん薬である。静脈に注射し、進行乳癌の治療に用いられる。

癌とはどのような病気か

正常な状態下では、身体の細胞は秩序を保って制御されたやり方で分裂し、成長する。細胞の分裂と成長は、ヒトの身体が機能を発揮し、必要な場合には自らを修復するために必要なものである。癌細胞は、自身の成長を制御することができないため、正常な細胞とは異なる。なぜ異常な成長が起こるのかはまだ十分わかっていない。腫瘍というのは、制御されないやり方で急速に分裂、成長している健全でない細胞の塊である。腫瘍が周囲の健全な身体組織に侵入すると、その腫瘍は悪性腫瘍と呼ばれる。悪性腫瘍は、早期に発見して治療しないと、元の場所から体内の他の部分へ広がる（転移）ことがある。

ABRAXANE はどのようにして効果を発揮するのか

ABRAXANE は、化学療法薬という薬物療法薬のひとつである。化学療法の目的は、癌細胞を殺したり成長を阻止したりすることにある。

細胞というのはすべて、健全な細胞であっても癌細胞であっても、いくつかの成長段階を通る。こうした段階のひとつで、細胞は分裂を始める。ABRAXANE を投与すると、そうした細胞が分裂、成長するのを止め、最終的に死滅すると思われる。更に、正常な細胞も影響を受けることがあり、一部の副作用が引き起こされる（以下の、ABRAXANE によって生じる可能性のある副作用にはどのようなものがあるかの項を参照のこと）。

ABRAXANE を投与されてはいけないのはどのような人か

白血球数が危険なほど少なくなっている患者には投与してはいけない。

ABRAXANE®はどのようにして投与されるのか

30 分かけて静脈から点滴（点滴静注）する。

ABRAXANE には事前に何か薬剤を投与する必要があるか

どのような薬に対しても反応が生じる可能性があるが、ABRAXANE に対する重いアレルギー反応が起こることはまれで、事前に薬剤を投与する必要はない。しかし、あなたに何かアレルギーがある場合には主治医に伝え、医師が必要な措置をとることができるようにすること。

ABRAXANE によって生じる可能性のある副作用にはどのようなものがあるか

ABRAXANE を投与されている患者のほとんどに副作用が発現するが、そうした副作用が

ABRAXANE によって引き起こされたものか、患者が用いているほかの薬によって引き起こされたも

のか、あるいは癌自体によって引き起こされたものであるかがわかるとは限らない。以下に重大な副作用を挙げる。ただし、ここに挙げたもの以外にあまり一般的でない副作用が生じる患者もいる。いっつもと違う症状が現れた場合には、主治医に伝えること。

ABRAXANE を投与されている患者を対象にした試験でみられた重大な副作用には、以下のものがあった。

脱毛: ABRAXANE では、完全な脱毛が必ずといってよいほど起こる。通常、これには頭髮のほか眉毛、まつ毛及び陰毛の喪失を伴う。治療後突然始まることもあるが、通常は治療後 14～21 日して生じる。一般に、ABRAXANE 療法を終えれば毛はまた生えてくる。

白血球数が減少することによる感染: 細菌感染に対する身体の防御のひとつに白血球がある。ABRAXANE 療法中はたびたび、次のサイクルまでの間に白血球数を調べるため血液検査を受けてもらうことになる。通常、ABRAXANE は白血球を短期間減少させる。発熱（体温が 38℃を超える場合）をはじめ感染の徴候があれば、すぐに主治医に伝えること。入院して抗生物質を用いた治療を受ける必要のある重篤な感染症を発症することがある。白血球数が減少している時にそうした感染を治療せずに放置すると、重病になったり死亡したりする可能性がある。

手や足のしびれ感、ぴりぴりする感じ又は灼熱感（ニューロパシー）: ABRAXANE[®]ではこうした症状が生じることがよくあるが、通常、ABRAXANE の投与を中断すると、薬物療法を行なわなくとも 3 週間以内に改善するか、まったく症状がなくなる。手や足にしびれ感、ぴりぴりする感じ又は灼熱感があれば、必ず主治医に伝えること。そうすれば、主治医がその症状を緩和する最善の方法を決定することができる。症状が改善するまで ABRAXANE による治療を中断する必要があることがある。改善後は、これまでより投与量を減らして治療を再開することができる。

疲労と脱力: ABRAXANE は無力症や疲労、脱力、嗜眠、倦怠感を引き起こすことがある。通常、こうした副作用は治療をしなくとも自然に治癒し、ABRAXANE の投与量を変更したり投与を中断したりする必要はない。

赤血球数の減少: 赤血球は、ヘモグロビンというタンパク質を用いて身体の各部分すべての組織に酸素を運搬し、それらの組織から二酸化炭素を受け取る。ABRAXANE 療法後は、赤血球の量が少なくなつて貧血が引き起こされることがある。貧血を治療するため輸血が必要になる患者もいる。疲れを感じる、すぐ疲れる、顔が青白い、息切れがするといったことが起こることがある。ABRAXANE 療法後にこうした症状のいずれかが発現した場合には、主治医に連絡すること。

口又は唇のびらん（粘膜炎）: 口内や唇に発赤やびらんが生じる患者がいる。ABRAXANE 療法の数日後にこうした症状が起こることがあるが、通常、1 週間以内に軽くなるか全くなくなる。粘膜炎を発症する可能性を最小限に抑えるため、適切な口腔ケアをはじめさまざまな方法を主治医に相談すること。

関節と筋肉の痛み: ABRAXANE 療法の数日後に関節や筋肉が痛くなることがある。通常、こうした症状は数日で消失する。痛み止めは必要ないと思われるが、具合が良くない場合には主治医に伝えること。

胃の不調と下痢: ABRAXANE を用いたあと、吐き気や嘔吐、下痢を起こす患者が一部にいる。吐き気や胃の不調を感じた場合には、薬を投与すれば大抵そうした症状が軽くなるか全くなくなるかするため、主治医に伝えること。通常、下痢は治療をしなくとも治まる。しかし、腹部や胃のあたりに強い痛みを感じたり、激しい下痢を起こしたりした場合には、すぐに主治医に伝えること。

心臓と血管（心血管）が被る影響: ABRAXANE[®]は、心拍数の減少（徐脈）と血圧の低下（低血圧）を引き起こすことがある。通常、患者はこうした変化に気づかない。又、通常こうした変化に治療は必要ない。心臓病の病歴があれば、必ず主治医に伝えること。

注射部位の刺激: ABRAXANE は、静脈に入る部位に刺激を引き起こすことがある。反応には、不快感、発赤、腫れ上がり、（周囲の皮膚又は静脈自体の）炎症、潰瘍化（口が開いているびらん）などがある。通常、こうした反応は静脈内に投与した薬液が周囲の部分に漏れることによって引き起こされる。治療中や治療後に注射（針を刺した）部位がいつもと異なることに気づいた場合には、すぐに主治医に知らせること。

運転及び機械の使用： 有害事象の発現は運転及び機械の使用に影響するかもしれない。

以上に挙げた副作用の一部を防止したり減らしたりする方法を、主治医をはじめ医療専門家と話し合うこと。このリーフレットには、ABRAXANE によって生じる可能性のある副作用をすべて記載しているわけではないため、生じる可能性のある他の副作用について主治医と話し合うことが重要である。

妊娠中や授乳期間中に ABRAXANE を使用することはできるか

ABRAXANE は、妊娠中の女性に投与すると胎児に危害を及ぼす可能性がある。ABRAXANE 療法を受けている間は、妊娠を避けなければならない。ABRAXANE 療法を受けている間に妊娠するか、妊娠する計画がある場合には主治医に伝えること。

男性は、ABRAXANE 療法中は子をもうけないようにすること。

複数の試験が、動物に ABRAXANE 中の活性物質（パクリタキセル）を投与すると、その動物の母乳中にパクリタキセルが認められるようになることを示しているため、ヒトにパクリタキセルを投与した場合も、母乳中に同物質が存在することになると思われる。このため、ABRAXANE 療法中に授乳することは勧められない。薬にはヒトの乳汁中に排泄されるものが少なくなく、授乳中の幼児に重大な副作用を引き起こす可能性があることから、ABRAXANE 療法を受けている場合には、授乳を中止することが勧められる。

この薬はあなたの病状に合わせて処方したものである。ABRAXANE[®]について知っておくべきことがこの概要にすべて記載されているわけではない。医薬品というのは、患者向けリーフレットに挙げられている以外の目的で処方されることがある。疑問や不安がある場合、ABRAXANE に関してもっとよく知りたい場合には、主治医と薬剤師のところに、この手引き書の基になっている詳しい処方情報がある。その処方情報に目を通し、主治医と話し合ってもよい。書面による概要は、主治医とよく話し合うことの代わりにならないことを覚えておくこと。

ABRAXIS
オンコロジー

Abraxis BioScience, Inc の一部門
Los Angeles, CA 90049

この患者向けリーフレットは、米国食品医薬品局の承認を得ている。
2009 年 5 月発行の ABRAXANE 添付文書に基づいて作成。
改訂: 2009 年 5 月

**別添 1.6.1.2 EU の添付文書
(ABRAXANE)**

ANNEX 1

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Abraxane 5 mg/ml powder for suspension for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 100 mg of paclitaxel (as paclitaxel albumin).

After reconstitution, each ml of suspension contains 5 mg of paclitaxel (as paclitaxel albumin).

Excipients

The reconstituted medicinal product contains approximately 425 mg sodium per dose.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for suspension for infusion.

The reconstituted suspension has a pH of 6-7.5 and an osmolality of 300-360 mOsm/kg.

The powder is white to yellow.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Abraxane monotherapy is indicated for the treatment of metastatic breast cancer in patients who have failed first-line treatment for metastatic disease and for whom standard, anthracycline containing therapy is not indicated (see section 4.4).

4.2 Posology and method of administration

Abraxane should only be administered under the supervision of a qualified oncologist in units specialised in the administration of cytotoxic agents.

The procedure for reconstitution is described in section 6.6.

The recommended dose of Abraxane is 260 mg/ m² administered intravenously over 30 minutes every 3 weeks.

Dose adjustments during treatment:

Patients who experience severe neutropenia (neutrophil count < 0.50 x 10⁹/l for a week or longer) or severe sensory neuropathy during Abraxane therapy should have the dose reduced to 220 mg/m² for subsequent courses. Following recurrence of severe neutropenia or severe sensory neuropathy, additional dose reduction should be made to 180 mg/m². Abraxane should not be administered until neutrophil counts recover to >1.5 x 10⁹/l. For grade 3 sensory neuropathy withhold treatment until resolution to grade 1 or 2, followed by a dose reduction for all subsequent courses.

Patients with hepatic impairment:

Insufficient data are currently available to recommend dose modifications in patients with mild to moderate hepatic impairment that ensure acceptable toxicity while maintaining efficacy. Patients with severe hepatic impairment should not be treated with paclitaxel (see sections 4.4. and 5.2).

Patients with impaired renal function:

Studies in patients with impaired renal function have not been performed and insufficient data are currently available to recommend dose modifications in patients with renal impairment (see section 5.2).

Paediatric patients:

Abraxane is not recommended for use in children and adolescents below age 18 years due to insufficient data on safety and efficacy.

Elderly patients:

In the clinical studies, no toxicities occurred notably more frequently among elderly patients who received Abraxane.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Lactation.

Patients who have baseline neutrophil counts $< 1.5 \times 10^9/l$.

4.4 Special warnings and precautions for use

Abraxane is an albumin-bound nanoparticle formulation of paclitaxel, which may have substantially different pharmacological properties compared to other formulations of paclitaxel (see sections 5.1 and 5.2). It should not be substituted for or with other paclitaxel formulations.

Hypersensitivity:

If hypersensitivity occurs, the medicinal product should be discontinued immediately, symptomatic treatment should be initiated, and that patient should not be rechallenged with paclitaxel.

Haematology:

Bone marrow suppression (primarily neutropenia) occurs frequently with Abraxane. Neutropenia is dose-dependent and a dose-limiting toxicity. Frequent monitoring of blood cell counts should be performed during Abraxane therapy. Patients should not be retreated with subsequent cycles of Abraxane until neutrophils recover to $> 1.5 \times 10^9/l$ and platelets recover to $> 100 \times 10^9/l$.

Neuropathy:

Sensory neuropathy occurs frequently with Abraxane, although development of severe symptoms is less common. The occurrence of grade 1 or 2 sensory neuropathy does not generally require dose reduction. If grade 3 sensory neuropathy develops, treatment should be withheld until resolution to grade 1 or 2 followed by a dose reduction for all subsequent courses of Abraxane is recommended (see section 4.2).

Hepatic impairment:

Because the toxicity of paclitaxel can be increased with hepatic impairment, administration of Abraxane in patients with hepatic impairment should be performed with caution. Patients with hepatic impairment may be at increased risk of toxicity, particularly from myelosuppression, and such patients should be closely monitored for development of profound myelosuppression.

Patients with severe hepatic impairment (bilirubin > 5 x ULN or AST/ALT > 10 x ULN) have not been studied and should not be treated with Abraxane. The appropriate dose regimen in patients with less severe hepatic impairment is unknown. A dose reduction in patients with bilirubin >2 ULN must be considered since paclitaxel clearance is decreased in patients with high bilirubin levels (see section 5.2).

Cardiotoxicity:

While cardiotoxicity unequivocally related to Abraxane has not been demonstrated, cardiac events are not uncommon in the indicated population, especially in patients who have previously received anthracyclines or have underlying cardiac or pulmonary disease. Thus patients receiving Abraxane should be vigilantly monitored by physicians for the occurrence of cardiac events.

CNS metastases:

The effectiveness and safety of Abraxane in patients with central nervous system (CNS) metastases has not been established. CNS metastases are generally not well controlled by systemic chemotherapy.

Gastrointestinal symptoms:

If patients experience nausea, vomiting and diarrhoea following the administration of Abraxane, they may be treated with commonly used anti-emetics and constipating agents.

Excipients:

When reconstituted, Abraxane contains approximately 425 mg sodium per dose. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

The metabolism of paclitaxel is catalysed, in part, by cytochrome P450 isoenzymes CYP2C8 and CYP3A4 (see section 5.2). Therefore, caution should be exercised when administering paclitaxel concomitantly with medicines known to inhibit (e.g. ketoconazole and other imidazole antifungals, erythromycin, fluoxetine, gemfibrozil, cimetidine, ritonavir, saquinavir, indinavir, and nelfinavir) or induce (e.g. rifampicin, carbamazepine, phenytoin, efavirenz, nevirapine) either CYP2C8 or CYP3A4.

Abraxane is indicated for mono-therapy. Abraxane should not be used in combination with other anticancer agents.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy:

There are very limited data on the use of paclitaxel in human pregnancy. Paclitaxel is suspected to cause serious birth defects when administered during pregnancy. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Abraxane should not be used in pregnancy, and in women of

childbearing potential not using effective contraception, unless the clinical condition of the mother requires treatment with paclitaxel.

Women of childbearing potential should use effective contraception during and up to 1 month after receiving treatment with Abraxane. Male patients treated with Abraxane are advised not to father a child during and up to six months after treatment.

Lactation:

It is not known if paclitaxel is excreted in human milk. Because of potential serious adverse reactions in breast-feeding infants, Abraxane is contraindicated during lactation. Breastfeeding must be discontinued for the duration of therapy.

Fertility:

Abraxane induced infertility in male rats (see section 5.3). Male patients should seek advice on conservation of sperm prior to treatment because of the possibility of irreversible infertility due to therapy with Abraxane.

Sexually active men and women should use effective methods of contraception during treatment and up to six months after treatment for men, and one month after treatment for women.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Abraxane has minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. Abraxane may cause adverse reactions such as tiredness (very common) and dizziness (common) that may affect the ability to drive and use machinery. Patients should be advised not to drive and use machines if they feel tired or dizzy.

4.8 Undesirable effects

The following are the most common and important incidences of adverse reactions related to 229 patients with metastatic breast cancer who were treated with 260 mg/m² Abraxane once every three weeks in the pivotal phase III clinical study.

Blood and lymphatic system disorders: Neutropenia was the most notable important haematological toxicity (reported in 79% of patients), and was rapidly reversible and dose dependent; leukopenia was reported in 71% of patients. Grade 4 neutropenia ($< 0.5 \times 10^9/l$) occurred in 9% of patients treated with Abraxane. Febrile neutropenia occurred in four patients on Abraxane. Anaemia (Hb < 10 g/dl) was observed in 46% of patients on Abraxane, and was severe (Hb < 8 g/dl) in three cases. Lymphopenia was observed in 45% of the patients.

Nervous system disorders: In general, the frequency and severity of neurotoxicity was dose-dependent in patients receiving Abraxane. Peripheral neuropathy (mostly Grade 1 or 2 sensory neuropathy) was observed in 68% of patients on Abraxane with 10% being Grade 3, and no cases of Grade 4.

Gastrointestinal disorders: Nausea occurred in 29% of the patients and diarrhoea in 25% of the patients.

Skin and subcutaneous tissue disorders: Alopecia was observed in 90% of the patients treated with Abraxane.

Musculoskeletal and connective tissue disorders: Arthralgia occurred in 32% of patients on Abraxane and was severe in 6% of cases. Myalgia occurred in 24% of patients on Abraxane and was severe in 7% of cases. The symptoms were usually transient, typically occurred three days after Abraxane administration and resolved within a week.

General disorders and administration site conditions: Asthenia/Fatigue was reported in 40% of the patients.

Table 1 lists adverse reactions associated with the administration of Abraxane to patients from studies in which Abraxane has been administered as a single agent at any dose in any indication (N = 789).

The frequency of undesirable effects listed in table 1 is defined using the following convention:

Very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $<1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Adverse reactions reported with Abraxane at any dose in clinical studies.

Infections and infestations:	<i>Common:</i> Infection, urinary tract infection, folliculitis, upper respiratory tract infection, candidiasis, sinusitis <i>Uncommon:</i> Oral candidiasis, nasopharyngitis, cellulitis, herpes simplex, viral infection, pneumonia, catheter-related infection, fungal infection, herpes zoster, injection site infection
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps):	<i>Uncommon:</i> Metastatic pain, tumour necrosis
Blood and lymphatic system disorders:	<i>Very Common:</i> Neutropenia, anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, lymphopenia, bone marrow suppression <i>Common:</i> Febrile neutropenia
Immune system disorders:	<i>Uncommon¹:</i> Hypersensitivity <i>Rare:</i> Severe hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders:	<i>Very common:</i> Anorexia <i>Common:</i> Dehydration, decreased appetite, hypokalaemia <i>Uncommon:</i> Hypophosphataemia, fluid retention, hypoalbuminaemia, polydipsia, hyperglycaemia, hypocalcaemia, hypoglycaemia, hyponatraemia
Psychiatric disorders:	<i>Common:</i> Insomnia, depression, anxiety <i>Uncommon:</i> Restlessness
Nervous system disorders:	<i>Very Common:</i> Peripheral neuropathy, neuropathy, hypoaesthesia, paraesthesia. <i>Common:</i> Peripheral sensory neuropathy, headache, dysgeusia, dizziness, peripheral motor neuropathy, ataxia, sensory disturbance, somnolence. <i>Uncommon:</i> Polyneuropathy, areflexia, dyskinesia, hyporeflexia, neuralgia, sensory loss, syncope, postural dizziness, neuropathic pain, tremor
Eye disorders:	<i>Common:</i> Increased lacrimation, blurred vision, dry eye, keratoconjunctivitis sicca, madarosis <i>Uncommon:</i> Eye irritation, eye pain, abnormal vision, reduced visual acuity, conjunctivitis, visual disturbance, eye pruritus, keratitis

Table 1: Adverse reactions reported with Abraxane at any dose in clinical studies.

Ear and labyrinth disorders:	<i>Common:</i> Vertigo <i>Uncommon:</i> Ear pain, tinnitus
Cardiac disorders:	<i>Common:</i> Tachycardia, arrhythmia, supraventricular tachycardia <i>Rare:</i> bradycardia, cardiac arrest
Vascular disorders:	<i>Common:</i> Flushing, hot flushes, hypertension, lymphoedema <i>Uncommon:</i> Hypotension, peripheral coldness, orthostatic hypotension <i>Rare:</i> Thrombosis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorder:	<i>Common:</i> Dyspnoea, epistaxis, pharyngolaryngeal pain, cough, rhinitis, rhinorrhoea <i>Uncommon:</i> Productive cough, exertional dyspnoea, sinus congestion, decreased breath sounds, pleural effusion, allergic rhinitis, hoarseness, nasal congestion, nasal dryness, wheezing, pulmonary emboli, pulmonary thromboembolism <i>Rare:</i> Interstitial pneumonitis
Gastrointestinal disorders:	<i>Very Common:</i> Nausea, diarrhoea, vomiting, constipation, stomatitis <i>Common:</i> Abdominal pain, abdominal distension, upper abdominal pain, dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, oral hypoaesthesia <i>Uncommon:</i> Dysphagia, flatulence, glossodynia, dry mouth, gingival pain, loose stools, oesophagitis, lower abdominal pain, mouth ulceration, oral pain, rectal haemorrhage
Hepatobiliary disorders	<i>Uncommon:</i> hepatomegaly
Skin and subcutaneous tissue disorders:	<i>Very Common:</i> Alopecia, rash <i>Common:</i> Nail disorder, pruritus, dry skin, erythema, nail pigmentation/dicolouration, skin hyperpigmentation, onycholysis, nail changes <i>Uncommon:</i> Nail bed tenderness, urticaria, skin pain, photosensitivity reaction, pigmentation disorder, pruritic rash, skin disorder, hyperhidrosis, onychomadesis, erythematous rash, generalised rash, dermatitis, night sweats, maculo-papular rash, vitiligo, hypotrichosis, nail discomfort, generalized pruritus, macular rash, papular rash, skin lesion, swollen face
Musculoskeletal and connective tissue disorders:	<i>Very Common:</i> Arthralgia, myalgia. <i>Common:</i> Pain in extremity, bone pain, back pain, muscle cramps, limb pain <i>Uncommon:</i> Chest wall pain, muscular weakness, neck pain, groin pain, muscle spasms, musculoskeletal pain, flank pain, limb discomfort, muscle weakness
Renal and urinary disorders:	<i>Uncommon:</i> Dysuria, pollakiuria, haematuria, nocturia, polyuria, urinary incontinence
Reproductive system and breast disorders:	<i>Uncommon:</i> Breast pain

Table 1: Adverse reactions reported with Abraxane at any dose in clinical studies.

General disorders and administration site conditions:	<i>Very Common:</i> Fatigue, asthenia, pyrexia. <i>Common:</i> Peripheral oedema, mucosal inflammation, pain, rigors, oedema, weakness, decreased performance status, chest pain, influenza-like illness, malaise, lethargy, hyperpyrexia <i>Uncommon:</i> Chest discomfort, abnormal gait, swelling, injection site reaction
Investigations:	<i>Common:</i> Decreased weight, increased alanine aminotransferase, increased aspartate aminotransferase, decreased haematocrit, decreased red blood cell count, increased body temperature, increased gamma-glutamyltransferase, increased blood alkaline phosphatase <i>Uncommon:</i> Increased blood pressure, increased weight, increased blood lactate dehydrogenase, increased blood creatinine, increased blood glucose, increased blood phosphorus, decreased blood potassium, increased bilirubin
Injury, poisoning and procedural complications:	<i>Uncommon:</i> Contusion <i>Rare:</i> Radiation recall phenomenon, radiation pneumonitis

¹ The frequency of hypersensitivity reactions is calculated based on one definitely related case in a population of 789 patients

Post-marketing experience:

Cranial nerve palsies, vocal cord paresis, and rare reports of severe hypersensitivity reactions have been reported during post-marketing surveillance of Abraxane.

In some patients previously exposed to capecitabine, reports of palmar-plantar erythrodysesthesiae have been reported as part of the continuing surveillance of Abraxane. Because these events have been reported voluntarily during clinical practice, true estimates of frequency cannot be made and a causal relationship to the events has not been established.

4.9 Overdose

There is no known antidote for paclitaxel overdose. In the event of an overdose, the patient should be closely monitored. Treatment should be directed at the major anticipated toxicities, which are bone marrow suppression, mucositis and peripheral neuropathy.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Taxanes, ATC Code: L01CD01

Paclitaxel is an antimicrotubule agent that promotes the assembly of microtubules from tubulin dimers and stabilises microtubules by preventing depolymerisation. This stability results in the inhibition of the normal dynamic reorganisation of the microtubule network that is essential for vital interphase and mitotic cellular functions. In addition, paclitaxel induces abnormal arrays or “bundles” of microtubules throughout the cell cycle and multiple asters of microtubules during mitosis.

Abraxane contains human serum albumin-paclitaxel nanoparticles, where the paclitaxel is present in a non-crystalline, amorphous state. Albumin is known to mediate endothelial transcytosis of plasma constituents and *in vitro* studies demonstrated that the presence of albumin enhances transport of

paclitaxel across endothelial cells. It is hypothesised that this enhanced transendothelial transport is mediated by the gp-60 albumin receptor, and that there is accumulation of paclitaxel in the area of tumour due to the albumin-binding protein SPARC (secreted protein acidic rich in cysteine).

Breast carcinoma:

Data from 106 patients accrued in two single-arm open-label studies and from 454 patients treated in a randomised Phase III comparative study are available to support the use of Abraxane in metastatic breast cancer. This information is presented below.

Single-arm open-label studies:

In one study, Abraxane was administered as a 30-minute infusion at a dose of 175 mg/m² to 43 patients with metastatic breast cancer. The second trial utilised a dose of 300 mg/m² as a 30 minute infusion in 63 patients with metastatic breast cancer. Patients were treated without steroid pretreatment or planned G-CSF support. Cycles were administered at 3 week intervals. The response rates in all patients were 39.5% (95% CI: 24.9%-54.2%) and 47.6% (95% CI: 35.3%-60.0%), respectively. The median time to disease progression was 5.3 months (175 mg/m²; 95% CI: 4.6-6.2 months) and 6.1 months (300 mg/m²; 95% CI: 4.2-9.8 months).

Randomised comparative study:

This multi-centre trial was conducted in patients with metastatic breast cancer, who were treated every 3 weeks with single-agent paclitaxel, either as solvent-based paclitaxel 175 mg/m² given as a 3-hour infusion with premedication to prevent hypersensitivity (N = 225), or as Abraxane 260 mg/m² given as a 30 minute infusion without premedication (N = 229).

Sixty-four percent of patients had impaired performance status (ECOG 1 or 2) at study entry; 79% had visceral metastases; and 76% had > 3 sites of metastases. Fourteen percent of the patients had not received prior chemotherapy; 27% had received chemotherapy in the adjuvant setting only, 40% in the metastatic setting only, and 19% in both metastatic and adjuvant settings. Fifty-nine percent received study medicinal product as second or greater than second-line therapy. Seventy-seven percent of the patients had been previously exposed to anthracyclines.

Results for overall response rate and time to disease progression, and progression-free survival and survival for patients receiving > 1st-line therapy, are shown below.

Table 2: Results for overall response rate, median time to disease progression, and progression-free survival as assessed by the investigator

Efficacy variable	Abraxane (260 mg/m ²)	Solvent-based paclitaxel (175 mg/m ²)	p-value
<i>Response rate [95% CI] (%)</i>			
> 1 st -line therapy	26.5 [18.98, 34.05] (n = 132)	13.2 [7.54, 18.93] (n = 136)	0.006 ^a
<i>*Median time to disease progression [95% CI] (weeks)</i>			
> 1 st -line therapy	20.9 [15.7, 25.9] (n = 131)	16.1 [15.0, 19.3] (n = 135)	0.011 ^b
<i>*Median Progression Free Survival [95% CI] (weeks)</i>			

Table 2: Results for overall response rate, median time to disease progression, and progression-free survival as assessed by the investigator

Efficacy variable	Abraxane (260 mg/m ²)	Solvent-based paclitaxel (175 mg/m ²)	p-value
<i>Response rate [95% CI] (%)</i>			
> 1st-line therapy	20.6 [15.6, 25.9] (n = 131)	16.1 [15.0, 18.3] (n = 135)	0.010 ^b
<i>*Survival [95% CI] (weeks)</i>			
> 1st-line therapy	56.4 [45.1, 76.9] (n = 131)	46.7 [39.0, 55.3] (n = 136)	0.020 ^b
<i>*Median Progression Free Survival [95% CI] (weeks)</i>			

*This data is based on Clinical Study Report: CA012-0 Addendum dated Final (23 March-2005)

^a Chi-squared test

^b Log-rank test

229 patients treated with Abraxane in the randomized, controlled clinical trial were evaluated for safety. Neurotoxicity to paclitaxel was evaluated through improvement by one grade for patients experiencing grade 3 peripheral neuropathy at any time during therapy. The natural course of peripheral neuropathy to resolution to baseline due to cumulative toxicity of Abraxane after > 6 courses of treatment was not evaluated and remains unknown.

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of total paclitaxel following 30- and 180-minute infusions of Abraxane at dose levels of 80 to 375 mg/m² were determined in clinical studies. The paclitaxel exposure (AUC) increased linearly from 2653 to 16736 ng.hr/ml following dosing from 80 to 300 mg/m².

Following intravenous administration of Abraxane to patients with metastatic breast cancer at the recommended clinical dose of 260 mg/m², paclitaxel plasma concentrations declined in a multiphasic manner. The mean C_{max} of paclitaxel, which occurred at the end of the infusion, was 18.7 µg/ml. The mean total clearance was 15 l/hr/m². The terminal half-life was about 27 hours. The mean volume of distribution was 632 l/m²; the large volume of distribution indicates extensive extravascular distribution and/or tissue binding of paclitaxel.

In a study in patients with advanced solid tumours, the pharmacokinetic characteristics of paclitaxel following Abraxane administered intravenously at 260 mg/m² over 30 minutes were compared with those following 175 mg/m² of the solvent-based paclitaxel injection administered over 3 hours. The clearance of paclitaxel with Abraxane was larger (43%) than that following a solvent-based paclitaxel injection and its volume of distribution was also higher (53%). Differences in C_{max} and C_{max} corrected for dose reflected differences in total dose and rate of infusion. There were no differences in terminal half-lives.

In a repeat dose study with 12 patients receiving Abraxane administered intravenously at the approved dose, inpatient variability in systemic paclitaxel exposure (AUC_{inf}) was 19% (range = 3.21%-27.70%). There was no evidence for accumulation of paclitaxel with multiple treatment courses.

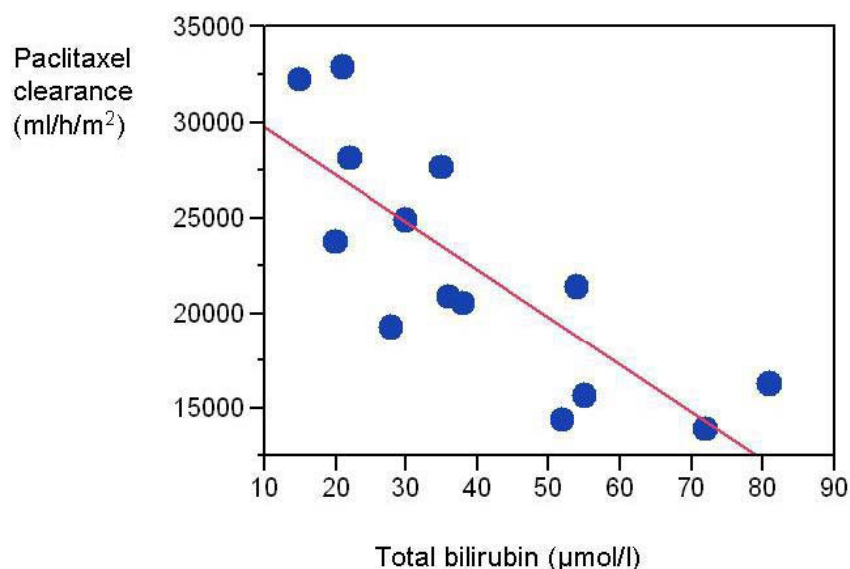
The protein binding of paclitaxel following Abraxane was evaluated by ultrafiltration. The fraction of free paclitaxel was significantly higher with Abraxane (6.2%) than with solvent-based paclitaxel (2.3%). This resulted in significantly higher exposure to unbound paclitaxel with Abraxane compared with solvent-based paclitaxel, even though the total exposure is comparable. This is possibly due to paclitaxel not being trapped in Cremophor EL micelles as with solvent-based paclitaxel. Based on the

published literature, *in vitro* studies of binding to human serum proteins, (using paclitaxel at 6 μ M) the presence of ranitidine, dexamethasone, or diphenhydramine did not affect protein binding of paclitaxel.

Based on the published literature, *in vitro* studies with human liver microsomes and tissue slices show that paclitaxel is metabolised primarily to 6_ α -hydroxypaclitaxel; and to two minor metabolites, 3'-*p*-hydroxypaclitaxel and 6_ α -3'-*p*-dihydroxypaclitaxel. The formation of these hydroxylated metabolites is catalysed by CYP2C8, -3A4, and both -2C8 and -3A4 respectively.

The pharmacokinetic profile of Abraxane administered as a 30 minute infusion was evaluated in 15 out of 30 patients with three levels of hepatic impairment based on serum bilirubin and liver enzyme levels. Figure 1 shows the correlation between paclitaxel clearance and total blood bilirubin as measured just prior to dosing.

Figure 1 Correlation between paclitaxel clearance and total blood bilirubin



The effect of renal dysfunction on the disposition of paclitaxel has not been formally investigated.

In patients with metastatic breast cancer, after a 30 minute infusion of Abraxane at 260 mg/m², the mean value for cumulative urinary excretion of unchanged active substance accounted for 4% of the total administered dose with less than 1% as the metabolites 6_ α -hydroxypaclitaxel and 3'-*p*-hydroxypaclitaxel, indicating extensive non-renal clearance. Paclitaxel is principally eliminated by hepatic metabolism and biliary excretion.

Pharmacokinetics of paclitaxel in patients aged over 65 years seems comparable to that in patients less than 65 years. However, little information in patients over 75 years is available as only 3 patients over 75 years of age were included in the pharmacokinetic analysis.

5.3 Preclinical safety data

The carcinogenic potential of paclitaxel has not been studied. However, based on the published literature, paclitaxel is a potentially carcinogenic and genotoxic agent at clinical doses, based upon its pharmacodynamic mechanism of action. Paclitaxel has been shown to be clastogenic *in vitro* (chromosome aberrations in human lymphocytes) and *in vivo* (micronucleus test in mice). Paclitaxel has been shown to be genotoxic *in vivo* (micronucleus test in mice), but it did not induce mutagenicity in the Ames test or the Chinese hamster ovary/hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (CHO/HGPRT) gene mutation assay.

Paclitaxel at doses below the human therapeutic dose was associated with low fertility and foetal toxicity in rats. Animal studies with Abraxane showed non-reversible, toxic effects on the male reproductive organs at clinically relevant exposure levels.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Human albumin solution (containing sodium, sodium caprylate and N-acetyl DL tryptophanate).

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vials: 3 years

Stability of reconstituted suspension in the vial:

After first reconstitution, the suspension should be filled into an infusion bag immediately. However, chemical and physical in use stability has been demonstrated for 8 hours at 2° C-8° C in the original carton, and protected from bright light. Alternative light-protection may be used in the clean room.

Stability of the reconstituted suspension in the infusion bag:

After reconstitution, the reconstituted suspension in the infusion bag should be used immediately. However chemical and physical in use stability has been demonstrated for 8 hours not above 25° C.

6.4 Special precautions for storage

Unopened vials:

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

Reconstituted suspension:

For storage conditions of the reconstituted medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

50 ml vial (type 1 glass) with a stopper (butyl rubber), with an overseal (aluminium), containing 100 mg paclitaxel.

Pack size of one vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Preparation and administration precautions:

Paclitaxel is a cytotoxic anticancer medicinal product and, as with other potentially toxic compounds, caution should be exercised in handling Abraxane. The use of gloves, goggles and protective clothing is recommended. If the suspension contacts the skin, the skin should be washed immediately and thoroughly with soap and water. If it contacts mucous membranes, the membranes should be flushed

thoroughly with water. Abraxane should only be prepared and administered by personnel appropriately trained in the handling of cytotoxic agents. Pregnant staff should not handle Abraxane.

Reconstitution and administration of the product:

Abraxane is supplied as a sterile lyophilised powder for reconstitution before use. After reconstitution, each ml of suspension contains 5 mg of paclitaxel.

Using a sterile syringe, 20 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for infusion should slowly be injected into a vial of Abraxane over a minimum of 1 minute. The solution should be directed onto the inside wall of the vial. The solution should not be injected directly onto the powder as this will result in foaming.

Once the addition is complete, the vial should be allowed to stand for a minimum of 5 minutes to ensure proper wetting of the solid. Then, the vial should gently and slowly be swirled and/or inverted for at least 2 minutes until complete resuspension of any powder occurs. The generation of foam must be avoided. If foaming or clumping occurs, the solution must stand for at least 15 minutes until foam subsides.

The reconstituted suspension should be milky and homogenous without visible precipitates. If precipitates or settling are visible, the vial should be gently inverted again to ensure complete resuspension prior to use. Some settling of the reconstituted suspension may occur. Complete resuspension should be ensured by mild agitation before use.

Discard the reconstituted suspension if precipitates are observed.

Calculate the exact total dosing volume of 5 mg/ml suspension required for the patient and inject the appropriate amount of reconstituted Abraxane into an empty, sterile, PVC or non-PVC type intravenous bag. The use of specialized DEHP-free solution containers or administration sets is not necessary to prepare or administer Abraxane infusions. In-line filters should not be used.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Abraxis BioScience Limited
Rosanne House,
Parkway,
Welwyn Garden City,
Herts, AL8 6HG
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/428/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

11 January 2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

08/2009

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

(和訳)

1. 医薬品名

点滴懸濁液用アブラキサン（Abraxane: 5 mg/mL）粉末

2. 定性的及び定量的な組成

1 バイアル中にパクリタキセル 100 mg を含有する.

溶解後の懸濁液各 1 ml にパクリタキセル 5 mg を含有する.

添加物

溶解した本剤 1 回用量中にナトリウム約 425 mg を含有する.

添加物に関する詳細リストについては 6.1 項を参照.

3. 剤型

点滴懸濁液用粉末

溶解後の懸濁液の pH は 6 - 7.5, 浸透圧 300 - 360 m Osm/kg である.

本剤は白色から黄色の粉末である.

4. 臨床事項

4.1 治療効能又は効果

アブラキサン単剤療法の適応は、転移性乳癌に対する一次化学療法不応の転移性乳癌あるいはアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む標準療法が施行できない転移性乳癌（4.4 節も参照のこと）.

4.2 用法及び用量

アブラキサンの投与は、殺細胞薬の投与に精通する医療施設において癌専門医の指導下でのみ行うこと.

本剤の調製方法は 6.6 項に記載する.

アブラキサンの用量は 260 mg/m^2 で、3 週ごとに 30 分かけて静脈内投与する.

治療期間における用量の調節：

高度の好中球減少（1 週間以上好中球数が $0.50 \times 10^9/\text{L}$ 未満）もしくは高度の感覚性ニューロパシーをアブラキサン投与期間中に発現した患者に対しては、次回の投与量を 220 mg/m^2 に減量すること. 高度の好中球減少もしくは高度の感覚性ニューロパシーの再発後はさらに減量し、 180 mg/m^2 とすること. 好中球数が回復し $1.5 \times 10^9/\text{L}$ を超えるまでアブラキサンを投与してはならない. グレード 3 の感覚性ニューロパシーについてはグレード 1 又は 2 に回復するまで投与を延期し、その後の毎回の投与量はすべて減量すること.

肝機能障害患者：

軽度から中等度の肝機能障害がある患者に推奨される用量で、有効性を維持しながら許容できる

毒性を保証する用量の変更に関するデータは現在のところ十分得られていない（4.4 項及び 5.2 項参照）。高度の肝機能障害患者にはパクリタキセルの投与は行わないこと。

腎機能障害患者：

腎機能障害がある患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、現在のところ腎機能障害患者に推奨される用量変更に関するデータは十分ではない（5.2 項参照）。

小児患者：

18 歳未満の小児及び未成年への投与については、安全性及び有効性に関するデータが不十分なためアブラキサン[®]の投与は推奨されない。

高齢者：

臨床試験では、アブラキサンを投与された高齢者に著しく頻発する毒性作用はなかった。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は添加物のいずれかに過敏性の患者

授乳婦

投与開始前の好中球数が $1.5 \times 10^9/L$ 未満の患者

4.4 使用上の特別な警告及び注意

アブラキサンはアルブミン結合性パクリタキセルナノ粒子製剤であり、他のパクリタキセル製剤と比べ全く異なる薬理学的特性を有する可能性がある（5.1 項及び 5.2 項参照）。他のパクリタキセル製剤の代わりに用いたり、そうした製剤と併用したりしないこと。

過敏症：

過敏症が発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し対症療法を開始すること。このような患者に対しパクリタキセルを再投与してはならない。

血液学的毒性

骨髄抑制（主に好中球減少）はアブラキサン[®]の投与により頻回に起こる。好中球減少は用量依存かつ用量制限毒性である。このため、アブラキサン投与中に頻繁に血球数をモニタリングすること。好中球数が $1.5 \times 10^9/L$ を超え、かつ血小板数が $100 \times 10^9/L$ を超えるまでアブラキサンを患者に投与してはならない。

ニューロパシー：

アブラキサン[®]の投与によって感覚性ニューロパシーが頻回に起こるが、高度の症状の発現はあまり見られない。グレード 1 又は 2 の感覚性ニューロパシーが発現した場合、一般的に用量を減量する必要はない。グレード 3 の感覚性ニューロパシーが発現した場合には、グレード 1 又は 2 へ回復するまで投与を延期し、その後の毎回の投与量をすべて減量することが望ましい（4.2 項参照）。

肝機能障害：

肝機能障害患者ではパクリタキセルの毒性が増加する可能性があるため、肝機能障害患者に ABRAAXANE を投与する際は注意が必要である。肝障害患者では特に骨髄抑制に起因する毒性の発現が高頻度になるおそれがある。このような患者に対して、重篤な骨髄抑制発現について慎重に留意すること。特に肝障害患者に対する本剤の使用については、本格的に検討されていないので、高度の肝機能障害患者（ビリルビン値が $5\times\text{ULN}$ 超、もしくは ASL/ALT が $10\times\text{ULN}$ 超）にはアブラキサンを投与しないこと。重症度の低い肝機能障害患者に対する適切な用量レジメンは不明である。パクリタキセルのクリアランスはビリルビン値が高くなると減少することから、ビリルビン値が $2\times\text{ULN}$ 超の患者に対しては初回投与量を減量すること（5.2 項参照）。

心毒性：

アブラキサンと明らかに関連がある心毒性は認められなかったものの、本適応患者において、特に過去にアンスラサイクリンを投与された患者や心疾患あるいは肺疾患の基礎疾患を有する患者においては、心イベントは稀ではない。従って、アブラキサンを投与される患者については、医師が心イベントの発現を絶えず監視すること。

生殖可能な男女の患者は投与期間中及び、男性は投与後最長 6 ヶ月間、女性は投与後最長 1 ヶ月間有効な避妊法を用いること（4.6 項参照）。

中枢神経系への転移を認めた患者におけるアブラキサンの有効性と安全性は確立していない。中枢神経系への転移は一般的に全身化学療法によって十分にコントロールされない。

消化管症状：

アブラキサン投与後、患者が悪心、嘔吐及び下痢を発現した場合、一般的に使用される制吐剤及び止瀉薬を用いて治療してよい。

添加物

溶解後のアブラキサン 1 回用量あたりに約 425 mg のナトリウムを含有する。ナトリウム制限食をとっている患者は慎重すべきである。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

薬物相互作用試験は実施されていない。

パクリタキセルの一部は CYP450 のアイソザイムである CYP2C8 及び CYP3A4 を触媒として代謝される（5.2 項参照）。したがって、CYP2C8 又は CYP3A4 を阻害することが知られている薬物（例えば、ケトコナゾール、イミダゾール系抗真菌剤、エリスロマイシン、フルオキセチン、ゲムフィブロジル、シメチジン、リトナビル、サキナビル、インジナビル、及びネルフィナビル）、又は誘導することが知られている薬物（例えば、リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、エファビレンツ、ネビラピン）と本剤を併用投与する際は注意すること。

アブラキサンの適応は単剤療法である。従って他の抗がん剤と併用投与しないこと。

4.6 妊婦及び授乳婦

妊婦：

妊婦を対象としたパクリタキセル投与に関するデータはほとんどない。パクリタキセルを妊娠中に投与した場合、重篤な先天性欠損を引き起こす可能性があると考えられる。動物試験では生殖毒性が報告された (5.3 項参照)。従って、母親の病態がパクリタキセル投与を必要としない限り、妊婦及び有効な避妊法を用いていない妊娠可能な女性にアブラキサンを投与しないこと。

妊娠可能な女性は、アブラキサン投与中及び投与後最長 1 ヶ月間は有効な避妊法を用いること。アブラキサンを投与されている男性患者は投与期間中及び投与後最長 6 ヶ月間は子どもをもうけないように指導すること。

授乳婦：

パクリタキセルが乳汁に移行するかどうかは不明である。哺乳児に重篤な有害反応が起こる可能性があるため、授乳中のアブラキサン投与は禁忌である。投与期間中は授乳を中止させること。

受胎能：

アブラキサンは雄ラットの不妊を誘発した (5.3 項参照)。アブラキサン投与による永久不妊の可能性があるので、男性患者には治療前に精子の保護に関する助言を与えること。

4.7 運転及び機械の操作に対する影響

アブラキサンは運転及び機械の操作に軽度から中等度の影響を及ぼす。アブラキサンは、運転や機械の操作に影響を及ぼすと思われる疲労（非常に多く認められる）やめまい（多く認められる）といった副作用を引き起こす可能性がある。このため、疲労感やめまいを感じた場合には運転や機械の操作を行わないように患者に助言すること。

4.8 望ましくない副作用

以下は、ピボタル第 3 相試験で 3 週ごとに 1 回アブラキサン 260 mg/m² を投与した 229 例の転移性乳癌患者について最も多く発現した重大な副作用である。

血液及びリンパ系障害：好中球減少は最も顕著で重大な血液学的毒性で（患者の 79%で報告された）、用量依存性がみられ、迅速に回復した。白血球減少は患者の 71%で認められた。グレード 4 の好中球減少 ($0.50 \times 10^9/L$ 未満) はアブラキサン投与群の患者の 9%に発現した。発熱性好中球減少症はアブラキサン投与患者 4 例に認められた。貧血(Hb <10 d/dl)はアブラキサン投与患者の 46%に認められ、うち 3 例が高度(Hb <8 d/dl)であった。リンパ球減少は患者の 45%にみられた。

神経系障害：一般的に、神経毒性の頻度と重症度はアブラキサン投与患者において用量依存的であった。ニューロパシー（ほとんどがグレード 1 もしくは 2 の感覚性ニューロパシー）はアブラキサン投与患者の 68%に認められ、10%がグレード 3 であった。グレード 4 は認められなかった。

消化管障害：悪心は患者の 29%に、下痢は 25%に認められた。

皮膚及び皮下組織系障害：脱毛がアブラキサン投与患者の 90%で認められた。

筋骨格及び結合組織障害：関節痛がアブラキサン投与患者の 32%で認められ，このうち 6%が高度の関節痛であった．筋肉痛はアブラキサン投与患者の 24%で認められ，このうち 7%が高度であった．これらの症状は一過性でアブラキサン投与後 3 日目に発現するものが多く，1 週間以内に回復した．

全身障害及び投与部位の障害：無力症/疲労は患者の 40%で報告された．

すべて適応患者にいずれかの用量で単剤としてアブラキサンを投与した試験（N = 789）でアブラキサン投与患者に関連する副作用を表 1 に一覧表とした．

表 1 に示した副作用の発生頻度は、以下の規則に基づいて定義する。

Very common (10%以上), common (1%以上, 10%未満), uncommon (0.1%以上, 1%未満), rare (0.01%以上, 0.1%未満), very rare (0.01%未満)。

各発生頻度別の望ましくない副作用は、重症度が高い順に表示した。

表 1: Adverse reactions reported with Abraxane at any dose in clinical trials.

SOC	Frequency	MedDRA_PT
感染症および寄生虫症	Common	感染, 尿路感染, 毛包炎, 上気道感染, カンジダ症, 副鼻腔炎
	Uncommon	口腔カンジダ症, 鼻咽頭炎, 蜂巣炎, 単純ヘルペス, ウイルス感染, 肺炎, カテーテル関連感染, 真菌感染, 带状疱疹, 注射部位感染
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	Uncommon	転移部痛, 腫瘍壊死
血液およびリンパ系障害	Very Common	好中球減少症, 貧血, 白血球減少症, 血小板減少症, リンパ球減少症, 骨髄抑制
	Common	発熱性好中球減少症
免疫系障害	Uncommon [†]	過敏症
	Rare	重篤な過敏症
代謝および栄養障害	Very Common	食欲不振
	Common	脱水, 食欲減退, 低カリウム血症
	Uncommon	低リン酸血症, 体液貯留, 低アルブミン血症, 多飲症, 高血糖, 低カルシウム血症, 低血糖症, 低ナトリウム血症
精神障害	Common	不眠症, うつ病, 不安
	Uncommon	落ち着きのなさ
神経系障害	Very Common	末梢性ニューロパシー, ニューロパシー, 感覚鈍麻, 錯感覚
	Common	末梢性感覚ニューロパシー, 頭痛, 味覚異常, 浮動性めまい, 末梢性運動ニューロパシー, 失調, 感覚障害, 傾眠
	Uncommon	多発ニューロパシー, 反射消失, ジスキネジー, 反射減弱, 神経痛, 感覚消失, 失神, 立位性めまい, 神経障害性疼痛, 振戦
眼障害	Common	流涙増加, 霧視, 眼乾燥, 乾性角結膜炎, 睫毛眉毛脱落症
	Uncommon	眼刺激, 眼痛, 視覚異常, 視力低下, 結膜炎, 視覚障害, 眼そう痒症, 角膜炎
耳および迷路障害	Common	回転性めまい
	Uncommon	耳痛, 耳鳴
心臓障害	Common	頻脈, 不整脈, 上室性頻脈
	Rare	徐脈, 心停止
血管障害	Common	潮紅, ほてり, 高血圧, リンパ浮腫
	Uncommon	低血圧, 末梢冷感, 起立性低血圧
	Rare	血栓症
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Common	呼吸困難, 鼻出血, 咽喉頭疼痛, 咳嗽, 鼻炎, 鼻漏
	Uncommon	湿性咳嗽, 労作性呼吸困難, 副鼻腔うっ血, 呼吸音減弱, 胸水, アレルギー性鼻炎, 嘔声, 鼻閉, 鼻乾燥, 喘鳴, 肺動脈塞栓, 肺動脈血栓塞栓症
	Rare	間質性肺臓炎

胃腸障害	Very Common	悪心, 下痢, 嘔吐, 便秘, 口内炎
	Common	腹痛, 腹部膨満, 上腹部痛, 消化不良, 胃食道逆流性疾患, 口の感覚鈍麻
	Uncommon	嚥下障害, 鼓腸, 舌痛, 口内乾燥, 歯肉痛, 軟便, 食道炎, 下腹部痛, 口腔内潰瘍形成, 口腔内痛, 直腸出血
肝胆道系障害	Uncommon	肝腫大
皮膚および皮下組織障害	Very Common	脱毛症, 発疹
	Common	爪の障害, そう痒症, 皮膚乾燥, 紅斑, 爪色素沈着/変色, 皮膚色素過剰, 爪甲離床症, 爪の変化
	Uncommon	爪床圧痛, 蕁麻疹, 皮膚疼痛, 光線過敏性反応, 色素沈着障害, そう痒性皮疹, 皮膚障害, 多汗症, 爪甲脱落症, 紅斑性皮疹, 全身性皮疹, 皮膚炎, 寝汗, 斑状丘疹状皮疹, 尋常性白斑, 貧毛症, 爪の不快感, 全身性そう痒症, 斑状皮疹, 丘疹性皮疹, 皮膚病変, 顔面腫脹
筋骨格系および結合組織障害	Very Common	関節痛, 筋痛
	Common	四肢痛, 骨痛, 背部痛, 筋痙攣, 四肢痛
	Uncommon	胸壁痛, 筋力低下, 頸部痛, 単径部痛, 筋痙攣, 筋骨格痛, 側腹部痛, 四肢不快感, 筋力低下
腎および尿路障害	Uncommon	排尿困難, 頻尿, 血尿, 夜間頻尿, 多尿, 尿失禁
生殖系および乳房障害	Uncommon	乳房痛
全身障害および投与局所様態	Very Common	疲労, 無力症, 発熱
	Common	末梢性浮腫, 粘膜の炎症, 疼痛, 悪寒, 浮腫, 脱力, 活動状態低下, 胸痛, インフルエンザ様疾患, 倦怠感, 嗜眠, 異常高熱
	Uncommon	胸部不快感, 異常歩行, 腫脹, 注射部位反応
臨床検査	Common	体重減少, アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, ヘマトクリット減少, 赤血球数減少, 体温上昇, γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加, 血中アルカリホスファターゼ増加
	Uncommon	血圧上昇, 体重増加, 血中乳酸脱水素酵素増加, 血中クレアチニン増加, 血中ブドウ糖増加, 血中リン増加, 血中カリウム減少, ビリルビン増加
傷害、中毒および処置合併症	Uncommon	挫傷
	Rare	Radiation Recall 現象, 放射線性肺臓炎

¹過敏症の発生頻度は789例の患者集団のうち明らかに関連がある1例から算出した。

市販後の発現

脳神経麻痺，声帯不全麻痺及び稀ではあったが高度の過敏性反応がアブラキサンの市販後調査期間に報告された。

アブラキサンの継続調査の一環として，過去にカペシタビンを投与された数例に手掌-足底紅斑異感覚症が報告された．これらの事象は診療時の自発報告であり，実際の発生頻度は正確に推定することができず，当該事象との因果関係は確定されなかった。

4.9 過量投与

パクリタキセルを過量投与した場合に有効な解毒剤はない．過量投与した場合には，患者を慎重に観察すること．骨髄抑制，粘膜炎及びニューロパシーといった予測される主な毒性に対して治療を行うこと．

5. 薬効薬理

5.1 薬力学的特性

薬物治療群：タキサン，ATCコード：L01CD01

パクリタキセルは，チューブリン二量体からの微小管重合を促進し脱重合阻害により微小管を安定化させる抗微小管剤である．微小管の安定化により，細胞分裂の間期及び分裂期においての重要な細胞機能に不可欠な微小管網の正常な動的再構築を阻害する．さらに，パクリタキセルは全細胞周期を通じて微小管の異常配列又は異常な”束”の形成を誘導し，有糸分裂期に多数の微小管星状体を誘導する．

アブラキサンはヒト血清アルブミン結合パクリタキセルナノ粒子を含有する．パクリタキセルはナノ粒子中で非晶質状態で存在する．アルブミンは血漿成分の経内皮輸送を介在することが知られており，*in vitro* 試験ではアルブミンの存在によってパクリタキセルの経内皮細胞輸送が促進されることが示された．このような促進された経内皮輸送は gp-60 アルブミン受容体を介し，アルブミン結合蛋白質 SPARC (secreted protein acidic rich in cysteine) により腫瘍領域にパクリタキセル蓄積量が増加したと考えられる．

乳癌：

単群オープン試験2試験の患者合計106例及び無作為化比較第III相試験の治療患者454例より得たデータから，転移性乳癌に対する本剤の使用の裏付けになる．本情報を以下に記載する．

単群オープン試験

1 件目の試験では，転移性乳癌患者 43 例にアブラキサン 175 mg/m² を 30 分間点滴投与した．2 件目の試験では，転移性乳癌患者 63 例にアブラキサン 300 mg/m² を 30 分間点滴投与した．患者は，ステロイドの前投薬や予定した G-CSF による補助療法は行わなかった．投与サイクルは 3 週間隔であった．全患者における奏効率はそれぞれ 39.5% (95%信頼区間：24.9%-54.2%) 及び 47.6% (95%信頼区間：35.3%-60.0%) であった．無増悪期間の中央値は 5.3 箇月 (175 mg/m², 95%信頼区間：

4.6 - 6.2 箇月）及び 6.1 箇月（300 mg/m², 95%信頼区間：4.2 - 9.8 箇月）であった。

無作為化比較試験：

転移性乳癌患者を対象とする当該多施設共同試験において、パクリタキセルを単剤で 3 週ごとに投与した。その際、過敏症予防のための前投薬を行った上で溶媒を含むパクリタキセル 175 mg/m² を 3 時間点滴する方法（N = 225）か、前投薬を行わずアブラキサン 260 mg/m² を 30 分間点滴する方法（N = 229）のいずれかとした。

患者の 64% は試験登録時の P.S.（ECOG 1 又は 2）が悪化していた。79% には内臓転移、76% には 3 箇所を超える転移部位が認められた。患者の 14% は前治療として化学療法を受けていなかった。27% はアジュバント療法のみ、40% は転移性癌治療のみ、19% は両方の療法を受けていた。59% は、第二選択薬又はそれ以降の選択薬として治療薬が投与された。77% は以前アントラサイクリン系薬剤の投与を受けていた。

First line therapy で投与された患者における、全奏効率、全無増悪期間、無進展生存期間及び生存率の結果を以下に示す。

表 2: Results for overall response rate, median time to disease progression, and progression-free survival as assessed by the investigator

Efficacy variable	Abiraterone (260 mg/m ²)	Solvent-based paclitaxel (175 mg/m ²)	p-value
Response rate [95% CI] (%)			
> 1 st -line therapy	26.5 [18.98, 34.05] (n = 132)	13.2 [7.54, 18.93] (n = 136)	0.006 ^a
*Median time to disease progression [95% CI] (weeks)			
> 1 st -line therapy	20.9 [15.7, 25.9] (n = 131)	16.1 [15.0, 19.3] (n = 135)	0.011 ^b
*Median Progression Free Survival [95% CI] (weeks)			
> 1 st -line therapy	20.6 [15.6, 25.9] (n = 131)	16.1 [15.0, 18.3] (n = 135)	0.010 ^b
*Survival [95% CI] (weeks)			
> 1 st -line therapy	56.4 [45.1, 76.9] (n = 131)	46.7 [39.0, 55.3] (n = 136)	0.020 ^b

本データは治験の総括報告書（2005 年 3 月 23 日付最終報告書補遺 CA0120-0）に基づく。

^a カイ二乗検定

^b ログランク検定

無作為化比較試験でアブラキサンを投与した 229 例患者に対する安全性について評価した。パクリタキセルの神経毒性については、治療期間のいずれかの時点でグレード 3 のニューロパシーを発現した患者が 1 グレード改善されるかどうかによって評価した。6 コース以上治療後のアブラキサンの累積毒性によるニューロパシーが投与開始前まで回復する自然経過については評価しなかったため、不明である。

5.2 薬物動態学的特性

臨床試験でアブラキサンを投与量 80 mg/m^2 から 375 mg/m^2 まで 30 分間又は 180 分間かけて点滴投与した後、総パクリタキセルの薬物動態について検討した。 80 mg/m^2 から 300 mg/m^2 を投与した場合、当該薬剤の曝露量 (AUC) は $2635 \text{ ng} \cdot \text{hr/ml}$ から $16736 \text{ ng} \cdot \text{hr/ml}$ まで直線的に増加した。

転移性乳癌患者に推奨用量 260 mg/m^2 でアブラキサンを静脈内投与すると、血漿中パクリタキセル濃度は多相性に減少した。点滴終了時におけるパクリタキセルの平均最高濃度は $18.7 \mu\text{g/ml}$ となった。総クリアランスの平均値は 15 l/hr/m^2 であった。終末半減期は 27 時間で、平均分布容積は 632 l/m^2 と大きい、これはパクリタキセルの血管外分布及び/又は組織結合量が多いことを示す。

進行固形癌患者を対象とした試験では、アブラキサン 260 mg/m^2 を 30 分以上かけて静脈内投与した時のパクリタキセルの薬物動態学的特性を、溶媒を含むパクリタキセル注射液 175 mg/m^2 を 3 時間以上かけて投与した時のそれと比較した。アブラキサンのパクリタキセルのクリアランスは溶媒を含むパクリタキセル注射液を投与した時より大きく (43%)、その分布容積も大きかった (53%)。 $C_{\max}$ と用量を調整した後の $C_{\max}$ との差は総投与量と点滴速度における差を反映した。終末半減期に差はみられなかった。

承認用量でアブラキサンを投与された 12 症例の反復投与試験において、パクリタキセルの全身曝露の個体内変動は 19% (範囲として 3.21%-27.70%) であった。このことは複数回の治療でパクリタキセルの蓄積はないことを示す。

アブラキサン投与後のパクリタキセルの蛋白結合は限外濾過法によって評価された。パクリタキセルの非結合型画分は溶媒を含むパクリタキセル注射液 (2.3%) に比較し、アブラキサンでは明らかに高い値 (6.2%) であった。このことから結合型、非結合型を含めたパクリタキセル全体の全身曝露が類似していても、溶媒を含むパクリタキセル注射液と比較し、アブラキサンでは非結合型のパクリタキセルの高い全身曝露が得られる結果となった。これは溶媒を含むパクリタキセル注射液に含まれるクレモホール EL に捕捉されないパクリタキセルのためであると考えられた。公表された文献情報から、ヒト血清蛋白質への結合の *in vitro* 試験において、 $6 \mu\text{M}$ パクリタキセルを使用して、ラニチジン、デキサメサゾンあるいはジフェンヒドラミンの存在下ではパクリタキセルの蛋白結合に影響を及ぼさなかった。

公表された文献によると、ヒト肝ミクロソーム及び組織切片を用いた *in vitro* 試験から、パクリタキセルは主に 6 α -ヒドロキシパクリタキセルに代謝され、さらに微量であるが、2 種類の代謝物 3'-p-ヒドロキシパクリタキセル及び 6 α -3'-p-ジヒドロキシパクリタキセルに代謝される。これらのヒドロキシル化代謝物の形成はそれぞれ CYP2C8、CYP3A4 及び両者によって触媒されることが明らかにされた。

アブラキサン 30 分投与における薬物動態プロファイルを、血清ビリルビン及び肝酵素を指標にした肝機能障害を 3 段階に分けられた 30 例のうち 15 例にて評価した。

図 1 は投与直前に測定されたパクリタキセルのクリアランスと血清総ビリルビンとの相関性を示している。

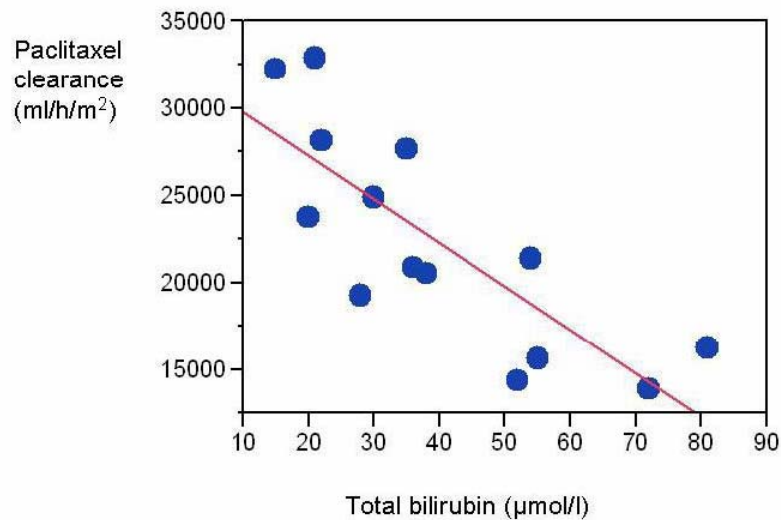


図1 パクリタキセルのクリアランスと血清総ビリルビンとの相関性

パクリタキセルの体内分布・移行に及ぼす腎又は肝機能不全の影響について本格的に検討はなされない。

転移性乳癌患者にアブラキサン 260 mg/m^2 を 30 分かけて点滴投与した場合、有効成分の未変化体の平均尿中累積排泄量は総投与量の 4% を占め、代謝物 6 α - ヒドロキシパクリタキセル及び 3'-p - ヒドロキシパクリタキセルとしての排泄は 1% 未満であった。このことから腎を介在しない大量のクリアランスが示唆された。パクリタキセルは主に肝代謝と胆汁中排泄によって消失する。

65 歳以上の患者ではパクリタキセルの薬物動態は 65 歳未満におけるそれと同等であると考えられる。しかし 75 歳以上の患者についての情報はほとんどなく、薬物動態試験で含まれた 75 歳以上の患者 3 例の情報しか得られていない。

5.3 前臨床安全性データ

パクリタキセルの発癌性に関する試験は実施されていない。しかし、公表文献によれば、パクリタキセルの薬動学的作用機序に基づくと臨床用量で発癌性及び遺伝毒性を示す可能性がある。パクリタキセルは *in vitro*（ヒトリンパ球の染色体異常試験）及び *in vivo*（マウス小核試験）で染色体異常誘発能を示した。また、*in vivo*（マウス小核試験）で遺伝毒性を示したが、Ames 試験又はチャイニーズハムスター卵巣細胞/ヒポキサンチン-グアニン ホスホリボシルトランスフェラーゼ（CHO/HGPRT）を用いた遺伝子突然変異試験では変異原性は誘発されなかった。

ヒト治療用量以下の用量でのパクリタキセルは、ラットにおける低受胎能及び胎児毒性に関連することが報告された。アブラキサンを投与した動物実験では、雄生殖器官に不可逆的な毒性作用が臨床的に関連する曝露量で確認された。

6. 製剤関連事項

6.1 添加物一覧

ヒトアルブミン溶液（ナトリウム、カプリル酸ナトリウム及び N-アセチル-DL-トリプトファン）

6.2 他剤との適合性

本剤は、6.6 項に記載した薬剤を除き、他の薬剤と混合しないこと。

6.3 使用期限

未開封バイアル：24 箇月

バイアル内の溶解懸濁液の安定性

初回溶解した後の懸濁液は直ちに点滴バッグに注入すること。ただし、使用時の化学的物理的安定性は、2℃から 8℃、オリジナル包装で暗所にて 8 時間の安定性が有することが確認されている。他の適切な手段で遮光してもよい。

点滴バッグ内の溶解懸濁液の安定性

溶解後、点滴バッグ内の溶解した懸濁液は直ちに使用すること。ただし、使用時の化学的物理的安定性は、25℃以下で 8 時間の安定性が認められている。

6.4 貯蔵時の特別な注意

未開封バイアル：本剤は特別な温度での貯蔵は必要としない。

光を避け、外箱に入れてバイアルを貯蔵すること。

溶解後の本剤の貯蔵条件については 6.3 項を参照のこと。

6.5 容器の性質及び内容

アルミニウムで密封されたブチルゴム栓付 50 ml タイプ I ガラス製バイアル。

6.6 廃棄及びその他の取扱に関する特別な注意事項

調製及び投与に関する注意

パクリタキセルは毒性を有すると考えられる他の毒性化合物と同じく細胞毒性を有する抗癌剤であることから、アブラキサンを取り扱う時は注意すること。本剤使用時は手袋、ゴーグル及び防護服の着用が望ましい。その懸濁液が皮膚に付着した場合は直ちに洗い流し石鹼と水でよく洗うこと。粘膜に付着した場合には、水でよく洗い流すこと。アブラキサンは、細胞毒性のある薬剤の取扱に関して適切な研修を受けた者のみが調製及び投与を行うこと。妊娠しているスタッフはアブラキサンを取り扱ってはならない。

本剤の溶解及び投与

アブラキサンは滅菌済み凍結乾燥粉末として供給され、使用前に溶解して用いる。溶解後の懸濁液 1 ml にパクリタキセル 5 mg を含有する。

滅菌注射器で 9 mg/ml (0.9%) 塩化ナトリウム注射溶解液 20 ml をアブラキサンが入ったバイアルに 1 分以上かけてゆっくりと注入する。溶解液はバイアルの内壁に沿って注入すること。凍結乾燥粉末が発泡するため、溶解液を直接薬剤にかけないこと。

溶解液添加後、バイアル立てて 5 分以上静置し、固形粉末を十分に湿潤させる。粉末を完全に溶解するまで、2 分以上バイアルをゆっくりと回転させたり、反転させること。泡を立てさせてないこと。泡立ったり塊になった場合には、泡が消えるまで当該溶解液を 15 分間以上静置する。

溶解後の懸濁液は乳白色の均一な液体で、肉眼的に沈殿物があつてはならない。沈殿物がある場合には使用前にバイアルを再度丁寧に反転し、完全に再懸濁させること。溶解後の懸濁液に少量の沈降物が発生した場合もある。使用前に軽く振動し完全な懸濁液とすること。

沈殿物が認められた場合には、溶解後の当該懸濁液は廃棄すること。

5 mg/ml 懸濁液から患者が必要とする総投与量を正確に算出し、適切な量のアブラキサン懸濁液を空の滅菌済み塩ビ製又は非塩ビ製点滴バッグに注入する。アブラキサン点滴液の投与に特殊な DEHP フリー容器又は投与セットは必要ない。輸液フィルターは使用しないこと。

未使用の製品又は廃棄物は地域の法規に従って廃棄すること。

7. 医薬品市販承認取得者

Abraxis BioScience Limited
West Forest Gate
Wellington Road
Wokingham
Berkshire

RG40 2AQ

United Kingdom

8. 販売承認番号

EU/1/07/428/001

9. 初回承認/再承認年月日

11 January 2008

10. 本文改訂年月日

08/2009

アブラキサン点滴静注用 100 mg

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報 及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

別添 1.6.2 企業中核データシート(CCDS)

CCDS（4.0 版） 2009 年 2 月改訂

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

アブラキサン点滴静注用 100 mg

**第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報
及び添付文書に関する情報**

1.7 同種同効品一覧表

大鵬薬品工業株式会社

目 次

1.7	同種同効品一覧表.....	1
-----	---------------	---

1.7 同種同効品一覧表

本剤並びに同種同効品としてパクリタキセル（XXXXXXXXXX）及びドセタキセル（XXXXXXXXXX）を表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表(1-1)

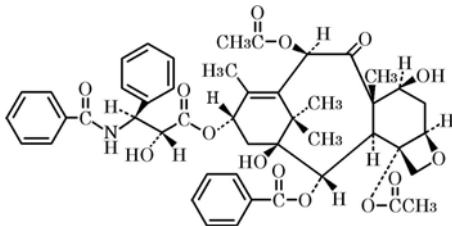
一般の名称	パクリタキセル（アブラキサン点滴静注用）										
販売名	アブラキサン点滴静注用 100 mg										
会社名	大鵬薬品工業株式会社										
承認年月日	－										
再評価年月日	－										
再審査年月日	－										
規制区分	－										
化学構造式											
剤型・含量	<table><tr><td>販売名</td><td>アブラキサン点滴静注用 100 mg</td></tr><tr><td>剤型</td><td>バイアル</td></tr><tr><td>成分・含量(1 バイアル中)</td><td>パクリタキセル 100 mg</td></tr><tr><td>添加物(1 バイアル中)</td><td>人血清アルブミン 800 mg</td></tr></table>			販売名	アブラキサン点滴静注用 100 mg	剤型	バイアル	成分・含量(1 バイアル中)	パクリタキセル 100 mg	添加物(1 バイアル中)	人血清アルブミン 800 mg
販売名	アブラキサン点滴静注用 100 mg										
剤型	バイアル										
成分・含量(1 バイアル中)	パクリタキセル 100 mg										
添加物(1 バイアル中)	人血清アルブミン 800 mg										
効能・効果	乳癌										
効能・効果に関連する使用上の注意	本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。										
用法・用量	通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 260 mg/m ² (体表面積)を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 20 日休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。 なお、患者の状態により適宜増減する。										
用法・用量に関連する使用上の注意	1.他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 2.本剤の投与にあたっては下記に留意し、必要に応じ休薬、減量を実施すること。 好中球数及び血小板数の変動に十分留意し、次コース投与前の臨床検査で好中球数が 1,500 /mm³未満又は血小板数が 100,000 /mm³未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、好中球数が 7 日間以上にわたって 500 /mm³未満となった場合、血小板数が 50,000 /mm³未満になった場合、発熱性好中球減少症が発現した場合は次回の投与量を減量すること。 また、高度(Grade 3)な末梢神経障害が発現した場合には、軽快又は回復(Grade 1 以下)するまで投与を延期し、次回の投与量を減量して投与すること。 <減量の目安> <table><tr><td>減量段階</td><td>投与量</td></tr><tr><td>通常投与量</td><td>260 mg/m²</td></tr><tr><td>1 段階減量</td><td>220 mg/m²</td></tr><tr><td>2 段階減量</td><td>180 mg/m²</td></tr></table>			減量段階	投与量	通常投与量	260 mg/m ²	1 段階減量	220 mg/m ²	2 段階減量	180 mg/m ²
減量段階	投与量										
通常投与量	260 mg/m ²										
1 段階減量	220 mg/m ²										
2 段階減量	180 mg/m ²										
感染症伝播のリスクに関する事項(特定生物由来製品)	本剤は添加物としてヒト血液由来成分を含有しており、原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理等を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することができないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（「使用上の注意」の項参照）										
警 告	1.本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。 2.骨髓抑制（主に好中球減少）等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 3.本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読し、本剤の投与方法、適応症、薬物動態等が他のパクリタキセル製剤と異なることを理解して投与すること。										
禁忌(右の患者には投与しないこと)	(1)重篤な骨髓抑制のある患者[骨髓抑制は用量制限毒性(Dose Limiting Toxicity)であり、感染症を伴い、重篤化する可能性がある。] (2)感染症を合併している患者[骨髓抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。] (3)本剤又はパクリタキセル、アルブミンに対し過敏症の既往歴のある患者 (4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）										

表 1.7-1 同種同効品一覧表(1-2)

一般的名称	パクリタキセル（アブラキサン点滴静注用）										
使用上の注意	1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増強するおそれがある.] (2)肝障害のある患者[代謝機能等が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある.] (3)腎障害のある患者[腎機能が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある.] (4)高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (5)間質性肺炎又は肺線維症のある患者[症状を増悪させるおそれがある.] 2.重要な基本的注意 (1)患者への説明及び人血清アルブミンについて i)【患者への説明】本剤の使用にあたっては、下記を患者に説明し、理解を得るよう努めること。 ・ 疾病の治療における本剤の必要性 ・ 本剤は添加物としてヒト血液由来成分を含有しているため、感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、ヒト血漿を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないこと ii)本剤の添加物である人血清アルブミンの原料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HIV-2-RNA 及び HAV-RNA について核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。同様に、ヒトパルボウイルス B19-DNA についてはプールした試験血漿で NAT を実施し、105 IU/mL 以下であることを確認した健康人血漿を用いている。人血清アルブミンの製造工程である、Cohn 低温エタノール分画法及び 60±0.5℃10～11 時間の液状加熱処理は、HIV をはじめとする各種ウイルスに対し、除去・不活化効果を有することが確認されているが、本剤投与による感染症発生の発現は否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。 iii)添加物に使用している人血清アルブミンの現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 などのウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。 iv)現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)などが伝播したとの報告はない。しかしながら、本剤の添加物である人血清アルブミンの製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD などの伝播のリスクを完全に排除できないので、本剤投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。 (2)骨髄抑制などの重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、白血球減少が軽度であっても著明な好中球減少を発現する症例を認めていることから、血液検査の際には、白血球分画の測定を実施すること。また、本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮すること。 (3)末梢神経障害が高頻度にかかるので、観察を十分に行い、症状（しびれなど）があらわれた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。使用が長期間にわたると発現頻度が高くなる傾向にあるので、投与は慎重に行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。 (4)重篤な過敏反応が起こることがあるので、観察を十分に行い、重篤な過敏症状（呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等）があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与中は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 (5)低血圧、高血圧、徐脈等が起こることがあるので、本剤投与中は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な刺激伝導障害があらわれた場合には、適切な処置を行い、その後の本剤投与に際しては継続的に心電図のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 (6)関節痛及び筋肉痛が高頻度にかかるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には鎮痛剤投与等の適切な処置を行うこと。 (7)発熱が起こることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には感染に対する管理を十分に行い、解熱剤投与等の適切な処置を行うこと。 (8)感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。 (9)投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。 (10)生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。 3.相互作用 本剤は主として薬物代謝酵素 CYP2C8 及び CYP3A4 で代謝される（「薬物動態」の項参照）。 併用注意(併用に注意すること) <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>放射線照射</td><td>(1)パクリタキセルに胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。</td><td>機序は不明であるが、動物試験(マウス)でパクリタキセルによる放射線感受性増加が認められている。</td></tr> <tr> <td></td><td>(2)骨髄抑制等を増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。</td><td>骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。</td></tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	放射線照射	(1)パクリタキセルに胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。	機序は不明であるが、動物試験(マウス)でパクリタキセルによる放射線感受性増加が認められている。		(2)骨髄抑制等を増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子									
放射線照射	(1)パクリタキセルに胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。	機序は不明であるが、動物試験(マウス)でパクリタキセルによる放射線感受性増加が認められている。									
	(2)骨髄抑制等を増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。									

表 1.7-1 同種同効品一覧表(1-3)

一般的名称 使用上の注意 (続き)	パクリタキセル (アブラキサン点滴静注用)		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	抗悪性腫瘍剤	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用が重複している。
	シスプラチン	(1)併用時、パクリタキセルをシスプラチンの後に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をシスプラチンの前に投与すること。 (2)併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	パクリタキセルをシスプラチンの後に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。 末梢神経障害が予想される副作用として重複している。
	ドキシソルビン	(1)併用時、パクリタキセルをドキシソルビンの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をドキシソルビンの後に投与すること。 (2)併用により心毒性が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	パクリタキセルをドキシソルビンの前に投与した場合、ドキシソルビンのクリアランスが低下し、ドキシソルビンの血中濃度が上昇する。 胆汁排泄の競合により、ドキシソルビン及びその代謝物であるドキシソルビンノールの血中濃度が上昇する。
	ビタミン A、アゾール系抗真菌剤(ミコナゾール等)、マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン等)、ステロイド系ホルモン剤(エチニルエストラジオール等)、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカー(ニフェジピン等)、テルフェナジン、シクロスポリン、ベラパミル、キニジン、ミダゾラム、フェナセチン	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	併用薬剤が CYP2C8, CYP3A4 等を阻害し、パクリタキセルの代謝が阻害され、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。

4.副作用
<国内副作用の概要>
 総症例 12 例における副作用の発現率は 100.0%(12/12 例)であり、主な副作用は白血球減少(83.3%)、好中球減少(83.3%)、末梢神経障害(83.3%)、脱毛(83.3%)、筋肉痛(75.0%)、リンパ球減少(66.7%)、関節痛(58.3%)、単球減少(50.0%)、発疹(50.0%)、赤血球減少(41.7%)、無力症(41.7%)、運動障害(41.7%)、貧血(33.3%)、ヘマトクリット減少(33.3%)、悪心(33.3%)、食欲不振(33.3%)であった。
<海外副作用の概要>
 海外第 III 相試験の総症例 229 例における副作用の発現率は 98.7%(226/229 例)であり、主な副作用は脱毛(90.4%)、好中球減少(80.1%)、白血球減少(71.7%)、末梢神経障害(71.2%)、貧血(46.5%)、リンパ球減少(45.6%)、疲労(38.9%)、関節痛(31.9%)、悪心(29.3%)、筋肉痛(26.6%)、下痢(24.9%)であった。
(1)重大な副作用^{※2)}
 1)白血球減少などの骨髄抑制：好中球減少(80.1%)、白血球減少(71.7%)、リンパ球減少(45.6%)、貧血〔ヘモグロビン減少(46.5%)、ヘマトクリット値減少(0.4%)、赤血球減少*等〕、血小板減少(11.9%)、汎血球減少*等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、骨髄抑制の持続により、発熱性好中球減少症等の感染症の併発が報告されている。
 2)末梢神経障害、麻痺：しびれなどの末梢神経障害(71.2%)、麻痺(0.4%)、片麻痺*、不全麻痺*があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。
 3)脳神経麻痺：顔面神経麻痺、声帯麻痺等の脳神経麻痺(0.4%)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬、中止等適切な処置を行うこと。
 4)ショック、アナフィラキシー様症状：ショック*、アナフィラキシー様症状(1.3%)を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 5)間質性肺炎、肺線維症：間質性肺炎*、肺線維症*があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部 X 線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 6)急性呼吸窮迫症候群：急性呼吸窮迫症候群**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 7)心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫：心筋梗塞**、うっ血性心不全(0.4%)、心伝導障害(0.9%)、肺塞栓*、血栓性静脈炎*、脳卒中(0.4%)、肺水腫*があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。
 8)難聴、耳鳴：難聴*、耳鳴(0.4%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。
 9)消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍：消化管壊死**、消化管穿孔*、消化管出血*、消化管潰瘍*があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 10)重篤な腸炎：出血性大腸炎**、偽膜性大腸炎*、虚血性大腸炎*等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

表 1.7-1 同種同効品一覧表(1-4)

一般的名称	パクリタキセル（アブラキサン点滴静注用）				
使用上の注意 (続き)	11)腸管閉塞、腸管麻痺：腸管閉塞*、腸管麻痺*（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管閉塞、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。 12)肝機能障害、黄疸：肝機能障害(0.9%)、黄疸(0.4%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 13)肺炎：肺炎**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 14)急性腎不全：急性腎不全*があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 15)皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）*、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）*があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 16)播種性血管内凝固症候群(DIC)：播種性血管内凝固症候群(DIC)* **があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 注 2）頻度は海外第 III 相試験に基づき記載した。 * 頻度不明：海外第 III 相試験以外（海外製造販売後情報を含む）で認められた情報であり、頻度不明とした。 **他のパクリタキセル製剤の記載に基づき記載した。				
	(2)その他の副作用 ^{※3)}				
	分類\頻度	20%以上	5%～20%未満	5%未満	頻度不明
	皮膚及び皮下組織障害	脱毛（症）	発疹	そう痒症、爪の異常、光線過敏症、顔面腫脹、蕁麻疹	手足症候群
	神経系障害	感覚異常		嗜眠、めまい、頭痛、味覚異常、運動失調、振戦、反射減弱、注意力障害	
	全身障害及び投与局所様態	無力症	倦怠感、発熱、浮腫	疼痛、胸痛、注射部位反応	
	胃腸障害	悪心、下痢、口内炎	嘔吐、便秘	腹痛、消化不良、腹部膨満（感）、舌痛、口内乾燥	
	血液及びリンパ系障害	関節痛、筋肉痛	四肢痛、骨痛	背部痛、胸壁痛、筋力低下	
	筋骨格系及び結合組織障害		食欲不振	脱水（症）	
	代謝及び栄養障害			γ-GTP 上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、体重減少、ALP 上昇	クレアチニン上昇
	臨床検査			呼吸困難、咽喉頭痛、咳嗽、胸水、鼻炎、鼻出血	
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害			視力異常、眼痛、眼乾燥	角膜炎、結膜炎、流涙
	眼障害			不眠症、不安	
	精神障害			高血圧、潮紅、低血圧	
	血管障害			尿失禁	
	腎及び尿路障害			頻脈、不整脈	徐脈
	心臓障害			耳痛	
	耳及び迷路障害			乳房痛	
	肝胆道系障害	感覚異常		嗜眠、めまい、頭痛、味覚異常、運動失調、振戦、反射減弱、注意力障害	
	傷害、中毒及び処置合併症	無力症	倦怠感、発熱、浮腫	疼痛、胸痛、注射部位反応	
	生殖系及び乳房障害	悪心、下痢、口内炎	嘔吐、便秘	腹痛、消化不良、腹部膨満（感）、舌痛、口内乾燥	
注 3）事象及び頻度は海外第 III 相試験に基づき記載し、海外第 III 相試験以外（海外製造販売後情報を含む）の情報、頻度不明とした。					
5.高齢者への投与					
高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く骨髄抑制等があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意し、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなどして注意すること。					
6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与					
(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)で催奇形性作用が報告されている。]					
(2)授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が類薬にて報告されている。]					
7.小児等への投与					
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。					
8.過量投与					
本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与時に予期される主な合併症は、骨髄抑制、末梢性神経毒性及び粘膜炎である。過量投与が行われた場合には、患者を特別な設備下で管理し、バイタルサイン等を十分に監視すること。					
9.適用上の注意					
(1)調製時					
1)懸濁液の調製に当たっては、必ず生理食塩液を使用すること。また、本懸濁液は他の薬剤とは混注しないこと。					
2)本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に本剤又は懸濁液が付着した場合は、直ちに多量の流水及び石けんでよく洗い流すこと。					
3)懸濁液は調製後速やかに使用するが、又は箱に戻し、冷蔵庫(2～8℃)に遮光保存して 8 時間以内に使用すること。					
4)点滴バッグ中に入れた懸濁液は速やかに使用する。すぐに使用しないときは、8 時間まで、室温下で保管してもよい。					
5)使用前に懸濁液に未懸濁物、沈殿物が認められ、再懸濁させても沈殿物が認められた場合は使用しないこと。					

表 1.7-1 同種同効品一覧表(1-5)

一般的名称	パクリタキセル（アブラキサン点滴静注用）
使用上の注意 (続き)	(2)投与経路：必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。 (3)投与時 1)静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。また、以前に同反応を発現した注射部位とは異なる部位にパクリタキセルを再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall 現象」が認められたとの報告がある。 2)本剤投与時には、インラインフィルターは使用しないこと。 3)他の薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。 <懸濁液調製方法> 1)無菌的環境下にて、患者の体表面積にあわせ必要なバイアルを準備し、アルコールでゴム栓を拭う。 2)注射針を装着した注射筒を用い、1 バイアル当たり生理食塩液 20 mL を、1 分以上の時間をかけ、バイアルの内壁伝いに静かにバイアルに注入する。このとき、生理食塩液を直接、凍結乾燥ケーキにかけないようにする（この操作は、気泡の発生を最小限にするために重要である）。 3)内容物が確実に濡れるよう 5 分以上バイアルを静置する。 4)内容物が十分に濡れていることを確認した後、内容物がすべて均質な白色ないし黄色の懸濁液になるまで、2 分間以上にわたって、静かに円弧を描くように回したり、緩やかに上下に転倒を繰り返したりして混合する（気泡が立たないようにする）。 10.その他の注意 (1)放射線療法に関連した照射部位の皮膚異常を発現した既往のある患者にパクリタキセルを投与した場合、同部位に同様の皮膚異常を再発するといった、いわゆる「Radiation recall 現象」が認められたとの報告がある。 (2)パクリタキセルと他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。
添付文書の 作成年月日	—
備 考	(本剤)



表 1.7-1 同種同効品一覧表(2-1)

一般的名称	パクリタキセル ()
販売名	
会社名	
承認年月日	
再評価年月日	
再審査年月日	
規制区分	
化学構造式	
剤型・含量	
効能・効果	
効能・効果に関連する使用上の注意	
用法・用量	
用法・用量に関連する使用上の注意	

表 1.7-1 同種同効品一覧表(2-2)

一般的名称	パクリタキセル ()
用法・用量に関連する使用上の注意 (続き)	
警 告	
禁忌(右の患者には投与しないこと)	
使用上の注意	

表 1.7-1 同種同効品一覧表(2-3)

一般的名称	パクリタキセル ()
使用上の注意 (続き)	

表 1.7-1 同種同効品一覧表(2-4)

一般的名称	パクリタキセル ()
使用上の注意 (続き)	

表 1.7-1 同種同効品一覧表(2-5)

一般的名称	パクリタキセル ()
使用上の注意 (続き)	

表 1.7-1 同種同効品一覧表(2-6)

一般的名称	パクリタキセル ()
使用上の注意 (続き)	
添付文書の 作成年月日	
備 考	

表 1.7-1 同種同効品一覧表(3-1)

一般的名称	ドセタキセル ()
販売名	
会社名	
承認年月日	
再評価年月日	
再審査年月日	
規制区分	
化学構造式	
剤型・含量	
効能・効果	
効能・効果に関連する使用上の注意	
用法・用量	
用法・用量に関連する使用上の注意	
警 告	

表 1.7-1 同種同効品一覧表(3-2)

一般的名称	ドセタキセル ()
警 告 (続き)	
禁忌(右の患者 には投与しな いこと)	
使用上の注意	

表 1.7-1 同種同効品一覧表(3-3)

一般的名称	ドセタキセル ()
使用上の注意 (続き)	

表 1.7-1 同種同効品一覧表(3-4)

一般的名称	ドセタキセル ()
使用上の注意 (続き)	

表 1.7-1 同種同効品一覧表(3-5)

一般的名称	ドセタキセル ()
使用上の注意 (続き)	

表 1.7-1 同種同効品一覧表(3-6)

一般的名称	ドセタキセル ()
使用上の注意 (続き)	
添付文書の 作成年月日	
備 考	

アブラキサン点滴静注用 100 mg

**第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報
及び添付文書に関する情報**

1.8 添付文書（案）

大鵬薬品工業株式会社

目 次

1.8	添付文書（案）	1
1.8.1	添付文書（案）	1
1.8.2	効能・効果，用法・用量（案）及びその設定根拠.....	7
1.8.2.1	効能・効果（案）及びその設定根拠.....	7
1.8.2.2	用法・用量（案）及びその設定根拠.....	8
1.8.3	使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	10

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

本剤の添付文書（案）を 2～6 ページに示した.

200●年●月作成

貯 法：遮光、室温保存
使用期限：3年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)
注 意：「取扱上の注意」の項参照

抗悪性腫瘍剤

処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

アブラキサン点滴静注用 100mg

ABRAXANE Drip Infusion 100 mg

パクリタキセル注射剤（アルブミン懸濁型）

本剤は添加物としてヒト血液由来成分を含有しており、原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理等を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することができないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（「使用上の注意」の項参照）

日本標準商品分類番号 87 424

	アブラキサン点滴静注用 100 mg
承認番号	●
薬価収載	200●年●月
販売開始	200●年●月

【警 告】

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 骨髄抑制（主に好中球減少）等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
3. 本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読し、本剤の投与方法、適応症、薬物動態等が他のパクリタキセル製剤と異なることを理解して投与すること。

【禁 忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 重篤な骨髄抑制のある患者[骨髄抑制は用量制限毒性(Dose Limiting Toxicity)であり、感染症を伴い、重篤化する可能性がある。]
- (2) 感染症を合併している患者[骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。]
- (3) 本剤又はパクリタキセル、アルブミンに対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

販 売 名	アブラキサン点滴静注用 100 mg
成分・含量	1バイアル中 パクリタキセル 100 mg
添加物(1バイアル中)	人血清アルブミン 800 mg
性状	用時懸濁して用いる白色ないし黄色の凍結乾燥注射剤
pH ^(注1)	6.0～7.5
浸透圧比 ^(注1)	約1(生理食塩液に対する比)
備考	本剤の添加物の人血清アルブミンは、ヒトの血漿（採血国：米国、採血方法：非献血）を原材料としている。

注 1) 本剤を生理食塩液 20 mL にて調製したとき。

【効能・効果】

乳癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 260 mg/m²(体表面積)を30分かけて点滴静注し、少なくとも20日休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の投与にあたっては下記に留意し、必要に応じ休薬、減量を実施すること。
好中球数及び血小板数の変動に十分留意し、次コース投与前の臨床検査で好中球数が1,500/mm³未満又は血小板数が100,000/mm³未満であれば、骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、好中球数が7日間以上にわたって500/mm³未満となった場合、血小板数が50,000/mm³未満となった場合、発熱性好中球減少症が発現した場合は次の投与量を減量すること。
また、高度(Grade 3)な末梢神経障害が発現した場合には、軽快又は回復(Grade 1以下)するまで投与を延期し、次の投与量を減量して投与すること。

<減量の目安>

減量段階	投与量
通常投与量	260 mg/m ²
1段階減量	220 mg/m ²
2段階減量	180 mg/m ²

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増強するおそれがある。]
- (2) 肝障害のある患者[代謝機能等が低下しているので、副作用が強くなるおそれがある。]
- (3) 腎障害のある患者[腎機能が低下しているので、副作用が強くなるおそれがある。]
- (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (5) 間質性肺炎又は肺線維症のある患者[症状を増悪させるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 患者への説明及び人血清アルブミンについて
 - i) 【患者への説明】本剤の使用にあたっては、下記を患者に説明し、理解を得よう努めること。
 - ・ 疾病の治療における本剤の必要性
 - ・ 本剤は添加物としてヒト血液由来成分を含有しているため、感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、ヒト血漿を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないこと
 - ii) 本剤の添加物である人血清アルブミンの原料となる血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HIV-2-RNA及びHAV-RNAについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。同様に、ヒトパルボウイルスB19-DNAについてはプールした試験血漿でNATを実施し、10⁵ IU/mL以下であることを確認した健康人血漿を用いている。人血清アルブミンの製造工程である、Cohn低温エタノール分画法及び60±0.5℃10～11時間の液状加熱処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスに対し、除去・不活化効果を有することが確認されているが、本剤投与による感染症発生の発現は否

定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

iii)添加物に使用している人血清アルブミンの現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 などのウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

iv)現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)などが伝播したとの報告はない。しかしながら、本剤の添加物である人血清アルブミンの製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJDなどの伝播のリスクを完全には排除できないので、本剤投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

(2)骨髄抑制などの重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、白血球減少が軽度であっても著明な好中球減少を発現する症例を認めていることから、血液検査の際には、白血球分画の測定を実施すること。また、本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮すること。

(3)末梢神経障害が高頻度にかかるので、観察を十分に行い、症状（しびれなど）があらわれた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。使用が長期間にわたると発現頻度が高くなる傾向にあるので、投与は慎重に行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。

(4)重篤な過敏反応が起こることがあるので、観察を十分に行い、重篤な過敏症状（呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等）があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与中は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

(5)低血圧、高血圧、徐脈等が起こることがあるので、本剤投与中は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な刺激伝導障害があらわれた場合には、適切な処置を行い、その後の本剤投与に際しては継続的に心電図のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

(6)関節痛及び筋肉痛が高頻度にかかるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には鎮痛剤投与等の適切な処置を行うこと。

(7)発熱が起こることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には感染に対する管理を十分に行い、解熱剤投与等の適切な処置を行うこと。

(8)感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

(9)投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。

(10)生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3.相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP2C8 及び CYP3A4 で代謝される（「薬物動態」の項参照）。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
放射線照射	(1)パクリタキセルに胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。 (2)骨髄抑制等を増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。	機序は不明であるが、動物試験(マウス)でパクリタキセルによる放射線感受性増加が認められている。
抗悪性腫瘍剤	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。
シスプラチン	(1)併用時、パクリタキセルをシスプラチン	パクリタキセルをシスプラチン

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	チンの後に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をシスプラチンの前に投与すること。 (2)併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	ラチンの後に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。 末梢神経障害が予想される副作用として重複している。
ドキソルビシン	(1)併用時、パクリタキセルをドキソルビシンの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をドキソルビシンの後に投与すること。 (2)併用により心毒性が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	パクリタキセルをドキソルビシンの前に投与した場合、ドキソルビシンのクリアランスが低下し、ドキソルビシンの血中濃度が上昇する。 胆汁排泄の競合により、ドキソルビシン及びその代謝物であるドキソルビンノールの血中濃度が上昇する。
ビタミンA、アゾール系抗真菌剤(ミコナゾール等)、マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン等)、ステロイド系ホルモン剤(エチニルエストラジオール等)、ジドロビリン系カルシウムチャンネルブロッカー(ニフェジピン等)、テルフェナジン、シクロスポリン、ベラパミル、キニジン、ミダゾラム、フェナセチン	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	併用薬剤が CYP2C8、CYP3A4 等を阻害し、パクリタキセルの代謝が阻害され、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。

4.副作用

<国内副作用の概要>

総症例12例における副作用の発現率は100.0%(12/12例)であり、主な副作用は白血球減少(83.3%)、好中球減少(83.3%)、末梢神経障害(83.3%)、脱毛(83.3%)、筋肉痛(75.0%)、リンパ球減少(66.7%)、関節痛(58.3%)、単球減少(50.0%)、発疹(50.0%)、赤血球減少(41.7%)、無力症(41.7%)、運動障害(41.7%)、貧血(33.3%)、ヘマトクリット減少(33.3%)、悪心(33.3%)、食欲不振(33.3%)であった。

<海外副作用の概要>

海外第Ⅲ相試験の総症例 229 例における副作用の発現率は 98.7%(226/229 例)であり、主な副作用は脱毛(90.4%)、好中球減少(80.1%)、白血球減少(71.7%)、末梢神経障害(71.2%)、貧血(46.5%)、リンパ球減少(45.6%)、疲労(38.9%)、関節痛(31.9%)、悪心(29.3%)、筋肉痛(26.6%)、下痢(24.9%)であった。

(1)重大な副作用^{※2)}

1)白血球減少などの骨髄抑制：好中球減少(80.1%)、白血球減少(71.7%)、リンパ球減少(45.6%)、貧血〔ヘモグロビン減少(46.5%)、ヘマトクリット値減少(0.4%)、赤血球減少*等〕、血小板減少(11.9%)、汎血球減少*等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、骨髄抑制の持続により、発熱性好中球減少症等の感染症の併発が報告されている。

2)末梢神経障害、麻痺：しびれなどの末梢神経障害(71.2%)、麻痺(0.4%)、片麻痺*、不全麻痺*があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

3)脳神経麻痺：顔面神経麻痺、声帯麻痺等の脳神経麻痺(0.4%)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬、中止等適切な処置を行うこと。

4)ショック、アナフィラキシー様症状：ショック*、アナフィラキシー様症状(1.3%)を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5)間質性肺炎、肺線維症：間質性肺炎*、肺線維症*があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には

投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- 6) **急性呼吸窮迫症候群**：急性呼吸窮迫症候群**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫**：心筋梗塞**、うっ血性心不全(0.4%)、心伝導障害(0.9%)、肺塞栓*、血栓性静脈炎*、脳卒中(0.4%)、肺水腫*があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 8) **難聴、耳鳴**：難聴*、耳鳴(0.4%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 9) **消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍**：消化管壊死*、消化管穿孔*、消化管出血*、消化管潰瘍*があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) **重篤な腸炎**：出血性大腸炎*、偽膜性大腸炎*、虚血性大腸炎*等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) **腸管閉塞、腸管麻痺**：腸管閉塞*、腸管麻痺*（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管閉塞、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。
- 12) **肝機能障害、黄疸**：肝機能障害(0.9%)、黄疸(0.4%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 13) **肺炎**：肺炎**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 14) **急性腎不全**：急性腎不全*があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 15) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）**：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）*、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）*があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 16) **播種性血管内凝固症候群(DIC)**：播種性血管内凝固症候群(DIC)**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注2) 頻度は海外第Ⅲ相試験に基づき記載した。

* 頻度不明：海外第Ⅲ相試験以外（海外製造販売後情報を含む）で認められた情報であり、頻度不明とした。

**他のパクリタキセル製剤の記載に基づき記載した。

(2) その他の副作用^{注3)}

分類\頻度	20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明
皮膚及び皮下組織障害	脱毛（症）	発疹	そう痒症、爪の異常、光線過敏症、顔面腫脹、尋麻疹	手足症候群
神経系障害	感覚異常		嗜眠、めまい、頭痛、味覚異常、運動失調、振戦、反射減弱、注意力障害	
全身障害及び投与局所様態	無力症	倦怠感、発熱、浮腫	疼痛、胸痛、注射部位反応	
胃腸障害	悪心、下痢、口内炎	嘔吐、便秘	腹痛、消化不良、腹部膨満（感）、舌痛、口内乾燥	
筋骨格系及び結合	関節痛、筋肉痛	四肢痛、骨痛	背部痛、胸壁痛、筋力低下	

組織障害				
代謝及び栄養障害		食欲不振	脱水（症）	
臨床検査			γ-GTP上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、体重減少、ALP上昇	クレアチニン上昇
呼吸器、胸部及び縦隔障害			呼吸困難、咽喉頭痛、咳嗽、胸水、肺炎、鼻出血	
眼障害			視力異常、眼痛、眼乾燥	角膜炎、結膜炎、流涙
精神障害			不眠症、不安	
血管障害			高血圧、潮紅、低血圧	
腎及び尿路障害			尿失禁	
心臓障害			頻脈、不整脈	徐脈
耳及び迷路障害			耳痛	
生殖系及び乳房障害			乳房痛	

注3) 事象及び頻度は海外第Ⅲ相試験に基づき記載し、海外第Ⅲ相試験以外（海外製造販売後情報を含む）の情報は、頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く骨髄抑制等があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意し、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなどして注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)で催奇形性作用が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が類薬にて報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与時に予期される主な合併症は、骨髄抑制、末梢性神経毒性及び粘膜炎である。過量投与が行われた場合には、バイタルサイン等を十分に監視すること。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 懸濁液の調製に当たっては、必ず生理食塩液を使用すること。また、本懸濁液は他の薬剤とは混注しないこと。
- 2) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に本剤又は懸濁液が付着した場合は、直ちに多量の流水及び石けんでよく洗い流すこと。
- 3) 懸濁液は調製後速やかに使用するが、又は箱に戻し、冷蔵庫(2～8℃)に遮光保存して8時間以内に使用すること。
- 4) 点滴バッグ中に入れた懸濁液は速やかに使用すること。
- 5) 使用前に懸濁液に未懸濁物、沈殿物が認められ、再懸濁させても沈殿物が認められた場合は使用しないこと。

(2) **投与経路**：必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3) 投与时

- 1) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。また、以前に同反応を発現した注射部位とは異なる部位にパクリタキセルを再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall現象」が認められたとの報告がある。
- 2) 本剤投与時には、インラインフィルターは使用しないこと。
- 3) 他の薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。

＜懸濁液調製方法＞

- 1)無菌的環境下にて、患者の体表面積にあわせ必要なバイアルを準備し、アルコールでゴム栓を拭う。
- 2)注射針を装着した注射筒を用い、1 バイアル当たり生理食塩液 20 mL を、1 分以上の時間をかけ、バイアルの内壁に静かにバイアルに注入する。このとき、生理食塩液を直接、凍結乾燥ケーキにかけないようにする（この操作は、気泡の発生を最小限にするために重要である）。
- 3)内容物が確実に濡れるよう 5 分以上バイアルを静置する。
- 4)内容物が十分に濡れていることを確認した後、内容物がすべて均質な白色ないし黄色の懸濁液になるまで、2 分間以上にわたって、静かに円弧を描くように回したり、緩やかに上下に転倒を繰り返したりして混合する（気泡が立たないようにする）。



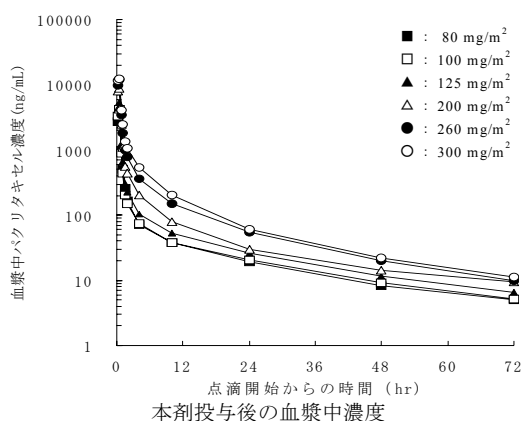
10.その他の注意

- (1)放射線療法に関連した照射部位の皮膚異常を発現した既往のある患者にパクリタキセルを投与した場合、同部位に同様の皮膚異常を再発するといった、いわゆる「Radiation recall現象」が認められたとの報告がある。
- (2)パクリタキセルと他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血球、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

1.血中動態¹⁾

日本人進行固形癌患者に本剤 80~300 mg/m² を 30 分間点滴静注したときの血漿中パクリタキセル濃度は多相性の消失を示し、AUC及びC_{max}は 80~300 mg/m²まで用量依存的な増加を示した。消失半減期は 16.5~40.2 時間であった。

2.分布²⁾

(参考) ラットに本剤の³H標識体を投与した 24 時間後における組織内放射能濃度は、脳を除く各臓器・組織で高く、速やかに移行した。また、前立腺、肝臓、肺、精囊、脾臓、脾臓、消化管、腎臓で血液・血漿より高かった。120 時間後における放射能が高かった組織は肝臓、肺、精巣及び卵巣であった。

3.代謝^{3),4)}

(参考) ヒトにおいては、パクリタキセルは主に CYP2C8 により 6α-ヒドロキシパクリタキセルに代謝され、CYP3A4 により 3'-p-ヒドロキシパクリタキセルに代謝される。また、これら 2 種の代謝物はそれぞれ CYP3A4 及び CYP2C8 により更に 6α, 3'-p-ジヒドロキシパクリタキセルに代謝されることが知られている。

これらの代謝物は、外国人乳癌患者の尿中、糞中及び血漿中にも認められた。

4.排泄⁴⁾

外国人乳癌患者に本剤 260 mg/m² を 30 分間点滴静注したときの未変化体パクリタキセルの尿中排泄量の平均値は約 4%であり、これは腎外での消失が主な排泄経路であることを示している。代謝物である 6α-ヒドロキシパクリタキセル

及び 3'-p-ヒドロキシパクリタキセルの尿中排泄率は総投与量の 1%以下であった。糞中には総投与量の約 20%が排泄された。

5.肝機能障害患者⁵⁾

AST及びビリルビンに基づいて肝機能障害の程度を分類し、その障害の程度に応じ 3 用量 (130 mg/m², 200 mg/m², 260 mg/m²) を設定し、本剤の薬物動態について検討した。

肝機能障害の程度		投与量 (n)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	CL (L/h/m ²)
AST	ビリルビン			
>ULN - <10 x ULN	>ULN - ≤1.25 x ULN	260 mg/m ² (5)	11983±4335	23.8±7.5
	1.26 - 2.0 x ULN	200 mg/m ² (4)	8660±2891	24.9±7.0
	2.01 - 5.0 x ULN	130 mg/m ² (5)	7146±1326	18.7±3.1

ULN: 基準値上限. AUC_{inf}及びCLは平均±標準偏差を示した。AST>10 x ULNあるいはビリルビン>5.0 x ULNの肝機能障害患者については検討されていない。

【臨床成績】

海外臨床試験成績⁶⁾

海外で実施した本剤と他のパクリタキセル製剤との第 III 相試験の臨床試験成績は以下のとおりである。

	本剤(260 mg/m ²) (30 分点滴静注, 3 週ごと投与)	他のパクリタキセル製剤 (175 mg/m ²) (3 時間点滴静注, 3 週ごと投与)
症例数(例)	229	225
奏効例(例)	55	25
標的病変奏効率(%)	24.0	11.1
95%信頼区間(%)	18.48 ~ 29.55	7.00 ~ 15.22

【薬効薬理】

1.抗腫瘍効果⁷⁾

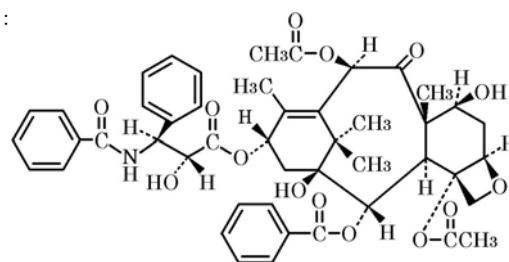
ヌードマウス可移植性ヒト乳癌(MX-1)の皮下移植腫瘍に対し、腫瘍退縮効果あるいは腫瘍増殖抑制効果が認められている。

2.作用機序^{8),9)}

微小管蛋白重合を促進することにより微小管の安定化・過剰形成を引き起こし、紡錘体の機能を障害することにより細胞分裂を阻害して抗腫瘍活性を発揮する。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: パクリタキセル(Paclitaxel)

化学名: (一)-(1S,2S,3R,4S,5R,7S,8S,10R,13S)-4,10-Diacetoxy-2-benzoyloxy-5,20-epoxy-1,7-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl

(2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate

分子式: C₄₇H₅₁NO₁₄

分子量: 853.91

【取扱い上の注意】

1.記録の保存

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号又は製造記号(ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも 20 年間保存すること。

2.包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。

【包装】

アブラキサン 点滴静注用 100 mg : 1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 山谷英利 :社内資料「臨床第Ⅰ相試験における ABI-007 投与後の薬物動態データを用いた用量比例性の解析」(2008)
- 2) Sparreboom et al. :Clin Cancer Res., **11**(11), 4136(2005)
- 3) Rochat B. :Clin Pharmacokinet., **44**(4), 349(2005)
- 4) Barnett :社内資料(2004)
- 5) Iglesias :社内資料(2009)
- 6) Gradishar WJ et al. :J Clin Oncol., **23**(31), 7794(2005)
- 7) Neil Desai, et al. :Clin Cancer Res., **12**(4), 1317(2006)
- 8) Schiff PB, et al. :Nature, **277**, 665(1979)
- 9) Schiff PB, et al. :Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **77**, 1561(1980)

2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大鵬薬品工業株式会社 製品情報部 医薬品情報室
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町 1-27
TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451

1.8.2 効能・効果，用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1.1 申請する効能・効果

本剤の申請する効能・効果を以下に示した.

乳癌

1.8.2.1.2 申請する効能・効果の設定根拠

タキソールは「乳癌」の効能・効果で承認されており，転移性乳癌，術前化学療法及び術後化学療法に対して既に多くのエビデンスが報告されており^{1), 2)}，乳癌の標準療法として臨床の現場で汎用されている.

本剤の抗腫瘍活性薬効成分はパクリタキセルであることから，タキソールを対照薬として有効性の比較検討を行うため，一次治療例又は二次治療以降例を含む転移性乳癌患者を対象とした欧米臨床第 III 相比較試験（CA012-0）を実施した.

CA012-0 試験の結果，主要評価項目である再協議による評価のデータセットに基づく標的病変の奏効率は，ABI-007 群，タキソール群でそれぞれ 24.0%(95%CI: 18.48-29.55)と 11.1%(95%CI: 7.00-15.22)であった. また，その奏効率の比（ABI-007/タキソール）は，2.11 であり（95.305%CI: 1.368-3.254），調整した CI の下限が 0.75 を超えていたことから ABI-007 のタキソールに対する非劣性が検証された. 次に，標的病変の奏効率の優越性検定の解析を行った結果，奏効率の比の 95%CI の下限が 1 を超える結果となったことから ABI-007 のタキソールに対する優越性が検証された.

更に，一次治療例に限定した標的病変の奏効率の優越性検定においても，その奏効率の比の 95%CI の下限は 1 を超えており，転移性乳癌に対する一次治療例を対象とした ABI-007 のタキソールに対する優越性が検証された.

また，副次評価項目である無増悪期間（Time to Progression ; TTP）の中央値はタキソール群と比較して全例において統計学的に有意に長かった（ABI-007 群 23.0 週 {5.3 ヶ月}，タキソール群 16.6 週 {3.8 ヶ月}，HR=0.726，95%CI: 0.589-0.895，P=0.002）.

以上のことから，本剤の効能・効果は，タキソールの効能・効果と同様に「乳癌」と設定することは妥当であると判断した.

参考文献

- 1 日本乳癌学会編. 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン, 1. 薬物療法, 2007 年版. 金原出版;2007.75-94.
- 2 日本乳がん情報ネットワーク(JCCNB)訳. 浸潤性乳癌, NCCN腫瘍学臨床実践ガイドライン, 乳癌, 2008 年, 第 1 版. JCCNB;2008.38-50. JCCNBホームページ
(http://www7a.biglobe.ne.jp/~jccnb/01_nccn.html)

1.8.2.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.2.1 申請する用法・用量

本剤の申請する用法・用量を以下に示した。

通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 260 mg/m²(体表面積)を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 20 日休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

1.8.2.2.2 申請する用法・用量の設定根拠

固形癌/乳癌患者を対象とした ABI-007 の欧米第 I/II 相試験（DM97-123）ではタキソールで承認（米国 FDA）された標準投与スケジュールである 3 週ごと投与法を採用した。

DM97-123 試験は用量探索試験で、タキソールにおいて承認（米国FDA）されている最低用量の 135 mg/m²を開始用量として、3 週ごと投与法で 3 時間かけて点滴静注することから開始した。ABI-007 を 3 時間で点滴静注した際の安全性を確認した後に、ABI-007 を 30 分で点滴静注することとした。この試験より 30 分で点滴静注する場合の最大耐量（MTD）は 300 mg/m²で、DLTはグレード 3 の角膜炎、霧視、末梢性感覚神経障害、口内炎及びグレード 4 の好中球減少症であった。過敏症予防のためのタキソールの添付文書に記載されている前投薬は行わなかったが、過敏症等の問題となる有害事象は認められなかった。

欧米第II相試験（CA002-0LD, CA002-0）では、CA002-0LD試験(175 mg/m², 3 週ごと投与法) 及びCA002-0 試験（300 mg/m², 3 週ごと投与法）の 2 試験が行われ、奏効率はそれぞれ 39.5%及び 47.6%であった。

CA002-0 試験（300 mg/m²）でグレード 3 以上の有害事象発現率が 10%以上であった事象は、好中球減少症 46%（29/63）、疲労 13%（8/63）及び末梢性感覚神経障害 11%（7/63）であった。（2.5.1.5.2.1 参照）

CA002-0LD試験（175 mg/m²）でグレード 3 以上の有害事象発現率が 10%以上であった事象は、好中球減少症 12%（5/43）であった。（2.5.1.5.2.1 参照）

CA002-0 試験（300 mg/m²）では、好中球減少症と末梢性感覚神経障害の発現率が高かったため、規定投与量の 90%以上が投与できた患者の割合は 75%とCA002-0LD試験（175 mg/m²）の 98%と比べて低かった（2.7.4.1.2.1 参照）。

以上の試験結果から、グレード 3 以上の有害事象発現率は 175 mg/m²に比べ 300 mg/m²投与量の方が高く、規定の用法・用量の完遂率は 300 mg/m²に比べ 175 mg/m²投与量の方が良好と考えられた。

ABI-007 の投与量の設定に関しては、ABI-007 の毒性がタキソールに比べて上回らないように設定すると同時にパクリタキセル製剤として可能な限り高用量を投与することが出来るように投与量を設定し、欧米臨床第 III 相比較試験（CA012-0）を行った。

CA012-0 試験では今回の承認申請用量であるABI-007 260 mg/m²の投与量に対してタキソール 175 mg/m²を対照薬とした比較試験を実施した結果、「1.8.2.1.2 申請する効能・効果の設定根拠」に記載したとおり有効性が確認された。

次に ABI-007 に見られた主な有害事象は、脱毛、末梢性感覚神経障害、疲労、好中球減少症、関節痛、悪心、筋痛、下痢でありパクリタキセルで報告されている既知のものであった。タキソールに比べて ABI-007 でよくみられた有害事象は末梢性感覚神経障害であった。本剤と因果関係のある末梢性感覚神経障害は 85% がグレード 1 あるいは 2 であり、そのほとんどが投与中止後、回復することが確認された。

安全性については CA012-0 試験の結果、臨床上問題となる重要な有害事象の発現頻度及び治療の継続性に影響する中止、減量を考慮した本剤の安全性はタキソールに比べて劣らないと考えられた。

また、過敏症予防のためのタキソールの添付文書に記載されている前投薬は行わなかったが、欧米臨床第 III 相比較試験（CA012-0）の成績において、重度の過敏症は見られなかったことから、タキソールと同様の前投薬は特に必要がないと考えた。

国内においても、今回の承認申請用法・用量である 260 mg/m^2 の 3 週ごと 30 分点滴静注で第 I 相試験 (J-0100) を実施した結果、今回の承認申請用法・用量の忍容性並びに薬物動態パラメータが欧米の成績と類似していることを確認したことから、海外のデータを外挿することは可能と判断した。

以上のことから、用法・用量については「通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 260 mg/m^2 (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 20 日休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

しかし、日本人に特有な潜在的リスクや副作用発現に関する詳細な違いは十分に検討されていない。日本人における ABI-007 の本用法・用量での使用をより安全なものにするために安全性データを承認後の使用成績調査にて収集する計画である。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）については、平成9年4月25日付薬発第607号及び薬安第59号に従い、本剤の臨床試験における自他覚症状、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査成績を踏まえ、米国 Abraxis BioScience 社における CCDS（4.0 版）及び同種同効品の使用上の注意を参考に記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠								
【警 告】 1.本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。 2.骨髄抑制（主に好中球減少）等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 3.本剤使用にあたっては、添付文書を熟読し、本剤の投与方法、適応症、薬物動態等が他のパクリタキセル製剤と異なることを理解して投与すること。	1.安全性を確保するために必要な事項と判断し、設定した。 2.海外臨床試験において、高度な骨髄抑制が認められていることから、CCDS 及びパクリタキセル製剤の添付文書を参考に設定した。 3.安全性を確保するために必要な事項と判断し、設定した。								
【禁 忌】（次の患者には投与しないこと） (1)重篤な骨髄抑制のある患者[骨髄抑制は用量制限毒性(Dose Limiting Toxicity)であり、感染症を伴い、重篤化する可能性がある。] (2)感染症を合併している患者[骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。] (3)本剤又はパクリタキセル、アルブミンに対し過敏症の既往歴のある患者 (4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	(1)CCDS 及びパクリタキセル製剤の添付文書を参考に設定した。 (2)パクリタキセル製剤の添付文書を参考に設定した。 (3)本剤又はパクリタキセル、添加物のアルブミンによる過敏症が発現することがあるため、CCDS、パクリタキセル製剤及びアルブミン製剤の添付文書を参考に設定した。 (4)本剤における動物実験（ラット）で催奇形性が報告されていることから、設定した。								
<効能及び効果に関連する使用上の注意> 本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。	乳癌に対する術前・術後補助化学療法における本剤を用いた検証的試験成績は得られていないことから、設定した。								
<用法及び用量に関連する使用上の注意> 1.他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 2.本剤の投与にあたっては下記に留意し、必要に応じ休薬、減量を実施すること。 好中球数及び血小板数の変動に十分留意し、次コース投与前の臨床検査で好中球数が 1,500 /mm³ 未満又は血小板数が 100,000 /mm³ 未満であれば、骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、好中球数が 7 日間以上にわたって 500 /mm³ 未満となった場合、血小板数が 50,000 /mm³ 未満になった場合、発熱性好中球減少症が発現した場合は次回の投与量を減量すること。 また、高度(Grade 3)な末梢神経障害が発現した場合には、軽快又は回復(Grade 1 以下)するまで投与を延期し、次回の投与量を減量して投与すること。 <減量の目安> <table border="1"> <thead> <tr> <th>減量段階</th><th>投与量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常投与量</td><td>260 mg/m²</td></tr> <tr> <td>1 段階減量</td><td>220 mg/m²</td></tr> <tr> <td>2 段階減量</td><td>180 mg/m²</td></tr> </tbody> </table>	減量段階	投与量	通常投与量	260 mg/m ²	1 段階減量	220 mg/m ²	2 段階減量	180 mg/m ²	本邦における使用経験は少ないことから、海外における本剤の添付文書を参考に設定した。
減量段階	投与量								
通常投与量	260 mg/m ²								
1 段階減量	220 mg/m ²								
2 段階減量	180 mg/m ²								

使用上の注意（案）	設定根拠
【使用上の注意】 1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増強するおそれがある.] (2)肝障害のある患者[代謝機能等が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある.] (3)腎障害のある患者[腎機能が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある.] (4)高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (5)間質性肺炎又は肺線維症のある患者[症状を増悪させるおそれがある.]	(1)海外臨床試験において骨髄抑制の発現率が高いことが認められていることから設定した。 (2)肝障害のある患者に対する安全性は確立しておらず、CCDS 及びパクリタキセル製剤の添付文書を参考に設定した。 (3)腎障害のある患者に対する安全性は確立しておらず、CCDS 及びパクリタキセル製剤の添付文書を参考に設定した。 (4)海外臨床試験において、高齢者で特に発生頻度の高い毒性は認められていないが、一般的な注意としてパクリタキセル製剤の添付文書を参考に設定した。 (5)本剤における安全性は確立されていないが、パクリタキセル製剤の添付文書を参考に設定した。
2.重要な基本的注意 (1) 患者への説明及び人血清アルブミンについて i) 【患者への説明】 本剤の使用にあたっては、下記を患者に説明し、理解を得るよう努めること。 ・ 疾病の治療における本剤の必要性 ・ 本剤は添加物としてヒト血液由来成分を含有しているため、感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、ヒト血漿を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないこと ii) 本剤の添加物である人血清アルブミンの原料となる血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HIV-2-RNA及びHAV-RNAについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。同様に、ヒトパルボウイルスB19-DNAについてはプールした試験血漿で核酸増幅検査(NAT)を実施し、10^5 IU/mL以下であることを確認した健康人血漿を用いている。人血清アルブミンの製造工程である、Cohn低温エタノール分画法及び$60 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 10時間の液状加熱処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスに対し、除去・不活化効果を有することが確認されているが、本剤投与による感染症発生の発現は否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。 iii) 添加物に使用している人血清アルブミンの現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。 iv) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、本剤の添加物である人血清アルブミンの製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、本剤投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。	(1)本剤はアルブミンを添加物として使用していることから、アルブミン製剤の添付文書を参考に設定した。 (2)本剤の用量制限毒性のひとつは骨髄抑制（好中球減少）であり、強く発現した例が観察された。反復投与により副作用が強くあらわれるとのデータは得られていないが、抗悪性腫瘍剤に共通の重要な基本的注意として設定した。 (3)海外臨床試験においてしびれなど末梢神経障害が高頻度に報告されていることから、パクリタキセル製剤の添付文書を参考に設定した。 (4) 抗悪性腫瘍剤の一般的注意として、パクリタキセル製剤の添付文書を参考に設定した。 (5)抗悪性腫瘍剤の一般的注意として、パクリタキセル製剤の添付文書を参考に設定した。 (6)海外臨床試験において、関節痛及び筋肉痛が高頻度に発現したことから、パクリタキセル製剤の添付文書を参考に設定した。 (7)海外臨床試験において発熱が報告されていることからパクリタキセル製剤の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠											
(2) 骨髄抑制などの重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、血液検査の際には、白血球分画の測定を実施すること。また、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。 (3) 末梢神経障害が高頻度にかかるので、観察を十分に行い、症状（しびれ等）があらわれた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。使用が長期間にわたると発現頻度が高くなる傾向にあるので、投与は慎重に行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。 (4) 重篤な過敏反応が起こることがあるので、観察を十分に行い、重篤な過敏症状（呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等）があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与中は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 (5) 低血圧、高血圧、徐脈等が起こることがあるので、本剤投与中は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な刺激伝導障害があらわれた場合には、適切な処置を行い、その後の本剤投与に際しては継続的に心電図のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 (6) 関節痛及び筋肉痛が高頻度にかかるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には鎮痛剤投与等の適切な処置を行うこと。 (7) 発熱が高頻度にかかるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には感染に対する管理を十分に行い、解熱剤投与等の適切な処置を行うこと。 (8) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。 (9) 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。 (10) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。	(8) 抗悪性腫瘍剤の一般的注意として、パクリタキセル製剤の添付文書を参考に設定した。 (9) 海外の低用量の臨床試験においても副作用の発現がみられたことから、パクリタキセル製剤の添付文書を参考に設定した。 (10) 本剤における生殖に対する安全性は確立されていないが、パクリタキセルにおいて知られていることから、パクリタキセル製剤の添付文書を参考に設定した。											
3.相互作用 本剤は主として薬物代謝酵素 CYP2C8 及び CYP3A4 で代謝される（「薬物動態」の項参照）。 併用注意(併用に注意すること) <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td rowspan="2">放射線照射</td><td>(1)パクリタキセルに胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。</td><td>機序は不明であるが、動物試験（マウス）でパクリタキセルによる放射線感受性増加が認められている。</td></tr><tr><td>(2)骨髄抑制等を増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。</td><td>骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。</td></tr><tr><td>抗悪性腫瘍剤</td><td>併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与</td><td>骨髄抑制等の予想される副作用が重複している。</td></tr></table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	放射線照射	(1)パクリタキセルに胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。	機序は不明であるが、動物試験（マウス）でパクリタキセルによる放射線感受性増加が認められている。	(2)骨髄抑制等を増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。	抗悪性腫瘍剤	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与	骨髄抑制等の予想される副作用が重複している。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子										
放射線照射	(1)パクリタキセルに胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。	機序は不明であるが、動物試験（マウス）でパクリタキセルによる放射線感受性増加が認められている。										
	(2)骨髄抑制等を増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。										
抗悪性腫瘍剤	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与	骨髄抑制等の予想される副作用が重複している。										

使用上の注意（案）			設定根拠
シスプラチン	間隔を延長すること。		
	(1)併用時、パクリタキセルをシスプラチンの後に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をシスプラチンの前に投与すること。	パクリタキセルをシスプラチンの後に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。	
ドキソルビシン	(2)併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	末梢神経障害が予想される副作用として重複している。	
	(1)併用時、パクリタキセルをドキソルビシンの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をドキソルビシンの後に投与すること。	パクリタキセルをドキソルビシンの前に投与した場合、ドキソルビシンのクリアランスが低下し、ドキソルビシンの血中濃度が上昇する。	
ビタミン A、アゾール系抗真菌剤(ミコナゾール等)、マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン等)、ステロイド系ホルモン剤(エチニルエストラジオール等)、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカー(ニフェジピン等)、テルフェナジン、シクロスポリン、ベラパミル、キニジン、ミダゾラム、フェナセチン	(2)併用により心毒性が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	胆汁排泄の競合により、ドキソルビシン及びその代謝物であるドキソルビンノールの血中濃度が上昇する。	
	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	併用薬剤が CYP2C8, CYP3A4 等を阻害し、パクリタキセルの代謝が阻害され、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。	
4.副作用 <国内副作用の概要> 総症例 12 例における副作用の発現率は 100.0%(12/12 例)であり、主な副作用は白血球減少(83.3%)、好中球減少(83.3%)、末梢神経障害(83.3%)、脱毛(83.3%)、筋肉痛(75.0%)、リンパ球減少(66.7%)、関節痛(58.3%)、単球減少(50.0%)、発疹(50.0%)、赤血球減少(41.7%)、無力症(41.7%)、運動障害(41.7%)、貧血(33.3%)、ヘマトクリット減少(33.3%)、悪心(33.3%)、食欲不振(33.3%)であった。 <海外副作用の概要> 海外第 III 相試験の総症例 229 例における副作用の発現率は 98.7%(226/229 例)であり、主な副作用は脱毛(90.4%)、好中球減少(80.1%)、白血球減少(71.7%)、末梢神経障害(71.2%)、貧血(46.5%)、リンパ球減少(45.6%)、疲労(38.9%)、関節痛(31.9%)、悪心(29.3%)、筋肉痛(26.6%)、下痢(24.9%)であった。			国内第 I 相試験及び海外第 III 相試験の成績をもとに記載した。
(1)重大な副作用^{※2)} 1)白血球減少などの骨髄抑制： 好中球減少(80.1%)、白血球減少(71.7%)、リンパ球減少(45.6%)、貧血〔ヘモグロビン減少(46.5%)、ヘマトクリット値減少(0.4%)、赤血球減少*等〕、血小板減少(11.9%)、汎血球減少*等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行之、異常が認められた場合に			CCDS 及びパクリタキセル製剤の添付文書の記載をもとに、疾患の重大性と発現症例の重篤度から重大な副作用の項に記載し、発現時の対応についても注意喚起を行った。なお発現

使用上の注意（案）	設定根拠
は、減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、骨髄抑制の持続により、発熱性好中球減少症等の感染症の併発が報告されている。 2) 末梢神経障害、麻痺：しびれなどの末梢神経障害(71.2%)、麻痺(0.4%)、片麻痺*、不全麻痺*があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。 3) 脳神経麻痺：顔面神経麻痺、声帯麻痺等の脳神経麻痺(0.4%)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬、中止等適切な処置を行うこと。 4) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック*、アナフィラキシー様症状(1.3%)を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 間質性肺炎、肺線維症：間質性肺炎*、肺線維症*があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部 X 線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 6) 急性呼吸窮迫症候群：急性呼吸窮迫症候群**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7) 心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫：心筋梗塞**、うっ血性心不全(0.4%)、心伝導障害(0.9%)、肺塞栓*、血栓性静脈炎*、脳卒中(0.4%)、肺水腫*があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。 8) 難聴、耳鳴：難聴*、耳鳴(0.4%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。 9) 消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍：消化管壊死**、消化管穿孔*、消化管出血*、消化管潰瘍*があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 10) 重篤な腸炎：出血性大腸炎**、偽膜性大腸炎*、虚血性大腸炎*等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11) 腸管閉塞、腸管麻痺：腸管閉塞*、腸管麻痺*（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管閉塞、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。 12) 肝機能障害、黄疸：肝機能障害(0.9%)、黄疸(0.4%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 13) 脾炎：脾炎**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アマラーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 14) 急性腎不全：急性腎不全*があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 15) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）*、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）*があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	頻度については海外第 III 相試験成績（229 例）をもとに設定し、海外第 III 相試験以外（海外製造販売後情報を含む）で認められた事象は頻度不明とした。なお、パクリタキセル製剤の添付文書には記載されているが、本剤における海外臨床試験で発現が認められていない事象については、その旨を記載している。

使用上の注意（案）					設定根拠																																																																															
16)播種性血管内凝固症候群(DIC)：播種性血管内凝固症候群(DIC)* **があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 注 2) 頻度は海外第Ⅲ相試験に基づき記載した。 * 頻度不明:海外第Ⅲ相試験以外(海外製造販売後情報を含む)で認められた情報であり、頻度不明とした。 **他のパクリタキセル製剤の記載に基づき記載した。					事象及び頻度については、海外第Ⅲ相試験成績をもとに設定し、海外第Ⅲ相試験以外（海外製造販売後情報を含む）で認められた事象は頻度不明とした。																																																																															
(2)その他の副作用 <table><tr><th>分類\頻度</th><th>20%以上</th><th>5～20%未満</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td>脱毛(症)</td><td>発疹</td><td>そう痒症、爪の異常、光線過敏症、顔面腫脹、蕁麻疹</td><td>手足症候群</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>感覚異常</td><td></td><td>嗜眠、めまい、頭痛、味覚異常、運動失調、振戦、反射減弱、注意力障害</td><td></td></tr><tr><td>全身障害及び投与局所様態</td><td>無力症</td><td>倦怠感、発熱、浮腫</td><td>疼痛、胸痛、注射部位反応</td><td></td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>悪心、下痢、口内炎</td><td>嘔吐、便秘</td><td>腹痛、消化不良、腹部膨満(感)、舌痛、口内乾燥</td><td></td></tr><tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td>関節痛、筋肉痛</td><td>四肢痛、骨痛</td><td>背部痛、胸壁痛、筋力低下</td><td></td></tr><tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>食欲不振</td><td>脱水(症)</td><td></td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td></td><td>γ-GTP 上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、体重減少、Al-P 上昇</td><td>クレアチニン上昇</td></tr><tr><td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td></td><td>呼吸困難、咽喉頭痛、咳嗽、胸水、鼻炎、鼻出血</td><td></td></tr><tr><td>眼障害</td><td></td><td></td><td>視力異常、眼痛、眼乾燥</td><td>角膜炎、結膜炎、流涙</td></tr><tr><td>精神障害</td><td></td><td></td><td>不眠症、不安</td><td></td></tr><tr><td>血管障害</td><td></td><td></td><td>高血圧、潮紅、低血圧</td><td></td></tr><tr><td>腎及び尿路障害</td><td></td><td></td><td>尿失禁</td><td></td></tr><tr><td>心臓障害</td><td></td><td></td><td>頻脈、不整脈</td><td>徐脈</td></tr><tr><td>耳及び迷路障害</td><td></td><td></td><td>耳痛</td><td></td></tr><tr><td>生殖系及び乳房障害</td><td></td><td></td><td>乳房痛</td><td></td></tr></table> 注 3) 事象及び頻度は海外第Ⅲ相試験に基づき記載し、海外第Ⅲ相試験以外（海外製造販売後情報を含む）の情報は、頻度不明とした。						分類\頻度	20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明	皮膚及び皮下組織障害	脱毛(症)	発疹	そう痒症、爪の異常、光線過敏症、顔面腫脹、蕁麻疹	手足症候群	神経系障害	感覚異常		嗜眠、めまい、頭痛、味覚異常、運動失調、振戦、反射減弱、注意力障害		全身障害及び投与局所様態	無力症	倦怠感、発熱、浮腫	疼痛、胸痛、注射部位反応		胃腸障害	悪心、下痢、口内炎	嘔吐、便秘	腹痛、消化不良、腹部膨満(感)、舌痛、口内乾燥		筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛	四肢痛、骨痛	背部痛、胸壁痛、筋力低下		代謝及び栄養障害		食欲不振	脱水(症)		臨床検査			γ-GTP 上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、体重減少、Al-P 上昇	クレアチニン上昇	呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難、咽喉頭痛、咳嗽、胸水、鼻炎、鼻出血		眼障害			視力異常、眼痛、眼乾燥	角膜炎、結膜炎、流涙	精神障害			不眠症、不安		血管障害			高血圧、潮紅、低血圧		腎及び尿路障害			尿失禁		心臓障害			頻脈、不整脈	徐脈	耳及び迷路障害			耳痛		生殖系及び乳房障害			乳房痛
分類\頻度	20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明																																																																																
皮膚及び皮下組織障害	脱毛(症)	発疹	そう痒症、爪の異常、光線過敏症、顔面腫脹、蕁麻疹	手足症候群																																																																																
神経系障害	感覚異常		嗜眠、めまい、頭痛、味覚異常、運動失調、振戦、反射減弱、注意力障害																																																																																	
全身障害及び投与局所様態	無力症	倦怠感、発熱、浮腫	疼痛、胸痛、注射部位反応																																																																																	
胃腸障害	悪心、下痢、口内炎	嘔吐、便秘	腹痛、消化不良、腹部膨満(感)、舌痛、口内乾燥																																																																																	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛	四肢痛、骨痛	背部痛、胸壁痛、筋力低下																																																																																	
代謝及び栄養障害		食欲不振	脱水(症)																																																																																	
臨床検査			γ-GTP 上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、体重減少、Al-P 上昇	クレアチニン上昇																																																																																
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難、咽喉頭痛、咳嗽、胸水、鼻炎、鼻出血																																																																																	
眼障害			視力異常、眼痛、眼乾燥	角膜炎、結膜炎、流涙																																																																																
精神障害			不眠症、不安																																																																																	
血管障害			高血圧、潮紅、低血圧																																																																																	
腎及び尿路障害			尿失禁																																																																																	
心臓障害			頻脈、不整脈	徐脈																																																																																
耳及び迷路障害			耳痛																																																																																	
生殖系及び乳房障害			乳房痛																																																																																	
5.高齢者への投与 高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く骨髄抑制等があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意し、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなどして注意すること。					高齢者は一般に腎機能等の生理機能が低下していることが多く、状態に注意しながら投与することが必要と考えられるため設定した。																																																																															
6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)で催奇形性作用が報告されている。] (2)授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が類薬にて報告されている。]					妊婦、産婦、授乳婦に対する使用経験がないことから設定した。																																																																															
7.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。					小児に対する使用経験がないことから設定した。																																																																															
8.過量投与 本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与時に予期					CCDS 及びパクリタキセル製剤の添付文書を参考に設定し																																																																															

使用上の注意（案）	設定根拠
される主な合併症は、骨髄抑制、末梢性神経毒性及び粘膜炎である。過量投与が行われた場合には、患者を特別な設備下で管理し、バイタルサイン等を十分に監視すること。	た。
9.適用上の注意 (1)調製時 1)懸濁液の調製に当たっては、必ず生理食塩液を使用すること。また、本懸濁液は他の薬剤とは混注しないこと。 2)本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に本剤又は懸濁液が付着した場合は、直ちに多量の流水及び石けんでよく洗い流すこと。 3)懸濁液は調製後速やかに使用するか、又は箱に戻し、冷蔵庫(2～8℃)に遮光保存して8時間以内に使用すること。 4)点滴バッグ中に入れた懸濁液は速やかに使用すること。 5)使用前に懸濁液に未懸濁物、沈殿物が認められ、再懸濁させても沈殿物が認められた場合は使用しないこと。 (2)投与経路：必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。 (3)投与時 1)静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。また、以前に同反応を発現した注射部位とは異なる部位にパクリタキセルを再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall現象」が認められたとの報告がある。 2)本剤投与時には、インラインフィルターは使用しないこと。 3)他の薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。 <懸濁液調製方法> 1)無菌的環境下にて、患者の体表面積にあわせ必要なバイアルを準備し、アルコールでゴム栓を拭く。 2)注射針を装着した注射筒を用い、1 バイアル当たり生理食塩液 20 mL を、1 分以上の時間をかけ、バイアルの内壁伝いに静かにバイアルに注入する。このとき、生理食塩液を直接、凍結乾燥ケーキにかけないようにする（この操作は、気泡の発生を最小限にするために重要である）。 3)内容物が確実に濡れるよう 5 分間以上バイアルを静置する。 4)内容物が十分に濡れていることを確認した後、内容物がすべて均質な白色ないし黄色の懸濁液になるまで、2 分間以上にわたって、静かに円弧を描くように回したり、緩やかに上下に転倒を繰り返したりして混合する（気泡が立たないようにする）。	CCDS 及び米国の添付文書を参考に設定した。
10.その他の注意 (1)放射線療法に関連した照射部位の皮膚異常を発現した既往のある患者にパクリタキセルを投与した場合、同部位に同様の皮膚異常を再発するといった、いわゆる「Radiation recall 現象」が認められたとの報告がある。 (2)パクリタキセルと他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。	海外での製造販売後の副作用として報告があることから、パクリタキセル製剤の添付文書を参考に設定した。

アブラキサン点滴静注用 100 mg

**第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報
及び添付文書に関する情報**

1.9 一般的名称に係る文書

大鵬薬品工業株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

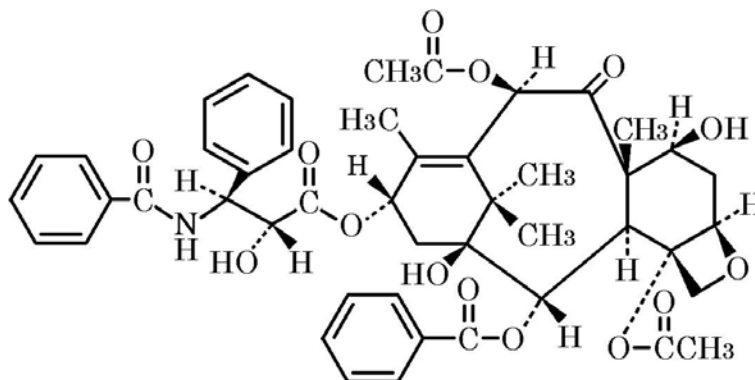
1.9.1 JAN

平成 6 年 4 月 1 日付薬新薬第 14 号により通知された.

JAN : (日本名) パクリタキセル

(英 名) paclitaxel

構造式 :



1.9.2 INN

paclitaxel

(2a*R*,4*S*,4a*S*,6*R*,9*S*,11*S*,12*S*,12a*R*,12b*S*)-1,2a,3,4,4a,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahydro-4,6,9,11,12,12b-hexahydroxy-4a,8,13,13-tetramethyl-7,11-methano-5*H*-cyclodeca[3,4]benz[1,2-*b*]oxet-5-one 6,12b-diacetate,12-benzoate,9-ester with (2*R*,3*S*)-*N*-benzoyl-3-phenylisoserine

[Rec. INN List 35, WHO Drug Information Vol. 9, No. 3, p21, (1995)]

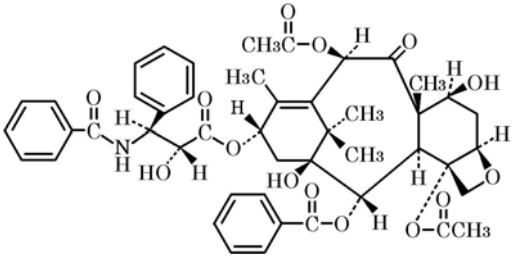
アブラキサン点滴静注用 100 mg

**第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報
及び添付文書に関する情報**

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

大鵬薬品工業株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(－)-(1S,2S,3R,4S,5R,7S,8S,10R,13S)-4,10-Diacetoxy-2-benzoyloxy-5,20-epoxy-1,7-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate (別名 パクリタキセル) 及びその製剤						
構造式							
効能・効果	乳癌						
用法・用量	通常，成人にはパクリタキセルとして，1日1回 260 mg/m ² (体表面積)を 30 分かけて点滴静注し，少なくとも 20 日休薬する．これを1コースとして，投与を繰り返す． なお，投与量は，患者の状態により適宜減量する．						
劇薬等の指定							
市販名及び有効成分・分量	原体：パクリタキセル 製剤：アブラキサン点滴静注用 100 mg (1 バイアル中パクリタキセル 100 mg 含有)						
毒性	急性	LD ₅₀ (mg/kg)		静脈	静脈/動脈	主な所見	
	マウス ♂			447.4	該当せず	該当せず	
	ラット ♂♀			>120	該当せず	精巣の変性及び壊死	
	イヌ ♂♀			>8.4	該当せず	精巣の変性	
	ブタ ♂			該当せず	>6	該当せず	
	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
	マウス	5 日間	静脈内	30 69 103	該当せず	LD ₅₀ 76.2 mg/kg	
副作用	慢性	実施せず					
	副作用発現率	758 例／789 例=96.1%			臨床検査値異常の発現率の全体集計なし		
	副作用の種類	件数		臨床検査値異常の種類		件数	
	脱毛症	73.4%	579 / 789	貧血	75.5%	585 / 775	
	末梢神経障害	63.0%	497 / 789	好中球減少症	72.5%	562 / 775	
	悪心	36.1%	285 / 789	白血球減少症	72.3%	560 / 775	
	疲労	31.6%	249 / 789	リンパ球減少症	54.6%	423 / 775	
下痢	26.0%	205 / 789	等	血小板減少症	14.6%	113 / 775 等	
会社	大鵬薬品工業株式会社						

アブラキサン点滴静注用 100 mg

**第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報
及び添付文書に関する情報**

1.12 添付資料一覧

大鵬薬品工業株式会社

1.12 添付資料一覧

第 3 部 品質に関する文書

3.1 第 3 部（モジュール 3）目次

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（パクリタキセル）

CTD 番号	報告書番号	報告書名／タイトル
3.2.S.1	3.2.S.1	一般情報
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1	名称
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2	構造
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3	一般特性
3.2.S.2	3.2.S.2	製造
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1	製造者
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3	原材料の管理
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯
3.2.S.3	3.2.S.3	特性
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2	不純物
	Indena CoA	Paclitaxel
	Indena Report -01	
	Indena Report -26	
	Indena Report -26	
	Indena Certification	
3.2.S.4	3.2.S.4	原薬の管理
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1	規格及び試験方法
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）
	SOP 10-08-01-6067	Summary of Test Method 10-08-01-6067: Assay of Paclitaxel and Determination of in Paclitaxel Raw Material
	SOP 10-08-01-6196	Summary of Test Method 10-08-01-6196: Determination of Paclitaxel Impurities per USP Test 1
	SOP 10-08-01-6170	Summary of Test Method 10-08-01-6170: Determination of Residual Solvents in Indena Paclitaxel Raw Material by Headspace Gas Chromatography
	/02	Indena Analytical Procedure /02
	—	Indena HPLC Method for Paclitaxel Assay and Related Substances Determination
	—	Indena GC Method for Residual Organic Solvents Determination
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
	PD97-PR/A-009	HPLC Method for Paclitaxel in Paclitaxel Raw Material
	PD97-PR/A-012 Supplement I	Validation of the Method for the Determination of Impurities in Paclitaxel Raw Material
	PD04-NP-A-007	Verification of the USP Impurity Test 1 Method

3.2.S.4.3	PR-001466 Final Report	Validation of the HPLC Method for Determination of Impurities in Paclitaxel Raw Material (Test Method #10-08-01-6196)
	PD02-PR/A-043	Validation of the Method for the Determination of Residual Solvents in Indena Paclitaxel Raw Material by Headspace Gas Chromatography
	PD02-PR/A-043 Supplement 1	Validation Headspace Gas Chromatography Residual Solvents in Paclitaxel Raw Material
	PR-07-00247	Additional Validation (DOE) of the method for the Determination of Residual Solvents in Indena Paclitaxel Raw Material by Headspace Gas Chromatography for Japan (Test Method 10-08-01-6350)
	PR-07-00248	Additional Validation (DOE) of the Method for Determination of Impurities in Paclitaxel Raw Material by HPLC According to USP Test 1 for Japan (10-08-01-6319)
	PR-07-00250	Additional Validation (DOE) of the Method for Determination of Assay of Paclitaxel and Determination of [REDACTED] in Paclitaxel Raw Material by HPLC for Japan ([REDACTED] Method)
	PR-07-00268	Determination of Accuracy of Heavy Metals Test Method (10-08-05-6025) (USP <231> [REDACTED]) For Paclitaxel Raw Material for Japan
	PR-07-00310	Equivalency Study Between USP and JP Heavy Metals Limit Test for Paclitaxel Raw Material for Japan
	PR-07-00322	Equivalency Study Between Paclitaxel Raw Material Assay and [REDACTED] Method (10-08-01-6067) for US and Paclitaxel Raw Material Assay and [REDACTED] Method (10-08-01-6327) for Japan
	PR-07-00323	Equivalency Study Between Paclitaxel Raw Material USP Test 1 Impurity Method (10-08-01-6196) for US and Paclitaxel Raw Material USP Test 1 Impurity Method (10-08-01-6319) for Japan
	PR-07-00330	Equivalency Study Between Paclitaxel Raw Material Residual Solvents Method (10-08-01-6170) for US and Paclitaxel Raw Material Residual Solvents Method (10-08-01-6350) for Japan
	PR-07-00331	Determination of Accuracy of the Method for Determination of Water Content by [REDACTED] in Paclitaxel Raw Material for Japan
	–	Indena Validation of HPLC Method for Paclitaxel Assay and Related Substances Determination
	–	Indena Validation of GC Method for Residual Organic Solvents Determination
	–	Indena Validation of HPLC Method for [REDACTED] Paclitaxel and [REDACTED] Paclitaxel Determination
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4	ロット分析
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性
	–	2006 USPC, Inc. Official 8/1/06-12/31/06. USP Monographs: Paclitaxel
3.2.S.5	3.2.S.5	標準品又は標準物質
3.2.S.6	3.2.S.6	容器及び施栓系
3.2.S.7	3.2.S.7	安定性
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施
3.2.S.7.3	3.2.S.7.3	安定性データ
	Indena report	Indena Paclitaxel Stability Data

3.2.P 製剤（アブラキサン点滴静注用 100 mg）

CTD 番号	報告書番号	報告書名／タイトル
3.2.P.1	3.2.P.1	製剤及び処方
3.2.P.2	3.2.P.2	製剤開発の経緯
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1	製剤成分
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2	製剤
3.2.P.2.2.1	3.2.P.2.2.1	製剤設計
	PD03-NP/F-022	[REDACTED] of Paclitaxel from ABI-007
	PD06-NP/N-005	Comparative [REDACTED] Study of ABI-007 Manufactured at [REDACTED] and [REDACTED] sites using [REDACTED] % Human Albumin and [REDACTED] % Human Albumin
	PD07-NP/N-037	Equivalency Report for ABI-007 Manufactured with [REDACTED] % Human Albumin, USP/EP with [REDACTED] Process and [REDACTED] % Human Albumin, USP/EP, with [REDACTED] Process

3.2.P.2.3	3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4	容器及び施栓系
	PD03-NP/F-035-Amendment 1	Summary of ABI-007 Stopper Leachable - Amendment 1
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性
3.2.P.3	3.2.P.3	製造
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1	製造者
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2	製造処方
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール
	—	Media Fill Summary - 2006
	—	Media Fill Summary - 2006
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価
	PR-000125	Process Validation Final Report -
	PR-001199	Process Validation Final Report -
	—	Report No 10262 FM
	—	Report No 10719 FM
	—	Microbiological Validation Summary: Sterile Filtration Validation
	—	Microbiological Validation Summary: Prefiltration Bioburden Test Method Validation
3.2.P.4	3.2.P.4	添加剤の管理
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1	規格及び試験方法
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）
	SOP 10-08-03-6221	Summary of Test Method: Identification of Albumin
	SOP 01-10-08-0011	Summary of Test Method: Raw Material Endotoxin Analysis
	SOP 10-08-01-0006	Testing of ()
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
	PD03-NP/A-045	Optimization and Validation of Test Method for the Identification of Human Albumin for ABI-007
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5	ヒト又は動物起原の添加剤
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6	新規添加剤
3.2.P.5	3.2.P.5	製剤の管理
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1	規格及び試験方法
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）
	SOP 10-08-03-6173	Appearance of Lyophilized Cake, Reconstitution Time, Completeness of Suspension and Appearance/Visual Color, and Particulate Matter (Visual)
	SOP 10-08-03-6183	Particle Size () Measurement of Abraxane Nanoparticles by
	SOP 10-08-03-6061	Assay and Identification of Paclitaxel in Abraxane (Product Code) by HPLC
	SOP 10-08-03-6063	Assay for Human Albumin in Abraxane (Product Code) and Human Albumin Solution by
	SOP 10-08-03-6123	Determination of Residual Ethanol and Chloroform in Abraxane by Headspace Gas Chromatography
	SOP 10-08-03-6165	Determination of Impurities in Abraxane (Product Code) by HPLC ()
	SOP 10-08-03-6172	Summary of Test Methods: of ABI-007 Reconstituted Suspension
	SOP 10-08-03-6215	Container Closure Integrity Test for ABI-007 by
	SOP 10-08-00-6015	General and Testing Procedure for Container Closure Integrity Test Using
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション

3.2.P.5.3	PD02-PR/F-039 Amendment 1	Validation of the Method for Particle Size () of ABI-007 Nanoparticles by
	PD98-PR/A-003 Supplement IV	Validation of the HPLC Method for the Determination of Paclitaxel in ABI-007
	PD01-PR/A-061 A Supplement I	Validation of the HPLC Method for the Determination of Impurities in ABI-007 ()
	PD98-PR/A-002	Validation of the Assay Method for Human Serum Albumin in ABI-007
	PD00-PR/A-010 Supplement I	Validation of the Method for the Determination of in ABI-007 by
	PD03-NP-F-047	Validation for of ABI-007
	PD03-PR/A-005A	Validation of the Container Closure Integrity Test for ABI-007 (Product Code) by
	PR-07-00243	Additional Validation of HPLC Method for the Determination of Impurities in Abraxane by HPLC for Japan
	PR-07-00287	Determination of Accuracy of the Method for Determination of Water Content by Coulometric Titration in Abraxane for Japan
	PR-06-00180	Additional Validation (DOE) of the Method for the Determination of in Abraxane by for Japan (10-08-03-6342)
	PR-07-00202	Additional Validation (DOE) of the Method for Assay and Identification of Paclitaxel in Abraxane (Product Code) by HPLC for Japan (Test Method 10-08-03-6402)
	PR-07-00203	Additional Validation (DOE) of the Method for Determination of Impurities in Abraxane by HPLC for Japan (Test Method 10-08-03-6340)
	PR-07-00204	Additional Validation (DOE) of the Method for Assay and Identification of Human Albumin in Abraxane by for Japan (Test Method 10-08-03-6343)
	PR-07-00271	Equivalency Study Between ABI-007 Paclitaxel Assay Method (10-08-03-6061) for US and ABI-007 Paclitaxel Assay Method (10-08-03-6402) for Japan
	PR-07-00274	Equivalency Study Between ABI-007 Impurity Method (10-08-03-6165) for US and ABI-007 Impurity Method (10-08-03-6340) for Japan
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4	ロット分析
	3.2.P.5.5	不純物の特性
	3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性
	3.2.P.6	標準品又は標準物質
	3.2.P.7	容器及び施栓系
3.2.P.8	—	Extractable Profile USP <381> Solvent B Protocol
	—	Formulation Technical Data - Rubber Formulation
	—	Cytotoxicity Study
	—	Product Specification -
3.2.P.8	3.2.P.8	安定性
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3	安定性データ

3.2.A その他

CTD 番号	報告書番号	報告書名／タイトル
3.2.A.1	3.2.A.1	製造施設及び設備
3.2.A.2	3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価
	—	TSE Fact Sheet
	—	TSE Risk Assessment
	—	Abraxis BioScience TSE Risk Assessment
3.2.A.3	3.2.A.3	添加剤

3.2.R 各極の要求資料・・・該当なし

3.3 参考文献

CTD 番号	資料名
3.3.1	Paál K, Joázsef Müller J, Hegedűs L. High affinity binding of paclitaxel to human serum albumin. Eur J Biochem. 2001;268:2187-2191. (CTD 番号 3.2.P.2.2)
3.3.2	Ringel I, Horwitz SB. Taxol is Converted to 7-Epitaxol, a Biologically Active Isomer, in Cell Culture Medium. J Pharmacol Exp Ther 1987;242:692-698. (CTD 番号 3.2.P.5.5, 3.2.P.5.6)
3.3.3	医薬品医療機器総合機構 医薬品品質相談記録. 薬機審長発第■■■■号. 平成■■年■■月■■日 (相談日: 平成■■年■■月■■日)

第4部 非臨床試験報告書

4.1 第4部（モジュール4）目次

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

CTD 番号	試験番号	報告書名
4.2.1.1.1	■■■■ L-1	Binding of Paclitaxel to Albumin, Microtubules, and Cells. Inhibition of binding by Cremophor-EL and Comparative analysis of ABI-007 versus Taxol
4.2.1.1.2	■■■■ L-2	Analysis of the partitioning of paclitaxel formulated as either Taxol or ABI-007 onto Human Serum Albumin (HSA) using Native Polyacrylamide Gel Electrophoresis(PAGE)
4.2.1.1.3	■■■■ L-3	Cellular Expression of SPARC Studied by Confocal Microscopy
4.2.1.1.4	■■■■ L-4 (version2)	Cellular elaboration of SPARC and its colocalization with internalized albumin
4.2.1.1.5	■■■■ F-1	Colocalization of SPARC and albumin in solid tumor tissue
4.2.1.1.6	■■■■ F-2	SPARC Expression in Normal Mouse Tissues
4.2.1.1.7	■■■■ F-3	SPARC Expression in Normal Human Tissues
4.2.1.1.8	■■■■ F-4	SPARC Expression in Human Fetal Tissues
4.2.1.1.9	■■■■ Y-1	Paclitaxel transport across endothelial cell monolayers. A comparative analysis of ABI-001 vs. Taxol
4.2.1.1.10	■■■■ Y-2	ABI-007 paclitaxel transport across endothelial cell monolayers. Data supporting gp60 mediated vesicular transport
4.2.1.1.11	■■■■ 001	IN VITRO ANTITUMOR ACTIVITY OF CAPXOL™ AND TAXOL®
4.2.1.1.12	■■■■ 9.2	Comparison of Effects of ABI-007 and Taxol® in Athymic Nude Mice with PC-3 Human Prostate Tumor Xenografts
4.2.1.1.13	■■■■ 9.3	Comparison of Effects of ABI-007 and Taxol® in Athymic Nude Mice with NCI-H522 Lung Tumor Xenografts
4.2.1.1.14	■■■■ 9.4	Comparison of Effects of ABI-007(3 Formulations) and Taxol® in Athymic Nude Mice with SK-OV-3 Human Ovarian Tumor Xenografts
4.2.1.1.15	■■■■ 4.2	Toxicity Determination and Efficacy Studies of VivoRx Compounds Capxol™ VR-3 and Capxol™ VR-4
4.2.1.1.16	■■■■ S-6, ■■■■ S-7, ■■■■ S-8	Antitumor and Antiangiogenic Studies of Taxol and ABI-007 in Immunodeficient Mice Bearing MX-1, MES-SA, and MES-SA/Dx5 Tumors

4.2.1.3 安全性薬理試験

CTD 番号	試験番号	報告書名
4.2.1.3.1	■■■■ B-1 (参考資料)	Myelosuppression by ABI-007, TAXOL, CREMOPHOR EL/EtOH(the vehicle for Taxol), POLYSORBATE 80/EtOH(the vehicle for Taxotere), and TAXOTERE IN RATS
4.2.1.3.2	■■■■ 002 (参考資料)	PILOT STUDY OF MYELOSUPPRESSION IN RATS WITH CAPXOL™ AND TAXOL® FOLLOWING A SINGLE INTRAVENOUS ADMINISTRATION
4.2.1.3.3	■■■■ 007 (参考資料)	INVESTIGATION OF DOSE RESPONSE TO MYELOSUPPRESSION IN RATS FOLLOWING INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF CAPXOL™

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
4.2.2.1.1	■■■■ AC9 (参考資料)	METHOD VALIDATION REPORT FOR THE DETERMINATION OF PACLITAXEL IN RAT WHOLE BLOOD (K3EDTA) USING LC-API/MS/MS
4.2.2.1.2	■■■■ A1 (参考資料)	METHOD VALIDATION REPORT FOR THE DETERMINATION OF PACLITAXEL IN RAT WHOLE BLOOD (K3EDTA) USING LC-API/MS/MS
4.2.2.1.3	■■■■ AC9 (参考資料)	BIOANALYTICAL PROCEDURE FOR THE DETERMINATION OF PACLITAXEL IN RAT WHOLE BLOOD (K3EDTA) USING LC-API/MS/MS

4.2.2.2 吸収

CTD 番号	試験番号	報告書名
4.2.2.2.1	003	BLOOD KINETICS AND TISSUE DISTRIBUTION STUDY ON ³ H-TAXOL™ FOLLOWING A SINGLE INTRAVENOUS DOSE IN THE RAT
4.2.2.2.2	001	BLOOD KINETICS AND TISSUE DISTRIBUTION OF PACLITAXEL FOLLOWING A SINGLE INTRAVENOUS DOSE OF CAPXOL™ IN THE RAT
4.2.2.2.3	003	BLOOD KINETICS OF ³ H-PACLITAXEL DERIVED RADIOACTIVITY FOLLOWING SINGLE INTRAVENOUS DOSES OF CAPXOL™ IN THE RAT AT 9, 30, 90 AND 120 MG/KG

4.2.2.3 分布

CTD 番号	試験番号	報告書名
4.2.2.3.1	0-1	Distribution of [³ H] labeled ABI-007 and Taxol® in tumor bearing mice
4.2.2.3.2	1.2	Distribution of [³ H] labeled ABI-007 and Taxol® in female tumor bearing mice
4.2.2.3.3	002	PHARMACOKINETICS AND METABOLISM OF ³ H-ABI-007 AND TAXOL® FOLLOWING A SINGLE INTRAVENOUS DOSE IN THE RAT

その他, CTD 4.2.2.2.1 (試験番号 003), CTD 4.2.2.2.2 (試験番号 001) に記載済み.

4.2.2.4 代謝

CTD 4.2.2.2.1 (試験番号 003), CTD 4.2.2.2.2 (試験番号 001) 及び CTD 4.2.2.3.3 (試験番号 002) に記載済み.

4.2.2.5 排泄

CTD 4.2.2.2.1 (試験番号 003), CTD 4.2.2.2.2 (試験番号 001), CTD 4.2.2.2.3 (試験番号 003) 及び CTD 4.2.2.3.3 (試験番号 002) に記載済み.

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

CTD 番号	試験番号	報告書名
4.2.2.7.1	014	BLOOD KINETICS STUDY COMPARING THREE BIOSOURCES OF PACLITAXEL IN ABI-007 FOLLOWING A SINGLE INTRAVENOUS DOSE IN THE RAT AT 50 MG/KG
4.2.2.7.2	106	BLOOD KINETICS STUDY ON THREE FORMULATIONS OF ABI-007 FOLLOWING A SINGLE INTRAVENOUS DOSE IN THE RAT AT 50 MG/KG
4.2.2.7.3	NANO-001/2007	DISSOLUTION STUDY OF NANOPARTICLE ALBUMIN BOUND <i>nab</i> -paclitaxel (ABRAXANE™, ABI-007) IN SIMULATED PLASMA SOLUTION
4.2.2.7.4	NANO-002/2007 (参考資料)	<i>IN VIVO</i> DISSOLUTION OF NANOPARTICLE ALBUMIN BOUND <i>nab</i> -paclitaxel (ABRAXANE™, ABI-007) IN PIG
4.2.2.7.5	NANO-003/2007 (参考資料)	<i>IN VITRO</i> DISSOLUTION STUDY OF NANOPARTICLE ALBUMIN BOUND <i>nab</i> -paclitaxel (ABRAXANE™, ABI-007) IN PIG PLASMA

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

CTD 番号	試験番号	報告書名
4.2.3.1.1	003 (参考資料)	DETERMINATION OF THE LD ₅₀ IN MICE FOR CAPXOL™ AND TAXOL® FOLLOWING A SINGLE INTRAVENOUS ADMINISTRATION
4.2.3.1.2	006	Determination of the Toxicity in Rats of Capxol™ Following a Single Intravenous Administration
4.2.3.1.3	006	Fourteen Day Acute Intravenous Toxicity Study of Capxol™ in Beagle Dogs
4.2.3.1.4	001	Fourteen Day Acute Intravenous Toxicity Study of Capxol™ in Beagle Dogs
4.2.3.1.5	001 (参考資料)	Toxicity of Systemic Delivery of Nanoparticle Paclitaxel(ABI-007) in Swine

4.2.3.2 反復投与毒性試験

CTD 番号	試験番号	報告書名
4.2.3.2.1	004 (参考資料)	DETERMINATION OF THE LD ₅₀ IN MICE FOR CAPXOL™ AND TAXOL® FOLLOWING MULTIPLE INTRAVENOUS ADMINISTRATIONS
4.2.3.2.2	08CA21	One-month intravenous intermittent dose toxicity study of ABI-007 in rats with a 4-week recovery period

その他、CTD 4.2.1.1.15 (試験番号 4.2, 参考資料) に記載済み。

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

CTD 番号	試験番号	報告書名
4.2.3.5.1.1	002	INTRAVENOUS FERTILITY AND GENERAL REPRODUCTION TOXICITY STUDY OF PACLITAXEL IN MALE RATS

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

CTD 番号	試験番号	報告書名
4.2.3.5.2.1	001	INTRAVENOUS DEVELOPMENTAL TOXICITY STUDY OF PACLITAXEL IN RATS

4.2.3.6 局所刺激性試験

CTD 番号	試験番号	報告書名
4.2.3.6.1	005	LOCAL TOLERANCE EVALUATION OF ABRAXANE ADMINISTERED INTRAVENOUSLY, INTRA-ARTERIALY, SUBCUTANEOUSLY, AND PARA-VENOUSLY TO NEW ZEALAND WHITE RABBITS

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

CTD 番号	試験番号	報告書名
4.2.3.7.6.1	001	COMPARISON OF THE 28-DAY TOXICITY OF ABI-007 FOLLOWING A SINGLE INTRAVENOUS DOSE OF DRUG PRODUCT CONTAINING USUAL AND ELEVATED LEVELS OF PACLITAXEL IN RATS
4.2.3.7.6.2	003	COMPARISON OF THE 7-DAY TOXICITY OF ABI-007 FOLLOWING A SINGLE INTRAVENOUS DOSE OF DRUG PRODUCT CONTAINING USUAL AND ELEVATED LEVELS OF PACLITAXEL IN RATS

4.3 参考文献

CTD 番号	資料名
4.3.1	Anderson CD, Wang J, Kumar GN, McMillan JM, Walle UK, Walle T. Dexamethasone induction of taxol metabolism in the rat. Drug Metab Dispos. 1995;23:1286-1290.
4.3.2	Blagosklonny MV, Darzynkiewicz Z, Halicka HD, Pozarowski P, Demidenko ZN, Barry JJ, et al. Paclitaxel induces primary and postmitotic G1 arrest in human arterial smooth muscle cells. Cell Cycle. 2004;3(8):1050-1056.
4.3.3	Brouwer E, Verweij J, De Bruijn P, Loos WJ, Pillay M, Buijs D, et al. Measurement of fraction unbound paclitaxel in human plasma. Drug Metab Dispos. 2000;28:1141-1145.
4.3.4	Cavaletti G, Cavalletti E, Oggioni N, Sottani C, Minoia C, D'Incalci M, et al. Distribution of paclitaxel within the nervous system of the rat after repeated intravenous administration. Neurotoxicology. 2000;21:389-394.
4.3.5	Collins JM. Inter-species differences in drug properties. Chem-Biol Interact. 2001;134:237-242.
4.3.6	Cunha KS, Reguly ML, Graf U, Rodrigues de Andrade HH. Taxanes: The genetic toxicity of paclitaxel and docetaxel in somatic cells of Drosophila melanogaster. Mutagenesis. 2001;16:79-84.
4.3.7	Derry WB, Wilson L, Jordan MA. Substoichiometric binding of taxol suppresses microtubule dynamics. Biochemistry. 1995;34:2203-2211.
4.3.8	Desai PB, Duan JZ, Zhu Y-W, Kouzi S. Human liver microsomal metabolism of paclitaxel and drug interactions. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1998;23:417-424.

4.3.9	Digue L, Orsière T, De Méo M, Mattéi MG, Depetris D, Duffaud F, et al. Evaluation of the genotoxic activity of paclitaxel by the in vitro micronucleus test in combination with fluorescent in situ hybridization of a DNA centromeric probe and the alkaline single cell gel electrophoresis technique (comet assay) in human T-lymphocytes. <i>Environ Mol Mutagen.</i> 1999;34:269-278.
4.3.10	Dorr RT, Snead K, Liddil JD. Skin ulceration potential of paclitaxel in a mouse skin model <i>in vivo</i> . <i>Cancer.</i> 1996;78:152-156.
4.3.11	Ellis AG, Webster LK. Inhibition of paclitaxel elimination in the isolated perfused rat liver by Cremophor EL. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 1999;43:13-18.
4.3.12	Ennis M, Lorenz W, Kapp B. Comparison of the histamine-releasing activity of cremophor E1 [®] and some of its derivatives in two experimental models: the <i>in vivo</i> anaesthetized dog and in vitro rat peritoneal mast cells. <i>Agents Actions.</i> 1985;16:265-268.
4.3.13	Fanara P, Turner S, Busch R, Killion S, Awada M, Turner H, et al. <i>In vivo</i> measurement of microtubule dynamics using stable isotope labeling with heavy water: Effect of taxanes. <i>J Biol Chem.</i> 2004;279(48):49940-49947.
4.3.14	Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, Sparreboom A. Cremophor EL: The drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. <i>Eur J Cancer.</i> 2001;37:1590-1598.
4.3.15	Hales BF, Robaire B. Reversibility of the effects of chronic paternal exposure to cyclophosphamide on pregnancy outcome in rats. <i>Mutat Res.</i> 1990;229:129-134.
4.3.16	Harris JW, Katki A, Anderson LW, Chmurny GN, Paukstelis JV, Collins JM. Isolation, structural determination, and biological activity of 6α- hydroxytaxol, the principal human metabolite of taxol. <i>J Med Chem.</i> 1994;37:706-709.
4.3.17	Henningsson A, Karlsson MO, Vigano L, Gianni L, Verweij J, Sparreboom A. Mechanism-based pharmacokinetic model for paclitaxel. <i>J Clin Oncol.</i> 2001;19(20):4065-4073.
4.3.18	Henningsson A, Sparreboom A, Sandström M, Freijs A, Larsson R, Bergh J, et al. Population pharmacokinetic modelling of unbound and total plasma concentrations of paclitaxel in cancer patients. <i>Eur J Cancer.</i> 2003;39:1105-1114.
4.3.19	Jagetia GC, Adiga SK. Influence of various concentrations of taxol on cell survival, micronuclei induction, and LDH activity in cultured V79 cells. <i>Cancer Lett.</i> 1995;96:195-200.
4.3.20	John TA, Vogel SM, Tiruppathi C, Malik AB, Minshall RD. Quantitative analysis of albumin uptake and transport in the rat microvessel endothelial monolayer. <i>Am J Physiol. Lung Cell Mol Physiol.</i> 2003;284:L187-L196.
4.3.21	Kadota T, Chikazawa H, Kondoh H, Ishikawa K, Kawano S, Kuroyanagi K, et al. Toxicity studies of paclitaxel (I). Single dose intravenous toxicity in rats. <i>J Toxicol Sci.</i> 1994;19(1s):1-9.
4.3.22	Kadota T, Chikazawa H, Kondoh H, Ishikawa K, Kawano S, Kuroyanagi K, et al. Toxicity studies of paclitaxel (II). One-month intermittent intravenous toxicity in rats. <i>J Toxicol Sci.</i> 1994;19(1s):11-34.
4.3.23	Kadota T, Kondoh H, Chikazawa H, Kuroyanagi K, Hattori N, Ishikawa K, et al. Toxicity studies of paclitaxel (III). Six-month intermittent intravenous toxicity in rats. <i>J Toxicol Sci.</i> 1994;19(1s):35-55.
4.3.24	Kai S, Kohmura H, Hiraiwa E, Koizumi S, Ishikawa K, Kawano S, et al. Reproductive and developmental toxicity studies of paclitaxel (I). Intravenous administration to rats prior to and the early stages of pregnancy. <i>J Toxicol Sci.</i> 1994;19(1s):57-67.
4.3.25	Kai S, Kohmura H, Hiraiwa E, Koizumi S, Ishikawa K, Kawano S, et al. Reproductive and developmental toxicity studies of paclitaxel (II). Intravenous administration to rats during the fetal organogenesis. <i>J Toxicol Sci.</i> 1994;19(1s):69-91.
4.3.26	Kai S, Kohmura H, Hiraiwa E, Koizumi S, Ishikawa K, Kawano S, et al. Reproductive and developmental toxicity studies of paclitaxel (III). Intravenous administration to rats during the perinatal and lactation periods. <i>J Toxicol Sci.</i> 1994;19(1s):93-111.
4.3.27	Kiessling F, Fink C, Hansen M, Bock M, Sinn H, Schrenk HH, et al. Magnetic resonance imaging of nude mice with heterotransplanted high-grade squamous cell carcinomas: Use of a low-loaded, covalently bound Gd-Hsa conjugate as contrast agent with high tumor affinity. <i>Invest Radiol.</i> 2002;37(4):193-198.
4.3.28	Kim YW, Park YK, Lee J, Ko SW, Yang MH. Expression of osteopontin and osteonectin in breast cancer. <i>J Korean Med Sci.</i> 1998;13:652-657.
4.3.29	Klecker RW, Jamis-Dow CA, Egorin MJ, Erkmén K, Parker RJ, Stevens R, et al. Effect of cimetidine, probenecid, and ketoconazole on the distribution, biliary secretion, and metabolism of [³ H]taxol in the Sprague-Dawley rat. <i>Drug Metab Dispos.</i> 1994;22:254-258.
4.3.30	Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Brekken RA, Sivridis E, Gatter KC, Harris AL, et al. Enhanced expression of SPARC/osteonectin in the tumor-associated stroma of non-small cell lung cancer is correlated with markers of hypoxia/acidity and with poor prognosis of patients. <i>Cancer Res.</i> 2003;63:5376-5380.
4.3.31	Liebmann J, Cook JA, Lipschultz C, Teague D, Fisher J, Mitchell JB. The influence of Cremophor EL on the cell cycle effects of paclitaxel (Taxol [®]) in human tumor cell lines. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 1994;33:331-339.

4.3.32	Long BH, Fairchild CR. Paclitaxel inhibits progression of mitotic cells to G ₁ phase by interference with spindle formation without affecting other microtubule functions during anaphase and telephase. <i>Cancer Res.</i> 1994;54:4355-4361.
4.3.33	Loos WJ, Szebeni J, Ten Tije AJ, Verweij J, Van Zomeren DM, Chung K-N, et al. Preclinical evaluation of alternative pharmaceutical delivery vehicles for paclitaxel. <i>Anticancer Drugs.</i> 2002;13:767-775.
4.3.34	Lovich MA, Creel C, Hong K, Hwang C-W, Edelman ER. Carrier proteins determine local pharmacokinetics and arterial distribution of paclitaxel. <i>J Pharm Sci.</i> 2001;90:1324-1335.
4.3.35	Ma H-Z, Wang Z-Q, Liao M-Y. Genetic toxicity of taxol. <i>Chin J Pharmacol Toxicol.</i> 1996;10:173-177.
4.3.36	Mark M, Walter R, Meredith DO, Reinhart WH. Commercial taxane formulations induce stomatocytosis and increase blood viscosity. <i>Br J Pharmacol.</i> 2001;134:1207-1214.
4.3.37	Monsarrat B, Alvinerie P, Wright M, Dubois J, Guéritte-Voegelein F, Guénard D, et al. Hepatic metabolism and biliary excretion of Taxol in rats and humans. <i>J Natl Cancer Inst Monogr.</i> 1993; (15):39-46.
4.3.38	Nuijen B, Bouma M, Manada C, Jimeno JM, Bult A, Beijnen JH. In vitro hemolysis and buffer capacity studies with the novel marine anticancer agent kahalalide F and its reconstitution vehicle cremophor EL/ethanol. <i>PDA J Pharm Sci Technol.</i> 2001;55:223-229.
4.3.39	Paál K, Müller J, Hegedüs L. High affinity binding of paclitaxel to human serum albumin. <i>Eur J Biochem.</i> 2001;268:2187-2191.
4.3.40	Ribatti D, Nico B, Vacca A, Roncali L, Dammacco F. Endothelial cell heterogeneity and organ specificity. <i>J Hematother Stem Cell Res.</i> 2002;11:81-90.
4.3.41	Rowinsky EK. The development and clinical utility of the taxane class of antimicrotubule chemotherapy agents. <i>Annu Rev Med.</i> 1997;48:353-374.
4.3.42	Satya-Prakash KL, Hsu TC, Wheeler WJ. Metaphase arrest, anaphase recovery and aneuploidy induction in cultured Chinese hamster cells following exposure to mitotic arrestants. <i>Anticancer Res.</i> 1984;4:351-356.
4.3.43	Schiff PB, Fant J, Horwitz SB. Promotion of microtubule assembly <i>in vitro</i> by taxol. <i>Nature.</i> 1979;277:665-667.
4.3.44	Schiff PB, Horwitz SB. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. <i>Proc Natl Acad Sci USA.</i> 1980;77(3):1561-1565.
4.3.45	Schnitzer JE, Oh P. Albondin-mediated capillary permeability to albumin. Differential role of receptors in endothelial transcytosis and endocytosis of native and modified albumins. <i>J Biol Chem.</i> 1994;269(8):6072-6082.
4.3.46	Soderstrom K-O, Roytta M. Short-time effects of taxol on the seminiferous epithelium of the rat. <i>Cell Tissue Res.</i> 1986;245:591-598.
4.3.47	Sparreboom A, Huizing MT, Boesen JJB, Nooijen WJ, Van Tellingen O, Beijnen JH. Isolation, purification, and biological activity of mono- and dihydroxylated paclitaxel metabolites from human feces. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 1995;36:299-304.
4.3.48	Sparreboom A, Van Tellingen O, Nooijen WJ, Beijnen JH. Nonlinear Pharmacokinetics of Paclitaxel in Mice Results from the Pharmaceutical Vehicle Cremophor EL. <i>Cancer Res.</i> 1996;56:2112-2115.
4.3.49	Sparreboom A, van Zuylen L, Brouwer E, Loos WJ, de Bruijn P, Gelderblom H, et al. Cremophor EL-mediated alteration of paclitaxel distribution in human blood: Clinical pharmacokinetic implications. <i>Cancer Res.</i> 1999;59:1454-1457.
4.3.50	Sparreboom A, Verweij J, Van der Burg MEL, Loos WJ, Brouwer E, Vigano L, et al. Disposition of Cremophor EL in humans limits the potential for modulation of the multidrug resistance phenotype <i>in vivo</i> . <i>Clin Cancer Res.</i> 1998;4:1937-1942.
4.3.51	Sukhacheva TV, Bogush TA, Kolomiets OL. Damaging effect of taxol on mouse spermatogenesis. <i>Bull Exp Biol Med.</i> 2001;132:1087-1092.
4.3.52	ten Tije AJ, Verweij J, Loos WJ, Sparreboom A. Pharmacological effects of formulation vehicles: Implications for cancer chemotherapy. <i>Clin Pharmacokinet.</i> 2003;42(7):665-685.
4.3.53	Tinwell H, Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. <i>Carcinogenesis.</i> 1994;15:1499-1501.
4.3.54	Van Zuylen L, Karlsson MO, Verweij J, Brouwer E, De Bruijn P, Nooter K, et al. Pharmacokinetic modeling of paclitaxel encapsulation in Cremophor EL micelles. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 2001; 47:309-318.
4.3.55	Walle T, Walle UK, Kumar GN, Bhalla KN. Taxol metabolism and disposition in cancer patients. <i>Drug Metab Dispos.</i> 1995;23:506-512.
4.3.56	Wang T-H, Wang H-S, Soong Y-K. Paclitaxel-induced cell death: Where the cell cycle and apoptosis come together. <i>Cancer.</i> 2000;88:2619-2628.
4.3.57	Yeung TK, Germond C, Chen X, Wang Z. The mode of action of Taxol: Apoptosis at low concentration and necrosis at high concentration. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 1999;263:398-404.

第 5 部 臨床試験報告書

5.1 第 5 部（モジュール 5）目次

5.2 臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.1.4.1	168	THE VALIDATION OF AN HPLC/MS ASSAY TO MEASURE PACLITAXEL, 6-ALPHA HYDROXYPACLITAXEL AND 3-P HYDROXYPACLITAXEL IN HUMAN BLOOD
5.3.1.4.2	172	The application of an HPLC/MS assay to measure paclitaxel, 6-alpha hydroxypaclitaxel and 3-p hydroxypaclitaxel in human blood. Study CA012-0
5.3.1.4.3	171	THE VALIDATION OF AN HPLC/MS ASSAY TO MEASURE PACLITAXEL, 6-ALPHA HYDROXYPACLITAXEL AND 3-P HYDROXYPACLITAXEL IN HUMAN URINE
5.3.1.4.4	173	The application of an HPLC/MS assay to measure paclitaxel, 6-alpha hydroxypaclitaxel and 3-p hydroxypaclitaxel in human urine. Study CA012-0
5.3.1.4.5	174	THE VALIDATION OF AN HPLC/MS ASSAY TO MEASURE PACLITAXEL, 6-ALPHA HYDROXYPACLITAXEL AND 3-P HYDROXYPACLITAXEL IN HUMAN FAECES
5.3.1.4.6	175	The application of an HPLC/MS assay to measure paclitaxel, 6-alpha hydroxypaclitaxel and 3-p hydroxypaclitaxel in human faeces. Study CA012-0
5.3.1.4.7	176	Measurement of the recovery of paclitaxel from a single human faecal sample
5.3.1.4.8	AC1	BIOANALYTICAL PROCEDURE FOR THE DETERMINATION OF PACLITAXEL IN HUMAN BLOOD (K ₃ EDTA) USING LC-API/MS/MS
5.3.1.4.9	AC1	METHOD VALIDATION REPORT FOR THE DETERMINATION OF PACLITAXEL IN HUMAN WHOLE BLOOD (K ₃ EDTA) USING LC-API/MS/MS
5.3.1.4.10	.A1	METHOD VALIDATION REPORT FOR THE DETERMINATION OF PACLITAXEL IN HUMAN WHOLE BLOOD (K ₃ EDTA) USING LC-API/MS/MS
5.3.1.4.11	.A2	METHOD VALIDATION REPORT FOR THE DETERMINATION OF PACLITAXEL IN HUMAN WHOLE BLOOD (K ₃ EDTA) USING LC-API/MS/MS
5.3.1.4.12	AX1	BIOANALYTICAL PROCEDURE FOR THE DETERMINATION OF PACLITAXEL IN HUMAN PLASMA USING TurboionSpray™ LC/MS/MS
5.3.1.4.13	.R1	ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT FOR THE DETERMINATION OF PACLITAXEL IN HUMAN PLASMA USING HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY TURBO-IONSpray TANDEM MASS SPECTROMETRY (LC/MS/MS)
5.3.1.4.14	-01	DM97-123: PHASE I/II STUDY OF CAPXOL™, A CREMOPHORE-FREE FORMULATION OF PACLITAXEL IN PATIENTS WITH SOLID TUMORS/BREAST CANCER (Whole Blood Sample Analysis)
5.3.1.4.15	-01	DM97-123: PHASE I/II STUDY OF CAPXOL™, A CREMOPHORE-FREE FORMULATION OF PACLITAXEL IN PATIENTS WITH SOLID TUMORS/BREAST CANCER (PLASMA SAMPLE ANALYSIS)
5.3.1.4.16	AC7	BIOANALYTICAL PROCEDURE FOR THE DETERMINATION OF PACLITAXEL IN HUMAN WHOLE BLOOD (K ₃ EDTA) USING LC-API/MS/MS
5.3.1.4.17	AC7	METHOD VALIDATION REPORT FOR THE DETERMINATION OF PACLITAXEL IN HUMAN WHOLE BLOOD (K ₃ EDTA) USING LC-API/MS/MS
5.3.1.4.18	-04	Bioanalytical Report for the Analysis of Paclitaxel in Human Whole Blood (K ₃ EDTA)
5.3.1.4.19	AC8	METHOD VALIDATION REPORT FOR THE DETERMINATION OF PACLITAXEL IN HUMAN PLASMA (SODIUM HEPARIN) USING LC-API/MS/MS

5.3.1.4.20	■■■■.A2	METHOD VALIDATION REPORT FOR THE DETERMINATION OF PACLITAXEL IN HUMAN PLASMA (SODIUM HEPARIN) USING LC-API/MS/MS
5.3.1.4.21	■■■■.AC8	BIOANALYTICAL PROCEDURE FOR THE DETERMINATION OF PACLITAXEL IN HUMAN PLASMA (SODIUM HEPARIN) USING LC-API/MS/MS
5.3.1.4.22	■■■■.A1	METHOD VALIDATION REPORT FOR THE DETERMINATION OF PACLITAXEL IN HUMAN WHOLE BLOOD (K ₃ EDTA) USING LC-API/MS/MS
5.3.1.4.23	■■■■-01	Analytical Report for the Determination of Paclitaxel in Human Whole Blood and Plasma
5.3.1.4.24	CA201	注射用紫杉醇（白蛋白結合型）与紫杉醇注射液在中国乳腺癌患者中的药代动力学研究（一项单中心，随机对照，开放临床研究） [Pharmacokinetic studies of Paclitaxel for Injection (Albumin Bound) and Paclitaxel injection in Chinese breast cancer patients (A single-centre, randomized control, open label clinical study) Clinical Pharmacokinetic Study Report]
5.3.1.4.25	■■■■-02	Bioanalytical Report for the analysis of ABI-007 (paclitaxel) in Human Plasma Using LC-API/MS/MS
5.3.1.4.26	■■■■.A2	Bioanalytical Report for the Analysis of Paclitaxel in Human Plasma
5.3.1.4.27	■■■■-02	Analytical Report for the Determination of Paclitaxel in Human Whole Blood and Plasma

5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.3.2.1	CA012-0	Study CA012-0 Pharmacokinetics Report A Controlled Randomized, Phase III, Multicenter, Open Label Study of ABI-007 (a Cremophor [®] -Free, Protein Stabilized, Nanoparticle Paclitaxel) And Taxol [®] in Patients with Metastatic Breast Cancer
5.3.3.2.2	DM97-123	Phase I/II Study of Capxol TM (ABI-007): A Cremophor TM Free Formulation of Paclitaxel in Patients with Solid Tumors/Breast Cancer Study Pharmacokinetics Report
5.3.3.2.3	CA008	Study CA008-0 Comparative Pharmacokinetics Report A Phase I Comparative Pharmacokinetic Study of a Cremophor [®] -Free, Protein Stabilized, Nanoparticle Formulation of Paclitaxel (ABI-007) and Taxol [®] in Patients with Advanced Solid Tumors
5.3.3.2.4	05DA13	固形癌患者を対象とした ABI-007 臨床第 I 相試験 (3 週ごと投与) における薬物動態の検討
5.3.3.2.5	CA005-0	A Phase I Trial of ABI-007 Administered Weekly for Three Doses Every 4 Weeks In Patients with Advanced Non-Hematologic Malignancies Interim Pharmacokinetics Report
5.3.3.2.6	CA005-0	ADDENDUM TO A PHASE I TRIAL OF ABI-007 ADMINISTERED WEEKLY FOR THREE DOSES EVERY 4 WEEKS IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-HEMATOLOGIC MALIGNANCIES PHARMACOKINETICS REPORT
5.3.3.2.7	05DA11	固形癌患者を対象とした ABI-007 臨床第 I 相試験 (毎週投与) における薬物動態の検討

CA201 試験の PK 試験報告書は CTD 5.3.1.4.24 に記載済み。

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.3.3.1	STATISTICS REPORT	STATISTICAL ANALYSIS OF THE EFFECT OF AGE ON PHARMACOKINETIC PARAMETERS ACROSS STUDIES DM97-123, CA005-0, CA012-0 AND CA008
5.3.3.3.2	07DA28	臨床第 I 相試験における ABI-007 投与後の薬物動態データを用いた用量比例性の解析

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.5.1.1	CA012-0	A Controlled Randomized, Phase III, Multicenter, Open Label Study of ABI-007 (A Cremophor®-Free, Protein Stabilized, Nanoparticle Paclitaxel) and Taxol® in Patients With Metastatic Breast Cancer Clinical Study Report
5.3.5.1.2	CA012-0	A Controlled Randomized, Phase III, Multicenter, Open Label Study of ABI-007 (A Cremophor®-Free, Protein Stabilized, Nanoparticle Paclitaxel) and Taxol® in Patients With Metastatic Breast Cancer Clinical Study Report Addendum
5.3.5.1.3	CA012-0	A Controlled Randomized, Phase III, Multicenter, Open Label Study of ABI-007 (A Cremophor®-Free, Protein Stabilized, Nanoparticle Paclitaxel) and Taxol® in Patients With Metastatic Breast Cancer Clinical Study Report Addendum 2
5.3.5.1.4	CA012-0	A Controlled Randomized, Phase III, Multicenter, Open Label Study of ABI-007 (A Cremophor®-Free, Protein Stabilized, Nanoparticle Paclitaxel) and Taxol® in Patients With Metastatic Breast Cancer Clinical Study Report Addendum 3
5.3.5.1.5	CA012-0	A Controlled Randomized, Phase III, Multicenter, Open Label Study of ABI-007 (A Cremophor®-Free, Protein Stabilized, Nanoparticle Paclitaxel) and Taxol® in Patients With Metastatic Breast Cancer Clinical Study Report Addendum 4
5.3.5.1.6	CA201	A Controlled, Randomized, Open Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Capxol (a Cremophor-free, Nanoparticle Paclitaxel) and Cremophor-formulated Paclitaxel Injection in Patients with Metastatic Breast Cancer Clinical Study Report

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.5.2.1	CA002-0LD	Multicenter Study of Cremophor® Free, Protein Stabilized, Nanoparticle Formulation of Paclitaxel (ABI-007) in Patients with Stage IV Metastatic Breast Cancer Clinical Study Report
5.3.5.2.2	CA002-0	Multicenter Study of Cremophor® Free, Protein Stabilized, Nanoparticle Formulation of Paclitaxel (ABI-007) in Patients with Stage IV Metastatic Breast Cancer Clinical Study Report
5.3.5.2.3	DM97-123	Phase I/II Study of CAPXOL (ABI-007): A Cremophor® Free Formulation of Paclitaxel in Patients with Solid Tumors/Breast Cancer Clinical Study Report
5.3.5.2.4	CA008	Phase I, Comparative Pharmacokinetic Study of a Cremophor®-Free, Protein-Stabilized, Nanoparticle Formulation of Paclitaxel (ABI-007) and Taxol® in Patients with Advanced Solid Tumors Clinical Study Report
5.3.5.2.5	CA018 (参考資料)	An Open-Label, Phase II Trial of ABI-007 (a Cremophor®-Free, Protein Stabilized, Nanoparticle Paclitaxel) in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Clinical Study Report
5.3.5.2.6	CA101 (参考資料)	A Tolerability Study of Capxol (a Cremophor®-Free Nanoparticle Paclitaxel) Intravenously Administered in Patients with Advanced Solid Tumor Clinical Study Report
5.3.5.2.7	J-0100 (治験実施計画書番号：10041010)	固形癌患者を対象とした ABI-007 臨床第 I 相試験 (3 週ごと投与) 総括報告書
5.3.5.2.8	CA005-0	A Phase I Trial of ABI-007 Administered Weekly for 3 Doses Every 4 Weeks in Patients with Advanced Non-Hematologic Malignancies Clinical Study Report

5.3.5.2.9	CA013-0 (参考資料)	A Phase II Clinical Trial of ABI-007 (a Cremophor [®] -Free, Protein Stabilized, Nanoparticle Paclitaxel) Administered Weekly in Taxane Resistant Patients with Metastatic Breast Cancer Abbreviated Clinical Study Report
5.3.5.2.10	CA014 (参考資料)	An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial of ABI-007 (a Cremophor [®] -Free, Protein Stabilized, Nanoparticle Paclitaxel) in Previously Treated and Previously Untreated Subjects with Metastatic Melanoma Clinical Study Summary
5.3.5.2.11	CA015 (参考資料)	An Open-Label, Phase I/II Trial of ABI-007 (a Cremophor [®] EL-Free, Protein Stabilized, Nanoparticle Paclitaxel) Administered Weekly in Chemotherapy Naive Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Clinical Study Summary
5.3.5.2.12	J-0101 (治験実施計画書番号： 10041020)	固形癌患者を対象とした ABI-007 臨床第 I 相試験（毎週投与） 総括報告書

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD 番号	報告書名
5.3.5.3.1	Integrated Safety Analysis Tables
5.3.5.3.2	重大な副作用 集計表

5.3.6 製造販売後の使用経験に関する報告書

CTD 番号	報告書名
5.3.6.1	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 07-Jan-2005－06-Apr-2005
5.3.6.2	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 07-Apr-2005－06-Jul-2005
5.3.6.3	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 07-Jul-2005－06-Oct-2005
5.3.6.4	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 07-Oct-2005－06-Jan-2006
5.3.6.5	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 07-Jan-2006－06-Apr-2006
5.3.6.6	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 07-Apr-2006－06-Jul-2006
5.3.6.7	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 07-Jul-2006－06-Oct-2006
5.3.6.8	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 07-Oct-2006－06-Jan-2007
5.3.6.9	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 07-Jan-2007－06-Apr-2007
5.3.6.10	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 07-Apr-2007－06-Jul-2007
5.3.6.11	PERIODIC SAFETY REPORT 07-Jul-2007－06-Oct-2007

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.7.1	CA012-0	A Controlled Randomized, Phase III, Multicenter, Open Label Study of ABI-007 (A Cremophor [®] -Free, Protein Stabilized, Nanoparticle Paclitaxel) and Taxol [®] in Patients With Metastatic Breast Cancer Patient Data Listings
5.3.7.2	CA002-OLD	Multicenter Study of Cremophor [®] Free, Protein Stabilized, Nanoparticle Formulation of Paclitaxel (ABI-007) in Patients with Stage IV Metastatic Breast Cancer Patient Data Listings

5.3.7.3	CA002-0	Multicenter Study of Cremophor® Free, Protein Stabilized, Nanoparticle Formulation of Paclitaxel (ABI-007) in Patients with Stage IV Metastatic Breast Cancer Patient Data Listings
5.3.7.4	DM97-123	Phase I/II Study of CAPXOL (ABI-007): A Cremophor® Free Formulation of Paclitaxel in Patients with Solid Tumors/Breast Cancer Patient Data Listings
5.3.7.5	CA008	Phase I, Comparative Pharmacokinetic Study of a Cremophor®-Free, Protein-Stabilized, Nanoparticle Formulation of Paclitaxel (ABI-007) and Taxol® in Patients with Advanced Solid Tumors Patient Data Listings
5.3.7.6	CA018	An Open-Label, Phase II Trial of ABI-007 (a Cremophor®-Free, Protein Stabilized, Nanoparticle Paclitaxel) in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patient Data Listings
5.3.7.7	CA101	A Tolerability Study of Capxol (a Cremophor®-Free Nanoparticle Paclitaxel) Intravenously Administered in Patients with Advanced Solid Tumor Patient Data Listings
5.3.7.8	CA201	A Controlled, Randomized, Open Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Capxol (a Cremophor-free, Nanoparticle Paclitaxel) and Cremophor-formulated Paclitaxel Injection in Patients with Metastatic Breast Cancer Patient Data Listings
5.3.7.9	J-0100 (治験実施計画書番号：10041010)	固形癌患者を対象とした ABI-007 臨床第 I 相試験 (3 週ごと投与) 患者データ一覧表
5.3.7.10	CA005-0	A Phase I Trial of ABI-007 Administered Weekly for 3 Doses Every 4 Weeks in Patients with Advanced Non-Hematologic Malignancies Patient Data Listings
5.3.7.11	CA013-0	A Phase II Clinical Trial of ABI-007 (a Cremophor®-Free, Protein Stabilized, Nanoparticle Paclitaxel) Administered Weekly in Taxane Resistant Patients with Metastatic Breast Cancer Patient Data Listings (A)
5.3.7.12	CA013-0	A Phase II Clinical Trial of ABI-007 (a Cremophor®-Free, Protein Stabilized, Nanoparticle Paclitaxel) Administered Weekly in Taxane Resistant Patients with Metastatic Breast Cancer Patient Data Listings (B)
5.3.7.13	J-0101 (治験実施計画書番号：10041020)	固形癌患者を対象とした ABI-007 臨床第 I 相試験 (毎週投与) 患者データ一覧表

5.3.8 Serious Adverse Event reports 又は CIOMS reports

CTD 番号	報告書
5.3.8.1.1	臨床試験にて報告された「死亡」(副作用)
5.3.8.1.2	臨床試験にて報告された「死亡」(副作用以外)
5.3.8.1.3	臨床試験にて報告された「生命を脅かす」重篤な有害事象 (副作用)
5.3.8.1.4	製造販売後にて報告された「死亡」(副作用)
5.3.8.1.5	製造販売後にて報告された「死亡」(副作用以外)
5.3.8.1.6	製造販売後にて報告された「生命を脅かす」重篤な有害事象 (副作用)
5.3.8.2.1	国内臨床試験にて報告された重篤な有害事象
5.3.8.3.1	製造販売後にて報告された重篤な「脳神経麻痺」症例
5.3.8.3.2	製造販売後にて報告された「Radiation recall 現象」症例

5.4 参考文献

CTD 番号	資料名
5.4.1	Baxter K (Ed) Stockley's Drug Interactions. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, 2006.
5.4.2	Brouwer E, Verweij J, De Bruijn P, et al. Measurement of fraction unbound paclitaxel in human plasma. Drug Metab Dispos. 2000;28(10):1141-1145.

5.4.3	Bun SS, Ciccolini J, Bun H, Aubert C, Catalin J. Drug interactions of paclitaxel metabolism in human liver microsomes. <i>J Chemother.</i> 2003;15(3):266-274.
5.4.4	Bundow D, Aboulafia DM. Potential drug interaction with paclitaxel and highly active antiretroviral therapy in two patients with AIDS-associated Kaposi sarcoma. <i>Am J Clin Oncol.</i> 2004;27(1):81-84.
5.4.5	Cresteil T, Monsarrat B, Alvinerie P, Treluyer JM, Vieira I, Wright M. Taxol metabolism by human liver microsomes: identification of cytochrome P450 isozymes involved in its biotransformation. <i>Cancer Res.</i> 1994;54(2):386-392.
5.4.6	Dai D, Zeldin DC, Blaisdell JA, et al. Polymorphisms in human CYP2C8 decrease metabolism of the anticancer drug paclitaxel and arachidonic acid. <i>Pharmacogenetics.</i> 2001;11(7):597-607.
5.4.7	Fidias P, Supko JG, Martins R, et al. A phase II study of weekly paclitaxel in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Clin Cancer Res.</i> 2001;7(12):3942-3949.
5.4.8	Gelderblom H, Verweij J, Brouwer E, et al. Disposition of [$G-^3H$] paclitaxel and Cremophor EL in a patient with severely impaired renal function. <i>Drug Metabolism Disposition.</i> 1999;27:1300-1305.
5.4.9	Gelderblom H, Mross K, ten Tije AJ, et al. Comparative pharmacokinetics of unbound paclitaxel during 1- and 3-hour infusions. <i>J Clin Oncol.</i> 2002;20(2):574-581.
5.4.10	Gianni L, Kearns CM, Giani A, et al. Nonlinear pharmacokinetics and metabolism of paclitaxel and its pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships in humans. <i>J Clin Oncol.</i> 1995;13(1):180-190.
5.4.11	Harris JW, Katki A, Anderson LW, Chmurny GN, Paukstelis JV, Collins JM. Isolation, structural determination, and biological activity of 6 α -hydroxytaxol, the principal human metabolite of taxol. <i>J Med Chem.</i> 1994;37(5):706-709.
5.4.12	Harris JW, Rahman A, Kim BR, Guengerich FP, Collins JM. Metabolism of taxol by human hepatic microsomes and liver slices: participation of cytochrome P450 3A4 and an unknown P450 enzyme. <i>Cancer Res.</i> 1994;54(15):4026-4035.
5.4.13	Henningsson A, Marsh S, Loos WJ, et al. Association of CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5, and ABCB1 polymorphisms with the pharmacokinetics of paclitaxel. <i>Clin Cancer Res.</i> 2005 15;11(22):8097-8104.
5.4.14	Huizing MT, Vermorken JB, Rosing H, et al. Pharmacokinetics of paclitaxel and three major metabolites in patients with advanced breast carcinoma refractory to anthracycline therapy treated with a 3-hour paclitaxel infusion: a European Cancer Centre (ECC) trial. <i>Ann Oncol.</i> 1995;6(7):699-704.
5.4.15	Ibrahim NK, Desai N, Legha S, et al. Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, a Cremophor-free, protein-stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel. <i>Clin Cancer Res.</i> 2002;8(5):1038-1044.
5.4.16	Jamis-Dow CA, Klecker RW, Katki AG, Collins JM. Metabolism of taxol by human and rat liver in vitro: a screen for drug interactions and interspecies differences. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 1995;36(2):107-114.
5.4.17	Kumar GN, Walle UK, Bhalla KN, Walle T. Binding of taxol to human plasma, albumin and α 1-acid glycoprotein. <i>Res Commun Chem Pathol Pharmacol.</i> 1993;80(3):337-344.
5.4.18	Longnecker SM, Donehower RC, Cates AE, et al. High-performance liquid chromatographic assay for taxol in human plasma and urine and pharmacokinetics in a phase I trial. <i>Cancer Treat Rep.</i> 1987;71(1):53-59.
5.4.19	Monsarrat B, Alvinerie P, Wright M, et al. Hepatic metabolism and biliary excretion of Taxol in rats and humans. <i>J Natl Cancer Inst Monogr.</i> 1993(15):39-46.
5.4.20	Monsarrat B, Chatelut E, Royer I, et al. Modification of paclitaxel metabolism in a cancer patient by induction of cytochrome P450 3A4. <i>Drug Metab Dispos.</i> 1998;26(3):229-233.
5.4.21	Mück W, Unger S, Kawano K, et al. Inter-ethnic comparisons of the pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 1998;45(6):583-590.
5.4.22	Nallani SC, Goodwin B, Buckley AR, Buckley DJ, Desai PB. Differences in the induction of cytochrome P450 3A4 by taxane anticancer drugs, docetaxel and paclitaxel, assessed employing primary human hepatocytes. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 2004;54(3):219-229.
5.4.23	Ohtsu T, Sasaki Y, Tamura T, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of paclitaxel: a 3-hour infusion versus a 24-hour infusion. <i>Clin Cancer Res.</i> 1995;1(6):599-606.
5.4.24	Nannan-Panday VR, Huizing MT, Willemse PH, et al. Hepatic metabolism of paclitaxel and its impact in patients with altered hepatic function. <i>Semin Oncol.</i> 1997;24(4 Suppl 11):S11-34-S11-38.
5.4.25	Rahman A, Korzekwa KR, Grogan J, Gonzalez FJ, Harris JW. Selective biotransformation of taxol to 6 α -hydroxytaxol by human cytochrome P450 2C8. <i>Cancer Res.</i> 1994; 54(21):5543-5546.
5.4.26	Rochat B. Role of cytochrome P450 activity in the fate of anticancer agents and in drug resistance: focus on tamoxifen, paclitaxel and imatinib metabolism. <i>Clin Pharmacokinet.</i> 2005;44(4):349-366.
5.4.27	Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, et al. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. <i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 1994;270(1):414-423.
5.4.28	Smorenburg CH, ten Tije AJ, Verweij J, et al. Altered clearance of unbound paclitaxel in elderly patients with metastatic breast cancer. <i>Eur J Cancer.</i> 2003;39(2):196-202.
5.4.29	Sparreboom A, Huizing MT, Boesen JJ, Nooijen WJ, van Tellingen O, Beijnen JH. Isolation, purification, and biological activity of mono- and dihydroxylated paclitaxel metabolites from human feces. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 1995;36(4):299-304.

5.4.30	Sparreboom A, van Zuylen L, Brouwer E, et al. Cremophor EL-mediated alteration of paclitaxel distribution in human blood: clinical pharmacokinetic implications. <i>Cancer Res.</i> 1999;59(7):1454-1457.
5.4.31	Taniguchi R, Kumai T, Matsumoto N, et al. Utilization of human liver microsomes to explain individual differences in paclitaxel metabolism by CYP2C8 and CYP3A4. <i>J Pharmacol Sci.</i> 2005;97(1):83-90.
5.4.32	Vaclavikova R, Horsky S, Simek P, Gut I. Paclitaxel metabolism in rat and human liver microsomes is inhibited by phenolic antioxidants. <i>Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.</i> 2003;368(3):200-209.
5.4.33	van Tellingen O, Huizing MT, Panday VR, Schellens JH, Nooijen WJ, Beijnen JH. Cremophor EL causes (pseudo-) non-linear pharmacokinetics of paclitaxel in patients. <i>Br J Cancer.</i> 1999;81(2):330-335.
5.4.34	van Zuylen L, Karlsson MO, Verweij J, et al. Pharmacokinetic modeling of paclitaxel encapsulation in Cremophor EL micelles. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 2001;47(4):309-318.
5.4.35	Walle T, Walle UK, Kumar GN, Bhalla KN. Taxol metabolism and disposition in cancer patients. <i>Drug Metab Dispos.</i> 1995;23(4):506-512.
5.4.36	Wiernik PH, Schwartz EL, Strauman JJ, Dutcher JP, Lipton RB, Paietta E. Phase I clinical and pharmacokinetic study of taxol. <i>Cancer Res.</i> 1987;47(9):2486-2493.
5.4.37	Alexandre J, Bleuzen P, Bonnetterre J, Sutherland W, Misset JL, Guastalla JP, et al. Factors predicting for efficacy and safety of docetaxel in a compassionate-use cohort of 825 heavily pretreated advanced breast cancer patients. <i>J Clin Oncol.</i> 2000;18:562-573.
5.4.38	Ando M, Watanabe T, Nagata K, Narabayashi M, Adachi I, Katsumata N. Efficacy of docetaxel 60 mg/m ² in patients with metastatic breast cancer according to the status of anthracycline resistance. <i>J Clin Oncol.</i> 2001;19:336-342.
5.4.39	Bernard-Marty C, Cardoso F, Piccart MJ. Facts and controversies in systematic treatment of metastatic breast cancer. <i>Oncologist.</i> 2004;9:617-632.
5.4.40	Brouwer E, Verweij J, De Bruijn P, et al. Measurement of fraction unbound paclitaxel in human plasma. <i>Drug Metab Dispos.</i> 2000;28:1141-1145.
5.4.41	Costabile RA, Spevak M. Cancer and male infertility. <i>Oncology.</i> 1998;12:557-568.
5.4.42	du Bois A, Kommos FG, Pfisterer J, Luck HJ, Meerpohl HG. Paclitaxel-induced "recall" soft tissue ulcerations occurring at the site of previous subcutaneous administration of paclitaxel in low doses. <i>Gynecol Oncol.</i> 1996;60:94-96.
5.4.43	Dye D, Watkins J. Suspected anaphylactic reaction to Cremophor EL. <i>Br Med J.</i> 1980;280:1353.
5.4.44	Fidias P, Suppko JG, Martins R, et al. A phase II study of weekly paclitaxel in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Clin Cancer Res.</i> 2001;7:3942-3949.
5.4.45	Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, et al. Chemotherapy with epirubicin and paclitaxel for breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. <i>Anticancer Res.</i> 2003;23:5225-5229.
5.4.46	Gales BJ, Erstad BL. Adverse reactions to human serum albumin. <i>Ann Pharmacother.</i> 1993;27:87-94.
5.4.47	Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, Sparreboom A. Cremophor EL: The drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. <i>Eur J Cancer.</i> 2001;37:1590-1598.
5.4.48	Gianni L, Kearns CM, Giani A, et al. Nonlinear Pharmacokinetics and Metabolism of Paclitaxel and Its Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationships in Humans. <i>J Clin Oncol.</i> 1995;13:180-190.
5.4.49	Gonzalez-Angulo AM, Walters RS, Carpenter RJ Jr, et al. Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. <i>Clin Breast Cancer.</i> 2004;5:317-319.
5.4.50	Gralow JR. Optimizing the treatment of metastatic breast cancer. <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2005;89 (Suppl 1):S9-S15.
5.4.51	Hayes FA, Abromowitch M, Green AA. Allergic reactions to teniposide in patients with neuroblastoma and lymphoid malignancies. <i>Cancer Treat Rep.</i> 1985;69:439-441.
5.4.52	Huizing MT, Vermorken JB, Rosing H, et al. Pharmacokinetics of paclitaxel and three major metabolites in patients with advanced breast carcinoma refractory to anthracycline therapy treated with a 3-hour paclitaxel infusion: A European Cancer Centre (ECC) trial. <i>Ann Oncol.</i> 1995;6:699-704.
5.4.53	Lipton RB, Apfel SC, Dutcher JP, et al. Taxol produces a predominantly sensory neuropathy. <i>Neurology.</i> 1989;39:368-373.
5.4.54	Margolis RL, Wilson L. Opposite end assembly and disassembly of microtubules at steady state in vitro. <i>Cell.</i> 1978;13:1-8.
5.4.55	Meehan JL, Sporn JR. Case report of Taxol administration via central vein producing a recall reaction at a site of prior Taxol extravasation. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 1994;86:1250-1251.
5.4.56	Mendez LE, Mueller A, Salom E, Gonzalez-Quintero VH. Paclitaxel and carboplatin chemotherapy administered during pregnancy for advanced epithelial ovarian cancer. <i>Obstet Gynecol.</i> 2003;102:1200-1202.
5.4.57	Michaud LB. Methods for preventing reactions secondary to Cremophor EL. <i>Ann Pharmacother.</i> 1997;31:1402-1404.
5.4.58	Monsarrat B, Alvinerie P, Wright M, et al. Hepatic metabolism and biliary excretion of Taxol in rats and humans. <i>J Natl Cancer Inst Monographs.</i> 1993;15:39-46.
5.4.59	Nabholtz JM, Gelmon K, Bontenbal M, Spielmann M, Catimel G, Conte P, et al. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. <i>J Clin Oncol.</i>

	1996;14:1858-1867.
5.4.60	Nabholtz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, Melnychuk D, Deschênes L, Douma J, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. J Clin Oncol. 1999;17:1413-1424.
5.4.61	Nakamura Y, Sekine I, Furuse K, Saijo N. Retrospective comparison of toxicity and efficacy in Phase II trials of 3-h infusions of paclitaxel for patients 70 years of age or older and patients under 70 years of age. Cancer Chemother Pharmacol. 2000;46:114-118.
5.4.62	Nannan-Panday V, Huizing MT, Willemse PHB, et al. Hepatic metabolism of paclitaxel and its impact in patients with altered hepatic function. Semin Oncol. 1997;24(S11):34-38.
5.4.63	Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. Eur J Cancer. 2001;37:S4-S66.
5.4.64	Postma TJ, Vermorken JB, Liefting AJ, Pinedo HM, Heimans JJ. Paclitaxel-induced neuropathy. Ann Oncol. 1995;6:489-494.
5.4.65	Rahman A, Korzekwa KR, Grogan J, et al. Selective biotransformation of Taxol to 6 α -hydroxytaxol by human cytochrome P450 2C8. Cancer Res. 1994;54:5543-5546.
5.4.66	Ravdin PM, Burris III HA, Cook G, Eisenberg P, Kane M, Bierman WA, et al. Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. J Clin Oncol. 1995;13:2879-2885.
5.4.67	Reckzeh B, Merte H, Pfluger KH, Pfab R, Wolf M, Havemann K. Severe lymphocytopenia and interstitial pneumonia in patients treated with paclitaxel and simultaneous radiotherapy for non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 1996;14:1071-1076.
5.4.68	Rowinsky EK, Chaudhry V, Cornblath DR, Donehower RC. Neurotoxicity of Taxol. Monogr Natl Cancer Inst. 1993;15:107-115.
5.4.69	Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbusk SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol®). Semin Oncol. 1993;20(Suppl 3):1.
5.4.70	Schiff PB, Horwitz SB. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. Proc Natl Acad Sci USA. 1980;77:1561.
5.4.71	Shapiro J, Richardson GE. Paclitaxel-induced "recall" soft tissue injury occurring at the site of previous extravasation with subsequent intravenous treatment in a different limb. J Clin Oncol. 1994;12:2237-2238.
5.4.72	Smorenborg CH, ten Tije AJ, Verweij J, et al. Altered clearance of unbound paclitaxel in elderly patients with metastatic breast cancer. Eur J Cancer. 2003;39:196-202.
5.4.73	Sood AK, Shahin MS, Sorosky JJ. Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy. Gynecol Oncol. 2001;83:599-600.
5.4.74	Sparano JA. Taxanes for breast cancer: An evidence-based review of randomized phase II and phase III trials. Clin Breast Cancer. 2000;1:32-40.
5.4.75	Valero V, Holmes FA, Walters RS, Theriault RL, Esparza L, Fraschini G, et al. Phase II trial of docetaxel: A new, highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 1995;13:2886-2894.
5.4.76	Van Tellingen O, Huizing MT, Nannan Panday VR, Schellens JHM, Nooljen WJ, Beijnen JH. Cremophor EL causes (pseudo-) non-linear pharmacokinetics of paclitaxel in Patients. Br J Cancer. 1999;81:330-335.
5.4.77	Van Zuylen L, Gianni L, Verweij, et al. Interrelationships of paclitaxel disposition, infusion duration and Cremophor EL kinetics in cancer patients. Anticancer Drugs. 2000;11:331-337.
5.4.78	Venook AP, Egorin MJ, Rosner GL, et al. Phase I and pharmacokinetic trial of paclitaxel in patients with hepatic dysfunction: Cancer and leukemia group B9264. J Clin Oncol. 1998;16:1811-1819.
5.4.79	Volcheck GW, Van Dellen RG. Anaphylaxis to intravenous cyclosporine and tolerance to oral cyclosporine: Case report and review. Ann Allergy Asthma Immunol. 1998;80:159-163.
5.4.80	Wakai K, Suzuki S, Ohno Y, Kawamura T, Tamakoshi A, Aoki R. Epidemiology of breast cancer in Japan. Int J Epidemiol. 1995;24:285-291.
5.4.81	Walle T, Walle UK, Kumar GN, Bhalla KN. Taxol: Metabolism And Disposition In Cancer Patients. Drug Metab Dispos. 1995;23:506-512.
5.4.82	Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, et al. Hypersensitivity reactions from Taxol. J Clin Oncol. 1990;8:1263-1268.
5.4.83	Winer E, Berry D, Duggan D, et al. Failure of Higher-Dose Paclitaxel to Improve Outcome in Patients With Metastatic Breast Cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9342. J Clin Oncol. 2004;22:2061-2068.
5.4.84	Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AMY, West DW, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. J Natl Cancer Inst. 1993;85:1819-1827.
5.4.85	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構との対面助言記録 平成 年 月 日実施 (受付日・番号: 平成 年 月 日・#P)
5.4.86	Meeting Minutes with FDA (American BioScience 社) 20 年 月 日実施
5.4.87	Meeting Minutes with FDA (American BioScience 社) 20 年 月 日実施