

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

パクリタキセル注射剤（アルブミン懸濁型）

**アブラキサン**® 点滴静注用 100mg  
**Abraxane**® I.V. Infusion

剤形	注射剤
製剤の規制区分	特定生物由来製品、毒薬 処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中にパクリタキセル 100mg を含有する。
一般名	和名：パクリタキセル（JAN） 洋名：Paclitaxel（JAN, INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2010年7月23日 薬価基準収載年月日：2010年9月17日 販売開始年月日：2010年9月24日
製造販売 （輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：大鵬薬品工業株式会社 提携先：アブラキシス・バイオサイエンス社
医薬情報担当者 の連絡先	
問い合わせ窓口	大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課 TEL：0120-20-4527 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.taiho.co.jp/">https://www.taiho.co.jp/</a>

本IFは2025年6月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬

剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD Aの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。



# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 2
3. 製品の製剤学的特性…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 3
6. RMP の概要…………… 3

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 4
2. 一般名…………… 4
3. 構造式又は示性式…………… 4
4. 分子式及び分子量…………… 4
5. 化学名(命名法)又は本質…………… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 4

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 5

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 6
4. 力 価…………… 6
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 6
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 7
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 8
9. 溶出性…………… 8
10. 容器・包装…………… 8
11. 別途提供される資材類…………… 9
12. その他…………… 9

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 10

3. 用法及び用量…………… 11
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 13
5. 臨床成績…………… 16

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物  
又は化合物群…………… 77
2. 薬理作用…………… 77

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 84
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 89
3. 母集団(ポピュレーション)解析…………… 89
4. 吸 収…………… 89
5. 分 布…………… 90
6. 代 謝…………… 93
7. 排 泄…………… 94
8. トランスポーターに関する情報…………… 94
9. 透析等による除去率…………… 94
10. 特定の背景を有する患者…………… 94
11. その他…………… 95

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 冒頭部の注意事項…………… 96
1. 警告内容とその理由…………… 96
  2. 禁忌内容とその理由…………… 98
  3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 98
  4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 98
  5. 重要な基本的注意とその理由…………… 99
  6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 104
  7. 相互作用…………… 106
  8. 副作用…………… 107
  9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 162
  10. 過量投与…………… 162
  11. 適用上の注意…………… 162
  12. その他の注意…………… 164

## **IX. 非臨床試験に関する項目**

1. 薬理試験…………… 165
2. 毒性試験…………… 166

## **X. 管理的事項に関する項目**

1. 規制区分…………… 167
2. 有効期間…………… 167
3. 包装状態での貯法…………… 167
4. 取扱い上の注意…………… 167
5. 患者向け資材…………… 167
6. 同一成分・同効薬…………… 167
7. 国際誕生年月日…………… 167
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、  
薬価基準収載年月日、販売開始年月日…………… 167
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更  
追加等の年月日及びその内容…………… 168
10. 再審査結果、再評価結果  
公表年月日及びその内容…………… 169

11. 再審査期間…………… 169
12. 投薬期間制限に関する情報…………… 169
13. 各種コード…………… 169
14. 保険給付上の注意…………… 169

## **XI. 文献**

1. 引用文献…………… 170
2. その他の参考文献…………… 172

## **XII. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況…………… 173
2. 海外における臨床支援情報…………… 175

## **XIII. 備考**

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに  
あたっての参考情報…………… 178
2. その他の関連資料…………… 178

## 略語表

略語	略語内容
AJCC	American Joint Committee on Cancer : 米国癌合同委員会
ALK	anaplastic lymphoma kinase : 未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	activated partial thromboplastin time : 活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	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 blood/plasma concentration-time curve up to time : 0 から最終測定点までの血液又は血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-t</sub>	area under the blood/plasma concentration-time curve up to infinity : 0 から無限大時間までの血液又は血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>inf</sub>	area under the plasma concentration-time curve up to infinity : 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen : 尿素窒素
CIN	cervical intraepithelial neoplasia : 子宮頸部上皮内腫瘍
CIS	carcinoma in situ : 子宮頸部上皮内癌
CL	clearance : 全身クリアランス
C <sub>max</sub>	maximal blood/plasma concentration : 最高血液又は血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel : コクラン-マンテル-ヘンツェル
CNS	central nervous system : 中枢神経系
CPS	combined positive score : PD-L1 を発現した細胞数 (腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球) を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値
CR	complete response : 完全奏効
CRP	C-reactive protein : C 反応性蛋白
CT	computed tomography : コンピューター断層撮影
CTCAE	common terminology criteria for adverse events : 有害事象共通用語規準
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 : 細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
CYP	cytochrome P450 : チトクローム P450
DCR	disease control rate : 病勢コントロール率
DEHP	di(2-ethylhexyl) phthalate : フタル酸ジ- (2-エチルヘキシル)
DIC	disseminated Intravascular coagulation : 播種性血管内凝固症候群
DLT	dose limiting toxicity : 用量制限毒性
DoR	duration of response : 奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group : 米国東海岸がん臨床試験グループ
EGFR	epidermal growth factor receptor : 上皮増殖因子レセプター
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer : 欧州癌研究機関
EORTC QLQ-BR23	The EORTC Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire : EORTC QLQ (乳癌用)
EORTC QLQ-C30	EORTC quality of life questionnaire C30 : EORTC による 30 の項目からなる質問票
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension questionnaire : 健康関連 QOL を測定するために開発された包括的な評価尺度
ER	estrogen receptor : エストロゲン受容体
FFPE	formalin fixed paraffin embedded : ホルマリン固定パラフィン包埋
FAS	full analysis set : 最大の解析対象集団

略語	略語内容
FDA	Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局
FDP	fibrin degradation product : フィブリン・フィブリノゲン分解産物
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor : 顆粒球コロニー刺激因子
GHS/HRQoL	Global Health Status/ Health Related Quality of Life : 全般的健康状態/健康関連 QOL
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase : グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	glutamic pyruvic transaminase : グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
$\gamma$ -GTP	$\gamma$ -glutamyl transpeptidase : ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ
HBs	hepatitis B surface : B型肝炎ウイルス表面
HBV	hepatitis B virus : B型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus : C型肝炎ウイルス
HER2	human epidermal growth factor receptor type2 : ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
HIV	human immunodeficiency virus : ヒト免疫不全ウイルス
HMVEC-L	human lung microvascular endothelial cells : ヒト肺微小血管内皮細胞
HR	hazard ratio : ハザード比
HUVEC	human umbilical vein endothelial cell : ヒト臍帯静脈内皮細胞
IC	tumor-infiltrating immune cells : 腫瘍浸潤免疫細胞
ICI	immune checkpoint inhibitor : 免疫チェックポイント阻害剤
ITT	intention-to-treat : 無作為化されたすべての患者
JCOG	Japan Clinical Oncology Group : 日本臨床腫瘍研究グループ
JSCO	Japan Society of Clinical Oncology : 日本癌治療学会
lx	lux : 国際単位系 (SI) における照度の単位
MDS	myelodysplastic syndromes : 骨髄異形成症候群
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities : ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging : 核磁気共鳴画像法
MTD	maximum tolerated dose : 最大耐量
NAT	nucleic acid amplification test : 核酸増幅検査
NCI	National Cancer Institute : 米国国立がん研究所
NCr-nu	noncoding nude mouse : ノンコーディングヌードマウス
NE	not evaluable : 評価不能
NSCLC	non-small cell lung cancer : 非小細胞肺癌
NYHA	New York Heart Association : ニューヨーク心臓病協会
ORR	overall response rate : 全奏効率
OS	overall survival : 全生存期間
PaO <sub>2</sub>	partial pressure of arterial oxygen : 動脈血酸素分圧
PD	progressive disease : 進行
PD-1	programmed cell death 1 : プログラム細胞死 1
PD-L1	programmed cell death ligand 1 : プログラム細胞死リガンド 1
PFS	progression-free survival : 無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics : 薬物動態学
PR	partial response : 部分奏効
PR	progesterone receptor : プロゲステロン受容体

略語	略語内容
PRO	patient-reported outcome : 患者報告アウトカム
PS	performance status : 一般状態
PTX	paclitaxel : パクリタキセル
RD	recommended dose : 推奨用量
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors : 固形癌の治療効果判定規準
RH	relative humidity : 相対湿度
SD	stable disease : 安定
SpO <sub>2</sub>	oxygen saturation of peripheral artery : 経皮的動脈血酸素飽和度
T <sub>1/2</sub>	half life of elimination : 消失半減期
TC	tumor cells : 腫瘍細胞
TEN	Toxic Epidermal Necrolysis : 中毒性表皮壊死融解症
TKI	tyrosine kinase inhibitor : チロシンキナーゼ阻害剤
TNBC	triple negative breast cancer : トリプルネガティブ乳癌
TNM	tumor、node、metastasis : 腫瘍、リンパ節、転移
TTD	time to deterioration : 悪化までの期間
TTF	time to treatment failure : 治療成功期間
TTP	time to progression : 無増悪期間
ULN	upper limit of normal : 基準値上限
USP	United States Pharmacopeia : 米国薬局方
vCJD	variant Creutzfeldt-Jacob disease : 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病
Vdss	volume of distribution at steady-state : 定常状態における分布容積
VEGF	vascular endothelial growth factor : 血管内皮細胞増殖因子
VEGFR	VEGF Receptor : 血管内皮細胞増殖因子受容体
Vz	volume of distribution : みかけの分布容積
WHO	World Health Organization : 世界保健機関



# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

アブラキサン®点滴静注用 100mg(以下、本剤)は、人血清アルブミンにパクリタキセルを結合させナノ粒子化したパクリタキセル製剤である。

本剤の有効成分であるパクリタキセルは、微小管蛋白重合を促進し脱重合を防ぐことで抗腫瘍効果を発揮するタキサン系薬剤である。

本剤は水に極めて難溶性のパクリタキセルを人血清アルブミンに結合させ、凍結乾燥製剤化を実現したことにより、従来のパクリタキセル製剤の溶媒(ポリオキシエチレンヒマシ油及び無水エタノール)を使用せず、生理食塩液で懸濁し投与することが可能となった。その結果、過敏症予防のためのステロイド剤や抗ヒスタミン剤の前投薬が必須ではなくなり、点滴時間の短縮、アルコール過敏症患者への投与が可能になる等の利便性も確認された。

本剤は米国において 2005 年に乳癌、2012 年には非小細胞肺癌、2013 年には膀胱癌<sup>※1</sup>の承認を取得した。世界での承認国数は 2025 年 6 月時点で乳癌は 71 カ国、非小細胞肺癌は 66 カ国、膀胱癌は 71 カ国である。

本邦においては、固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験及び乳癌患者を対象とした海外第 III 相試験の結果に基づき、2010 年 7 月に乳癌の承認を取得した。続いて、2013 年 2 月には 2007 年より実施された国際共同第 III 相試験の結果に基づいて非小細胞肺癌の効能又は効果の追加承認を、2008 年より実施された国内第 II 相試験(単独投与)の結果に基づいて胃癌の効能又は効果の追加承認を、それぞれ取得した。

また、2014 年 12 月には 2009 年より実施された海外第 III 相試験及び 2012 年より実施された国内第 I/II 相試験の結果に基づいて優先審査を受け、治癒切除不能な膀胱癌の効能又は効果の追加承認を取得した。

そして 2017 年 8 月、2013 年より実施された国内第 III 相試験の結果に基づき、胃癌に対する毎週投与法の追加承認を取得し、2018 年 11 月、2016 年より実施された国内第 II 相試験(本剤とラムシルマブとの併用投与)の結果に基づいて胃癌に対する本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する使用上の注意<sup>※2</sup>が改訂された。

2019 年 9 月には、2016 年より中外製薬株式会社にて実施された国際共同第 III 相試験(本剤とアテゾリズマブ(遺伝子組換え)(以下、アテゾリズマブ)との併用投与)の結果に基づき、乳癌に対するアテゾリズマブとの併用における毎週投与法の追加承認を取得し、さらに 2021 年 8 月には、2016 年より MSD 株式会社にて実施された国際共同第 III 相試験(本剤とペムブロリズマブ(遺伝子組換え)(以下、ペムブロリズマブ)との併用投与)の結果に基づき、乳癌(E 法:毎週投与法)において用法及び用量の一部変更承認(アブラキサン/他の抗悪性腫瘍剤併用投与)を取得した。

また、934 例の使用成績調査及び 175 例の特定使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2018 年 12 月薬事法第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

なお、本剤の使用に関しては電子添文も参照すること。

※1 本邦における効能又は効果は〈乳癌〉〈胃癌〉〈非小細胞肺癌〉〈治癒切除不能な膀胱癌〉です。

※2 現在の呼称は「注意事項等情報」です。

# I. 概要に関する項目

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 有効性については、転移性乳癌では奏効率 24%、進行非小細胞肺癌では同 33%であった。進行・再発胃癌ではアブラキサン 3 週ごと投与群の全生存期間中央値は 10.3 ヶ月、アブラキサン毎週投与群 11.1 ヶ月、前治療のない転移性膵癌では同 8.5 ヶ月であった。化学療法歴のないホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌では PD-L1 陽性集団におけるアブラキサンとアテゾリズマブの併用投与群の無増悪生存期間中央値は 7.5 ヶ月、アブラキサンとプラセボの併用投与群 5.0 ヶ月であった(p30～75 参照)。
- (2) 重大な副作用として、白血球減少などの骨髄抑制、感染症、末梢神経障害、麻痺、脳神経麻痺、ショック、アナフィラキシー、間質性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群、心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、脳卒中、肺塞栓、肺水腫、血栓性静脈炎、難聴、耳鳴、消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍、重篤な腸炎、腸管閉塞、腸管麻痺、肝機能障害、黄疸、膵炎、急性腎障害、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、播種性血管内凝固症候群 (DIC) があらわれることがある (p107～118 参照)。

## 3. 製品の製剤学的特性

- (1) パクリタキセルを人血清アルブミンに結合させた直径 130nm のパクリタキセル製剤で用時、生理食塩液で懸濁して用いる凍結乾燥注射剤である (p6 参照)。
- (2) アルコールを使用しない(p1 参照)。  
ポリオキシエチレンヒマシ油及びエタノール等の溶媒を使用しない製剤である。
- (3) ステロイド剤や抗ヒスタミン剤の前投薬が必須ではない(p1 参照)。
- (4) 点滴静注時間は 30 分である (p11 参照)。
- (5) 可塑剤として DEHP\*を含有する点滴セットの使用が可能である。

\*DEHP [フタル酸ジ (-2-エチルヘキシル)] : ポリ塩化ビニル (PVC) 製の輸液セットや血液バッグ等の柔軟性保持のための可塑剤。DEHP は非臨床試験 (げっ歯類) において精巢毒性、生殖発生毒性が確認されている。この可塑剤は使用する薬剤に依存して DEHP が溶出することから、特に脂溶性の高い薬剤を使用する場合には、代替品へ切り替える旨の通知が発出されている。平成 14 年 10 月 17 日付、医薬安発第 1017002 号「ポリ塩化ビニル製の医療用具から溶出する可塑剤 (DEHP) について」

## 4. 適正使用に関して 周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2025 年 6 月時点)

5. 承認条件及び流通・  
使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

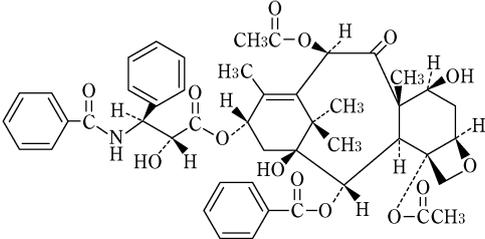
(2) 流通・使用上の制  
限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	アブラキサン点滴静注用 100mg
(2) 洋名	Abraxane I.V. Infusion 100mg
(3) 名称の由来	[albumin]と[Taxane]からアブラキサン[Abraxane]と名付けられた。
2. 一般名	
(1) 和名(命名法)	パクリタキセル(JAN)
(2) 洋名(命名法)	Paclitaxel(JAN, INN)
(3) ステム	タキサン系(taxanes)抗悪性腫瘍薬：-taxel
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式：C <sub>47</sub> H <sub>51</sub> NO <sub>14</sub> 分子量：853.91(原子量表 2004 年版基準)
5. 化学名(命名法)又は本質	(-)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>S</i> )-4,10-Diacetoxy-2-benzoyloxy-5,20-epoxy-1,7-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate (IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	ABI-007

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	本品は白色の粉末である。
(2) 溶解性	メタノール、エタノール、クロロホルム、酢酸エチル及びジメチルスルホキシドにやや溶けやすい。 水に対する溶解度は 0.5mg/mL 未満。
(3) 吸湿性	該当資料なし
(4) 融点(分解点)、 沸点、凝固点	融点：224.5～225.8℃
(5) 酸塩基解離定数	該当しない
(6) 分配係数	該当しない
(7) その他の主な示性値	旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-49.0° ～ -55.0° (10mg/mL メタノール溶液、層長 100mm)
2. 有効成分の各種条件 下における安定性	該当資料なし
3. 有効成分の確認試験 法、定量法	確認試験法 (1) 赤外吸収スペクトル測定法による確認 (2) 液体クロマトグラフィーによる確認 定量法 液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

- (1) 剤形の区別 用時懸濁して用いる凍結乾燥注射剤である。
- (2) 製剤の外観及び性状 白色ないし黄色の凍結乾燥注射剤
- (3) 識別コード 該当しない
- (4) 製剤の物性  
 pH<sup>注)</sup>： 6.0～7.5  
 浸透圧比<sup>注)</sup>：約 1.0(生理食塩液に対する比)  
 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)本剤を生理食塩液 20mL にて調製したとき。
- (5) その他 該当しない

### 2. 製剤の組成

- (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	アブラキサシ点滴静注用 100mg
有効成分	1 バイアル中 パクリタキセル 100mg
添加剤	1 バイアル中 人血清アルブミン 800mg

採血国等に関しては「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項を参照のこと。

- (2) 電解質等の濃度 該当資料なし
- (3) 熱量 該当しない
3. 添付溶解液の組成及び容量 該当しない
4. 力価 該当しない
5. 混入する可能性のある夾雑物

分解物：7-エピパクリタキセル、セファロマンニン

6. 製剤の各種条件下における安定性

製剤の安定性試験結果

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	50mL 無色ガラスバイアル/倒立+紙箱#	36 ヶ月	規格内
加速試験	40℃	75%RH	暗所	50mL 無色ガラスバイアル/倒立+紙箱#	6 ヶ月	規格内
苛酷試験	25℃	60%RH	曝光*	50mL 無色ガラスバイアル/倒立	≧120 万 lx・hr ≧200W・h/m <sup>2</sup>	類縁物質の総量は約5%に増加した。
	25℃	60%RH	曝光*	50mL 無色ガラスバイアル/倒立+紙箱#	≧120 万 lx・hr ≧200W・h/m <sup>2</sup>	規格内

測定項目：性状、エンドトキシン、無菌性、類縁物質、含量

\*：白色蛍光ランプと近紫外蛍光ランプ照射による

#：個装箱

7. 調製法及び溶解後の安定性

<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) 1 バイアル当たり生理食塩液 20mL をバイアルの内壁伝いに、直接、内容物にかけないように泡立ちに注意しながらゆっくりと注入する。(この操作は、泡立ちの発生を最小限にするため重要である。)
- 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たら、均一な白色ないし黄色の懸濁液になるまで、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て混和する。(泡立ちに注意する。)
- 5) 調製した懸濁液は必要量をバイアルから抜き取り、事前に用意した空の点滴バッグ等にゆっくりと注入する。

注意：懸濁液を生理食塩液に入れて希釈しないこと。

本剤の調製に関しては「VIII. 11. 適用上の注意」の項を参照のこと。

溶解後の安定性は以下のとおりである。

#### IV. 製剤に関する項目

##### 7. 調製法及び溶解後の安定性 (つづき)

##### 溶解後の安定性試験結果(生理食塩液により懸濁液とする)

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
安定性試験	5℃	—	暗所	無色ガラスバイアル (20mL/50mLバイアル) <sup>※1</sup> /倒立+紙箱 <sup>#</sup>	24 時間	規格内
	25℃	60%RH	暗所	無色ガラスバイアル (20mL/50mLバイアル) <sup>※1</sup> /倒立+紙箱 <sup>#</sup>	24 時間	
	5℃	—	暗所	点滴静注バッグ (100mL/250mLバッグ) <sup>※2</sup> /横置き	24 時間	
	25℃	60%RH	暗所	点滴静注バッグ (100mL/250mLバッグ) <sup>※2</sup> /横置き	24 時間	
光安定性試験	25℃	60%RH	100 ft candles <sup>**</sup>	無色ガラスバイアル (20mL/50mLバイアル) <sup>※1</sup>	24 時間	規格内
	室温	—	100 ft candles <sup>**</sup>	点滴静注バッグ (80mL/250mLバッグ) <sup>※3</sup>	12 時間	

測定項目：性状、pH、粒子径、浸透圧、類縁物質、含量

\*\*：1 ft candle(フィートカンデラ)=約 10 lx

#：個装箱

※1：生理食塩液 20mL で 1 バイアルを懸濁し、そのまま保存。

※2：生理食塩液 100mL で 5 バイアルを懸濁し(1 バイアル当たり生理食塩液 20mL で懸濁する)250mL 空バッグに保存。

※3：生理食塩液 80mL で 4 バイアルを懸濁し(1 バイアル当たり生理食塩液 20mL で懸濁する)250mL 空バッグに保存。

##### 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

##### 9. 溶出性

該当しない

##### 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル	ゴム栓	キャップ
USP タイプ I ガラス	塩素化ブチルゴム	アルミ

11. 別途提供される  
資材類

該当しない

12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

- 乳癌
- 胃癌
- 非小細胞肺癌
- 治癒切除不能な膵癌

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### <効能共通>

5.1 本剤の手術の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。

##### <治癒切除不能な膵癌>

5.2 患者の病期、全身状態等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.8 参照]

#### (解説)

本剤は術前・術後補助化学療法における臨床試験を実施していないため、その有効性及び安全性は確立していない。また、治癒切除不能な膵癌においては、患者の病期、全身状態等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

乳癌には A 法又は E 法を、胃癌には A 法又は D 法を、非小細胞肺癌には B 法を、治癒切除不能な膵癌には C 法を使用する。

A 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 260mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 20 日間休薬する。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。

B 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、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。

C 法：ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 125mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、4 週目は休薬する。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。

D 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、4 週目は休薬する。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。

E 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、4 週目は休薬する。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。

本剤は通常、本剤 100mg を生理食塩液 20mL に用時懸濁し、30 分かけて点滴静注する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

A 法：本剤は乳癌の海外第Ⅲ相試験の結果に基づいて、200mg/m<sup>2</sup> を開始用量として 260mg/m<sup>2</sup>、300mg/m<sup>2</sup> の 3 用量で 3 週ごと 30 分点滴静注投与方法による国内第Ⅰ相試験を実施した。しかし、全ての用量において用量制限毒性 (Dose Limiting Toxicity : DLT) が発現せず、最大耐量 (Maximum Tolerated Dose : MTD) の決定には至らなかった。更に、海外の推奨用量 (Recommended Dose : RD) の 260mg/m<sup>2</sup> において追加検討を行ったが、DLT が発現せず、RD は海外と同様の 260mg/m<sup>2</sup> に決定した。

また胃癌については、他のパクリタキセル製剤は胃癌患者に対する二次化学療法として汎用されており、本剤の国内第Ⅱ相試験で承認投与スケジュールと同様の 3 週ごと投与方法で他のパクリタキセル製剤と同程度の有効性が認められ、RD は 260mg/m<sup>2</sup> に決定した。

## V. 治療に関する項目

### (2) 用法及び用量の 設定経緯・根拠 (つづき)

B 法：非小細胞肺癌に対する本剤の臨床開発において、海外第 I/II 相試験では 1 週ごと投与法、海外第 II 相試験では 3 週ごと投与法がそれぞれ検討され、いずれの投与スケジュールでも一定の有効性及び忍容性が認められた。その後、海外第 II 相試験において、本剤 1 週ごと投与法及び 3 週ごと投与法に関して複数用量で有効性及び安全性が検討された結果、RD は 100mg/m<sup>2</sup> の 1 週ごと投与に決定した。

C 法：海外では、転移性膀胱癌を対象として、ゲムシタビン併用時の本剤の MTD、DLT 及び抗腫瘍活性を評価する第 I/II 相試験を実施した。ゲムシタビンは標準治療と同じ毎週投与法（週 1 回 1,000mg/m<sup>2</sup> 投与を 3 週連続繰り返し、その後 1 週休薬する 4 週コース投与法）とし、本剤を同スケジュールで併用する際の RD を検討した。本剤 100mg/m<sup>2</sup> コホートから組み入れを開始し、最大で本剤 150mg/m<sup>2</sup> コホートまでの投与が行われ、第 I 相部分で本剤 125mg/m<sup>2</sup> + ゲムシタビン 1,000mg/m<sup>2</sup> が MTD として決定した。その後、同様の投与方法で海外第 III 相試験、国内第 I/II 相試験を実施し、有効性、安全性が確認されたため、RD は 125mg/m<sup>2</sup> 週 1 回 3 週間連続投与 4 週目休薬に決定した。

D 法：フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学治療に不応となった胃癌患者を対象とした国内第 III 相試験において、本剤の毎週投与法（100mg/m<sup>2</sup> を 4 週を 1 コースとして、週 1 回 [1、8 及び 15 日目] 投与し、4 週目 [22 日目] を休薬）の有効性について、他のパクリタキセル製剤毎週投与法（80mg/m<sup>2</sup> を 4 週を 1 コースとして、週 1 回 [1、8 及び 15 日目] 投与し、4 週目 [22 日目] を休薬）に対する非劣性が検証され（片側  $p=0.0085^*$  検証的解析の  $p$  値）、安全性についても同程度であったことから、RD は 100mg/m<sup>2</sup> 週 1 回 3 週間連続投与 4 週目休薬に決定した。

\* 多変量 Cox 比例ハザードモデル

E 法：転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のトリプルネガティブ乳癌患者を対象として、アテゾリズマブ併用時の本剤の有効性及び安全性をプラセボと本剤の併用投与を対照に評価する国際共同第 III 相試験を実施した。28 日を 1 コースとして、各コースの 1 及び 15 日目にアテゾリズマブ 840mg 又はプラセボを点滴静脈内投与し、両群ともに 1、8、15 日目に本剤 100mg/m<sup>2</sup> を点滴静脈内投与で併用投与した結果、プラセボと本剤の併用投与に対しアテゾリズマブと本剤の併用投与の有用性が認められたため、乳癌に対して E 法が承認された。また、転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のトリプルネガティブ乳癌患者を対象として、ペムプロリズマブ併用時の本剤を含む化学療法の有効性及び安全性をプラセボと本剤を含む化学療法の併用投与を対照に評価する国際共同第 III 相試験を実施した。ペムプロリズマブは 200mg を 21 日間隔で静脈内投与、化学療法はアブラキサン 100mg/m<sup>2</sup> を 28 日サイクルの 1、8、15 日目に静脈内投与する、もしくは他のパクリタキセル製剤 90mg/m<sup>2</sup> を 28 日サイクルの 1、8、15 日目に静脈内投与

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠(つづき)

する、又はゲムシタビン1,000mg/m<sup>2</sup>とカルボプラチン (AUC=2) を21日サイクルの1、8日目に静脈内投与した結果、プラセボと本剤を含む化学療法の併用投与に対しペムブロリズマブと本剤を含む化学療法の併用投与の有用性が認められたため、乳癌に対する毎週投与法 (E法) において、用法及び用量の一部変更承認 (アブラキサン/他の抗悪性腫瘍剤併用投与) を取得した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

<効能共通>

7.1 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。

・ A法、B法又はE法

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/mm<sup>3</sup>未満又は血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>未満であれば、骨髓機能が回復するまで投与を延期すること。また、B法又はE法の同一コース内の投与にあたっては、投与前の臨床検査で好中球数が500/mm<sup>3</sup>未満又は血小板数が50,000/mm<sup>3</sup>未満であれば、骨髓機能が回復するまで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/mm<sup>3</sup>未満となった場合、血小板数が50,000/mm<sup>3</sup>未満となった場合、又は発熱性好中球減少症が発現した場合、更にB法又はE法では次コース投与開始が7日間以上延期となる好中球減少が発現した場合も次コース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すること。[1.2、8.5、8.6、9.1.1、11.1.1、11.1.3参照]

・ C法

<第1日目 (各コース開始時) >

好中球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で好中球数が1,500/mm<sup>3</sup>未満又は血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>未満であれば、骨髓機能が回復するまで投与を延期すること。

<第8及び15日目>

第 8 日 目		
投与前血液検査 (/mm <sup>3</sup> )		対応
①	好中球数 1,000 超 かつ 血小板数 75,000 以上	投与量変更なし
②	好中球数 500 以上 1,000 以下 又は 血小板数 50,000 以上 75,000 未満	1 段階減量
③	好中球数 500 未満 又は 血小板数 50,000 未満	休薬

## V. 治療に関する項目

### 4. 用法及び用量に関する注意 (つづき)

第 15 日目		
投与前血液検査 (/mm <sup>3</sup> )	第 8 日目での血液検査 の結果	対応
好中球数 1,000 超 かつ 血小板数 75,000 以上	①の場合	投与量変更なし
	②の場合	第 1 日目投与量に増量可
	③の場合	1 段階減量
好中球数 500 以上 1,000 以下 又は 血小板数 50,000 以上 75,000 未満	①の場合	投与量変更なし
	②の場合	第 8 日目投与量に同じ
	③の場合	1 段階減量
好中球数 500 未満 又は 血小板数 50,000 未満	①～③の場合	休薬

投与後、好中球数が7日間以上にわたって500/mm<sup>3</sup>未満となった場合、血小板数が50,000/mm<sup>3</sup>未満となった場合、又は発熱性好中球減少症が発現した場合には、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すること。[1.2、8.5、8.6、9.1.1、11.1.1、11.1.3参照]

#### ・D法

好中球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で好中球数が1,000/mm<sup>3</sup>未満又は血小板数が75,000/mm<sup>3</sup>未満であれば、骨髓機能が回復するまで投与を延期すること。

本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用の場合は、第1日目の投与前の臨床検査で好中球数が1,500/mm<sup>3</sup>未満又は血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>未満であれば、骨髓機能が回復するまで投与を延期すること。

投与後、好中球数が500/mm<sup>3</sup>未満となった場合、血小板数が25,000/mm<sup>3</sup>未満となった場合、又は発熱性好中球減少症が発現した場合には、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 2以下) するまで投与を延期し、次回の投与量を減量すること。[1.2、8.5、8.6、9.1.1、11.1.1、11.1.3参照]

#### ・減量の目安

減量段階	A法	B法又はE法	C法	D法
通常投与量	260mg/m <sup>2</sup>	100mg/m <sup>2</sup>	125mg/m <sup>2</sup>	100mg/m <sup>2</sup>
1段階減量	220mg/m <sup>2</sup>	75mg/m <sup>2</sup>	100mg/m <sup>2</sup>	80mg/m <sup>2</sup>
2段階減量	180mg/m <sup>2</sup>	50mg/m <sup>2</sup>	75mg/m <sup>2</sup>	60mg/m <sup>2</sup>

#### <非小細胞肺癌及び乳癌>

7.2 B法及びE法において、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。[17.1.5-17.1.7参照]

4. 用法及び用量に関する注意  
(つづき)

<胃癌>

- 7.3 D法において、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。[17.1.3参照]
- 7.4 本剤の用法及び用量は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。特に、A法の実施にあたっては、D法の実施についても検討すること。[17.1.1-17.1.3参照]

(解説)

- 7.1 骨髄抑制（好中球減少）は用量制限毒性であり、感染症を伴い、重篤化する可能性があるため、本剤投与後は頻回に臨床検査を実施し、好中球数及び血小板数の変動に十分留意すること。また、しびれ等の末梢神経障害の発現に注意すること。  
なお、異常が認められた場合には必要に応じ休薬、減量を行うこと。
- 7.2 非小細胞肺癌は、国際共同第Ⅲ相試験において、本剤とカルボプラチン併用投与について臨床的有用性をそれぞれ評価している。本剤とカルボプラチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用による非小細胞肺癌に対する安全性及び有効性は確立していない。乳癌は、国際共同第Ⅲ相試験において、本剤とアテゾリズマブ併用投与もしくは本剤とペムブロリズマブ併用投与について臨床的有用性をそれぞれ評価している。本剤とアテゾリズマブもしくはペムブロリズマブ以外の抗悪性腫瘍剤との併用による乳癌に対する安全性及び有効性は確立していない。非小細胞肺癌及び乳癌患者において、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤はそれぞれの「臨床成績」の項の内容を参照すること。
- 7.3 胃癌は、国内第Ⅱ相試験において、本剤とラムシルマブ併用投与について臨床的有用性を評価している。本剤とラムシルマブ以外の抗悪性腫瘍剤との併用による胃癌に対する安全性及び有効性は確立していない。胃癌患者において、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤はそれぞれの「臨床成績」の項の内容を参照すること。
- 7.4 胃癌は、国内第Ⅲ相試験において、A法（3週ごと投与）とD法（毎週投与）の有効性及び安全性をそれぞれ評価している。治療法については、「臨床成績」の項を参照して本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で選択すること。特に、A法の実施にあたっては、D法の実施についても検討すること。

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績<sup>1~31)</sup>

#### (1) 臨床データ パッケージ

#### 1) 乳癌<sup>1~10)</sup>

地域	試験相	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	投与量(mg/m <sup>2</sup> ) 投与症例数 ①本剤 ②他のPTX製剤*	投与法	概要
国内	I	J-0100 <sup>1)</sup>	固形癌	—	◎	◎	①200~300 (n=12)	3週ごと	日本人における薬物動態及び安全性(3週ごと投与法)
		J-0101		—	◎	◎	①80~125 (n=15)	毎週	日本人における薬物動態及び安全性(毎週投与法)
海外	I	CA008	固形癌	—	◎	◎	27例 ①260(n=14) ②175(n=13)	3週ごと	外国人における薬物動態及び安全性(他のPTX製剤との比較)
	I/II	DM97-123 <sup>2)</sup>	固形癌/乳癌	—	◎	◎	①135~375 (n=19)	3週ごと	外国人における薬物動態及び安全性
	II	CA002-0LD <sup>3)</sup>	転移性乳癌	◎	◎	—	①175(n=43)	3週ごと	外国人における有効性及び安全性
		CA002-0 <sup>4)</sup>	転移性乳癌	◎	◎	—	①300(n=63)	3週ごと	外国人における有効性及び安全性
		CA201	転移性乳癌	◎	◎	◎	210例 ①260(n=104) ②175(n=106)	3週ごと	外国人における非盲検無作為化比較試験(他のPTX製剤との比較)
III	CA012-0 <sup>5,6)</sup>	転移性乳癌	◎	◎	◎	454例 ①260(n=229) ②175(n=225)	3週ごと	外国人における非盲検無作為化比較試験(他のPTX製剤との比較)	
国際共同	III	IMpassion130 (WO29522) <sup>7,8)</sup>	転移・再発乳癌	◎	◎	◎	①100(アテゾリズマブ併用: n=451(日本人n=34)) ①100(n=451 (日本人n=31))	毎週	有効性、安全性及び薬物動態 (アテゾリズマブ併用投与とプラセボ併用投与の比較)
		KEYNOTE-355 <sup>9,10)</sup>	転移・再発乳癌	◎	◎	—	パート1 ①100(ペムプロリズマブ併用: n=35(日本人n=4)) パート2 ①100(ペムプロリズマブ併用: n=566(日本人n=61)) ①100(n=281 (日本人n=26))	毎週	有効性、安全性 (ペムプロリズマブ併用投与とプラセボ併用投与の比較)

\* : 添加物としてポリオキシエチレンヒマシ油及び無水エタノールを使用しているパクリタキセル製剤乳癌における本剤の承認された用法及び用量は、「A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回260mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を30分かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。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。E法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。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。」である。

◎ : 評価資料

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績<sup>1~31)</sup>

(1) 臨床データ  
パッケージ  
(つづき)

2) 胃癌<sup>11~16)</sup>

地域	試験相	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	投与量(mg/m <sup>2</sup> ) 投与症例数 ①本剤 ②他のPTX製剤*	投与方法	概要
国内	II	J-0202 <sup>11,12)</sup>	進行・再発胃癌 (二次治療)	◎	◎	—	①100 (n=42)	毎週	日本人における有効性及び安全性 (ラムシルマブ併用)
	II	J-0200 <sup>13,14)</sup>	進行・再発胃癌 (二次治療)	◎	◎	—	①260 (n=54)	3週ごと	日本人における有効性及び安全性
	III	J-0301 <sup>15,16)</sup>	進行・再発胃癌 (二次治療)	◎	◎	—	①260 (n=244) ②100 (n=241) ③80 (n=243)	①3週ごと ②毎週 ③毎週	日本人における有効性及び安全性

\*：添加物としてポリオキシエチレンヒマシ油及び無水エタノールを使用しているパクリタキセル製剤  
胃癌における本剤の承認された用法及び用量は、「A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回260mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。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。D法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。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。」である。

◎：評価資料

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績<sup>1~31)</sup>

(1) 臨床データ  
パッケージ<sup>1~31)</sup>  
(つづき)

### 3) 非小細胞肺癌<sup>17~26)</sup>

地域	試験相	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	投与量(mg/m <sup>2</sup> ) 投与症例数 ①本剤 ②他のPTX製剤*	投与法	概要
国内	I	J-0103	進行非小細胞肺癌	—	—	◎	①100 (n=12)	毎週	薬物動態 (カルボプラチン併用)
		J-0104 <sup>17)</sup>	進行非小細胞肺癌	◎	◎	—	①100 (n=6)	毎週	忍容性、安全性及び有効性 (カルボプラチン併用)
海外	I/II	CA015 <sup>18)</sup>	進行非小細胞肺癌	◎	◎	—	①100~175 (n=75)	毎週	忍容性、安全性及び有効性
		CA018 <sup>19)</sup>	進行非小細胞肺癌	◎	◎	—	①260 (n=43)	3週ごと	有効性、忍容性及び安全性
海外	II	CA028 <sup>20,21)</sup>	進行非小細胞肺癌	◎	◎	—	①225~340 (n=176)	3週ごと	有効性及び安全性 (カルボプラチン併用) における他のPTX製剤と の比較)
							①100~140 (n=75)	毎週	
国際共同	III	CA031 <sup>22,23)</sup>	進行非小細胞肺癌	◎	◎	—	①100 (n=514 (日本人 n=72)) ②200 (n=524 (日本人 n=75))	①毎週 ②3週ごと	有効性及び安全性 (カルボプラチン併用) における他のPTX製剤と の比較)
国内	III	J-AXEL <sup>24)</sup>	進行非小細胞肺癌	—	—	—	①100 (n=252) ①60 (n=251)	①毎週 ②3週ごと	有効性、安全性 (他のPTX製剤との比較)
海外	III	IMpower 130 <sup>25)</sup>	ステージIVの非扁平上皮非小細胞肺癌	—	—	—	①100 (アテゾリズマブ併用 n=451) ①100 (n=228)	毎週	有効性、安全性 (アテゾリズマブ/カルボプラチン併用投与とカルボプラチン併用投与の比較)
国際共同	III	KEYNOTE- 407 <sup>26)</sup>	ステージIVの扁平上皮非小細胞肺癌	◎	◎	—	①100 (ペムプロリズマブ併用 : n=278 (日本人 n=22)) ①100 (n=281 (日本人 n=28))	毎週	有効性、安全性 (アブラキサン又は他のパクリタキセル製剤/カルボプラチン/ペムプロリズマブ併用とアブラキサン又は他のパクリタキセル製剤/カルボプラチン/プラセボ併用の比較)

\* : 添加物としてポリオキシエチレンヒマシ油及び無水エタノールを使用しているパクリタキセル製剤  
非小細胞肺癌における本剤の承認された用法及び用量は、「B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、  
1日1回100mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を  
3週間連続し、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。」である。

◎ : 評価資料

5. 臨床成績<sup>1~31)</sup>

(1) 臨床データ  
パッケージ<sup>1~31)</sup>  
(つづき)

4) 治癒切除不能な膵癌<sup>27~31)</sup>

地域	試験相	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	投与量(mg/m <sup>2</sup> ) 投与症例数 ①本剤 ②ゲムシタピン	投与法 ①本剤 ②ゲムシタピン	概要
国内	I/II	J-0107 <sup>27~29)</sup>	転移性膵癌	◎	◎	◎	①125 ②1,000 (n=34)	①② 毎週投与 3回連続後、 1週休薬	日本人における有効性、安全性、忍容性及び薬物動態(ゲムシタピン併用)
海外	I/II	CA040 <sup>30)</sup>	転移性膵癌	◎	◎	-	①100~150 ②1,000 (n=67)	①② 毎週投与 3回連続後、 1週休薬	外国人における有効性、安全性、忍容性(ゲムシタピン併用)
	III	CA046 <sup>31)</sup>	転移性膵癌	◎	◎	-	①125 } (n=431) ②1,000 } ②1,000 (n=430)	①毎週投与 3回連続後、 1週休薬 ②毎週投与 7回連続後、 1週休薬し、 以降、毎週 投与3回連 続後、1週 休薬	外国人における有効性、安全性、忍容性(ゲムシタピン併用とゲムシタピン単独との比較)

治癒切除不能な膵癌における本剤の承認された用法及び用量は、「C法:ゲムシタピンとの併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回125mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。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。」である。

◎: 評価資料

(2) 臨床薬理

試験<sup>1, 2, 17, 18, 27~30)</sup>

1) 固形癌

① 第I相試験(DM97-123 試験、海外)<sup>2)</sup>

固形癌患者を対象にアブラキサン<sup>3)</sup>の3週ごとの投与法における最大耐量(MTD)を検討した。

初回投与量を135mg/m<sup>2</sup>に設定し、レベル移行は3+3ルール(1コホート3例)を用いて、次レベルの用量は25~50%の割合で増量し、発現した毒性がGrade 1以下であれば50%増量した。総投与症例数は19例で、18例が原病の悪化で、1例がGrade 3の末梢性感覚ニューロパチーにより中止に至った。検討された投与量は135~375mg/m<sup>2</sup>であり、MTDは300mg/m<sup>2</sup>、用量制限毒性(DLT)はGrade 3の角膜炎、霧視、末梢性感覚ニューロパチー、口内炎及びGrade 4の好中球減少症であった。前投薬を実施しなかったが、過敏症は認められなかった。

② 第I相試験(J-0100 試験、国内)<sup>1)</sup>

試験名	国内臨床第I相試験(3週ごと投与)						
対象	固形癌患者: 12例						
試験方法	<p>アブラキサンを1日1回、各レベルの投与量を30分かけて点滴静注し、20日間休薬した。これを1コースとして、個々の症例の中止基準に該当しない限り2コース以上投与を繰り返した。</p> <p>1コース: Day1 ~ Day21 2コース: Day22 ~ Day43</p> <table border="1"> <tr> <td>レベル1</td> <td>200mg/m<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td>レベル2</td> <td>260mg/m<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td>レベル3</td> <td>300mg/m<sup>2</sup></td> </tr> </table>	レベル1	200mg/m <sup>2</sup>	レベル2	260mg/m <sup>2</sup>	レベル3	300mg/m <sup>2</sup>
レベル1	200mg/m <sup>2</sup>						
レベル2	260mg/m <sup>2</sup>						
レベル3	300mg/m <sup>2</sup>						
評価項目	<p>主要評価項目: 最大耐量(MTD)、推奨用量(RD) 副次評価項目: 安全性、薬物動態等</p>						

## V. 治療に関する項目

### (2) 臨床薬理

試験 1, 2, 17, 18, 27~30)

(つづき)

		<患者背景>			
		レベル1 200mg/m <sup>2</sup> (n=3)	レベル2 260mg/m <sup>2</sup> (n=6)	レベル3 300mg/m <sup>2</sup> (n=3)	合計 (n=12)
年齢(歳) 中央値(範囲)		58.0 (53~69)	59.0 (45~67)	62.0 (62~63)	61.0 (45~69)
性別	男	3	4	3	10
	女	0	2	0	2
癌種	肺癌(扁平上皮癌)	1	0	0	1
	(腺癌)	1	3	1	5
PS	0	2	1	0	3
	1	1	5	3	9
合併症	無	1	3	1	5
	有	2	3	2	7

**試験結果**

<MTD、RDの推定>  
 MTD：各レベルにおいて用量制限毒性(DLT)が発現せず、MTDの決定に至らなかった。  
 RD：海外のRD(260mg/m<sup>2</sup>)にて追加検討したが、DLTが発現せず、RDは海外と同様の260mg/m<sup>2</sup>に決定した。

<安全性>  
 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\*<sup>1</sup>(83.3%)、脱毛\*<sup>2</sup>(83.3%)、筋肉痛\*<sup>3</sup>(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\*<sup>4</sup>(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。  
 投与中止に至った有害事象は5例に認められ、その内訳は感覚障害2例、感覚障害及び運動障害2例、好中球数減少1例であった。  
 本試験では死亡症例及び重篤な有害事象は認められなかった。  
 \*1 末梢神経障害：感覚障害、\*2 脱毛：脱毛症、\*3 筋肉痛：筋痛、\*4 貧血：貧血+ヘモグロビン減少

注)本剤に対して承認されている用法及び用量：乳癌にはA法又はE法を、胃癌にはA法又はD法を、非小細胞肺癌にはB法を、治療切除不能な膀胱癌にはC法を使用する。

A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回260mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を30分かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。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。

B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、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。

C法：ゲムシタピンとの併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回125mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。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。

D法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。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。

E法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。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。

### 2) 非小細胞肺癌

#### ① 第I相試験(J-0104試験、国内)<sup>17)</sup>

未治療の進行非小細胞肺癌患者を対象とし、カルボプラチン併用下でのアブラキサン毎週投与法の日本人における忍容性を確認した。

1コースを3週間とし、アブラキサンは、ステロイドの前投与及びG-CSFの予防的投与を行わず、週に1回100mg/m<sup>2</sup>を30分かけて点滴静注し、その後

(2) 臨床薬理  
試験<sup>1, 2, 17, 18, 27~30)</sup>  
(つづき)

カルボプラチンを AUC=6 で各コースの Day 1 に点滴静注した。忍容性は、1 コースまでの副作用の発現状況に基づき評価した。原則として、6 例中 4 例以上に忍容性が認められた場合、当該併用療法の忍容性があると判断した。忍容性の評価基準は、1) Grade 4 の血小板数減少、2) 8 日間以上持続する Grade 4 の好中球数減少、3) 発熱性好中球数減少、4) Grade 3 以上の非血液毒性(悪心/嘔吐、下痢は除く)、5) 対症療法により改善が認められない Grade 3 以上の悪心/嘔吐、下痢、6) 2 回のアブラキサンの投与見送りであった。

治験薬が投与された 6 例の忍容性を評価した結果、すべての患者で忍容性が認められたことから、カルボプラチン(AUC=6)併用下でのアブラキサン(100mg/m<sup>2</sup>)の毎週投与法は、日本人において忍容性があると判定した。

② 第 I / II 相試験(CA015 試験、海外)<sup>18)</sup>

未治療のステージIVの非小細胞肺癌患者を対象とし、本剤単剤の毎週投与法に対する有効性及び安全性/忍容性を評価する目的で、単施設非盲検第 I / II 相試験を実施した。第 I 相部分では、伝統的なコホートデザイン(「3+3」ルール)を用いて、アブラキサンの用量(100mg/m<sup>2</sup>、125mg/m<sup>2</sup>、150mg/m<sup>2</sup>、175mg/m<sup>2</sup>)を漸増しながら週 1 回投与した際の最大耐量(MTD)及び用量制限毒性(DLT)を明らかにすることを目的とした。第 II 相部分では、全奏効率(ORR)を有効性の指標として第 I 相部分で決定した MTD の更なる評価を行うことを目的とした。アブラキサンは 100mg/m<sup>2</sup>、125mg/m<sup>2</sup>、150mg/m<sup>2</sup> 又は 175mg/m<sup>2</sup> を 30 分かけて点滴静注した。アブラキサン 125mg/m<sup>2</sup> は、2 時間かけて点滴静注するコホートを追加した。3 週間にわたってアブラキサンを週 1 回投与し、その後 1 週間休薬した。治験薬が投与された患者の内訳は、100mg/m<sup>2</sup> コホート 3 例、125mg/m<sup>2</sup> コホート 40 例、150mg/m<sup>2</sup> コホート 7 例及び 125mg/m<sup>2</sup> 2 時間投与コホート 25 例であった。アブラキサン 175mg/m<sup>2</sup> は投与されなかった。

DLT は 150mg/m<sup>2</sup> で認められ、MTD は 125mg/m<sup>2</sup> となった。DLT は、Grade 3 の発熱性好中球減少症、Grade 3 の末梢性感覚ニューロパチー及び Grade 3 の末梢性運動ニューロパチーであった。

主治医評価に基づく ORR は、コホート(100mg/m<sup>2</sup>、125mg/m<sup>2</sup>、150mg/m<sup>2</sup>)別にそれぞれ 33.3%(1/3 例)、30.0%(12/40 例)及び 14.3%(1/7 例)であった。また、125mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて点滴静注したコホートの ORR は、16.0%(4/25 例)であった。

以上のことから、アブラキサン(100mg/m<sup>2</sup>、125mg/m<sup>2</sup>)単剤の毎週投与法における忍容性及び有効性が確認された。

注) 非小細胞肺癌に対して承認されている用法及び用量は、週 1 回 100mg/m<sup>2</sup> を毎週投与する方法である。

3) 治癒切除不能な膵癌

① 第 I / II 相試験(CA040 試験、海外)<sup>30)</sup>

転移性膵癌患者を対象とし、ゲムシタビン併用下でのアブラキサンの最大耐量(MTD)、用量制限毒性(DLT)を決定するとともに、MTD 用量レベル

## V. 治療に関する項目

### (2) 臨床薬理

試験 1, 2, 17, 18, 27~30)

(つづき)

での忍容性及び有効性を評価する目的とした。ゲムシタピンは標準治療と同じ毎週投与方法(週1回1,000mg/m<sup>2</sup>投与を3週連続繰り返し、その後1週休薬する4週コース投与方法)とし、アブラキサンを同スケジュールで併用する際の推奨投与量を検討することとした。

第I相では、アブラキサン100mg/m<sup>2</sup>コホート(アブラキサン100mg/m<sup>2</sup>+ゲムシタピン1,000mg/m<sup>2</sup>)から組み入れを開始し、最大でアブラキサン150mg/m<sup>2</sup>コホートまでの投与が行われた。治療薬が投与された患者の内訳は、100mg/m<sup>2</sup>コホート20例、125mg/m<sup>2</sup>コホート7例、150mg/m<sup>2</sup>コホート3例であった。

DLTは150mg/m<sup>2</sup>で1例に認められ、Grade4の白血球減少症、血小板減少症、大葉性肺炎及び致死性の敗血症であった。125mg/m<sup>2</sup>コホートで認められた副作用がDLTではないGrade3の副作用であったことから、MTDはアブラキサン125mg/m<sup>2</sup>+ゲムシタピン1,000mg/m<sup>2</sup>となった。

第II相ではアブラキサン125mg/m<sup>2</sup>のコホートに37例が追加され、試験全体で計44例がMTD(125mg/m<sup>2</sup>)の用量、20例がMTD未達の用量(100mg/m<sup>2</sup>)、3例がMTDを上回る用量(150mg/m<sup>2</sup>)で投与を受けた。

MTDによる全奏効率(ORR)は39%、安全性においてもMTD投与患者に認められた主な副作用は、脱毛症及び疲労80%(35例)、貧血及び末梢神経性ニューロパチー各66%(29例)、好中球数減少及び血小板数減少各59%(26例)、悪心50%(22例)、発疹43%(19例)、末梢性浮腫及び白血球数減少41%(18例)、嘔吐34%(15例)、味覚異常及び下痢各32%(14例)、発熱及び食欲減退30%(13例)と、アブラキサン及びゲムシタピンそれぞれの既知の副作用であり、忍容可能な安全性プロファイルであった。

注) 治癒切除不能な膵癌に対して承認されている用法及び用量は、ゲムシタピンとの併用として週1回125mg/m<sup>2</sup>を毎週投与する方法である。

### ② 第I/II相試験(J-0107試験、国内)<sup>27~29)</sup>

日本人における切除不能進行・再発膵癌患者を対象とし、アブラキサン+ゲムシタピン併用療法の忍容性を確認し、長期投与時の有効性及び安全性を評価した。

第I相では7例の患者が登録され、忍容性評価対象となった6例全例において忍容性が認められた。

この結果により第II相では新規に27例が登録され、34例におけるORRは58.8%(95%信頼区間:40.7, 75.4)であった。主な副作用は、脱毛症91.2%、血小板数減少88.2%、好中球数減少及び末梢神経障害\*1各85.3%、白血球数減少82.4%、貧血\*2 64.7%、食欲減退55.9%、悪心及び発疹各47.1%、倦怠感38.2%、ALT(GPT)増加及び下痢各35.3%であり、安全性について忍容可能であった。

\*1: 末梢性感覚ニューロパチー+固有感覚の欠如

\*2: ヘモグロビン減少を含む

(3) 用量反応探索  
試験 3, 4, 11~14, 19~21)

1) 乳癌

① 第Ⅱ相試験(CA002-0LD 試験、海外)<sup>3)</sup>

目的：転移性乳癌患者を対象に、アブラキサン 175mg/m<sup>2</sup>における3週ごと投与法の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験							
対 象	転移性乳癌患者：43例							
主な適格基準	(1) 18歳以上で男性又は妊娠していない女性 (2) 細胞診又は組織診によって再発性、転移性乳癌であることが確認されている症例 (3) ほかの悪性腫瘍を発症していない症例(ただし、非メラノーマ性皮膚癌、子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)又は子宮頸癌上皮内癌又は溶解性骨転移は除く) (4) 二次元的に測定可能な病変を有する症例 (5) パクリタキセルで治療されるのに適した症例 (6) 書面によるインフォームドコンセントを得ている症例 等							
主な除外基準	(1) 脳転移の臨床所見がみられる症例 (2) 重篤な合併症を有する症例 (3) ECOG PS が >1 である症例 (4) 試験開始前6ヵ月以内にタキサン系抗悪性腫瘍剤の化学療法を受けている症例 (5) 以前から Grade 1 以上の末梢性感覚ニューロパチーがある症例 (6) 試験開始前3週以内にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与を受けている症例 等							
試験方法	アブラキサン 175mg/m <sup>2</sup> の3週ごと点滴静注を1コースとして、最大6コースまで投与を繰り返すこととした。							
主要評価項目	有効性：奏効率(WHO 基準) 安全性(NCI-CTC)							
副次評価項目	無増悪期間(TTP)等							
結 果	有効性 ・主要評価項目 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>奏効率</th> <th>95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全 例</td> <td>39.5%(17/43例)</td> <td>24.92-54.15</td> </tr> </tbody> </table> ・副次評価項目 <無増悪期間(TTP)> 全症例における無増悪期間中央値は23.3週(95%信頼区間：20.0-27.0)であった。  安全性 43例中全例に副作用が発現した。主な副作用は、脱毛(100%)、疲労(37%)、筋痛(33%)、末梢神経障害(神経障害-知覚性)(26%)等であった。また、血液学的検査値の変動は、好中球減少(33%)、白血球減少(14%)、ヘモグロビン減少(12%)が認められた。			奏効率	95%信頼区間	全 例	39.5%(17/43例)	24.92-54.15
	奏効率	95%信頼区間						
全 例	39.5%(17/43例)	24.92-54.15						

注) 乳癌に対して承認されている用法及び用量：

A 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 260mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を30分かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。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。

E 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。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。

## V. 治療に関する項目

### (3) 用量反応探索

試験 3, 4, 11~14, 19~21)  
(つづき)

### ② 第Ⅱ相試験(CA002-0 試験、海外)<sup>4)</sup>

目的：転移性乳癌患者を対象に、アブラキサン 300mg/m<sup>2</sup>における3週ごと投与法の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験							
対 象	転移性乳癌患者：63例							
主な適格基準	(1) 18歳以上で男性又は妊娠していない女性 (2) 細胞診又は組織診によって再発性、転移性乳癌であることが確認されている症例 (3) ほかの悪性腫瘍を発症していない症例(ただし、非メラノーマ性皮膚癌、子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)又は子宮頸癌上皮内癌又は溶解性骨転移は除く) (4) 二次元的に測定可能な病変を有する症例 (5) パクリタキセルで治療されるのに適した症例 (6) 書面によるインフォームドコンセントを得ている症例 等							
主な除外基準	(1) 脳転移の臨床所見がみられる症例 (2) 重篤な合併症を有する症例 (3) ECOG PS が >1 である症例 (4) 試験開始前6ヵ月以内にタキサン系抗悪性腫瘍剤の化学療法を受けている症例 (5) 以前から Grade 1 以上の末梢性感覚ニューロパチーがある症例 (6) 試験開始前3週以内にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与を受けている症例 等							
試験方法	アブラキサン 300mg/m <sup>2</sup> の3週ごと点滴静注を1コースとして、最大6コースまで投与を繰り返すこととした。							
主要評価項目	有効性：奏効率(WHO基準) 安全性(NCI-CTC)							
副次評価項目	無増悪期間(TTP)等							
結 果	有効性 ・主要評価項目 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>奏効率</th> <th>95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全 例</td> <td>47.6%(30/63例)</td> <td>35.29-59.95</td> </tr> </tbody> </table> ・副次評価項目 <無増悪期間(TTP)> 全症例における無増悪期間中央値は26.6週(95%信頼区間：18.1-42.6)であった。			奏効率	95%信頼区間	全 例	47.6%(30/63例)	35.29-59.95
	奏効率	95%信頼区間						
全 例	47.6%(30/63例)	35.29-59.95						
	安全性 63例中全例に副作用が発現した。主な副作用は、脱毛(94%)、疲労(40%)、筋痛(25%)、末梢神経障害(神経障害一知覚性)(65%)等であった。また、血液学的検査値の変動は、好中球減少(63%)、白血球減少(17%)、ヘモグロビン減少(21%)が認められた。							

注) 乳癌に対して承認されている用法及び用量：

A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回260mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を30分かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。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。

E法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。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。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索

試験 3, 4, 11~14, 19~21)  
(つづき)

2) 胃癌

① 第Ⅱ相試験(J-0200 試験、国内)<sup>13,14)</sup>

目的：フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学治療に不応となった進行・再発胃癌患者を対象とし、アブラキサン(3週ごと投与)の奏効率を推定するとともに、閾値奏効率を超えることを評価する。

試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験						
対 象	進行・再発胃癌患者(初回化学治療に不応となった患者)：56例						
主な適格基準	<p>(1) 組織診又は細胞診により腺癌であることが確認されている胃癌症例</p> <p>(2) 一次治療としてフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法が施行されており、以下のいずれかに該当する症例</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・胃癌に対する初回化学療法としてフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を施行中に画像上で増悪又は新病変が認められた症例</li> <li>・胃癌に対する術後補助化学療法としてフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を施行中又は終了後6ヵ月以内に再発が画像上で認められ、次治療が開始されていない症例</li> </ul> <p>(3) 前化学療法の最終抗癌剤投与日から2週間以上経過した症例</p> <p>(4) ECOG Performance Status が0~2である症例</p> <p>(5) 年齢が20歳以上75歳未満である症例</p> <p>(6) 登録前14日以内の客観資料で標的病変が確認されている症例等</p>						
主な除外基準	<p>(1) タキサン系抗悪性腫瘍剤の使用経験がある症例</p> <p>(2) 登録前4ヵ月以内に全血製剤、血液成分製剤、血漿分画製剤*を投与された症例</p> <p>*：ヒト全血、ヒト血清アルブミン、乾燥ヒトフィブリノゲン、トロンビン(ヒト由来のものに限る)、ヒト免疫グロブリン、ヒトアンチトロンビンⅢ、ヒト活性化プロテイン C、ヒトハプトグロビン、乾燥濃縮ヒト c1-インアクチベーター、遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子、遺伝子組み換え型インターフェロンβ-1b 等</p> <p>(3) 重篤な薬剤過敏症の既往歴のある症例</p> <p>(4) 重篤な合併症(肺線維症又は間質性肺炎、腎不全、肝不全、肝硬変、脳血管障害、輸血を必要とする潰瘍、コントロールが困難な糖尿病等)を有する症例</p> <p>(5) 全身性の治療が必要な活動性の感染症を有する症例(感染症に起因する38℃以上の発熱を認める症例等)</p> <p>(6) Grade 2以上の神経障害(感覚性/運動性)の症状(手足のしびれ等)を有する症例</p> <p>(7) ドレーンによる体腔液排除を要する多量の胸水・腹水又は心嚢液貯留症例等</p>						
試験方法	アブラキサン 260mg/m <sup>2</sup> を3週間に1回、30分かけて点滴静注し、3週間を1コースとして、治験中止基準に該当するまで繰り返した。						
主要評価項目	全奏効率(response evaluation criteria in solid tumors ; RECIST v1.0)						
副次評価項目	安全性(CTCAE v3.0)、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)、病勢コントロール率(DCR)、治療成功期間(TTF)等						
結 果	<p><b>有効性の結果：</b></p> <p>最大の解析対象集団(FAS)54例を対象として投与期間終了時の有効性を評価した。</p> <p>抗腫瘍効果(最良総合効果)は、全54例中、CR：1例、PR：14例、SD：17例、PD：21例、NE：1例であった。</p> <p>・主要評価項目</p>						
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>全奏効率*</th> <th>95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FAS54例</td> <td>27.8%(15/54)</td> <td>16.5~41.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>※CR+PR</p>		全奏効率*	95%信頼区間	FAS54例	27.8%(15/54)
	全奏効率*	95%信頼区間					
FAS54例	27.8%(15/54)	16.5~41.6					

## V. 治療に関する項目

### (3) 用量反応探索

試験 3, 4, 11~14, 19~21  
(つづき)

結 果 (つづき)	・ 副次評価項目 <PFS、OS、TTF>		
		中央値	95%信頼区間
	PFS	2.9 カ月	2.4~3.6 カ月
	OS	9.0 カ月	6.6~11.5 カ月
	TTF	2.7 カ月	2.2~3.4 カ月
	<病勢コントロール率(DCR)>		
		DCR**	95%信頼区間
FAS 54 例	59.3%(32/54)	45.0~72.4	** CR+PR+SD
<b>安全性の結果：</b> 治験薬投与例 55 例を対象に安全性を評価した(CTCAE v3.0)。 主な副作用は、白血球数減少85.5%(47/55)、好中球数減少78.2%(43/55)、リンパ球数減少38.2%(21/55)、ヘモグロビン減少34.5%(19/55)、ALT増加36.4%(20/55)、AST増加34.5%(19/55)、脱毛症94.5%(52/55)、末梢性感覚ニューロパチー 92.7%(51/55)、関節痛65.5%(36/55)、筋肉痛63.6%(35/55)、発疹54.5%(30/55)、食欲減退52.7%(29/55)、悪心38.2%(21/55)、及び口内炎32.7%(18/55)が観察された。			

注) 胃癌に対して承認されている用法及び用量：

A 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 260mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を30分かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。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。

D 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。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。

### ② 第Ⅱ相試験(J-0202 試験、国内)<sup>11,12)</sup>

目的：フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法に不応となった切除不能進行・再発胃癌患者を対象にアブラキサン/ラムシルマブ併用療法の有効性、安全性を評価する。

試験デザイン	多施設共同単群探索的試験
対 象	切除不能進行・再発胃癌患者(初回化学療法に不応となった患者)：45 例
主な適格基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>同意取得時の年齢が満 20 歳以上である症例</li> <li>腺癌であることが病理学的検査で確認されている切除不能進行・再発胃癌患者(食道胃接合部腺癌も含む) 胃癌取り扱い規約 第 14 版における Stage IV の胃癌症例(再発含む)であり、組織型分類は腺癌</li> <li>前治療としてフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法が施行され、以下に該当する症例 <ul style="list-style-type: none"> <li>初回化学療法中又は初回化学療法終了後 8 週以内に、臨床的又は画像診断で増悪が確認された症例</li> <li>補助化学療法中又は補助化学療法の最終投与日から 24 週以内の再発症例</li> </ul> </li> <li>登録前 14 日以内の画像検査 [computed tomography(CT)、magnetic resonance imaging(MRI)] で RECIST v1.1 に定義された測定可能病変を含有する症例</li> <li>ECOG Performance Status が 0~1 である症例</li> </ol> <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>VEGF/VEGFR 阻害剤の投与歴のある症例</li> <li>タキサン系抗悪性腫瘍剤の投与歴のある症例</li> <li>登録前 2 週以内に輸血、血液製剤及び G-CSF 等の造血因子製剤の投与歴のある症例</li> <li>登録前 8 週以内に体腔液排除を必要とする程度の多量の胸水、腹水又は心嚢液貯留のある症例</li> <li>全身性の治療が必要な活動性の感染症患者[感染症に起因する 38℃ 以上の発熱を認める、CRP の上昇を認める等]</li> <li>広範な骨転移(骨盤全体又は脊椎の半分以上)がある症例</li> <li>中枢神経系(脳、脊髄、髄膜)への転移(臨床的な症状から中枢神経系への転移が疑われる場合は登録前に CT 又は MRI で中枢神経系への転移がないことを確認)</li> </ol> <p style="text-align: right;">等</p>

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索  
試験<sup>3, 4, 11~14, 19~21</sup>  
(つづき)

試験方法	28日を1コースとして、アブラキサン100mg/m <sup>2</sup> を1、8、15日目に、ラムシルマブ8mg/kgを1、15日目に投与した。投与日にはラムシルマブを60分かけて点滴静注し、続いてアブラキサンを30分かけて点滴静注し、これを試験の中止基準に該当しない限り繰り返した。																		
主要評価項目	全奏効率(RECIST v1.1)																		
副次評価項目	無増悪生存期間(PFS)、病勢コントロール率、安全性(CTCAE v4.03)等																		
結 果	<p><b>有効性の結果：</b> 最大の解析対象集団(FAS)42例を対象として投与期間終了時の有効性を評価した。 抗腫瘍効果(最良総合効果)は全42例中、CR：2例、PR：21例、SD：16例であった。 ・主要評価項目</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>全奏効率*</td> <td>90%信頼区間</td> </tr> <tr> <td>FAS 42例</td> <td>54.8%(23/42)</td> <td>41.0~68.0</td> </tr> </table> <p>RECIST v1.1による評価 ※CR+PR ・副次評価項目 &lt;PFS&gt;</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>中央値</td> <td>95%信頼区間</td> </tr> <tr> <td>PFS</td> <td>7.6ヵ月</td> <td>5.4~8.1ヵ月</td> </tr> </table> <p>&lt;病勢コントロール率&gt;</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>病勢コントロール率**</td> <td>95%信頼区間</td> </tr> <tr> <td>FAS42例</td> <td>92.9%(39/42)</td> <td>80.5~98.5</td> </tr> </table> <p>RECIST v1.1による評価 **CR+PR+SD</p> <p><b>安全性の結果：</b> 治験薬投与例43例を対象として安全性を評価した(CTCAE v4.03)。 副作用の発現率は100%(43/43例)であり、主な副作用は脱毛*<sup>1</sup>(93.0%)、好中球減少*<sup>2</sup>(90.7%)、末梢神経障害*<sup>3</sup>(58.1%)、鼻出血(46.5%)、高血圧(41.9%)、白血球減少*<sup>4</sup>(37.2%)であった。 重篤な副作用は6例(14.0%)に発現し、食欲減退2例(4.7%)、発熱性好中球減少症、骨髄機能不全、胃出血、上部消化管出血、蛋白尿、肺血栓症各1例(2.3%)であった。 アブラキサンで投与中止に至った有害事象はなく、ラムシルマブで投与中止に至った有害事象は5例(11.6%)で認められ、主な有害事象は蛋白尿2例(4.7%)であった。副作用による死亡は認められなかった。 *1 脱毛：脱毛症 *2 好中球減少：好中球数減少 *3 末梢神経障害：末梢性感覚ニューロパチー *4 白血球減少：白血球数減少+白血球減少症</p>		全奏効率*	90%信頼区間	FAS 42例	54.8%(23/42)	41.0~68.0		中央値	95%信頼区間	PFS	7.6ヵ月	5.4~8.1ヵ月		病勢コントロール率**	95%信頼区間	FAS42例	92.9%(39/42)	80.5~98.5
		全奏効率*	90%信頼区間																
	FAS 42例	54.8%(23/42)	41.0~68.0																
		中央値	95%信頼区間																
	PFS	7.6ヵ月	5.4~8.1ヵ月																
		病勢コントロール率**	95%信頼区間																
	FAS42例	92.9%(39/42)	80.5~98.5																

3) 非小細胞肺癌

① 第Ⅱ相試験(CA018試験、海外)<sup>19)</sup>

目的：未治療のステージⅣの非小細胞肺癌患者を対象に、アブラキサン単剤の3週ごと投与方法における有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン	多施設共同非盲検第Ⅱ相試験
対 象	未治療のステージⅣの非小細胞肺癌患者：43例
主な適格基準	<p>(1) 組織診又は細胞診によって非小細胞肺癌であることが確認されており、手術不能な局所再発又は転移がある患者 (2) 18歳以上の男女。女性は、妊娠中又は授乳中でない患者 (3) 測定可能な病変を1つ以上有する患者 (4) 転移性癌の治療のためにこれまでに治療を受けていない患者 (5) PSが0又は1である患者</p> <p style="text-align: right;">等</p>

## V. 治療に関する項目

### (3) 用量反応探索

試験 3, 4, 11~14, 19~21)  
(つづき)

主な除外基準	(1) 脳軟膜への浸潤、活動性の脳転移が認められる患者 (2) 転移が骨転移か測定不可能な病変のみである患者 (3) 登録前より Grade 2 以上の末梢性感覚ニューロパチーが認められる患者 (4) 4 週間以内に放射線療法歴がある患者 (5) これまで 4 週間以内に他の何らかの細胞傷害性の化学療法剤又は治験薬による治療を受けている患者 等																																												
試験方法	アブラキサン 260mg/m <sup>2</sup> を 3 週間に 1 回、30 分かけて点滴静注した。3 週間を 1 コースとして、PD 及び忍容できない毒性がみられない限り、投与を繰り返すこととした。																																												
主要評価項目	有効性:全奏効率(ORR; RECIST v1.0)、安全性(CTCAE v3.0)、忍容性																																												
副次評価項目	病勢コントロール率(DCR)、無増悪期間(TTP)、無増悪生存期間(PFS)及び全生存期間(OS) 等																																												
結果	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>主要評価項目 &lt;主治医評価に基づくORR&gt;</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>評価対象例数</th> <th>奏効例数</th> <th>結果</th> <th>95%信頼区間 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ORR</td> <td>43</td> <td>7</td> <td>16.3%</td> <td>5.24, 27.31</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>副次評価項目 &lt;DCR&gt;</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>評価対象例数</th> <th>奏効例数</th> <th>結果</th> <th>95%信頼区間 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DCR</td> <td>43</td> <td>21</td> <td>48.8%</td> <td>33.90, 63.78</td> </tr> </tbody> </table> <p>&lt;TTP、奏効例のTTP、奏効例のPFS、OS、PFS&gt;</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>評価対象例数</th> <th>中央値</th> <th>95%信頼区間 (月)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TTP</td> <td>43</td> <td>6.0ヵ月</td> <td>3.9, 6.5</td> </tr> <tr> <td>奏効例のTTP</td> <td>7</td> <td>9.0ヵ月</td> <td>6.0, &gt;10.1</td> </tr> <tr> <td>奏効例のPFS</td> <td>7</td> <td>9.0ヵ月</td> <td>6.0, &gt;10.1</td> </tr> <tr> <td>OS</td> <td>43</td> <td>11.1ヵ月</td> <td>9.5, &gt;12.3</td> </tr> <tr> <td>PFS</td> <td>43</td> <td>5.7ヵ月</td> <td>3.9, 6.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>安全性 主な副作用は、脱毛症77%(33/43)、末梢性感覚ニューロパチー65%(28/43)、関節痛35%(15/43)、疲労33%(14/43)、筋肉痛19%(8/43)、発熱16%(7/43)等であった。</p>		評価対象例数	奏効例数	結果	95%信頼区間 (%)	ORR	43	7	16.3%	5.24, 27.31		評価対象例数	奏効例数	結果	95%信頼区間 (%)	DCR	43	21	48.8%	33.90, 63.78		評価対象例数	中央値	95%信頼区間 (月)	TTP	43	6.0ヵ月	3.9, 6.5	奏効例のTTP	7	9.0ヵ月	6.0, >10.1	奏効例のPFS	7	9.0ヵ月	6.0, >10.1	OS	43	11.1ヵ月	9.5, >12.3	PFS	43	5.7ヵ月	3.9, 6.5
	評価対象例数	奏効例数	結果	95%信頼区間 (%)																																									
ORR	43	7	16.3%	5.24, 27.31																																									
	評価対象例数	奏効例数	結果	95%信頼区間 (%)																																									
DCR	43	21	48.8%	33.90, 63.78																																									
	評価対象例数	中央値	95%信頼区間 (月)																																										
TTP	43	6.0ヵ月	3.9, 6.5																																										
奏効例のTTP	7	9.0ヵ月	6.0, >10.1																																										
奏効例のPFS	7	9.0ヵ月	6.0, >10.1																																										
OS	43	11.1ヵ月	9.5, >12.3																																										
PFS	43	5.7ヵ月	3.9, 6.5																																										

注) 非小細胞肺癌に対して承認されている用法及び用量：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、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。

### ② 第Ⅱ相試験(CA028 試験、海外)<sup>20, 21)</sup>

目的：未治療の進行非小細胞肺癌患者を対象に、第Ⅲ相試験で検討される用量及び投与法を探索する。

試験デザイン	多施設共同非盲検第Ⅱ相試験
対象	未治療の進行非小細胞肺癌患者：251 例
主な適格基準	(1) 組織診又は細胞診によって確認された、胸水貯留又は手術不能の局所再発を有するステージⅢB, IVの非小細胞肺癌患者 (2) 18 歳以上の男性又は妊娠中及び授乳中ではない女性患者 (3) 少なくとも 1 つ以上の測定可能な病変を有する患者 (4) これまでに転移巣に対する前治療を受けたことがない患者 (5) ECOG PS が 0 又は 1 である患者 等
主な除外基準	(1) 脳軟膜への浸潤を含む活動性の脳転移を有する患者 (2) 転移部位が骨転移のみ又は測定不能病変のみである患者 (3) Grade 2, 3 又は 4 の末梢性感覚ニューロパチーが認められる患者 (4) 過去 4 週間以内に非標的の病変以外の病変に放射線治療歴がある患者

## V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索  
試験 3, 4, 11~14, 19~21)  
(つづき)

主な除外基準 (つづき)	(5) 過去4週間以内に他の何らかの細胞傷害性の化学療法剤又は治験薬による治療を受けた患者  等																																											
試験方法	1 コホートを 25 例とし、カルボプラチン(AUC=6)との併用においてアブラキシサンの用量を漸増させた。アブラキシサンは、225mg/m <sup>2</sup> 、260mg/m <sup>2</sup> 、300mg/m <sup>2</sup> 及び340mg/m <sup>2</sup> をそれぞれ3週ごとに、140mg/m <sup>2</sup> を21日間コースのDay1及び8に、あるいはアブラキシサン100mg/m <sup>2</sup> 、125mg/m <sup>2</sup> をそれぞれ21日間コースのDay1、8及び15(毎週)に30分間点滴静注した。その後、カルボプラチンをAUC=6で各コースのDay1に点滴静注した。340mg/m <sup>2</sup> を3週ごとに投与するコホートには、76例を追加した。治療は、PD又は忍容できない毒性がみられない限り、また、治験担当医師によって治療の継続が望ましいと判断される限り、投与を繰り返すこととした。																																											
主要評価項目	有効性:全奏効率(ORR; RECIST v1.0)、安全性(CTCAE v3.0)																																											
副次評価項目	病勢コントロール率(DCR)、無増悪生存期間(PFS)及び全生存期間(OS)等																																											
結 果	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>主要評価項目                &lt;主治医評価に基づくORR&gt;               <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>コホート</th> <th>評価対象例数</th> <th>奏効例数</th> <th>奏効率</th> <th>95%信頼区間 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4" style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: mixed;">3週ごと投与</td> <td>225mg/m<sup>2</sup></td> <td>25</td> <td>10</td> <td>40.0%</td> <td>20.80, 59.20</td> </tr> <tr> <td>260mg/m<sup>2</sup></td> <td>25</td> <td>6</td> <td>24.0%</td> <td>7.26, 40.74</td> </tr> <tr> <td>300mg/m<sup>2</sup></td> <td>25</td> <td>6</td> <td>24.0%</td> <td>7.26, 40.74</td> </tr> <tr> <td>340mg/m<sup>2</sup></td> <td>25<sup>a</sup></td> <td>8</td> <td>32.0%</td> <td>13.71, 50.29</td> </tr> <tr> <td rowspan="3" style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: mixed;">毎週投与</td> <td>100mg/m<sup>2</sup></td> <td>25</td> <td>12</td> <td>48.0%</td> <td>28.42, 67.58</td> </tr> <tr> <td>125mg/m<sup>2</sup></td> <td>25</td> <td>9</td> <td>36.0%</td> <td>17.18, 54.82</td> </tr> <tr> <td>140mg/m<sup>2</sup></td> <td>25</td> <td>14</td> <td>56.0%</td> <td>36.54, 75.46</td> </tr> </tbody> </table> </li> <li>a:追加した76例は、当該解析に含めていない</li> <li>副次評価項目                &lt;DCR&gt;                DCRは、3週ごと投与法コホートで32.0~60.0%であり、毎週投与法コホートで48.0~64.0%であった。                &lt;TTP&gt;                TTPの中央値は、3週ごと投与法コホートで4.9~7.7ヵ月、毎週投与法コホートで5.6~6.6ヵ月であった。                &lt;PFS&gt;                PFSの中央値は、3週ごと投与法コホートで4.8~6.9ヵ月、毎週投与法コホートで5.6~6.4ヵ月であった。                &lt;奏効例のTTP&gt;                奏効例のTTPの中央値は、3週ごと投与法コホートで8.7~14.5ヵ月、毎週投与法コホートで7.7~&gt; 16.9ヵ月であった。                &lt;奏効例のPFS&gt;                奏効例のPFSの中央値は、3週ごと投与法コホートで8.7~14.5ヵ月、毎週投与法コホートで7.7~&gt; 16.9ヵ月であった。                &lt;OS&gt;                OSの中央値は、3週ごと投与法コホートで8.3~14.6ヵ月、毎週投与法コホートで11.3~15.0ヵ月であった。             </li> </ul> <p>安全性            主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー(48~89%)、好中球減少症(40~72%)、脱毛症(20~72%)、血小板減少症(36~56%)、疲労(24~56%)、貧血(24~52%)、悪心(16~48%)、筋肉痛(0~45%)、関節痛(0~44%)、白血球減少症(16~36%)及び嘔吐(20~32%)等であった。</p>		コホート	評価対象例数	奏効例数	奏効率	95%信頼区間 (%)	3週ごと投与	225mg/m <sup>2</sup>	25	10	40.0%	20.80, 59.20	260mg/m <sup>2</sup>	25	6	24.0%	7.26, 40.74	300mg/m <sup>2</sup>	25	6	24.0%	7.26, 40.74	340mg/m <sup>2</sup>	25 <sup>a</sup>	8	32.0%	13.71, 50.29	毎週投与	100mg/m <sup>2</sup>	25	12	48.0%	28.42, 67.58	125mg/m <sup>2</sup>	25	9	36.0%	17.18, 54.82	140mg/m <sup>2</sup>	25	14	56.0%	36.54, 75.46
	コホート	評価対象例数	奏効例数	奏効率	95%信頼区間 (%)																																							
3週ごと投与	225mg/m <sup>2</sup>	25	10	40.0%	20.80, 59.20																																							
	260mg/m <sup>2</sup>	25	6	24.0%	7.26, 40.74																																							
	300mg/m <sup>2</sup>	25	6	24.0%	7.26, 40.74																																							
	340mg/m <sup>2</sup>	25 <sup>a</sup>	8	32.0%	13.71, 50.29																																							
毎週投与	100mg/m <sup>2</sup>	25	12	48.0%	28.42, 67.58																																							
	125mg/m <sup>2</sup>	25	9	36.0%	17.18, 54.82																																							
	140mg/m <sup>2</sup>	25	14	56.0%	36.54, 75.46																																							

注) 非小細胞肺癌に対して承認されている用法及び用量：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、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。

## V. 治療に関する項目

### (4) 検証的

試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)

#### 1) 有効性検証

試験 5~10, 15, 16,

22~26, 31)

#### 1) 乳癌

##### ①国際共同第Ⅲ相試験 (IMpassion130 試験) 7,8)

目的: アブラキサン/アテゾリズマブ併用投与の有効性及び安全性をアブラキサン/プラセボ併用投与を対照として評価する。

試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検 2 群比較第Ⅲ相試験
対 象	<p>転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない局所進行又は転移・再発トリプルネガティブ乳癌患者</p> <p>有効性解析対象集団: 902 例 (国内 65 例)</p> <p>安全性解析対象集団: 890 例 (国内 64 例)</p>
主な適格基準	<p>(1) 同意文書に署名している患者</p> <p>(2) 病態・病理</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●組織学的に確認された転移性又は局所進行性の TNBC (HER2、ER、PR の発現なし) を有する患者 (転移性乳癌に対する全身性の細胞傷害性療法歴のない転移性又は局所進行性 TNBC 患者を本試験の対象とする。局所進行性病変が根治目的の切除術の対象には該当しないこと。無作為化の 12 ヶ月以上前に終了していれば、術前/術後補助化学療法としての前治療歴はあってもよい。本試験に登録される患者はすべての適格基準を満たさなければならない。)</li> <li>●手術不能の局所進行性又は転移性 TNBC に対する化学療法又は全身標的療法の施行歴がない患者 (転移性病変への放射線療法は許容される。放射線療法後の最短ウォッシュアウト期間を規定する必要はない。患者は放射線照射の影響から回復していること。術前又は術後補助化学療法としての前治療 (タキサン等) は、無作為化の 12 ヶ月以上前に終了していれば許容可能である。)</li> <li>●タキサン単剤療法に適格である患者 (すなわち急速な臨床的進行、生命を脅かす内臓転移、又は迅速な症状及び/又は疾患コントロールの必要性がない)。</li> <li>●代表的な FFPE 腫瘍検体 (保管検体又は再発病変の治療前新鮮組織のいずれか) のパラフィンブロック (推奨) 又は 20 枚以上の未染色スライド、及び ER、PR、及び HER2 陰性を確認した関連する病理報告書を提出可能な患者</li> <li>●RECIST v1.1 に基づく測定可能病変のある患者</li> </ul> <p>(3) 身体機能: 年齢 18 歳以上、ECOG PS 0 又は 1、推定余命 12 週間以上</p> <p>(4) 主要臓器機能</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●治験治療開始 (1 コース、1 日目) 前 14 日以内に、以下の臨床検査結果により確認された、十分な血液学的機能及び主要臓器機能を有する患者</li> </ul> <p>好中球数 <math>\geq 1,500/\mu\text{L}</math>、リンパ球数 <math>\geq 500/\mu\text{L}</math>、血小板数 <math>\geq 100,000/\mu\text{L}</math>、ヘモグロビン <math>\geq 9.0 \text{ g/dL}</math>、AST、ALT、及びアルカリホスファターゼ <math>\leq 2.5 \times</math> 基準値上限 (ULN)、血清ビリルビン <math>\leq 1.25 \times</math> ULN、INR 及び aPTT <math>\leq 1.5 \times</math> ULN、推定クレアチニククリアランス <math>\geq 30 \text{ mL/min}</math></p> <p>(5) 避妊法使用の同意</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●妊娠可能な女性の場合、治療期間中に加え、アテゾリズマブ/プラセボ最終投与後少なくとも 5 ヶ月間、又はアブラキサン最終投与後少なくとも 1 ヶ月間のいずれか遅い日まで、禁欲 (異性間性交を避ける) 又は年間避妊失敗率が 1%未満である避妊方法を使用することに同意すること。</li> <li>●男性の場合、6 ヶ月間禁欲 (異性間性交を避ける) 又は避妊方法を使用すること、及び精子提供を避けることに同意すること。</li> <li>●閉経後状態 (12 ヶ月以上の非治療誘発性無月経) に達していない又は不妊手術を受けていない女性は、治験治療開始前 14 日以内の血清妊娠検査の結果が陰性でなくてはならない。</li> </ul>
主な除外基準	<p>(1) 癌特異的な除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●手術及び/もしくは放射線照射による根治的治療を行ったことがない脊髄圧迫、又は以前に診断及び治療を受け、無作為化前 2 週間超の臨床安定を示す所見が認められない脊髄圧迫を有する患者</li> <li>●CNS 病変を有する患者。ただし基準をすべて満たした既治療の無</li> </ul>

1) 有効性検証

試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)

(つづき)

<p>主な除外基準 (つづき)</p>	<p>症候性 CNS 転移を有する患者は除く。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●軟膜・髄膜病変を有する患者</li> <li>●コントロールされていない胸水、心嚢液貯留、腹水を有する患者</li> <li>●コントロールされていない腫瘍関連疼痛を有する患者</li> <li>●コントロールされていない高カルシウム血症（カルシウムイオン &gt; 1.5 mmol/L、又はカルシウム &gt;12 mg/dL、又は補正後の血清カルシウム &gt;ULN）、あるいは、継続的なビスホスホネート療法を必要とする症候性高カルシウム血症を有する患者</li> <li>●無作為化前 5 年以内に TNBC 以外の悪性腫瘍を発症した患者。ただし転移や死亡のリスクがきわめて低い悪性腫瘍及び治癒が予想される治療済みの悪性腫瘍（適切に治療された子宮頸部上皮内癌、皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌等）を有する患者を除く。</li> </ul> <p>(2) 全般的な医学的除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●妊婦又は授乳中の患者</li> <li>●重大な肝疾患等、治験実施計画書の遵守又は結果の解釈に影響を及ぼし得る重大かつコントロールされていない合併症の所見がある患者</li> <li>●重大な心血管疾患（New York Heart Association [NYHA] Class II 以上の心疾患、無作為化前 3 ヶ月以内の心筋梗塞の既往、不安定不整脈、不安定狭心症等）を有する患者</li> <li>●無作為化前 4 週間以内に重度の感染症に罹患した患者</li> <li>●1 コース、1 日目の前 2 週間以内に経口/静脈内抗生物質の投与を受けた患者</li> <li>●無作為化前 28 日以内に大規模な外科的処置を受けた患者、又は治験期間中に診断目的以外の大規模な外科的処置を実施する必要があると考えられる患者</li> <li>●アブラキサン又は添加剤に対する過敏症の既往歴がある患者</li> </ul> <p>(3) アテゾリズマブに関する除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●キメラ抗体、ヒト化抗体、又は融合タンパク質に対する重度のアレルギー反応、アナフィラキシー反応、その他の過敏症反応の既往歴がある患者</li> <li>●チャイニーズハムスター卵巣細胞由来のバイオ医薬品、又はアテゾリズマブ製剤の成分に対する過敏症又はアレルギーを呈する患者</li> <li>●自己免疫疾患の既往歴がある患者</li> <li>●同種幹細胞移植又は固形臓器移植の既往歴がある患者</li> <li>●特発性肺線維症（肺臓炎を含む）、薬剤誘発性肺臓炎、器質化肺炎（閉塞性細気管支炎、特発性器質化肺炎）の既往歴、又はスクリーニング時の胸部 CT スキャンによる活動性肺臓炎の所見がある患者</li> <li>●HIV 陽性患者</li> <li>●活動性の B 型肝炎又は C 型肝炎を有する患者</li> <li>●活動性結核を有する患者</li> <li>●無作為化の前 4 週間以内に弱毒生ワクチンの接種を受けた患者、又は治験期間中に弱毒生ワクチンを接種する必要があると考えられる患者</li> <li>●CD137 アゴニスト又は抗 CTLA-4、抗 PD-1、抗 PD-L1 抗体薬等の免疫チェックポイント阻害剤の投与歴がある患者</li> <li>●無作為化前 4 週間又は薬剤の半減期の 5 倍のいずれか短い方の期間以内に、免疫賦活剤の全身投与を受けた患者</li> <li>●無作為化前 2 週間以内に副腎皮質ステロイド又はその他の免疫抑制剤の全身投与を受けた患者、又は治験期間中に免疫抑制剤の全身投与を受ける必要があると考えられる患者</li> </ul>
<p>試験方法</p>	<p>アブラキサン/アテゾリズマブ群： 28 日を 1 コースとして、アブラキサン 100mg/m<sup>2</sup> を 1、8、15 日目に、アテゾリズマブ 840mg（固定用量）を 1、15 日目に点滴静注した。</p> <p>アブラキサン/プラセボ群： 28 日を 1 コースとして、アブラキサン 100mg/m<sup>2</sup> を 1、8、15 日目に、プラセボを 1、15 日目に点滴静注した。</p>
<p>有効性評価項目</p>	<p>主要評価項目（検証的な解析項目） 無増悪生存期間（PFS）：ITT 集団/PD-L1 陽性集団、 全生存期間（OS）：ITT 集団/PD-L1 陽性集団 副次評価項目： 全奏効率（ORR：RECIST v1.1）、奏効期間（DoR）、ITT 集団/PD-L1 陽性集団</p>

# V. 治療に関する項目

1) 有効性検証  
試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)  
(つづき)

**安全性評価項目** 有害事象 (CTCAE v4.0) 等

**解析方法**

試験全体の第1種の過誤確率を5%に制御するために、PFSとOSにそれぞれ0.01と0.04を割り当てた。2回行われるOSの中間解析時の有意水準はOS (ITT集団)の比較に割り当てられた第1種過誤確率に基づいて $\alpha$ 消費関数を決定した。なおPFSとORRの解析で有意差が見られた場合にOSに再度 $\alpha$ 消費関数を割り当てることとした。

PFSは層別log-rank検定を用いて仮説検定を実施し、ORRはCochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて仮説検定を実施した。両群のイベント発生までの期間 (PFS、OS、DoR)の中央値をKaplan-Meier法により推定し、Kaplan-Meier曲線を作成した。Brookmeyer-Crowley法を用いて、各投与群のイベント発生までの期間の中央値の95%信頼区間を算出した。ORRの差を算出し、その95%信頼区間を二項分布の正規近似を用いて算出した。ORRの推定値とClopper-Pearson法による95%信頼区間を投与群別に算出した。

また、層別Cox比例ハザードモデルを用いて、病勢進行又は死亡のHRを推定し、その95%信頼区間を算出した。なお、層別因子は、ランダム化時の割付因子と同一である肝転移 (あり又はなし)、タキサンによる前治療歴 (あり又はなし)、腫瘍のPD-L1発現状況 (IC0又はIC1/2/3)とした。また、サブグループ解析として日本人集団での解析を事前に計画し実施した。

**結果**

有効性

- 主要評価項目 (検証的な解析結果)
- <無増悪生存期間 (PFS) >
- ① ITT 集団

ITT集団を対象とした無増悪生存期間 (PFS) 中央値はアブラキサン/アテゾリズマブ群で7.16ヵ月 [95%信頼区間: 5.59-7.46]、アブラキサン/プラセボ群で5.49ヵ月 [95%信頼区間: 5.32-5.59]であった。両側有意水準0.005でアブラキサン/プラセボ群に対するアブラキサン/アテゾリズマブ群の優越性が検証された (層別HR=0.80、95%信頼区間: 0.69-0.92、層別log-rank検定、 $p=0.0025$  検証的解析の $p$ 値)。

	アブラキサン/ アテゾリズマブ群 (n=451)	アブラキサン/プラセボ群 (n=451)
イベント数 (%)	358 (79.4)	378 (83.8)
PFS中央値 (月)	7.16 [95%信頼区間: 5.59-7.46]	5.49 [95%信頼区間: 5.32-5.59]
検証的解析のp値、 層別log-rank検定*	0.0025	
HR、層別Cox回帰*	0.80 [95%信頼区間: 0.69-0.92]	
1年PFS率 (%)	23.73 [95%信頼区間: 19.55-27.92]	17.68 [95%信頼区間: 13.96-21.40]

Number at risk

観察期間 (月)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
アブラキサン/アテゾリズマブ群	451	327	183	130	57	29	13	5	1	NE	NE	NE
アブラキサン/プラセボ群	451	360	226	164	77	34	20	11	6	1	NE	NE

※1 層別因子: ランダム化時の割付因子と同一である肝転移 (あり又はなし)、タキサンによる前治療歴 (あり又はなし)、腫瘍のPD-L1発現状況 (IC0又はIC1/2/3)

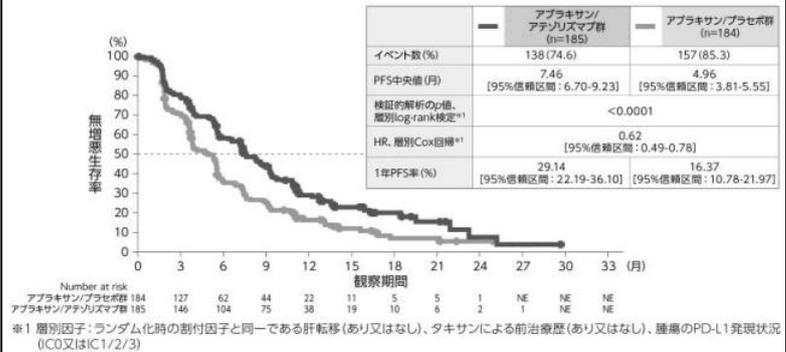
1) 有効性検証

試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)

(つづき)

② PD-L1 陽性集団

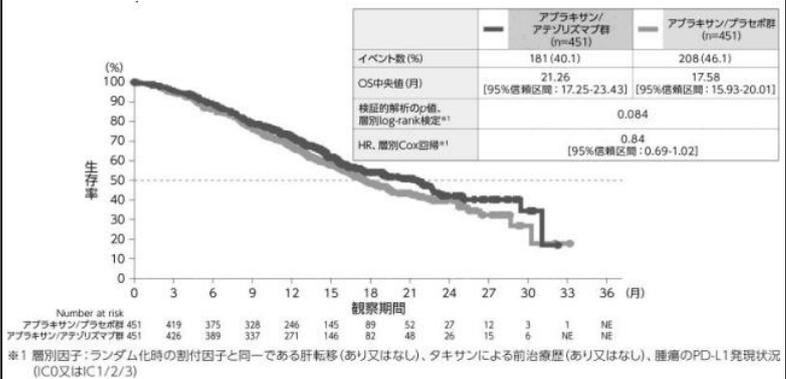
PD-L1 を発現した有効性解析対象集団 (PD-L1 陽性集団) において、PFS 中央値はアブラキサン/アテゾリズマブ群で 7.46 カ月 [95%信頼区間: 6.70-9.23]、アブラキサン/プラセボ群で 4.96 カ月 [95%信頼区間: 3.81-5.55] であった。両側有意水準 0.005 でアブラキサン/プラセボ群に対するアブラキサン/アテゾリズマブ群の優越性が検証された (層別 HR=0.62、95%信頼区間: 0.49-0.78、層別 log-rank 検定、 $p<0.0001$  検証的解析の  $p$  値)。



<全生存期間 (OS) >

① ITT 集団 [第 1 回中間解析]

全生存期間 (OS) については計 3 回の解析 (中間解析 2 回、最終解析 1 回) が実施される予定であり、第 1 回中間解析における ITT 集団を対象とした OS 中央値はアブラキサン/アテゾリズマブ群で 21.26 カ月 [95%信頼区間: 17.25-23.43]、アブラキサン/プラセボ群で 17.58 カ月 [95%信頼区間: 15.93-20.01] であった。両側有意水準 0.0065 でアブラキサン/プラセボ群に対するアブラキサン/アテゾリズマブ群で有意な延長は認められなかった (層別 HR=0.84、95%信頼区間: 0.69-1.02、層別 log-rank 検定、 $p=0.084$  検証的解析の  $p$  値)。



② PD-L1 陽性集団 [第 1 回中間解析]

PD-L1 陽性集団では OS 中央値はアブラキサン/アテゾリズマブ群で 25.03 カ月 [95%信頼区間: 22.60-評価不能]、アブラキサン/プラセボ群で 15.47 カ月 [95%信頼区間: 13.14-19.35] であり、アブラキサン/プラセボ群に対するアブラキサン/アテゾリズマブ群の層別 HR が 0.62 [95%信頼区間: 0.45-0.86] であった。なお、ITT 集団の OS の検定の  $p$  値が両側有意水準を下回った場合に限り PD-L1 陽性集団の OS の検定を検証的な位置付けで実施する計画であったため、正式な検定は実施されなかった。

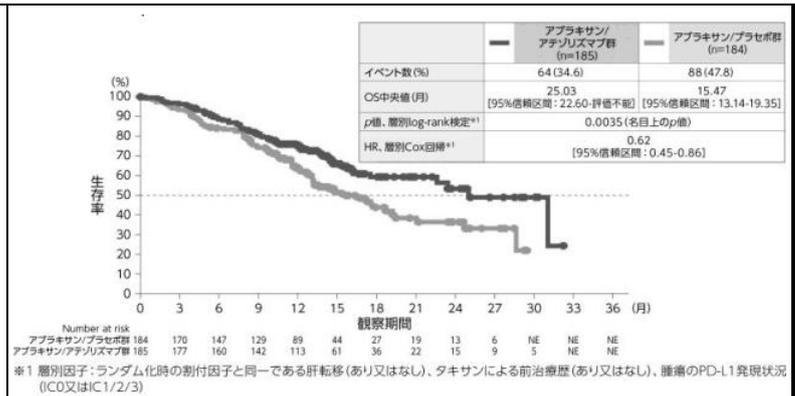
結果 (つづき)

## V. 治療に関する項目

### 1) 有効性検証

試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)

(つづき)



結果 (つづき)

#### ・ 副次評価項目

<全奏効率及び奏効期間>

##### ① ITT 集団

ITT 集団の内、全奏効率 (ORR) が評価可能な集団での ORR はアブラキサン/アテゾリズマブ群で 56.0% [95%信頼区間: 51.28-60.64]、アブラキサン/プラセボ群で 45.9% [95%信頼区間: 41.20-50.61] であった。両側有意水準 0.001 でアブラキサン/プラセボ群に対しアブラキサン/アテゾリズマブ群の奏効率の優越性は認められなかった (CMH 検定<sup>※1</sup>  $p=0.0021$  多重性が調整された  $p$  値、両群間の奏効率の差=10.12% [95%信頼区間: 3.40-16.84])。

ITT 集団の内、奏効期間 (DoR) が評価可能な集団での DoR の中央値はアブラキサン/アテゾリズマブ群で 7.39 カ月 [95%信頼区間: 6.90-9.00]、アブラキサン/プラセボ群で 5.62 カ月 [95%信頼区間: 5.52-6.93] であった。アブラキサン/プラセボ群に対するアブラキサン/アテゾリズマブ群の奏効期間の非層別 Cox 比例ハザードモデルによる HR は 0.78 [95%信頼区間: 0.63-0.98] であった。

※1 層別因子: ランダム化時の割付因子と同一である肝転移 (あり又はなし)、タキサンによる前治療歴 (あり又はなし)、腫瘍の PD-L1 発現状況 (IC0 又は IC1/2/3)

##### ② PD-L1 陽性集団

PD-L1 陽性集団の内、ORR が評価可能な集団での ORR はアブラキサン/アテゾリズマブ群で 58.9% [95%信頼区間: 51.46-66.08]、アブラキサン/プラセボ群で 42.6% [95%信頼区間: 35.36-50.13] であった。両側有意水準 0.001 でアブラキサン/プラセボ群に対しアブラキサン/アテゾリズマブ群の奏効率の優越性は認められなかった (CMH 検定<sup>※1</sup>  $p=0.0016$  多重性が調整された  $p$  値、両群間の奏効率の差=16.30% [95%信頼区間: 5.67-26.92])。

PD-L1 陽性集団の内、DoR が評価可能な集団での DoR の中央値はアブラキサン/アテゾリズマブ群で 8.48 カ月 [95%信頼区間: 7.33-9.66]、アブラキサン/プラセボ群で 5.49 カ月 [95%信頼区間: 3.71-7.13] であった。アブラキサン/プラセボ群に対するアブラキサン/アテゾリズマブ群の奏効期間の非層別 Cox 比例ハザードモデルによる HR は 0.60 [95%信頼区間: 0.43-0.86] であった。

※1 層別因子: ランダム化時の割付因子と同一である肝転移 (あり又はなし)、タキサンによる前治療歴 (あり又はなし)、腫瘍の PD-L1 発現状況 (IC0 又は IC1/2/3)

#### 安全性:

副作用 (CTCAE v4.0 に基づく) の発現率は、アブラキサン/アテゾリズマブ群 96.5% (436/452 例)、アブラキサン/プラセボ群 93.6% (410/438 例) であり、主な副作用 (いずれかの群で発現率が 30%以上であった副作用) は脱毛症 (アブラキサン/アテゾリズマブ群 56.0%、アブラキサン/プラセボ群 57.1%)、疲労 (各 40.0%、38.1%)、悪心 (各 41.2%、33.8%) であった。

重篤な副作用はアブラキサン/アテゾリズマブ群 56 例 (12.4%)、アブラキサン/プラセボ群 32 例 (7.3%) で発現し、主な事象は肺炎 (それぞれ 5 例、2 例)、発熱 (1 例、2 例)、呼吸困難 (4 例、1 例)、発熱性好中球減少症 (4 例、1 例)、蜂巣炎 (3 例、1 例)、大腸炎 (3 例、1 例)、悪心

## V. 治療に関する項目

1) 有効性検証  
試験<sup>5~10, 15, 16, 22~26, 31)</sup>  
(つづき)

結 果 (つづき)	<p>(2例、3例)、下痢(1例、3例)であった。 副作用による投与中止はアブラキサン/アテゾリズマブ群65例(14.4%)、アブラキサン/プラセボ群35例(8.0%)であり、主な事象は末梢性ニューロパチー(それぞれ20例、6例)、末梢性感覚ニューロパチー(9例、8例)であった。 副作用による死亡はアブラキサン/アテゾリズマブ群で自己免疫性肝炎、粘膜の炎症、敗血症性ショックが各1例(0.2%)、アブラキサン/プラセボ群で肝不全1例(0.2%)であった。</p> <p>(参考：日本人集団のデータ)</p> <p>・PFS (ITT 集団)：サブグループ解析 国内のITT 集団におけるPFS 中央値は、アブラキサン/アテゾリズマブ群7.36ヵ月[95%信頼区間：5.39-10.84]、アブラキサン/プラセボ群4.63ヵ月[95%信頼区間：3.71-7.20]であった(層別HR 0.47 [95%信頼区間：0.25-0.90])。</p> <p>&lt;PFS：国内のITT 集団&gt;</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 35%;">アブラキサン/ アテゾリズマブ群 (n=34)</th> <th style="width: 35%;">アブラキサン/ プラセボ群 (n=31)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>イベント数 (%)</td> <td>26 (76.5%)</td> <td>28 (90.3%)</td> </tr> <tr> <td>PFS 中央値 [95%信頼区間]</td> <td>7.36 ヵ月 [5.39-10.84]</td> <td>4.63 ヵ月 [3.71-7.20]</td> </tr> <tr> <td>層別 HR<sup>**2</sup> [95%信頼区間]</td> <td colspan="2">0.47 [0.25-0.90]</td> </tr> <tr> <td>1年生存割合 [95%信頼区間]</td> <td>21.88 [7.67-36.08]</td> <td>13.33 [1.17-25.50]</td> </tr> </tbody> </table> <p>・PFS (PD-L1 陽性集団)：サブグループ解析 国内のPD-L1 陽性集団におけるPFS 中央値は、アブラキサン/アテゾリズマブ群10.84ヵ月[95%信頼区間：5.62-10.91]、アブラキサン/プラセボ群3.84ヵ月[95%信頼区間：3.25-5.49]であった(層別HR 0.04 [95%信頼区間：&lt;0.01-0.35])。</p> <p>&lt;PFS：国内のPD-L1 陽性集団&gt;</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 35%;">アブラキサン/ アテゾリズマブ群 (n=12)</th> <th style="width: 35%;">アブラキサン/ プラセボ群 (n=13)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>イベント数 (%)</td> <td>9 (75.0%)</td> <td>13 (100%)</td> </tr> <tr> <td>PFS 中央値 [95%信頼区間]</td> <td>10.84 ヵ月 [5.62-10.91]</td> <td>3.84 ヵ月 [3.25-5.49]</td> </tr> <tr> <td>層別 HR<sup>**2</sup> [95%信頼区間]</td> <td colspan="2">0.04 [&lt;0.01-0.35]</td> </tr> <tr> <td>1年生存割合 [95%信頼区間]</td> <td>25.00 [0.50-49.50]</td> <td>推定不能</td> </tr> </tbody> </table> <p>・OS (ITT 集団) [第1回中間解析]：サブグループ解析 国内のITT 集団におけるOS 中央値は、アブラキサン/アテゾリズマブ群で推定不能、アブラキサン/プラセボ群16.82ヵ月[95%信頼区間：13.27-推定不能]であった(層別HR 0.44 [95%信頼区間：0.16-1.24])。</p> <p>&lt;OS：国内のITT 集団&gt;</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 35%;">アブラキサン/ アテゾリズマブ群 (n=34)</th> <th style="width: 35%;">アブラキサン/ プラセボ群 (n=31)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>イベント数 (%)</td> <td>6 (17.6%)</td> <td>10 (32.3%)</td> </tr> <tr> <td>OS 中央値 [95%信頼区間]</td> <td>推定不能</td> <td>16.82ヵ月 [13.27-推定不能]</td> </tr> <tr> <td>層別 HR<sup>**2</sup> [95%信頼区間]</td> <td colspan="2">0.44 [0.16-1.24]</td> </tr> </tbody> </table>		アブラキサン/ アテゾリズマブ群 (n=34)	アブラキサン/ プラセボ群 (n=31)	イベント数 (%)	26 (76.5%)	28 (90.3%)	PFS 中央値 [95%信頼区間]	7.36 ヵ月 [5.39-10.84]	4.63 ヵ月 [3.71-7.20]	層別 HR <sup>**2</sup> [95%信頼区間]	0.47 [0.25-0.90]		1年生存割合 [95%信頼区間]	21.88 [7.67-36.08]	13.33 [1.17-25.50]		アブラキサン/ アテゾリズマブ群 (n=12)	アブラキサン/ プラセボ群 (n=13)	イベント数 (%)	9 (75.0%)	13 (100%)	PFS 中央値 [95%信頼区間]	10.84 ヵ月 [5.62-10.91]	3.84 ヵ月 [3.25-5.49]	層別 HR <sup>**2</sup> [95%信頼区間]	0.04 [<0.01-0.35]		1年生存割合 [95%信頼区間]	25.00 [0.50-49.50]	推定不能		アブラキサン/ アテゾリズマブ群 (n=34)	アブラキサン/ プラセボ群 (n=31)	イベント数 (%)	6 (17.6%)	10 (32.3%)	OS 中央値 [95%信頼区間]	推定不能	16.82ヵ月 [13.27-推定不能]	層別 HR <sup>**2</sup> [95%信頼区間]	0.44 [0.16-1.24]	
		アブラキサン/ アテゾリズマブ群 (n=34)	アブラキサン/ プラセボ群 (n=31)																																								
	イベント数 (%)	26 (76.5%)	28 (90.3%)																																								
	PFS 中央値 [95%信頼区間]	7.36 ヵ月 [5.39-10.84]	4.63 ヵ月 [3.71-7.20]																																								
	層別 HR <sup>**2</sup> [95%信頼区間]	0.47 [0.25-0.90]																																									
	1年生存割合 [95%信頼区間]	21.88 [7.67-36.08]	13.33 [1.17-25.50]																																								
		アブラキサン/ アテゾリズマブ群 (n=12)	アブラキサン/ プラセボ群 (n=13)																																								
	イベント数 (%)	9 (75.0%)	13 (100%)																																								
	PFS 中央値 [95%信頼区間]	10.84 ヵ月 [5.62-10.91]	3.84 ヵ月 [3.25-5.49]																																								
	層別 HR <sup>**2</sup> [95%信頼区間]	0.04 [<0.01-0.35]																																									
1年生存割合 [95%信頼区間]	25.00 [0.50-49.50]	推定不能																																									
	アブラキサン/ アテゾリズマブ群 (n=34)	アブラキサン/ プラセボ群 (n=31)																																									
イベント数 (%)	6 (17.6%)	10 (32.3%)																																									
OS 中央値 [95%信頼区間]	推定不能	16.82ヵ月 [13.27-推定不能]																																									
層別 HR <sup>**2</sup> [95%信頼区間]	0.44 [0.16-1.24]																																										

## V. 治療に関する項目

- 1) 有効性検証  
試験 <sup>5~10, 15, 16, 22~26, 31</sup>  
(つづき)

結 (つづき) 果	<p>・ OS (PD-L1 陽性集団) [第 1 回中間解析] : サブグループ解析 国内の PD-L1 陽性集団における OS 中央値は、アブラキサン/アテゾ リズマブ群で推定不能、アブラキサン/プラセボ群で 13.27 ヶ月 [95% 信頼区間: 11.56-13.31] であった (層別 HR 0.12 [95%信頼区間: 0.01- 0.99] ) 。</p> <p>&lt; OS : 国内の PD-L1 陽性集団 &gt;</p>		
		アブラキサン/ アテゾリズマブ群 (n=12)	アブラキサン/ プラセボ群 (n=13)
	イベント数 (%)	1 ( 8.3%)	6 (46.2%)
	OS 中央値 [95%信頼区間]	推定不能	13.27 ヶ月 [11.56-13.31]
	層別 HR <sup>※2</sup> [95%信頼区間]	0.12 [0.01-0.99]	
<p>※2 層別 Cox 比例ハザードモデル 層別因子 : ランダム化時の割付因子と同一である肝転移 (あり又はなし)、タキサン による前治療歴 (あり又はなし)、腫瘍の PD-L1 発現状況 (IC0 又 は IC1/2/3)</p>			

## V. 治療に関する項目

1) 有効性検証  
試験 <sup>5~10, 15, 16, 22~26, 31)</sup>  
(つづき)

② 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-355 試験) <sup>9, 10)</sup>

目的：ペムブロリズマブ及び化学療法併用投与とプラセボ及び化学療法併用投与を比較する。

<b>試験デザイン</b>	国際共同第Ⅲ相試験 (パート1：非盲検非無作為化、パート2：二重盲検無作為化プラセボ対照)
<b>対 象</b>	化学療法の治療歴がない切除不能の局所再発トリプルネガティブ乳癌患者、又は化学療法の治療歴がない転移性トリプルネガティブ乳癌患者 〔パート1：Safety Run-in 34例 (日本人4例)、パート2：第Ⅲ相試験 847例 (日本人87例)〕
<b>主な適格基準</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 18歳以上の男性及び女性</li> <li>(2) 化学療法の治療歴がない切除不能の局所再発 TNBC 患者、又は化学療法の治療歴がない転移性 TNBC 患者</li> <li>(3) I～Ⅲ期の乳癌に対する治療が完了している患者 該当する場合は、原発乳癌切除術日又は術後補助化学療法の最終投与日のうちいずれか遅い日から局所又は遠隔転移の最初の記録まで6ヵ月以上経過していること。 注：術前／術後補助療法でタキサン系薬剤、ゲムシタビン又はプラチナ製剤による治療を受けた患者は、原発乳癌切除術日又は術後補助化学療法の最終投与日のうちいずれか遅い日から局所又は遠隔転移の最初の記録まで12ヵ月以上経過している場合に限り、同じクラスの化学療法の投与を受けることができることとした。</li> <li>(4) 中央検査機関で TNBC と確認された患者</li> <li>(5) 実施医療機関 (放射線科のレビュー) による RECIST1.1 の評価に基づき、測定可能病変を有する患者</li> <li>(6) ECOG PS が 0 又は 1 の患者</li> <li>(7) 無作為化から 12 週間以上の生存が見込まれる患者</li> <li>(8) 中央検査機関による TNBC 及び PD-L1 発現の確認のために腫瘍組織検体を提出可能な患者 (生検困難及び／又は安全性上の問題がある場合を除く)</li> </ul>
<b>主な除外基準</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 現在、臨床試験に参加し、治験薬を投与されているか、治験薬を使用しているか、又は無作為化前の4週間以内に臨床試験に参加し、治験薬を投与されているか、治験薬を使用していること。</li> <li>(2) 過去に投与された治療法による有害事象から回復していない (例えば、Grade 1 以下又はベースラインに戻る)。</li> <li>(3) Grade 2 以上の神経障害がある。</li> <li>(4) 過去 2 年間に全身治療を必要とする活動性の自己免疫疾患がある (例：疾患修飾剤、コルチコステロイド、免疫抑制剤の使用を伴う)。</li> <li>(5) 免疫不全の診断を受けているか、無作為化前 7 日以内に全身性のステロイド療法又はその他の免疫抑制療法を受けている。</li> <li>(6) 過去 5 年以内に進行した、又は積極的な治療を必要とする既知の追加の悪性腫瘍がある。例外として、皮膚の基底細胞癌、治療の可能性のある治療を受けた皮膚の扁平上皮癌、及び in situ 子宮頸癌。</li> <li>(7) 活動性の中枢神経系への転移及び／又は癌性髄膜炎が判明している。脳転移の治療歴がある場合は、脳転移が安定しており、転移性乳がんに対する化学療法を受けていないことを条件に参加できる。</li> <li>(8) ステロイドを必要とする (非感染性の) 肺炎の既往がある、又は現在肺炎を患っている。</li> <li>(9) 活動性の間質性肺疾患がある、又はその既往歴がある。</li> <li>(10) 活動性の結核の既往歴がある。</li> <li>(11) 全身療法を必要とする活動性の感染症を患っている。</li> <li>(12) 無作為化後 6 ヶ月以内にクラス II～IV のうっ血性心不全又は心筋梗塞の既往歴がある。</li> <li>(13) 本試験への参加に支障をきたすような精神疾患や薬物依存症を患っている。</li> <li>(14) 妊娠中もしくは授乳中の方、又は妊娠もしくは出産を予定している方で、本試験の予測期間内 (スクリーニング時から試験薬の最終投与後 120 日 (又はそれ以上) まで) に妊娠もしくは出産を予定している方。</li> <li>(15) 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、又は他の共同抑制性 T 細胞受容体 (細胞傷害性 T リンパ球抗原 4 [CTLA-4]、OX-40、CD137 など) に対する薬剤による前治療を受けたことがあるか、又は Merck 社のペムブロリズマブの臨床試験に参加したことがある。</li> </ul>

## V. 治療に関する項目

### 1) 有効性検証

試験<sup>5~10, 15, 16, 22~26, 31)</sup>

(つづき)

<p>主な除外基準 (つづき)</p>	<p>(16) ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の既往歴がある。  (17) 活動性の B 型肝炎又は C 型肝炎が知られている。  (18) 無作為化前 30 日以内に生ワクチンを接種したことがある。  (19) ペムブロリズマブ及びその成分、並びに試験化学療法剤 (例: ナブパクリタキセル、パクリタキセル、ゲムシタビン、カルボプラチン) 及びその成分に対して過敏症又はアレルギーの既往歴がある。  (20) 無作為化前 7 日以内に投薬を中止した場合を除き、各製品ラベルに記載されている試験化学療法との併用が禁止されている薬物を投与されている。</p>
<p>試験方法</p>	<p><b>【パート 1 : Safety Run-in】</b>  対象患者にペムブロリズマブ及び化学療法を併用投与した。ペムブロリズマブは 200mg を 21 日サイクルで 1 日目に静脈内投与した。化学療法は以下のいずれかに 1 : 1 : 1 の割合で無作為に割り付けた。  ・ アブラキサ (nab-パクリタキセル) : 100mg/m<sup>2</sup> を 28 日サイクルの 1、8、15 日目に静脈内投与  ・ 他のパクリタキセル製剤<sup>※1</sup> : 90mg/m<sup>2</sup> を 28 日サイクルの 1、8、15 日目に静脈内投与  ・ ゲムシタビン<sup>※2</sup> (1000mg/m<sup>2</sup>) + カルボプラチン<sup>※3</sup> (AUC=2) を 21 日サイクルの 1、8 日目に静脈内投与</p> <p><b>【パート 2 : 第Ⅲ相試験】</b>  対象患者をペムブロリズマブ/化学療法併用群とプラセボ/化学療法併用群に 2 : 1 の割合で無作為に割り付けた<sup>※4</sup>。ペムブロリズマブ及び化学療法の投与スケジュールは、パート 1 と同一とした。  ※1 他のパクリタキセル製剤の国内で承認されている乳癌の用法及び用量は「A 法 : 通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 210mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 3 時間かけて点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。B 法 : 通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 1 時間かけて点滴静注し、週 1 回投与を 6 週連続し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。」である。  ※2 ゲムシタビンの国内で承認されている手術不能又は再発乳癌の用法及び用量は「通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1250mg/m<sup>2</sup> を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。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。」である。  ※3 カルボプラチンの国内で承認されている乳癌の用法及び用量は「トラスツズマブ (遺伝子組換え) 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1 日 1 回 300~400mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。」である。  ※4 層別因子 : 治験中の化学療法 (タキサン vs. ゲムシタビン/カルボプラチン)、腫瘍 PD-L1 の発現状況 (陽性 vs. 陰性)、術前/術後補助療法での同一クラスの化学療法治療歴 (あり vs. なし)</p>
<p>評価項目</p>	<p><b>【パート 1 : Safety Run-in】</b>  主要評価項目 : 有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率</p> <p><b>【パート 2 : 第Ⅲ相試験】</b>  主要評価項目 (検証的な解析項目) : 無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)  副次評価項目 : 奏効率 (ORR)、奏効期間 (DoR)、有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象</p>
<p>解析方法</p>	<p><b>【パート 1 : Safety Run-in】</b>  安全性は、実際に投与された治験薬に基づき安全性解析対象集団 (治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者) を対象に解析した。解析はすべて記述統計で行った。</p> <p><b>【パート 2 : 第Ⅲ相試験】</b>  PD-L1 陽性 (CPS<sup>※5</sup> ≥ 10) 患者に約 185 件の OS のイベントが観察された後、IA2 (第 2 回中間解析) を実施した。6 つの主要仮説 [全患者集団及び PD-L1 陽性患者の部分集団 (CPS ≥ 1 及び CPS ≥ 10) におけるペムブロリズマブ/化学療法の PFS 及び OS の優越性]、及び 2 つの副次仮説 [全患者集団及び PD-L1 陽性患者の部分集団 (CPS ≥ 1) におけるペムブロリズマブ/化学療法の ORR の優越性] では、多重性を調整した。これら 6 つの主要仮説及び 2 つの副次仮説全体の第 1 種の過誤確率を片側 2.5% に厳密に制御した。OS に関する仮説は、3 回の中間解析 (IA1、IA2、IA3) 及び最終解析を計画し、群逐次法を用いて検定することとし</p>

1) 有効性検証

試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)

(つづき)

解析方法  
(つづき)

た。PFSに関する仮説は、IA1を中間解析及びIA2を最終解析として検定した。ORRに関する仮説は、IA1を最終解析として検定した。主要仮説は、全ての層別因子を用いた層別ログランク検定を用いて、ペムプロリズマブ/化学療法併用群とプラセボ/化学療法併用群の群間でPFS及びOSを比較することにより検証した。全ての層別因子を用いた層別Cox比例ハザードモデルを用いて、HRを推定した。Kaplan-Meier法を用いて、生存期間の中央値及びイベント発生率の推移を推定した。重みを層の例数に比例させた層別Miettinen & Nurminen法を用いて、2群間のORRを比較した。層別因子は、治験中の化学療法（タキサン vs. ゲムシタビン/カルボプラチン）、腫瘍PD-L1の発現状況（陽性 vs. 陰性）、術前/術後補助療法での同一クラスの化学療法治療歴（あり vs. なし）とした。

PFSは階層的に検定を行い、CPS $\geq$ 10の患者集団でPFSの優越性（事前に規定した境界値：多重性調整済みの名目上の有意水準は片側0.00411）が検証された場合、CPS $\geq$ 1の患者集団で検討し（同0.00111）、最後にITT集団で検討することとした（同0.00111）。OSは群逐次法を用いて検定を行い、最終解析においてCPS $\geq$ 10の患者集団で全生存期間（事前に規定した境界値：多重性調整済みの名目上の有意水準は片側0.0227）が検証された場合、CPS $\geq$ 1の患者集団で検討し（CPS $\geq$ 10の患者集団優越性が検証されなかった場合：同0.013、CPS $\geq$ 10の患者集団優越性が検証された場合：同0.0344）、優越性が検証された場合はITT集団で検討することとした。

また、PFSについて事前に計画した項目〔日本人集団、年齢、登録地域、ECOG PS、本治験で併用した化学療法、同一クラスの化学療法の治療歴、術前/術後補助化学療法の治療歴、無再発期間、転移臓器数〕でサブグループ解析を実施した。

※5 CPS：PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

(2019年12月11日データカットオフ)

結果

有効性

・主要評価項目（検証的な解析結果）

<無増悪生存期間>

PD-L1陽性（CPS $\geq$ 10）集団を対象とした無増悪生存期間（PFS）中央値は、ペムプロリズマブ/化学療法併用群で9.7ヵ月〔95%信頼区間：7.6-11.3〕、プラセボ/化学療法併用群で5.6ヵ月〔95%信頼区間：5.3-7.5〕であった。層別log-rank検定のp値は事前に規定した境界値（多重性調整済みの名目上の有意水準は片側0.00411）を下回り、プラセボ/化学療法併用群に対するペムプロリズマブ/化学療法併用群の優越性が検証された（層別HR=0.65、95%信頼区間：0.49-0.86、層別log-rank検定、 $p=0.0012$  検証的解析のp値）。

PD-L1陽性（CPS $\geq$ 1）集団を対象としたPFS中央値は、ペムプロリズマブ/化学療法併用群で7.6ヵ月〔95%信頼区間：6.6-8.0〕、プラセボ/化学療法併用群で5.6ヵ月〔95%信頼区間：5.4-7.4〕であった。層別log-rank検定のp値は事前に規定した境界値（多重性調整済みの名目上の有意水準は片側0.00111）を下回らず、プラセボ/化学療法併用群に対するペムプロリズマブ/化学療法併用群の優越性は検証されなかった（層別HR=0.74、95%信頼区間：0.61-0.90、層別log-rank検定、 $p=0.0014$  検証的解析のp値）。

ITT集団を対象としたPFS中央値は、ペムプロリズマブ/化学療法併用群で7.5ヵ月〔95%信頼区間：6.3-7.7〕、プラセボ/化学療法併用群で5.6ヵ月〔95%信頼区間：5.4-7.3〕であった。PD-L1陽性（CPS $\geq$ 1）集団でペムプロリズマブ/化学療法併用群の優越性が検証されなかったため、ITT集団では優越性の検証は行わなかった。

# V. 治療に関する項目

## 1) 有効性検証

試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)

(つづき)

結果 (つづき)

### ■無増悪生存期間

	PD-L1 陽性 (CPS≥10) 集団		PD-L1 陽性 (CPS≥1) 集団		ITT 集団	
	ペムブロリズマブ/化学療法併用群 (n=220)	プラセボ/化学療法併用群 (n=103)	ペムブロリズマブ/化学療法併用群 (n=425)	プラセボ/化学療法併用群 (n=211)	ペムブロリズマブ/化学療法併用群 (n=566)	プラセボ/化学療法併用群 (n=281)
PFS 中央値 (月)	9.7 [95%信頼区間: 7.6-11.3]	5.6 [95%信頼区間: 5.3-7.5]	7.6 [95%信頼区間: 6.6-8.0]	5.6 [95%信頼区間: 5.4-7.4]	7.5 [95%信頼区間: 6.3-7.7]	5.6 [95%信頼区間: 5.4-7.3]
p 値、層別 log-rank 検定	0.0012 <sup>※1</sup>		0.0014 <sup>※1</sup>		0.0112 <sup>※2</sup>	
HR、層別 Cox 比例ハザードモデル	0.65 [95%信頼区間: 0.49-0.86]		0.74 [95%信頼区間: 0.61-0.90]		0.82 [95%信頼区間: 0.69-0.97]	

※1 検証的解析の p 値、※2 名目上の p 値  
層別因子: 治験中の化学療法 (タキサン vs. ゲムシタビン/カルボプラチン)、腫瘍 PD-L1 の発現状況 (陽性 vs. 陰性)、術前/術後補助療法での同一クラスの化学療法治療歴 (あり vs. なし)

日本人の PD-L1 陽性 (CPS≥10) 集団を対象としたサブグループ解析において、無増悪生存期間 (PFS) 中央値は、ペムブロリズマブ/化学療法併用群で 11.7 カ月 [95%信頼区間: 3.7-未到達]、プラセボ/化学療法併用群で 5.6 カ月 [95%信頼区間: 2.0-9.7] であった (層別 HR=0.52、95%信頼区間: 0.20-1.34)。

日本人の PD-L1 陽性 (CPS≥1) 集団を対象としたサブグループ解析において、PFS 中央値は、ペムブロリズマブ/化学療法併用群で 7.6 カ月 [95%信頼区間: 5.4-11.7]、プラセボ/化学療法併用群で 5.6 カ月 [95%信頼区間: 4.7-7.7] であった (層別 HR=0.62、95%信頼区間: 0.35-1.09)。

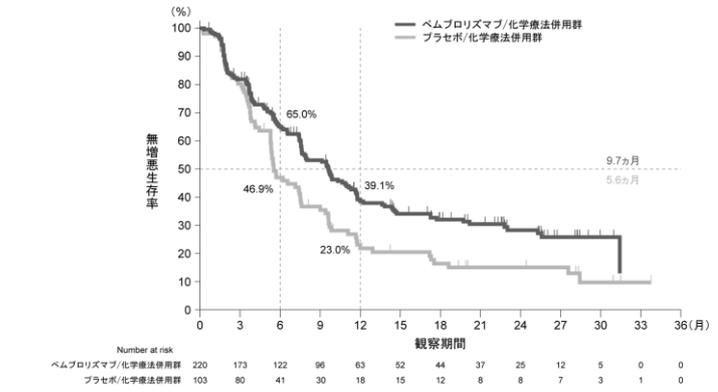
日本人の ITT 集団を対象としたサブグループ解析において、PFS 中央値は、ペムブロリズマブ/化学療法併用群で 7.7 カ月 [95%信頼区間: 5.5-11.7]、プラセボ/化学療法併用群で 5.6 カ月 [95%信頼区間: 5.3-7.7] であった (層別 HR=0.64、95%信頼区間: 0.38-1.07)。

### ■無増悪生存期間: サブグループ解析 (日本人部分集団)

	PD-L1 陽性 (CPS≥10) 集団		PD-L1 陽性 (CPS≥1) 集団		ITT 集団	
	ペムブロリズマブ/化学療法併用群 (n=19)	プラセボ/化学療法併用群 (n=9)	ペムブロリズマブ/化学療法併用群 (n=44)	プラセボ/化学療法併用群 (n=22)	ペムブロリズマブ/化学療法併用群 (n=61)	プラセボ/化学療法併用群 (n=26)
PFS 中央値 (月)	11.7 [95%信頼区間: 3.7-未到達]	5.6 [95%信頼区間: 2.0-9.7]	7.6 [95%信頼区間: 5.4-11.7]	5.6 [95%信頼区間: 4.7-7.7]	7.7 [95%信頼区間: 5.5-11.7]	5.6 [95%信頼区間: 5.3-7.7]
名目上の p 値、log-rank 検定	0.0794		0.0480		0.0416	
HR、層別 Cox 比例ハザードモデル	0.52 [95%信頼区間: 0.20-1.34]		0.62 [95%信頼区間: 0.35-1.09]		0.64 [95%信頼区間: 0.38-1.07]	

層別因子: 治験中の化学療法 (タキサン vs. ゲムシタビン/カルボプラチン)、腫瘍 PD-L1 の発現状況 (陽性 vs. 陰性)、術前/術後補助療法での同一クラスの化学療法治療歴 (あり vs. なし)

### ■無増悪生存期間 (Kaplan-Meier 曲線): PD-L1 陽性 (CPS≥10) 集団



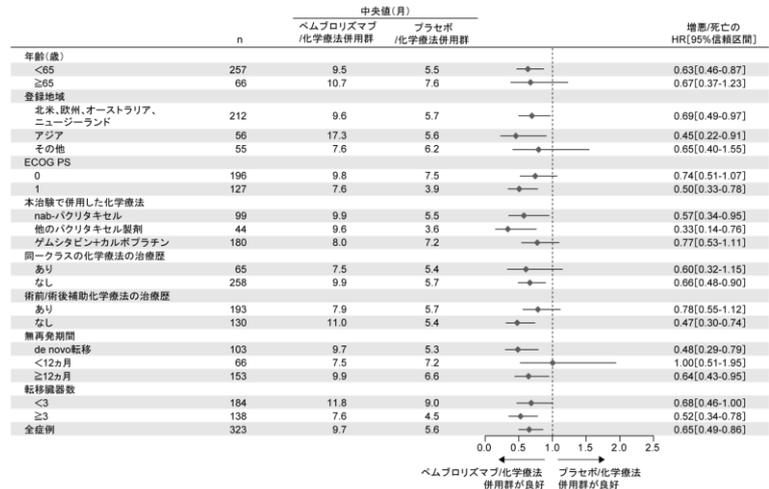
Reprinted from The Lancet, 396, 10265, Cortes J, et al., Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial, 1817-1828, Copyright (2020), with permission from Elsevier.

1) 有効性検証

試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)  
(つづき)

結果  
(つづき)

■無増悪生存期間のサブグループ解析: PD-L1陽性 (CPS≥10) 集団



層別因子: 治療中の化学療法 (タキサン vs. ゲムシタビン+カルボプラチン)、腫瘍 PD-L1 の発現状況 (陽性 vs. 陰性)、術前/術後補助療法での同一クラスの化学療法治療歴 (あり vs. なし)  
増悪/死亡の HR[95%信頼区間]は、全症例の場合には上記の層別因子を用いた層別 Cox 比例ハザードモデルを用い、全症例以外の各サブグループの場合には非層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた

Reprinted from The Lancet, 396, 10265, Cortes J, et al., Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial, 1817-1828. Copyright (2020), with permission from Elsevier.

<全生存期間>[最終解析] (※2021年6月15日データカットオフ)  
PD-L1 陽性 (CPS≥10) 集団を対象とした全生存期間 (OS) 中央値は、ペムブロリズマブ/化学療法併用群で 23.0 ヶ月 [95%信頼区間: 19.0-26.3]、プラセボ/化学療法併用群で 16.1 ヶ月 [95%信頼区間: 12.6-18.8] であった。層別 log-rank 検定の p 値は事前に規定した境界値 (多重性調整済みの名目上の有意水準は片側 0.0227) を下回り、プラセボ/化学療法併用群に対するペムブロリズマブ/化学療法併用群の優越性が検証された (層別 HR=0.73、95%信頼区間: 0.55-0.95、層別 log-rank 検定、両側 p=0.0185 検証的解析の p 値)。

PD-L1 陽性 (CPS≥1) 集団を対象とした OS 中央値は、ペムブロリズマブ/化学療法併用群で 17.6 ヶ月 [95%信頼区間: 15.5-19.5]、プラセボ/化学療法併用群で 16.0 ヶ月 [95%信頼区間: 12.8-17.4] であった。層別 log-rank 検定の p 値は事前に規定した境界値 (多重性調整済みの名目上の有意水準は片側 0.0344) を下回らず、プラセボ/化学療法併用群に対するペムブロリズマブ/化学療法併用群の優越性は検証されなかった (層別 HR=0.86、95%信頼区間: 0.72-1.04、層別 log-rank 検定、両側 p=0.1125 検証的解析の p 値)。

ITT 集団を対象とした OS 中央値は、ペムブロリズマブ/化学療法併用群で 17.2 ヶ月 [95%信頼区間: 15.3-19.0]、プラセボ/化学療法併用群で 15.5 ヶ月 [95%信頼区間: 13.9-17.2] であった。PD-L1 陽性 (CPS≥1) 集団でペムブロリズマブ/化学療法併用群の優越性が検証されなかったため、ITT 集団では優越性の検証は行わなかった。

■全生存期間

	PD-L1 陽性 (CPS≥10) 集団		PD-L1 陽性 (CPS≥1) 集団		ITT 集団	
	ペムブロリズマブ/化学療法併用群 (n=220)	プラセボ/化学療法併用群 (n=103)	ペムブロリズマブ/化学療法併用群 (n=425)	プラセボ/化学療法併用群 (n=211)	ペムブロリズマブ/化学療法併用群 (n=566)	プラセボ/化学療法併用群 (n=281)
イベント数 (%)	155 (70.5%)	84 (81.6%)	336 (79.1%)	177 (83.9%)	460 (81.3%)	238 (84.7%)
OS 中央値 (月)	23.0 [95%信頼区間: 19.0-26.3]	16.1 [95%信頼区間: 12.6-18.8]	17.6 [95%信頼区間: 15.5-19.5]	16.0 [95%信頼区間: 12.8-17.4]	17.2 [95%信頼区間: 15.3-19.0]	15.5 [95%信頼区間: 13.9-17.2]
p 値、層別 log-rank 検定	p=0.0185*		p=0.1125*		—	
HR、層別 Cox 回帰ハザードモデル	0.73 [95%信頼区間: 0.55-0.95]		0.86 [95%信頼区間: 0.72-1.04]		0.89 [95%信頼区間: 0.76-1.05]	

※検証的解析の p 値

層別因子: 治療中の化学療法 (タキサン vs. ゲムシタビン+カルボプラチン)、腫瘍 PD-L1 の発現状況 (陽性 vs. 陰性)、術前/術後補助療法での同一クラスの化学療法治療歴 (あり vs. なし)

# V. 治療に関する項目

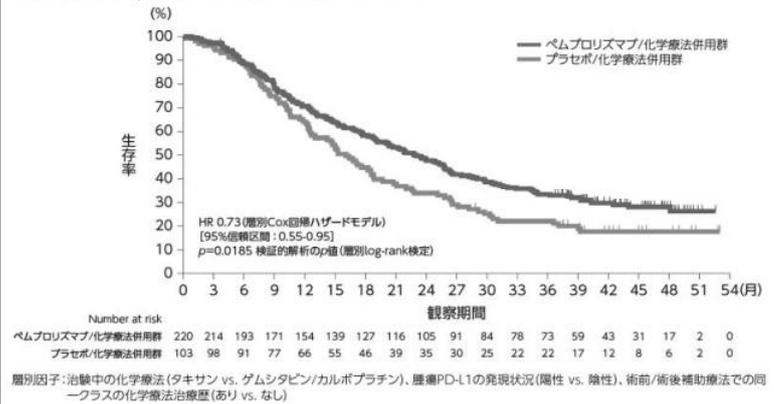
## 1) 有効性検証

試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)

(つづき)

結果  
(つづき)

■ 全生存期間 (Kaplan-Meier曲線): PD-L1陽性 (CPS≥10) 集団



### ・ 副次評価項目

< 奏効率及び奏効期間 >

PD-L1 陽性 (CPS≥10) 集団を対象とした奏効率 (ORR) は、ベムプロリズマブ/化学療法併用群 53.2% [95%信頼区間 46.4-59.9]、プラセボ/化学療法併用群 39.8% [95%信頼区間: 30.3-49.9] であった。また、PD-L1 陽性 (CPS≥10) 集団のうち奏効が認められた患者の奏効期間 (DoR) の中央値は、ベムプロリズマブ/化学療法併用群 19.3 カ月、プラセボ/化学療法併用群 7.3 カ月であった。

PD-L1 陽性 (CPS≥1) 集団を対象とした ORR は、ベムプロリズマブ/化学療法併用群 45.2% [95%信頼区間: 40.4-50.0]、プラセボ/化学療法併用群 37.9% [95%信頼区間: 31.3-44.8] であった。また、PD-L1 陽性 (CPS≥1) 集団のうち奏効が認められた患者の DoR の中央値は、ベムプロリズマブ/化学療法併用群 10.1 カ月、プラセボ/化学療法併用群 6.5 カ月であった。

ITT 集団を対象とした ORR は、ベムプロリズマブ/化学療法併用群 41.0% [95%信頼区間: 36.9-45.2]、プラセボ/化学療法併用群 35.9% [95%信頼区間: 30.3-41.9] であった。また、ITT 集団のうち奏効が認められた患者の DoR の中央値は、ベムプロリズマブ/化学療法併用群 10.1 カ月、プラセボ/化学療法併用群 6.4 カ月であった。

■ ORR/DoR

症例数 (%)

	PD-L1 陽性 (CPS≥10) 集団		PD-L1 陽性 (CPS≥1) 集団		ITT 集団	
	ベムプロリズマブ/化学療法併用群 (n=220)	プラセボ/化学療法併用群 (n=103)	ベムプロリズマブ/化学療法併用群 (n=425)	プラセボ/化学療法併用群 (n=211)	ベムプロリズマブ/化学療法併用群 (n=566)	プラセボ/化学療法併用群 (n=281)
奏効率 (%)	53.2 [95%信頼区間: 46.4-59.9]	39.8 [95%信頼区間: 30.3-49.9]	45.2 [95%信頼区間: 40.4-50.0]	37.9 [95%信頼区間: 31.3-44.8]	41.0 [95%信頼区間: 36.9-45.2]	35.9 [95%信頼区間: 30.3-41.9]
CR	37 (16.8)	13 (12.6)	53 (12.5)	18 (8.5)	60 (10.6)	20 (7.1)
PR	80 (36.4)	28 (27.2)	139 (32.7)	62 (29.4)	172 (30.4)	81 (28.8)
DoR 中央値 (月)	19.3 [範囲: 1.6+29.8]	7.3 [範囲: 1.5-32.5+]	10.1 [範囲: 1.0+29.8]	6.5 [範囲: 1.5-32.5+]	10.1 [範囲: 1.0+29.8]	6.4 [範囲: 1.5-32.5+]

+ : 最終評価時点までに増悪なし

1) 有効性検証  
試験<sup>5~10, 15, 16, 22~26, 31)</sup>  
(つづき)

結 果  
(つづき)

安全性：  
パート1：Safety Run-in（主要評価項目）  
有害事象の発現率は100.0%（34/34例）であり、発現率が15%以上の有害事象は、貧血19例（55.9%）、下痢13例（38.2%）、便秘、悪心、無力症及び食欲減退各12例（35.3%）、嘔吐及び脱毛症各11例（32.4%）、好中球減少症10例（29.4%）、上気道感染9例（26.5%）、甲状腺機能低下症、頭痛及び咳嗽各8例（23.5%）、発熱、好中球数減少、末梢性ニューロパチー、そう痒症及び発疹各7例（20.6%）、血小板減少症、体重減少、白血球数減少及び末梢性感覚ニューロパチー各6例（17.6%）であった。重篤な有害事象の発現率は47.1%（16/34例）であり、2例以上に認められた重篤な有害事象は、貧血、発熱性好中球減少症、筋骨格痛及び肺炎各2例（5.9%）であった。  
治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は38.2%（13/34例）であり、神経毒性2例（5.9%）、不整脈、骨痛、アルツハイマー型認知症、下痢、腸閉塞、嗜眠、筋骨格痛、腎炎、末梢性ニューロパチー、好中球数減少及び1型糖尿病各1例（2.9%）であった。  
死亡に至った有害事象は不整脈1例であった。  
パート1（Safety Run-in）及びパート2（第Ⅲ相試験）併合  
副作用（MedDRA v22.1、CTCAE v4.03に基づく評価）の発現率は、ペムプロリズマブ/化学療法併用群96.3%（574/596例）、プラセボ/化学療法併用群95.0%（267/281例）であり、主な副作用（いずれかの群で発現率が30%以上であった副作用）は貧血（ペムプロリズマブ/化学療法併用群48.8%（291/596例）、プラセボ/化学療法併用群45.9%（129/281例）、好中球減少症（各40.4%（241/596例）、38.1%（107/281例）、悪心（各38.4%（229/596例）、40.9%（115/281例）、脱毛症（各33.1%（197/596例）、33.5%（94/281例））であった。  
重篤な副作用は、ペムプロリズマブ/化学療法併用群105例（17.6%）、プラセボ/化学療法併用群34例（12.1%）であり、主な事象は貧血（それぞれ13例、4例）、血小板減少症（10例、3例）、発熱性好中球減少症（8例、3例）、嘔吐（8例、3例）、肺臓炎（7例、0例）、発熱（6例、3例）、好中球減少症（5例、4例）であった。  
副作用による投与中止は、ペムプロリズマブ/化学療法併用群18.6%、プラセボ/化学療法併用群11.0%に認められた。  
副作用による死亡はペムプロリズマブ/化学療法併用群で2例（肺炎、急性腎障害それぞれ1例）、プラセボ/化学療法併用群で0例であった。  
※投与中止に至った副作用の事象名、発現例数は論文中に記載なし。DIの安全性情報を参照のこと。

## V. 治療に関する項目

### 1) 有効性検証

試験 <sup>5~10, 15, 16, 22~26, 31)</sup>

(つづき)

### ③ 海外第Ⅲ相試験 (CA012-0 試験)<sup>5,6)</sup>

目的：アブラキサンの有効性及び安全性を対照薬の他のパクリタキセル製剤\*と比較検討する。

\*：添加物としてポリオキシエチレンヒマシ油及び無水エタノールを使用しているパクリタキセル製剤

試験デザイン	多施設共同無作為化非盲検比較試験
対 象	転移性乳癌患者：460 例
主な適格基準	(1) 妊娠しておらず授乳期でもない 18 歳以上の女性 (2) 組織学的又は細胞学的に測定可能な転移性乳癌が確定しており、標準治療に基づいてパクリタキセル投与の対象となった症例 (3) 術後補助化学療法としてタキソール又はドセタキセルを使用していた場合には、タキソール又はドセタキセルによる術後補助化学療法を終了して 1 年以内に乳癌が再発していない症例 (4) 黒色腫以外の皮膚癌、子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) 又は子宮頸部上皮内癌 (CIS) を除いて、過去 5 年以内に悪性腫瘍に罹患していない症例 (5) パクリタキセル単剤療法に適している症例 (6) 書面にてインフォームドコンセントを得ている症例 等
主な除外基準	(1) ステロイド療法又は放射線療法を必要とする軟膜に波及した脳転移の臨床証拠が認められた症例 (2) 唯一の転移の証拠が溶解性ないし芽球性の骨転移、胸水又は腹水であった症例 (3) 臨床的に重篤な併発症があった症例 (4) ECOG (Zubrod) Performance Status (PS) > 2 (5) 以下のいずれかによる治療を受けていた症例 ・ 初回投与前 2 週間以内のホルモン療法 ・ 初回投与前 4 週間以内の化学療法 ・ 初回投与前 4 週間以内の治験薬又は免疫療法又は放射線療法の併用 (6) 転移性癌のためパクリタキセル又はドセタキセルの投与を受けていた症例 (7) 以前から Grade 1 以上の末梢性感覚ニューロパチーがある症例 等
試験方法	アブラキサン： 260mg/m <sup>2</sup> を 3 週ごとに 30 分かけて点滴静注 (前投薬なし)。 他のパクリタキセル製剤： 175mg/m <sup>2</sup> を 3 週ごとに 3 時間かけて点滴静注 (ステロイド剤等の前投薬あり)。
主要評価項目	標的病変における奏効率；RECIST (検証的な解析項目)、安全性 (NCI-CTC v2.0)
副次評価項目	治験責任医師評価における奏効率、無増悪期間 (TTP)、全生存期間 (OS)、薬物動態等
解析方法	標的病変奏効率は 3 ステップの検証を計画し、第 1 ステップは、試験治療ライン (1 次治療 vs. 2 次治療以降) を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて非劣性を片側 0.023475 の有意水準で検証することとした。非劣性マージンは、他のパクリタキセル製剤群に対するアブラキサン群の奏効率の比として 0.75 とし、第 1 ステップが有意であった場合に第 2 ステップへ進み、試験治療ラインを層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて優越性を片側 0.025 の有意水準で検証することとした。さらに、第 2 ステップが有意であった場合に第 3 ステップへ進み、試験治療ラインが 1 次治療の患者を対象に、 $\chi^2$ 検定を用いて優越性を片側 0.025 の有意水準で検証することとした。TTP 及び OS 曲線は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、二群間の差は log-rank 検定を用いて検定した。HR とその 95% 信頼区間の算出には Cox 比例ハザードモデルを用いた。
結 果	有効性： < 標的病変における奏効率 >：主要評価項目 (検証的な解析結果) ① 非劣性検定及び優越性検定 標的病変に対する奏効率は、アブラキサン群で 24.0% (95% 信頼区間：18.48-29.55)、他のパクリタキセル製剤群で 11.1% (95% 信頼区間：7.00-15.22) であった。 アブラキサン群の他のパクリタキセル製剤群に対する非劣性が検証され ( $p < 0.001$ 検証的解析の $p$ 値、CMH 検定)、続いて優越性も確認された ( $p < 0.001$ 多重性が調整された $p$ 値、CMH 検定)。

V. 治療に関する項目

1) 有効性検証  
試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)  
(つづき)

投与群	症例数	奏効率 (奏効例数) [95%信頼区 間]	非劣性検定 奏効率比*1† (95.305%信頼区間) p値*2	優越性検定 奏効率比*1 (95%信頼区間) p値*3
アブラキサン群	229	24.0% (55) [18.48 - 29.55]	2.110 (1.368-3.254) p<0.001	2.110 (1.376-3.236) p<0.001
他のパクリタキセル製剤群	225	11.1% (25) [7.00 - 15.22]		

RECISTによる評価

\*1: アブラキサン群奏効率/他のパクリタキセル製剤群奏効率。奏効率比及びその信頼区間の調整因子: 1次治療例 vs. 2次治療以降例

\*2: 検証的解析のp値、CMH検定

\*3: 多重性が調整されたp値、CMH検定

†: 非劣性の限界値: アブラキサンの他のパクリタキセル製剤の奏効率に対する奏効率比0.75

② 1次治療例を対象とした標的病変に対する優越性検定  
(サブグループ解析)

1次治療例を対象とした標的病変に対する奏効率は、アブラキサン群で34.0%(95%信頼区間: 24.59-43.45)、他のパクリタキセル製剤群で18.0%(95%信頼区間: 10.00-25.96)であった。

アブラキサン群の他のパクリタキセル製剤群に対する優越性が確認された(p=0.013 多重性が調整されたp値、 $\chi^2$ 検定)。

投与群	症例数	奏効率 (奏効例数)	優越性検定 奏効率比*1 (95%信頼区間) p値*2
アブラキサン群	97	34.0% (33)	1.892 (1.121-3.193) p=0.013
他のパクリタキセル製剤群	89	18.0% (16)	

RECISTによる評価

\*1: アブラキサン群奏効率/他のパクリタキセル製剤群奏効率

\*2:  $\chi^2$ 検定 多重性が調整されたp値

<治験責任医師評価における奏効率>: 副次評価項目

① 奏効率

治験責任医師評価による奏効率は、全例においてアブラキサン群33.2%(95%信頼区間: 27.09-39.29)、他のパクリタキセル製剤群18.7%(95%信頼区間: 13.58-23.76)であった(p=0.001 名目上のp値、CMH検定)。治療歴別奏効率は、下表の通りであった。

	投与群	症例数	奏効率 (%) (奏効例数)	95%信頼区間	p値
アントラサイクリン 既治療例	アブラキサン群	176	34.1 (60)	27.09-41.09	0.002*
	他のパクリタキセル製剤群	175	18.3 (32)	12.56-24.01	
1次治療例	アブラキサン群	97	42.3 (41)	32.44-52.10	0.029**
	他のパクリタキセル製剤群	89	27.0 (24)	17.75-36.19	
2次治療 以降例	アブラキサン群	132	26.5 (35)	18.98-34.05	0.006**
	他のパクリタキセル製剤群	136	13.2 (18)	7.54-18.93	
内臓転移例	アブラキサン群	176	33.5 (59)	26.55-40.50	0.002*
	他のパクリタキセル製剤群	182	18.7 (34)	13.02-24.34	

\*: CMH検定 名目上のp値

\*\* :  $\chi^2$ 検定 名目上のp値

結  
(つづき)

## V. 治療に関する項目

### 1) 有効性検証

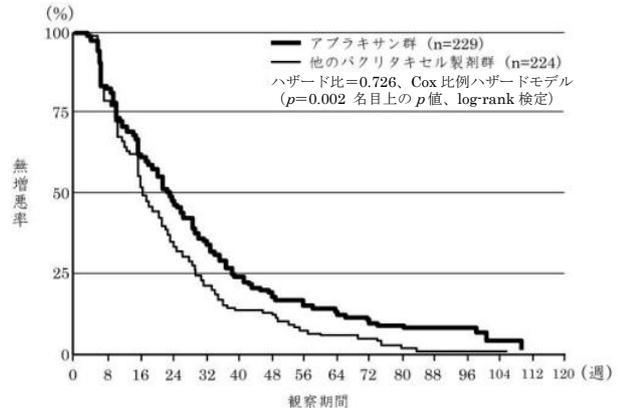
試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)

(つづき)

結果  
(つづき)

#### <無増悪期間(TTP)>

アブラキサン群の無増悪期間中央値は 23.0 週、他のパクリタキセル製剤群は 16.6 週であり、アブラキサン群で有意差が認められた ( $p=0.002$  名目上の  $p$  値、log-rank 検定)。

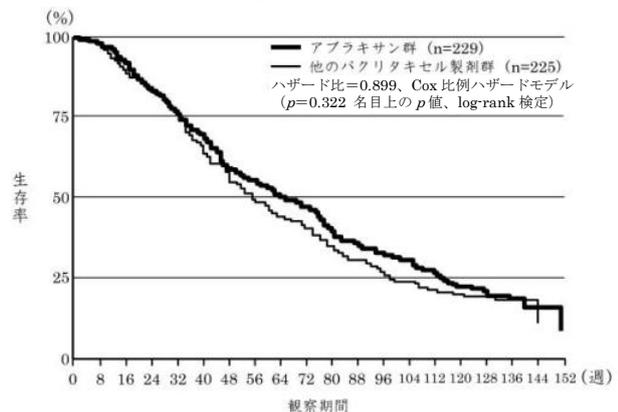


無増悪期間 (Kaplan-Meier 曲線)

#### <全生存期間(OS)>

##### ① 全例

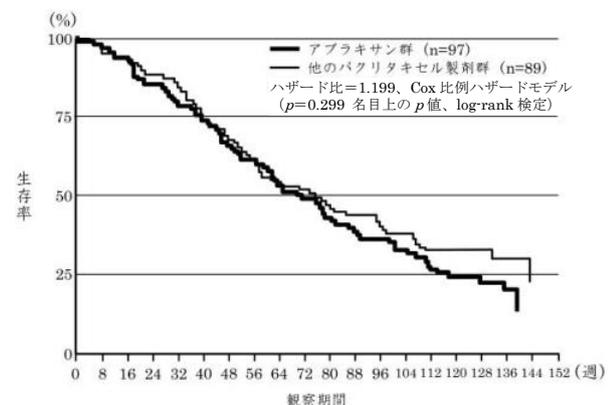
アブラキサン群の全生存期間中央値は 65.0 週、他のパクリタキセル製剤群は 55.3 週であった ( $p=0.322$  名目上の  $p$  値、log-rank 検定)。



全生存期間 (Kaplan-Meier 曲線)

##### ② 1次治療例 (サブグループ解析)

1次治療例を対象としたアブラキサン群の生存期間中央値は 71.0 週、他のパクリタキセル製剤群は 77.9 週であった ( $p=0.299$  名目上の  $p$  値、log-rank 検定)。

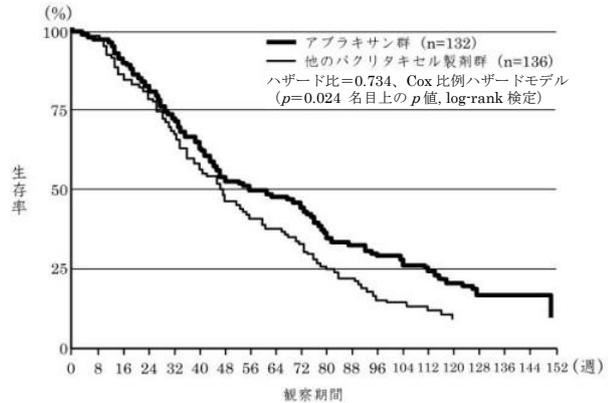


1次治療例を対象とした生存期間 (Kaplan-Meier 曲線)

## V. 治療に関する項目

1) 有効性検証  
試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)  
(つづき)

③ 2次治療以降例 (サブグループ解析)  
2次治療以降例を対象としたアブラキサン群の生存期間中央値は56.4週、他のパクリタキセル製剤群は46.7週であり、アブラキサン群で有意差が認められた ( $p=0.024$  名目上の  $p$  値、log-rank 検定)。



2次治療以降例を対象とした生存期間 (Kaplan-Meier 曲線)

安全性：アブラキサン群、他のパクリタキセル製剤群において、いずれかの群で10%以上発現した副作用を下表に示す。

症例数 (%)

副作用	アブラキサン群 (n=229)		他のパクリタキセル製剤群 (n=225)		
	全体	Grade 3* <sup>1</sup> 以上	全体	Grade 3* <sup>1</sup> 以上	
副作用発現例数(発現率)	226 (98.7)	119 (52.0)	224 (99.6)	129 (57.3)	
皮膚科/皮膚	脱毛	207 (90.4)	0 (0)	211 (93.8)	0 (0)
	顔面の発疹性潮紅	6 (2.6)	0 (0)	30 (13.3)	0 (0)
神経系障害	神経障害-知覚性	163 (71.2)	24 (10.5)	124 (55.1)	5 (2.2)
全身症状	疲労	89 (38.9)	14 (6.1)	73 (32.4)	4 (1.8)
	発熱	26 (11.4)	2 (0.9)	17 (7.6)	1 (0.4)
消化管系	悪心	67 (29.3)	6 (2.6)	46 (20.4)	1 (0.4)
	下痢	57 (24.9)	1 (0.4)	29 (12.9)	2 (0.9)
	嘔吐	37 (16.2)	5 (2.2)	19 (8.4)	2 (0.9)
感染発熱性好中球減少	口内炎咽頭炎	34 (14.8)	4 (1.7)	28 (12.4)	1 (0.4)
	好中球数が不明な感染	35 (15.3)	8 (3.5)	31 (13.8)	4 (1.8)
疼痛	関節痛	73 (31.9)	14 (6.1)	69 (30.7)	7 (3.1)
	筋痛	61 (26.6)	16 (7.0)	67 (29.8)	3 (1.3)
	その他の四肢痛	26 (11.4)	2 (0.9)	18 (8.0)	1 (0.4)
血液/骨髄* <sup>2</sup>	好中球	181 (80.1)	77 (34.1)	183 (82.4)	118 (53.2)
	白血球	162 (71.7)	15 (6.6)	176 (79.3)	25 (11.3)
	ヘモグロビン	105 (46.5)	3 (1.3)	96 (43.2)	1 (0.5)
	血小板	27 (11.9)	1 (0.4)	33 (14.9)	2 (0.9)
	リンパ球減少	103 (45.6)	10 (4.4)	119 (53.6)	12 (5.4)

\*1：NCI-CTC v2.0に基づく評価 社内集計  
\*2：アブラキサン群(n=226)、他のパクリタキセル製剤群(n=222)で集計

結果  
(つづき)

## V. 治療に関する項目

### 1) 有効性検証

試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)

(つづき)

### 2) 胃癌

国内第Ⅲ相試験 (J-0301 試験) 15, 16)

目的：他のパクリタキセル製剤\*の毎週投与法に対するアブラキサンの3週ごと投与法及び毎週投与法の有効性及び安全性を比較検討する。

\*：添加物としてポリオキシエチレンヒマシ油及び無水エタノールを使用しているパクリタキセル製剤

試験デザイン	多施設共同無作為化非盲検非劣性試験
対 象	フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学治療に応答となつた切除不能進行・再発胃癌患者：741例
主な適格基準	(1) 組織診又は細胞診により腺癌であることが確認されている切除不能進行・再発胃癌（食道胃接合部腺癌も含む）患者 (2) 前治療としてフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法が施行されており、以下のいずれかに該当する患者 ・胃癌初回化学療法中又は最終投与日から8週以内に画像による増悪・新病変又は再発が認められた患者 ・胃癌補助化学療法（術後）中又は最終投与日から24週以内に画像による再発が認められた患者 (3) ECOG PSが0~2である患者 (4) 同意取得時の年齢が20歳以上 等
主な除外基準	(1) パクリタキセル製剤の投与を受けた患者 (2) 重篤な薬剤過敏症の既往歴がある患者 (3) 登録前2週以内に体腔液排除を必要とする程度の多量の胸水、腹水又は心嚢液貯留を認めた患者 (4) 登録前2週以内に輸血、血液製剤及び顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)等の造血因子製剤の投与を受けた患者 (5) 重度の合併症又は既往（肺線維症又は間質性肺炎、腎不全、肝不全、肝硬変、脳血管障害、Grade 3以上の心疾患、コントロールが困難な糖尿病等）のある患者 (6) 全身性の治療が必要な活動性の感染症を有する患者（感染症に起因する38℃以上の発熱を認める患者等） (7) Grade 2以上の末梢性感覚ニューロパチーを有する患者 等
試験方法	アブラキサン3週ごと投与群： 1コースを21日間とし、1日1回260mg/m <sup>2</sup> を1日目に30分かけて点滴静注し、少なくとも20日休薬した。 アブラキサン毎週投与群： 1コースを28日間とし、1日1回100mg/m <sup>2</sup> を1、8及び15日目に30分かけて点滴静注した。 他のパクリタキセル製剤群： 1コースを28日間とし、1日1回80mg/m <sup>2</sup> を1、8及び15日目に1時間かけて点滴静注した。
主要評価項目 （検証的な解析項目）	全生存期間(OS)
副次評価項目	安全性(CTCAE v4.03)、無増悪生存期間(PFS)、全奏効率(ORR; RECIST v1.1)、治験薬の投与状況、QOL、安全性 等
解析方法	FAS集団を対象に、OS及びPFSの生存曲線をKaplan-Meier法によって推定し、治療群間のHRとその信頼区間は全ての割付調整因子（前治療でのドセタキセル投与の有無、腹膜転移の有無、ECOG PS）を共変量に含めたCox比例ハザードモデルで推定した。3つの治療群において2群間の比較を行う際にはHolmの方法で行った。 OSにおける他のパクリタキセル製剤群に対するアブラキサン3週ごと投与群及びアブラキサン毎週投与群の非劣性の検証には非劣性マージンをHR=1.25として非劣性の検定（片側：有意水準1.25%）を行い、非劣性が確認された場合は、同じ有意水準で優越性を検定した。PFSにおける他のパクリタキセル製剤群に対するアブラキサン3週ごと投与群及びアブラキサン毎週投与群の比較にはWald検定（両側：有意水準5%）

1) 有効性検証  
試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)  
(つづき)

解析方法  
(つづき)

で行った。また、Cox 比例ハザードモデルを用い、事前に計画した背景因子 (性別、年齢、ECOG PS、腹水、組織型、胃切除歴、腹膜転移、転移臓器数、ドセタキセル治療歴、化学療法歴、前化学療法継続期間、前化学療法中止事由) で OS、PFS のサブグループ解析を実施した。全奏効率の比較には Fisher's exact test を用いた。

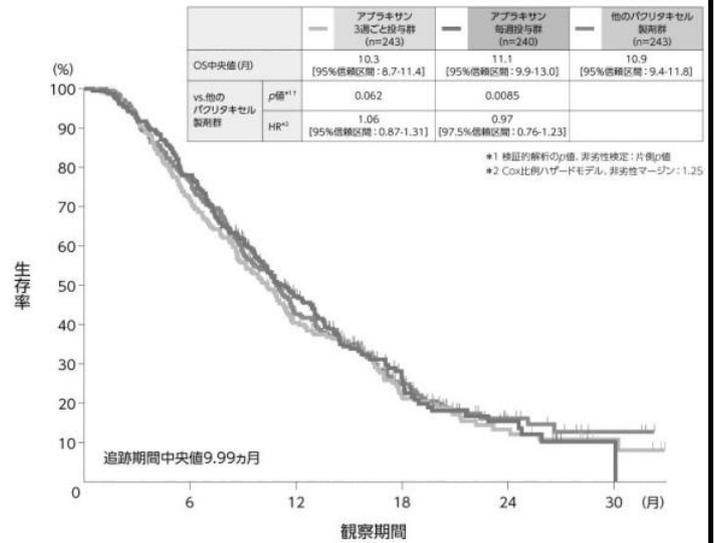
有効性

・主要評価項目 (検証的な解析結果)

〈全生存期間 (OS)〉

全生存期間 (OS) 中央値は、アブラキサン3週ごと投与群10.3ヵ月 [95%信頼区間: 8.7-11.4]、アブラキサン毎週投与群11.1ヵ月 [95%信頼区間: 9.9-13.0]、他のパクリタキセル製剤群10.9ヵ月 [95%信頼区間: 9.4-11.8] であった。他のパクリタキセル製剤群に対するアブラキサン毎週投与群のHRは0.97 [97.5%信頼区間: 0.76-1.23] とHRの97.5%信頼区間の上限が非劣性マージン1.25を下回ったため、非劣性が検証されたが (非劣性検定: 片側 $p=0.0085$  検証的解析の $p$ 値)、優越性は認められなかった。他のパクリタキセル製剤群に対するアブラキサン3週ごと投与群のHRは1.06 [95%信頼区間: 0.87-1.31] (非劣性検定: 片側 $p=0.062$  検証的解析の $p$ 値) で95%信頼区間上限は非劣性マージン1.25を下回らなかったため、他のパクリタキセル製剤群に対するアブラキサン3週ごと投与群の非劣性は検証されなかった。

■全生存期間 (Kaplan-Meier 曲線)



Number at risk

アブラキサン3週ごと投与群	243	172	85	33	11	4
アブラキサン毎週投与群	240	187	96	33	9	1
他のパクリタキセル製剤群	243	186	87	37	12	3

† 治療群に対する $p$ 値の算出にはドセタキセルによる治療の有無、腹膜転移の有無、ECOG PS (0, 1, 2) を共変量とするCox比例ハザードモデルを用いた。

結 果

# V. 治療に関する項目

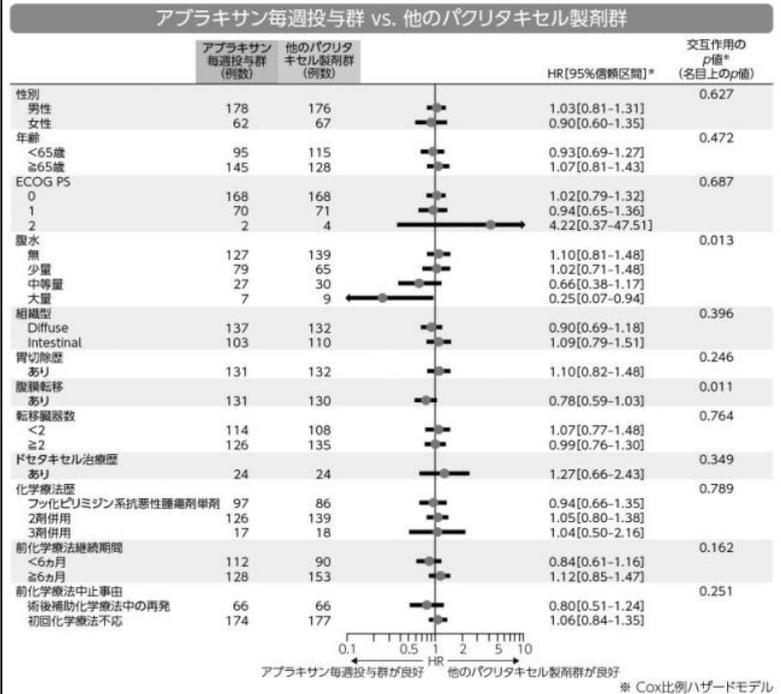
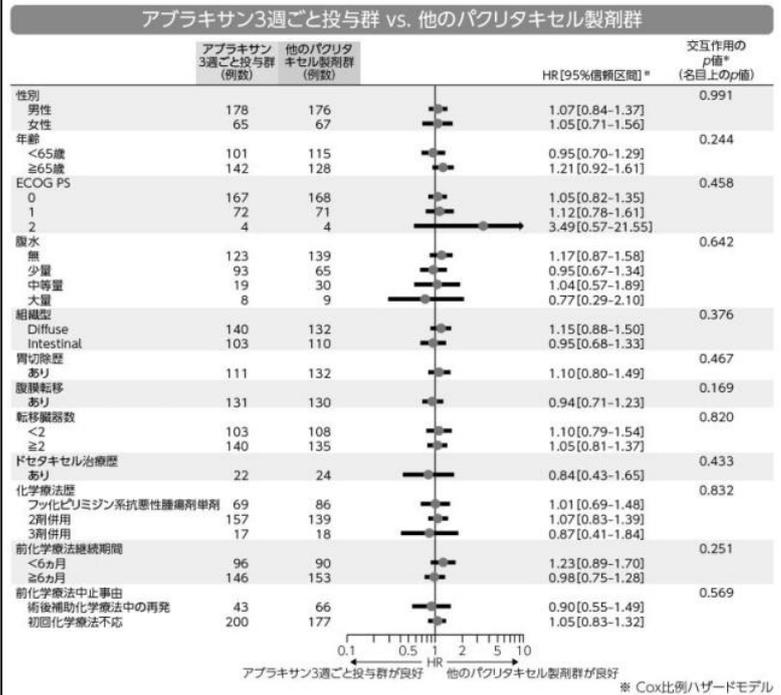
## 1) 有効性検証

試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)

(つづき)

結果  
(つづき)

(部分集団因子別にみた全生存期間(サブグループ解析))



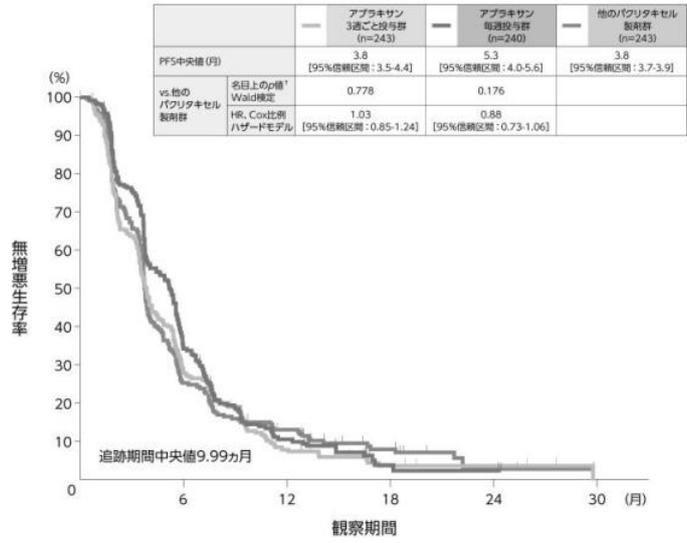
1) 有効性検証  
試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)  
(つづき)

・副次評価項目

〈無増悪生存期間 (PFS)〉

無増悪生存期間 (PFS) の中央値は、アブラキサン 3 週ごと投与群 3.8 カ月 [95%信頼区間: 3.5-4.4]、アブラキサン毎週投与群 5.3 カ月 [95%信頼区間: 4.0-5.6]、他のパクリタキセル製剤群 3.8 カ月 [95%信頼区間: 3.7-3.9] であった。他のパクリタキセル製剤群に対するアブラキサン毎週投与群の HR は 0.88 [95%信頼区間: 0.73-1.06]、両側  $p=0.176$  [名目上の  $p$  値、Wald 検定] であり、他のパクリタキセル製剤群に対するアブラキサン 3 週ごと投与群の HR は 1.03 [95%信頼区間: 0.85-1.24]、両側  $p=0.778$  [名目上の  $p$  値、Wald 検定] であった。

■無増悪生存期間 (Kaplan-Meier 曲線)



Number at risk	観察期間 (月)					
	0	6	12	18	24	30
アブラキサン3週ごと投与群	243	64	15	5	3	0
アブラキサン毎週投与群	240	79	19	3	2	-
他のパクリタキセル製剤群	243	56	25	10	2	0

†治療群に対する  $p$  値の算出にはドセタキセルによる治療の有無、腫瘍転移の有無、ECOG PS (0, 1, 2) を共変量とするCox比例ハザードモデルを用いた。

〈全奏効率 (ORR)〉

全奏効率 (ORR) は、アブラキサン 3 週ごと投与群 25.3% [95%信頼区間: 18.6-33.1]、アブラキサン毎週投与群 32.7% [95%信頼区間: 25.2-40.8]、他のパクリタキセル製剤群 24.3% [95%信頼区間: 18.0-31.4] であった。

症例数 (%)

	アブラキサン 3 週ごと投与群	アブラキサン 毎週投与群	他のパクリタ キセル製剤群
症例数 (全奏効率評価対象例)	150	150	169
全奏効率*1 (ORR)	38 (25.3) [95%信頼区間: 18.6-33.1] $p=0.897^{*2}$	49 (32.7) [95%信頼区間: 25.2-40.8] $p=0.106^{*2}$	41 (24.3) [95%信頼区間: 18.0-31.4]
完全奏効 (CR)	2 (1.3)	4 (2.7)	3 (1.8)
部分奏効 (PR)	36 (24.0)	45 (30.0)	38 (22.5)
安定 (SD)	62 (41.3)	63 (42.0)	78 (46.2)
進行 (PD)	49 (32.7)	37 (24.7)	50 (29.6)
評価不能 (NE)	1 (0.7)	1 (0.7)	0

\*1: 全奏効率は完全奏効、部分奏効を含む

RECIST v1.1

\*2: 名目上の  $p$  値 vs. 他のパクリタキセル製剤群 (Fisher's exact test)

結 果  
( つ づ き )

## V. 治療に関する項目

### 1) 有効性検証

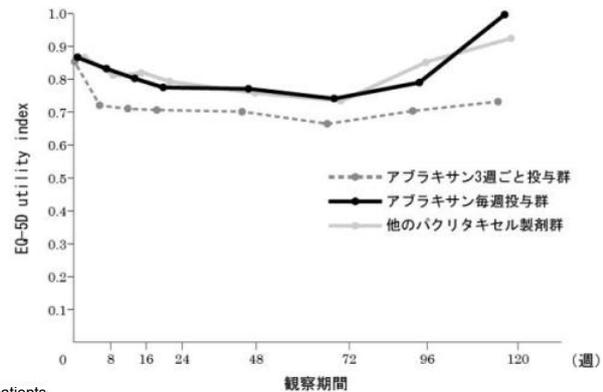
試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)

(つづき)

#### 〈QOL(副次評価項目)〉

QOLを評価したEQ-5D\*スコアの時間経過による平均値の推移は以下の通りであった。

#### ■ EQ-5Dスコア



Number of patients

	0	8	16	24	48	72	96	120
アブラキサン3週ごと投与群	243	225	188	159	77	38	11	5
アブラキサン毎週投与群	240	227	203	182	88	34	12	1
他のパクリタキセル製剤群	243	234	204	179	89	38	15	3

\*:EQ-5D=EuroQol 5 Dimension questionnaire

#### 安全性

切除不能進行・再発胃癌2次治療例を対象とした国内第Ⅲ相試験(J-0301試験)における副作用の発現率は、アブラキサン3週ごと投与群99.6%(243/244例)、アブラキサン毎週投与群98.8%(238/241例)、他のパクリタキセル製剤群100%(243/243例)であった。

アブラキサン3週ごと投与群、アブラキサン毎週投与群、他のパクリタキセル製剤群のいずれかの群で発現率が10%以上であった副作用を下記に示す。

結果  
(つづき)

症例数(%)

器官区分・事象名*1	アブラキサン 3週ごと投与群 (n=244)		アブラキサン 毎週投与群 (n=241)		他のパクリタ キセル製剤群 (n=243)		
	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	
副作用発現例数 (発現率)	243 (99.6)	194 (79.5)	238 (98.8)	138 (57.3)	243 (100.0)	108 (44.4)	
血液及び リンパ系 障害	貧血*3	36 (14.7)	15 (6.1)	55 (22.8)	19 (7.9)	39 (16.0)	16 (6.6)
	発熱性 好中球 減少症	30 (12.3)	30 (12.3)	7 (2.9)	7 (2.9)	2 (0.8)	2 (0.8)
胃腸障害	便秘	32 (13.1)	0	17 (7.1)	0	15 (6.2)	0
	下痢	30 (12.3)	2 (0.8)	38 (15.8)	1 (0.4)	30 (12.3)	2 (0.8)
	悪心	46 (18.9)	3 (1.2)	37 (15.4)	3 (1.2)	36 (14.8)	1 (0.4)
	口内炎	41 (16.8)	5 (2.0)	42 (17.4)	1 (0.4)	36 (14.8)	0
	嘔吐	22 (9.0)	2 (0.8)	16 (6.6)	0	26 (10.7)	0
一般・全 身障害及 び投与部 位の状態	疲労	55 (22.5)	9 (3.7)	46 (19.1)	4 (1.7)	45 (18.5)	4 (1.6)
	倦怠感	64 (26.2)	1 (0.4)	57 (23.7)	1 (0.4)	55 (22.6)	1 (0.4)
	発熱	25 (10.2)	0	14 (5.8)	0	14 (5.8)	0

V. 治療に関する項目

1) 有効性検証  
試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)  
(つづき)

結 果  
( つ づ き )

臨床検査	リンパ球数減少	27 (11.1)	17 (7.0)	27 (11.2)	13 (5.4)	23 (9.5)	5 (2.1)
	好中球数減少	199 (81.6)	158 (64.8)	158 (65.6)	99 (41.1)	121 (49.8)	71 (29.2)
	白血球数減少	156 (63.9)	77 (31.6)	137 (56.8)	53 (22.0)	114 (46.9)	38 (15.6)
代謝及び栄養障害	食欲減退	94 (38.5)	21 (8.6)	63 (26.1)	15 (6.2)	50 (20.6)	9 (3.7)
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	94 (38.5)	5 (2.0)	30 (12.4)	0	25 (10.3)	0
	筋肉痛	86 (35.2)	9 (3.7)	39 (16.2)	0	31 (12.8)	0
神経系障害	味覚異常	35 (14.3)	0	38 (15.8)	0	30 (12.3)	0
	末梢性感覚ニューロパチー	207 (84.8)	49 (20.1)	159 (66.0)	6 (2.5)	156 (64.2)	6 (2.5)
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症	197 (80.7)	0	199 (82.6)	0	191 (78.6)	0
	そう痒症	27 (11.1)	0	10 (4.1)	0	7 (2.9)	0
	発疹	33 (13.5)	1 (0.4)	22 (9.1)	0	16 (6.6)	0

\*1: MedDRA v18.1

社内集計

\*2: CTCAE v4.03に基づく評価

\*3: 鉄欠乏性貧血、ヘモグロビン減少を包括

重篤な副作用は、計 81 例に発現し、アブラキサン 3 週ごと投与群 40 例 (16.4%)、アブラキサン毎週投与群 23 例 (9.5%)、他のパクリタキセル製剤群 18 例 (7.4%) であった。各群で 3 例 (1.2%) 以上に発現した内訳は、アブラキサン 3 週ごと投与群で発熱性好中球減少症 21 例 (8.6%)、好中球減少\*4 10 例 (4.1%)、食欲不振\*5 7 例 (2.9%)、肺炎 4 例 (1.6%)、アブラキサン毎週投与群で発熱性好中球減少症、食欲不振\*5 各 6 例 (2.5%)、肺炎 4 例 (1.7%)、他のパクリタキセル製剤群は肺炎、食欲不振\*5 各 5 例 (2.1%) であった。副作用による中止は、アブラキサン 3 週ごと投与群 41 例 (16.8%)、アブラキサン毎週投与群 17 例 (7.1%)、他のパクリタキセル製剤群 12 例 (4.9%) であった。主な副作用による中止は末梢性感覚ニューロパチーで、アブラキサン 3 週ごと投与群 21 例、アブラキサン毎週投与群 6 例、他のパクリタキセル製剤群 3 例であった。副作用による死亡は、アブラキサン 3 週ごと投与群 1 例 (肺炎)、アブラキサン毎週投与群 2 例 (発熱性好中球減少症/肺炎、発熱性好中球減少症/敗血症性ショック)、他のパクリタキセル製剤群 1 例 (間質性肺疾患/呼吸不全) であった。

\*4 好中球減少: 好中球数減少 \*5 食欲不振: 食欲減退

## V. 治療に関する項目

### 1) 有効性検証

試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)

(つづき)

### 3) 非小細胞肺癌

①国際共同第Ⅲ相試験(CA031 試験、国際共同)<sup>22, 23)</sup>

目的：カルボプラチン併用下において、アブラキサン毎週投与方法と他のパクリタキセル製剤\*3週ごと投与方法の有効性及び安全性を比較する。

\*：添加物としてポリオキシエチレンヒマン油及び無水エタノールを使用しているパクリタキセル製剤

試験デザイン	日本を含む世界6ヵ国(ロシア、ウクライナ、米国、カナダ、日本、オーストラリア)が参加した多施設共同無作為化非盲検比較試験
対 象	未治療の進行非小細胞肺癌患者：1052例
主な適格基準	(1) 組織診又は細胞診によりステージⅢB又はⅣの非小細胞肺癌(NSCLC)であること (2) 18歳以上の男性又は妊娠しておらず授乳中でない18歳以上の女性 (3) 画像診断により確認された少なくとも1ヶ所の測定可能病変が認められる患者 (4) NSCLCの治療を目的とした化学療法未施行の患者 (5) ECOG PSが0又は1である患者 等
主な除外基準	(1) 臨床的に有症状である脳転移を有する患者 (2) 癌を裏づける唯一の証拠が測定不可能病変である患者 (3) Grade 2、3又は4の末梢性ニューロパチーがある患者 (4) 非標的病変に対する放射線療法を除いて、過去4週間以内に放射線療法を実施している患者 等
試験方法	アブラキサン/カルボプラチン群： 1コースを3週間とし、ステロイドの前投与及びG-CSFの予防的投与を行わず、週に1回アブラキサン 100mg/m <sup>2</sup> を30分かけて点滴静注し、その後カルボプラチンをAUC=6で各コースのDay 1に点滴静注した。 他のパクリタキセル製剤/カルボプラチン群： 1コースを3週間とし、電子添文に従った標準的な前投与の後、3週間に1回、他のパクリタキセル製剤 200mg/m <sup>2</sup> を3時間かけて点滴静注し、その後カルボプラチンをAUC=6で各コースのDay 1に点滴静注した。 治療は、少なくとも6コースまでは進行や忍容できない毒性等が認められない限り継続することを推奨した。
主要評価項目 (検証的な解析項目)	盲検下での画像評価による全奏効率(ORR;RECIST v1.0)
副次評価項目	無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)及び安全性(CTCAE v3.0) 等
解析方法	全ての有効性の解析はITT集団を対象とした。他のパクリタキセル製剤に対するアブラキサンの奏効率における優越性を $\chi^2$ 検定(両側有意水準： $\alpha=0.05$ )にて検証した。なお、1回の中間解析と最終解析を計画しており、多重性の調整のため中間解析の有意水準は $\alpha=0.001$ 、最終解析の有意水準は $\alpha=0.049$ とした。副次評価項目のPFS及びOSについては、主要評価項目である奏効率について優越性が示された場合に、閉検定手順に従い、PFS、OSの順に優越性を評価した。 PFS及びOSの生存曲線はKaplan-Meier法を用いて推定し、両群間の比較は地域及び組織型を層とした層別log-rank検定で行った。HRとその95%信頼区間は地域及び組織型を層とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。 事前に計画したサブグループ解析として、日本人集団における全奏効率、PFS及びOSの解析を行った。
結 果	有効性 ・主要評価項目(検証的な解析結果) <盲検下での画像評価によるORR> 全奏効率(ORR)は、アブラキサン群33%[95%信頼区間：28.6-36.7]、他のパクリタキセル製剤群25%[95%信頼区間：21.2-28.5]であり、奏効率比*は1.313[95.1%信頼区間：1.082-1.593]であり、奏効率比の95.1%信頼区間の下限が1.0を上回ったため、他のパクリタキセル製剤群に対するアブラキサン群の優越性が検証された( $p=0.005$ 検証的解析のp値、 $\chi^2$ 検定、有意水準0.049)。 *アブラキサン群奏効率/他のパクリタキセル製剤群奏効率

V. 治療に関する項目

1) 有効性検証  
試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)  
(つづき)

	アブラキサン/ カルボプラチン群 (n=521)	他のパクリタキセル製剤/ カルボプラチン群 (n=531)
奏効例数	170	132
全奏効率 〔95%信頼区間〕 (%)	33 [28.6-36.7]	25 [21.2- 28.5]
検証的解析の p 値 <sup>a</sup>	0.005	
最良総合効果：例数 (%)		
CR (完全奏効)	0	1 (< 1%)
PR (部分奏効)	170 (33%)	131 (25%)

a :  $\chi^2$ 検定、有意水準 0.049

・ 副次評価項目

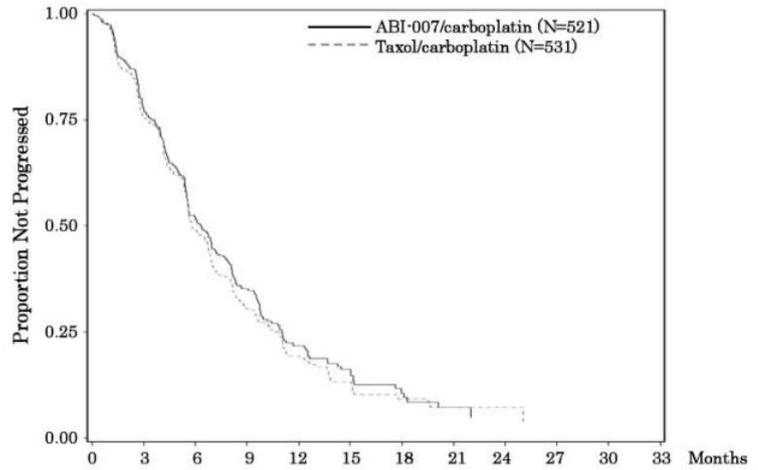
< PFS >

	アブラキサン/ カルボプラチン群 (n=521)	他のパクリタキセル製剤/ カルボプラチン群 (n=531)
死亡又は増悪例数 (%)	297 (57%)	312 (59%)
中央値 [95%信頼区間] (月)	6.3 [5.6-7.0]	5.8 [5.6- 6.7]
HR <sup>a</sup> [95.1%信頼区間]	0.902 [0.767-1.060]	
多重性が調整された p 値 <sup>b</sup>	0.214	

a : 層別 Cox 比例ハザードモデル (層別因子：地域及び組織型)

b : 層別 log-rank 検定 (層別因子：地域及び組織型)、有意水準 0.049

結 果  
(つづき)



Patient at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
ABI-007	521	330	167	86	38	23	10	4	0	0	0	0
Taxol	531	321	162	75	40	19	10	4	2	1	0	0

Source: CA031 CSR Text Figure 3 (5.3.5.1.1)

無増悪生存期間 (PFS) の Kaplan-Meier 曲線

## V. 治療に関する項目

### 1) 有効性検証

試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)

(つづき)

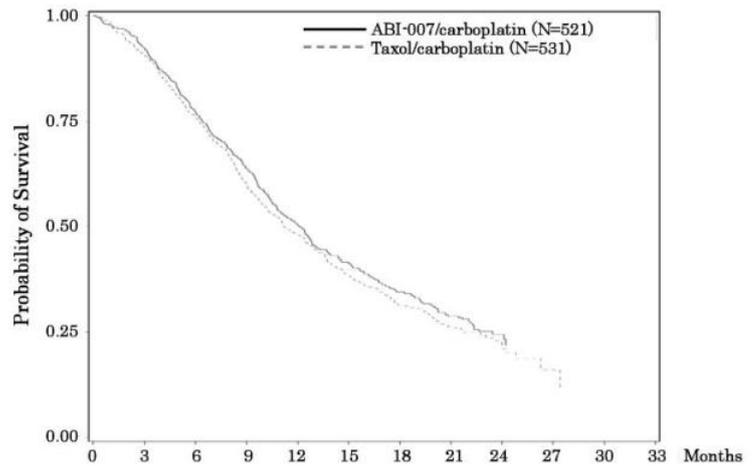
結果  
(つづき)

<OS>

	アブラキサン/ カルボプラチン群 (n=521)	他のパクリタキセル製剤 /カルボプラチン群 (n=531)
死亡例数(%)	360 (69%)	384 (72%)
中央値 [95%信頼区間] (月)	12.1 [10.8-12.9]	11.2 [10.3-12.6]
HR <sup>a</sup> [95.1%信頼区間]	0.922 [0.797-1.066]	
名目上の <i>p</i> 値 <sup>b</sup>	0.271	

a : 層別 Cox 比例ハザードモデル (層別因子 : 地域及び組織型)

b : 層別 log-rank 検定 (層別因子 : 地域及び組織型)



Patient at risk

Months	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
ABI-007	521	469	381	313	246	200	163	98	23	0	0	0
Taxol	531	470	389	308	243	191	148	89	24	5	1	0

Source: CA031 CSR Text Figure 4 (5.3.5.1.1)

全生存期間 (OS) の Kaplan-Meier 曲線

<組織型別 ORR>

	アブラキサン/ カルボプラチン群 (n=521)	他のパクリタキセル製剤 /カルボプラチン群 (n=531)
扁平上皮癌		
例数 (%)	229 (44%)	221 (42%)
奏効例数	94	54
全奏効率 [95%信頼区間] (%)	41 [34.7-47.4]	24 [18.8-30.1]
名目上の <i>p</i> 値 <sup>a</sup>	< 0.001	
非扁平上皮癌		
例数 (%)	292 (56%)	310 (58%)
奏効例数	76	78
全奏効率 [95%信頼区間] (%)	26 [21.0-31.1]	25 [20.3-30.0]
名目上の <i>p</i> 値 <sup>a</sup>	0.808	

a :  $\chi^2$  検定

## V. 治療に関する項目

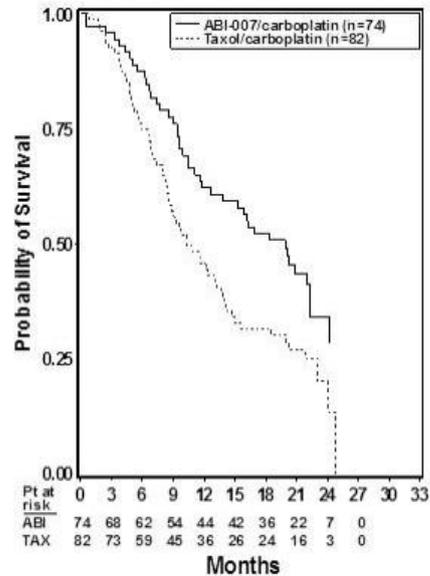
1) 有効性検証  
試験 (5~10, 15, 16, 22~26, 31)  
(つづき)

<70 歳以上の高齢者における OS>

	アブラキサン/ カルボプラチン群 (n=521)	他のパクリタキセル製剤 /カルボプラチン群 (n=531)
70 歳以上の例数 (%)	74 (14%)	82 (15%)
死亡例数 (%)	44 (59%)	61 (74%)
中央値 [95%信頼区間] (月)	19.9 [12.7-22.3]	10.4 [8.6-13.6]
HR <sup>a</sup> [95%信頼区間]	0.583 [0.388-0.875]	
名目上の p 値 <sup>b</sup>	0.009	

a : 層別 Cox 比例ハザードモデル (層別因子: 地域及び組織型)

b : 層別 log-rank 検定 (層別因子: 地域及び組織型)



結果  
(つづき)

70 歳以上の高齢者における全生存期間(OS)の Kaplan-Meier 曲線

安全性 :

非小細胞肺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験: CA031 試験における副作用の発現率は、日本人 72 例を含むアブラキサン/カルボプラチン群 514 例のうち 91.2%(469 例)、日本人 75 例を含む他のパクリタキセル製剤/カルボプラチン群 524 例のうち 91.8%(481 例)であった。主な副作用として、好中球減少症\*1 がアブラキサン/カルボプラチン群 304 例(59.1%)、他のパクリタキセル製剤/カルボプラチン群 293 例(55.9%)、脱毛症がアブラキサン/カルボプラチン群 287 例(55.8%)、他のパクリタキセル製剤/カルボプラチン群 312 例(59.5%)、貧血\*2 がアブラキサン/カルボプラチン群 251 例(48.8%)、他のパクリタキセル製剤/カルボプラチン群 133 例(25.4%)、末梢性感覚ニューロパチー\*3 がアブラキサン/カルボプラチン群 234 例(45.5%)、他のパクリタキセル製剤/カルボプラチン群 315 例(60.1%)、血小板減少症\*4 がアブラキサン/カルボプラチン群 230 例(44.7%)、他のパクリタキセル製剤/カルボプラチン群 141 例(26.9%)であった。

重篤な有害事象は、アブラキサン/カルボプラチン群 93 例(18%)、他のパクリタキセル製剤/カルボプラチン群 80 例(15%)に発現し、貧血\*2 が最も多くアブラキサン/カルボプラチン群 19 例(4%)、他のパクリタキセル製剤/カルボプラチン群 3 例(<1%)であった。有害事象による中止はアブラキサン/カルボプラチン群 80 例(16%)、他のパクリタキセル製剤/カルボプラチン群 84 例(16%)、その内訳は好中球減少症\*1 がアブラキサン/カルボプラチン群 15 例(3%)、他のパクリタキセル製剤/カルボプラチン群 8 例(2%)、血小板減少症\*4 がアブラキサン/カルボプラチン群 14 例(3%)、他のパクリタキセル製剤/カルボプラチン群 8 例(2%)であった。

\*1 : 好中球減少症+好中球数減少      \*2 : 貧血+ヘモグロビン減少

\*3 : 末梢性感覚ニューロパチー+末梢性神経障害+多発性神経障害

\*4 : 血小板減少症+血小板数減少

## V. 治療に関する項目

### 1) 有効性検証

試験 <sup>5~10, 15, 16, 22~26, 31)</sup>

(つづき)

副作用による死亡はアブラキサン/カルボプラチン群で多臓器不全1例 (<1%)、他のパクリタキセル製剤/カルボプラチン群で胃腸出血1例 (<1%)であった。

(参考：日本人集団のデータ)

国際共同第Ⅲ相試験に登録された日本人集団 149 例を対象に行った解析結果を以下に示す。

#### <日本人集団の ORR>

	アブラキサン /カルボプラチン群 (n=74)	他のパクリタキセル製剤 /カルボプラチン群 (n=75)
奏効例数	26	20
奏効率 〔95%信頼区間〕 (%)	35 [24.3-46.0]	27 [16.7-36.7]
名目上の p 値 <sup>a</sup>	0.263	

a:  $\chi^2$ 検定

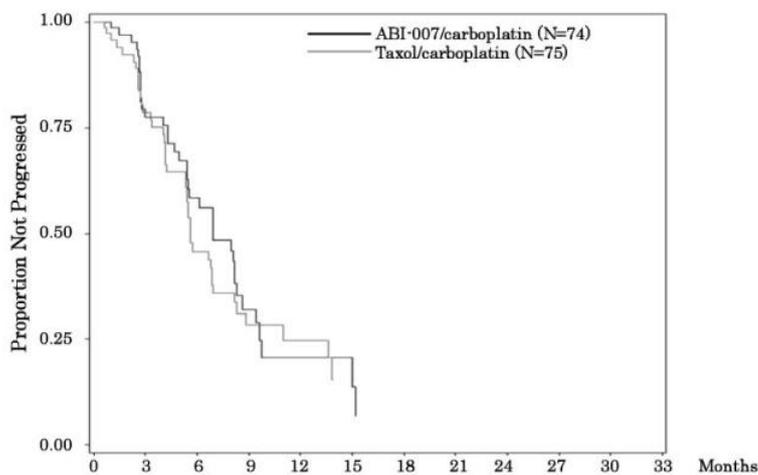
#### <日本人集団の PFS>

	アブラキサン /カルボプラチン 群 (n=74)	他のパクリタキセル製剤 /カルボプラチン群 (n=75)
死亡又は増悪例数(%)	37 (50%)	42 (56%)
中央値 〔95%信頼区間〕 (月)	6.9 [5.4-8.3]	5.6 [5.4-6.9]
HR <sup>a</sup> [95.1%信頼区間]	0.845 [0.539, 1.325]	
名目上の p 値 <sup>b</sup>	0.467	

a: 層別 Cox 比例ハザードモデル (層別因子: 組織型)

b: 層別 log-rank 検定 (層別因子: 組織型)

結 果  
(つづき)



Patient at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24
Months										
ABI-007		74	41	26	10	4	3	1	1	0
Taxol		75	45	23	9	7	2	2	0	0

Source: CA031 CSR Addendum Text Figure 11.4.1.2-1 (5.3.5.1.1.1)

日本人集団の無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier 曲線

## V. 治療に関する項目

1) 有効性検証  
試験 (5~10, 15, 16, 22~26, 31)  
(つづき)

結果  
(つづき)

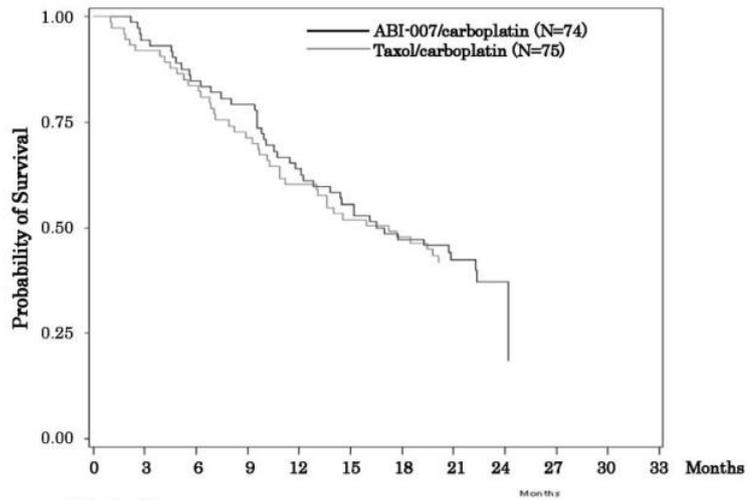
<日本人集団の OS>

	アブラキサン/ カルボプラチン群 (n=74)	他のパクリタキセル製剤/ カルボプラチン群 (n=75)
死亡例数(%)	44 (59%)	43 (56%)
中央値 [95%信頼区間] (月)	16.7 [12.2-22.3]	17.2 [11.2-N.C.*]
HR <sup>a</sup> [95.1%信頼区間]	0.950 [0.618-1.460]	
名目上の p 値 <sup>b</sup>	0.814	

a : 層別 Cox 比例ハザードモデル (層別因子: 組織型)

b : 層別 log-rank 検定 (層別因子: 組織型)

\*N.C. : Not Confirmed



Patient at risk

Months	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
ABI-007	74	68	61	57	46	40	34	23	2	0
Taxol	75	67	61	52	44	37	34	23	1	0

Source: CA031 CSR Addendum Text Figure 11.4.1.3-1 (5.3.5.1.1.1)

日本人集団の全生存期間 (OS) の Kaplan-Meier 曲線

<日本人集団の安全性>

アブラキサン/カルボプラチン群、他のパクリタキセル製剤/カルボプラチン群いずれかの発現率が 30%以上であった副作用を下表に示す。

器官区分・事象名 <sup>*1</sup>		アブラキサン/ カルボプラチン群 (n=72)		他のパクリタキセル製剤/ カルボプラチン群 (n=75)	
		全体	Grade 3 以上	全体	Grade 3 以上
副作用発現例数(発現率)		72(100.0%)	67(93.1%)	74(98.7%)	62(82.7%)
血液 及び リンパ 系障害	好中球減少 <sup>*2</sup>	65(90.3%)	50(69.4%)	64(85.3%)	56(74.7%)
	血小板減少 <sup>*3</sup>	58(80.6%)	10(13.9%)	41(54.7%)	2(2.7%)
	貧血 <sup>*4</sup>	62(86.1%)	23(31.9%)	46(61.3%)	7(9.3%)
	白血球減少 <sup>*5</sup>	67(93.1%)	35(48.6%)	59(78.7%)	28(37.3%)
	リンパ球 減少 <sup>*6</sup>	25(34.7%)	7(9.7%)	24(32.0%)	5(6.7%)

## V. 治療に関する項目

1) 有効性検証  
試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)  
(つづき)

器官区分・事象名*1	アブラキサン/ カルボプラチン群 (n=72)		他のパクリタキセル製剤 /カルボプラチン群 (n=75)		
	全体	Grade 3 以上	全体	Grade 3 以上	
皮膚 及び 皮下組織障害	脱毛症	67 (93.1%)	0	62 (82.7%)	0
	発疹	24 (33.3%)	0	24 (32.0%)	0
神経系障害	末梢神経 障害*7	46 (63.9%)	2 (2.8%)	61 (81.3%)	10 (13.3%)
全身障害 及び 投与局所様態	疲労	53 (73.6%)	2 (2.8%)	50 (66.7%)	6 (8.0%)
胃腸障害	悪心	49 (68.1%)	1 (1.4%)	39 (52.0%)	0
	便秘	39 (54.2%)	1 (1.4%)	30 (40.0%)	2 (2.7%)
	口内炎	23 (31.9%)	0	10 (13.3%)	0
臨床検査	ALT 増加	24 (33.3%)	2 (2.8%)	29 (38.7%)	1 (1.3%)
	AST 増加	26 (36.1%)	2 (2.8%)	23 (30.7%)	1 (1.3%)
代謝及び 栄養障害	食欲減退	50 (69.4%)	8 (11.1%)	54 (72.0%)	2 (2.7%)
筋骨格系 及び 結合組織障害	関節痛	30 (41.7%)	0	51 (68.0%)	5 (6.7%)
	筋肉痛	21 (29.2%)	0	45 (60.0%)	5 (6.7%)

CTCAE v3.0 に基づく評価  
ALT: アラニン・アミノトランスフェラーゼ  
AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ  
\*1: MedDRA v12.1 \*2: 好中球減少症+好中球数減少  
\*3: 血小板減少症+血小板数減少 \*4: 貧血+ヘモグロビン減少  
\*5: 白血球減少症+白血球数減少 \*6: リンパ球減少症+リンパ球数減少  
\*7: 末梢性感覚ニューロパチー+末梢性神経障害+多発性神経障害

### ②国内第Ⅲ相試験 (J-AXEL 試験) 24)

目的: アブラキサンとドセタキセルの有効性と安全性を比較する。

試験デザイン	多施設共同無作為化非盲検非劣性試験
対象	既治療の進行非小細胞肺癌患者 503 例 <sup>※1</sup> ※1 ステージⅢ/Ⅳ/再発、前殺細胞性化学療法数が 1/2、ECOG PS が 0/1
主な適格基準	(1) 組織学的又は細胞学的に診断された非小細胞肺癌 (2) 少なくとも 1 レジメンの化学療法を受けたことのあるステージⅢ、Ⅳ 又は術後再発の非小細胞肺癌 (臨床病期は TNM 分類第 7 版に基づいて決定される) (3) <i>EGFR</i> 遺伝子変異陽性患者に対する <i>EGFR</i> -TKI、 <i>ALK</i> 遺伝子再配列陽性患者に対する <i>ALK</i> -TKI、ニボルマブなどの免疫チェックポイント阻害剤 (抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 CTLA-4 抗体) を除く、2 レジメン以下の前治療歴を有する患者 (4) インフォームドコンセント時の年齢が 20 歳以上であること (5) ECOG パフォーマンスステータス (PS) : 0 又は 1 (6) 測定可能な病変がある、もしくはない (7) Grade 3 以上の上大静脈症候群、心嚢液、胸水、腹水がないこと (8) 登録前 28 日以内に全身麻酔による手術を受けていないこと (9) 登録前 6 週間以内に根治的照射がなく、登録前 2 週間以内に局所緩和的照射がないこと (10) 登録前 14 日以内 (登録 2 週間前の同じ曜日を含む) に得られた最新のデータに基づき、以下の基準をすべて満たすこと i) 白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$ ii) 好中球数 (分葉核球+杆状核球) $\geq 1,500/\text{mm}^3$ iii) ヘモグロビン 9.0g/dL 以上 (スクリーニング前 14 日以内に輸血を受けていないこと) iv) 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$

## V. 治療に関する項目

1) 有効性検証  
試験 <sup>5~10, 15, 16, 22~26, 31)</sup>  
(つづき)

主な適格基準 (つづき)	<ul style="list-style-type: none"> <li>v) 総ビリルビン<math>\leq</math>1.5mg/dL</li> <li>vi) AST<math>\leq</math>100IU/L</li> <li>vii) ALT<math>\leq</math>100IU/L</li> <li>viii) 血清クレアチニン<math>\leq</math>1.5mg/dL</li> <li>ix) 室温での SpO<sub>2</sub> が 92%以上であること。SpO<sub>2</sub> が 92%未満であっても、PaO<sub>2</sub> が 60torr 以上であれば対象</li> </ul> <p>(11) 本研究に参加することに書面で同意していること</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>(1) パクリタキセル又はドセタキセルの投与を受けたことのある方</li> <li>(2) 多発性原発癌(無病期間が5年以下の同期性二重/多重癌又は準同期性二重/多重癌。無病期間が5年以下の同期性二重/複数の癌、又は後続の二重/複数の癌で、局所治療で治癒したと考えられる in situ 癌及び粘膜内癌に相当する病変を除く)</li> <li>(3) 全身治療が必要な感染症</li> <li>(4) 登録時に 38℃以上の発熱(腋窩温)がある場合</li> <li>(5) 患者の研究参加に支障をきたす可能性のある精神病又は精神症状</li> <li>(6) 症状のある脳転移(臨床的に安定した脳転移を除く)</li> <li>(7) コントロール不良の糖尿病又は高血圧症の併発</li> <li>(8) 不安定な狭心症(最近3週間以内に発症した狭心症又は狭心症の増悪)又は心筋梗塞の病歴を併発している。又は過去6ヵ月以内に心筋梗塞の既往歴を有する者</li> <li>(9) B型肝炎表面抗原陽性の方</li> <li>(10) 胸部CTスキャンで間質性肺炎又は肺線維症が認められること</li> <li>(11) Grade 2以上の末梢神経障害</li> <li>(12) ポリソルベート80を含む薬剤に対する既知の過敏症</li> <li>(13) アルブミンに対する既知の過敏症</li> <li>(14) 妊娠中、妊娠の可能性がある、又は授乳中の女性</li> <li>(15) 治験責任医師が本試験の実施に不適切と判断した患者</li> </ul>
試験方法	対象患者をアブラキサン群とドセタキセル群に1:1の割合で無作為に割り付けた。3週を1コースとしアブラキサンは100mg/m <sup>2</sup> を1、8、15日目に、ドセタキセルは60mg/m <sup>2</sup> を1日目に点滴静注した。
主要評価項目 (検証的な 解析項目)	全生存期間(OS)
副次評価項目	無増悪生存期間(PFS)、全奏効率(ORR)、安全性等
解析方法	<p>主要評価項目のOSはITTを対象に、Kaplan-Meier法を用いて群毎にOS曲線を作成し、その中央値と95%CIを推定した。また、すべての割付調整因子を層とし治療群のみを共変量とした層別Cox比例ハザードモデルで層別HRとその両側95.2%CI(中間解析の計画により最終解析時のCIを調整)を算出し、その上限値が非劣性マージンの1.25(非劣性マージンを1.33として検証された場合)を下回ることを検証した。非劣性が検証された場合には有意水準両側5%で優越性の検定も行った。</p> <p>副次評価項目のPFSはKaplan-Meier法を用いて群毎にPFS曲線を作成し、その中央値と95%CIを推定した。また、治療群のみを共変量としたCox比例ハザードモデルで非層別HRとその両側95%CIを算出し、治療群の比較を有意水準両側5%で検定した。</p> <p>OS及びPFSのサブグループ解析として、事前に計画した項目(年齢、性別、PS、組織型、喫煙歴、病期、EGFR遺伝子変異、前殺細胞性化学療法数、免疫チェックポイント阻害剤(ICD)治療歴)別に、Cox比例ハザードモデルでHRとその95%CIを算出した。</p> <p>各治療群のORRの比較はFisherの正確確率検定を用いて有意水準5%で行い、事前に規定した組織型別でのサブグループ解析も行った。</p>
結 果	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 主要評価項目(検証的な解析結果)</li> </ul> <p>&lt;全生存期間&gt;</p> <p>ITT集団を対象とした全生存期間(OS)中央値は、アブラキサン群で16.2ヵ月[95%信頼区間:14.4-19.0]、ドセタキセル群で13.6ヵ月</p>

# V. 治療に関する項目

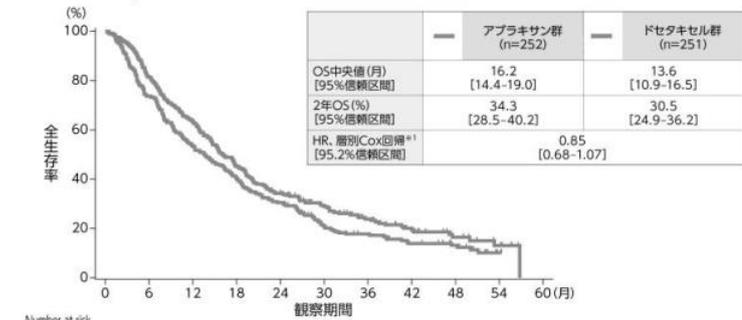
## 1) 有効性検証

試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)

(つづき)

[95%信頼区間：10.9-16.5]であった。ドセタキセル群に対するアブラキサン群の層別 HR は 0.85 [95.2%信頼区間：0.68-1.07] であり、層別 HR の 95.2%信頼区間の上限が非劣性マージン 1.33 及び 1.25 を下回ったため、非劣性が検証された。一方、優越性は検証されなかった。

### ■全生存期間 [Kaplan-Meier 曲線]



Number at risk  
ドセタキセル群 251 185 133 101 76 44 34 24 16 2 0  
アブラキサン群 252 203 158 112 82 61 41 28 14 6 0

※1 非劣性マージン: 1.33及び1.25, 層別因子: ECOG PS (0 vs. 1), 組織型 (扁平上皮癌 vs. 非扁平上皮癌), 病期 (ステージIII vs. IV vs. 再発), 性別, EGFR遺伝子変異 (変異型 vs. 野生型 vs. 不明), 前殺細胞性化学療法数 (1 vs. 2), ICIの治療歴

### ■全生存期間 (サブグループ解析)

	ドセタキセル群	アブラキサン群	HR	HR (95%信頼区間 <sup>※2</sup> )
年齢				
<75歳	175/203	175/221	■	0.81 (0.64-1.02)
≥75歳	38/48	24/31	■	1.02 (0.53-1.96)
性別				
男性	148/173	144/174	■	0.84 (0.65-1.07)
女性	65/78	55/78	■	0.80 (0.53-1.19)
PS				
0	65/88	60/85	■	0.98 (0.66-1.44)
1	148/163	139/167	■	0.77 (0.60-0.99)
組織型				
扁平上皮癌	43/48	41/50	■	0.67 (0.42-1.09)
非扁平上皮癌	170/203	158/202	■	0.87 (0.68-1.09)
喫煙歴				
なし	61/76	44/62	■	0.93 (0.58-1.49)
あり	152/175	155/190	■	0.77 (0.60-0.99)
病期				
ステージIII/IV	177/209	169/208	■	0.86 (0.68-1.07)
再発	36/42	30/44	■	0.62 (0.33-1.17)
EGFR遺伝子変異				
野生型/不明	165/193	152/195	■	0.75 (0.59-0.96)
変異型	48/58	47/57	■	1.12 (0.72-1.72)
前殺細胞性化学療法数				
1	194/231	179/229	■	0.83 (0.67-1.03)
2	19/20	23/23	■	0.74 (0.25-2.18)
ICI治療歴				
なし	176/211	168/211	■	0.91 (0.72-1.14)
あり	37/40	31/41	■	0.43 (0.24-0.79)

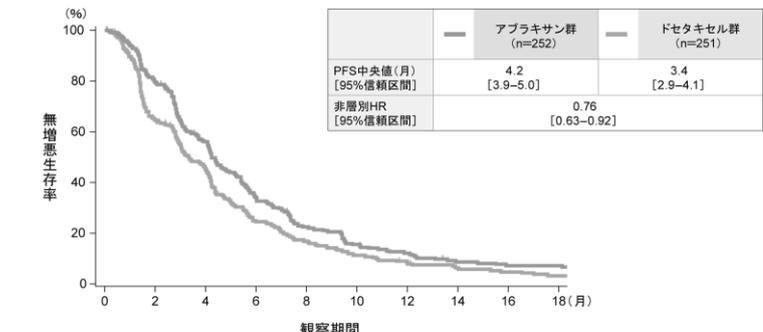
※2 Cox比例ハザードモデルを用いた

### ・副次評価項目

#### <無増悪生存期間>

ITT 集団を対象とした無増悪生存期間 (PFS) 中央値は、アブラキサン群で 4.2 ヵ月 [95%信頼区間：3.9-5.0]、ドセタキセル群で 3.4 ヵ月 [95%信頼区間：2.9-4.1] であり、2 群間で有意差が認められた (非層別 HR=0.76、95%信頼区間：0.63-0.92、 $p=0.0042$  名目上の  $p$  値、非層別 Cox 回帰モデル)。

### ■無増悪生存期間 [Kaplan-Meier 曲線]



Number at risk  
ドセタキセル群 251 155 104 54 37 24 17 12 9 6  
アブラキサン群 252 196 133 79 49 33 25 17 14 14

結果 (つづき)

1) 有効性検証

試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)

(つづき)

■ 無増悪生存期間(サブグループ解析)

	ドセタキセル群	アブラキサン群	HR	HR(95%信頼区間)※
年齢				
<75歳	186/203	199/221	■	0.71(0.58-0.87)
≥75歳	41/48	26/31	■	0.94(0.57-1.54)
性別				
男性	161/173	156/174	■	0.68(0.54-0.85)
女性	66/78	69/78	■	0.94(0.67-1.32)
PS				
0	77/88	72/85	■	0.80(0.58-1.10)
1	150/163	153/167	■	0.73(0.58-0.91)
組織型				
扁平上皮癌	46/48	42/50	■	0.58(0.38-0.89)
非扁平上皮癌	181/203	183/202	■	0.81(0.66-1.00)
喫煙歴				
なし	62/76	54/62	■	0.89(0.62-1.28)
あり	165/175	171/190	■	0.69(0.56-0.86)
病期				
ステージⅢ/Ⅳ	177/209	188/208	■	0.77(0.63-0.94)
再発	36/42	37/44	■	0.75(0.47-1.20)
EGFR遺伝子変異				
野生型/不明	178/193	170/195	■	0.70(0.56-0.86)
変異型	49/58	55/57	■	1.08(0.73-1.60)
前殺細胞性化学療法数				
1	210/231	204/229	■	0.76(0.62-0.92)
2	17/20	21/23	■	0.94(0.49-1.80)
ICI治療歴				
なし	190/211	189/211	■	0.76(0.62-0.93)
あり	37/40	36/41	■	0.80(0.50-1.27)

※Cox比例ハザードモデルを用いた

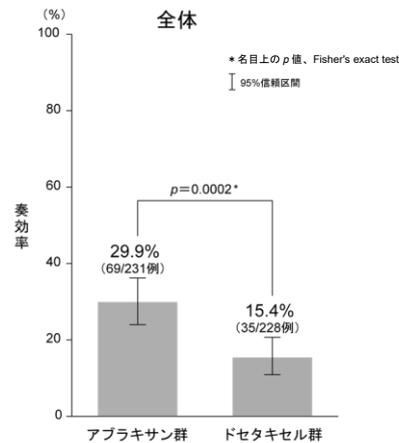
アブラキサン群が良好 ドセタキセル群が良好

<全奏効率>

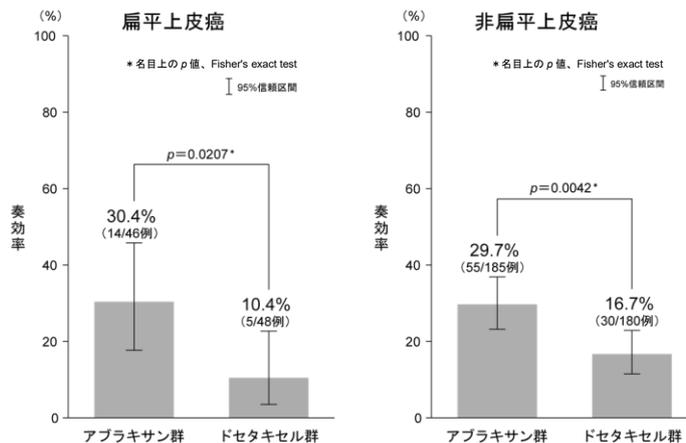
全体集団における全奏効率 (ORR) は、アブラキサン群 29.9%、ドセタキセル群 15.4%であった ( $p=0.0002$  名目上の  $p$  値、Fisher's exact test)。扁平上皮癌のサブグループにおける ORR は、アブラキサン群 30.4%、ドセタキセル群 10.4%であった ( $p=0.0207$  名目上の  $p$  値、Fisher's exact test)。非扁平上皮癌のサブグループにおける ORR は、アブラキサン群 29.7%、ドセタキセル群 16.7%であった ( $p=0.0042$  名目上の  $p$  値、Fisher's exact test)。

結果 (つづき)

■ 全奏効率



■ 全奏効率(サブグループ解析)



## V. 治療に関する項目

### 1) 有効性検証

試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)

(つづき)

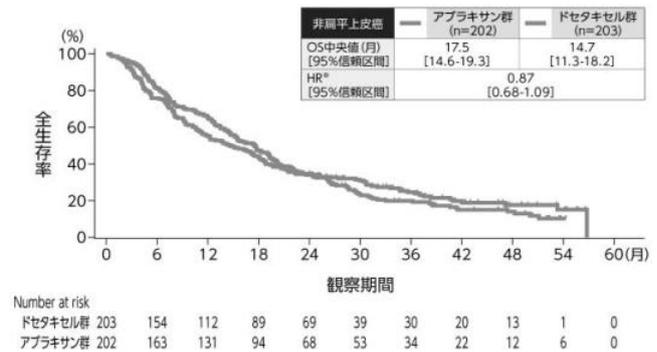
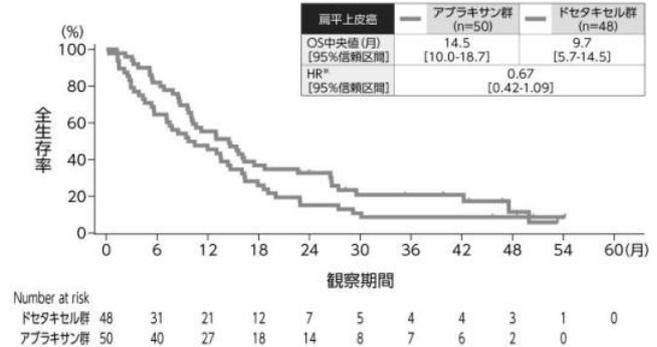
結 果  
( つ づ き )

・主要・副次評価項目のサブグループ解析

<全生存期間>

扁平上皮癌のサブグループを対象とした全生存期間 (OS) 中央値は、アブラキサン群で 14.5 ヶ月、ドセタキセル群で 9.7 ヶ月、非扁平上皮癌のサブグループでは、アブラキサン群で 17.5 ヶ月、ドセタキセル群で 14.7 ヶ月であった。

#### ■組織型別全生存期間 (サブグループ解析)

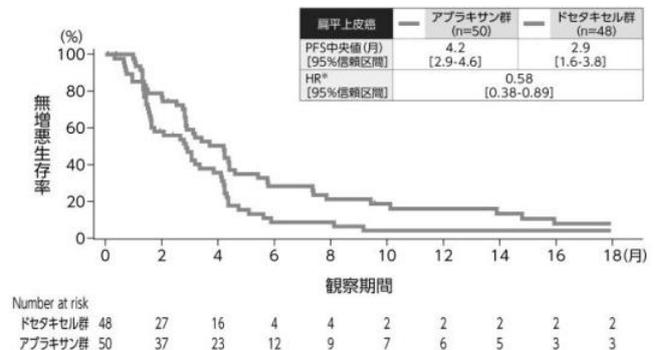


※Cox比例ハザードモデルを用いた

<無増悪生存期間>

扁平上皮癌のサブグループを対象とした無増悪生存期間 (PFS) 中央値は、アブラキサン群で 4.2 ヶ月、ドセタキセル群で 2.9 ヶ月、非扁平上皮癌のサブグループでは、アブラキサン群で 4.5 ヶ月、ドセタキセル群で 3.8 ヶ月であった。

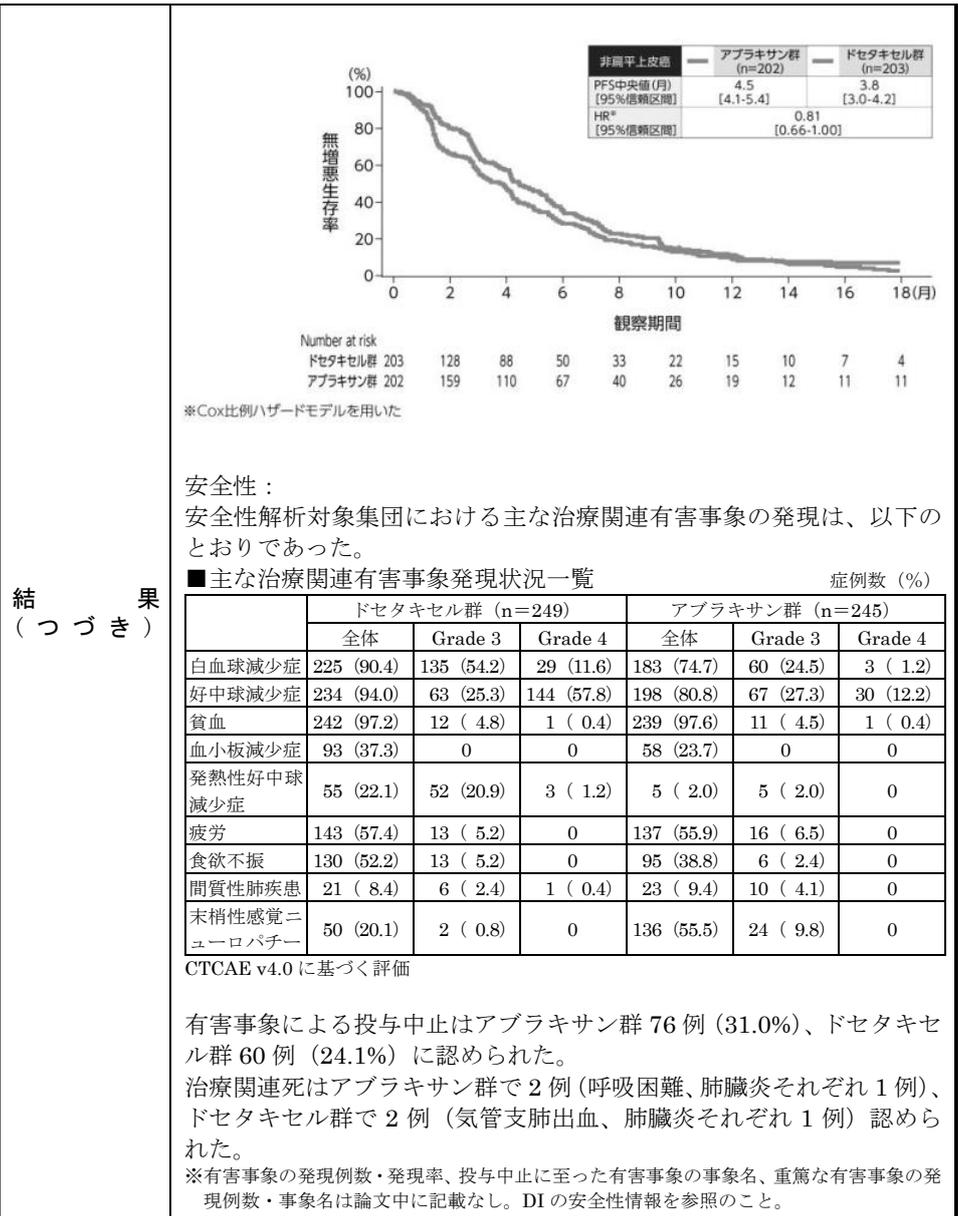
#### ■組織型別無増悪生存期間 (サブグループ解析)



※Cox比例ハザードモデルを用いた

## V. 治療に関する項目

1) 有効性検証  
試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)  
(つづき)



### ③海外第Ⅲ相試験 (IMpower130 試験) <sup>25)</sup>

目的：アブラキサン/カルボプラチン/アテゾリズマブ併用とアブラキサン/カルボプラチン併用の有効性と安全性を比較する。

試験デザイン	多施設共同無作為化非盲検比較第Ⅲ相臨床試験
対 象	化学療法の治療歴がない、ステージⅣの非扁平上皮非小細胞肺癌患者 724 例 (EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者では、チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴を有する患者)
主な適格基準	(1) ECOG のパフォーマンスステータスが 0 又は 1 であること (2) 組織学的又は細胞学的に確認された、ステージⅣの非扁平上皮非小細胞肺癌 (3) ステージⅣ非扁平上皮非小細胞肺癌に対する治療歴のないもの (4) スクリーニング時に過去に得られていたアーカイブの腫瘍組織又は新鮮な生検から得られた組織があるもの (5) RECIST v1.1 で定義されている測定可能な疾患 (6) 十分な血液学的機能と内臓機能を有すること

## V. 治療に関する項目

### 1) 有効性検証

試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)

(つづき)

<p>主な除外基準</p>	<p>&lt;癌特有の除外基準&gt;</p> <p>(1) 活動性又は未治療の中樞神経系への転移</p> <p>(2) 無作為化割付前5年以内の非小細胞肺癌以外の悪性腫瘍（ただし、転移又は死亡のリスクが無視できるもので、治癒が期待できる治療を受けたものを除く）</p> <p>&lt;一般的な医学的除外基準&gt;</p> <p>(1) 妊娠中又は授乳中の女性</p> <p>(2) 自己免疫疾患の病歴</p> <p>(3) 特発性肺線維症、組織性肺炎、薬剤性肺炎、特発性肺炎の既往歴、又はスクリーニングの胸部CTスキャンで活動性肺炎が認められること（ただし、放射線野での放射線性肺炎（線維化）の病歴は除く）</p> <p>(4) ヒト免疫不全ウイルスの検査陽性</p> <p>(5) 活動性のB型肝炎又はC型肝炎</p> <p>(6) 無作為化割付前4週間以内の重度の感染症</p> <p>(7) 重大な心血管疾患</p> <p>(8) 参加者が試験手順を理解し、従うこと、及び／又は遵守する能力を妨げる病気又は状態であること</p> <p>&lt;薬物療法に関する除外基準&gt;</p> <p>CD137 アゴニスト、免疫チェックポイント阻害剤、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体による前治療を受けているもの</p>
<p>試験方法</p>	<p><b>【導入療法】</b></p> <p>対象患者をアブラキサン/カルボプラチン/アテゾリズマブ併用群とアブラキサン/カルボプラチン併用群に 2 : 1 の割合で無作為に割り付けた<sup>※1</sup>。アブラキサンは 100mg/m<sup>2</sup> を毎週点滴静注し、カルボプラチン (AUC=6)<sup>※2</sup> 及びアテゾリズマブ (1,200mg) は各コースの1日目に点滴静注し、3週を1コースとした。</p> <p><b>【維持療法】</b></p> <p>導入療法を4又は6コース完了した患者を維持療法に移行した。アブラキサン/カルボプラチン/アテゾリズマブ併用群ではアテゾリズマブ 1,200mg を3週間サイクルで点滴静注し、臨床的有益性が認められなくなる又は毒性が認められるまで投与した。アブラキサン/カルボプラチン併用群は、支持療法又はペメトレキセド (500mg/m<sup>2</sup> を各コースの1日目に点滴静注) を、病勢進行又は毒性が認められるまで投与した。</p> <p>※1 層別因子：性別、ベースライン時の肝転移の有無、IHC 法による PD-L1 発現状況 [TC3 かつ IC 問わず vs. TC0/1/2 かつ IC2/3 vs. TC0/1/2 かつ IC0/1]</p> <p>※2 カルボプラチンの国内で承認されている非小細胞肺癌の用法及び用量は「通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300~400mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。」である。</p>
<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目（検証的な解析項目）：ITT-WT 集団<sup>※3</sup>における無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）</p> <p>副次評価項目：ITT 集団における PFS、OS 等</p> <p>※3 ITT-WT 集団：EGFR 遺伝子変異陽性患者又は ALK 融合遺伝子陽性患者以外の ITT 集団</p>
<p>解析方法</p>	<p>全体的な第1種の過誤確率を両側 0.05 に制御するために、PFS に 0.006、OS に 0.044 を割り当てた。最初に ITT-WT 集団における PFS を両側有意水準 0.006 で検定し、有意である場合には ITT-WT 集団における OS を LanDeMets の方法で調整した両側有意水準 0.0425 で検定を行った。</p> <p>PFS、OS の群間差の検定には層別 log-rank 検定を用いた。また、PFS、OS の HR、95%信頼区間の推定には層別 Cox 回帰モデルを用いた<sup>※4</sup>。</p> <p>PFS の解析は OS の中間解析時に実施することとし、中間解析は ITT-WT 集団で約 352 件の OS イベントが認められたときに実施することとした。</p> <p>※4 層別因子：性別、ベースライン時の肝転移の有無、IHC 法による PD-L1 発現状況 [(TC3 かつ IC 問わず又は TC0/1/2 かつ IC2/3) vs. TC0/1/2 かつ IC0/1]</p>

1) 有効性検証

試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)

(つづき)

(2018年3月15日データカットオフ)

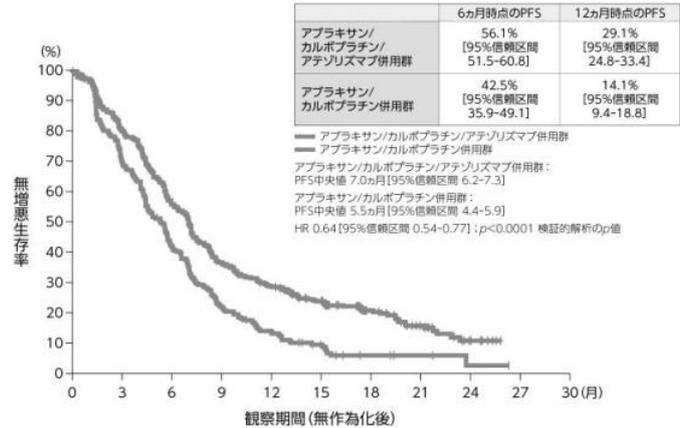
有効性

・主要評価項目 (検証的な解析結果)

<無増悪生存期間 (ITT-WT 集団) >

ITT-WT 集団を対象とした無増悪生存期間 (PFS) 中央値は、アブラキサン/カルボプラチン/アテゾリズマブ併用群で 7.0 ヶ月 [95%信頼区間: 6.2-7.3]、アブラキサン/カルボプラチン併用群で 5.5 ヶ月 [95%信頼区間: 4.4-5.9] であった。両側有意水準 0.006 でアブラキサン/カルボプラチン併用群に対するアブラキサン/カルボプラチン/アテゾリズマブ併用群の優越性が検証された (層別 HR=0.64、95%信頼区間: 0.54-0.77、層別 log-rank 検定、 $p < 0.0001$  検証的解析の  $p$  値)。

■無増悪生存期間 (Kaplan-Meier 曲線)



Number at risk  
(number censored)

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
アブラキサン/カルボプラチン/ アテゾリズマブ併用群	451 (0)	351 (13)	242 (17)	157 (19)	119 (25)	78 (48)	41 (77)	23 (86)	7 (97)		
アブラキサン/ カルボプラチン併用群	228 (0)	150 (13)	90 (14)	48 (14)	29 (15)	15 (21)	5 (26)	3 (28)	1 (29)		

$p$  値: 層別 log-rank 検定 両側有意水準: 0.006 層別 Cox 回帰モデル  
 層別因子: 性別、ベースライン時の肝転移の有無、IHC法によるPD-L1発現状況 [(TC3かつIC0) vs. TC0/1/2かつIC0/1]

Reprinted from The Lancet, 2019, West H, et al., Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial, 924-937, Copyright (2019), with permission from Elsevier.

<全生存期間 (ITT-WT 集団、中間解析) >

ITT-WT 集団を対象とした全生存期間 (OS) 中央値は、アブラキサン/カルボプラチン/アテゾリズマブ併用群で 18.6 ヶ月 [95%信頼区間: 16.0-21.2]、アブラキサン/カルボプラチン併用群で 13.9 ヶ月 [95%信頼区間: 12.0-18.7] であった。両側有意水準 0.0425 でアブラキサン/カルボプラチン併用群に対するアブラキサン/カルボプラチン/アテゾリズマブ併用群の優越性が検証された (層別 HR=0.79、95%信頼区間: 0.64-0.98、層別 log-rank 検定、 $p = 0.033$  検証的解析の  $p$  値)。

結 果

# V. 治療に関する項目

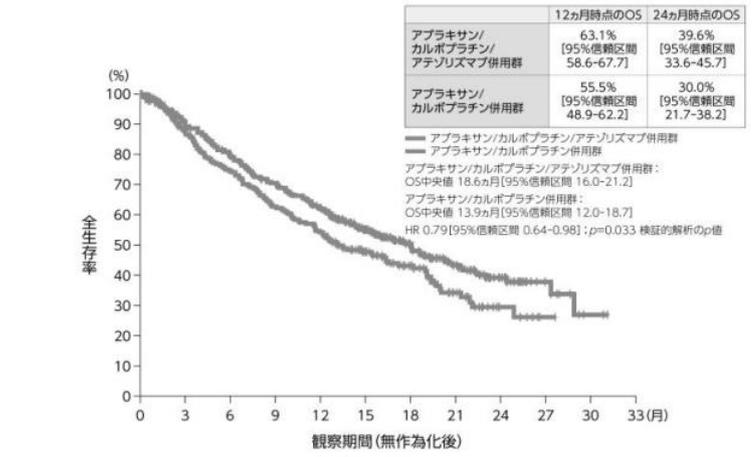
## 1) 有効性検証

試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)

(つづき)

結果  
(つづき)

### ■全生存期間 (Kaplan-Meier 曲線)



Number at risk  
アブラキサン/カルボプラチン/  
アテゾリズマブ併用群 451(0) 400(10) 351(15) 305(18) 268(22) 194(68) 129(120) 75(161) 40(188) 12(215) 4(221)

アブラキサン/  
カルボプラチン併用群 228(0) 190(12) 161(13) 136(13) 119(13) 90(28) 58(52) 31(70) 13(85) 3(94) 0(0)

p値: 層別log-rank検定 両側有意水準: 0.0425 層別Cox回帰モデル  
層別因子: 性別、ベースライン時の肝転移の有無、IHC法によるPD-L1発現状況[(TC3かつIC問わず又はTC0/1/2かつIC2/3) vs. TC0/1/2かつIC0/1]

Reprinted from The Lancet, 20. 7. West H, et al., Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial, 924-937, Copyright (2019), with permission from Elsevier.

### 安全性:

安全性解析対象集団(無作為化され、いずれかの治験薬の投与を受けた患者全例)における副作用の発現率は、アブラキサン/カルボプラチン/アテゾリズマブ併用群 96% (455/473 例)、アブラキサン/カルボプラチン併用群 93% (215/232 例) であり、いずれかの群で 10%以上発現した副作用あるいは Grade 3-4 で 5%以上発現した副作用は以下のとおりであった。

### ■いずれかの群で 10%以上発現した副作用あるいは Grade 3-4 で 5%以上発現した副作用 (症例数 (%))

	アブラキサン/カルボプラチン/ アテゾリズマブ併用群 (n=473)				アブラキサン/カルボプラチン併用群 (n=232)			
	Grade 1 or 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1 or 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
副作用	101 (21)	237 (50)	109 (23)	8 (2)	74 (32)	109 (47)	31 (13)	1 (<1)
好中球減少症*	66 (14)	92 (19)	60 (13)	0	39 (17)	47 (20)	18 (8)	0
貧血	110 (23)	138 (29)	0	0	62 (27)	46 (20)	1 (<1)	0
好中球数減少*	36 (8)	37 (8)	20 (4)	0	14 (6)	11 (5)	8 (3)	0
血小板減少症†	82 (17)	30 (6)	15 (3)	0	43 (19)	12 (5)	3 (1)	0
血小板数減少†	68 (14)	31 (7)	6 (1)	0	24 (10)	10 (4)	4 (2)	0
疲労	156 (33)	28 (6)	1 (<1)	0	77 (33)	14 (6)	0	0
白血球数減少	20 (4)	25 (5)	6 (1)	0	10 (4)	6 (3)	1 (<1)	0
下痢	127 (27)	22 (5)	1 (<1)	0	44 (19)	11 (5)	0	0
悪心	194 (41)	13 (3)	0	0	92 (40)	4 (2)	0	0
嘔吐	90 (19)	9 (2)	0	0	30 (13)	3 (1)	0	0
無力症	52 (11)	9 (2)	0	0	28 (12)	3 (1)	0	0
食欲減退	100 (21)	7 (1)	0	0	42 (18)	4 (2)	0	0
低マグネシウム血症	57 (12)	4 (1)	1 (<1)	0	21 (9)	3 (1)	0	0
便秘	72 (15)	1 (<1)	0	0	33 (14)	0	0	0
脱毛症	145 (31)	0	0	0	61 (26)	0	0	0
味覚異常	51 (11)	0	0	0	11 (5)	0	0	0

CTCAE v4.0 に基づく評価

\* 好中球減少症と好中球数減少は医学的に同じ概念であるが、治験責任医師により異なる用語で報告された。  
† 血小板減少症と血小板数減少は医学的に同じ概念であるが、治験責任医師により異なる用語で報告された。

Reprinted from The Lancet, 20. 7. West H, et al., Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial, 924-937, Copyright (2019), with permission from Elsevier.

## V. 治療に関する項目

1) 有効性検証  
試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)  
(つづき)

**結 果**  
(つづき)

重篤な副作用はアブラキサン/カルボプラチン/アテゾリズマブ併用群 112 例 (23.7%)、アブラキサン/カルボプラチン併用群 30 例 (12.9%) で発現し、主な事象 (いずれかの群で発現率 $\geq$ 1%) は好中球減少症 [それぞれ 3.0% (14 例)、0.9% (2 例)]、貧血 [2.3% (11 例)、2.6% (6 例)]、発熱性好中球減少症 [1.9% (9 例)、2.2% (5 例)]、血小板減少症 [1.3% (6 例)、0 例]、下痢 [2.5% (12 例)、0.4% (1 例)]、悪心 [0.8% (4 例)、1.3% (3 例)]、嘔吐 [0.6% (3 例)、1.3% (3 例)]、肺炎 [1.1% (5 例)、1.3% (3 例)]、発熱 [1.1% (5 例)、0.4% (1 例)]、好中球数減少 [1.3% (6 例)、0 例]、肺臓炎 [1.5% (7 例)、0.4% (1 例)] であった。有害事象による投与中止はアブラキサン/カルボプラチン/アテゾリズマブ併用群 125 例 (26.4%)、アブラキサン/カルボプラチン併用群 51 例 (22.0%) で発現し、主な事象 (いずれかの群で発現率 $\geq$ 1%) は血小板減少症 [それぞれ 3.6% (17 例)、1.7% (4 例)]、好中球減少症 [3.0% (14 例)、2.6% (6 例)]、貧血 [1.7% (8 例)、0.9% (2 例)]、末梢性感覚ニューロパチー [0.6% (3 例)、1.7% (4 例)]、疲労 [1.5% (7 例)、1.7% (4 例)]、肺炎 [1.3% (6 例)、1.3% (3 例)]、呼吸困難 [1.3% (6 例)、0 例]、好中球数減少 [1.7% (8 例)、0.4% (1 例)]、血小板数減少 [1.7% (8 例)、0.9% (2 例)] であった。副作用による死亡はアブラキサン/カルボプラチン/アテゾリズマブ併用群で 8 例 (肺臓炎 2 例、死亡、敗血症性ショック、心筋梗塞、心停止、心室性頻脈、肝硬変それぞれ 1 例)、アブラキサン/カルボプラチン併用群で 1 例 (敗血症) 認められた。

### ④ 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-407 試験) <sup>26)</sup>

目的：アブラキサン又は他のパクリタキセル製剤/カルボプラチン/ペムブロリズマブ併用とアブラキサン又は他のパクリタキセル製剤/カルボプラチン/プラセボ併用の有効性と安全性を比較する。

<b>試験デザイン</b>	多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験
<b>対 象</b>	未治療の転移性扁平上皮非小細胞肺癌患者 559 例
<b>主な適格基準</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 組織学的又は細胞学的に IV 期 (AJCC 第 7 版における M1a 期又は M1b 期) の扁平上皮非小細胞肺癌と診断された者</li> <li>(2) RECIST 1.1 に基づく測定可能な病変を有し、現地の治験責任医師/放射線学的評価により決定された者</li> <li>(3) 転移性非小細胞肺癌に対する全身治療を受けたことがない</li> <li>(4) 生検前に放射線を照射していない場所の腫瘍組織がある</li> <li>(5) 少なくとも 3 ヶ月間の余命がある</li> <li>(6) ECOG パフォーマンスステータスが 0 又は 1 である</li> <li>(7) 十分な臓器機能を有する</li> <li>(8) 妊娠可能な女性の場合、試験期間中から試験薬の最終投与日から 120 日後まで、適切な避妊方法を使用する意思があること</li> <li>(9) 妊娠可能な女性をパートナーに持つ男性の場合、試験薬の初回投与時から試験薬の最終投与後 120 日まで、適切な避妊方法を使用することに同意しなければならない。妊娠中のパートナーを持つ男性は、コンドームの使用に同意しなければならず、妊娠中のパートナーに追加の避妊法は必要ない。</li> </ul>
<b>主な除外基準</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 非扁平上皮組織の非小細胞肺癌を有する者</li> <li>(2) 現在、治験に参加していて治験薬を投与されているか、ペンブロリズマブ投与前 4 週間以内に治験薬の試験に参加していて治験薬を投与されたか治験薬を使用したことがある</li> <li>(3) 試験薬の初回投与前に：a) 転移性疾患のために全身性の細胞毒性化学療法を受けたことがある；b) 転移性疾患のために他の標的療法又は生物学的抗腫瘍療法 (例：エルロチニブ、クリゾチニブ、セツキシマブ) を受けたことがある；c) 大きな手術を受けたことがある (初回投与の 3 週間前まで)</li> <li>(4) 試験薬の初回投与から 6 ヶ月以内に 30Gy を超える肺への放射線治療を受けた</li> <li>(5) 治験薬の初回投与日から 7 日以内に緩和的放射線治療を終了した</li> <li>(6) 治験中に他の抗悪性腫瘍剤治療が必要になると予想される</li> <li>(7) 治療開始予定日から 30 日以内に生ワクチンの接種を受けている</li> </ul>

## V. 治療に関する項目

### 1) 有効性検証

試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)

(つづき)

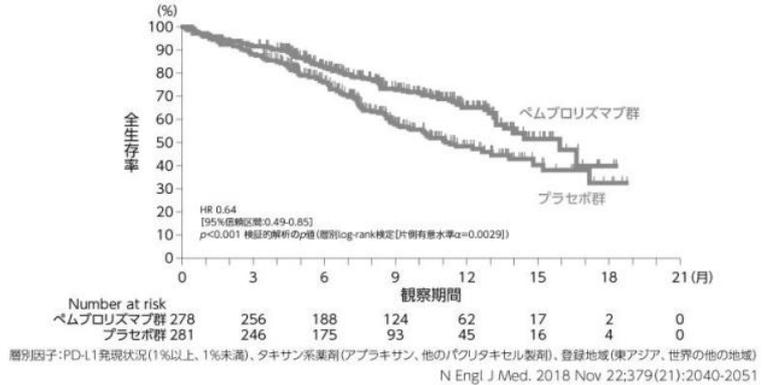
<p>主な除外基準 (つづき)</p>	<p>(8) 悪性腫瘍の既往歴がある。ただし、治癒の可能性のある治療を受け、その治療開始から 5 年間、病気の再発を示す証拠がない場合はこの限りではない</p> <p>(9) 活動性の中枢神経系への転移及び/又は癌性髄膜炎が知られている</p> <p>(10) 既存の末梢神経障害があり、CTCAE v4 の基準で Grade 2 以上である</p> <p>(11) 過去に他のモノクローナル抗体による治療で重度の過敏症反応を起こしたことがある</p> <p>(12) カルボプラチン、パクリタキセル又は nab-パクリタキセルのいずれかの成分に対して既知の過敏症がある</p> <p>(13) 過去 2 年間に全身治療を必要とする活動性自己免疫疾患がある</p> <p>(14) 慢性的に全身性ステロイドを使用している</p> <p>(15) 他の抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、又は他の免疫調節受容体やメカニズムを標的とする抗体や低分子による治療歴がある</p> <p>(16) 他のペンブロリズマブの臨床試験に参加し、ペンブロリズマブによる治療を受けたことがある</p> <p>(17) 治療を必要とする活発な感染症に罹患している</p> <p>(18) HIV の既往歴がある</p> <p>(19) 活動性の B 型肝炎又は C 型肝炎の既往がある</p> <p>(20) インフォームドコンセントに署名する時点で、違法薬物を常用している（「娯楽的使用」を含む）、又は最近（過去 1 年以内）に物質乱用（アルコールを含む）の既往歴がある</p> <p>(21) 間質性肺疾患又は肺炎の既往があり、管理を補助するために経口又は静脈内グルココルチコイドを必要とする</p> <p>(22) 妊娠中又は授乳中であるか、治験薬投与中及び治験薬の最終投与後の必要な避妊期間中に妊娠又は父親になる予定の人</p>
<p>試験方法</p>	<p>ペムブロリズマブ 200mg を点滴静注するグループ、又はプラセボを点滴静注するグループのいずれかに無作為に割り付け、3 週を 1 コースとして最大 35 コースまで投与した。</p> <p>なお、1~4 コース目は両群ともアブラキサン 100mg/m<sup>2</sup> を 30 分かけて毎週、又は他のパクリタキセル製剤 200mg/m<sup>2</sup>*1 を 3 時間かけて 3 週ごとに点滴静注し、カルボプラチン AUC6**2 を各コースの 1 日目に点滴静注した。</p> <p>※1 パクリタキセルの国内で承認されている非小細胞肺癌の用法及び用量は「通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 210mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 3 時間かけて点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。」である。</p> <p>※2 カルボプラチンの国内で承認されている非小細胞肺癌の用法及び用量は「通常、成人にはカルボプラチンとして、1 日 1 回 300~400mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を投与し、少なくとも 4 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。」である。</p>
<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目（検証的な解析項目）：全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）</p> <p>副次評価項目：安全性等</p>
<p>解析方法</p>	<p>有効性の評価対象は ITT 集団とした。OS 及び PFS は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、両群間の比較は全ての割付調整因子（PD-L1 発現状況、タキサン系薬剤、登録地域）を層とした層別 log-rank 検定を用いて検定した。群間差の大きさは全ての割付調整因子を層とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて評価した。試験全体の α エラーを片側 2.5% に保つために、OS、PFS、ORR でそれぞれ片側 0.005、片側 0.015、片側 0.005 を割り当てた。また、本試験は 2 回の中間解析と最終解析を計画し、O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いた Lan-DeMets 法で多重性を調整した。第 2 回中間解析の α エラーは OS で片側 0.0029、PFS で片側 0.008 が用いられた。</p> <p>OS、PFS について、事前に計画した項目（年齢、性別、ECOG PS、登録地域、PD-L1 発現状況、タキサン系薬剤）でサブグループ解析を実施し、Cox 比例ハザードモデルを用いて HR と 95% 信頼区間を算出した。</p>
<p>結果</p>	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・主要評価項目（検証的な解析結果）</li> </ul> <p>&lt;全生存期間&gt;</p> <p>全生存期間（OS）中央値は、ペムブロリズマブ群 15.9 ヶ月 [95% 信頼区間：13.2-未達]、プラセボ群 11.3 ヶ月 [95% 信頼区間：9.5-14.8] で</p>

1) 有効性検証  
試験<sup>5~10, 15, 16, 22~26, 31)</sup>  
(つづき)

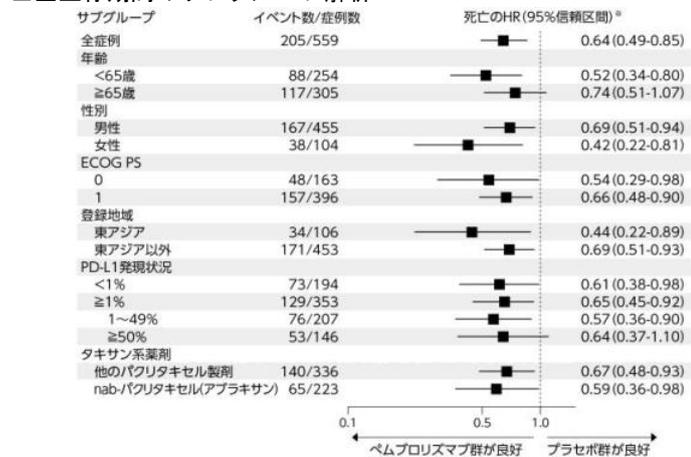
結果  
(つづき)

あり、HRは0.64 [95%信頼区間: 0.49-0.85] ( $p < 0.001$  検証的解析の  $p$  値、層別 log-rank 検定 [片側有意水準  $\alpha = 0.0029$ ]) であった。

■全生存期間 (Kaplan-Meier 曲線)



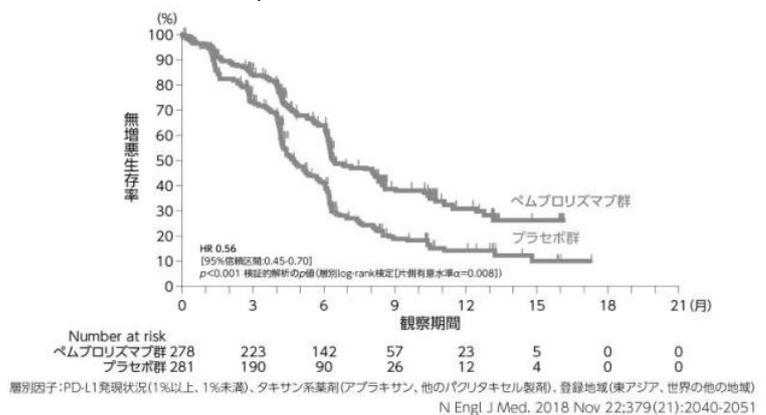
■全生存期間のサブグループ解析



<無増悪生存期間>

無増悪生存期間 (PFS) 中央値は、ペムプロリスマブ群 6.4 カ月 [95% 信頼区間: 6.2-8.3]、プラセボ群 4.8 カ月 [95% 信頼区間: 4.3-5.7] であり、HRは0.56 [95% 信頼区間: 0.45-0.70] ( $p < 0.001$  検証的解析の  $p$  値、層別 log-rank 検定 [片側有意水準  $\alpha = 0.008$ ]) であった。

■無増悪生存期間 (Kaplan-Meier 曲線)



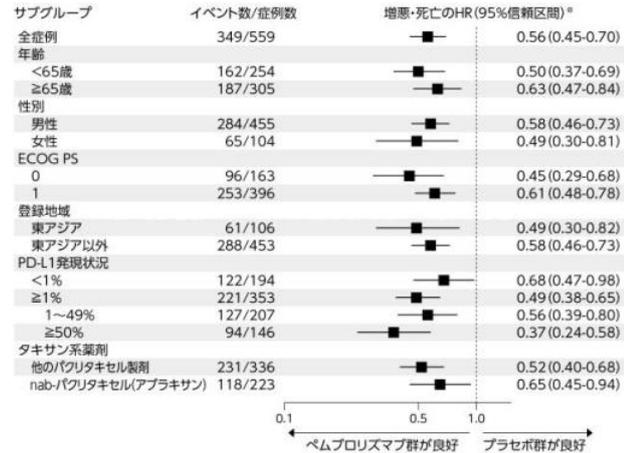
# V. 治療に関する項目

## 1) 有効性検証

試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)

(つづき)

### ■無増悪生存期間のサブグループ解析



\*Cox比例ハザードモデルを用いた

N Engl J Med. 2018 Nov 22;379(21):2040-2051

Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

### 安全性：

有害事象の発現率は、ペムプロリズマブ群 98.2% (273/278 例)、プラセボ群 97.9% (274/280 例) であり、主な有害事象はペムプロリズマブ群で貧血 (53.2%)、脱毛症 (46.0%)、好中球減少症 (37.8%)、プラセボ群で貧血 (51.8%)、脱毛症 (36.4%)、好中球減少症 (32.9%) であった。

### ■主な有害事象発現状況一覧

症例数 (%)

	ペムプロリズマブ群		プラセボ群	
	全体	Grade 3-5*	全体	Grade 3-5*
安全性評価対象例数	278		280	
有害事象発現例数 (%)	273 (98.2)	194 (69.8)	274 (97.9)	191 (68.2)
投与中止に至った有害事象	37 (13.3)	34 (12.2)	18 (6.4)	18 (6.4)
一部投与中止に至った有害事象	65 (23.4)	54 (19.4)	33 (11.8)	29 (10.4)
ペムプロリズマブ又はプラセボ	48 (17.3)	44 (15.8)	22 (7.9)	21 (7.5)
カルボプラチン	31 (11.2)	28 (10.1)	21 (7.5)	19 (6.8)
nab-パクリタキセル又は他のパクリタキセル製剤	44 (15.8)	33 (11.9)	28 (10.0)	24 (8.6)
死亡	23 (8.3)	23 (8.3)	18 (6.4)	18 (6.4)
治験薬による死亡 (治験医師判断)	10 (3.6)	10 (3.6)	6 (2.1)	6 (2.1)
いずれかの群で発現率15%以上の有害事象				
貧血	148 (53.2)	43 (15.5)	145 (51.8)	57 (20.4)
脱毛症	128 (46.0)	1 (0.4)	102 (36.4)	3 (1.1)
好中球減少症	105 (37.8)	63 (22.7)	92 (32.9)	69 (24.6)
悪心	99 (35.6)	3 (1.1)	90 (32.1)	4 (1.4)
血小板減少症	85 (30.6)	19 (6.8)	65 (23.2)	18 (6.4)
下痢	83 (29.9)	11 (4.0)	65 (23.2)	6 (2.1)
食欲減退	68 (24.5)	6 (2.2)	82 (29.3)	5 (1.8)
便秘	64 (23.0)	2 (0.7)	61 (21.8)	3 (1.1)
疲労	63 (22.7)	9 (3.2)	72 (25.7)	11 (3.9)
無力症	60 (21.6)	6 (2.2)	59 (21.1)	10 (3.6)
関節痛	57 (20.5)	4 (1.4)	40 (14.3)	2 (0.7)
末梢性ニューロパチー	57 (20.5)	3 (1.1)	45 (16.1)	2 (0.7)
嘔吐	45 (16.2)	1 (0.4)	33 (11.8)	6 (2.1)
咳嗽	37 (13.3)	2 (0.7)	47 (16.8)	3 (1.1)
呼吸困難	36 (12.9)	4 (1.4)	45 (16.1)	3 (1.1)

\* CTCAE v4.03 に基づく評価

N Engl J Med. 2018 Nov 22;379(21):2040-2051

Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

Grade 3以上の有害事象はペムプロリズマブ群 194例 (69.8%)、プラセボ群 191例 (68.2%) に認められ、主な Grade 3以上の有害事象はペムプロリズマブ群で好中球減少症 (22.7%)、貧血 (15.5%)、血小板減少症 (6.8%)、プラセボ群で好中球減少症 (24.6%)、貧血 (20.4%)、血小板減少症 (6.4%) であった。投与中止に至った有害事象はペムプロリズマブ群 37例 (13.3%)、プラセボ群 18例 (6.4%)、死亡例はそれぞれ 23例 (8.3%)、18例 (6.4%) に認められた。ペムプロリズマブ群の死亡例の内訳は、呼吸不全及び敗血症 各3例、心停止及び肺出血 各2例、心不全、循環虚脱、肝不全、腸管穿孔、肺膿瘍、壊死性筋膜炎、肺炎、間質性肺炎及び肺敗血症 各1例、不明4例であり、プラセボ群の死亡例

結果 (つづき)

## V. 治療に関する項目

1) 有効性検証  
試験<sup>5~10, 15, 16, 22~26, 31)</sup>  
(つづき)

結 果 ( つ づ き )	の内訳は、敗血症性ショック 3 例、心肺停止 2 例、急性腎障害、心停止、血胸、多臓器不全症候群、胸水、肺炎、間質性肺炎、肺出血、肺真菌症及び敗血症 各 1 例、不明 3 例であった。 ※投与中止に至った有害事象の事象名は論文中に記載なし。DI の安全性情報を参照のこと。
------------------	---

4) 治癒切除不能な膵癌

海外第Ⅲ相試験(CA046 試験)<sup>31)</sup>

目的：アブラキサン+ゲムシタビン併用療法とゲムシタビン単独療法の有効性及び安全性を比較検討する。

試験デザイン	多施設共同無作為化非盲検臨床比較試験
対 象	前治療のない転移性膵癌患者 861 例
主な適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 18 歳以上の男女。女性は、妊娠中又は授乳中でない患者</li> <li>(2) 組織学的又は細胞学的に転移性膵癌が確定しており、膵島細胞腫瘍ではない患者</li> <li>(3) CT 検査又は MRI で測定可能な 1 つ以上の転移性腫瘍を有する患者</li> <li>(4) 転移性癌の初期診断は本試験の無作為化前 6 週以内に実施されていること</li> <li>(5) これまでに転移病変に対し放射線治療、外科的治療、化学療法、調査的治療を実施していない患者</li> <li>(6) Karnofsky PS (KPS) が 70 以上である患者</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 未治療の脳転移の患者。ただし、3 ヶ月以上良好なコントロールを保っている患者を除く</li> <li>(2) 局所性進行性の病変のみを有する患者</li> <li>(3) ベースライン時と無作為化から 72 時間以内の間に KPS の 10%以上の減少を認めた患者</li> <li>(4) ベースライン時と無作為化から 72 時間以内の間に血清アルブミン値の 20%以上の減少を認めた患者</li> <li>(5) 5 年以内に悪性腫瘍の既往を有する患者</li> <li>(6) クマリン系抗凝固剤を使用している患者</li> <li>(7) 全身性の治療が必要な活動性かつコントロール不能の細菌性、ウイルス性、真菌性感染症を有する患者</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	861 例を 1:1 で無作為化して、アブラキサン+ゲムシタビン群 (アブラキサン併用群) の患者には、アブラキサン 125mg/m <sup>2</sup> を 1 コース (56 日間) は 1、8、15、29、36、43 日目に、2 コース以降 (各 28 日間) は 1、8、15 日目に、約 30 分かけて静脈内投与し、その後ゲムシタビン 1,000mg/m <sup>2</sup> を 30 分かけて静脈内投与した。ゲムシタビン単独群の患者には、ゲムシタビン 1,000mg/m <sup>2</sup> を 1 コース (56 日間) は 1、8、15、22、29、36、43 日目に、2 コース以降 (各 28 日間) は 1、8、15 日目に、約 30 分かけて静脈内投与することとした。
主要評価項目 (検証的な解析項目)	全生存期間 (OS)
副次評価項目	安全性 (CTCAE v3.0)、無増悪生存期間 (PFS)、全奏効率 (ORR ; RECIST v1.0)、病勢コントロール率 (DCR) 等
解析方法	ITT 集団を対象に、OS 及び PFS は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、治療群の比較はすべての割付調整因子 (PS、肝転移の有無、地域) を層とした層別 log-rank 検定を用いた。OS における治療群間の HR とその 95%信頼区間はすべての割付調整因子を層とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。OS の主解析で優越性を示した場合、ORR 及び PFS について、Hochberg の手順を用いて有意水準両側 5% にて検定を行った。治療群間の ORR の検定は $\chi^2$ 検定を用いた。

## V. 治療に関する項目

### 1) 有効性検証

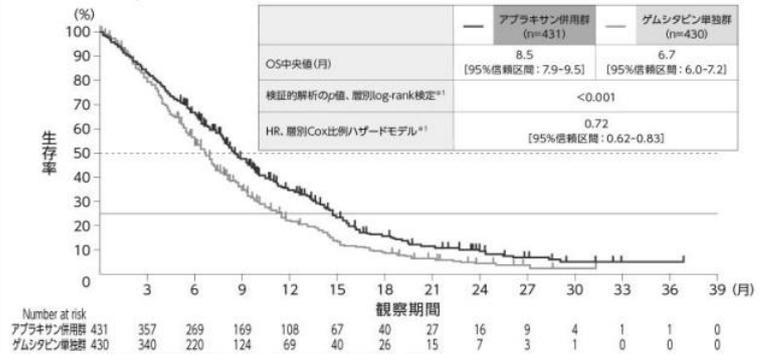
試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)

(つづき)

有効性：

<全生存期間(OS)> (主要評価項目、検証的な解析結果)

全生存期間中央値はアブラキサン併用群で 8.5 ヶ月、ゲムシタビン単独群は 6.7 ヶ月で、HR は 0.72 [95%信頼区間：0.62-0.83]であり、アブラキサン併用群で有意な延長が認められた ( $p < 0.001$  検証的解析の  $p$  値、層別 log-rank 検定)。



#### 全生存期間(OS)のKaplan-Meier 曲線

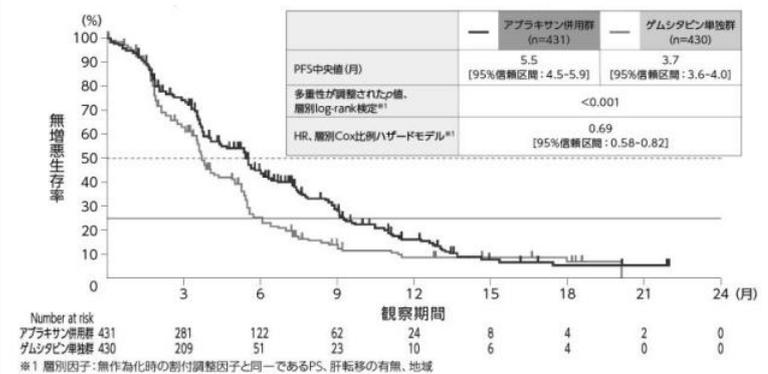
Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society.

All rights reserved. Translated with permission.

Von Hoff, DD, et al. : N Engl J Med., 369(18), 1691(2013)

<無増悪生存期間(PFS)> (副次評価項目)

無増悪生存期間の中央値は、アブラキサン併用群は 5.5 ヶ月、ゲムシタビン単独群は 3.7 ヶ月で、HR は 0.69 [95%信頼区間：0.58-0.82]であり、有意な延長が認められた ( $p < 0.001$  多重性が調整された  $p$  値、層別 log-rank 検定)。



#### 無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier 曲線

Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society.

All rights reserved. Translated with permission.

Von Hoff, DD, et al. : N Engl J Med., 369(18), 1691(2013)

結 果

V. 治療に関する項目

1) 有効性検証  
試験 5~10, 15, 16, 22~26, 31)  
(つづき)

結 果 (つづき)	<全奏効率(ORR)> (副次評価項目) 全奏効率は、アブラキサン併用群 23%、ゲムシタピン単独群 7%で、奏効率比は 3.19[95%信頼区間：2.178-4.662]であり、アブラキサン併用群で有意に高かった ( $p=0.0001$ 多重性が調整された $p$ 値、 $\chi^2$ 検定)。		
	背景因子	アブラキサン併用群 (n=431)	ゲムシタピン単独群 (n=430)
	奏効例数(全奏効率%)	99 (23)	31 (7)
	奏効率比	3.19 [95%信頼区間：2.178-4.662]	
	多重性が調整された $p$ 値、 $\chi^2$ 検定	0.0001	
	奏効カテゴリー、例数(%)		
	CR	1 (<1)	0
	PR	98 (23)	31 (7)
	SD	118 (27)	122 (28)
	PD	86 (20)	110 (26)
	評価できず	128 (30)	167 (39)
	病勢コントロール奏効例数(%)*	206 (48)	141 (33)
	病勢コントロール率比	1.46 [95%信頼区間：1.233-1.723]	
	名目上の $p$ 値、 $\chi^2$ 検定	0.0001	
	RECIST v1.0 による評価 * : CR+PR+16 週以上の SD		
安全性： 副作用発現率 アブラキサン併用群での主な副作用は、疲労53.7%、脱毛症50.1%、悪心49.2%であり、アブラキサン併用群とゲムシタピン単独群に発現するGrade 3以上の副作用(下表)はアブラキサン併用群及びゲムシタピン単独群でそれぞれ好中球減少38%及び27%、疲労17%及び7%、末梢性ニューロパチー17%及び1%であった。アブラキサン併用群ではGrade 3以上の末梢性ニューロパチーがGrade 1以下に改善するまでの期間中央値は29日であった。 ■ Grade 3*1以上の主な副作用及び増殖因子の投与			
症例数(%)			
副作用*2	アブラキサン併用群 (n=421)	ゲムシタピン単独群 (n=402)	
副作用関連死	18 (4)	18 (4)	
<b>Grade 3*1以上の血液学的毒性</b>			
好中球減少	153/405 (38)	103/388 (27)	
白血球減少	124/405 (31)	63/388 (16)	
血小板減少	52/405 (13)	36/388 (9)	
貧血	53/405 (13)	48/388 (12)	
増殖因子投与	110/431 (26)	63/431 (15)	
発熱性好中球減少症	14 (3)	6 (1)	
<b>Grade 3*1以上の非血液学的毒性(発現率5%以上)</b>			
疲労	70 (17)	27 (7)	
末梢性ニューロパチー	70 (17)	3 (1)	
下痢	24 (6)	3 (1)	
<b>Grade 3*1以上の末梢性ニューロパチー</b>			
初回発現までの期間(中央値)	140 日	113 日	
Grade 2*1に改善するまでの期間の中央値	21 日	29 日	
Grade 1*1以下に改善するまでの期間の中央値	29 日	未達	
アブラキサンの再開	31/70 (44)	なし	
*1 : CTCAE v3.0に基づく評価 *2 : MedDRA v15.0			
Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission. Von Hoff, DD, et al. : N Engl J Med., 369 (18), 1691 (2013)			

## V. 治療に関する項目

### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査

(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容<sup>32,33)</sup>

乳癌

[使用成績調査]<sup>32)</sup>

承認条件に基づき、2010年9月24日の発売開始直後から2011年2月14日までの間に投与が開始された全症例を対象に使用成績調査を実施した。安全性評価症例934例における副作用発現率は92.8%(867/934例)であり、主な副作用発現率は以下のとおりであった。

#### 骨髄抑制に関する副作用

副作用名	副作用発現率	Grade 3以上副作用発現率
白血球数減少	64.8% (605/934)	31.3% (292/934)
好中球数減少	56.2% (525/934)	41.1% (384/934)
貧血/ヘモグロビン減少	31.0% (290/934)	5.4% (50/934)
血小板数減少	13.1% (122/934)	1.5% (14/934)

#### 自覚症状に関する副作用

副作用名	副作用発現率	Grade 2以上副作用発現率
感覚鈍麻	39.0% (364/934)	25.7% (240/934)
末梢性感覚ニューロパチー	24.1% (225/934)	16.4% (153/934)
筋肉痛	14.9% (139/934)	9.9% (92/934)
関節痛	12.7% (119/934)	8.6% (80/934)

[特定使用成績調査]<sup>33)</sup>

使用成績調査にて7コース以降投与継続有とされた237例のうち、7コース以降、投与開始1年後まで追跡する特定使用成績調査に協力可能とされた175例で実施した。使用成績調査と特定使用成績調査(7コース以降)の合算(全コース)における主な副作用発現状況を示した。

#### 骨髄抑制に関する副作用

副作用名	副作用発現率(全コース)
白血球数減少	65.0% (607/934)
好中球数減少	56.4% (527/934)
ヘモグロビン減少	31.9% (298/934)
血小板数減少	13.3% (124/934)

#### 自覚症状に関する副作用

副作用名	副作用発現率(全コース)
感覚鈍麻※	41.1% (384/934)
末梢性感覚ニューロパチー※	22.9% (214/934)
筋肉痛	14.9% (139/934)
関節痛	12.8% (120/934)

※特定使用成績調査において末梢性感覚神経障害の部位が特定された場合は、末梢性感覚ニューロパチーから感覚鈍麻に変更。

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「使用成績調査」の項を参照のこと。

### (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

パクリタキセル、ドセタキセル水和物

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用<sup>34~38)</sup>

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>34~36)</sup>

##### 1) 作用部位<sup>34~36)</sup>

微小管のチューブリン(詳しくはβ-チューブリンサブユニット)

##### 2) 作用機序<sup>34~36)</sup>

本剤の有効成分であるパクリタキセルは、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。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績<sup>37,38)</sup>

##### 1) *in vivo*における薬効試験<sup>37,38)</sup>

##### ① ヒト腫瘍株のヌードマウス皮下移植モデル(異種移植系)における抗腫瘍効果(マウス)<sup>37)</sup>

NCr-nu 雌性マウスにヒト乳癌組織(MX-1)、肺癌株(NCI-H522)及び卵巣癌株(SK-OV-3)を皮下移植し、一定の腫瘍体積になった時点からアブラキサンと他のパクリタキセル製剤を等毒性用量(パクリタキセルとして)で、それぞれ 5 日間連日尾静脈内投与し、腫瘍体積を経時的に測定して抗腫瘍効果を検討した。対照群は薬剤非投与とした。

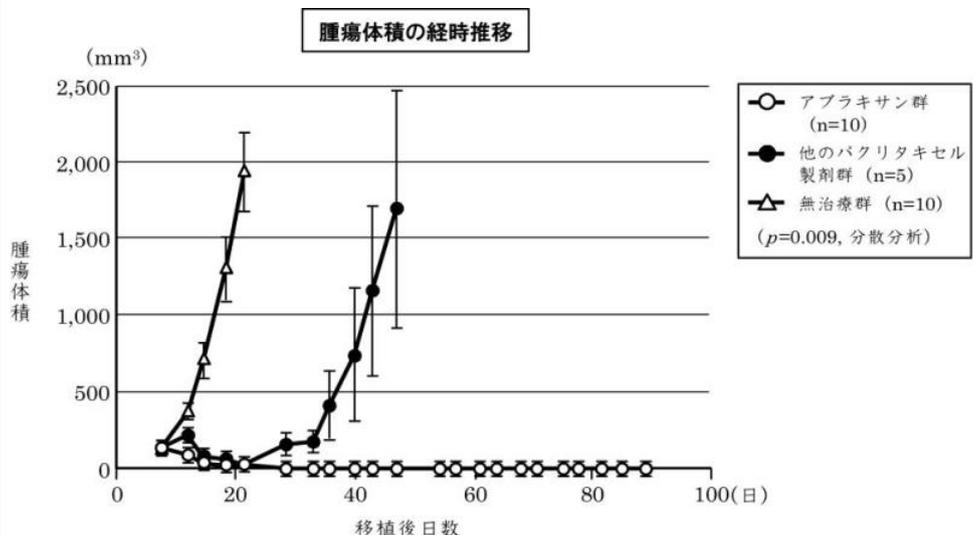
##### i) ヒト乳癌組織 MX-1 に対する抗腫瘍効果(マウス)

NCr-nu 雌性マウスにヒト乳癌組織(MX-1)を皮下移植し、一定の腫瘍体積(～160mm<sup>3</sup>)になった時点から、パクリタキセルとしてそれぞれ 30mg/kg のアブラキサンと 13.4mg/kg の他のパクリタキセル製剤を 1 日 1 回 5 日間連日尾静脈内投与し、1 週間に 2 回の頻度で腫瘍径を測定し、経時変化をモニターした。腫瘍体積は腫瘍の短径と長径から以下の式より算出した。

$$\text{腫瘍体積(mm}^3\text{)} = (\text{短径})^2 \times (\text{長径}) / 2$$

薬剤投与初日からの腫瘍体積の経時変化を下図に示した。

アブラキサン群では腫瘍退縮後の再増殖はほとんど認められなかった( $p = 0.009$ 、分散分析)。



ヒト乳癌組織 MX-1 に対する抗腫瘍効果

## VI. 薬効薬理に関する項目

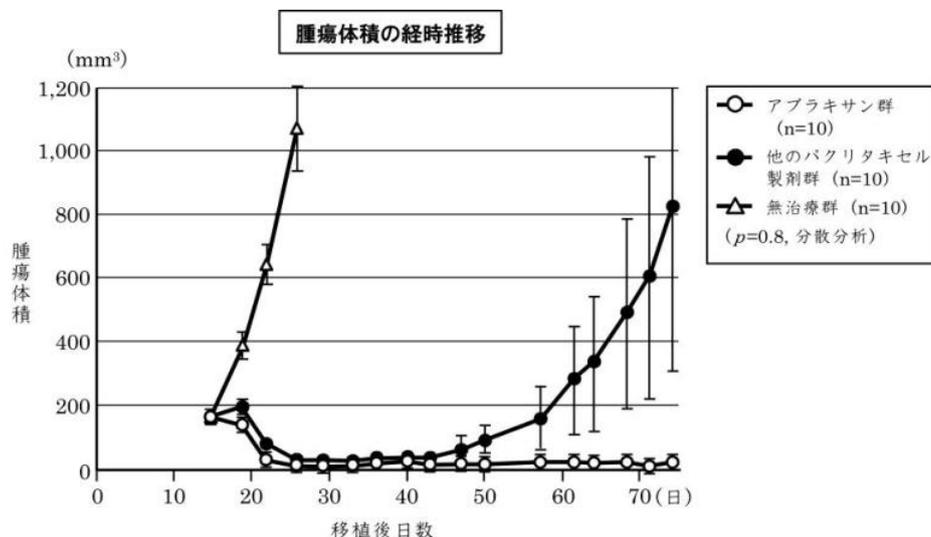
(2) 薬効を裏付ける  
試験成績<sup>37, 38)</sup>  
(つづき)

ii) ヒト肺癌株 NCI-H522 に対する抗腫瘍効果(マウス)

NCr-nu 雌性マウスにヒト肺癌株(NCI-H522)を皮下移植したモデルを用い、i)の乳癌組織 MX-1 と同様の方法にてアブラキサンと等毒性用量の他のパクリタキセル製剤の抗腫瘍効果を検討した。

薬剤投与初日からの腫瘍体積の経時変化を下図に示した。

アブラキサン群では腫瘍退縮後の再増殖がほとんど認められなかった( $p=0.8$ 、分散分析)。



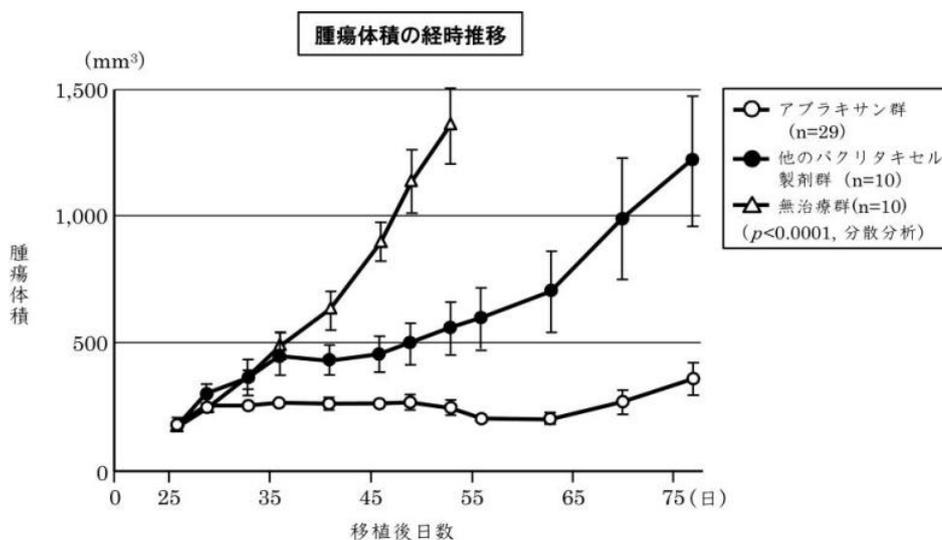
ヒト肺癌株 NCI-H522 に対する抗腫瘍効果

iii) ヒト卵巣癌株 SK-OV-3 に対する抗腫瘍効果(マウス)

NCr-nu 雌性マウスにヒト卵巣癌株(SK-OV-3)を皮下移植したモデルを用い、i)の乳癌組織 MX-1 と同様の方法にてアブラキサンと等毒性用量の他のパクリタキセル製剤の抗腫瘍効果を検討した。

薬剤投与初日からの腫瘍体積の経時変化を下図に示した。

アブラキサン群では強い増殖抑制効果を示した( $p<0.0001$ 、分散分析)。



ヒト卵巣癌株 SK-OV-3 に対する抗腫瘍効果

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績<sup>37, 38)</sup>  
(つづき)

② ヒト膵管状腺癌株のヌードマウス皮下移植モデル (異種移植系) における抗腫瘍効果(マウス)<sup>38)</sup>

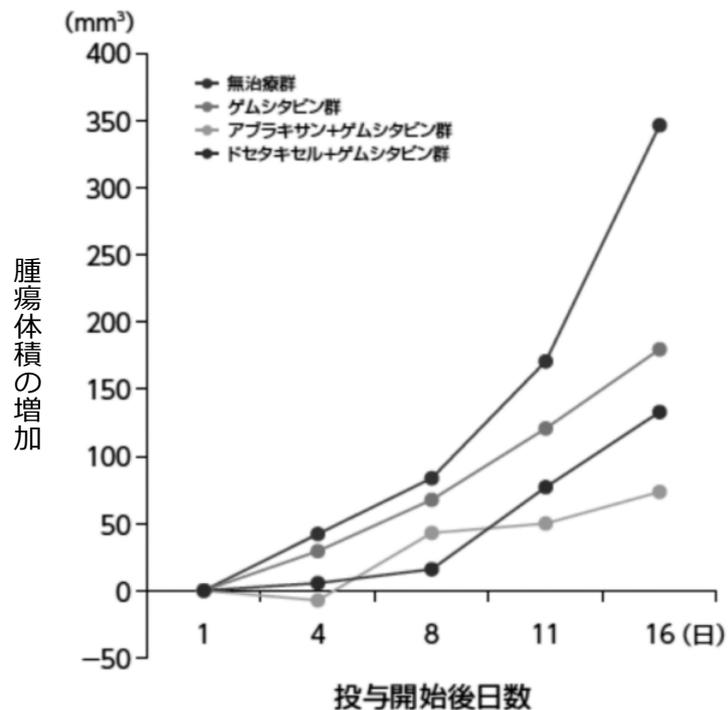
ヒト膵癌由来細胞株(AsPC-1)を皮下移植したマウスをゲムシタビン、ドセタキセル、アブラキサンを低用量で組み合わせて投与し、腫瘍体積を経時的に測定して抗腫瘍効果を検討した。対照群は薬剤非投与とした。薬剤投与初日からの腫瘍体積の経時変化を下図に示した。

この結果、腫瘍増殖の阻害はアブラキサン+ゲムシタビン群で 78%の増殖抑制効果を示した。

<試験方法>

無胸腺雌ヌードマウス (4-6 週齢) にヒト膵癌由来細胞株 (AsPC-1) を皮下移植した 2 週後に、マウスを無作為に 4 群に分け (各 n=6-8)、ゲムシタビン (50mg/kg)、ドセタキセル (2mg/kg)、アブラキサン (5mg/kg) を組み合わせて各々1 週間に 2 回、2 週間にわたって投与し、腫瘍体積を経時的に測定して抗腫瘍作用を検討した (対照群は薬剤非投与)。腫瘍体積は、以下の式より算出し、腫瘍の大きさの正味の成長は、最終日に初回治療日の腫瘍体積を差し引いて算出した。

$$\text{腫瘍体積(mm}^3\text{)} = (\text{短径})^2 \times (\text{長径}) / 2$$



2) *in vitro* における作用<sup>35)</sup>

① ヒト血清アルブミン、微小管、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) に結合するパクリタキセルの量の検討 (*in vitro*)

アブラキサン及び他のパクリタキセル製剤を用いてヒト血清アルブミン、微小管、HUVEC に結合するパクリタキセルの量を検討した。その結果、アブラキサン群では、これら因子に結合するパクリタキセルの量が多かった。

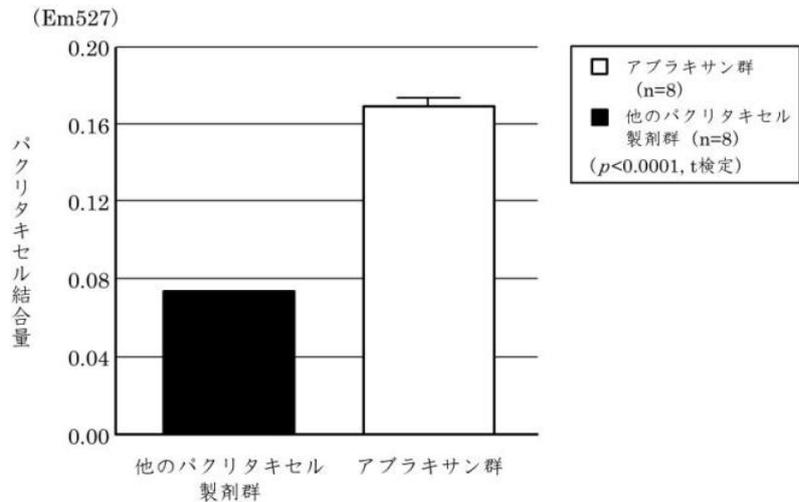
<試験方法>

ヒト血清アルブミン、微小管、HUVEC を 96 ウェルプレート上に固定 (細胞の場合は培養) し、蛍光標識したパクリタキセルで製剤化したアブラキサン又は他のパクリタキセル製剤を添加し、37℃で 1 時間反応させた後、各結合因子に結合するパクリタキセル量を蛍光値として測定した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

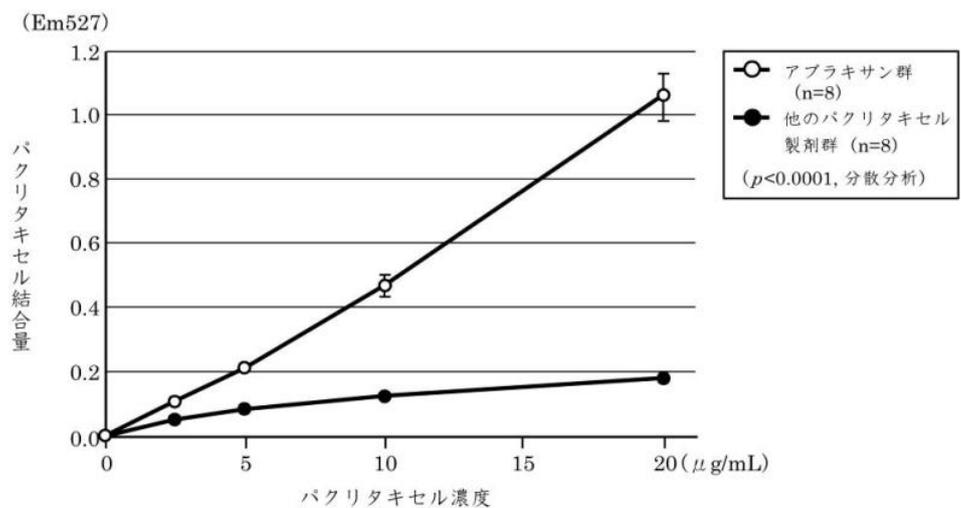
(2) 薬効を裏付ける  
試験成績<sup>37, 38)</sup>  
(つづき)

- i) ヒト血清アルブミンに結合するパクリタキセル量の検討  
ヒト血清アルブミンに結合するパクリタキセルの量について、アブラキササンと他のパクリタキセル製剤を用いて検討した。  
その結果、アブラキササン群ではヒト血清アルブミンに結合するパクリタキセルの量が多かった ( $p < 0.0001$ , t 検定)。  
また、ヒト血清アルブミンに結合するパクリタキセルの量は、ポリオキシエチレンヒマシ油及び無水エタノール濃度 (0.00001~0.01%) に依存して阻害された。



ヒト血清アルブミンに結合するパクリタキセルの量

- ii) HUVEC の微小管に結合するパクリタキセル量の検討  
HUVEC の微小管に結合するパクリタキセルの量について、アブラキササンと他のパクリタキセル製剤を用いて検討した。  
その結果、アブラキササン群では HUVEC の微小管に結合するパクリタキセルの量が多かった ( $p < 0.0001$ , 分散分析)。



微小管に結合するパクリタキセルの量

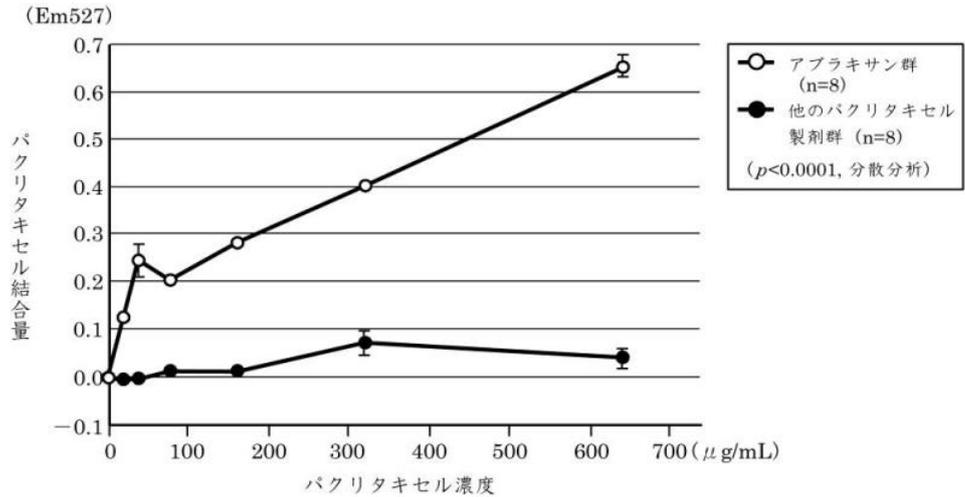
(2) 薬効を裏付ける  
試験成績<sup>37,38)</sup>  
(つづき)

iii) HUVEC に結合するパクリタキセル量の検討

HUVEC に結合するパクリタキセルの量について、アブラキサンと他のパクリタキセル製剤を用いて検討した。

その結果、アブラキサン群では HUVEC に結合するパクリタキセルの結合量が多かった ( $p < 0.0001$ 、分散分析)。

また、HUVEC に結合するパクリタキセルの量は、ポリオキシエチレンヒマシ油及び無水エタノール濃度 (0.00001~0.01%) に依存して阻害された。



HUVEC に結合するパクリタキセルの量

## VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績<sup>37,38)</sup>  
(つづき)

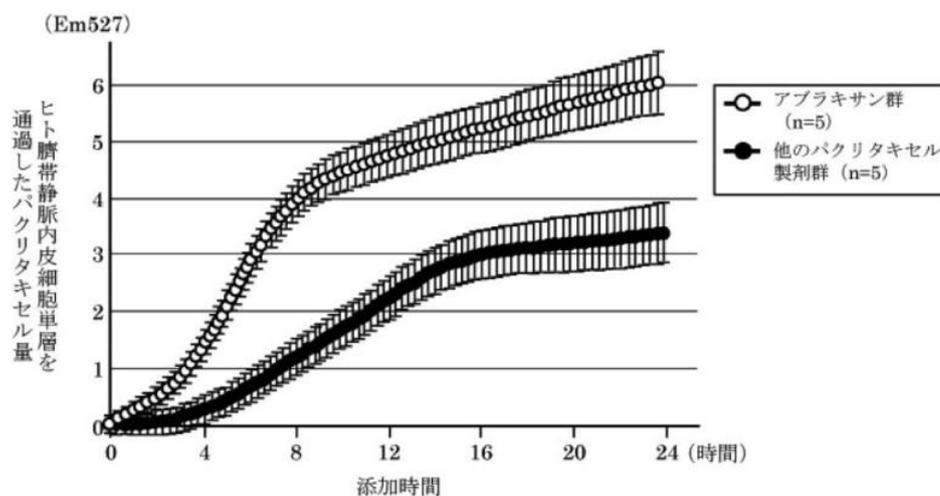
② 血管内皮細胞単層を通過するパクリタキセル量の検討(*in vitro*)

HUVEC 及びヒト肺微小血管内皮細胞(HMVEC-L)の単層を通過するパクリタキセルの量について、アブラキサンと他のパクリタキセル製剤を用いて検討した。その結果、アブラキサン群では各細胞の単層を通過したパクリタキセルの量が多かった。

i) HUVEC を通過するパクリタキセル量の検討

HUVEC 単層を通過するパクリタキセルの量について、アブラキサンと他のパクリタキセル製剤を用いて検討した。

その結果、アブラキサン群では HUVEC 単層を通過するパクリタキセルの量が多かった( $p < 0.0001$ 、分散分析)。また、アブラキサン群の HUVEC 単層を通過するパクリタキセル量の経時推移は二相性を示し、急速な線形性相(0~8時間)に続き、緩徐な線形性相(8~24時間)が見られた。



HUVEC 単層を通過するパクリタキセル量の経時推移

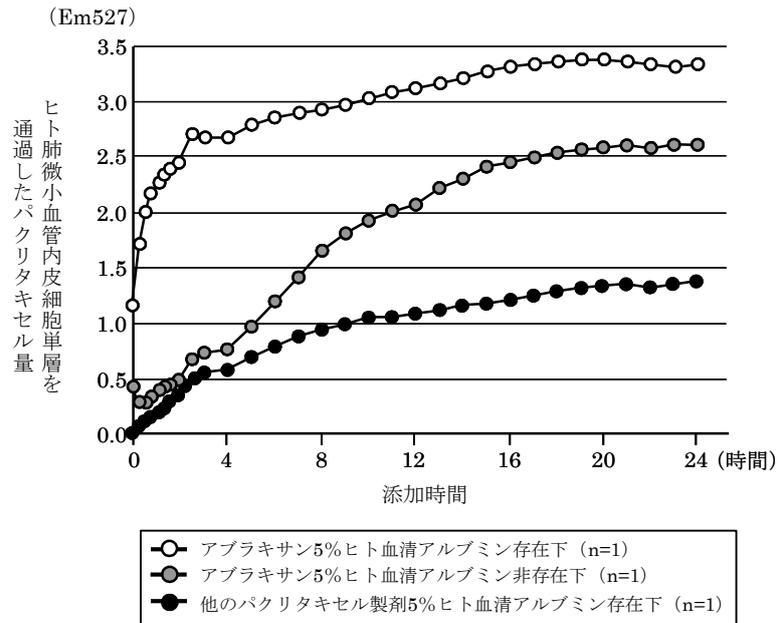
(2) 薬効を裏付ける  
試験成績<sup>37, 38)</sup>  
(つづき)

ii) ヒト肺微小血管内皮細胞 (HMVEC-L) を通過するパクリタキセル量の検討

HMVEC-L 単層を通過するパクリタキセルの量について、アブラキササンと他のパクリタキセル製剤を用いて検討した。

その結果、アブラキササン群では HMVEC-L 単層を通過するパクリタキセルの量が多かった ( $p < 0.0001$ 、分散分析)。

アブラキササン群の HMVEC-L 単層を通過するパクリタキセル量の経時推移は二相性を示し、急速な線形性相 (0~1 時間) に続き、緩徐な線形性相 (1~24 時間) が見られた。



HMVEC-L 単層を通過するパクリタキセル量の経時推移

(3) 作用発現時間・  
持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移<sup>2, 39~42)</sup>

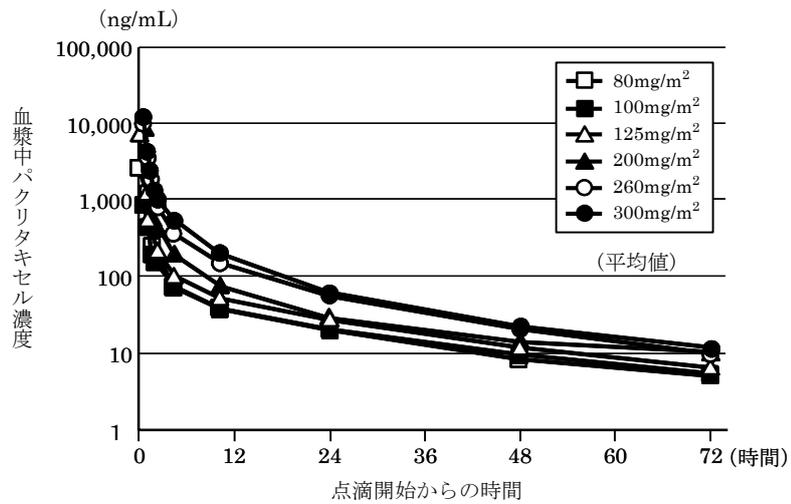
(1) 治療上有効な  
血中濃度

(2) 臨床試験で  
確認された  
血中濃度<sup>2, 39~42)</sup>

該当資料なし

1) 日本人患者における検討(J-0100 試験、J-0101 試験)<sup>39)</sup>

固形癌患者にアブラキサン 80~300mg/m<sup>2</sup> を 30 分かけて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<sub>inf</sub> 及び C<sub>max</sub> は 80~300mg/m<sup>2</sup> までの投与量において、用量依存的な増加(線形性)を示した。末端相の消失半減期は 16.5~40.2 時間であった。



アブラキサンを点滴静注したときの平均血漿中パクリタキセル濃度推移

アブラキサンを点滴静注したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	80	100	125	200	260	300
症例数	3	6	6	3	6	3
AUC <sub>inf</sub> (ng·hr/mL)	4006± 1300	4141± 538	5483± 1722	9146± 2708	13330± 2763	16271± 1822
C <sub>max</sub> (ng/mL)	4217± 594	4253± 518	5397± 1008	9040± 3077	12000± 2111	12700± 2600
T <sub>1/2</sub> (hr)	25.2±2.29	26.1±7.33	24.6±4.30	29.0±5.13	20.8±4.06	19.8±1.93
CL (L/hr/m <sup>2</sup> )	21.3±5.97	24.5±3.15	24.8±8.10	23.1±6.08	20.2±4.35	18.6±1.97
V <sub>z</sub> (L/m <sup>2</sup> )	781±253	916±248	893±382	935±109	620±229	527±37.0

AUC<sub>inf</sub>: 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度

T<sub>1/2</sub>: 末端相の消失半減期、CL: 全身クリアランス、V<sub>z</sub>: 末端相における見かけの分布容積  
平均値±標準偏差

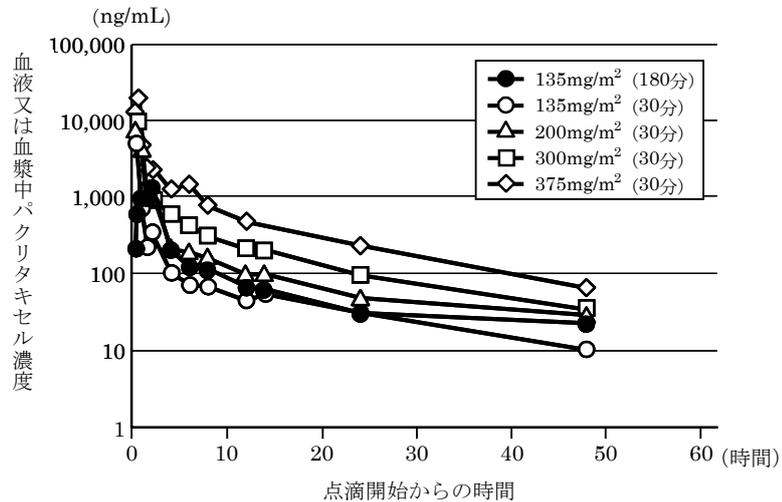
本剤の承認された用法及び用量は「乳癌には A 法又は E 法を、胃癌には A 法又は D 法を、非小細胞肺癌には B 法を、治癒切除不能な膀胱癌には C 法を使用する。A 法: 通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 260mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。B 法: 通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、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。C 法: ゲムシタピンとの併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 125mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、4 週目は休薬する。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。D 法: 通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、4 週目は休薬する。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。E 法: 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、4 週目は休薬する。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。」である。

(2) 臨床試験で  
確認された  
血中濃度<sup>2, 39~42)</sup>  
(つづき)

2) 外国人患者における検討(DM97-123 試験)<sup>2)</sup>

<外国人のデータ>

固形癌患者にアブラキサン 135~375mg/m<sup>2</sup> を 30 分かけて点滴静注したとき (135mg/m<sup>2</sup> では 180 分かけて点滴静注も実施) の血液又は血漿中パクリタキセル濃度は投与時間にかかわらず二相性に低下し、AUC は 300mg/m<sup>2</sup> の投与量まで線形性を示した。



アブラキサンを点滴静注したときの平均血液又は血漿中パクリタキセル濃度推移

アブラキサンを点滴静注したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	135 <sup>a</sup>	135 <sup>a</sup>	200 <sup>b</sup>	300 <sup>c</sup>	375 <sup>c</sup>
点滴時間(分)	180	30	30	30	30
症例数	3	1	3	5	4
AUC <sub>inf</sub> (ng·hr/mL)	5427 (35)	5844	8998 (20)	16736 (22)	32525 (36)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1392 (30)	6100	7757 (35)	13520 (7)	19350 (15)
T <sub>1/2</sub> (hr)	15.7 (27)	14.5	13.2 (64)	14.4 (15)	11.7 (30)
CL (L/hr/m <sup>2</sup> )	27.2 (34)	23.2	22.9 (21)	18.7 (24)	12.9 (41)
V <sub>z</sub> (L/m <sup>2</sup> )	598 (33)	485	407 (58)	387 (26)	235 (64)

a: 血漿、b: 血漿 (n=1)/血液 (n=2)、c: 血液

AUC<sub>inf</sub>: 0 から無限大時間までの血液又は血漿中濃度-時間曲線下面積、

C<sub>max</sub>: 最高血液又は血漿中濃度、T<sub>1/2</sub>: 末端相の消失半減期、CL: 全身クリアランス、

V<sub>z</sub>: 末端相における見かけの分布容積

平均値(変動係数\*(%))

\*標準偏差を平均値で除して算出

本剤の承認された用法及び用量は「乳癌には A 法又は E 法を、胃癌には A 法又は D 法を、非小細胞肺癌には B 法を、治癒切除不能な膀胱癌には C 法を使用する。A 法: 通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 260mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 20 日間休薬する。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。B 法: 通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、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。C 法: ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 125mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、4 週目は休薬する。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。D 法: 通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、4 週目は休薬する。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。E 法: 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、4 週目は休薬する。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。」である。

## VII. 薬物動態に関する項目

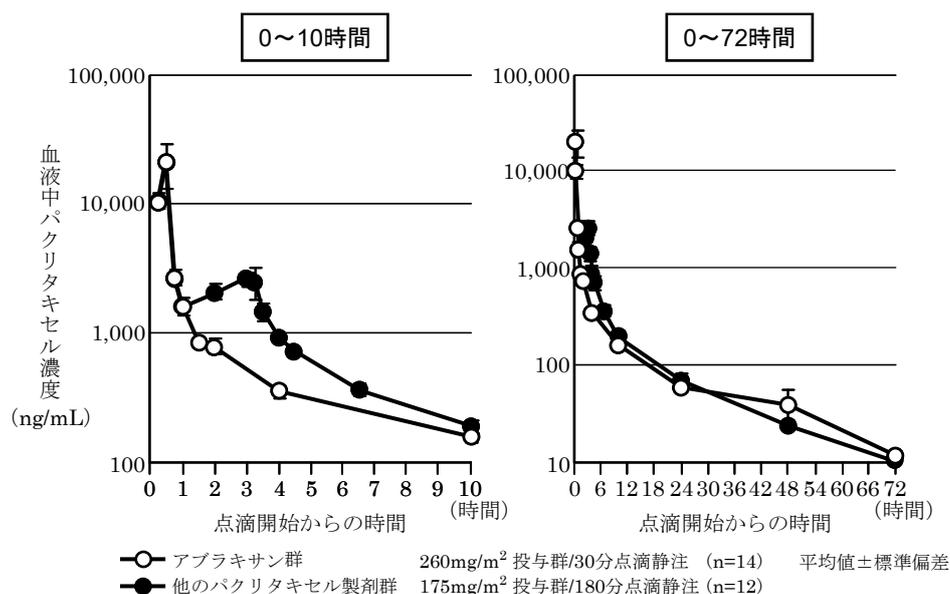
(2) 臨床試験で  
確認された  
血中濃度<sup>2, 39~42)</sup>  
(つづき)

3) 本剤と他のパクリタキセル製剤との薬物動態比較 (CA008 試験)<sup>40)</sup>

<外国人のデータ>

固形癌患者にアブラキサン 260mg/m<sup>2</sup> を 30 分かけて点滴静注した場合と他のパクリタキセル製剤 175mg/m<sup>2</sup> を 180 分かけて点滴静注した場合の薬物動態を検討した。

アブラキサン及び他のパクリタキセル製剤の血液中パクリタキセル濃度は多相性の消失を示し、末端相の消失半減期は本剤で 21.6 時間、他のパクリタキセル製剤で 20.5 時間と類似していた。また、アブラキサンと他のパクリタキセル製剤の AUC は類似したが、アブラキサンの見かけの分布容積 (V<sub>Z</sub>) は 663.8L/m<sup>2</sup> であり、他のパクリタキセル製剤の V<sub>Z</sub> 433.4L/m<sup>2</sup> に比較し、有意差が認められた ( $p=0.040$ 、t 検定)。



アブラキサン及び他のパクリタキセル製剤における  
平均血液中パクリタキセル濃度推移

アブラキサン及び他のパクリタキセルの薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ (単位)	アブラキサン群 (n=14)			他のパクリタキセル製剤群 (n=12)			p 値 <sup>2)</sup>
	平均値	変動係数 <sup>1)</sup> (%)	範囲	平均値	変動係数 <sup>1)</sup> (%)	範囲	
AUC <sub>inf</sub> (ng·hr/mL)	14788.6	45.3	5981.7- 28680.2	12602.7	21.0	6087.1- 17081.2	0.524
C <sub>max</sub> (ng/mL)	22968.6	112.5	4060-86700	3543.3	57.2	1540-9380	<0.001
T <sub>1/2</sub> (hr)	21.6	17.2	16.5-29.6	20.5	14.6	17.5-26.3	0.479
CL (L/hr/m <sup>2</sup> )	21.13	43.8	8.72-43.41	14.76	31.8	10.20-28.75	0.048
V <sub>Z</sub> (L/m <sup>2</sup> )	663.8	48.1	296.3-1347.3	433.4	31.1	308.7-809.7	0.040

AUC<sub>inf</sub>: 0 から無限大時間までの血液中濃度-時間曲線下面積、

C<sub>max</sub>: 最高血液中濃度、T<sub>1/2</sub>: 末端相の消失半減期、CL: 全身クリアランス、

V<sub>Z</sub>: 末端相における見かけの分布容積

\*1: 標準偏差を平均値で除して算出

\*2: t 検定

本剤の承認された用法及び用量は「乳癌には A 法又は E 法を、胃癌には A 法又は D 法を、非小細胞肺癌には B 法を、治癒切除不能な肺癌には C 法を使用する。A 法: 通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 260mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 20 日間休薬する。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。B 法: 通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも

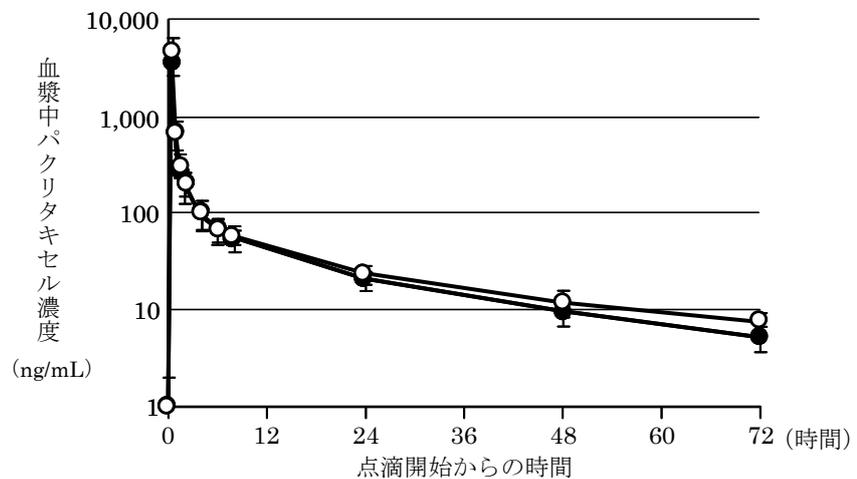
(2) 臨床試験で  
確認された  
血中濃度<sup>2, 39~42)</sup>  
(つづき)

6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、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。C法：ゲムシタピンとの併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回125mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。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。D法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。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。E法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。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。」である。

4) 本剤とカルボプラチン併用時におけるパクリタキセルの薬物動態 (J-0103 試験)<sup>41)</sup>

日本人非小細胞肺癌患者 12 例に週 1 回 (Day 1、8、15) アブラキサン 100mg/m<sup>2</sup> を 30 分かけて点滴静注し、その後カルボプラチンを AUC=6 で Day 1 に 60 分かけて点滴静注した時の薬物動態を検討した。

Day 1 及び Day 15 の本剤投与後の血漿中パクリタキセルは、投与終了後に最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) に達した後、共に多相性の消失を示した。また、その血漿中濃度推移は Day 1 と Day 15 で類似していた。



● 初回投与時 (Day 1) の平均血漿中濃度推移及び標準偏差 (n=12)  
○ 3回目投与時 (Day 15) の平均血漿中濃度推移及び標準偏差 (n=10)

アブラキサンを投与した時の平均血漿中パクリタキセル濃度推移

アブラキサンを投与した時の血漿中パクリタキセルの薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ (単位)	Day 1 アブラキサン 100mg/m <sup>2</sup> 投与後カルボプラチン (AUC=6) 併用 [n=12]	Day 15 アブラキサン 100mg/m <sup>2</sup> 単独投与 [n=9-10]*
AUC <sub>0-t</sub> (ng・hr/mL)	3893 (897)	4565 (1346)
AUC <sub>inf</sub> (ng・hr/mL)	4073 (929)	5060 (1325)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3460 (905)	4443 (1827)
T <sub>1/2</sub> (hr)	24.2 (3.02)	29.5 (3.18)
CL (L/hr/m <sup>2</sup> )	25.9 (6.61)	21.0 (5.51)
Vd <sub>ss</sub> (L/m <sup>2</sup> )	324 (108)	330 (173)

平均値 (標準偏差)

AUC<sub>0-t</sub>: 0 から最終測定点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

AUC<sub>inf</sub>: 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度

T<sub>1/2</sub>: 末端相の消失半減期

CL: 全身クリアランス

Vd<sub>ss</sub>: 定常状態における分布容積

## VII. 薬物動態に関する項目

- (2) 臨床試験で  
確認された  
血中濃度<sup>2, 39~42)</sup>  
(つづき)

\* : すべて解析できた9例、 $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ のみが算出できた1例を含む

本剤の承認された用法及び用量は「乳癌にはA法又はE法を、胃癌にはA法又はD法を、非小細胞肺癌にはB法を、治癒切除不能な膵癌にはC法を使用する。A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回260mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。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。B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、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。C法：ゲムシタピンとの併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回125mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。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。D法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。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。E法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。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。」である。

- 5) 日本人患者における本剤とゲムシタピン併用時の薬物動態の検討(J-0107試験)<sup>42)</sup>

切除不能進行・再発膵癌患者7例にアブラキサン125mg/m<sup>2</sup>を30分かけて静脈内投与した後、ゲムシタピン1,000mg/m<sup>2</sup>を30分かけて静脈内投与した時の血漿中パクリタキセル及びゲムシタピン濃度を測定し、パクリタキセル及びゲムシタピンの薬物動態を解析したところ、パクリタキセルはアブラキサン単独投与時(J-0101試験)と同様の $C_{max}$ 、AUC、CL、定常状態における分布容積( $V_{dss}$ )及び $V_z$ を示した。また、ゲムシタピン濃度は投与量1,000mg/m<sup>2</sup>で単独投与した際の $C_{max}$ 、末端相の消失半減期( $t_{1/2}$ )、AUC及びCLの平均値と同様であった。

本剤の承認された用法及び用量は「乳癌にはA法又はE法を、胃癌にはA法又はD法を、非小細胞肺癌にはB法を、治癒切除不能な膵癌にはC法を使用する。A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回260mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。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。B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、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。C法：ゲムシタピンとの併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回125mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。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。D法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。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。E法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。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。」である。

- (3) 中毒域

該当資料なし

- (4) 食事・併用薬の  
影響

- 1) 食事の影響  
該当資料なし
- 2) 併用薬の影響  
該当資料なし

## 2. 薬物速度論的

パラメータ<sup>2, 39~42)</sup>

- |                                 |                               |
|---------------------------------|-------------------------------|
| (1) 解析方法                        | 該当資料なし                        |
| (2) 吸収速度定数                      | 該当しない                         |
| (3) 消失速度定数 <sup>2, 39~42)</sup> | $T_{1/2}$ については「薬物動態パラメータ」参照。 |
| (4) クリアランス <sup>2, 39~42)</sup> | クリアランスについては「薬物動態パラメータ」参照。     |
| (5) 分布容積 <sup>2, 39~42)</sup>   | 分布容積については「薬物動態パラメータ」参照。       |
| (6) その他                         | 該当資料なし                        |

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

- |                   |        |
|-------------------|--------|
| (1) 解析方法          | 該当資料なし |
| (2) パラメータ変動<br>要因 | 該当資料なし |

## 4. 吸収

	該当しない
--	-------

## VII. 薬物動態に関する項目

### 5. 分布 <sup>37, 40, 43, 44)</sup>

(1) 血液-脳関門通過性 該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性 該当資料なし  
〈参考〉

胎児への移行性(ラット)

妊娠ラットに本剤 0.5、1、2、4 及び 8mg/kg/日を静脈内投与し、胎児への影響を検討した結果、1 及び 2mg/kg/日投与で胎児の体重減少が認められ、2mg/kg/日投与で 1 例の胎児死亡、4 及び 8mg/kg/日投与で生存胎児は認められなかった。また、1mg/kg/日以上投与において、網膜異形成、血管形成の変異、指の形成異常、腹部隆起欠損の変異が認められ胎児毒性が示された。アブラキサンは、妊娠中の雌性ラットに母獣毒性を生じさせ、胎児の発達にも影響を及ぼした。

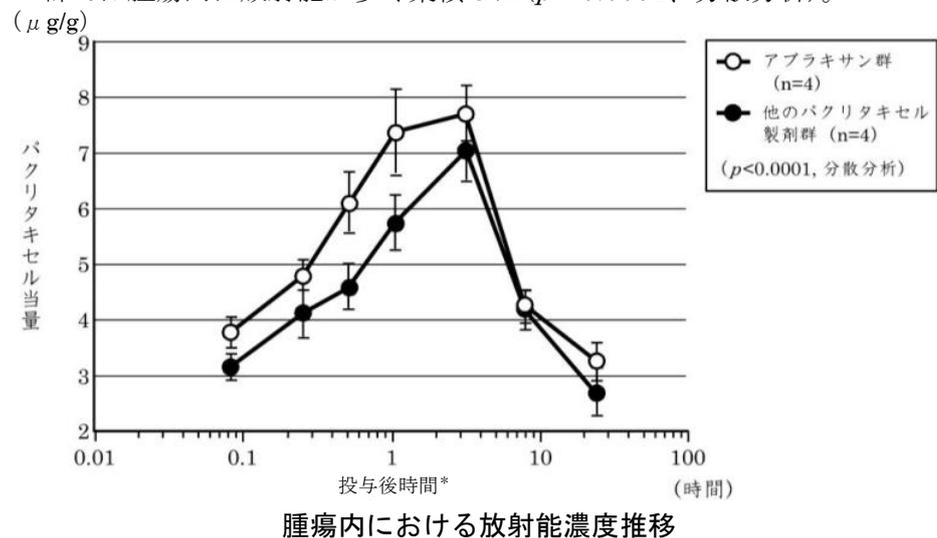
(3) 乳汁への移行性 該当資料なし

(4) 髄液への移行性 該当資料なし

(5) その他の組織への移行性 <sup>37, 40, 44)</sup> 該当資料なし  
〈参考〉

#### 1) マウスにおける腫瘍組織内濃度 <sup>37)</sup>

ヒト乳癌組織 MX-1 を移植したマウスを用いて、同量(20mg/kg)の放射能を標識したパクリタキセルを含むアブラキサンと他のパクリタキセル製剤を投与後、腫瘍内の放射能の集積量を比較した。その結果、アブラキサン群では腫瘍内に放射能が多く集積した ( $p < 0.0001$ 、分散分析)。



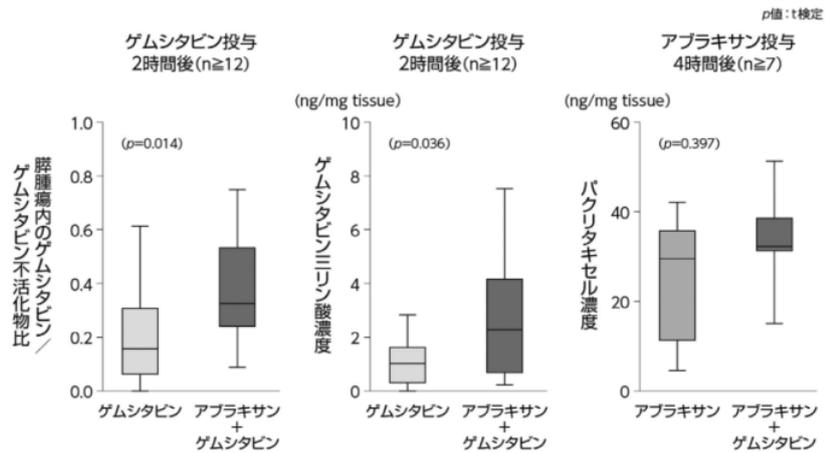
\* : アブラキサンが血中において早期に崩壊し組織移行することから、時間軸をわかりやすく表現するために常用対数表示している。

(5) その他の組織への移行性<sup>37, 40, 44)</sup>  
(つづき)

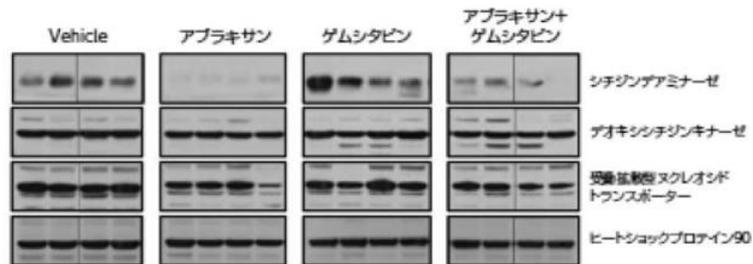
2) マウスにおける腫瘍内濃度<sup>44)</sup>

膵管状腺癌の KPC マウス\* にアブラキサン、ゲムシタビン、アブラキサン+ゲムシタビンを投与し、各々の腫瘍内濃度を比較した。その結果、アブラキサンにより腫瘍内のゲムシタビン三リン酸の濃度が上昇していることが確認された。またアブラキサンにより、腫瘍内でシチジンデアミナーゼが減少し、その結果ゲムシタビン三リン酸の濃度が上昇することが明らかになった。なお、パクリタキセルの取り込みに差はなかった。

\* KPC マウス： 遺伝学的に発癌が確立されたマウス。成長の早期に 100% の確率でヒト膵管状腺癌を形成する。



アブラキサンの腫瘍内ゲムシタビン濃度への影響



アブラキサンのシチジンデアミナーゼへの影響

3) ラットにおける組織内濃度<sup>40)</sup>

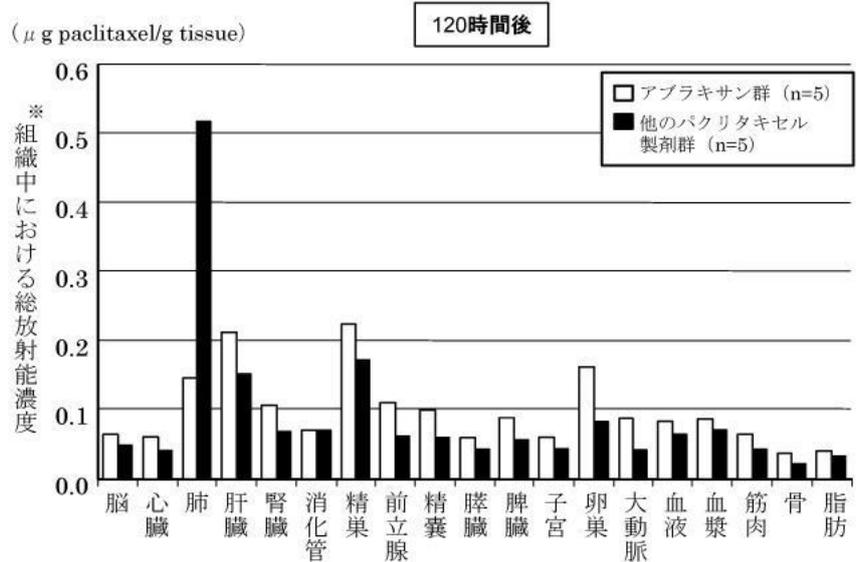
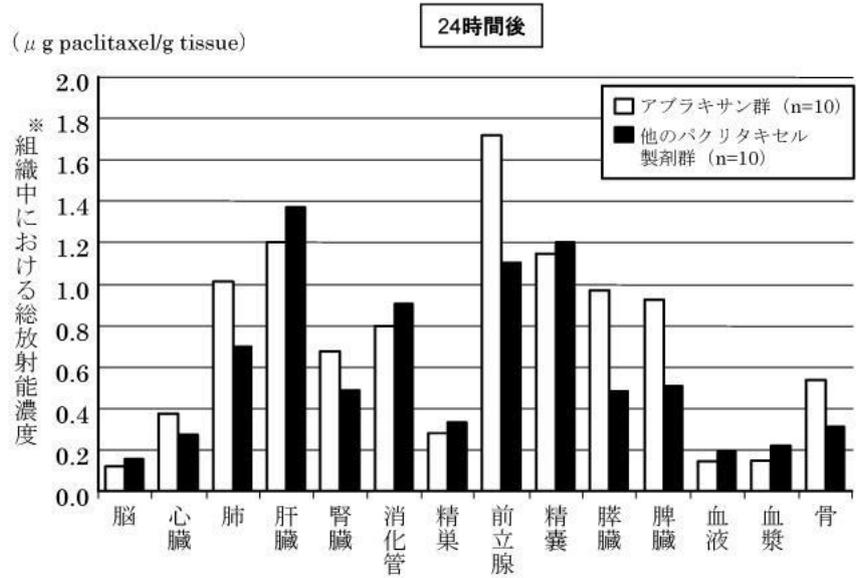
ラットに放射能を標識したアブラキサン(<sup>3</sup>H-アブラキサン)及び他のパクリタキセル製剤(<sup>3</sup>H-パクリタキセル)をそれぞれ 5mg/kg 投与し、投与後 24 時間、120 時間の内臓各組織中の放射能の集積量を示した。

投与 24 時間後における組織内総放射能濃度は、脳を除く各臓器・組織で高く、速やかに移行し、特に前立腺、肝臓、肺、精嚢、膵臓、脾臓、消化管、腎臓で血液・血漿より高濃度の放射能が認められた。

投与 120 時間後においては、肝臓、肺、精巣及び卵巣で高濃度の放射能が検出された。

## VII. 薬物動態に関する項目

- (5) その他の組織への移行性<sup>37, 40, 44)</sup>  
(つづき)



※パクリタキセル当量

<sup>3</sup>H-アブラキサン及び<sup>3</sup>H-パクリタキセルの組織内総放射能濃度

- (6) 血漿蛋白結合率<sup>43)</sup>

アブラキサン投与後のヒト血漿中の非結合型パクリタキセルの比率は  $6.72 \pm 0.96\%$  であったことから、アブラキサン投与時におけるパクリタキセルの血漿蛋白結合率は約 93% である。

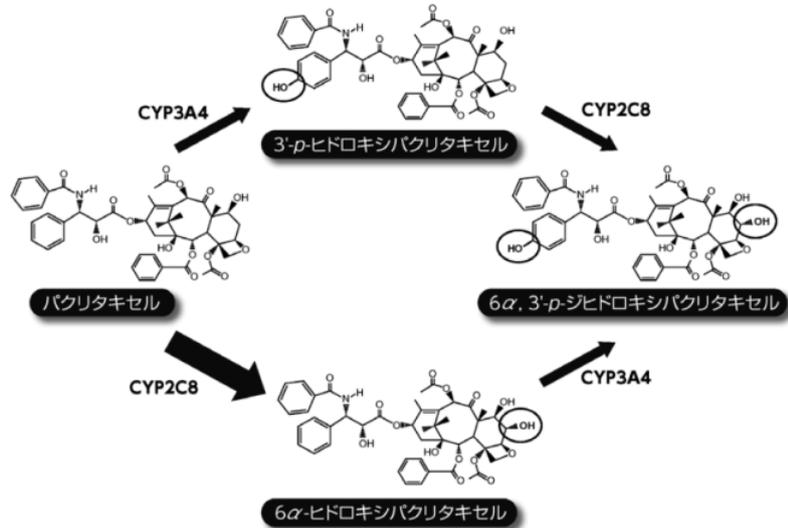
6. 代謝<sup>5, 45)</sup>

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>5, 45)</sup>

1) 代謝部位：肝臓

2) パクリタキセルの代謝経路 (*in vitro*)<sup>45)</sup>

本剤において代謝経路に関する試験は実施していないが、文献に記載されているパクリタキセルの代謝経路を示す。

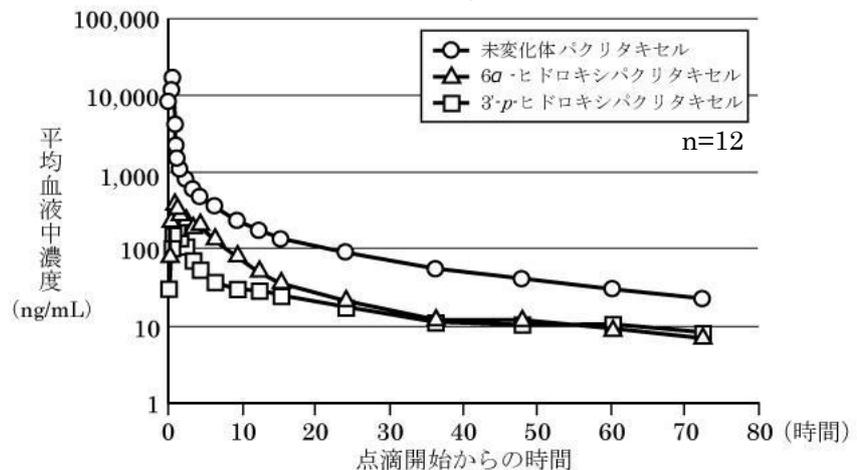


パクリタキセルの構造式と代謝経路

3) アブラキサン投与後の未変化体パクリタキセル及び代謝物の血液中濃度推移<sup>5)</sup>

<外国人のデータ>

転移性乳癌患者 12 例を対象にアブラキサン 260mg/m<sup>2</sup>を 30 分かけて点滴静注したときの血液中未変化体パクリタキセル及び代謝物(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)の血液中濃度は、未変化体パクリタキセル濃度と比較して代謝物濃度が下記の通り低いことを除き、同様のパターンを示した。



アブラキサン投与後の未変化体パクリタキセル及びその代謝物の平均血液中濃度推移

## VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率 <sup>45)</sup>	本剤の有効成分であるパクリタキセルは、ヒトにおいては、主にCYP2C8により6 $\alpha$ -ヒドロキシパクリタキセルに代謝され、それ以外ではCYP3A4により3'- <i>p</i> -ヒドロキシパクリタキセルに代謝される。その後、6 $\alpha$ -ヒドロキシパクリタキセルはCYP3A4によって、3'- <i>p</i> -ヒドロキシパクリタキセルはCYP2C8によって6 $\alpha$ , 3'- <i>p</i> -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。																	
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当しない																	
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 <sup>45)</sup>	該当資料なし (参考) <sup>45)</sup> 活性に関する試験は実施していないが、文献に記載されているパクリタキセルの代謝物は活性低下するか、あるいは不活性である。																	
7. 排泄 <sup>5)</sup>	主として胆汁を経由して糞中に排泄される <sup>5)</sup> 。  アブラキサン投与後のパクリタキセル及びその代謝物の尿中及び糞中排泄率 <sup>5)</sup> <外国人のデータ> 転移性乳癌患者12例を対象にアブラキサン260mg/m <sup>2</sup> を30分かけて点滴静注したときのパクリタキセルの尿中排泄は1.27~5.75%である。一方、パクリタキセルの糞中排泄は0.50~5.89%の範囲であり、これに2種の主代謝物を加えた糞中排泄は6~44%の範囲であった。																	
アブラキサン投与後の未変化体及びその代謝物の尿中及び糞中排泄率																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2" style="text-align: center;">投与量に対する割合% (範囲)</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">尿中排泄</th> <th style="text-align: center;">糞中排泄</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>パクリタキセル</td> <td style="text-align: center;">3.92 (1.27~5.75)</td> <td style="text-align: center;">2.77 (0.50~5.89)</td> </tr> <tr> <td>6<math>\alpha</math>-ヒドロキシパクリタキセル</td> <td style="text-align: center;">0.14 (0.02~0.58)</td> <td style="text-align: center;">17.64 (4.97~36.96)</td> </tr> <tr> <td>3'-<i>p</i>-ヒドロキシパクリタキセル</td> <td style="text-align: center;">0.04 (0.01~0.11)</td> <td style="text-align: center;">1.09 (0.25~2.45)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">合 計</td> <td style="text-align: center;">4.10 (1.34~5.85)</td> <td style="text-align: center;">21.49 (5.88~44.11)</td> </tr> </tbody> </table>			投与量に対する割合% (範囲)		尿中排泄	糞中排泄	パクリタキセル	3.92 (1.27~5.75)	2.77 (0.50~5.89)	6 $\alpha$ -ヒドロキシパクリタキセル	0.14 (0.02~0.58)	17.64 (4.97~36.96)	3'- <i>p</i> -ヒドロキシパクリタキセル	0.04 (0.01~0.11)	1.09 (0.25~2.45)	合 計	4.10 (1.34~5.85)	21.49 (5.88~44.11)
	投与量に対する割合% (範囲)																	
	尿中排泄	糞中排泄																
パクリタキセル	3.92 (1.27~5.75)	2.77 (0.50~5.89)																
6 $\alpha$ -ヒドロキシパクリタキセル	0.14 (0.02~0.58)	17.64 (4.97~36.96)																
3'- <i>p</i> -ヒドロキシパクリタキセル	0.04 (0.01~0.11)	1.09 (0.25~2.45)																
合 計	4.10 (1.34~5.85)	21.49 (5.88~44.11)																
8. トランスポーターに関する情報	該当資料なし																	
9. 透析等による除去率	該当資料なし																	
10. 特定の背景を有する患者 <sup>46)</sup>	肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験(CA-037試験、外国人データ <sup>46)</sup> ) 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験において肝機能障害(AST及び総ビリルビン)の程度別に3用量(130mg/m <sup>2</sup> 、200mg/m <sup>2</sup> 、260mg/m <sup>2</sup> )を投与したときの薬物動態は以下のとおりである。																	

10. 特定の背景を有する患者<sup>46)</sup>  
(つづき)

肝機能障害程度別の  $AUC_{inf}$  の平均値は、本剤で実施した薬物動態試験で報告されたパラメータと同程度であったが、ビリルビンが  $2.01\sim 5.0\times ULN$  の患者( $130\text{mg}/\text{m}^2$  投与群) では CL が低下傾向を示し(表)、投与前ビリルビン値と CL には負の相関が認められた。これらの結果より、投与前の肝機能がパクリタキセルの CL に影響を及ぼす可能性が考えられた。

肝機能障害の程度とその薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度		投与量 (n)	$AUC_{inf}$ (ng·hr/mL)	CL (L/hr/m <sup>2</sup> )	
AST	ビリルビン				
$>ULN\sim<10\times ULN$	かつ	$>ULN\sim\leq 1.25\times ULN$	$260\text{mg}/\text{m}^2(5)$	$11,983\pm 4,335$	$23.8\pm 7.5$
		$1.26\sim 2.0\times ULN$	$200\text{mg}/\text{m}^2(4)$	$8,660\pm 2,891$	$24.9\pm 7.0$
		$2.01\sim 5.0\times ULN$	$130\text{mg}/\text{m}^2(5)$	$7,146\pm 1,326$	$18.7\pm 3.1$

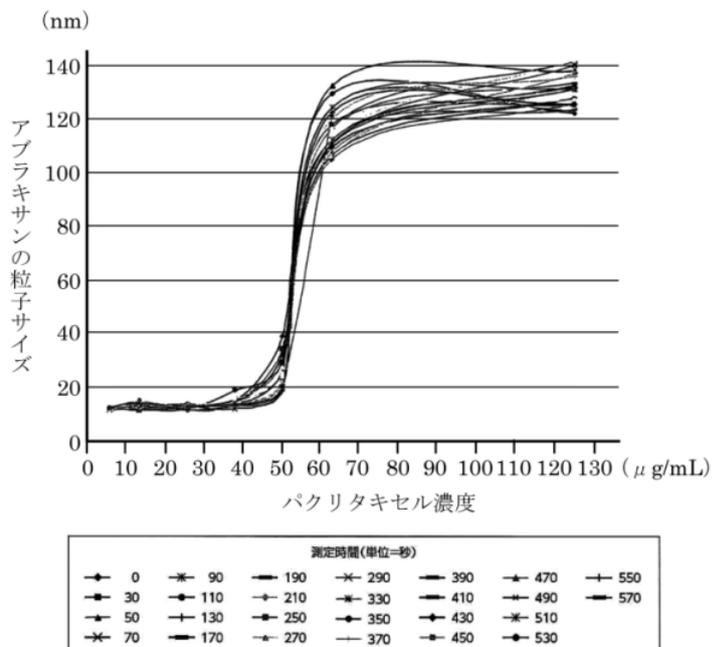
ULN: 基準値上限。 $AUC_{inf}$  及び CL は平均±標準偏差を示した。AST $\geq 10\times ULN$  あるいはビリルビン $> 5.0\times ULN$  の肝機能障害患者については検討されていない。

11. その他

擬血漿溶液中におけるアルブミン結合性ナノ粒子(アブラキサン)の崩壊試験  
(*in vitro*)

調製したアブラキサン( $5\text{mg}/\text{mL}$ )を擬血漿溶液(5%ヒト血清アルブミン溶液)で、種々の濃度( $5\sim 125\ \mu\text{g}/\text{mL}$ のパクリタキセル濃度)に希釈し、各濃度におけるアブラキサンの粒子サイズを経時的に測定した。その結果、アブラキサン粒子サイズは測定時間に関係なく、パクリタキセル濃度約  $50\sim 60\ \mu\text{g}/\text{mL}$  において急速に変化し、アブラキサンの崩壊閾値はパクリタキセル濃度  $50\ \mu\text{g}/\text{mL}$  未満であることが確認された。

アブラキサン  $260\text{mg}/\text{m}^2$  を 30 分間かけて点滴静脈内投与した場合の  $C_{max}$  は約  $20\ \mu\text{g}/\text{mL}$  であることから、本剤は静脈内投与後にすぐに崩壊すると推察された。



アブラキサン粒子の擬血漿中における経時的崩壊

承認時評価資料

この図は血中におけるアブラキサンの粒子サイズとパクリタキセルの濃度の関係を各測定時間で表しており、アブラキサン粒子がパクリタキセル濃度約  $50\sim 60\ \mu\text{g}/\text{mL}$  において速やかに崩壊したことがわかる。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 冒頭部の注意事項

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。

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 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。[7.1、8.5、9.1.1、11.1.1参照]
- 1.3 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。

#### (解説)

- 1.1 抗悪性腫瘍剤に共通する注意として記載した。  
本剤を含むがん化学療法は特に安全性に留意する必要があるため、緊急時に適切な対応が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投与を行うこと。また、患者又はその家族に対しては副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性及び危険性について十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 骨髄抑制(主に好中球減少)等の重篤な副作用が起こる可能性があるため、本剤投与後は頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を実施するとともに、患者の状態を十分観察すること。
- 1.3 他のパクリタキセル製剤と投与方法、適応症、薬物動態等が異なることを十分理解した上で、他のパクリタキセル製剤と取り違えないように投与を行うこと。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由 (つづき)

販売名	一般的な名称	効能又は効果	用法及び用量 (抜粋)	性状	投与時の注意
アブラキサン®	パクリタキセル 注射剤 (アルブミン懸濁型)	乳癌、 胃癌、 非小細胞肺癌、 治癒切除不能な 膀胱癌	A法：260mg/m <sup>2</sup> (点滴時間 30分) 3週ごと投与方法 B法：100mg/m <sup>2</sup> (点滴時間 30分) 1週ごと投与方法 (毎週投与方法) C法：125mg/m <sup>2</sup> (点滴時間 30分) 1週ごと投与方法 (毎週投与方法) D法：100mg/m <sup>2</sup> (点滴時間 30分) 1週ごと投与方法 (毎週投与方法) E法：100mg/m <sup>2</sup> (点滴時間 30分) 1週ごと投与方法 (毎週投与方法)	用時懸濁し て用いる白 色ないし黄 色の凍結乾 燥注射剤	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。
タキソール®注射液	パクリタキセル 注射液	卵巣癌、 非小細胞肺癌、 乳癌、胃癌、 子宮体癌、 再発又は遠隔転 移を有する頭頸 部癌、 再発又は遠隔転 移を有する食道 癌、 血管肉腫、 進行又は再発の 子宮頸癌、 再発又は難治性 の胚細胞腫瘍(精 巣腫瘍、卵巣腫 瘍、性腺外腫瘍)	A法：210mg/m <sup>2</sup> (点滴時間 3時間) 3週ごと投与方法 B法：100mg/m <sup>2</sup> (点滴時間 1時間) 1週ごと投与方法 (毎週投与方法) C法：80mg/m <sup>2</sup> (点滴時間 1時間) 1週ごと投与方法 (毎週投与方法) D法：135mg/m <sup>2</sup> (点滴時間 24時間) 3週ごと投与方法 E法：80mg/m <sup>2</sup> (点滴時間 1時間) 1週ごと投与方法 (毎週投与方法) F法：175mg/m <sup>2</sup> (点滴時間 3時間) 3週ごと投与方法※	無色～微黄 色澄明の粘 稠性の油液	0.22 ミクロン 以下のメンブ ランフィルタ ーを用いたイ ンラインフィ ルターを通し て投与するこ と。
パクリタキセル注 「NK」	パクリタキセル 製剤				
パクリタキセル注射液 「NP」	パクリタキセル 注射液				
パクリタキセル 点滴静注液 「ホスピーラ」					

※：「NK」のみ

2025年6月現在

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 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。]
- 2.2 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。]
- 2.3 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
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

(解説)

- 2.1 骨髄抑制は用量制限毒性である。投与前に重篤な骨髄抑制のある患者では、投与により更に骨髄抑制が増強され、感染症を併発し重篤化する可能性があるため、本剤を投与しないこと。
- 2.2 感染症を合併している患者では、骨髄抑制により感染症を増悪させるおそれがあるため、本剤を投与しないこと。
- 2.3 医薬品全般に対する一般的な注意事項である。  
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に投与した場合には、過敏症を発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある場合には、本剤を投与しないこと。

本剤には、有効成分及び添加物として次の成分が含まれている。

成分・含量	パクリタキセル 100mg (1 バイアル中)
添加物	人血清アルブミン 800mg (1 バイアル中)

- 2.4 本剤の動物実験(ラット)において、催奇形性作用が報告されている。「VIII. 6. (5)妊婦」の項を参照のこと。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意と  
その理由

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 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

(解説)

8.1 本剤は人血清アルブミンを添加物として使用しているため、人血清アルブミンに関する注意を記載した。

本剤の使用に際しては、患者に以下の項目について十分説明し、理解を得た上で投与を開始すること。

## ① 疾病の治療における本剤の必要性

有効成分であるパクリタキセルは国内外のガイドラインにおいて推奨され、また汎用されている。

## ② ヒト血液由来成分による感染症伝播防止の安全対策

本剤の添加物として用いられる人血清アルブミンは、米国において非献血で採取されたヒト血漿を原料として製造されている。血漿採取はすべて米国食品医薬品局 (FDA) に認可された米国内の施設で実施され、採血に際しては、問診及び感染症関連の検査(生物由来原料基準に定められた項目を含む)が行われて生物学的製剤基準に適合している。また、製造工程では Cohn 低温エタノール分画法及び液状加熱処理によるウイルスの不活性化及び除去処理が行われ、感染症伝播防止のための安全対策を講じている。

## ③ 感染症伝播のリスク

本剤はヒト血漿由来成分を含有しているため、前述の十分な安全対策を講じているが、ヒトの血漿を原料としているため、感染のリスクを完全に排除することができない。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 5. 重要な基本的注意とその理由 (つづき)

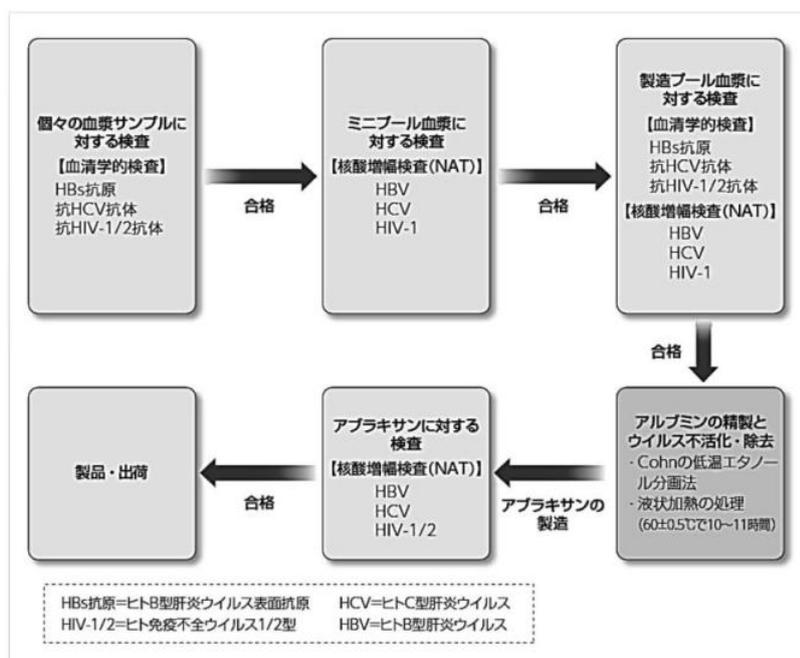
8.2 本剤の添加物である人血清アルブミンの原料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HBV-DNA、HCV-RNA 及び HIV-1-RNA について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。人血清アルブミンの製造工程である、Cohn 低温エタノール分画法及び  $60 \pm 0.5^\circ\text{C}$  10~11 時間の液状加熱処理は、HIV 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可能性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。

(解説)

8.2 本剤の添加物である人血清アルブミンについて

- ① 原料となる血漿に対する感染症関連の検査及びウイルス不活化・除去  
本剤の添加物である人血清アルブミンは下図の検査を行い、感染症伝播防止の対策を図っている。

<各製造工程におけるウイルスマーカー検査>



- ② 本剤投与による感染の可能性

ヒト血液由来成分を添加物として含有していることによる感染の可能性は完全に否定することができないため、本剤投与後の経過は十分に観察すること。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 5. 重要な基本的注意と その理由 (つづき)

8.3 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。

(解説)

8.3 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り、本剤の投与による感染の可能性を否定できないため、本剤投与後の経過は十分に観察すること。

8.4 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。

(解説)

8.4 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が、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。しかしながら、本剤の投与に際しては、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患者に十分説明し、本剤による治療の必要性を十分検討した上で投与すること。

8.5 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ついても考慮すること。[1.2、7.1、9.1.1、11.1.1 参照]

(解説)

8.5 骨髄抑制などの重篤な副作用が起こる可能性がある。また、本剤の使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延することがある。本剤投与後は、頻回に臨床検査を実施する(特に白血球分画を測定すること)とともに、患者の状態を十分に観察すること。  
白血球減少は軽度であっても著明な好中球減少を認めた症例が報告されているため、血液検査では白血球分画の確認を必ず行い、治療薬(G-CSF製剤等)の適切な使用についても考慮すること。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 5. 重要な基本的注意と その理由 (つづき)

8.6 末梢神経障害が高頻度に起こるので、患者の状態を十分に観察すること。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。[7.1、11.1.3参照]

(解説)

8.6 胃癌の国内第Ⅱ相試験(単独投与及びラムシルマブとの併用投与)及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験(アテゾリズマブとの併用投与及びペムプロリズマブとの併用投与)、並びに膵癌の海外第Ⅲ相試験の集計結果において、末梢神経障害は60.8%(1,441/2,371例)であり、本剤の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。本剤投与後は患者の状態を十分観察すること。

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照のこと。

8.7 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。

[11.1.5参照]

(解説)

8.7 重篤な過敏反応が起こる可能性があるため、患者状態を十分観察すること。また、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、患者状態を十分に観察すること。なお、呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等の重篤な過敏症状を疑う症状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。

8.8 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。

(解説)

8.8 胃癌の国内第Ⅱ相試験(単独投与及びラムシルマブとの併用投与)及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験(アテゾリズマブとの併用投与及びペムプロリズマブとの併用投与)、並びに膵癌の海外第Ⅲ相試験の集計結果において、低血圧は1.0%(23/2,371例)、高血圧は2.5%(59/2,371例)、徐脈は0.1%(3/2,371例)、心伝導障害は0.1%未満(1/2,371例)であった。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。なお、重篤な刺激伝導障害があらわ

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 5. 重要な基本的注意と その理由 (つづき)

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、患者状態を十分に観察すること。

**8.9** 関節痛及び筋肉痛が高頻度に起こるので、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。

(解説)

**8.9** 胃癌の国内第Ⅱ相試験(単独投与及びラムシルマブとの併用投与)及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験(アテゾリズマブとの併用投与及びペムブロリズマブとの併用投与)、並びに膵癌の海外第Ⅲ相試験の集計結果において、関節痛は16.9%(401/2,371例)、筋肉痛は16.5%(391/2,371例)であった。

本剤投与後は、患者の状態を十分観察し、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。

**8.10** 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。

(解説)

**8.10** 胃癌の国内第Ⅱ相試験(単独投与及びラムシルマブとの併用投与)及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験(アテゾリズマブとの併用投与及びペムブロリズマブとの併用投与)、並びに膵癌の海外第Ⅲ相試験の集計結果において、発熱は12.4%(295/2,371例)であった。

本剤投与後は、患者の状態を十分観察し、発熱を認めた場合には感染症対策、解熱剤投与等の適切な処置を行うこと。

**8.11** 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。

(解説)

**8.11** 本剤は投与初期又は比較的低用量の投与においても、副作用があらわれることがあるため、使用上の注意に十分注意するとともに、投与後は頻回の臨床検査を実施し、患者の状態を十分観察すること。

**8.12** 出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

(解説)

**8.12** 本剤投与後は骨髄抑制の発現により出血傾向の発現又はその増悪のおそれがあるため、十分注意して投与を行うこと。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強するおそれがある。[1.2、7.1、8.5、11.1.1 参照]

##### 9.1.2 間質性肺疾患のある患者

症状を増悪させるおそれがある。[11.1.6 参照]

(解説)

9.1.1 骨髄抑制のある患者では、投与により更に骨髄抑制が増強するおそれがあるため、頻回の臨床検査を実施する等、慎重に投与すること。

9.1.2 本剤及び他のパクリタキセル製剤において間質性肺疾患の報告がある。間質性肺疾患(間質性肺炎、肺線維症等)のある患者では、投与により症状を増悪させるおそれがあるため、患者の状態(特に呼吸状態)を十分観察し、本剤の使用可否については慎重に判断すること。

#### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

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。

(解説)

腎障害のある患者では副作用が強くあらわれるおそれがあるため、臨床検査を実施するとともに患者の状態を十分観察し慎重に投与すること。

#### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

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。

(解説)

肝障害のある患者では副作用が強くあらわれるおそれがあるため、臨床検査を実施するとともに患者の状態を十分観察し慎重に投与すること。

#### (4) 生殖能を有する者

#### 9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2参照]

9.4.3 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。

(解説)

9.4.1 動物実験(ラット)で、遺伝毒性、胎仔発達毒性、胚・胎児死亡及び雄性不妊を引き起こすことが報告されているため、妊娠の可能性のある女性への本剤の投与に際しては、妊娠の有無を確認するとともに、本剤投与中は避妊するよう指導すること。なお、避妊期間は「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」(薬生薬審発0216第1号、薬生安発0216第1号)に基づき設定した。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 生殖能を有する者  
(つづき)

9.4.2 哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されているため、パートナーが妊娠する可能性のある男性には適切な避妊をするよう指導すること。なお、避妊期間は「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」(薬生薬審発0216第1号、薬生安発0216第1号)に基づき設定した。

9.4.3 動物実験(ラット)において催奇形性作用が報告されている。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十分考慮し投与の可否を検討すること。

(5) 妊婦

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット)において催奇形性作用、胚・胎児死亡が報告されている。[2.4、9.4.1 参照]

(解説)

動物実験(ラット)で、遺伝毒性、胎仔発達毒性、胚・胎児死亡及び雄性不妊を引き起こすことが報告されているため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌とした。

(6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が他のパクリタキセル製剤にて報告されている。

(解説)

本剤の乳汁中への移行は明らかではないが、他のパクリタキセル製剤の動物実験(ラット)において、乳汁中への移行が報告されているため、本剤投与中は授乳しないことが望ましい。

(7) 小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤では低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験は実施していないため、安全性は確立していない。

(8) 高齢者

### 9.8 高齢者

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。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。

(解説)

乳癌の使用成績調査において、高齢者65歳以上は成人65歳未満に比べ、特に骨髄抑制が発現しやすいことが認められた。

高齢者では一般に生理機能が低下しており、骨髄抑制を含めた副作用があらわれやすいと考えられる。投与開始前には既往歴や患者の状態を十分確認

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(8) 高齢者 (つづき)

し、用量並びに投与間隔を検討した上で投与すること。また、本剤投与後は頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行う等、十分に観察を行い、慎重に投与すること。

### 7. 相互作用

#### 10. 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。  
[16.4 参照]

「VII. 6. 代謝」の項を参照のこと。

(1) 併用禁忌と  
その理由

設定されていない

(2) 併用注意と  
その理由

#### 10.2 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	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。
	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。
抗癌性腫瘍剤	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	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。
	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。
ドキシソルピシン塩酸塩	パクリタキセルをドキシソルピ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、本剤をドキシソルピシンの後に投与すること。	パクリタキセルをドキシソルピシンの前に投与した場合、ドキシソルピシンのクリアランスが低下し、ドキシソルピシンの血中濃度が上昇する。
	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、ドキシソルピシン及びその代謝物であるドキシソルピシ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)、シクロスポリン、ベラパミル塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、ミダゾラム、ラパチニブトシル酸塩水和物	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。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 併用注意と  
その理由  
(つづき)

(解説)

本剤と他の薬剤等との相互作用(併用注意)については他のパクリタキセル製剤の電子添文に準じ記載した。

国内における非小細胞肺癌患者を対象に本剤とカルボプラチンを併用投与した J-0103 試験、及び固形癌患者を対象に本剤を単剤投与した J-0101 試験では、本剤 100mg/m<sup>2</sup> 投与時のパクリタキセルの PK パラメータはカルボプラチンの併用の有無にかかわらず試験間で明確な差は認められていない。

また、国内における切除不能進行・再発膀胱癌患者を対象に本剤とゲムシタビンを併用投与した J-0107 試験では、本剤 125mg/m<sup>2</sup> 投与時のパクリタキセルの PK パラメータはゲムシタビンの併用の有無にかかわらず試験間で明確な差は認められなかった。

**パクリタキセルの PK パラメータ**

	n	AUC <sub>inf</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL (L/hr/m <sup>2</sup> )	Vd <sub>ss</sub> (L/m <sup>2</sup> )
本剤単独 (J-0101 試験)	6	4,141±538	4,253±518	26.1±7.33	24.5±3.15	311±58.3
カルボプラチン併用 (J-0103 試験)	12	4,073±929	3,460±905	24.2±3.02	25.9±6.61	324±108
ゲムシタビン併用 (J-0107 試験)	6	4,977±1,465	4,217±1,512	25.1±6.1	26.8±7.5	362±186

算術平均値±標準偏差

### 8. 副作用

#### 11. 副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と  
初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 白血球減少などの骨髄抑制

好中球減少 (51.9%)、白血球減少 (29.6%)、リンパ球減少 (6.1%)、貧血 [ヘモグロビン減少 (31.4%)、ヘマトクリット値減少 (1.1%)、赤血球減少 (1.1%) 等]、血小板減少 (17.7%)、汎血球減少 (0.3%) 等があらわれることがある。また、骨髄抑制の持続により、発熱性好中球減少症 (2.9%) 等の感染症の併発が報告されている。[1.2、7.1、8.5、9.1.1 参照]

(解説)

11.1.1 骨髄抑制は用量制限毒性であり、骨髄抑制の持続により発熱性好中球減少症等の感染症併発が報告されている。また、本剤の使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延するおそれがある。

胃癌の国内第Ⅱ相試験(単剤投与及びラムシルマブとの併用投与)及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験(アテゾリズマブとの併用投与及びペムブロリズマブとの併用投与)、並びに膀胱癌の海外第Ⅲ相試験における骨髄抑制の発現率は以下の通りである。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (1) 重大な副作用と 初期症状 (つづき)

胃癌の国内第Ⅲ相試験(n=728)<sup>15)</sup>

副作用*1	アブラキサン3週ごと投与 (A法)群(n=244)		アブラキサン毎週投与 (D法)群(n=241)		他のパクリタキセル製剤 毎週投与群(n=243)	
	全体	Grade 3 以上*2	全体	Grade 3 以上*2	全体	Grade 3 以上*2
白血球数減少	156(63.9%)	77(31.6%)	137(56.8%)	53(22.0%)	114(46.9%)	38(15.6%)
好中球数減少	199(81.6%)	158(64.8%)	158(65.6%)	99(41.1%)	121(49.8%)	71(29.2%)
血小板数減少	9(3.7%)	4(1.6%)	4(1.7%)	0	1(0.4%)	0
貧血*3	36(14.7%)	15(6.1%)	55(22.8%)	19(7.9%)	40(16.5%)	16(6.6%)

\*1: MedDRA v18.1 \*2: CTCAE v4.03に基づく評価

\*3: ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血、大球性貧血を包括

胃癌の国内第Ⅱ相試験(単独投与)(n=55)<sup>13, 14)</sup>

	全体	Grade 3 以上
白血球数減少	47(85.5%)	11(20.0%)
好中球数減少	43(78.2%)	27(49.1%)
血小板数減少	9(16.4%)	0
貧血/ヘモグロビン減少	21(38.2%)	6(10.9%)

GradeはCTCAE v3.0に基づく評価

胃癌の国内第Ⅱ相試験(アブラキサン/ラムシルマブ併用投与)(n=43)<sup>11)</sup>

副作用*1	全体	Grade 3 以上*2
白血球数減少	9(20.9%)	6(14.0%)
好中球数減少	39(90.7%)	33(76.7%)
血小板数減少	3(7.0%)	0
貧血	6(14.0%)	4(9.3%)

\*1: MedDRA v19.1 \*2: CTCAE v4.03に基づく評価

非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験における血小板減少及び貧血については、他のパクリタキセル/カルボプラチン群よりもアブラキサン/カルボプラチン群の方が全Grade及びGrade 3以上の発現頻度、更に減量及び投与延期あるいは休薬に至った患者は高い割合であった。なお、貧血によって中止に至った患者の割合は低く(1%未満 vs 0%) 両群間で同様であり、Grade 3以上の貧血のほとんどは軽快/回復している。

非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験(n=1,038)<sup>22)</sup>

	アブラキサン/カルボプラチン群 (n=514)		他のパクリタキセル/カルボプラチン群 (n=524)	
	全体	Grade 3 以上	全体	Grade 3 以上
白血球減少症	149(29.0%)	72(14.0%)	143(27.3%)	69(13.2%)
好中球減少症	304(59.1%)	217(42.2%)	293(55.9%)	251(47.9%)
血小板減少症	230(44.7%)	94(18.3%)	141(26.9%)	35(6.7%)
貧血	251(48.8%)	125(24.3%)	133(25.4%)	33(6.3%)

GradeはCTCAE v3.0に基づく評価

## VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

(1) 重大な副作用と  
初期症状  
(つづき)

### 乳癌の海外第Ⅲ相試験 (n=229)<sup>5,6)</sup>

	全体
好中球減少	77 (33.6%)
白血球減少	30 (13.1%)
リンパ球減少	4 (1.7%)
ヘモグロビン減少	11 (4.8%)
血小板減少	1 (0.4%)

Grade は NCI - CTC v2.0 に基づく評価

### 乳癌の国際共同第Ⅲ相試験 (アテゾリズマブとの併用投与) (n=890)<sup>7,8)</sup>

	アブラキサン/アテゾリズマブ群 (n=452)		アブラキサン/プラセボ群 (n=438)	
	全体	Grade 3 以上	全体	Grade 3 以上
好中球減少症* <sup>1</sup>	143(31.6%)	56(12.4%)	109(24.9%)	47(10.7%)
貧血* <sup>2</sup>	127(28.1%)	13(2.9%)	118(26.9%)	13(3.0%)
白血球減少症* <sup>3</sup>	64(14.2%)	16(3.5%)	43(9.8%)	11(2.5%)
リンパ球減少症* <sup>4</sup>	19(4.2%)	9(2.0%)	11(2.5%)	4(0.9%)
血小板減少症* <sup>5</sup>	12(2.7%)	3(0.7%)	6(1.4%)	2(0.5%)

Grade は CTCAE v4.0 に基づく評価：有害事象発現症例を対象とする

- \*1 好中球減少症+好中球数減少
- \*2 貧血+赤血球数減少+ヘモグロビン減少
- \*3 白血球数減少+白血球減少症
- \*4 リンパ球数減少+リンパ球減少症
- \*5 血小板減少症+血小板数減少

### 乳癌の国際共同第Ⅲ相試験 (ペムプロリズマブとの併用投与) (n=172)<sup>9,10)</sup>

副作用* <sup>1</sup>	全症例 (n=172)		日本人 (n=5)	
	全体	Grade 3* <sup>2</sup> 以上	全体	Grade 3* <sup>2</sup> 以上
貧血* <sup>3</sup>	59 (34.3%)	11 (6.4%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)
白血球減少症* <sup>4</sup>	28(16.3%)	5 (2.9%)	5 (100.0%)	1 (20.0%)
リンパ球減少症* <sup>5</sup>	11(6.4%)	1 (0.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)
好中球減少症* <sup>6</sup>	68(39.5%)	34(19.8%)	4 (80.0%)	1 (20.0%)
血小板減少症* <sup>7</sup>	4 (2.3%)	1 (0.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)

- \*1 : MedDRA v22.1    \*2 : CTCAE v4.03 に基づく評価
- \*3 貧血+赤血球数減少+ヘモグロビン減少
- \*4 白血球減少症+白血球数減少
- \*5 リンパ球減少症+リンパ球数減少
- \*6 好中球減少症+好中球数減少
- \*7 血小板減少症+血小板数減少

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (1) 重大な副作用と  
初期症状  
(つづき)

膵癌の海外第Ⅲ相試験における骨髄抑制については、ゲムシタビン単独群よりもアブラキサン+ゲムシタビン群の方が全 Grade 及び Grade 3 以上の発現は高頻度であった。なお、投与中止に至った割合は両群間で同程度であった。

### 膵癌の海外第Ⅲ相試験 (n=823)<sup>31)</sup>

	アブラキサン+ゲムシタビン群 (n=421)		ゲムシタビン単独群 (n=402)	
	全体	Grade 3 以上	全体	Grade 3 以上
貧血	194 (46.1%)	53 (12.6%)	141 (35.1%)	38 (9.5%)
好中球減少症	193 (45.8%)	152 (36.1%)	137 (34.1%)	97 (24.1%)
血小板減少症	149 (35.4%)	59 (14.0%)	136 (33.8%)	41 (10.2%)
白血球減少症	76 (18.1%)	52 (12.4%)	45 (11.2%)	17 (4.2%)

Grade は CTCAE v3.0 に基づく評価

- 本剤の投与に際しては臨床検査を実施し、骨髄抑制の発現に十分注意すること。なお、異常が認められた場合には、減量、休薬、G-CSF製剤投与、感染症対策等の適切な処置を行うこと。

#### 11.1.2 感染症

好中球減少の有無にかかわらず敗血症(0.8%)等の感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。異常が認められた場合には、抗菌薬の投与等の適切な処置を行うこと。

(解説)

11.1.2 胃癌の国内第Ⅱ相試験(単独投与及びラムシルマブとの併用投与)及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験(アテゾリズマブとの併用投与及びペムブロリズマブとの併用投与)、並びに膵癌の海外第Ⅲ相試験の集計結果において、好中球減少の有無にかかわらず敗血症事象(敗血症、敗血症性ショック、細菌性敗血症、好中球減少性敗血症、胆道性敗血症)は0.8%(20/2,371例)で報告されている。

- 本剤投与後は患者状態を十分観察すること。なお、症状が認められた場合には投与を中止し、抗菌薬投与等の適切な処置を行うこと。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(1) 重大な副作用と  
初期症状  
(つづき)

**11.1.3 末梢神経障害 (60.8%)、麻痺 (頻度不明)**

しびれなどの末梢神経障害、麻痺、片麻痺、不全麻痺があらわれることがある。[7.1、8.6参照]

(解説)

**11.1.3** 胃癌の国内第Ⅱ相試験(単独投与及びラムシルマブとの併用投与)及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験(アテゾリズマブとの併用投与及びペムブロリズマブとの併用投与)、並びに膵癌の海外第Ⅲ相試験の集計結果において末梢神経障害は60.8%(1,441/2,371例)、それら以外の情報で麻痺、片麻痺、不全麻痺が報告されている。

胃癌の国内第Ⅱ相試験(単独投与及びラムシルマブとの併用投与)及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験(アテゾリズマブとの併用投与及びペムブロリズマブとの併用投与)、並びに膵癌の海外第Ⅲ相試験における末梢神経障害の発現率は以下の通りである。

**末梢神経障害発現率①**

試験名	全体	Grade 3 以上
胃癌の国内第Ⅲ相試験： 3週ごと投与法(A法)(n=244) <sup>15)*1</sup> 末梢性感覚ニューロパチーを包括	207(84.8%)	49(20.1%)
胃癌の国内第Ⅲ相試験： 毎週投与法(D法)(n=241) <sup>15)*1</sup> 末梢性感覚ニューロパチーを包括	159(66.0%)	6(2.5%)
胃癌の国内第Ⅱ相試験(単独投与)： 3週ごと投与法(A法)(n=55) <sup>13,14)*2</sup> 末梢性感覚ニューロパチー	51(92.7%)	13(23.6%)
胃癌の国内第Ⅱ相試験(アブラキサン/ラムシルマブ併用投与)：毎週投与法(D法)(n=43) <sup>11)*1</sup> 末梢性感覚ニューロパチー	25(58.1%)	0
非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験： 毎週投与法(B法)(n=514) <sup>22)*2</sup> 末梢性感覚ニューロパチー	234(45.5%)	16(3.1%)
乳癌の海外第Ⅲ相試験： 3週ごと投与法(A法)(n=229) <sup>5,6)*3</sup> 末梢性感覚ニューロパチー	162(70.7%)	—
乳癌の国際共同第Ⅲ相試験(アブラキサン/アテゾリズマブ併用投与)： 毎週投与法(E法)(n=452) <sup>7,8)*4</sup> 因果関係が否定された症例も含む。末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、中毒性ニューロパチー、神経痛、感覚障害等を包括。感覚鈍麻、錯感覚、坐骨神経痛等の神経障害を除いて集計	190(42.0%)	42(9.3%)

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(1) 重大な副作用と  
初期症状  
(つづき)

### 末梢神経障害発現率②

試験名	全体	Grade 3 以上
乳癌の国際共同第Ⅲ相試験 (アブラキサン/ プラセボ併用投与) : 毎週投与法 (n=438) <sup>7,8)</sup> *4 因果関係が否定された症例も含む。末梢 性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニュー ーロパチー、中毒性ニューロパチー、神 経痛、感覚障害等を包括。感覚鈍麻、錯 感覚、坐骨神経痛等の神経障害を除いて 集計	175 (40.0%)	22 (5.0%)
乳癌の国際共同第Ⅲ相試験 (アブラキサン/ ペムプロリズマブ併用投与) : 毎週投与法 (E 法) (n=172) <sup>9,10)</sup> *1 末梢性感覚ニューロパチー、末梢性ニュー ーロパチー、多発ニューロパチー、感覚 鈍麻、錯感覚、感覚障害、無感覚、口の 感覚鈍麻、口の錯感覚、神経毒性	63 (36.6%)	6 (3.5%)
膵癌の海外第Ⅲ相試験 : ゲムシタピンとの併用 (C 法) (n=421) <sup>31)</sup> *2 末梢性感覚ニューロパチー、末梢性ニュー ーロパチー、多発性ニューロパチー、神経痛、 末梢性感覚運動ニューロパチーを包括	206 (48.9%)	66 (15.7%)

\*1 : Grade は CTCAE v4.03 に基づく評価

\*2 : Grade は CTCAE v3.0 に基づく評価

\*3 : Grade は NCI-CTC v2.0 に基づく評価

\*4 : Grade は CTCAE v4.0 に基づく評価

- ・ 末梢神経障害は四肢遠位(手指や足)にしびれ感、痛み、焼けるような異常感覚で始まることが多く、増強すると全感覚に及ぶ感覚障害、腱反射消失、感覚性運動失調(歩行障害等)等を起こし、また、感覚障害と同時に四肢末梢の運動障害がみられることもある。
- ・ 本剤投与後は患者状態を十分観察し、しびれ等の症状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。

### 【国内症例概要】 副作用名：下半身のしびれ

患者		アブラキサン 投与量 投与法	経過及び処置
性別 年齢	使用理由 (合併症)		
女性 70代	転移性 乳癌 (高血圧)	348mg/日 (260mg/m <sup>2</sup> ) 3週ごと	パクリタキセル(10ヵ月間)、トラスツズマブ(14ヵ月間)投与。 投与開始 二次治療として入院にて本剤(348mg/日)1コース目投与、その後11コースまでの間に、末梢性感覚神経障害の発現なし。 投与239日目 12コース目に、Grade 3の末梢神経障害が発現。 投与261日目 13コース目投与予定であったが、両下肢のしびれと脱力感で歩行障害。通院不可能の連絡あり。 投与267日目 症状が少し改善したため来院。以降、本剤投与中止。 投与268日目 入院にてプレガバリン、ビタミンEを投与。 投与273日目 外出の希望を出せるまでに症状の改善が見られる。 投与275日目 しびれ消失を確認。 投与277日目 退院。
併用薬：シルニジピン 治療薬：プレガバリン、ビタミンE			

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(1) 重大な副作用と  
初期症状  
(つづき)

**11.1.4 脳神経麻痺 (0.1%未満)**  
顔面神経麻痺、声帯麻痺等の脳神経麻痺があらわれることがある。

(解説)

**11.1.4** 乳癌の使用成績調査において、脳神経麻痺(声帯麻痺1例、三叉神経障害1例)が0.2%(2/934例)報告されている。また、乳癌の海外第Ⅲ相試験において脳神経麻痺(三叉神経痛)が0.4%(1/229例)報告されている。以下の臨床試験及び調査で脳神経麻痺が報告されている。

地域	癌種	投与方法	副作用の発現状況
国内	乳癌	使用成績調査(n=934) <sup>32)</sup> 3週ごと投与方法(A法)	脳神経麻痺: 0.2%(2例) (声帯麻痺、三叉神経障害: 各1例)
		第Ⅰ相試験(J-0101試験 n=100) 毎週投与方法(承認用法・用量外)	第Ⅶ脳神経麻痺: 5.0%(5例)
海外	乳癌	第Ⅲ相試験(CA012-0試験 n=229) <sup>5)</sup> 3週ごと投与方法(A法)	脳神経麻痺: 0.4%(1例) (三叉神経痛)
	膀胱癌	第Ⅲ相試験(CA046試験 n=421) <sup>31)</sup> ゲムシタビンとの併用(C法)	第Ⅶ脳神経麻痺: 0.2%(1例) 顔面神経障害: 0.2%(1例)
	頭頸部癌	臨床試験 3週ごと投与方法(230mg/m <sup>2</sup> 、動脈内投与、承認用法・用量外)	顔面神経麻痺: 10%(6例)

なお、胃癌の国内第Ⅱ相試験(単独投与及びラムシルマブとの併用投与)及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の国際共同第Ⅲ相試験(アテゾリズマブとの併用投与及びペムブロリズマブとの併用投与)、膀胱癌の国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では脳神経麻痺は報告されていない。

- ・ 顔面神経麻痺は閉眼不能、眼瞼下垂、口角下垂、流涙、よだれ、額のしわ寄せ不能等の症状があらわれることがある。
- ・ 長期使用後にあらわれる傾向がある。  
本剤の投与開始から発現までの中央値(範囲)は以下のとおり。  
国内: 60日(4~251日) 海外: 199日(36~435日)
- ・ 本剤投与後は患者の状態を十分観察し、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。

### 【国内症例概要】副作用名: 顔面神経麻痺

患者		アブラキサンの投与量 投与方法	経過及び処置
性別 年齢	使用理由		
女性 40代	転移性 乳癌	260mg/日 (180mg/m <sup>2</sup> ) 3週ごと	<p>投与開始 バクリタキセル 10 コース投与以降、四肢しびれ、爪囲炎が増悪し、投与継続不可となる。 本剤(260mg/日)1コース目投与。しびれに対しラフチジン(20mg/日、42日間)→メキシレチン塩酸塩(300mg/日、238日間)→プレガバリン(150-300mg/日、272日間)にて治療。</p> <p>投与1年目 本剤17コース目投与。四肢のしびれや爪囲炎は改善。右顔面の麻痺に気付く。</p> <p>投与412日目 神経内科受診。左口角下垂、末梢性顔面神経麻痺あり。メコバラミン(1.5mg/日、118日間)、トコフェロールニコチン酸エステル(600mg/日、92日間)にて治療。</p> <p>投与427日目 脳MRI: 異常なし。本剤21コース目投与。</p> <p>投与456日目 本剤の副作用が最も疑わしいため使用中止とする。</p> <p>投与530日目 顔面神経麻痺は治癒。</p>
併用薬: ラフチジン、メキシレチン塩酸塩、プレガバリン 治療薬: メコバラミン、トコフェロールニコチン酸エステル			

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (1) 重大な副作用と 初期症状 (つづき)

#### 11.1.5 ショック (頻度不明)、アナフィラキシー (0.4%)

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。[8.7参照]

(解説)

11.1.5 胃癌の国内第Ⅱ相試験(単独投与及びラムシルマブとの併用投与)及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験(アテゾリズマブとの併用投与及びペムブロリズマブとの併用投与)、並びに膵癌の海外第Ⅲ相試験の集計結果において、アナフィラキシーは0.4%(10/2,371例)であり、ショックがそれら以外で報告されている。

- ・本剤投与後は患者状態を十分観察し、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。

#### 11.1.6 間質性肺疾患 (1.6%)

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。[9.1.2参照]

(解説)

11.1.6 胃癌の国内第Ⅱ相試験(単独投与及びラムシルマブとの併用投与)及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験(アテゾリズマブとの併用投与及びペムブロリズマブとの併用投与)、並びに膵癌の海外第Ⅲ相試験の集計結果において間質性肺炎が1.6%(38/2,371例)報告されている。

- ・本剤投与後は患者の呼吸状態等を十分観察すること。なお、発熱、咳嗽、呼吸困難等の間質性肺炎の症状を認めた場合には投与を中止し、胸部X線検査、臨床検査等を実施して鑑別診断を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

#### 11.1.7 急性呼吸窮迫症候群 (0.1%未満)

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。

(解説)

11.1.7 胃癌の国内第Ⅱ相試験(単独投与及びラムシルマブとの併用投与)及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験(アテゾリズマブとの併用投与及びペムブロリズマブとの併用投与)、並びに膵癌の海外第Ⅲ相試験の集計結果において急性呼吸窮迫症候群が0.1%未満(2/2,371例)報告されている。

- ・本剤投与後は患者の呼吸状態を十分観察し、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。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (1) 重大な副作用と 初期症状 (つづき)

#### 11.1.8 心筋梗塞 (0.2%)、うっ血性心不全 (0.4%)、心伝導障害 (0.1% 未満)

(解説)

11.1.8 胃癌の国内第Ⅱ相試験(単独投与及びラムシルマブとの併用投与)及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験(アテゾリズマブとの併用投与及びペムブロリズマブとの併用投与)、並びに膵癌の海外第Ⅲ相試験の集計結果において、心筋梗塞は0.2%(4/2,371例)、うっ血性心不全は0.4%(10/2,371例)、心伝導障害は0.1%未満(1/2,371例)で報告されている。

うっ血性心不全(左室機能不全を含む)は主に心毒性を有するアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の前治療歴がある患者又は心疾患のある患者から報告されている。

- ・本剤投与後は患者状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。

#### 11.1.9 脳卒中 (0.1%未満)、肺塞栓 (0.2%)、肺水腫 (0.1%)、血栓性静脈炎 (0.2%)

(解説)

11.1.9 胃癌の国内第Ⅱ相試験(単独投与及びラムシルマブとの併用投与)及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験(アテゾリズマブとの併用投与及びペムブロリズマブとの併用投与)、並びに膵癌の海外第Ⅲ相試験の集計結果において、脳卒中は0.1%未満(2/2,371例)、肺塞栓は0.2%(5/2,371例)、肺水腫は0.1%(3/2,371例)であり、血栓性静脈炎は0.2%(5/2,371例)報告されている。

- ・本剤投与後は患者状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。

#### 11.1.10 難聴 (0.1%未満)、耳鳴 (0.3%)

(解説)

11.1.10 胃癌の国内第Ⅱ相試験(単独投与及びラムシルマブとの併用投与)及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験(アテゾリズマブとの併用投与及びペムブロリズマブとの併用投与)、並びに膵癌の海外第Ⅲ相試験の集計結果において、難聴は0.1%未満(1/2,371例)、耳鳴は0.3%(7/2,371例)報告されている。

- ・本剤投与後は患者状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (1) 重大な副作用と  
初期症状  
(つづき)

### 11.1.11 消化管壊死 (頻度不明)、消化管穿孔 (頻度不明)、消化管出血 (0.6%)、消化管潰瘍 (0.3%)

(解説)

11.1.11 胃癌の国内第Ⅱ相試験(単独投与及びラムシルマブとの併用投与)及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験(アテゾリズマブとの併用投与及びペムブロリズマブとの併用投与)、並びに膵癌の海外第Ⅲ相試験の集計結果において、消化管出血は0.6%(15/2,371例)、消化管潰瘍は0.3%(7/2,371例)であり、消化管壊死、消化管穿孔がそれら以外で報告されている。

- ・本剤投与後は患者状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止する等適切な処置を行うこと。

### 11.1.12 重篤な腸炎 (0.6%)

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、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。

(解説)

11.1.12 胃癌の国内第Ⅱ相試験(単独投与及びラムシルマブとの併用投与)及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験(アテゾリズマブとの併用投与及びペムブロリズマブとの併用投与)、並びに膵癌の海外第Ⅲ相試験の集計結果において偽膜性大腸炎は0.1%未満(2/2,371例)であり、それら以外で、虚血性大腸炎が報告されている。なお、本剤では出血性大腸炎は報告されていないが、他のパクリタキセル製剤の電子添文に準じて記載した。

- ・本剤投与後は患者状態を十分観察し、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。

### 11.1.13 腸管閉塞 (0.2%)、腸管麻痺 (頻度不明)

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。

(解説)

11.1.13 胃癌の国内第Ⅱ相試験(単独投与及びラムシルマブとの併用投与)及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験(アテゾリズマブとの併用投与及びペムブロリズマブとの併用投与)、並びに膵癌の海外第Ⅲ相試験の集計結果において腸管閉塞は0.2%(4/2,371例)であり、それら以外で、腸管麻痺が報告されている。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (1) 重大な副作用と 初期症状 (つづき)

- ・本剤投与後は患者状態を十分観察し、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の症状をとまなう腸管閉塞、腸管麻痺があらわれた場合には麻痺性イレウスに移行することがあるので、投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。

#### 11.1.14 肝機能障害 (1.3%)、黄疸 (0.1%)

(解説)

- 11.1.14 胃癌の国内第Ⅱ相試験(単独投与及びラムシルマブとの併用投与)及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験(アテゾリズマブとの併用投与及びペムブロリズマブとの併用投与)、並びに膵癌の海外第Ⅲ相試験の集計結果において、肝機能障害は1.3%(32/2,371例)、黄疸が0.1%(3/2,371例)報告されている。なお、ALT上昇は8.0%(189/2,371例)、AST上昇は7.5%(178/2,371例)であった。「その他の副作用」の項(p113)を参照すること。
- ・本剤投与後は患者状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止する等適切な処置を行うこと。

#### 11.1.15 膵炎 (0.1%未満)

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。

(解説)

- 11.1.15 胃癌の国内第Ⅱ相試験(単独投与及びラムシルマブとの併用投与)及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験(アテゾリズマブとの併用投与及びペムブロリズマブとの併用投与)、並びに膵癌の海外第Ⅲ相試験の集計結果において、膵炎は0.1%未満(2/2,371例)報告されている。
- ・本剤投与後は患者状態を十分観察し、血清アミラーゼ値等に異常が認められた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。

#### 11.1.16 急性腎障害 (0.3%)

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。

(解説)

- 11.1.16 胃癌の国内第Ⅱ相試験(単独投与及びラムシルマブとの併用投与)及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験(アテゾリズマブとの併用投与及びペムブロリズマブとの併用投与)、並びに膵癌の海外第Ⅲ相試験の集計結果において、急性腎障害は0.3%(6/2,371例)であった。
- ・本剤投与後は患者状態を十分観察し、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、投与を中止する等適切な処置を行うこと。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (1) 重大な副作用と  
初期症状  
(つづき)

11.1.17 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)

(解説)

11.1.17 胃癌の国内第Ⅱ相試験(単独投与及びラムシルマブとの併用投与)及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験 (アテゾリズマブとの併用投与及びペムブロリズマブとの併用投与)、並びに膀胱癌の海外第Ⅲ相試験以外で中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群が報告されている。

- ・本剤投与後は患者状態を十分観察し、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。

11.1.18 播種性血管内凝固症候群 (DIC) (頻度不明)  
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。

(解説)

11.1.18 胃癌の国内第Ⅱ相試験(単独投与及びラムシルマブとの併用投与)及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験 (アテゾリズマブとの併用投与及びペムブロリズマブとの併用投与)、並びに膀胱癌の海外第Ⅲ相試験以外で播種性血管内凝固症候群(DIC)が報告されている。

- ・本剤投与後は患者状態を十分観察し、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。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (2) その他の副作用

#### 11.2 その他の副作用

	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) (64.8%)、 発疹	そう痒症、爪の 異常	顔面腫脹、蕁麻疹、手足症候群、皮膚乾燥、 色素沈着、光線過敏症	強皮症様変化
神経系障害		味覚異常	嗜眠、めまい、頭痛、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	倦怠感 (36.7%)	無力症、発熱、 浮腫	疼痛、胸痛、注射部位反応、悪寒	
胃腸障害	悪心 (31.9%)、 下痢	口内炎、嘔吐、 便秘	腹痛、消化不良、腹部膨満(感)、口内乾 燥、嚥下障害、口唇炎、舌痛	
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、筋痙縮	
代謝及び栄養障害	食欲不振		脱水(症)	
臨床検査		ALT 上昇、AST 上昇	γ-GTP 上昇、Al-P 上昇、クレアチニン 上昇、カリウム上昇、カリウム低下、ビリ ルビン上昇、アルブミン減少、カルシ ウム低下、ナトリウム低下、好酸球数増 多、総蛋白減少、血糖値上昇、尿糖陽性、 尿蛋白陽性、体重減少	
呼吸器、胸郭及び縦隔 障害		鼻出血	呼吸困難、咽喉頭痛、咳嗽、胸水、鼻炎、 咯血、発声障害、しゃっくり	
眼障害			視力異常、眼痛、眼乾燥、角膜炎、結膜 炎、流涙、黄斑浮腫	
精神障害			不眠症、不安、うつ病	
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	

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### ◆副作用発現頻度一覧表等 1) 国内用量設定試験における副作用(承認時)<sup>1)</sup>

固形癌患者 12 例における副作用の発現率は 100% (12/12 例) であり、主な副作用は白血球減少\*1(83.3%)、好中球減少\*2(83.3%)、末梢神経障害\*3(83.3%)、脱毛\*4(83.3%)、筋肉痛\*5(75.0%)、リンパ球減少\*6(66.7%)、関節痛(58.3%)、単球減少\*7(50.0%)、発疹(50.0%)、赤血球減少\*8(41.7%)、無力症(41.7%)、運動障害(41.7%)、貧血\*9(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。

\*1 白血球減少：白血球数減少      \*2 好中球減少：好中球数減少  
 \*3 末梢神経障害：感覚障害      \*4 脱毛：脱毛症      \*5 筋肉痛：筋痛  
 \*6 リンパ球減少：リンパ球数減少      \*7 単球減少：単球数減少  
 \*8 赤血球減少：赤血球数減少      \*9 貧血：貧血+ヘモグロビン減少

国内第 I 相試験における副作用 症例数 (%)

副作用*1		全体 発現例数 (%)	Grade 3*2 以上 発現例数 (%)
安全性評価対象例数		12 例	
副作用発現		12 (100.0)	10 (83.3)
血液及び リンパ系障害	貧血	1 ( 8.3)	—
全身障害及び 投与局所様態	無力症 発熱	5 ( 41.7) 1 ( 8.3)	— —
皮膚及び 皮下組織障害	脱毛症 発疹 そう痒症 ざ瘡 皮膚乾燥 爪の障害	10 ( 83.3) 6 ( 50.0) 3 ( 25.0) 1 ( 8.3) 1 ( 8.3) 1 ( 8.3)	— — — — — —
胃腸障害	悪心 嘔吐 口内炎 口唇炎 便秘 下痢	4 ( 33.3) 1 ( 8.3) 2 ( 16.7) 1 ( 8.3) 3 ( 25.0) 1 ( 8.3)	— — — — — —
感染症及び 寄生虫症	毛包炎	1 ( 8.3)	—
代謝及び 栄養障害	食欲不振 低ナトリウム血症	4 ( 33.3) 1 ( 8.3)	— —
臨床検査	白血球数減少 好中球数減少 リンパ球数減少 単球数減少 赤血球数減少 ヘマトクリット減少 ヘモグロビン減少 血小板数減少 血中アルブミン減少 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 血中ビリルビン増加 血中カリウム増加 血中ナトリウム減少 好酸球数減少 総蛋白減少	10 ( 83.3) 10 ( 83.3) 8 ( 66.7) 6 ( 50.0) 5 ( 41.7) 4 ( 33.3) 3 ( 25.0) 2 ( 16.7) 2 ( 16.7) 2 ( 16.7) 1 ( 8.3) 1 ( 8.3) 1 ( 8.3) 1 ( 8.3) 1 ( 8.3) 1 ( 8.3) 1 ( 8.3)	2 (16.7) 8 (66.7) 2 (16.7) — — — — — — — — — — — — — — —
筋骨格系及び 結合組織障害	筋痛 関節痛	9 ( 75.0) 7 ( 58.3)	— —
神経系障害	感覚障害 運動障害 浮動性めまい	10 ( 83.3) 5 ( 41.7) 1 ( 8.3)	3 (25.0) — —
血管障害	高血圧	1 ( 8.3)	—

\*1 : MedDRA v10.0を使用

\*2 : CTCAE v3.0に基づく評価

社内集計

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用発現頻度一覧表等  
(つづき)

2) 乳癌における副作用

①国際共同第Ⅲ相試験 (E 法追加時: アテゾリズマブ併用投与) 7,8)  
 転移性乳癌に対する全身性の前治療歴のない局所進行又は転移・再発トリプルネガティブ乳癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (IMpassion130 試験) における副作用の発現率は、アブラキサン/アテゾリズマブ群 96.5% (436/452 例)、アブラキサン/プラセボ群 93.6% (410/438 例) であり、主な副作用 (いずれかの群で発現率が 30%以上であった副作用) は脱毛症 (アブラキサン/アテゾリズマブ群 56.0%、アブラキサン/プラセボ群 57.1%)、疲労 (各 40.0%、38.1%)、悪心 (各 41.2%、33.8%) であった。

国際共同第Ⅲ相試験 (アテゾリズマブとの併用) における副作用発現状況一覧①

症例数 (%)

副作用*1	全症例				日本人			
	アブラキサン/ プラセボ群		アブラキサン/ アテゾリズマブ群		アブラキサン/ プラセボ群		アブラキサン/ アテゾリズマブ群	
	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上
安全性評価対象例数	438		452		30		34	
副作用発現	410 ( 93.6)	132 ( 30.1)	436 ( 96.5)	180 ( 39.8)	30 (100)	11 ( 36.7)	34 (100)	12 ( 35.3)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>								
脱毛症	250 ( 57.1)	1 ( 0.2)	253 ( 56.0)	3 ( 0.7)	26 ( 86.7)		29 ( 85.3)	
発疹	54 ( 12.3)	2 ( 0.5)	59 ( 13.1)	2 ( 0.4)	5 ( 16.7)		10 ( 29.4)	
そう痒症	36 ( 8.2)		46 ( 10.2)		2 ( 6.7)		6 ( 17.6)	
爪変色	31 ( 7.1)		34 ( 7.5)		9 ( 30.0)		7 ( 20.6)	
皮膚乾燥	16 ( 3.7)		23 ( 5.1)		4 ( 13.3)		4 ( 11.8)	
爪甲剥離症	19 ( 4.3)		15 ( 3.3)				1 ( 2.9)	
斑状丘疹状皮疹	9 ( 2.1)		18 ( 4.0)		2 ( 6.7)		1 ( 2.9)	
爪の障害	10 ( 2.3)		12 ( 2.7)				1 ( 2.9)	
紅斑	8 ( 1.8)		12 ( 2.7)	1 ( 0.2)				
爪線状隆起	5 ( 1.1)		7 ( 1.5)		1 ( 3.3)		2 ( 5.9)	
ざ瘡様皮膚炎	3 ( 0.7)		8 ( 1.8)				1 ( 2.9)	
爪甲脱落症	8 ( 1.8)		3 ( 0.7)		1 ( 3.3)		1 ( 2.9)	
爪破損	3 ( 0.7)	1 ( 0.2)	6 ( 1.3)				1 ( 2.9)	
ざ瘡	4 ( 0.9)		4 ( 0.9)					
爪毒性	4 ( 0.9)		4 ( 0.9)					
そう痒性皮疹	3 ( 0.7)		4 ( 0.9)	1 ( 0.2)				
爪ジストロフィー	3 ( 0.7)		4 ( 0.9)					
蕁麻疹	3 ( 0.7)		4 ( 0.9)				1 ( 2.9)	
全身性そう痒症	4 ( 0.9)		2 ( 0.4)					
皮膚疼痛	2 ( 0.5)		4 ( 0.9)					
斑状皮疹	2 ( 0.5)		3 ( 0.7)					
皮膚炎	2 ( 0.5)		3 ( 0.7)		1 ( 3.3)			
湿疹	2 ( 0.5)		2 ( 0.4)		2 ( 6.7)			
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 ( 0.9)							
寝汗	2 ( 0.5)		2 ( 0.4)					
水疱	1 ( 0.2)		3 ( 0.7)					
多汗症	2 ( 0.5)		2 ( 0.4)					
爪床圧痛	3 ( 0.7)		1 ( 0.2)					
爪痛	2 ( 0.5)		2 ( 0.4)					
皮膚色素過剰	2 ( 0.5)		2 ( 0.4)					
光線過敏性反応	1 ( 0.2)		2 ( 0.4)					

\*1: MedDRA v21.0 \*2: CTCAE v4.0 に基づく評価

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 国際共同第Ⅲ相試験（アテゾリズマブとの併用）における副作用発現状況一覧②

症例数 (%)

副作用*1	全症例				日本人			
	アブラキサン/ プラセボ群		アブラキサン/ アテゾリズマブ群		アブラキサン/ プラセボ群		アブラキサン/ アテゾリズマブ群	
	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上
皮膚剥脱	3 ( 0.7)							
皮膚変色	1 ( 0.2)		2 ( 0.4)					
乾癬	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)					
結節性紅斑			2 ( 0.4)	1 ( 0.2)				
色素沈着障害	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)		1 ( 3.3)		1 ( 2.9)	
尋常性白斑	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)					
皮膚色素減少			2 ( 0.4)					
皮膚毒性	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)					
アトピー性皮膚炎			1 ( 0.2)					
アレルギー性皮膚炎			1 ( 0.2)					
乾皮症	1 ( 0.2)							
顔面腫脹	1 ( 0.2)							
丘疹			1 ( 0.2)					
丘疹性皮膚疹			1 ( 0.2)					
紅斑性皮膚疹			1 ( 0.2)					
手掌紅斑	1 ( 0.2)							
酒さ			1 ( 0.2)					
神経皮膚炎	1 ( 0.2)							
水疱性皮膚炎			1 ( 0.2)					
全身紅斑	1 ( 0.2)							
全身性剥脱性皮膚炎	1 ( 0.2)							
全身性皮膚疹			1 ( 0.2)					
多形日光疹	1 ( 0.2)							
爪の不快感			1 ( 0.2)					
爪床出血	1 ( 0.2)							
爪肥厚			1 ( 0.2)					
皮膚びらん	1 ( 0.2)				1 ( 3.3)			
皮膚筋炎	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)			1 ( 3.3)	1 ( 3.3)		
皮膚刺激			1 ( 0.2)					
皮膚腫脹			1 ( 0.2)					
皮膚色素脱失			1 ( 0.2)					
皮膚病変			1 ( 0.2)					
貧毛症	1 ( 0.2)				1 ( 3.3)			
薬疹			1 ( 0.2)					
嵌入爪	1 ( 0.2)							
痒疹			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
睫毛眉毛脱落症			1 ( 0.2)					
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>								
疲労	167 ( 38.1)	15 ( 3.4)	181 ( 40.0)	16 ( 3.5)	6 ( 20.0)		8 ( 23.5)	
末梢性浮腫	44 ( 10.0)	5 ( 1.1)	41 ( 9.1)	1 ( 0.2)	6 ( 20.0)		7 ( 20.6)	
無力症	39 ( 8.9)	2 ( 0.5)	45 ( 10.0)	2 ( 0.4)				
発熱	23 ( 5.3)		48 ( 10.6)	1 ( 0.2)	5 ( 16.7)		6 ( 17.6)	
悪寒	18 ( 4.1)		28 ( 6.2)	1 ( 0.2)				
粘膜の炎症	15 ( 3.4)	2 ( 0.5)	28 ( 6.2)	4 ( 0.9)				
倦怠感	18 ( 4.1)		15 ( 3.3)		10 ( 33.3)		5 ( 14.7)	
インフルエンザ様疾患	4 ( 0.9)		14 ( 3.1)					
浮腫	9 ( 2.1)	1 ( 0.2)	8 ( 1.8)		3 ( 10.0)		3 ( 8.8)	
疼痛	4 ( 0.9)		5 ( 1.1)					
末梢腫脹	3 ( 0.7)		5 ( 1.1)					
顔面浮腫	4 ( 0.9)		3 ( 0.7)		1 ( 3.3)			
高熱	2 ( 0.5)		5 ( 1.1)					
胸痛	4 ( 0.9)		2 ( 0.4)					
胸部不快感	3 ( 0.7)		3 ( 0.7)					
全身性浮腫	3 ( 0.7)		2 ( 0.4)					

\*1 : MedDRA v21.0 \*2 : CTCAE v4.0 に基づく評価

## Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

### 国際共同第Ⅲ相試験 (アテゾリズマブとの併用) における副作用発現状況一覽③

症例数 (%)

副作用*1	全症例				日本人			
	アブラキサン/ プラセボ群		アブラキサン/ アテゾリズマブ群		アブラキサン/ プラセボ群		アブラキサン/ アテゾリズマブ群	
	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上
限局性浮腫	2 ( 0.5)		2 ( 0.4)		1 ( 3.3)			
非心臓性胸痛	1 ( 0.2)		3 ( 0.7)					
腋窩痛	2 ( 0.5)		2 ( 0.4)					
熱感			3 ( 0.7)					
冷感	1 ( 0.2)		2 ( 0.4)					
運動耐性低下	2 ( 0.5)	1 ( 0.2)						
全身健康状態低下			2 ( 0.4)	1 ( 0.2)				
注射部位反応	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)					
歩行障害	2 ( 0.5)							
カテーテル留置部位発疹			1 ( 0.2)					
カテーテル留置部位疼痛			1 ( 0.2)					
溢出	1 ( 0.2)							
炎症	1 ( 0.2)							
乾燥症			1 ( 0.2)					
硬結			1 ( 0.2)					
重力性浮腫	1 ( 0.2)							
体温変動感			1 ( 0.2)					
注射部位疼痛	1 ( 0.2)							
粘膜乾燥	1 ( 0.2)							
不明確な障害	1 ( 0.2)							
<b>胃腸障害</b>								
悪心	148 ( 33.8)	5 ( 1.1)	186 ( 41.2)	4 ( 0.9)	11 ( 36.7)	1 ( 3.3)	16 ( 47.1)	
下痢	108 ( 24.7)	6 ( 1.4)	106 ( 23.5)	6 ( 1.3)	4 ( 13.3)		5 ( 14.7)	
便秘	52 ( 11.9)	1 ( 0.2)	59 ( 13.1)	2 ( 0.4)	6 ( 20.0)		7 ( 20.6)	
嘔吐	49 ( 11.2)	3 ( 0.7)	53 ( 11.7)	2 ( 0.4)	3 ( 10.0)		5 ( 14.7)	1 ( 2.9)
口内炎	20 ( 4.6)	1 ( 0.2)	41 ( 9.1)	1 ( 0.2)	3 ( 10.0)		9 ( 26.5)	
腹痛	27 ( 6.2)		19 ( 4.2)	1 ( 0.2)	1 ( 3.3)			
口内乾燥	16 ( 3.7)		27 ( 6.0)					
上腹部痛	10 ( 2.3)		15 ( 3.3)		1 ( 3.3)		3 ( 8.8)	
消化不良	12 ( 2.7)		12 ( 2.7)				1 ( 2.9)	
胃食道逆流性疾患	8 ( 1.8)		7 ( 1.5)					
鼓腸	8 ( 1.8)		1 ( 0.2)					
口腔内痛	3 ( 0.7)		5 ( 1.1)				1 ( 2.9)	
大腸炎	3 ( 0.7)	1 ( 0.2)	5 ( 1.1)	1 ( 0.2)				
腹部膨満	3 ( 0.7)		5 ( 1.1)					
嚥下障害	2 ( 0.5)		4 ( 0.9)	1 ( 0.2)				
口腔内潰瘍形成	2 ( 0.5)		2 ( 0.4)					
歯痛	2 ( 0.5)		2 ( 0.4)					
舌痛	1 ( 0.2)		3 ( 0.7)					
びらん性胃炎	2 ( 0.5)		1 ( 0.2)					
アフタ性潰瘍	2 ( 0.5)		1 ( 0.2)					
胃炎	2 ( 0.5)		1 ( 0.2)		1 ( 3.3)		1 ( 2.9)	
口の感覚鈍麻	1 ( 0.2)		2 ( 0.4)					
消化器痛	1 ( 0.2)		2 ( 0.4)					
腹部不快感	2 ( 0.5)		1 ( 0.2)		1 ( 3.3)			
口の錯感覚	2 ( 0.5)							
歯肉出血	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)					
歯肉痛			2 ( 0.4)					
痔核	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)					
軟便	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)		1 ( 3.3)		1 ( 2.9)	
肛門の炎症	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)				1 ( 2.9)	
レッチング	1 ( 0.2)							
胃十二指腸炎	1 ( 0.2)							

\*1 : MedDRA v21.0 \*2 : CTCAE v4.0 に基づく評価

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 国際共同第Ⅲ相試験（アテゾリズマブとの併用）における副作用発現状況一覧④

症例数 (%)

副作用*1	全症例				日本人			
	アブラキサン/ プラセボ群		アブラキサン/ アテゾリズマブ群		アブラキサン/ プラセボ群		アブラキサン/ アテゾリズマブ群	
	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上
胃腸毒性			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
下腹部痛			1 ( 0.2)					
血便排泄	1 ( 0.2)							
口腔内出血	1 ( 0.2)							
口腔粘膜紅斑			1 ( 0.2)					
口唇炎	1 ( 0.2)							
口唇浮腫	1 ( 0.2)							
歯の知覚過敏	1 ( 0.2)							
心窩部不快感	1 ( 0.2)							
舌炎	1 ( 0.2)				1 ( 3.3)			
舌腫脹			1 ( 0.2)					
舌障害			1 ( 0.2)					
舌色素沈着			1 ( 0.2)					
舌潰瘍			1 ( 0.2)					
舌変色			1 ( 0.2)					
唾液変性	1 ( 0.2)							
腸炎	1 ( 0.2)							
直腸分泌物	1 ( 0.2)							
潰瘍性大腸炎			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
潰瘍性直腸炎			1 ( 0.2)					
粘液便			1 ( 0.2)					
排便回数増加	1 ( 0.2)							
腹水	1 ( 0.2)							
腹部硬直	1 ( 0.2)							
変色便			1 ( 0.2)					
流涎過多			1 ( 0.2)					
肛門周囲痛			1 ( 0.2)				1 ( 2.9)	
肛門出血			1 ( 0.2)				1 ( 2.9)	
<b>神経系障害</b>								
末梢性ニューロパチー	94 ( 21.5)	12 ( 2.7)	98 ( 21.7)	25 ( 5.5)	5 ( 16.7)		2 ( 5.9)	
末梢性感覚ニューロパチー	52 ( 11.9)	8 ( 1.8)	71 ( 15.7)	9 ( 2.0)	15 ( 50.0)		20 ( 58.8)	
味覚異常	57 ( 13.0)		56 ( 12.4)		9 ( 30.0)		8 ( 23.5)	
頭痛	42 ( 9.6)	1 ( 0.2)	47 ( 10.4)	1 ( 0.2)	2 ( 6.7)		3 ( 8.8)	
錯感覚	25 ( 5.7)	1 ( 0.2)	26 ( 5.8)	2 ( 0.4)				
多発ニューロパチー	22 ( 5.0)	3 ( 0.7)	19 ( 4.2)	6 ( 1.3)				
浮動性めまい	14 ( 3.2)		17 ( 3.8)		1 ( 3.3)		1 ( 2.9)	
感覚鈍麻	8 ( 1.8)		6 ( 1.3)		1 ( 3.3)			
記憶障害	5 ( 1.1)		7 ( 1.5)					
嗜眠	4 ( 0.9)		6 ( 1.3)					
注意力障害	5 ( 1.1)		2 ( 0.4)					
末梢性運動ニューロパチー	2 ( 0.5)		5 ( 1.1)	3 ( 0.7)			1 ( 2.9)	
神経毒性	1 ( 0.2)		5 ( 1.1)	1 ( 0.2)				
下肢静止不能症候群	3 ( 0.7)		2 ( 0.4)					
神経痛	2 ( 0.5)		3 ( 0.7)					
味覚消失	3 ( 0.7)		2 ( 0.4)					
振戦	1 ( 0.2)		3 ( 0.7)	1 ( 0.2)				
認知障害	1 ( 0.2)		2 ( 0.4)					
平衡障害	1 ( 0.2)		2 ( 0.4)					
異常感覚	2 ( 0.5)							
傾眠	2 ( 0.5)	1 ( 0.2)						
健忘			2 ( 0.4)					
失神			2 ( 0.4)	1 ( 0.2)				

\*1 : MedDRA v21.0 \*2 : CTCAE v4.0 に基づく評価

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 国際共同第Ⅲ相試験(アテゾリズマブとの併用)における副作用発現状況一覧⑤

症例数 (%)

副作用*1	全症例				日本人			
	アブラキサン/ プラセボ群		アブラキサン/ アテゾリズマブ群		アブラキサン/ プラセボ群		アブラキサン/ アテゾリズマブ群	
	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上
知覚過敏			2 ( 0.4)					
頭部不快感	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)					
嗅覚減退			2 ( 0.4)					
嗅覚錯誤	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)					
痙攣発作			2 ( 0.4)					
意識消失			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
運動失調			1 ( 0.2)					
概日リズム睡眠障害			1 ( 0.2)					
感覚障害	1 ( 0.2)							
蟻走感	1 ( 0.2)							
構語障害	1 ( 0.2)							
塞栓性脳卒中	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)						
失声症	1 ( 0.2)							
前兆を伴う片頭痛			1 ( 0.2)					
中毒性ニューロパチー			1 ( 0.2)					
脳浮腫			1 ( 0.2)					
副鼻腔炎に伴う頭痛			1 ( 0.2)					
片頭痛	1 ( 0.2)							
<b>血液およびリンパ系障害</b>								
貧血	99 ( 22.6)	7 ( 1.6)	112 ( 24.8)	7 ( 1.5)	7 ( 23.3)		6 ( 17.6)	
好中球減少症	66 ( 15.1)	35 ( 8.0)	93 ( 20.6)	37 ( 8.2)			4 ( 11.8)	3 ( 8.8)
白血球減少症	23 ( 5.3)	5 ( 1.1)	27 ( 6.0)	8 ( 1.8)			3 ( 8.8)	2 ( 5.9)
血小板減少症	5 ( 1.1)	1 ( 0.2)	8 ( 1.8)	1 ( 0.2)				
リンパ球減少症	5 ( 1.1)	2 ( 0.5)	7 ( 1.5)	4 ( 0.9)				
発熱性好中球減少症	3 ( 0.7)	3 ( 0.7)	6 ( 1.3)	6 ( 1.3)	1 ( 3.3)	1 ( 3.3)	1 ( 2.9)	1 ( 2.9)
リンパ節痛	1 ( 0.2)		2 ( 0.4)					
リンパ節症	2 ( 0.5)							
血小板増加症			1 ( 0.2)				1 ( 2.9)	
好酸球増加症			1 ( 0.2)				1 ( 2.9)	
鉄欠乏性貧血			1 ( 0.2)					
内出血発生の増加傾向	1 ( 0.2)							
白血球増加症	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)						
汎血球減少症			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
溶血	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)						
杆状核球増加症			1 ( 0.2)					
<b>臨床検査</b>								
好中球数減少	47 ( 10.7)	15 ( 3.4)	57 ( 12.6)	21 ( 4.6)	10 ( 33.3)	5 ( 16.7)	15 ( 44.1)	6 ( 17.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	32 ( 7.3)	5 ( 1.1)	39 ( 8.6)	7 ( 1.5)	7 ( 23.3)	1 ( 3.3)	5 ( 14.7)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	32 ( 7.3)	5 ( 1.1)	36 ( 8.0)	7 ( 1.5)	4 ( 13.3)	1 ( 3.3)	4 ( 11.8)	
白血球数減少	18 ( 4.1)	5 ( 1.1)	35 ( 7.7)	8 ( 1.8)	3 ( 10.0)	2 ( 6.7)	10 ( 29.4)	4 ( 11.8)
体重減少	13 ( 3.0)		12 ( 2.7)	2 ( 0.4)	1 ( 3.3)		1 ( 2.9)	
血中アルカリホスファターゼ増加	10 ( 2.3)	1 ( 0.2)	10 ( 2.2)	2 ( 0.4)	2 ( 6.7)		2 ( 5.9)	
リンパ球数減少	5 ( 1.1)	1 ( 0.2)	12 ( 2.7)	5 ( 1.1)	1 ( 3.3)		1 ( 2.9)	1 ( 2.9)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 ( 0.2)		6 ( 1.3)		1 ( 3.3)		1 ( 2.9)	
トランスアミンナーゼ上昇	2 ( 0.5)		4 ( 0.9)	1 ( 0.2)	1 ( 3.3)			
血中尿素増加	3 ( 0.7)		2 ( 0.4)					
体重増加	3 ( 0.7)		2 ( 0.4)		2 ( 6.7)			

\*1 : MedDRA v21.0 \*2 : CTCAE v4.0に基づく評価

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

国際共同第Ⅲ相試験（アテゾリズマブとの併用）における副作用発現状況一覧⑥

症例数 (%)

副作用*1	全症例				日本人			
	アブラキサン/ プラセボ群		アブラキサン/ アテゾリズマブ群		アブラキサン/ プラセボ群		アブラキサン/ アテゾリズマブ群	
	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	3 ( 0.7)	3 ( 0.7)				
血小板数減少	2 ( 0.5)	1 ( 0.2)	2 ( 0.4)	2 ( 0.4)				
血中クレアチニン増加	1 ( 0.2)		3 ( 0.7)	1 ( 0.2)				
血中ビリルビン増加	2 ( 0.5)		2 ( 0.4)	1 ( 0.2)				
ヘモグロビン減少	2 ( 0.5)		1 ( 0.2)		1 ( 3.3)			
血中カリウム減少	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)					
血中乳酸脱水素酵素増加			2 ( 0.4)					
甲状腺機能検査異常	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)					
赤血球数減少			2 ( 0.4)				1 ( 2.9)	
総蛋白減少			2 ( 0.4)					
C-反応性蛋白増加			1 ( 0.2)					
ECOG パフォーマンスステータス悪化	1 ( 0.2)				1 ( 3.3)			
アミラーゼ異常			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
アミラーゼ増加			1 ( 0.2)					
コルチゾール減少			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
ヘマトクリット減少			1 ( 0.2)					
リパーゼ増加			1 ( 0.2)					
肝機能検査値上昇			1 ( 0.2)					
胸部コンピュータ断層撮影異常			1 ( 0.2)					
血圧上昇			1 ( 0.2)					
血小板数増加	1 ( 0.2)							
血清フェリチン減少	1 ( 0.2)							
血中クレアチン増加	1 ( 0.2)							
血中リン減少			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
血中甲状腺刺激ホルモン減少			1 ( 0.2)					
血中铁減少			1 ( 0.2)					
好酸球数増加			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
糸球体濾過率減少			1 ( 0.2)				1 ( 2.9)	
体温上昇			1 ( 0.2)					
毛細血管透過性増加			1 ( 0.2)					
遊離サイロキシン増加			1 ( 0.2)					
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>								
筋肉痛	50 ( 11.4)	2 ( 0.5)	49 ( 10.8)	1 ( 0.2)	7 ( 23.3)	1 ( 3.3)	5 ( 14.7)	
関節痛	42 ( 9.6)		51 ( 11.3)	1 ( 0.2)	4 ( 13.3)		4 ( 11.8)	
四肢痛	18 ( 4.1)		14 ( 3.1)					
背部痛	15 ( 3.4)		14 ( 3.1)					
骨痛	5 ( 1.1)		11 ( 2.4)	2 ( 0.4)				
筋骨格痛	8 ( 1.8)		6 ( 1.3)					
筋力低下	7 ( 1.6)		7 ( 1.5)	3 ( 0.7)	1 ( 3.3)			
筋痙縮	3 ( 0.7)		10 ( 2.2)					
頸部痛	2 ( 0.5)	1 ( 0.2)	4 ( 0.9)					
関節炎	2 ( 0.5)		3 ( 0.7)				1 ( 2.9)	
関節腫脹	1 ( 0.2)		3 ( 0.7)					
筋緊張	1 ( 0.2)		2 ( 0.4)					
顎痛			2 ( 0.4)					
筋骨格系胸痛	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)					
側腹部痛			2 ( 0.4)					
ミオパチー			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
開口障害	1 ( 0.2)							
関節滲出液			1 ( 0.2)					

\*1 : MedDRA v21.0 \*2 : CTCAE v4.0 に基づく評価

## Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

国際共同第Ⅲ相試験 (アテゾリズマブとの併用) における副作用発現状況一覧⑦

症例数 (%)

副作用*1	全症例				日本人			
	アブラキサン/ プラセボ群		アブラキサン/ アテゾリズマブ群		アブラキサン/ プラセボ群		アブラキサン/ アテゾリズマブ群	
	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上
筋骨格硬直	1 ( 0.2)							
筋骨格不快感	1 ( 0.2)							
筋攣縮			1 ( 0.2)					
高クレアチン血症	1 ( 0.2)							
脊椎痛			1 ( 0.2)					
腱炎			1 ( 0.2)				1 ( 2.9)	
腱障害	1 ( 0.2)							
腱痛	1 ( 0.2)							
<b>代謝および栄養障害</b>								
食欲減退	58 ( 13.2)	2 ( 0.5)	70 ( 15.5)	2 ( 0.4)	8 ( 26.7)	1 ( 3.3)	7 ( 20.6)	
低マグネシウム血症	4 ( 0.9)		16 ( 3.5)					
低カリウム血症	5 ( 1.1)	3 ( 0.7)	10 ( 2.2)	2 ( 0.4)				
高血糖	5 ( 1.1)	1 ( 0.2)	8 ( 1.8)	1 ( 0.2)				
低カルシウム血症	2 ( 0.5)		11 ( 2.4)	1 ( 0.2)				
低ナトリウム血症	5 ( 1.1)	2 ( 0.5)	5 ( 1.1)	1 ( 0.2)				
低リン酸血症	5 ( 1.1)	1 ( 0.2)	4 ( 0.9)					
低アルブミン血症	2 ( 0.5)		3 ( 0.7)	1 ( 0.2)	1 ( 3.3)		1 ( 2.9)	
高カリウム血症	3 ( 0.7)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
高カルシウム血症	1 ( 0.2)		3 ( 0.7)					
脱水	2 ( 0.5)	1 ( 0.2)	2 ( 0.4)	1 ( 0.2)	1 ( 3.3)	1 ( 3.3)		
カルシウム欠乏	1 ( 0.2)							
高脂血症			1 ( 0.2)				1 ( 2.9)	
食欲亢進	1 ( 0.2)							
鉄欠乏	1 ( 0.2)							
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>								
咳嗽	20 ( 4.6)		35 ( 7.7)		2 ( 6.7)		2 ( 5.9)	
呼吸困難	21 ( 4.8)	1 ( 0.2)	33 ( 7.3)	4 ( 0.9)			1 ( 2.9)	1 ( 2.9)
鼻出血	22 ( 5.0)		17 ( 3.8)		1 ( 3.3)		1 ( 2.9)	
肺臓炎			12 ( 2.7)	1 ( 0.2)			1 ( 2.9)	
労作性呼吸困難	6 ( 1.4)		3 ( 0.7)		1 ( 3.3)			
鼻漏	5 ( 1.1)		3 ( 0.7)					
口腔咽頭痛	1 ( 0.2)		6 ( 1.3)				1 ( 2.9)	
胸水	4 ( 0.9)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)		1 ( 3.3)			
鼻閉	2 ( 0.5)		3 ( 0.7)					
低酸素症	1 ( 0.2)		3 ( 0.7)					
発声障害	2 ( 0.5)		2 ( 0.4)					
湿性咳嗽	1 ( 0.2)		2 ( 0.4)					
鼻乾燥	2 ( 0.5)		1 ( 0.2)					
アレルギー性鼻炎	2 ( 0.5)							
胸膜痛			2 ( 0.4)					
鼻部不快感			2 ( 0.4)					
副鼻腔痛	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)					
あくび	1 ( 0.2)							
アレルギー性咳嗽			1 ( 0.2)					
咽喉刺激感	1 ( 0.2)							
咽頭の炎症			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
下気道うっ血			1 ( 0.2)					
気管支痙攣			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
気道うっ血	1 ( 0.2)							
胸水症	1 ( 0.2)							
胸膜炎	1 ( 0.2)							
口腔咽頭不快感			1 ( 0.2)					
喉頭の炎症	1 ( 0.2)							
喉頭浮腫			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
上気道咳症候群	1 ( 0.2)							

\*1: MedDRA v21.0 \*2: CTCAE v4.0 に基づく評価

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 国際共同第Ⅲ相試験（アテゾリズマブとの併用）における副作用発現状況一覧⑧

症例数 (%)

副作用*1	全症例				日本人			
	アブラキサン/ プラセボ群		アブラキサン/ アテゾリズマブ群		アブラキサン/ プラセボ群		アブラキサン/ アテゾリズマブ群	
	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上
上気道性喘鳴			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
息詰まり感	1 ( 0.2)				1 ( 3.3)			
肺うっ血			1 ( 0.2)					
肺腫瘍			1 ( 0.2)					
胸痛	1 ( 0.2)							
鼻の炎症			1 ( 0.2)					
副鼻腔うっ血	1 ( 0.2)							
副鼻腔不快感	1 ( 0.2)							
副鼻腔分泌過多			1 ( 0.2)					
無気肺	1 ( 0.2)							
喀血	1 ( 0.2)							
喘鳴	1 ( 0.2)							
<b>感染症および寄生虫症</b>								
尿路感染	7 ( 1.6)		15 ( 3.3)	1 ( 0.2)	1 ( 3.3)		2 ( 5.9)	
上咽頭炎	7 ( 1.6)		4 ( 0.9)		1 ( 3.3)		1 ( 2.9)	
爪囲炎	4 ( 0.9)		7 ( 1.5)				7 ( 20.6)	
肺炎	2 ( 0.5)	2 ( 0.5)	9 ( 2.0)	5 ( 1.1)			1 ( 2.9)	
結膜炎	5 ( 1.1)		5 ( 1.1)		1 ( 3.3)			
蜂巣炎	4 ( 0.9)	1 ( 0.2)	6 ( 1.3)	3 ( 0.7)	2 ( 6.7)			
爪感染	4 ( 0.9)	1 ( 0.2)	5 ( 1.1)					
鼻炎	5 ( 1.1)		3 ( 0.7)					
口腔ヘルペス	5 ( 1.1)		2 ( 0.4)		1 ( 3.3)			
上気道感染	4 ( 0.9)		3 ( 0.7)					
帯状疱疹	3 ( 0.7)		4 ( 0.9)	1 ( 0.2)			1 ( 2.9)	
口腔カンジダ症	1 ( 0.2)		5 ( 1.1)					
毛包炎	6 ( 1.4)							
副鼻腔炎	1 ( 0.2)		4 ( 0.9)					
膀胱炎	2 ( 0.5)		3 ( 0.7)					
皮膚感染	2 ( 0.5)		2 ( 0.4)				1 ( 2.9)	
カンジダ感染	1 ( 0.2)		2 ( 0.4)					
医療機器関連感染	1 ( 0.2)		2 ( 0.4)	1 ( 0.2)				
下気道感染			3 ( 0.7)					
歯肉炎	1 ( 0.2)		2 ( 0.4)					
インフルエンザ	2 ( 0.5)	1 ( 0.2)						
咽頭炎	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)				1 ( 2.9)	
感染	2 ( 0.5)	1 ( 0.2)						
眼感染			2 ( 0.4)				1 ( 2.9)	
気管支炎			2 ( 0.4)				1 ( 2.9)	
喉頭炎	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)					
丹毒	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
爪真菌症	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)					
膿疱性皮疹			2 ( 0.4)					
敗血症性ショック	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
カテーテル 留置部位感染			1 ( 0.2)					
クロストリジウム・ ディフィシル大腸炎	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)						
ヘルペスウイルス 感染			1 ( 0.2)					
外陰部腔カンジダ症			1 ( 0.2)					
顎膿瘍			1 ( 0.2)					
感染性皮膚炎	1 ( 0.2)							
気道感染			1 ( 0.2)					
急性腎盂腎炎			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
急性中耳炎	1 ( 0.2)							

\*1 : MedDRA v21.0 \*2 : CTCAE v4.0 に基づく評価

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 国際共同第Ⅲ相試験(アテゾリズマブとの併用)における副作用発現状況一覧⑨

症例数(%)

副作用*1	全症例				日本人			
	アブラキサン/ プラセボ群		アブラキサン/ アテゾリズマブ群		アブラキサン/ プラセボ群		アブラキサン/ アテゾリズマブ群	
	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上
限局性感染			1 ( 0.2)					
口腔感染			1 ( 0.2)					
口腔真菌感染			1 ( 0.2)					
口唇感染			1 ( 0.2)					
好中球減少性敗血症			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
細菌性下気道感染			1 ( 0.2)					
細菌性喉頭炎	1 ( 0.2)							
歯膿瘍			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
真菌感染	1 ( 0.2)							
軟部組織感染			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
乳腺炎			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
粘膜感染			1 ( 0.2)					
敗血症	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)						
肺感染			1 ( 0.2)					
白癬感染	1 ( 0.2)				1 ( 3.3)			
麦粒腫	1 ( 0.2)							
鼻ヘルペス	1 ( 0.2)							
脛感染			1 ( 0.2)					
<b>眼障害</b>								
流涙増加	26 ( 5.9)		15 ( 3.3)	1 ( 0.2)	1 ( 3.3)		1 ( 2.9)	
眼乾燥	13 ( 3.0)		20 ( 4.4)		1 ( 3.3)		1 ( 2.9)	
霧視	5 ( 1.1)		7 ( 1.5)					
眼瞼浮腫	4 ( 0.9)		6 ( 1.3)		2 ( 6.7)		1 ( 2.9)	
視力障害	5 ( 1.1)		1 ( 0.2)					
眼痛	1 ( 0.2)		3 ( 0.7)	1 ( 0.2)				
眼瞼紅斑	1 ( 0.2)		2 ( 0.4)					
眼窩周囲浮腫	2 ( 0.5)		1 ( 0.2)					
眼脂			2 ( 0.4)					
眼充血	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)					
眼部腫脹			2 ( 0.4)					
眼瞼炎	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)					
光視症			2 ( 0.4)				1 ( 2.9)	
視力低下	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)					
白内障	2 ( 0.5)	1 ( 0.2)						
羞明			2 ( 0.4)					
アレルギー性結膜炎	1 ( 0.2)							
角膜炎			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
眼そう痒症			1 ( 0.2)					
眼の障害	1 ( 0.2)							
眼球乾燥症			1 ( 0.2)					
眼球浮腫	1 ( 0.2)							
眼刺激	1 ( 0.2)							
眼部不快感			1 ( 0.2)					
眼瞼そう痒症	1 ( 0.2)							
眼瞼痙攣			1 ( 0.2)					
強膜炎	1 ( 0.2)							
視神経症			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
硝子体浮遊物	1 ( 0.2)							
<b>内分泌障害</b>								
甲状腺機能低下症	12 ( 2.7)		57 ( 12.6)				4 ( 11.8)	
甲状腺機能亢進症	5 ( 1.1)		17 ( 3.8)	1 ( 0.2)			2 ( 5.9)	
甲状腺炎			3 ( 0.7)				1 ( 2.9)	
自己免疫性甲状腺炎			3 ( 0.7)					
抗利尿ホルモン 不適分泌	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)	1 ( 0.2)			1 ( 2.9)	1 ( 2.9)

\*1: MedDRA v21.0 \*2: CTCAE v4.0 に基づく評価

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 国際共同第Ⅲ相試験（アテゾリズマブとの併用）における副作用発現状況一覧⑩

症例数 (%)

副作用*1	全症例				日本人			
	アブラキサン/ プラセボ群		アブラキサン/ アテゾリズマブ群		アブラキサン/ プラセボ群		アブラキサン/ アテゾリズマブ群	
	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上
副腎機能不全			2 ( 0.4)					
アジソン病			1 ( 0.2)					
急性副腎皮質機能不全			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
甲状腺腫			1 ( 0.2)					
副甲状腺機能低下症			1 ( 0.2)				1 ( 2.9)	
<b>血管障害</b>								
ほてり	17 ( 3.9)		15 ( 3.3)	1 ( 0.2)	1 ( 3.3)		1 ( 2.9)	
高血圧	7 ( 1.6)	2 ( 0.5)	7 ( 1.5)		2 ( 6.7)			
リンパ浮腫	5 ( 1.1)		4 ( 0.9)		1 ( 3.3)		1 ( 2.9)	
低血圧	2 ( 0.5)	1 ( 0.2)	4 ( 0.9)					
潮紅	2 ( 0.5)		3 ( 0.7)					
血腫	1 ( 0.2)		2 ( 0.4)					
塞栓症	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
深部静脈血栓症			2 ( 0.4)					
血管炎	1 ( 0.2)							
鎖骨下静脈血栓症	1 ( 0.2)							
四肢壊死			1 ( 0.2)					
出血	1 ( 0.2)							
循環虚脱			1 ( 0.2)					
表在性血栓性静脈炎			1 ( 0.2)					
不安定血圧	1 ( 0.2)							
末梢血管塞栓症	1 ( 0.2)							
末梢血管障害	1 ( 0.2)							
末梢静脈疾患			1 ( 0.2)					
<b>精神障害</b>								
不眠症	12 ( 2.7)	1 ( 0.2)	14 ( 3.1)				2 ( 5.9)	
うつ病	2 ( 0.5)		1 ( 0.2)					
睡眠障害	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)					
落ち着きのなさ	2 ( 0.5)							
気分変化	1 ( 0.2)							
人格変化			1 ( 0.2)					
精神疲労			1 ( 0.2)					
抑うつ気分	1 ( 0.2)							
<b>心臓障害</b>								
動悸	5 ( 1.1)		4 ( 0.9)					
頻脈	2 ( 0.5)		4 ( 0.9)					
洞性頻脈	1 ( 0.2)		3 ( 0.7)					
狭心症	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)					
うっ血性心不全	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)						
期外収縮			1 ( 0.2)					
上室性期外収縮			1 ( 0.2)					
上室性頻脈	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)						
心筋症			1 ( 0.2)					
心筋線維症			1 ( 0.2)					
心血管障害	1 ( 0.2)							
心血管不全			1 ( 0.2)					
心室性頻脈			1 ( 0.2)					
心臓弁閉鎖不全	1 ( 0.2)							
心不全	1 ( 0.2)							
心膜炎			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
代謝性心筋症	1 ( 0.2)							
不整脈			1 ( 0.2)					

\*1 : MedDRA v21.0 \*2 : CTCAE v4.0 に基づく評価

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 国際共同第Ⅲ相試験(アテゾリズマブとの併用)における副作用発現状況一覧①

症例数(%)

副作用*1	全症例				日本人			
	アブラキサン/ プラセボ群		アブラキサン/ アテゾリズマブ群		アブラキサン/ プラセボ群		アブラキサン/ アテゾリズマブ群	
	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上
<b>腎および尿路障害</b>								
排尿困難	4 ( 0.9)		1 ( 0.2)					
頻尿	1 ( 0.2)		3 ( 0.7)		1 ( 3.3)			
血尿	1 ( 0.2)		2 ( 0.4)					
蛋白尿	2 ( 0.5)				1 ( 3.3)			
尿意切迫			2 ( 0.4)					
自己免疫性腎炎			1 ( 0.2)					
腎機能障害			1 ( 0.2)					
腎不全			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
多尿	1 ( 0.2)							
尿失禁	1 ( 0.2)							
尿道痛			1 ( 0.2)					
尿路痛			1 ( 0.2)					
白血球尿			1 ( 0.2)					
膀胱障害	1 ( 0.2)							
膀胱痛			1 ( 0.2)					
<b>生殖系および乳房障害</b>								
乳房痛	2 ( 0.5)		5 ( 1.1)					
外陰腔乾燥	2 ( 0.5)		1 ( 0.2)					
無月経	1 ( 0.2)		2 ( 0.4)					
外陰腔そう痒症	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)					
外陰腔の炎症	1 ( 0.2)							
骨盤痛	1 ( 0.2)							
人工的閉経	1 ( 0.2)							
性器水疱	1 ( 0.2)							
早発閉経			1 ( 0.2)					
不規則月経			1 ( 0.2)					
膣出血			1 ( 0.2)					
膣分泌物	1 ( 0.2)							
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>								
注入に伴う反応	5 ( 1.1)		5 ( 1.1)					
挫傷	1 ( 0.2)		3 ( 0.7)					
外傷性血腫	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)				1 ( 2.9)	
創部分泌			1 ( 0.2)					
転倒			1 ( 0.2)					
熱傷			1 ( 0.2)					
<b>肝胆道系障害</b>								
肝毒性	3 ( 0.7)		2 ( 0.4)	1 ( 0.2)				
肝炎	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	2 ( 0.4)	1 ( 0.2)			1 ( 2.9)	
自己免疫性肝炎			3 ( 0.7)	3 ( 0.7)				
肝障害	1 ( 0.2)							
肝不全	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)						
急性胆嚢炎			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
胆道ジスキネジア	1 ( 0.2)							
胆嚢胆管炎	1 ( 0.2)				1 ( 3.3)			
中毒性肝炎			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
免疫性肝炎			1 ( 0.2)				1 ( 2.9)	
<b>耳および迷路障害</b>								
回転性めまい	2 ( 0.5)		5 ( 1.1)					
耳鳴	3 ( 0.7)		1 ( 0.2)					
耳痛	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)					
聴力低下			2 ( 0.4)					
耳管機能障害			1 ( 0.2)					
両耳難聴			1 ( 0.2)					

\*1: MedDRA v21.0 \*2: CTCAE v4.0に基づく評価

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 国際共同第Ⅲ相試験（アテゾリズマブとの併用）における副作用発現状況一覧⑫

症例数 (%)

副作用*1	全症例				日本人			
	アブラキサン/ プラセボ群		アブラキサン/ アテゾリズマブ群		アブラキサン/ プラセボ群		アブラキサン/ アテゾリズマブ群	
	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上
<b>免疫系障害</b>								
過敏症	3 ( 0.7)		2 ( 0.4)					
アナフィラキシー 反応			1 ( 0.2)					
ヨウ素アレルギー			1 ( 0.2)					
全身免疫活性化			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
<b>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）</b>								
悪性腹水			1 ( 0.2)	1 ( 0.2)				
癌性リンパ管症			1 ( 0.2)					
甲状腺腺腫			1 ( 0.2)					
腫瘍疼痛	1 ( 0.2)							
<b>社会環境</b>								
閉経	1 ( 0.2)				1 ( 3.3)			
<b>製品の問題</b>								
患者と医療機器間 の不適合			1 ( 0.2)					

\*1 : MedDRA v21.0 \*2 : CTCAE v4.0 に基づく評価

社内集計

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用発現頻度一覧表等  
(つづき)

②国際共同第Ⅲ相試験(E法における用法及び用量の一部変更承認時:ペムブロリズマブ併用投与)<sup>9,10)</sup>

副作用の発現率は、ペムブロリズマブ/化学療法併用群 96.3% (574/596例)、プラセボ/化学療法併用群 95.0% (267/281例)であり、主な副作用(いずれかの群で発現率が30%以上であった副作用)は貧血(ペムブロリズマブ/化学療法併用群 48.8% (291/596例)、プラセボ/化学療法併用群 45.9% (129/281例))、好中球減少症(各 40.4% (241/596例)、38.1% (107/281例))、悪心(各 38.4% (229/596例)、40.9% (115/281例))、脱毛症(各 33.1% (197/596例)、33.5% (94/281例))であった。ペムブロリズマブ/化学療法併用群のうち、アブラキサンとペムブロリズマブの併用例における副作用は以下のとおりであった。

### 国際共同第Ⅲ相試験(アブラキサンとペムブロリズマブの併用例)における副作用発現状況一覧①

症例数 (%)

副作用*1	全症例		日本人	
	全体	Grade 3*2以上	全体	Grade 3*2以上
安全性評価対象例数	172	172	5	5
副作用発現	164 (95.3)	83 (48.3)	5 (100.0)	2 (40.0)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>79 (45.9)</b>	<b>34 (19.8)</b>	<b>2 (40.0)</b>	<b>0 (0.0)</b>
貧血	53 (30.8)	11 (6.4)	2 (40.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	15 (8.7)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球減少症	6 (3.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	50 (29.1)	24 (14.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
好中球増加症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>心臓障害</b>	<b>3 (1.7)</b>	<b>2 (1.2)</b>	<b>0 (0.0)</b>	<b>0 (0.0)</b>
心不全	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
左室機能不全	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性徐脈	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>耳および迷路障害</b>	<b>2 (1.2)</b>	<b>0 (0.0)</b>	<b>0 (0.0)</b>	<b>0 (0.0)</b>
回転性めまい	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>内分泌障害</b>	<b>40 (23.3)</b>	<b>0 (0.0)</b>	<b>2 (40.0)</b>	<b>0 (0.0)</b>
副腎機能不全	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症	8 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	30 (17.4)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
甲状腺炎	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>眼障害</b>	<b>15 (8.7)</b>	<b>0 (0.0)</b>	<b>0 (0.0)</b>	<b>0 (0.0)</b>
眼瞼炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜充血	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
囊胞様黄斑浮腫	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ドライアイ	5 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涙増加	5 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>胃腸障害</b>	<b>102 (59.3)</b>	<b>12 (7.0)</b>	<b>4 (80.0)</b>	<b>0 (0.0)</b>
腹部不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
上腹部痛	6 (3.5)	1 (0.6)	1 (20.0)	0 (0.0)
肛門出血	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸炎	4 (2.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	11 (6.4)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
下痢	46 (26.7)	4 (2.3)	3 (60.0)	0 (0.0)
口内乾燥	8 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	4 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟便	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓腸	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

\*1: MedDRA v22.1 \*2: CTCAE v4.03に基づく評価

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 国際共同第Ⅲ相試験(アブラキサンとペムブロリズマブの併用例)における 副作用発現状況一覧②

症例数(%)

副作用*1	全症例		日本人	
	全体	Grade 3*2以上	全体	Grade 3*2以上
歯肉出血	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
歯の知覚過敏	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
胃酸過多	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
口の感覚鈍麻	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
口唇乾燥	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
口唇痛	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
悪心	53 ( 30.8)	3 ( 1.7)	2 ( 40.0)	0 ( 0.0)
食道刺激症状	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
口腔内不快感	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	1 ( 20.0)	0 ( 0.0)
口腔知覚不全	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
口腔粘膜水疱形成	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
口腔内痛	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
腭炎	1 ( 0.6)	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
口の錯感覚	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
歯周病	2 ( 1.2)	0 ( 0.0)	1 ( 20.0)	0 ( 0.0)
口内炎	10 ( 5.8)	2 ( 1.2)	1 ( 20.0)	0 ( 0.0)
脆弱歯	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
嘔吐	29 ( 16.9)	3 ( 1.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>91 ( 52.9)</b>	<b>12 ( 7.0)</b>	<b>4 ( 80.0)</b>	<b>0 ( 0.0)</b>
無力症	31 ( 18.0)	3 ( 1.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
胸痛	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
悪寒	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
溢出	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
疲労	41 ( 23.8)	6 ( 3.5)	1 ( 20.0)	0 ( 0.0)
冷感	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
インフルエンザ様疾患	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
倦怠感	4 ( 2.3)	0 ( 0.0)	3 ( 60.0)	0 ( 0.0)
粘膜の炎症	14 ( 8.1)	2 ( 1.2)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
浮腫	2 ( 1.2)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
末梢性浮腫	8 ( 4.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
疼痛	2 ( 1.2)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
末梢腫脹	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
発熱	10 ( 5.8)	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>3 ( 1.7)</b>	<b>1 ( 0.6)</b>	<b>0 ( 0.0)</b>	<b>0 ( 0.0)</b>
自己免疫性肝炎	1 ( 0.6)	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
肝毒性	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
肝圧痛	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>27 ( 15.7)</b>	<b>5 ( 2.9)</b>	<b>2 ( 40.0)</b>	<b>0 ( 0.0)</b>
結膜炎	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
膀胱炎	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
毛包炎	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
歯肉炎	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
ウイルス性肝炎	1 ( 0.6)	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
単純ヘルペス	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
带状疱疹	1 ( 0.6)	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
インフルエンザ	2 ( 1.2)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
喉頭炎	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
口唇感染	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
下気道感染	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
爪真菌症	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
口腔カンジダ症	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
口腔真菌感染	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
口腔ヘルペス	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
骨髄炎	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
爪囲炎	2 ( 1.2)	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
耳下腺炎	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
咽頭炎	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	1 ( 20.0)	0 ( 0.0)
肺炎	1 ( 0.6)	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
レンサ球菌性肺炎	1 ( 0.6)	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

\*1 : MedDRA v22.1 \*2 : CTCAE v4.03に基づく評価

## VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

### 国際共同第Ⅲ相試験 (アブラキサシとペムブロリズマブの併用例) における 副作用発現状況一覧③

症例数 (%)

副作用*1	全症例		日本人	
	全体	Grade 3**2以上	全体	Grade 3**2以上
膿疱性皮疹	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
ウイルス性気道感染	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
敗血症	1 ( 0.6)	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
皮膚感染	2 ( 1.2)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
上気道感染	2 ( 1.2)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
尿道炎	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	1 ( 20.0)	0 ( 0.0)
尿路感染	5 ( 2.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>3 ( 1.7)</b>	<b>1 ( 0.6)</b>	<b>0 ( 0.0)</b>	<b>0 ( 0.0)</b>
挫傷	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
靭帯捻挫	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
四肢損傷	1 ( 0.6)	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
<b>臨床検査</b>	<b>58 ( 33.7)</b>	<b>23 ( 13.4)</b>	<b>5 ( 100.0)</b>	<b>1 ( 20.0)</b>
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 ( 12.2)	6 ( 3.5)	1 ( 20.0)	0 ( 0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20 ( 11.6)	5 ( 2.9)	1 ( 20.0)	0 ( 0.0)
抱合ビリルビン増加	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
血中アルブミン減少	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 ( 5.2)	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
血中ビリルビン増加	3 ( 1.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
血中カルシウム	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
血中クレアチン増加	1 ( 0.6)	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
血中クレアチニン増加	2 ( 1.2)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 ( 1.7)	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
血中尿酸増加	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 ( 1.7)	2 ( 1.2)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
ヘマトクリット減少	3 ( 1.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
ヘモグロビン	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
ヘモグロビン減少	3 ( 1.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
リンパ球数減少	5 ( 2.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
単球百分率増加	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
好中球数減少	18 ( 10.5)	10 ( 5.8)	3 ( 60.0)	1 ( 20.0)
脛酵素増加	1 ( 0.6)	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
血小板数減少	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
血小板数増加	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
赤血球数減少	3 ( 1.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
赤血球分布幅減少	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
トロポニンI増加	1 ( 0.6)	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
体重減少	5 ( 2.9)	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
白血球数減少	13 ( 7.6)	2 ( 1.2)	5 ( 100.0)	1 ( 20.0)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>40 ( 23.3)</b>	<b>5 ( 2.9)</b>	<b>2 ( 40.0)</b>	<b>0 ( 0.0)</b>
食欲減退	32 ( 18.6)	2 ( 1.2)	2 ( 40.0)	0 ( 0.0)
高クロール血症	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
高コレステロール血症	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
高血糖	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
高カリウム血症	1 ( 0.6)	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
低アルブミン血症	3 ( 1.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
低カリウム血症	4 ( 2.3)	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
低ナトリウム血症	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
低リン酸血症	1 ( 0.6)	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
低蛋白血症	2 ( 1.2)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>48 ( 27.9)</b>	<b>5 ( 2.9)</b>	<b>2 ( 40.0)</b>	<b>0 ( 0.0)</b>
関節痛	13 ( 7.6)	1 ( 0.6)	2 ( 40.0)	0 ( 0.0)
関節炎	3 ( 1.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
骨痛	5 ( 2.9)	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
肋軟骨炎	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

\*1 : MedDRA v22.1 \*2 : CTCAE v4.03に基づく評価

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 国際共同第Ⅲ相試験(アブラキサンとペムブロリズマブの併用例)における 副作用発現状況一覧④

症例数(%)

副作用*1	全症例		日本人	
	全体	Grade 3*2以上	全体	Grade 3*2以上
関節腫脹	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	19 (11.0)	1 (0.6)	1 (20.0)	0 (0.0)
四肢痛	8 (4.7)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨膜炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発性関節炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>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)</b>	<b>1 (0.6)</b>	<b>0 (0.0)</b>	<b>0 (0.0)</b>	<b>0 (0.0)</b>
癌疼痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>神経系障害</b>	<b>70 (40.7)</b>	<b>7 (4.1)</b>	<b>5 (100.0)</b>	<b>1 (20.0)</b>
無感覚	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚不全	12 (7.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)
頭痛	8 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗜眠	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
記憶障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊髄症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	22 (12.8)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経毒性	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	8 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	19 (11.0)	4 (2.3)	5 (100.0)	1 (20.0)
多発ニューロパチー	6 (3.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神寸前の状態	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚障害	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>精神障害</b>	<b>5 (2.9)</b>	<b>0 (0.0)</b>	<b>1 (20.0)</b>	<b>0 (0.0)</b>
不安	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻覚	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>5 (2.9)</b>	<b>1 (0.6)</b>	<b>0 (0.0)</b>	<b>0 (0.0)</b>
着色尿	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎炎	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎不全	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>4 (2.3)</b>	<b>1 (0.6)</b>	<b>0 (0.0)</b>	<b>0 (0.0)</b>
乳房痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不規則月経	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰腔乾燥	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>25 (14.5)</b>	<b>4 (2.3)</b>	<b>0 (0.0)</b>	<b>0 (0.0)</b>
咳嗽	4 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	5 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	7 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺臓炎	6 (3.5)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺高血圧症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道咳症候群	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>110 (64.0)</b>	<b>7 (4.1)</b>	<b>4 (80.0)</b>	<b>1 (20.0)</b>
ざ瘡	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	89 (51.7)	4 (2.3)	4 (80.0)	0 (0.0)
水疱	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)

\*1: MedDRA v22.1 \*2: CTCAE v4.03に基づく評価

## VIII. 安全性 (使用上の注意等)に関する項目

### 国際共同第Ⅲ相試験 (アブラキサンとペムブロリズマブの併用例) における 副作用発現状況一覧⑤

症例数 (%)

副作用*1	全症例		日本人	
	全体	Grade 3*2以上	全体	Grade 3*2以上
アレルギー性皮膚炎	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
皮膚筋炎	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
皮膚乾燥	4 ( 2.3)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
異汗性湿疹	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
湿疹	4 ( 2.3)	1 ( 0.6)	2 ( 40.0)	1 ( 20.0)
紅斑	2 ( 1.2)	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
手皮膚炎	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
苔癬様角化症	1 ( 0.6)	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
爪変色	3 ( 1.7)	0 ( 0.0)	1 ( 20.0)	0 ( 0.0)
爪の障害	7 ( 4.1)	0 ( 0.0)	1 ( 20.0)	0 ( 0.0)
爪毒性	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
寝汗	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
爪痛	2 ( 1.2)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
爪甲剥離症	2 ( 1.2)	0 ( 0.0)	1 ( 20.0)	0 ( 0.0)
爪軟化症	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
皮膚疼痛	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
口囲皮膚炎	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
そう痒症	22 ( 12.8)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
発疹	29 ( 16.9)	3 ( 1.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
斑状丘疹状皮疹	2 ( 1.2)	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
丘疹性皮疹	2 ( 1.2)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
そう痒性皮疹	3 ( 1.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
皮膚萎縮	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
皮膚変色	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
皮膚剥脱	2 ( 1.2)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
皮膚色素過剰	3 ( 1.7)	0 ( 0.0)	1 ( 20.0)	0 ( 0.0)
蕁麻疹	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
<b>血管障害</b>	<b>10 ( 5.8)</b>	<b>2 ( 1.2)</b>	<b>1 ( 20.0)</b>	<b>0 ( 0.0)</b>
潮紅	2 ( 1.2)	0 ( 0.0)	1 ( 20.0)	0 ( 0.0)
ほてり	2 ( 1.2)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
高血圧	2 ( 1.2)	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
低血圧	3 ( 1.7)	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
静脈炎	1 ( 0.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

\*1 : MedDRA v22.1 \*2 : CTCAE v4.03に基づく評価

社内集計

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用発現頻度一覧表等  
(つづき)

③海外第Ⅲ相試験(承認時)<sup>5,6)</sup>

転移性乳癌を対象とした海外第Ⅲ相試験：CA012-0 試験のアブラキサン群 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\*<sup>1</sup>(71.2%)、疲労(38.9%)、関節痛(31.9%)等であった。また、血液学的検査の変動は、貧血\*<sup>2</sup>(46.5%)、血小板減少(11.9%)であった。

\*1 末梢神経障害：神経障害－知覚性      \*2 貧血：ヘモグロビン

海外第Ⅲ相試験における副作用(転移性乳癌)① 症例数 (%)

副作用* <sup>1</sup>		アブラキサン群		他のパクリタキセル製剤群	
		全体	Grade 3 以上	全体	Grade 3 以上
安全性評価対象例数		229		225	
副作用発現		226 (98.7)	119 (52.0)	224 (99.6)	129 (57.3)
アレルギー/免疫	アレルギー性鼻炎	1 ( 0.4)	0 ( 0)	0 ( 0)	0 ( 0)
	アレルギー反応/ 過敏症	1 ( 0.4)	0 ( 0)	4 ( 1.8)	3 ( 1.3)
	その他	3 ( 1.3)	1 ( 0.4)	2 ( 0.9)	0 ( 0)
聴覚器/聴力	内耳/聴力	1 ( 0.4)	0 ( 0)	0 ( 0)	0 ( 0)
血液/骨髄* <sup>2</sup>	好中球	181 (80.1)	77 (34.1)	183 (82.4)	118 (53.2)
	白血球	162 (71.7)	15 ( 6.6)	176 (79.3)	25 (11.3)
	ヘモグロビン	105 (46.5)	3 ( 1.3)	96 (43.2)	1 ( 0.5)
	血小板	27 (11.9)	1 ( 0.4)	33 (14.9)	2 ( 0.9)
	リンパ球減少	103 (45.6)	10 ( 4.4)	119 (53.6)	12 ( 5.4)
	その他	1 ( 0.4)	0 ( 0)	3 ( 1.4)	0 ( 0)
心血管系 (不整脈)	伝導異常/ 房室ブロック	2 ( 0.9)	0 ( 0)	1 ( 0.4)	0 ( 0)
	その他	7 ( 3.1)	0 ( 0)	3 ( 1.3)	1 ( 0.4)
	浮腫	15 ( 6.6)	0 ( 0)	11 ( 4.9)	0 ( 0)
心血管系 (一般)	高血圧	11 ( 4.8)	3 ( 1.3)	5 ( 2.2)	2 ( 0.9)
	低血圧	3 ( 1.3)	0 ( 0)	1 ( 0.4)	0 ( 0)
	心臓－虚血/梗塞	2 ( 0.9)	0 ( 0)	5 ( 2.2)	0 ( 0)
	左室機能	1 ( 0.4)	0 ( 0)	0 ( 0)	0 ( 0)
	その他	2 ( 0.9)	0 ( 0)	1 ( 0.4)	0 ( 0)
全身症状	疲労	89 (38.9)	14 ( 6.1)	73 (32.4)	4 ( 1.8)
	発熱	26 (11.4)	2 ( 0.9)	17 ( 7.6)	1 ( 0.4)
	体重減少	4 ( 1.7)	0 ( 0)	7 ( 3.1)	0 ( 0)
	戦慄、悪寒	3 ( 1.3)	0 ( 0)	3 ( 1.3)	0 ( 0)
	発汗	1 ( 0.4)	0 ( 0)	1 ( 0.4)	0 ( 0)
	体重増加	1 ( 0.4)	0 ( 0)	0 ( 0)	0 ( 0)
	その他	1 ( 0.4)	0 ( 0)	1 ( 0.4)	0 ( 0)
皮膚科/皮膚	脱毛	207 (90.4)	0 ( 0)	211 (93.8)	0 ( 0)
	発疹/落屑	18 ( 7.9)	0 ( 0)	13 ( 5.8)	0 ( 0)
	そう痒症	11 ( 4.8)	0 ( 0)	6 ( 2.7)	0 ( 0)
	顔面の発作性潮紅 (Flushing)	6 ( 2.6)	0 ( 0)	30 (13.3)	0 ( 0)
	皮膚乾燥	3 ( 1.3)	0 ( 0)	2 ( 0.9)	0 ( 0)
	爪の変化	3 ( 1.3)	0 ( 0)	0 ( 0)	0 ( 0)
	光過敏症	2 ( 0.9)	0 ( 0)	0 ( 0)	0 ( 0)
	蕁麻疹	2 ( 0.9)	0 ( 0)	1 ( 0.4)	0 ( 0)
	色素異常	1 ( 0.4)	0 ( 0)	0 ( 0)	0 ( 0)
	注射部位の反応	1 ( 0.4)	0 ( 0)	2 ( 0.9)	0 ( 0)
	手足皮膚反応	1 ( 0.4)	0 ( 0)	1 ( 0.4)	0 ( 0)
	その他	1 ( 0.4)	0 ( 0)	3 ( 1.3)	0 ( 0)
	内分泌	顔面の発作性潮紅 (Hot flushes)	2 ( 0.9)	0 ( 0)	1 ( 0.4)
その他		1 ( 0.4)	0 ( 0)	0 ( 0)	0 ( 0)

\*1：NCI-CTC v2.0に基づく評価

\*2：アブラキサン(n=226)、他のパクリタキセル製剤(n=222)で集計

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用発現頻度一覧表等  
(つづき)

海外第Ⅲ相試験における副作用(転移性乳癌)② 症例数(%)

副作用*1		アブラキサン群		他のパクリタキセル製剤群	
		全体	Grade 3 以上	全体	Grade 3 以上
消化管系	悪心	67(29.3)	6( 2.6)	46(20.4)	1( 0.4)
	下痢	57(24.9)	1( 0.4)	29(12.9)	2( 0.9)
	嘔吐	37(16.2)	5( 2.2)	19( 8.4)	2( 0.9)
	口内炎/咽頭炎	34(14.8)	4( 1.7)	28(12.4)	1( 0.4)
	便秘	15( 6.6)	0( 0)	8( 3.6)	0( 0)
	食欲不振	14( 6.1)	2( 0.9)	13( 5.8)	0( 0)
	粘膜炎	14( 6.1)	1( 0.4)	12( 5.3)	0( 0)
	味覚障害(味覚異常)	6( 2.6)	0( 0)	3( 1.3)	0( 0)
	消化不良	5( 2.2)	0( 0)	3( 1.3)	0( 0)
	口内乾燥	2( 0.9)	0( 0)	1( 0.4)	0( 0)
	脱水	2( 0.9)	1( 0.4)	3( 1.3)	1( 0.4)
	嚥下困難	1( 0.4)	0( 0)	0( 0)	0( 0)
	食道炎	1( 0.4)	1( 0.4)	0( 0)	0( 0)
	その他	7( 3.1)	2( 0.9)	2( 0.9)	0( 0)
出血	鼻出血	2( 0.9)	0( 0)	1( 0.4)	0( 0)
肝臓	γ-GTP	9( 3.9)	8( 3.5)	16( 7.1)	14( 6.2)
	SGPT(ALT)	6( 2.6)	3( 1.3)	6( 2.7)	3( 1.3)
	SGOT(AST)	6( 2.6)	4( 1.7)	5( 2.2)	4( 1.8)
	アルカリホスファターゼ	3( 1.3)	2( 0.9)	5( 2.2)	3( 1.3)
	肝腫大	1( 0.4)	0( 0)	0( 0)	0( 0)
	その他	4( 1.7)	4( 1.7)	0( 0)	0( 0)
感染/発熱性 好中球減少	好中球数が不明な感染 発熱性好中球減少	35(15.3) 4( 1.7)	8( 3.5) 4( 1.7)	31(13.8) 2( 0.9)	4( 1.8) 1( 0.4)
リンパ管系	リンパ管系	2( 0.9)	0( 0)	1( 0.4)	0( 0)
代謝/検査	高血糖	1( 0.4)	0( 0)	5( 2.2)	4( 1.8)
	低カリウム血症	1( 0.4)	0( 0)	1( 0.4)	0( 0)
	高カリウム血症	1( 0.4)	1( 0.4)	0( 0)	0( 0)
	高尿酸血症	1( 0.4)	1( 0.4)	1( 0.4)	0( 0)
筋骨格系	筋脱力(神経障害によらない)	12( 5.2)	1( 0.4)	8( 3.6)	1( 0.4)
神経系障害	神経障害-知覚性	163(71.2)	24(10.5)	124(55.1)	5( 2.2)
	不眠症	10( 4.4)	1( 0.4)	5( 2.2)	0( 0)
	めまい/ふらつき	7( 3.1)	0( 0)	4( 1.8)	0( 0)
	運動失調	6( 2.6)	2( 0.9)	0( 0)	0( 0)
	意識レベル低下	3( 1.3)	1( 0.4)	0( 0)	0( 0)
	錯乱	3( 1.3)	0( 0)	0( 0)	0( 0)
	気分変動-不安、興奮	2( 0.9)	0( 0)	2( 0.9)	0( 0)
	中枢神経系脳血管虚血	1( 0.4)	1( 0.4)	0( 0)	0( 0)
	めまい(回転性)	1( 0.4)	0( 0)	0( 0)	0( 0)
	気分変動-多幸症	1( 0.4)	0( 0)	0( 0)	0( 0)
	神経障害-運動性	1( 0.4)	0( 0)	0( 0)	0( 0)
	幻覚	1( 0.4)	0( 0)	0( 0)	0( 0)
	言語障害	1( 0.4)	0( 0)	1( 0.4)	0( 0)
	振戦	1( 0.4)	0( 0)	0( 0)	0( 0)
その他	6( 2.6)	1( 0.4)	6( 2.7)	0( 0)	
眼球/視覚	眼の乾燥	4( 1.7)	0( 0)	1( 0.4)	0( 0)
	視覚-かすみ目	4( 1.7)	0( 0)	3( 1.3)	0( 0)
	その他	1( 0.4)	0( 0)	0( 0)	0( 0)
疼痛	関節痛	73(31.9)	14( 6.1)	69(30.7)	7( 3.1)
	筋痛	61(26.6)	16( 7.0)	67(29.8)	3( 1.3)
	その他の四肢痛	26(11.4)	2( 0.9)	18( 8.0)	1( 0.4)
	骨痛	14( 6.1)	0( 0)	13( 5.8)	1( 0.4)
	腹痛又は差し込み	8( 3.5)	0( 0)	6( 2.7)	1( 0.4)
	頭痛	7( 3.1)	0( 0)	11( 4.9)	1( 0.4)
	胸痛(非心臓性、 非胸膜炎)	5( 2.2)	0( 0)	2( 0.9)	1( 0.4)
	肝臓痛	3( 1.3)	0( 0)	0( 0)	0( 0)
	腫瘍痛	3( 1.3)	1( 0.4)	2( 0.9)	1( 0.4)
	耳痛	2( 0.9)	0( 0)	0( 0)	0( 0)
	神経性の疼痛	1( 0.4)	0( 0)	0( 0)	0( 0)
	その他	12( 5.2)	0( 0)	10( 4.4)	1( 0.4)

\*1: NCI-CTC v2.0に基づく評価

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用発現頻度一覧表等  
(つづき)

海外第Ⅲ相試験における副作用(転移性乳癌)③ 症例数 (%)

副作用*1		アブラキサン群		他のパクリタキセル製剤群	
		全体	Grade 3 以上	全体	Grade 3 以上
肺	呼吸困難(息切れ)	8 ( 3.5)	1 ( 0.4)	6 ( 2.7)	1 ( 0.4)
	咳	3 ( 1.3)	0 ( 0)	5 ( 2.2)	0 ( 0)
	胸水(非悪性)	1 ( 0.4)	1 ( 0.4)	0 ( 0)	0 ( 0)
	その他	1 ( 0.4)	0 ( 0)	1 ( 0.4)	0 ( 0)
腎/泌尿生殖器	失禁	2 ( 0.9)	0 ( 0)	0 ( 0)	0 ( 0)
	排尿痛	1 ( 0.4)	0 ( 0)	1 ( 0.4)	0 ( 0)
	頻尿/尿意切迫	1 ( 0.4)	0 ( 0)	1 ( 0.4)	0 ( 0)
性/生殖機能	月経不順	1 ( 0.4)	0 ( 0)	0 ( 0)	0 ( 0)
	その他	1 ( 0.4)	0 ( 0)	0 ( 0)	0 ( 0)

\*1 : NCI-CTC v2.0に基づく評価

社内集計

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用発現頻度一覧表等  
(つづき)

④国内：使用成績調査(全例調査)<sup>32)</sup>

乳癌の使用成績調査(全例調査)934例における副作用の発現率は92.8%(867/934例)であり、主な副作用は白血球減少<sup>\*1</sup>(64.8%)、末梢神経障害<sup>\*2</sup>(63.7%)、好中球減少<sup>\*3</sup>(56.2%)、貧血<sup>\*4</sup>(31.0%)、筋肉痛(14.9%)、血小板減少<sup>\*5</sup>(13.1%)、関節痛(12.7%)であった。

使用成績調査における副作用発現状況一覧① 症例数(%)

副作用 <sup>*6</sup>		全体	Grade <sup>*7</sup> 別						Grade 2 <sup>*7</sup> 以上	Grade 3 <sup>*7</sup> 以上
			0	1	2	3	4	5		
安全性評価対象例数			934							
副作用発現		867(92.8)	81	263	330	189	4		786(84.2)	523(56.0)
感染症及び 寄生虫症	結膜炎	1(0.1)		1					1(0.1)	
	膀胱炎	1(0.1)	1							
	歯肉炎	2(0.2)	1	1					1(0.1)	
	帯状疱疹	3(0.3)	2	1					1(0.1)	
	膿痂疹	1(0.1)			1				1(0.1)	1(0.1)
	肺炎	2(0.2)		1			1		2(0.2)	1(0.1)
	敗血症	2(0.2)					1	1	2(0.2)	2(0.2)
	敗血症性ショック	1(0.1)					1		1(0.1)	1(0.1)
	創傷感染	1(0.1)			1				1(0.1)	1(0.1)
	感染性腸炎	1(0.1)	1							
軟部組織感染	1(0.1)			1				1(0.1)	1(0.1)	
血液及び リンパ系障害	発熱性好中球減少症	11(1.2)				4	7		11(1.2)	11(1.2)
	貧血	1(0.1)	1							
	播種性血管内凝固	2(0.2)		2					2(0.2)	
代謝及び 栄養障害	脱水	1(0.1)				1			1(0.1)	1(0.1)
	低血糖症	1(0.1)					1		1(0.1)	1(0.1)
	代謝性アシドーシス	1(0.1)					1		1(0.1)	1(0.1)
	食欲減退	45(4.8)	22	17	6				23(2.5)	6(0.6)
精神障害	うつ病	1(0.1)					1		1(0.1)	1(0.1)
	不眠症	2(0.2)		2					2(0.2)	
神経系障害	肝性昏睡	1(0.1)					1		1(0.1)	1(0.1)
	浮動性めまい	3(0.3)	1	2					2(0.2)	
	味覚異常	15(1.6)	7	8					8(0.9)	
	頭痛	5(0.5)	4	1					1(0.1)	
	感覚鈍麻	364(39.0)	124	185	55				240(25.7)	55(5.9)
	運動障害	1(0.1)			1				1(0.1)	1(0.1)
	神経痛	6(0.6)	2	3	1				4(0.4)	1(0.1)
	錯感覚	1(0.1)	1							
	対麻痺	1(0.1)				1			1(0.1)	1(0.1)
	嗅覚錯誤	2(0.2)		2					2(0.2)	
	末梢性運動ニューロパチー	1(0.1)	1							
	末梢性感覚ニューロパチー	225(24.1)	72	110	43				153(16.4)	43(4.6)
	坐骨神経痛	2(0.2)	1		1				1(0.1)	1(0.1)
	感覚障害	1(0.1)		1					1(0.1)	
声帯麻痺	1(0.1)				1			1(0.1)	1(0.1)	
三叉神経障害	1(0.1)	1								
眼障害	眼乾燥	1(0.1)				1			1(0.1)	1(0.1)
	眼瞼紅斑	1(0.1)	1							
	眼痛	2(0.2)	2							
	涙液分泌低下	1(0.1)	1							
	霧視	2(0.2)	1		1				1(0.1)	1(0.1)
	視力低下	1(0.1)		1					1(0.1)	
	視力障害	1(0.1)	1							
	角膜障害	1(0.1)	1							

\*1：白血球減少：白血球数減少

\*2：末梢神経障害：末梢性感覚ニューロパチー+感覚鈍麻等

\*3：好中球減少：好中球数減少 \*4：貧血：貧血+ヘモグロビン減少

\*5：血小板減少：血小板数減少

\*6：MedDRA v17.0 \*7：CTCAE v4.0に基づく評価

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用発現頻度一覧表等  
(つづき)

使用成績調査における副作用発現状況一覧② 症例数 (%)

副作用*6		全体	Grade*7別							Grade 2*7 以上	Grade 3*7 以上
			0	1	2	3	4	5	不明		
耳及び迷路障害	耳痛	1(0.1)			1					1(0.1)	
心臓障害	うっ血性心不全	2(0.2)				2				2(0.2)	2(0.2)
	動悸	2(0.2)			2					2(0.2)	
	頻脈	2(0.2)	1	1						1(0.1)	
血管障害	潮紅	3(0.3)	3								
	高血圧	2(0.2)		1	1					2(0.2)	1(0.1)
	末梢冷感	2(0.2)		2						2(0.2)	
呼吸器、胸郭 及び縦隔障害	咳嗽	1(0.1)				1				1(0.1)	1(0.1)
	呼吸困難	1(0.1)	1								
	労作性呼吸困難	1(0.1)	1								
	鼻出血	1(0.1)	1								
	間質性肺疾患	5(0.5)		1	2	1	1			5(0.5)	4(0.4)
	胸水	2(0.2)			2					2(0.2)	2(0.2)
	上気道の炎症	1(0.1)	1								
胃腸障害	口腔咽頭痛	2(0.2)	1		1					1(0.1)	1(0.1)
	腹部膨満	2(0.2)	1		1					1(0.1)	1(0.1)
	腹痛	4(0.4)	1	2					1	2(0.2)	
	下腹部痛	1(0.1)	1								
	上腹部痛	2(0.2)	2								
	便秘	16(1.7)	11	5						5(0.5)	
	下痢	27(2.9)	14	10	2			1	12(1.3)	2(0.2)	
	腸炎	1(0.1)		1					1(0.1)		
	メレナ	1(0.1)		1					1(0.1)		
	口腔内出血	1(0.1)	1								
	悪心	43(4.6)	26	11	5			1	16(1.7)	5(0.5)	
	膣炎	1(0.1)				1			1(0.1)		1(0.1)
	口内炎	26(2.8)	12	7	7				14(1.5)	7(0.7)	
	上部消化管出血	1(0.1)		1					1(0.1)		
	嘔吐	21(2.2)	10	8	3				11(1.2)	3(0.3)	
排便障害	1(0.1)			1				1(0.1)		1(0.1)	
心窩部不快感	1(0.1)		1					1(0.1)			
口の感覚鈍麻	3(0.3)	1	1	1				2(0.2)		1(0.1)	
肝胆道系障害	肝機能異常	33(3.5)	16	9	8				17(1.8)	8(0.9)	
	肝障害	3(0.3)	2		1				1(0.1)	1(0.1)	
皮膚及び 皮下組織障害	脱毛症	76(8.1)	23	53					53(5.7)		
	ざ瘡様皮膚炎	2(0.2)	2								
	アレルギー性皮膚炎	3(0.3)	2	1					1(0.1)		
	薬疹	2(0.2)	1	1					1(0.1)		
	湿疹	9(1.0)	5	3	1				4(0.4)	1(0.1)	
	紅斑	6(0.6)	5	1					1(0.1)		
	爪の障害	4(0.4)	3	1					1(0.1)		
	手掌・足底発赤知覚 不全症候群	2(0.2)		1	1				2(0.2)	1(0.1)	
	丘疹	1(0.1)	1								
	そう痒症	17(1.8)	9	8					8(0.9)		
	発疹	49(5.2)	32	14	3				17(1.8)	3(0.3)	
	斑状丘疹状皮疹	2(0.2)	1	1					1(0.1)		
	そう痒性皮疹	3(0.3)	1	1	1				2(0.2)	1(0.1)	
	皮膚障害	1(0.1)	1	1					1(0.1)		
	蕁麻疹	10(1.1)	3	5	2				7(0.7)	2(0.2)	
	全身性そう痒症	2(0.2)	1	1					1(0.1)		
	爪色素沈着	1(0.1)	1								
	色素沈着障害	2(0.2)	2								
剥脱性発疹	1(0.1)		1					1(0.1)			

\*6: MedDRA v17.0 \*7: CTCAE v4.0に基づく評価

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用発現頻度一覧表等  
(つづき)

使用成績調査における副作用発現状況一覧③ 症例数(%)

副作用*6		全体	Grade*7別							Grade 2*7 以上	Grade 3*7 以上	
			0	1	2	3	4	5	不明			
筋骨格系及び 結合組織障害	関節痛	119(12.7)		38	61	19				1	80( 8.6)	19( 2.0)
	関節炎	3( 0.3)			1	2					3( 0.3)	2( 0.2)
	背部痛	5( 0.5)		3	2						2( 0.2)	
	骨痛	1( 0.1)				1					1( 0.1)	1( 0.1)
	筋痙縮	1( 0.1)			1						1( 0.1)	
	筋力低下	5( 0.5)		3	1	1					2( 0.2)	1( 0.1)
	筋骨格痛	1( 0.1)			1						1( 0.1)	
	筋肉痛	139(14.9)		47	58	34					92( 9.9)	34( 3.6)
	四肢痛	13( 1.4)		7	4	2					6( 0.6)	2( 0.2)
四肢不快感	1( 0.1)			1						1( 0.1)		
腎及び 尿路障害	血尿	2( 0.2)		2								
	腎障害	1( 0.1)		1								
	尿失禁	1( 0.1)		1								
	腎機能障害	3( 0.3)			2	1					3( 0.3)	1( 0.1)
一般・全身障 害及び 投与部位の 状態	胸部不快感	1( 0.1)		1								
	悪寒	1( 0.1)			1						1( 0.1)	
	死亡	1( 0.1)							1		1( 0.1)	1( 0.1)
	疲労	9( 1.0)		5	4						4( 0.4)	
	熱感	1( 0.1)		1								
	歩行障害	3( 0.3)		1	1	1					2( 0.2)	1( 0.1)
	全身性浮腫	1( 0.1)				1					1( 0.1)	1( 0.1)
	注射部位反応	2( 0.2)		2								
	倦怠感	74( 7.9)		33	41						41( 4.4)	
	粘膜障害	1( 0.1)		1								
	浮腫	6( 0.6)		4	2						2( 0.2)	
	末梢性浮腫	5( 0.5)		1	4						4( 0.4)	
	疼痛	4( 0.4)		3	1						1( 0.1)	
	発熱	28( 3.0)	2	21	5						5( 0.5)	
非心臓性胸痛	1( 0.1)		1									
臨床検査	白血球数減少	605(64.8)		81	232	239	53				524(56.1)	292(31.3)
	好中球数減少	525(56.2)		23	117	214	170		1		501(53.6)	384(41.1)
	ヘモグロビン減少	289(30.9)		126	113	42	8				163(17.5)	50( 5.4)
	血小板数減少	122(13.1)	1	86	20	7	7		1		34( 3.6)	14( 1.5)
	アラニニアミノトランス フェラーゼ増加	60( 6.4)		40	12	8					20( 2.1)	8( 0.9)
	アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	54( 5.8)		33	13	7	1				21( 2.2)	8( 0.9)
	血中アルブミン減少	9( 1.0)		3	4	2					6( 0.6)	2( 0.2)
	血中ビリルビン増加	14( 1.5)		3	8	3					11( 1.2)	3( 0.3)
	血中クレアチニン増加	10( 1.1)		2	5	3					8( 0.9)	3( 0.3)
	血中ブドウ糖増加	1( 0.1)				1					1( 0.1)	1( 0.1)
	血中カリウム増加	1( 0.1)				1					1( 0.1)	1( 0.1)
	血圧低下	1( 0.1)					1				1( 0.1)	1( 0.1)
	血中尿素増加	10( 1.1)		4	2	4					6( 0.6)	4( 0.4)
	C-反応性蛋白増加	29( 3.1)		20	4	5					9( 1.0)	5( 0.5)
	γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	44( 4.7)		15	12	17					29( 3.1)	17( 1.8)
	肝機能検査異常	1( 0.1)		1								
	体重減少	2( 0.2)		2								
	血中アルカリホスファ ターゼ増加	20( 2.1)		13	6	1					7( 0.7)	1( 0.1)
	尿量減少	1( 0.1)					1				1( 0.1)	1( 0.1)
	肝酵素上昇	1( 0.1)		1								
	傷害、中毒及 び処置合併症	放射線皮膚損傷	1( 0.1)			1					1( 0.1)	

\*6: MedDRA v17.0      \*7: CTCAE v4.0 に基づく評価

社内集計

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用発現頻度一覧表等  
(つづき)

### 3) 胃癌における副作用

#### ① 国内第Ⅱ相試験(ラムシルマブとの併用投与)<sup>11~14)</sup>

進行・再発胃癌2次治療例を対象とした国内第Ⅱ相試験(アブラキサンとラムシルマブとの併用投与)(J-0202試験)における副作用の発現率は100%(43/43例)であり、主な副作用は脱毛\*1(93.0%)、好中球減少\*2(90.7%)、末梢神経障害\*3(58.1%)、鼻出血(46.5%)、高血圧(41.9%)、白血球減少\*4(37.2%)であった。

\*1 脱毛：脱毛症      \*2 好中球減少：好中球数減少

\*3 末梢神経障害：末梢性感覚ニューロパチー

\*4 白血球減少：白血球減少症+白血球数減少

#### 国内第Ⅱ相試験(ラムシルマブとの併用投与)における副作用発現状況一覧 (進行・再発胃癌)①

副作用*1	全体	Grade*2 別					Grade 3*2 以上	症例数 (%)
		1	2	3	4	5		
安全性評価対象例数	43							
副作用発現	43 (100.0)	1	4	22	16			38 ( 88.4)
<b>血液およびリンパ系障害</b>								
貧血	6 ( 14.0)		2	4				4 ( 9.3)
発熱性好中球減少症	2 ( 4.7)			2				2 ( 4.7)
白血球減少症	7 ( 16.3)	1		6				6 ( 14.0)
血小板減少症	1 ( 2.3)	1						
骨髄機能不全	1 ( 2.3)			1				1 ( 2.3)
<b>眼障害</b>								
結膜出血	1 ( 2.3)	1						
<b>胃腸障害</b>								
便秘	4 ( 9.3)	3	1					
下痢	10 ( 23.3)	10						
胃出血	1 ( 2.3)			1				1 ( 2.3)
歯肉出血	1 ( 2.3)	1						
痔核	1 ( 2.3)		1					
悪心	5 ( 11.6)	4		1				1 ( 2.3)
口内炎	11 ( 25.6)	10	1					
歯痛	1 ( 2.3)	1						
上部消化管出血	1 ( 2.3)			1				1 ( 2.3)
嘔吐	2 ( 4.7)	2						
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>								
顔面浮腫	2 ( 4.7)	2						
疲労	7 ( 16.3)	3	4					
治癒不良	1 ( 2.3)	1						
倦怠感	3 ( 7.0)	3						
浮腫	5 ( 11.6)	5						
末梢性浮腫	3 ( 7.0)	1	2					
発熱	3 ( 7.0)	2	1					
<b>肝胆道系障害</b>								
肝機能異常	3 ( 7.0)	2		1				1 ( 2.3)
<b>感染症および寄生虫症</b>								
歯肉炎	2 ( 4.7)	1	1					
咽頭炎	1 ( 2.3)		1					
鼻炎	1 ( 2.3)		1					
上気道感染	1 ( 2.3)		1					
口腔ヘルペス	1 ( 2.3)	1						

\*1 : MedDRA v19.1    \*2 : CTCAE v4.03に基づく評価

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用発現頻度一覧表等  
(つづき)

国内第Ⅱ相試験(ラムシルマブとの併用投与)における副作用発現状況一覧  
(進行・再発胃癌)②

副作用*1	全体	Grade*2別					症例数(%)
		1	2	3	4	5	Grade 3*2 以上
<b>臨床検査</b>							
アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増加	1( 2.3)	1					
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2( 4.7)	2					
γ-グルタミル トランスフェラーゼ 増加	1( 2.3)	1					
ヘモグロビン減少	1( 2.3)			1			1( 2.3)
肝機能検査異常	1( 2.3)	1					
リンパ球数減少	1( 2.3)			1			1( 2.3)
好中球数減少	39( 90.7)	1	5	17	16		33( 76.7)
血小板数減少	3( 7.0)	2	1				
体重減少	1( 2.3)	1					
白血球数減少	9( 20.9)		3	5	1		6( 14.0)
<b>代謝および栄養障害</b>							
高カリウム血症	1( 2.3)	1					
低カリウム血症	1( 2.3)	1					
食欲減退	8( 18.6)	3	2	3			3( 7.0)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>							
関節痛	4( 9.3)	4					
筋肉痛	5( 11.6)	4	1				
四肢痛	2( 4.7)	2					
<b>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)</b>							
化膿性肉芽腫	1( 2.3)	1					
<b>神経系障害</b>							
味覚異常	6( 14.0)	6					
嗅覚錯誤	1( 2.3)	1					
末梢性感覚ニューロパチー	25( 58.1)	18	7				
<b>腎および尿路障害</b>							
蛋白尿	4( 9.3)	1	1	2			2( 4.7)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>							
発声障害	2( 4.7)	2					
鼻出血	20( 46.5)	20					
しゃっくり	1( 2.3)		1				
肺血栓症	1( 2.3)			1			1( 2.3)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>							
脱毛症	40( 93.0)	23	17				
ざ瘡様皮膚炎	2( 4.7)	1	1				
皮膚乾燥	2( 4.7)	1	1				
爪変色	2( 4.7)	2					
爪の障害	1( 2.3)	1					
手掌・足底発赤知覚 不全症候群	1( 2.3)	1					
そう痒症	1( 2.3)	1					
紫斑	1( 2.3)	1					
発疹	3( 7.0)	3					
斑状丘疹状皮疹	7( 16.3)	7					
皮膚色素過剰	1( 2.3)	1					
<b>血管障害</b>							
高血圧	18( 41.9)	1	15	2			2( 4.7)
静脈炎	1( 2.3)		1				
深部静脈血栓症	2( 4.7)		1	1			1( 2.3)
出血	1( 2.3)	1					

\*1: MedDRA v19.1 \*2: CTCAE v4.03に基づく評価

社内集計

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用発現頻度一覧表等  
(つづき)

② 国内第Ⅲ相試験<sup>15, 16)</sup>

進行・再発胃癌 2 次治療例を対象とした国内第Ⅲ相試験(J-0301 試験)のアブラキサン投与群における A 法の副作用の発現率は 99.6% (243/244 例)で、主な副作用は末梢神経障害\*1(84.8%)、好中球減少\*2(81.6%)、脱毛\*3 (80.7%)、白血球減少\*4(63.9%)、食欲減退(38.5%)、関節痛(38.5%)、筋肉痛(35.2%)であり、D 法の副作用の発現率は 98.8% (238/241 例)で、主な副作用は脱毛\*3(82.6%)、末梢神経障害\*1(66.0%)、好中球減少\*2 (65.6%)、白血球減少\*4(56.8%)であった。

\*1 末梢神経障害：末梢性感覚ニューロパチー      \*2 好中球減少：好中球数減少

\*3 脱毛：脱毛症      \*4 白血球減少：白血球数減少

国内第Ⅲ相試験における副作用発現状況一覧(進行・再発胃癌)①

症例数 (%)

副作用*1	アブラキサン 3週ごと投与群 (A法) (n=244)		アブラキサン 毎週投与群 (D法) (n=241)		他のパクリタキセル 製剤毎週投与群 (n=243)	
	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上
安全性評価対象例数	244		241		243	
副作用発現	243(99.6)	194(79.5)	238(98.8)	138(57.3)	243(100.0)	108(44.4)
<b>血液及びリンパ系障害</b>						
貧血*3	36(14.7)	15( 6.1)	55(22.8)	19( 7.9)	39( 16.0)	16( 6.6)
大球性貧血					1( 0.4)	
発熱性好中球減少症	30(12.3)	30(12.3)	7( 2.9)	7( 2.9)	2( 0.8)	2( 0.8)
リンパ節炎					1( 0.4)	
<b>心臓障害</b>						
徐脈	1( 0.4)		1( 0.4)			
心不全	1( 0.4)					
動悸	2( 0.8)		4( 1.7)			
洞性頻脈	1( 0.4)					
<b>耳及び迷路障害</b>						
聴覚障害	1( 0.4)					
耳鳴	1( 0.4)		1( 0.4)			
回転性めまい	3( 1.2)		2( 0.8)		2( 0.8)	
耳不快感			1( 0.4)			

\*1 : MedDRA v18.1    \*2 : CTCAE v4.03に基づく評価

\*3 : 鉄欠乏性貧血、ヘモグロビン減少を包括

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用発現頻度一覧表等  
(つづき)

### 国内第Ⅲ相試験における副作用発現状況一覧(進行・再発胃癌)②

症例数 (%)

副作用*1	アブラキサン 3週ごと投与群 (A法) (n=244)		アブラキサン 毎週投与群 (D法) (n=241)		他のパクリタキセル 製剤毎週投与群 (n=243)	
	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上
<b>眼障害</b>						
眼瞼炎					2( 0.8)	
眼精疲労	1( 0.4)					
眼乾燥	1( 0.4)		1( 0.4)		2( 0.8)	
眼痛			1( 0.4)			
眼脂	1( 0.4)					
角膜炎	1( 0.4)					
眼瞼浮腫			1( 0.4)			
白内障					1( 0.4)	
結膜出血					1( 0.4)	
緑内障					1( 0.4)	
流涙増加	2( 0.8)		5( 2.1)		5( 2.1)	
黄斑浮腫	3( 1.2)		5( 2.1)	1( 0.4)	1( 0.4)	
点状角膜炎			1( 0.4)			
網膜剥離	1( 0.4)		1( 0.4)			
網膜裂孔					1( 0.4)	
霧視	3( 1.2)		1( 0.4)		1( 0.4)	
角膜障害	1( 0.4)					
嚢胞様黄斑浮腫			1( 0.4)			
<b>胃腸障害</b>						
腹部膨満			1( 0.4)			
腹部不快感					2( 0.8)	
腹痛	3( 1.2)		2( 0.8)		2( 0.8)	
下腹部痛			1( 0.4)		1( 0.4)	
上腹部痛	2( 0.8)		3( 1.2)		2( 0.8)	
口唇炎	3( 1.2)		6( 2.5)		2( 0.8)	
便秘	32(13.1)		17( 7.1)		15( 6.2)	
齶蝕 (虫歯)	1( 0.4)					
下痢	30(12.3)	2( 0.8)	38(15.8)	1( 0.4)	30(12.3)	2( 0.8)
口内乾燥	1( 0.4)		2( 0.8)		1( 0.4)	
硬便	1( 0.4)					
胃食道逆流性疾患	1( 0.4)					
胃腸出血	1( 0.4)					
便失禁					1( 0.4)	
胃腸障害					1( 0.4)	
歯肉出血	1( 0.4)				1( 0.4)	
痔核	1( 0.4)					
麻痺性イレウス	1( 0.4)					

\*1 : MedDRA v18.1 \*2 : CTCAE v4.03に基づく評価

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用発現頻度一覧表等  
(つづき)

### 国内第Ⅲ相試験における副作用発現状況一覧(進行・再発胃癌)③

症例数 (%)

副作用*1	アブラキサン 3週ごと投与群 (A法) (n=244)		アブラキサン 毎週投与群 (D法) (n=241)		他のパクリタキセル 製剤毎週投与群 (n=243)	
	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上
消化不良			1(0.4)			
腸炎			1(0.4)			
胃炎			2(0.8)			
歯肉障害			1(0.4)			
悪心	46(18.9)	3(1.2)	37(15.4)	3(1.2)	36(14.8)	1(0.4)
直腸炎			1(0.4)			
流涎過多			1(0.4)			
口腔内不快感					1(0.4)	
肛門周囲痛	1(0.4)					
口内炎	41(16.8)	5(2.0)	42(17.4)	1(0.4)	36(14.8)	
上部消化管出血			1(0.4)	1(0.4)		
嘔吐	22(9.0)	2(0.8)	16(6.6)		26(10.7)	
肛門出血			1(0.4)			
口腔知覚不全			1(0.4)			
<b>一般・全身障害及び投与部位の状態</b>						
無力症	3(1.2)	1(0.4)			1(0.4)	
悪寒			2(0.8)			
胸部不快感					1(0.4)	
顔面浮腫	1(0.4)		1(0.4)		3(1.2)	
疲労	55(22.5)	9(3.7)	46(19.1)	4(1.7)	45(18.5)	4(1.6)
異常感	1(0.4)				1(0.4)	
歩行障害	1(0.4)					
酩酊感					1(0.4)	
インフルエンザ様 疾患					1(0.4)	
注射部位漏出			1(0.4)		2(0.8)	
注射部位反応			1(0.4)		1(0.4)	
倦怠感	64(26.2)	1(0.4)	57(23.7)	1(0.4)	55(22.6)	1(0.4)
浮腫	3(1.2)		7(2.9)		5(2.1)	
末梢性浮腫	5(2.0)		13(5.4)		10(4.1)	
疼痛	2(0.8)					
発熱	25(10.2)		14(5.8)		14(5.8)	
注入部位血管外漏出			2(0.8)		1(0.4)	
<b>肝胆道系障害</b>						
肝機能異常	4(1.6)		10(4.1)	2(0.8)	7(2.9)	1(0.4)
黄疸			1(0.4)	1(0.4)		
<b>免疫系障害</b>						
アナフィラキシー 反応					3(1.2)	3(1.2)
過敏症					2(0.8)	1(0.4)
<b>感染症及び寄生虫症</b>						
アデノウイルス 結膜炎	1(0.4)					
膿瘍			1(0.4)			
口角口唇炎	3(1.2)		2(0.8)		2(0.8)	

\*1: MedDRA v18.1 \*2: CTCAE v4.03に基づく評価

## VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

◆副作用発現頻度一覧表等  
(つづき)

国内第Ⅲ相試験における副作用発現状況一覧(進行・再発胃癌)④

症例数 (%)

副作用*1	アブラキサン 3週ごと投与群 (A法) (n=244)		アブラキサン 毎週投与群 (D法) (n=241)		他のパクリタキセル 製剤毎週投与群 (n=243)	
	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上
気管支炎	1(0.4)		3(1.2)		1(0.4)	
爪の皮膚糸状菌症					1(0.4)	
結膜炎	1(0.4)		2(0.8)			
膀胱炎	1(0.4)					
胃腸炎	1(0.4)					
帯状疱疹	5(2.0)	1(0.4)			1(0.4)	
毛包炎			2(0.8)		1(0.4)	
麦粒腫 (ものもらい)			1(0.4)			
膿痂疹 (とびひ)			1(0.4)			
感染	1(0.4)	1(0.4)	2(0.8)			
鼻咽頭炎					4(1.6)	
食道カンジダ症	1(0.4)				1(0.4)	
限局性感染			1(0.4)			
口腔カンジダ症			1(0.4)			
爪囲炎	2(0.8)		9(3.7)		4(1.6)	
咽頭炎			1(0.4)			
肺炎	5(2.0)	4(1.6)	6(2.5)	4(1.7)	7(2.9)	4(1.6)
歯髄炎	1(0.4)				1(0.4)	1(0.4)
腎盂腎炎	1(0.4)	1(0.4)				
足部白癬	1(0.4)					
膿疱性皮膚疹					1(0.4)	
鼻炎			1(0.4)		1(0.4)	
敗血症			2(0.8)	2(0.8)		
敗血症性ショック			1(0.4)	1(0.4)		
皮膚感染			1(0.4)		1(0.4)	
上気道感染	3(1.2)		4(1.7)		1(0.4)	
尿路感染	1(0.4)	1(0.4)	2(0.8)	1(0.4)		
白癬感染			1(0.4)			
細菌性肺炎			1(0.4)			
リンパ節感染					1(0.4)	1(0.4)
肺感染			1(0.4)		1(0.4)	
非定型マイコバクテリア感染			1(0.4)			
医療機器関連感染			1(0.4)			
口腔ヘルペス			2(0.8)		1(0.4)	
腹部感染	1(0.4)	1(0.4)				
<b>傷害、中毒及び処置合併症</b>						
転倒					1(0.4)	
注入に伴う反応	1(0.4)		1(0.4)		4(1.6)	
血管確保合併症					1(0.4)	

\*1 : MedDRA v18.1 \*2 : CTCAE v4.03に基づく評価

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用発現頻度一覧表等  
(つづき)

### 国内第Ⅲ相試験における副作用発現状況一覧(進行・再発胃癌)⑤

症例数 (%)

副作用*1	アブラキサン 3週ごと投与群 (A法) (n=244)		アブラキサン 毎週投与群 (D法) (n=241)		他のパクリタキセル 製剤毎週投与群 (n=243)	
	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上
<b>臨床検査</b>						
アラニン	14(5.7)	1(0.4)	14(5.8)	2(0.8)	9(3.7)	
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	18(7.4)	1(0.4)	15(6.2)	4(1.7)	10(4.1)	
血中アルブミン減少	1(0.4)		1(0.4)			
血中ビリルビン増加	5(2.0)		1(0.4)		1(0.4)	
血中クレアチニン 増加	4(1.6)		5(2.1)	1(0.4)	1(0.4)	
血中ブドウ糖増加			1(0.4)			
血中乳酸脱水素酵素 増加	4(1.6)		1(0.4)		2(0.8)	
血中カリウム増加	1(0.4)				1(0.4)	
血圧上昇	2(0.8)	2(0.8)			2(0.8)	1(0.4)
血中ナトリウム減少	1(0.4)	1(0.4)				
血中尿素増加	1(0.4)		1(0.4)			
C-反応性蛋白増加	1(0.4)					
γ-グルタミル トランスフェラーゼ 増加	2(0.8)	2(0.8)	3(1.2)	2(0.8)		
尿中ブドウ糖陽性			3(1.2)		1(0.4)	
肝機能検査異常	1(0.4)				1(0.4)	
リンパ球数減少	27(11.1)	17(7.0)	27(11.2)	13(5.4)	23(9.5)	5(2.1)
好中球数減少	199(81.6)	158(64.8)	158(65.6)	99(41.1)	121(49.8)	71(29.2)
血小板数減少	9(3.7)	4(1.6)	4(1.7)		1(0.4)	
体重減少	18(7.4)	2(0.8)	13(5.4)		17(7.0)	3(1.2)
白血球数減少	156(63.9)	77(31.6)	137(56.8)	53(22.0)	114(46.9)	38(15.6)
尿中蛋白陽性	1(0.4)		1(0.4)		1(0.4)	
血中アルカリホス ファターゼ増加	9(3.7)		4(1.7)		5(2.1)	
肝酵素上昇					1(0.4)	
<b>代謝及び栄養障害</b>						
アルコール不耐性					3(1.2)	
脱水	2(0.8)		2(0.8)	2(0.8)	4(1.6)	1(0.4)
高カルシウム血症					1(0.4)	
糖尿病	1(0.4)	1(0.4)				
高カリウム血症	3(1.2)		3(1.2)	1(0.4)	7(2.9)	1(0.4)
高尿酸血症					1(0.4)	
低アルブミン血症	10(4.1)	2(0.8)	6(2.5)	1(0.4)	7(2.9)	1(0.4)
低カルシウム血症			3(1.2)			
低カリウム血症	1(0.4)	1(0.4)	5(2.1)	1(0.4)	2(0.8)	1(0.4)
低ナトリウム血症	6(2.5)	4(1.6)	7(2.9)	6(2.5)		

\*1: MedDRA v18.1 \*2: CTCAE v4.03に基づく評価

## VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

◆ 副作用発現頻度一覧表等  
(つづき)

### 国内第Ⅲ相試験における副作用発現状況一覧(進行・再発胃癌)⑥

症例数 (%)

副作用*1	アブラキサン 3週ごと投与群 (A法) (n=244)		アブラキサン 毎週投与群 (D法) (n=241)		他のパクリタキセル 製剤毎週投与群 (n=243)	
	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上
食欲減退	94(38.5)	21(8.6)	63(26.1)	15(6.2)	50(20.6)	9(3.7)
2型糖尿病			1(0.4)	1(0.4)		
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>						
関節痛	94(38.5)	5(2.0)	30(12.4)		25(10.3)	
関節炎	1(0.4)		1(0.4)			
背部痛	1(0.4)		3(1.2)		3(1.2)	
ピロリン酸 カルシウム結晶性 軟骨石灰化症	1(0.4)					
筋痙縮	1(0.4)		1(0.4)		3(1.2)	
筋力低下	7(2.9)	4(1.6)	1(0.4)		2(0.8)	
筋骨格痛	1(0.4)				1(0.4)	
筋肉痛	86(35.2)	9(3.7)	39(16.2)		31(12.8)	
四肢痛	2(0.8)		1(0.4)			
筋骨格系胸痛			2(0.8)			
筋骨格硬直	1(0.4)		1(0.4)			
筋骨格不快感	1(0.4)					
四肢不快感	1(0.4)					
関節周囲炎					1(0.4)	
<b>神経系障害</b>						
アカシジア	1(0.4)					
運動失調	1(0.4)	1(0.4)				
浮動性めまい	4(1.6)		8(3.3)		11(4.5)	
体位性めまい	1(0.4)		3(1.2)			
味覚異常	35(14.3)		38(15.8)		30(12.3)	
頭痛	5(2.0)		3(1.2)		6(2.5)	
知覚過敏	2(0.8)					
不全単麻痺					1(0.4)	
味覚減退			1(0.4)			
嗅覚錯誤	1(0.4)		1(0.4)			
末梢性運動 ニューロパチー	8(3.3)	4(1.6)	3(1.2)		5(2.1)	
末梢性感覚 ニューロパチー	207(84.8)	49(20.1)	159(66.0)	6(2.5)	156(64.2)	6(2.5)
腓骨神経麻痺					1(0.4)	
傾眠	1(0.4)		1(0.4)		1(0.4)	
振戦	1(0.4)				1(0.4)	
失神			1(0.4)	1(0.4)		
<b>精神障害</b>						
不眠症	7(2.9)		10(4.1)		2(0.8)	

\*1 : MedDRA v18.1 \*2 : CTCAE v4.03に基づく評価

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用発現頻度一覧表等  
(つづき)

### 国内第Ⅲ相試験における副作用発現状況一覧(進行・再発胃癌)⑦

症例数 (%)

副作用*1	アブラキサン 3週ごと投与群 (A法) (n=244)		アブラキサン 毎週投与群 (D法) (n=241)		他のパクリタキセル 製剤毎週投与群 (n=243)	
	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上
<b>腎及び尿路障害</b>						
排尿困難	1( 0.4)		1( 0.4)			
頻尿					1( 0.4)	
蛋白尿	4( 1.6)		5( 2.1)	2( 0.8)	5( 2.1)	
<b>生殖系及び乳房障害</b>						
性器出血			1( 0.4)			
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>						
咳嗽	1( 0.4)		1( 0.4)		2( 0.8)	
発声障害	1( 0.4)		3( 1.2)		2( 0.8)	
呼吸困難	3( 1.2)		6( 2.5)		4( 1.6)	1( 0.4)
鼻出血			6( 2.5)		4( 1.6)	
しゃっくり	4( 1.6)		10( 4.1)		2( 0.8)	
間質性肺疾患	2( 0.8)	1( 0.4)	3( 1.2)	1( 0.4)	3( 1.2)	2( 0.8)
喉頭痛			1( 0.4)			
肺障害			1( 0.4)			
肺臓炎			1( 0.4)		2( 0.8)	
肺動脈血栓症			1( 0.4)	1( 0.4)	2( 0.8)	1( 0.4)
肺塞栓症					1( 0.4)	1( 0.4)
呼吸不全					1( 0.4)	1( 0.4)
アレルギー性鼻炎			1( 0.4)			
鼻漏	1( 0.4)				1( 0.4)	
上気道の炎症	3( 1.2)		1( 0.4)		1( 0.4)	
咽頭の炎症					1( 0.4)	
口腔咽頭不快感					1( 0.4)	
口腔咽頭痛	3( 1.2)	2( 0.8)			2( 0.8)	
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>						
ざ瘡			1( 0.4)			
脱毛症	197(80.7)		199(82.6)		191(78.6)	
皮膚囊腫			1( 0.4)			
皮膚炎			4( 1.7)		1( 0.4)	
ざ瘡様皮膚炎	4( 1.6)		1( 0.4)		4( 1.6)	
水疱性皮膚炎			1( 0.4)			
薬疹			1( 0.4)			
皮膚筋炎	1( 0.4)					
皮膚乾燥	8( 3.3)		9( 3.7)		7( 2.9)	
湿疹	2( 0.8)		4( 1.7)		3( 1.2)	
皮脂欠乏性湿疹			1( 0.4)			
紅斑	1( 0.4)		3( 1.2)		1( 0.4)	
多形紅斑	1( 0.4)					
皮下出血					1( 0.4)	

\*1 : MedDRA v18.1 \*2 : CTCAE v4.03に基づく評価

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用発現頻度一覧表等  
(つづき)

国内第Ⅲ相試験における副作用発現状況一覧(進行・再発胃癌)⑧

症例数 (%)

副作用*1	アブラキサン 3週ごと投与群 (A法) (n=244)		アブラキサン 毎週投与群 (D法) (n=241)		他のパクリタキセル 製剤毎週投与群 (n=243)	
	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上
爪変色	6(2.5)		11(4.6)		14(5.8)	
爪の障害	5(2.0)		13(5.4)		8(3.3)	
手掌・足底発赤知覚 不全症候群			7(2.9)		3(1.2)	
光線過敏性反応			1(0.4)			
そう痒症	27(11.1)		10(4.1)		7(2.9)	
紫斑			1(0.4)			
発疹	33(13.5)	1(0.4)	22(9.1)		16(6.6)	
毛孔性皮疹	1(0.4)					
紅斑性皮疹			1(0.4)			
斑状丘疹状皮疹	8(3.3)	1(0.4)	6(2.5)		3(1.2)	
蕁麻疹	3(1.2)	1(0.4)	1(0.4)		1(0.4)	
爪床出血	1(0.4)					
爪甲脱落症	2(0.8)		8(3.3)		3(1.2)	
爪色素沈着			1(0.4)			
色素沈着障害			4(1.7)		2(0.8)	
爪線状隆起	2(0.8)		4(1.7)		1(0.4)	
爪痛			2(0.8)			
<b>血管障害</b>						
潮紅			6(2.5)		5(2.1)	
高血圧	1(0.4)		5(2.1)	2(0.8)	3(1.2)	2(0.8)
低血圧					1(0.4)	
リンパ浮腫					1(0.4)	1(0.4)
末梢冷感					1(0.4)	
起立性低血圧			1(0.4)			
静脈炎			1(0.4)		1(0.4)	
血栓症					1(0.4)	1(0.4)
血管炎					3(1.2)	
深部静脈血栓症					1(0.4)	
ほてり	1(0.4)		1(0.4)		2(0.8)	
塞栓症	2(0.8)					
四肢静脈血栓症					1(0.4)	1(0.4)

\*1 : MedDRA v18.1 \*2 : CTCAE v4.03に基づく評価

社内集計

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用発現頻度一覧表等  
(つづき)

③ 国内第Ⅱ相試験(単独投与)<sup>13,14)</sup>

進行・再発胃癌2次治療例を対象とした国内第Ⅱ相試験(アブラキサン単独投与試験)(J-0200試験)における副作用の発現率は100.0%(55/55例)であり、主な副作用は脱毛<sup>\*1</sup>(94.5%)、末梢神経障害<sup>\*2</sup>(92.7%)、白血球減少<sup>\*3</sup>(85.5%)、好中球減少<sup>\*4</sup>(78.2%)、関節痛(65.5%)、筋肉痛(63.6%)、発疹(54.5%)、食欲不振<sup>\*5</sup>(52.7%)、貧血<sup>\*6</sup>(38.2%)、リンパ球減少<sup>\*7</sup>(38.2%)、悪心(38.2%)、ALT上昇<sup>\*8</sup>(36.4%)、AST上昇<sup>\*9</sup>(34.5%)、口内炎(32.7%)であった。

- \*1 脱毛：脱毛症      \*2 末梢神経障害：末梢性感覚ニューロパチー  
 \*3 白血球減少：白血球数減少      \*4 好中球減少：好中球数減少  
 \*5 食欲不振：食欲減退      \*6 貧血：貧血＋ヘモグロビン減少  
 \*7 リンパ球減少：リンパ球数減少  
 \*8 ALT上昇：アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加  
 \*9 AST上昇：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加

**国内第Ⅱ相試験(単独投与)における副作用発現状況一覧  
(進行・再発胃癌)①**

副作用 <sup>*1</sup>	全体	Grade3 <sup>*2</sup> 以上	症例数 (%)	
			全体	Grade3 <sup>*2</sup> 以上
安全性評価対象例数	55			
副作用発現	55(100.0)	43(78.2)		
<b>血液及びリンパ系障害</b>				
貧血	2( 3.6)	2( 3.6)		
脾臓梗塞	1( 1.8)			
<b>心臓障害</b>				
右脚ブロック	1( 1.8)			
上室性期外収縮	1( 1.8)			
<b>眼障害</b>				
霧視	2( 3.6)			
<b>胃腸障害</b>				
腹痛	2( 3.6)			
口唇炎	4( 7.3)			
便秘	7( 12.7)	1( 1.8)		
下痢	14( 25.5)			
腸炎	1( 1.8)			
歯肉炎	1( 1.8)			
悪心	21( 38.2)	1( 1.8)		
口内炎	18( 32.7)			
嘔吐	6( 10.9)	1( 1.8)		
<b>一般・全身障害及び投与部位の状態</b>				
無力症	16( 29.1)			
胸痛	1( 1.8)			
疲労	10( 18.2)	1( 1.8)		
異常感	1( 1.8)			
注射部位硬結	1( 1.8)			
注射部位反応	1( 1.8)			
倦怠感	10( 18.2)			
浮腫	2( 3.6)			
末梢性浮腫	1( 1.8)			
疼痛	1( 1.8)	1( 1.8)		
発熱	10( 18.2)			
口渇	2( 3.6)			
<b>感染症及び寄生虫症</b>				
毛包炎	1( 1.8)			
带状疱疹	1( 1.8)			
感染	1( 1.8)			
鼻咽頭炎	3( 5.5)			
咽頭炎	1( 1.8)			
肛門感染	1( 1.8)			
<b>臨床検査</b>				
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	20( 36.4)			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19( 34.5)	1( 1.8)		
血中アルブミン減少	13( 23.6)			
血中ビリルビン増加	2( 3.6)			
血中カルシウム減少	3( 5.5)			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1( 1.8)			
血中クレアチニン増加	1( 1.8)			
血中乳酸脱水素酵素増加	1( 1.8)			
血中カリウム増加	3( 5.5)			
血中ナトリウム減少	3( 5.5)	1( 1.8)		
血中尿素増加	1( 1.8)			
C-反応性蛋白増加	3( 5.5)			
好酸球数増加	2( 3.6)			
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2( 3.6)			
尿中ブドウ糖陽性	2( 3.6)			
ヘモグロビン減少	19( 34.5)	4( 7.3)		
リンパ球数減少	21( 38.2)	6( 10.9)		
好中球数減少	43( 78.2)	27( 49.1)		
血小板数減少	9( 16.4)			
総蛋白減少	2( 3.6)			
体重減少	6( 10.9)	1( 1.8)		
白血球数減少	47( 85.5)	11( 20.0)		
尿中蛋白陽性	8( 14.5)			
血中アルカリホスファターゼ増加	11( 20.0)			
尿中ウロビリノーゲン増加	2( 3.6)			
<b>代謝及び栄養障害</b>				
高カリウム血症	1( 1.8)			
高尿酸血症	1( 1.8)	1( 1.8)		
低アルブミン血症	1( 1.8)			
食欲減退	29( 52.7)	1( 1.8)		

\*1 : MedDRA v14.0 \*2 : CTCAE v3.0に基づく評価

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用発現頻度一覧表等  
(つづき)

国内第Ⅱ相試験(単独投与)における副作用発現状況一覧  
(進行・再発胃癌)②

副作用*1	全体	Grade3*2 以上	症例数(%)		
			副作用*1	全体	Grade3*2 以上
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>			<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>		
関節痛	36(65.5)	3(5.5)	咳嗽	1(1.8)	
背部痛	1(1.8)		呼吸困難	1(1.8)	1(1.8)
筋骨格痛	1(1.8)		しゃっくり	1(1.8)	
筋肉痛	35(63.6)	3(5.5)	<b>皮膚及び皮下組織障害</b>		
筋骨格系胸痛	1(1.8)		脱毛症	52(94.5)	
<b>神経系障害</b>			皮膚乾燥	1(1.8)	
浮動性めまい	3(5.5)		紅斑	1(1.8)	
体位性めまい	1(1.8)		爪の障害	2(3.6)	
味覚異常	2(3.6)		手掌・足底発赤知覚 不全症候群	1(1.8)	
頭痛	2(3.6)	1(1.8)	そう痒症	12(21.8)	
末梢性感覚 ニューロパチー	51(92.7)	13(23.6)	発疹	30(54.5)	2(3.6)
末梢性運動 ニューロパチー	10(18.2)	1(1.8)	蕁麻疹	1(1.8)	
<b>精神障害</b>			<b>血管障害</b>		
不眠症	1(1.8)		高血圧	2(3.6)	
			低血圧	1(1.8)	
			末梢冷感	1(1.8)	
			血栓症	1(1.8)	1(1.8)

\*1: MedDRA v14.0

\*2: CTCAE v3.0に基づく評価

社内集計

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### ◆副作用発現頻度一覧表等 (つづき)

#### 4) 肺癌における副作用 (国際共同第Ⅲ相試験)<sup>22, 23)</sup>

進行非小細胞肺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(CA031 試験)のアブラキサン群514例(日本人72例を含む)における副作用の発現率は91.2%(469/514例)であり、主な副作用は好中球減少<sup>\*1</sup>(59.1%)、脱毛<sup>\*2</sup>(55.8%)、貧血(48.8%)、末梢神経障害<sup>\*3</sup>(45.5%)、血小板減少<sup>\*4</sup>(44.7%)であった。

\*1 好中球減少：好中球減少症 \*2 脱毛：脱毛症

\*3 末梢神経障害：末梢性感覚ニューロパチー \*4 血小板減少：血小板減少症

#### 国際共同第Ⅲ相試験における副作用発現状況一覧<sup>注)</sup>(進行非小細胞肺癌)①

症例数 (%)

副作用 <sup>*1</sup>	全症例				日本人				
	アブラキサン群		他のパクリタキセル製剤群		アブラキサン群		他のパクリタキセル製剤群		
	全体	Grade 3 <sup>*2</sup> 以上	全体	Grade 3 <sup>*2</sup> 以上	全体	Grade 3 <sup>*2</sup> 以上	全体	Grade 3 <sup>*2</sup> 以上	
安全性評価対象例数	514		524		72		75		
副作用発現	469 (91.2)	321 (62.5)	481 (91.8)	315 (60.1)	72 (100.0)	67 (93.1)	74 (98.7)	62 (82.7)	
血液及びリンパ系障害	好中球減少症 <sup>*3</sup>	304 (59.1)	217 (42.2)	293 (55.9)	251 (47.9)	65 (90.3)	50 (69.4)	64 (85.3)	56 (74.7)
	血小板減少症 <sup>*4</sup>	230 (44.7)	94 (18.3)	141 (26.9)	35 (6.7)	58 (80.6)	10 (13.9)	41 (54.7)	2 (2.7)
	貧血 <sup>*5</sup>	251 (48.8)	125 (24.3)	133 (25.4)	33 (6.3)	62 (86.1)	23 (31.9)	46 (61.3)	7 (9.3)
	白血球減少症 <sup>*6</sup>	149 (29.0)	72 (14.0)	143 (27.3)	69 (13.2)	67 (93.1)	35 (48.6)	59 (78.7)	28 (37.3)
	リンパ球減少症 <sup>*7</sup>	28 (5.4)	7 (1.4)	24 (4.6)	5 (1.0)	25 (34.7)	7 (9.7)	24 (32.0)	5 (6.7)
	発熱性好中球減少症	6 (1.2)	5 (1.0)	8 (1.5)	7 (1.3)	2 (2.8)	2 (2.8)	3 (4.0)	3 (4.0)
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症	287 (55.8)	2 (0.4)	312 (59.5)	—	67 (93.1)	—	62 (82.7)	—
	発疹	36 (7.0)	—	37 (7.1)	—	24 (33.3)	—	24 (32.0)	—
	爪の障害	12 (2.3)	—	1 (0.2)	—	6 (8.3)	—	1 (1.3)	—
	そう痒症	6 (1.2)	1 (0.2)	16 (3.1)	2 (0.4)	—	—	5 (6.7)	—
神経系障害	末梢性感覚ニューロパチー <sup>*8</sup>	234 (45.5)	16 (3.1)	315 (60.1)	61 (11.6)	46 (63.9)	2 (2.8)	61 (81.3)	10 (13.3)
	味覚異常	35 (6.8)	—	32 (6.1)	—	20 (27.8)	—	11 (14.7)	—
	頭痛	14 (2.7)	—	7 (1.3)	1 (0.2)	8 (11.1)	—	3 (4.0)	—
	末梢性運動ニューロパチー	8 (1.6)	1 (0.2)	17 (3.2)	1 (0.2)	7 (9.7)	—	13 (17.3)	1 (1.3)
全身障害及び投与局所様態	疲労	113 (22.0)	15 (2.9)	110 (21.0)	18 (3.4)	53 (73.6)	2 (2.8)	50 (66.7)	6 (8.0)
	無力症	65 (12.6)	8 (1.6)	56 (10.7)	13 (2.5)	—	—	1 (1.3)	—
	末梢性浮腫	27 (5.3)	—	12 (2.3)	1 (0.2)	2 (2.8)	—	—	—
	発熱	21 (4.1)	—	15 (2.9)	—	11 (15.3)	—	8 (10.7)	—
	倦怠感	4 (0.8)	1 (0.2)	2 (0.4)	—	4 (5.6)	1 (1.4)	2 (2.7)	—
胃腸障害	悪心	132 (25.7)	5 (1.0)	126 (24.0)	1 (0.2)	49 (68.1)	1 (1.4)	39 (52.0)	—
	便秘	54 (10.5)	1 (0.2)	46 (8.8)	4 (0.8)	39 (54.2)	1 (1.4)	30 (40.0)	2 (2.7)
	嘔吐	54 (10.5)	2 (0.4)	62 (11.8)	1 (0.2)	21 (29.2)	—	21 (28.0)	—
	下痢	52 (10.1)	2 (0.4)	43 (8.2)	—	21 (29.2)	—	16 (21.3)	—
	口内炎	29 (5.6)	—	19 (3.6)	—	23 (31.9)	—	10 (13.3)	—
	消化不良	14 (2.7)	—	7 (1.3)	—	7 (9.7)	—	1 (1.3)	—
	上腹部痛	8 (1.6)	—	4 (0.8)	—	5 (6.9)	—	3 (4.0)	—
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	40 (7.8)	7 (1.4)	41 (7.8)	3 (0.6)	24 (33.3)	2 (2.8)	29 (38.7)	1 (1.3)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	36 (7.0)	4 (0.8)	29 (5.5)	4 (0.8)	26 (36.1)	2 (2.8)	23 (30.7)	1 (1.3)

\*1: MedDRA v12.1 \*2: CTCAE v3.0に基づく評価

\*3: 好中球減少症+好中球数減少

\*4: 血小板減少症+血小板数減少

\*5: 貧血+ヘモグロビン減少

\*6: 白血球減少症+白血球数減少

\*7: リンパ球減少症+リンパ球数減少

\*8: 末梢性感覚ニューロパチー+末梢性神経障害+多発性神経障害

注) 発現率5%以上と発熱性好中球減少

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用発現頻度一覧表等  
(つづき)

国際共同第Ⅲ相試験における副作用発現状況一覧<sup>注)</sup>(進行非小細胞肺癌)② 症例数(%)

副作用*1		全症例				日本人			
		アブラキサン群		他のパクリタキセル製剤群		アブラキサン群		他のパクリタキセル製剤群	
		全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上	全体	Grade 3*2 以上
臨床検査	体重減少	26( 5.1)	2( 0.4)	24( 4.6)	1( 0.2)	18(25.0)	2( 2.8)	15(20.0)	
	ヘマトクリット減少	20( 3.9)	5( 1.0)	10( 1.9)	1( 0.2)	19(26.4)	5( 6.9)	9(12.0)	1( 1.3)
	赤血球数減少	20( 3.9)	5( 1.0)	14( 2.7)	1( 0.2)	18(25.0)	5( 6.9)	12(16.0)	1( 1.3)
	血中ビリルビン増加	14( 2.7)		14( 2.7)	1( 0.2)	7( 9.7)		9(12.0)	
	血中アルカリホスファターゼ増加	12( 2.3)		9( 1.7)	1( 0.2)	11(15.3)		6( 8.0)	
	血中アルブミン減少	10( 1.9)		13( 2.5)		10(13.9)		13(17.3)	
	C-反応性蛋白増加	9( 1.8)	1( 0.2)	5( 1.0)		9(12.5)	1( 1.4)	5( 6.7)	
	血中カリウム増加	7( 1.4)		6( 1.1)		7( 9.7)		6( 8.0)	
	血中カルシウム減少	5( 1.0)		6( 1.1)		5( 6.9)		6( 8.0)	
	血中ブドウ糖増加	5( 1.0)		5( 1.0)		5( 6.9)		5( 6.7)	
	血中ナトリウム減少	5( 1.0)		13( 2.5)	2( 0.4)	5( 6.9)		13(17.3)	2( 2.7)
	血中尿素増加	5( 1.0)		6( 1.1)	1( 0.2)	5( 6.9)		4( 5.3)	
	総蛋白減少	5( 1.0)		6( 1.1)		5( 6.9)		6( 8.0)	
	血中クレアチニン増加	4( 0.8)		6( 1.1)		2( 2.8)		4( 5.3)	
	血中カリウム減少	4( 0.8)		1( 0.2)		4( 5.6)		1( 1.3)	
代謝及び栄養障害	食欲減退	83(16.1)	9( 1.8)	90(17.2)	3( 0.6)	50(69.4)	8(11.1)	54(72.0)	2( 2.7)
	低ナトリウム血症	8( 1.6)	2( 0.4)	10( 1.9)	3( 0.6)	6( 8.3)	1( 1.4)	5( 6.7)	
	低アルブミン血症	7( 1.4)		7( 1.3)		7( 9.7)		6( 8.0)	
	高カリウム血症	6( 1.2)		6( 1.1)	1( 0.2)	6( 8.3)		6( 8.0)	1( 1.3)
	低カルシウム血症	4( 0.8)		7( 1.3)	2( 0.4)	4( 5.6)		2( 2.7)	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	60(11.7)		124(23.7)	8( 1.5)	30(41.7)		51(68.0)	5( 6.7)
	筋肉痛	46( 8.9)	1( 0.2)	95(18.1)	10( 1.9)	21(29.2)		45(60.0)	5( 6.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血	29( 5.6)		2( 0.4)		8(11.1)			
	しゃっくり	13( 2.5)		12( 2.3)		10(13.9)		11(14.7)	
感染症及び寄生虫症	肺炎	7( 1.4)	2( 0.4)	5( 1.0)	5( 1.0)	4( 5.6)	1( 1.4)	3( 4.0)	3( 4.0)
血管障害	ほてり	2( 0.4)		7( 1.3)		1( 1.4)		4( 5.3)	
精神障害	不眠症	5( 1.0)		10( 1.9)	1( 0.2)	3( 4.2)		9(12.0)	
免疫系障害	過敏症	2( 0.4)		5( 1.0)	1( 0.2)	2( 2.8)		4( 5.3)	

\*1 : MedDRA v12.1      \*2 : CTCAE v3.0 に基づく評価

社内集計

注) 発現率 5%以上と発熱性好中球減少

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用発現頻度一覧表等  
(つづき)

本試験で、アブラキサン群と他のパクリタキセル製剤群において発現率の差異が認められた有害事象は以下のとおりであった。

### 国際共同第Ⅲ相試験におけるアブラキサン群と他のパクリタキセル製剤群の有害事象の差異(進行非小細胞肺癌)

表中の数値は発現率(%)

有害事象*1	全症例				日本人			
	全体 (発現率の差が 10%以上)		Grade 3 以上*2 (発現率の差が 5%以上)		全体 (発現率の差が 10%以上)		Grade 3 以上*2 (発現率の差が 5%以上)	
	アブラキサン群	他のパクリタキセル製剤群	アブラキサン群	他のパクリタキセル製剤群	アブラキサン群	他のパクリタキセル製剤群	アブラキサン群	他のパクリタキセル製剤群
安全性評価対象例数	514		524		72		75	
血液及びリンパ系障害								
血小板減少症	40	23	17	6	60	36	11	3
貧血	44	21	25	6			10	4
皮膚及び皮下組織障害								
脱毛症					93	83		
神経系障害								
末梢性感覚ニューロパチー	26	40	<1	7	63	83	3	15
味覚異常					28	15		
頭痛					18	5		
全身障害及び投与局所様態								
疲労							3	8
胃腸障害								
悪心					69	52		
便秘					58	43		
下痢					40	25		
口内炎					32	13		
臨床検査								
白血球数減少							29	24
ヘモグロビン減少					63	40	22	5
体重減少					31	20		
ヘマトクリット減少					26	12	7	1
赤血球数減少							7	1
血中アルカリホスファターゼ増加					21	11		
血中ナトリウム減少					10	20		
代謝及び栄養障害								
食欲減退							11	3
筋骨格系及び結合組織障害								
関節痛	13	25			42	68	0	7
筋肉痛					32	61	0	7
呼吸器、胸部及び縦隔障害								
鼻出血					15	0		

\*1 : MedDRA v12.1      \*2 : CTCAE v3.0 に基づく評価

社内集計

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用発現頻度一覧表等  
(つづき)

5) 膵癌における副作用

① 海外第Ⅲ相試験<sup>31)</sup>

膵癌の海外第Ⅲ相試験におけるアブラキサン併用群の副作用の発現率は95.7% (403/421例)であり、主な副作用は疲労226例(53.7%)、脱毛<sup>\*1</sup>211例(50.1%)、悪心207例(49.2%)、末梢神経障害<sup>\*2</sup>206例(48.9%)、貧血<sup>\*3</sup>194例(46.1%)、好中球減少<sup>\*4</sup>193例(45.8%)、下痢156例(37.1%)、血小板減少<sup>\*5</sup>149例(35.4%)、末梢性浮腫141例(33.5%)、嘔吐133例(31.6%)であった。

海外第Ⅲ相試験発現率5%以上の副作用及び発熱性好中球減少症(治癒切除不能な膵癌)

症例数 (%)

副作用 <sup>*6</sup>	アブラキサン併用群		ゲムシタビン単独群	
	全体	Grade 3 <sup>*7</sup> 以上	全体	Grade 3 <sup>*7</sup> 以上
安全性評価対象例数	421		402	
副作用発現	403(95.7)	325(77.2)	371(92.3)	203(50.5)
<b>一般・全身障害及び投与部位の状態</b>				
疲労	226(53.7)	70(16.6)	147(36.6)	27( 6.7)
末梢性浮腫	141(33.5)	10( 2.4)	70(17.4)	8( 2.0)
発熱	122(29.0)	8( 1.9)	85(21.1)	3( 0.7)
無力症	59(14.0)	22( 5.2)	38( 9.5)	9( 2.2)
粘膜の炎症	39( 9.3)	6( 1.4)	11( 2.7)	
悪寒	35( 8.3)		22( 5.5)	
<b>胃腸障害</b>				
悪心	207(49.2)	17( 4.0)	165(41.0)	10( 2.5)
下痢	156(37.1)	24( 5.7)	53(13.2)	3( 0.7)
嘔吐	133(31.6)	19( 4.5)	83(20.6)	12( 3.0)
便秘	50(11.9)	3( 0.7)	37( 9.2)	2( 0.5)
口内炎	31( 7.4)	4( 1.0)	13( 3.2)	
腹痛	21( 5.0)	3( 0.7)	11( 2.7)	4( 1.0)
<b>血液及びリンパ系障害</b>				
貧血 <sup>*3</sup>	194(46.1)	53(12.6)	141(35.1)	38( 9.5)
好中球減少症 <sup>*4</sup>	193(45.8)	152(36.1)	137(34.1)	97(24.1)
血小板減少症 <sup>*5</sup>	149(35.4)	59(14.0)	136(33.8)	41(10.2)
白血球減少症 <sup>*8</sup>	76(18.1)	52(12.4)	45(11.2)	17( 4.2)
発熱性好中球減少症	14( 3.3)	13( 3.1)	6( 1.5)	6( 1.5)
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>				
脱毛症	211(50.1)	6( 1.4)	20( 5.0)	
発疹	93(22.1)	7( 1.7)	31( 7.7)	2( 0.5)
そう痒症	24( 5.7)		11( 2.7)	1( 0.2)
<b>神経系障害</b>				
末梢性感覚ニューロパチー <sup>*2</sup>	206(48.9)	66(15.7)	15( 3.7)	
味覚異常	65(15.4)		26( 6.5)	
頭痛	24( 5.7)		11( 2.7)	
<b>代謝及び栄養障害</b>				
食欲減退	115(27.3)	13( 3.1)	57(14.2)	2( 0.5)
脱水	52(12.4)	16( 3.8)	17( 4.2)	5( 1.2)
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>				
鼻出血	39( 9.3)		4( 1.0)	
咳嗽	26( 6.2)		5( 1.2)	
呼吸困難	26( 6.2)	4( 1.0)	21( 5.2)	3( 0.7)
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>				
筋肉痛	40( 9.5)	4( 1.0)	6( 1.5)	
関節痛	32( 7.6)	2( 0.5)	4( 1.0)	
四肢痛	28( 6.7)	1( 0.2)	7( 1.7)	1( 0.2)
<b>臨床検査</b>				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	36( 8.6)	12( 2.9)	25( 6.2)	11( 2.7)
体重減少	31( 7.4)	1( 0.2)	19( 4.7)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28( 6.7)	6( 1.4)	22( 5.5)	10( 2.5)
<b>感染症及び寄生虫</b>				
口腔カンジダ症	27( 6.4)		8( 2.0)	1( 0.2)

\*1: 脱毛症

\*2: 末梢性感覚ニューロパチー+末梢性ニューロパチー+多発性ニューロパチー+神経痛+末梢性感覚運動ニューロパチー

\*3: ヘモグロビン減少を含む \*4: 好中球数減少を含む \*5: 血小板数減少を含む \*6: MedDRA v15.0

\*7: CTCAE v3.0に基づく評価 \*8: 白血球数減少を含む

社内集計

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### ◆副作用発現頻度一覧表等 (つづき)

#### ② 国内第 I / II 相試験<sup>27-29)</sup>

膀胱癌の国内第 I / II 相試験における副作用の発現率は 100% (34/34 例) であり、主な副作用は、血小板減少<sup>\*1</sup> (88.2%)、脱毛<sup>\*2</sup> (88.2%)、好中球減少<sup>\*3</sup> (85.3%)、白血球減少<sup>\*4</sup> (82.4%)、末梢神経障害<sup>\*5</sup> (76.5%)、貧血<sup>\*6</sup> (61.8%)、食欲減退 (55.9%)、悪心 (44.1%)、発疹 (41.2%)、ALT (GPT) 上昇 (35.3%)、倦怠感 (35.3%)、下痢 (32.4%) であった。

#### 国内第 I / II 相試験における副作用発現率 (治癒切除不能な膀胱癌) (申請時データ ; 投与継続中の症例も含むデータ)

			症例数 (%)		
副作用 <sup>*7</sup>	全体	Grade 3 <sup>*8</sup> 以上	副作用 <sup>*7</sup>	全体	Grade 3 <sup>*8</sup> 以上
安全性評価対象例数	34		代謝及び栄養障害		
副作用発現	34 (100.0)	28 (82.4)	高カリウム血症	2 ( 5.9)	
血液及びリンパ系障害			低アルブミン血症	3 ( 8.8)	
貧血 <sup>*6</sup>	21 ( 61.8)	5 (14.7)	低ナトリウム血症	1 ( 2.9)	1 ( 2.9)
発熱性好中球減少症	1 ( 2.9)	1 ( 2.9)	食欲減退	19 (55.9)	1 ( 2.9)
眼障害			筋骨格系及び結合組織障害		
黄斑浮腫	1 ( 2.9)		関節痛	3 ( 8.8)	
胃腸障害			筋骨格痛	1 ( 2.9)	
腹部膨満	1 ( 2.9)		筋肉痛	1 ( 2.9)	
口唇炎	2 ( 5.9)		神経系障害		
便秘	6 ( 17.6)		脳梗塞	1 ( 2.9)	
下痢	11 ( 32.4)	2 ( 5.9)	浮動性めまい	3 ( 8.8)	
口内乾燥	1 ( 2.9)		味覚異常	8 (23.5)	
痔核	1 ( 2.9)		頭痛	3 ( 8.8)	
悪心	15 ( 44.1)	1 ( 2.9)	末梢性感覚ニューロパチー <sup>*9</sup>	26 (76.5)	2 ( 5.9)
肛門周囲痛	1 ( 2.9)		腎及び尿路障害		
口内炎	8 ( 23.5)	1 ( 2.9)	血尿	1 ( 2.9)	
嘔吐	4 ( 11.8)		生殖系及び乳房障害		
一般・全身障害及び投与部位の状態			不規則月経	1 ( 2.9)	
疲労	10 ( 29.4)		会陰痛	1 ( 2.9)	
倦怠感	12 ( 35.3)		呼吸器・胸郭及び縦隔障害		
末梢性浮腫	5 ( 14.7)		発声障害	2 ( 5.9)	
発熱	7 ( 20.6)		しゃっくり	1 ( 2.9)	
肝胆道系障害			肺塞栓症	1 ( 2.9)	
肝障害	1 ( 2.9)	1 ( 2.9)	皮膚及び皮下組織障害		
感染症及び寄生虫症			脱毛症	30 (88.2)	
膀胱炎	1 ( 2.9)		ざ瘡様皮膚炎	3 ( 8.8)	
咽頭炎	1 ( 2.9)		皮膚乾燥	2 ( 5.9)	
肺炎	1 ( 2.9)		紅斑	1 ( 2.9)	
クロストリジウム性大腸炎	1 ( 2.9)		爪変色	1 ( 2.9)	
臨床検査			爪の障害	1 ( 2.9)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 ( 35.3)	1 ( 2.9)	手掌・足底発赤知覚	1 ( 2.9)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 ( 23.5)		不全症候群		
血中アルブミン減少	4 ( 11.8)		そう痒症	3 ( 8.8)	
血中ビリルビン増加	1 ( 2.9)		発疹	14 (41.2)	2 ( 5.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 ( 2.9)		斑状丘疹状皮疹	2 ( 5.9)	
C-反応性蛋白増加	3 ( 8.8)		皮膚色素過剰	1 ( 2.9)	
リンパ球数減少	9 ( 26.5)	5 (14.7)	爪甲脱落症	1 ( 2.9)	
好中球数減少	29 ( 85.3)	23 (67.6)	血管障害		
血小板数減少	30 ( 88.2)	2 ( 5.9)	血管炎	1 ( 2.9)	
体重減少	4 ( 11.8)		血管障害	1 ( 2.9)	
白血球数減少	28 ( 82.4)	18 (52.9)			
血中アルカリホスファターゼ増加	2 ( 5.9)				

社内集計

\*1 : 血小板数減少    \*2 : 脱毛症    \*3 : 好中球数減少    \*4 : 白血球数減少  
 \*5 : 末梢性感覚ニューロパチー＋固有感覚の欠如    \*6 : ヘモグロビン減少を含む  
 \*7 : MedDRA v16.0    \*8 : CTCAE v4.0 に基づく評価    \*9 : 固有感覚の欠如を含む

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### ◆副作用発現頻度一覧表等 (つづき)

本試験で最終症例登録日から1年経過した時の副作用発現率は以下のとおりであった。

#### 国内第I/II相試験における副作用発現率(治癒切除不能な癌症) (1年時解析データ;最終症例登録日から1年経過時のデータ)

			症例数(%)		
副作用*1	全体	Grade 3*2 以上	副作用*1	全体	Grade 3*2 以上
安全性評価対象例数			34		
副作用発現			34(100.0) 29(85.3)		
血液及びリンパ系障害					
貧血*3	22( 64.7)	5(14.7)	高カリウム血症	2( 5.9)	
発熱性好中球減少症	2( 5.9)	2( 5.9)	低アルブミン血症	3( 8.8)	
眼障害					
黄斑浮腫	1( 2.9)		低ナトリウム血症	2( 5.9)	2( 5.9)
胃腸障害					
腹部膨満	1( 2.9)		食欲減退	19(55.9)	1( 2.9)
口唇炎	2( 5.9)		筋骨格系及び結合組織障害		
便秘	6( 17.6)		関節痛	3( 8.8)	
下痢	12( 35.3)	2( 5.9)	背部痛	1( 2.9)	
口内乾燥	1( 2.9)		筋骨格痛	1( 2.9)	
痔核	1( 2.9)		筋肉痛	1( 2.9)	
悪心	16( 47.1)	1( 2.9)	神経系障害		
急性膵炎	1( 2.9)	1( 2.9)	脳梗塞	1( 2.9)	
肛門周囲痛	1( 2.9)		浮動性めまい	3( 8.8)	
口内炎	9( 26.5)	1( 2.9)	味覚異常	10(29.4)	
嘔吐	6( 17.6)		頭痛	3( 8.8)	
一般・全身障害及び投与部位の状態					
顔面浮腫	1( 2.9)		末梢性感覚ニューロパチー*4	29(85.3)	4(11.8)
疲労	10( 29.4)		腎及び尿路障害		
倦怠感	13( 38.2)		血尿	1( 2.9)	
浮腫	1( 2.9)		生殖系及び乳房障害		
末梢性浮腫	5( 14.7)		不規則月経	1( 2.9)	
発熱	10( 29.4)		会陰痛	1( 2.9)	
注入部位血管外漏出	1( 2.9)		呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
肝胆道系障害					
肝障害	1( 2.9)	1( 2.9)	発声障害	2( 5.9)	
感染症及び寄生虫症					
膀胱炎	1( 2.9)		鼻出血	1( 2.9)	
爪囲炎	1( 2.9)		しゃっくり	1( 2.9)	
咽頭炎	1( 2.9)		肺臓炎	1( 2.9)	
肺炎	1( 2.9)		肺塞栓症	1( 2.9)	
クロストリジウム性大腸炎	1( 2.9)		皮膚及び皮下組織障害		
臨床検査					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12( 35.3)	1( 2.9)	脱毛症	31(91.2)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9( 26.5)		ざ瘡様皮膚炎	3( 8.8)	
血中アルブミン減少	4( 11.8)		皮膚乾燥	2( 5.9)	
血中ビリルビン増加	1( 2.9)		紅斑	2( 5.9)	
血中乳酸脱水素酵素増加	1( 2.9)		爪変色	1( 2.9)	
C-反応性蛋白増加	3( 8.8)		爪の障害	1( 2.9)	
リンパ球数減少	10( 29.4)	5(14.7)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	2( 5.9)	
好中球数減少	29( 85.3)	24(70.6)	そう痒症	3( 8.8)	
血小板数減少	30( 88.2)	5(14.7)	発疹	16(47.1)	2( 5.9)
体重減少	4( 11.8)		斑状丘疹状皮疹	2( 5.9)	
白血球数減少	28( 82.4)	19(55.9)	皮膚色素過剰	1( 2.9)	
血中アルカリホスファターゼ増加	2( 5.9)		爪甲脱落症	1( 2.9)	
血管障害					
血管痛					
血管炎					
四肢静脈血栓症					

社内集計

\*1: MedDRA v17.1 \*2: CTCAE v4.0に基づく評価  
\*3: ヘモグロビン減少を含む \*4: 固有感覚の欠如を含む

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響	設定されていない
10. 過量投与	設定されていない
11. 適用上の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p><b>14. 適用上の注意</b></p><p><b>14.1 薬剤調製時の注意</b></p><p><b>14.1.1</b> 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。</p><p><b>14.1.2</b> 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。</p><p><b>14.1.3</b> 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。</p><p><b>14.1.4</b> 点滴バッグ中に入れた懸濁液は速やかに使用すること。</p><p><b>14.1.5</b> 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。</p><p><b>14.1.6</b> 調製時に、注射針に塗布されているシリコーン油により不溶物を生じることがある。調製後に懸濁液中に不溶物がないか目視で確認すること。不溶物が認められた場合は使用しないこと。</p><p><b>14.2 懸濁液調製方法</b></p><p><b>14.2.1</b> 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。</p><p><b>14.2.2</b> 1バイアル当たり生理食塩液 20mL をバイアルの内壁伝いに、直接、内容物にかけないように泡立ちに注意しながらゆっくりと注入する。(この操作は、泡立ちの発生を最小限にするため重要である。)</p><p><b>14.2.3</b> 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。</p><p><b>14.2.4</b> 内容物が十分に濡れたら、均一な白色ないし黄色の懸濁液になるまで、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て混和する。(泡立ちに注意する。)</p><p><b>14.2.5</b> 調製した懸濁液は必要量をバイアルから抜き取り、事前に用意した空の点滴バッグ等にゆっくりと注入する。</p><p>注意：懸濁液を生理食塩液に入れて希釈しないこと。</p><p><b>14.3 薬剤投与時の注意</b></p><p><b>14.3.1</b> 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。</p><p><b>14.3.2</b> 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。</p><p><b>14.3.3</b> 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。</p></div>

11. 適用上の注意  
(つづき)

(解説)

## 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製には、必ず生理食塩液を使用し、懸濁液は他の薬剤とは混注しないこと。

14.1.2 本剤は細胞毒性を有する薬剤である。薬剤が直接、体に触れることがないように注意すること。万が一、本剤又は懸濁液が皮膚に付着した場合には、直ちに多量の流水及び石けんでよく洗い流すこと。

14.1.3、14.1.4 調製後の懸濁液の安定性試験の結果は「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項を参照のこと。

懸濁液の調製後は速やかに使用すること。

14.1.5 本剤は均一な白色又は黄色の懸濁液に調製し投与すること。

14.1.6 調製時に、注射針に塗布されているシリコン油により不溶物を生じることがあるため、調製後に懸濁液中に不溶物がないか目視で確認すること。不溶物が認められた場合は使用しないこと。

## 14.2 懸濁液調製方法

## 14.2.1～14.2.5

## ●生理食塩液の注入

内容物に生理食塩液を直接かけないようにバイアルの内壁伝いに、静かに注入すること。注入時は泡立ちの発生に十分注意すること。

## ●バイアルの静置

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こと。

## ●空の点滴バッグの用意

点滴バッグに残った生理食塩液をすべて抜き取る。(点滴バッグは必要量が充填できるサイズのものを用意すること。)

## ●薬剤の混和

内容物が十分に濡れ、均一な白色ないし黄色の懸濁液になるまで、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混和する。この際、泡立ちに十分注意すること。

## ●空の点滴バッグへの注入

必要量の懸濁液をバイアルから抜き取り、空の点滴バッグに泡立たないように注入すること。

注意：懸濁液を生理食塩液に入れて希釈しないこと。

「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項を参照のこと。

## 14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 本剤の有効成分パクリタキセルは起壊死性抗癌剤であるため、血管外漏出には十分注意すること。また、他のパクリタキセル製剤において血管外漏出した注射部位と異なる部位に再投与したところ、「Recall現象」が認められたとの報告があるため、本剤の投与に際しても十分注意すること。

14.3.2 本剤は懸濁液に調製し投与するため、インラインフィルターは使用しないこと。

14.3.3 本剤は懸濁液に調製し投与するため、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しないこと。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

### 15. その他の注意

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

(解説)

15.1.1 他のパクリタキセル製剤において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ところ、同部位に同様の皮膚異常を再発する「Radiation recall 現象」が認められたとの報告がある。

本剤の投与に際しては、患者に放射線療法に起因する皮膚異常の既往を問診等で確認してから投与すること。

15.1.2 他のパクリタキセル製剤において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。本剤の投与に際しては、これらの発現に十分注意すること。

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

### 15. その他の注意

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。[9.4.1、9.4.2 参照]

(解説)

15.2 「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (4) 生殖能を有する者」及び「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (5) 妊婦」の項を参照のこと。

# IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項を参照のこと。

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験<sup>47)</sup>

1) ヒト胃癌株の腹膜転移モデル(異種移植系)への影響(マウス)<sup>47)</sup>

高頻度に腹膜転移を起こすヒト胃癌株(OCUM-2MD3\*)を腹腔内に移植したマウスに、等毒性用量、等用量で他のパクリタキセル製剤の腹腔内投与、アブラキサン<sup>®</sup>の腹腔内投与、静脈内投与をそれぞれ7日間実施し、腹水、腹膜腫瘍に対する抗腫瘍作用を検討した(対照群は薬剤非投与)。この結果、等毒性用量投与時において、アブラキサンと他のパクリタキセル製剤の腹水重量・腹膜腫瘍重量に有意差が認められた( $p<0.05$ 、Student's t 検定)。

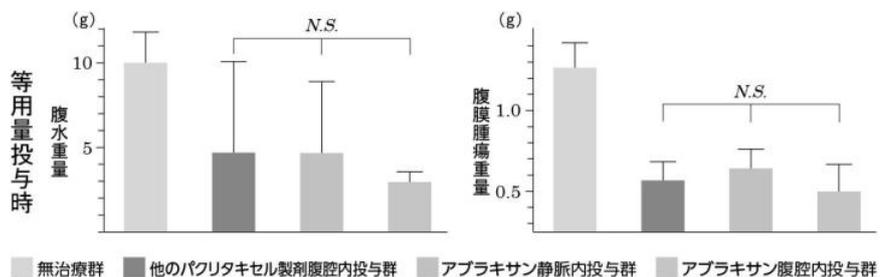
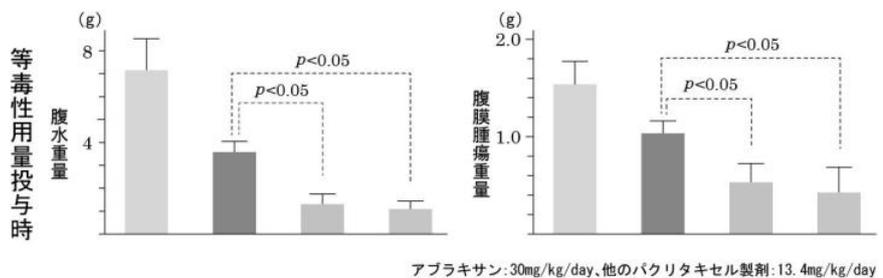
\*:大阪公立大学 八代正和先生より提供

<試験方法>

ヒト胃癌株(OCUM-2MD3)を腹腔内に移植したマウスに薬剤を等毒性用量、等用量で投与した。

等毒性用量投与時においては他のパクリタキセル製剤を 13.4mg/kg/day 腹腔内投与、アブラキサン 30mg/kg/day を腹腔内、静脈内にそれぞれ投与、等用量投与時においては他のパクリタキセル製剤を 10mg/kg/day 腹腔内投与、アブラキサン 10mg/kg/day を腹腔内、静脈内にそれぞれ投与を 7 日間実施し、1 週間に 2 回の頻度で腹水、腹膜腫瘍に対する抗腫瘍作用を検討した。

腹水・腹膜腫瘍への影響



平均値±標準誤差, n=5  
Student's t 検定

アブラキサン: 10mg/kg/day, 他のパクリタキセル製剤: 10mg/kg/day

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

#### 静脈内投与時の単回投与毒性試験

動物種等	薬 剤	投与量* (mg/kg)	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
マウス♂ n=3~4	アブラキサン	30, 103, 367, 548, 822	367	548
	他のパクリタキセル製剤	4, 6, 9, 13.4, 20.1	4	6
ラット♂ n=3	アブラキサン	30, 90, 120, 200	90	120
ラット♂♀ 各 n=6	アブラキサン	5, 9, 30, 90, 120	—	>120
	他のパクリタキセル製剤	5, 9, 30	9	30

\* : パクリタキセルとしての投与量

承認時評価資料

#### (2) 反復投与毒性試験

雌雄ラット(16例/群/性)にアブラキサンの10、20、30mg/kg及び比較対照薬として他のパクリタキセル製剤10mg/kgを1ヵ月間歇静脈内投与(5日間隔、計6回投与)した。

アブラキサン投与による主な毒性は、リンパ・造血系器官、雄性生殖器及び皮膚の萎縮性変化並びに末梢神経及び眼球角膜・水晶体上皮の変性であった。また、アブラキサン特異的な毒性もみられなかった。

無毒性量は雌雄ともに10mg/kg未満であった。

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

##### 1) 雄ラットの受胎能に対する影響

雄ラットにアブラキサンの0.5、2、7、16及び32mg/kgを静脈内に12週間毎週投与した。16mg/kg/週群では顕著な死亡率となり、32mg/kg/週群では全例が死亡もしくは5回目の投与後に剖検された。7及び16mg/kg/週群では、精子数、交尾率及び雄受胎能が低下した。無毒性量は2mg/kg/週であった。

##### 2) 雌ラットの母獣毒性及び胎児毒性の検討

妊娠7~17日目の雌ラットに、アブラキサンの0.5、1、2、4及び8mg/kg/日を静脈内投与した。4及び8mg/kg/日群では母獣が死亡し、1及び2mg/kg/日群では体重増加抑制がみられ、無毒性量は0.5mg/kg/日であった。胎児に対しては、0.5mg/kg/日群では著変は認められなかったが、1mg/kg/日以上群で発生毒性は顕著であった。

#### (6) 局所刺激性試験

ニュージーランド白色ウサギを用いた静脈内投与、静脈周囲投与、動脈内投与及び皮下投与による局所刺激性試験において、アブラキサンに局所刺激性は認められなかった。

動物種	性別	投与法	投与量
ニュージーランド 白色ウサギ	♀ 各 n=4	静脈内投与	25mg/kg
		静脈周囲投与	2.5mL
		動脈内投与	25mg/kg
		皮下投与	25mg/kg

承認時評価資料

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤：特定生物由来製品、毒薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)
2. 有効期間	有効成分：パクリタキセル 毒薬
3. 包装状態での貯法	有効期間：36 箇月
4. 取扱い上の注意	室温保存
5. 患者向け資材	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>20. 取扱い上の注意</b></p> <p><b>20.1</b> 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。</p> <p><b>20.2</b> 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。</p> </div> <p>患者向医薬品ガイド：なし くすりのしおり：あり その他の患者向け資材 「アブラキサン+ペムブロリズマブ併用療法を受けられる方へ治療のてびき(乳がん編)」 「アブラキサン+ペムブロリズマブ併用療法を受けられる方へ治療日記(乳がん編)」 「アブラキサン+アテゾリズマブ併用治療を受けられる方へ治療のてびき」 「アブラキサン治療のてびき(乳がん)」 「アブラキサン+アテゾリズマブ併用治療を受けられる方へ治療日記(乳がん編)」 「アブラキサンの副作用と上手につきあうために(末梢神経障害)」 「アブラキサン治療のてびき(胃がん_A法(3週ごと投与方法))」 「アブラキサン治療のてびき(胃がん_D法(毎週投与方法))」 「アブラキサン治療のてびき(胃がん_D法併用療法)」 「アブラキサン治療のてびき(肺がん)」 「アブラキサン+カルボプラチン+ペムブロリズマブ併用治療を受けられる方へ治療のてびき(肺がん編)」 「アブラキサン治療のてびき(膵がん)」 (大鵬薬品工業株式会社ホームページ <a href="https://t-tools.taiho.co.jp/request/customer/material">https://t-tools.taiho.co.jp/request/customer/material</a> 参照)</p>
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：タキソール®注射液 30・100mg 同 効 薬：ドセタキセル水和物
7. 国際誕生年月日	2005 年 1 月 7 日(米国)
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	承 認 年 月 日：2010 年 7 月 23 日 承 認 番 号：22200AMX00876000 薬価基準収載年月日：2010 年 9 月 17 日 販 売 開 始 年 月 日：2010 年 9 月 24 日

## X. 管理的事項に関する項目

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

#### 1) 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加の年月日：

##### ① 2013年2月21日

効能又は効果追加の内容：胃癌、非小細胞肺癌

用法及び用量変更追加の内容：

胃癌：乳癌と同じ。

非小細胞肺癌：

B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、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。

##### ② 2014年12月18日

効能又は効果追加の内容：治癒切除不能な膵癌

用法及び用量変更追加の内容

治癒切除不能な膵癌：

C法：ゲムシタピンとの併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回125mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。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。

##### ③ 2017年8月25日

用法及び用量変更追加の内容

胃癌：

D法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。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。

##### ④ 2018年11月12日

用法及び用量に関連する注意の改訂

胃癌：

D法：本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する使用上の注意を改訂

##### ⑤ 2019年9月20日

用法及び用量変更追加の内容

乳癌：

E法：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。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。

## X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容（つづき）	<p>⑥ 2021年8月25日 用法及び用量変更（併用薬の規定を「他の抗悪性腫瘍剤」に変更）の内容 乳癌： E法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。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。</p>										
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	<p>○ 乳癌、胃癌、非小細胞肺癌 再審査結果公表年月日：2018年12月5日 再審査結果：カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）</p>										
11. 再審査期間	4年(2010年7月23日 ～ 2014年7月22日)（終了）										
12. 投薬期間制限に関する情報	該当しない										
13. 各種コード	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">販売名</th> <th style="width: 20%;">厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード</th> <th style="width: 20%;">個別医薬品 コード (YJコード)</th> <th style="width: 20%;">HOT(9桁) 番号</th> <th style="width: 20%;">レセプト電算 処理システム用 コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アブラキサン 点滴静注用 100mg</td> <td>4240409D1023</td> <td>4240409D1023</td> <td>119701301</td> <td>621970101</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード	アブラキサン 点滴静注用 100mg	4240409D1023	4240409D1023	119701301	621970101
販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード							
アブラキサン 点滴静注用 100mg	4240409D1023	4240409D1023	119701301	621970101							
14. 保険給付上の注意	該当しない										

# XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 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, 社内資料 (承認年月日: 2010 年 7 月 23 日)
- 2) Ibrahim, N.K. et al.: Clin. Cancer Res., 2002, 8, 1038-1044 (PMID: 12006516)
- 3) 転移性乳癌患者を対象にした ABI-007 の多施設共同臨床第 II 相試験, 社内資料 (承認年月日: 2010 年 7 月 23 日、CTD2.7.6.2)
- 4) Ibrahim, N.K. et al.: J. Clin. Oncol., 2005, 23, 6019-6026 (PMID: 16135470)
- 5) 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, 社内資料 (承認年月日: 2010 年 7 月 23 日、CTD2.7.2.2、2.7.2.3、2.7.3.2)
- 6) Gradishar, W. J. et al.: J. Clin. Oncol., 2005, 23, 7794-7803 (PMID: 16172456)
- 7) 未治療の転移性トリプルネガティブ乳癌患者を対象とした、アテゾリズマブ (抗 PD-L1 抗体) と nab-paclitaxel の併用をプラセボと nab-paclitaxel の併用と比較するランダム化プラセボ対照国際多施設共同盲検第 III 相試験, 社内資料; 承認時評価資料 (承認年月日: 2019 年 9 月 20 日)
- 8) Schmid, P. et al.: N. Engl. J. Med., 2018, 379(22), 2108-2121 (PMID: 30345906)
- 9) Cortes, J. et al.: Lancet, 2020, 396 (10265) , 1817-1828  
Cortes, J. et al.: Lancet, 2020, 396 (10265) , 1817-1828 Supplementary appendix; 承認時評価資料 (PMID: 33278935)
- 10) Cortes, J. et al.: N. Engl. J. Med., 2022, 387 (3) , 217-226 (PMID: 35857659)
- 11) フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法に不応となった切除不能進行・再発胃癌患者を対象とした ABI-007/Ramucirumab 併用療法の臨床第 II 相試験, 社内資料 (承認年月日: 2018 年 11 月 12 日)
- 12) Bando, H. et al.: Eur. J. Cancer, 2018, 91, 86-91 (PMID: 29353164)
- 13) Sasaki, Y. et al.: Cancer Sci., 2014, 105, 812-817 (PMID: 24716542)
- 14) フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法に不応となった進行・再発胃癌患者を対象とした ABI-007 (3 週ごと投与) 第 II 相試験, 社内資料 (承認年月日 2013 年 2 月 21 日)
- 15) フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法に不応となった切除不能進行・再発胃癌患者を対象とした ABI-007 の 3 週ごと投与方法と ABI-007 の毎週投与方法と既存のパクリタキセル製剤の毎週投与方法とのランダム化第 III 相比較試験, 社内資料 (承認年月日: 2017 年 8 月 25 日)
- 16) Shitara, K. et al.: Lancet Gastroenterol. Hepatol., 2017, 2, 277-287 (PMID: 28404157)
- 17) Okamoto, I. et al.: Invest. New Drugs, 2012, 30, 1132-1137 (PMID: 21537886)
- 18) Rizvi, N.A. et al.: J. Clin. Oncol., 2008, 26, 639-643 (PMID: 18235124)
- 19) Green, M.R. et al.: Ann. Oncol., 2006, 17, 1263-1268 (PMID: 16740598)
- 20) Socinski, M.A. et al.: J. Thorac. Oncol., 2010, 5, 852-861 (PMID: 20521351)

1. 引用文献  
(つづき)

- 21) 進行非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者を対象とした ABI-007/カルボプラチンの多施設共同非盲検第II相試験, 社内資料 (承認年月日: 2010年7月23日)
- 22) A Randomized, Phase III Trial of ABI-007 and Carboplatin® Compared with Taxol® and Carboplatin® as First-line Therapy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (Study Number CA031). Subgroup analysis of Japanese patients with NSCLC from CA031 study, 社内資料 (承認年月日: 2013年2月21日)
- 23) Socinski, M.A. et al.: J. Clin. Oncol., 2012, 30, 2055-2062 (PMID: 22547591)
- 24) Yoneshima, Y. et al.: J Thorac Oncol., 2021, 16 (9), 1523-1532  
Yoneshima, Y. et al.: J Thorac Oncol., 2021, 16 (9), 1523-1532 supplemental Digital Content (PMID: 33915251)
- 25) West, H. et al.: Lancet Oncol., 2019, 20 (7), 924-937  
West, H. et al.: Lancet Oncol., 2019, 20 (7), 924-937 Supplementary appendix (PMID: 31122901)
- 26) Paz-Ares, L. et al.: N. Engl. J. Med., 2018, 379 (21), 2040-2051 (PMID: 30280635)
- 27) 切除不能進行・再発膀胱癌患者を対象とした ABI-007+Gemcitabine (GEM) 療法の第I/II相試験, 社内資料 (承認年月日: 2014年12月18日)
- 28) 切除不能進行・再発膀胱癌患者を対象とした ABI-007+Gemcitabine (GEM) 療法の第I/II相試験 (一年時解析データ), 社内資料 (承認年月日: 2014年12月18日)
- 29) Ueno, H. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol., 2016, 77, 595-603 (PMID: 26842789)
- 30) Von Hoff, D.D. et al.: J. Clin. Oncol., 2011, 29, 4548-4554 (PMID: 21969517)
- 31) Von Hoff, D.D. et al.: N. Engl. J. Med., 2013, 369, 1691-1703 (PMID: 24131140)
- 32) アブラキサン点滴静注用 100mg 使用成績調査, 社内資料, 2014年
- 33) アブラキサン点滴静注用 100mg 特定使用成績調査, 社内資料, 2014年
- 34) Schiff, P.B. et al.: Nature, 1979, 277, 665-667 (PMID: 423966)
- 35) Schiff, P.B. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1980, 77, 1561-1565 (PMID: 6103535)
- 36) Alberts, B. et al.: MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL THIRD EDITION, 911 (1994): Garland Publishing, Inc. (New York & London)
- 37) Desai, N. et al.: Clin. Cancer Res., 2006, 12, 1317-1324 (PMID: 16489089)
- 38) Awasthi, N. et al.: Carcinogenesis, 2013, 34, 2361-2369 (PMID: 23803690)
- 39) 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, 社内資料 (承認年月日: 2010年7月23日、CTD2.7.2.2、2.7.2.5)
- 40) Sparreboom, A. et al.: Clin. Cancer Res., 2005, 11, 4136-4143 (PMID: 15930349)
- 41) 非小細胞肺癌(NSCLC)患者を対象とした初回治療における ABI-007/カルボプラチンとタキソール/カルボプラチンのランダム化第III相比較試験 (Study Number CA031) 付随薬物動態試験, 社内資料 (承認年月日: 2013年2月21日)

## XI . 文献

### 1. 引用文献 (つづき)

- 42) 切除不能進行・再発膀胱癌患者を対象とした ABI-007 + Gemcitabine (GEM) 療法の第 I/II 相試験 (薬物動態), 社内資料 (承認年月日: 2014 年 12 月 18 日)
- 43) Gardner, E.R. et al.: J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci., 2008, 862, 213-218 (PMID: 18191625)
- 44) Frese, K.K. et al.: Cancer Discov., 2012, 2, 260-269 (PMID: 22585996)
- 45) Rochat, B.: Clin. Pharmacokinet., 2005, 44, 349-366 (PMID: 15828850)
- 46) 肝機能障害を有する固形癌患者を対象とした安全性及び薬物動態の検討, 社内資料 (承認年月日: 2010 年 7 月 23 日、CTD2.7.2.2、2.7.2.3、2.7.3.2)
- 47) Kinoshita, J. et al.: Oncol. Rep., 2014, 32, 89-96 (PMID: 24859429)

### 2. その他の参考文献

該当文献なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

世界での承認国数は 2025 年 6 月時点で乳癌は 71 カ国、非小細胞肺癌は 66 カ国、膵癌は 71 カ国である。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 4. 効能又は効果

- 乳癌
- 胃癌
- 非小細胞肺癌
- 治癒切除不能な膵癌

#### 6. 用法及び用量

乳癌には A 法又は E 法を、胃癌には A 法又は D 法を、非小細胞肺癌には B 法を、治癒切除不能な膵癌には C 法を使用する。

##### A 法：

通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 260mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 20 日間休薬する。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。

##### B 法：

通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、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。

##### C 法：

ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 125mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、4 週目は休薬する。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。

##### D 法：

通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、4 週目は休薬する。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。

##### E 法：

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、4 週目は休薬する。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。

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況 (つづき)

米国と EMA (EU の一括承認) で承認されている販売名、承認年月、剤形・含量、  
効能又は効果、用法及び用量は次のとおりである。

(2025 年 6 月時点)

国名 (販売名) 承認年月	剤形・含量 (パクリタキセル)	効能又は効果	用法及び用量
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、禁忌の場合を除き前化学療法としてアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む	260mg/m <sup>2</sup> で、3 週ごとに 30 分かけて静脈内投与する。
欧州 (31 カ国) (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に単剤治療として	260mg/m <sup>2</sup> で、3 週ごとに 30 分かけて静脈内投与する。
米国 (ABRAXANE®) 2012 年 10 月 11 日	バイアル 100mg	根治的手術あるいは放射線治療の対象とならない、局所進行又は転移性の非小細胞肺癌患者における 1 次治療としてカルボプラチンとの併用療法	100mg/m <sup>2</sup> を、21 日サイクルの day1、day8、day15 に 30 分かけて静脈内投与する。 カルボプラチンは AUC = 6mg・min/mL を 21 日サイクルの day1 のアブラキサン投与直後に静脈内投与する。
米国 (ABRAXANE®) 2013 年 9 月 6 日	バイアル 100mg	膵臓腺癌に対する 1 次治療としてゲムシタビンとの併用療法	アブラキサン 125mg/m <sup>2</sup> を、28 日サイクルの day1、day8、day15 に 30 分かけて静脈内投与する。アブラキサン投与後すぐにゲムシタビン 1000mg/m <sup>2</sup> を 30 分かけて静脈投与する。
欧州 (31 カ国) (ABRAXANE) 2013 年 12 月 20 日	バイアル 100mg	膵臓腺癌に対する 1 次治療としてゲムシタビンとの併用療法	アブラキサン 125mg/m <sup>2</sup> を、28 日サイクルの day1、day8、day15 に 30 分かけて静脈内投与する。アブラキサン投与後すぐにゲムシタビン 1000mg/m <sup>2</sup> を 30 分かけて静脈投与する。
欧州 (31 カ国) (ABRAXANE) 2015 年 1 月 22 日	バイアル 100mg	治癒切除不能及び/又は放射線照射不能の非小細胞肺癌に対する 1 次治療としてカルボプラチンとの併用療法	アブラキサン 100 mg/m <sup>2</sup> を、21 日サイクルの day 1、day 8、day 15 に 30 分かけて静脈内投与する。21 日サイクルの day 1 のみ、アブラキサン投与後すぐにカルボプラチン AUC = 6 mg・min/mL を投与する。

2. 海外における  
臨床支援情報

## 1) 妊婦に関する海外情報 (FDA)

本邦における本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌であり、本邦の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、FDA (米国添付文書) とは異なる。

## 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと) (抜粋)

## 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

## 9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間においてバリア法 (コンドーム) を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2参照]

9.4.3 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。

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験 (ラット) において催奇形性作用、胚・胎児死亡が報告されている。[2.4、9.4.1参照]

## 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が他のパクリタキセル製剤にて報告されている。

## 8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action and findings in animals, ABRAXANE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Clinical Pharmacology (12.1)*]. There are no available human data on ABRAXANE use in pregnant women to inform the drug-associated risk.

In animal reproduction studies, administration of paclitaxel formulated as albumin-bound particles to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in embryo-fetal toxicity at doses approximately 2% of the daily maximum recommended human dose on a mg/m<sup>2</sup> basis (see Data). Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus.

The background rate of major birth defects and miscarriage is unknown for the indicated population. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

2. 海外における  
臨床支援情報  
(つづき)

Data

*Animal Data*

In embryo-fetal development studies, intravenous administration of paclitaxel formulated as albumin-bound particles to rats during pregnancy, on gestation days 7 to 17 at doses of 6 mg/m<sup>2</sup> (approximately 2% of the daily maximum recommended human dose on a mg/m<sup>2</sup> basis) caused embryo-fetal toxicities, 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.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of paclitaxel in human milk, or its effect on the breastfed child or on milk production. In animal studies, paclitaxel and/or its metabolites were excreted into the milk of lactating rats (see Data). Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child from ABRAXANE, advise lactating women not to breastfeed during treatment with ABRAXANE and for two weeks after the last dose.

Data

*Animal Data*

Following intravenous administration of radiolabeled 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.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on animal studies and mechanism of action, ABRAXANE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to starting treatment with ABRAXANE.

Contraception

*Females*

Advise females of reproductive potential to use effective contraception and avoid becoming pregnant during treatment with ABRAXANE and for at least six months after the last dose of ABRAXANE.

2. 海外における  
臨床支援情報  
(つづき)

*Males*

Based on findings in genetic toxicity and animal reproduction studies, advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception and avoid fathering a child during treatment with ABRAXANE and for at least three months after the last dose of ABRAXANE [see *Use in Specific Populations (8.1) and Nonclinical Toxicology (13.1)*].

Infertility

*Females and Males*

Based on findings in animals, ABRAXANE may impair fertility in females and males of reproductive potential [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*].

(2025年6月時点)

2) 小児等に関する海外情報

本邦の電子添文における「小児等への投与」の記載は以下の通りであり、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年8月版)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. Pharmacokinetics, safety, and antitumor activity of ABRAXANE were assessed in an open-label, dose escalation, dose expansion study (NCT01962103) in 96 pediatric patients aged 1.4 to < 17 years with recurrent or refractory pediatric solid tumors. The maximum tolerated dose (MTD) normalized for body surface area (BSA) was lower in pediatric patients compared to adults. No new safety signals were observed in pediatric patients across these studies. Paclitaxel protein-bound exposures normalized by dose were higher in 96 pediatric patients (aged 1.4 to < 17 years) as compared to those in adults.
英国のSPC (2020年10月版)	4.8 Undesirable effects, Paediatric population The safety and efficacy of Abraxane in children and adolescents aged 0 to less than 18 years has not been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made. There is no relevant use of Abraxane in the paediatric population for the indication of metastatic breast cancer or pancreatic adenocarcinoma or non-small cell lung cancer.

## XIII. 備 考

---

- |   |        |
|---|--------|
| 1. 調剤・服薬支援に<br>際して臨床判断を<br>行うにあたっての<br>参考情報 |        |
| (1) 粉碎                                      | 該当資料なし |
| (2) 崩壊・懸濁性及び<br>経管投与チューブ<br>の通過性            | 該当資料なし |
| 2. その他の関連資料                                 | 該当資料なし |

MEMO

製造販売元  文献請求先及び問い合わせ先  
**大鵬薬品工業株式会社**  
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27  
TEL.0120-20-4527 <https://www.taiho.co.jp/>

 提携先  
**Abraxis** 米国  
BioScience

22-0064-2  
2025年6月改訂