



## 亞伯杉注射劑

# Abraxane for Injectable Suspension

衛部藥輸字第 026484 號  
本藥限由醫師使用

### 警語：嗜中性白血球減少

- 基準點嗜中性白血球數量低於  $1,500 \text{ cells/mm}^3$  的病人，不可施用 **ABRAXANE** 治療。為監測是否發生可能嚴重且導致感染的骨髓抑制 (主要為嗜中性白血球減少)，建議施用 **ABRAXANE** 的病人皆應經常檢測周邊血球計數【參見禁忌症 (4)，警語及注意事項 (5.1)，不良反應 (6.1)】。
- 註：**PACLITAXEL** 結合白蛋白之劑型，其藥物功能性質可能與溶液劑型有大幅差異。請勿交替使用不同 **PACLITAXEL** 劑型。

## 1 適應症及使用

### 1.1 轉移性乳癌

**ABRAXANE** 用於以合併化療治療轉移疾病失敗之乳癌。除非臨床上禁用，否則先前治療應包含一種 anthracycline。

### 1.2 非小細胞肺癌

對於無法手術或放射治療的患者，**ABRAXANE** 併用 carboplatin，做為局部晚期或轉移性非小細胞肺癌之第一線治療。

### 1.3 胰腺癌

**ABRAXANE** 合併 gemcitabine，做為轉移性胰腺癌患者之第一線治療。

## 2 劑量及用法

### 2.1 轉移性乳癌

對於轉移性乳癌以合併化療失敗，**ABRAXANE** 之建議用法為每 3 週一次，以 30 分鐘靜脈注射  $260\text{mg/m}^2$ 。

### 2.2 非小細胞肺癌

**ABRAXANE** 之建議劑量為每 21 天療程的第 1、8、15 天，以 30 分鐘靜脈輸注  $100 \text{ mg/m}^2$ 。Carboplatin 僅在每 21 天療程的第 1 天施用 **ABRAXANE** 之後立即開始。

說明：在 ABRAXANE 用於非小細胞肺癌之臨床試驗中，Carboplatin 之目標劑量為每次 AUC = 6 mg·min/mL。(詳見 14.2)

### 2.3 胰腺癌

ABRAXANE 之建議劑量為每 28 天療程的第 1、8、15 天，以 30-40 分鐘靜脈輸注 125 mg/m<sup>2</sup>。Gemcitabine 之建議劑量為 1000 mg/m<sup>2</sup>，在每 28 天療程的第 1、8、15 天，施用 ABRAXANE 之後立即開始以 30-40 分鐘靜脈輸注。

### 2.4 肝功能不全病人之劑量調整

中度或重度肝功能不全之病人，應參考表一調降 ABRAXANE 的起始劑量。

表 1：中度及重度肝功能不全病人之起始劑量建議

|    | AST 濃度     |   | 膽紅素濃度             | ABRAXANE 劑量 <sup>a</sup> |                       |                  |
|----|------------|---|-------------------|--------------------------|-----------------------|------------------|
|    |            |   |                   | 轉移性乳癌                    | 非小細胞肺癌 <sup>c</sup>   | 胰腺癌 <sup>c</sup> |
| 中度 | < 10 x ULN | 且 | > 1.5 至 ≤ 3 x ULN | 200 mg/m <sup>2b</sup>   | 80 mg/m <sup>2b</sup> | 不建議              |
| 重度 | < 10 x ULN | 且 | > 3 至 ≤ 5 x ULN   | 200 mg/m <sup>2b</sup>   | 80 mg/m <sup>2b</sup> | 不建議              |
|    | > 10 x ULN | 或 | > 5 x ULN         | 不建議                      | 不建議                   | 不建議              |

AST=Aspartate Aminotransferase; ULN=正常值上限

<sup>a</sup> 劑量建議適用於第一個療程。後續療程是否進一步調整劑量，應視個別病人的耐受性而定。

<sup>b</sup> 若病人經歷兩個降低劑量的療程後仍具有耐受性，應考慮在後續療程中將轉移性乳癌病人的劑量增加至 260 mg/m<sup>2</sup>，非小細胞肺癌病人的劑量增加至 100 mg/m<sup>2</sup>。

<sup>c</sup> 胰腺癌與肺癌臨床試驗排除膽紅素濃度超出正常值上限之病人。

### 2.5 針對不良反應的劑量調整

#### 轉移性乳癌

ABRAXANE 治療期間，若有重度嗜中性白血球減少 (嗜中性白血球 < 500 cells/mm<sup>3</sup> 持續一週以上) 或重度感覺神經病變，後續 ABRAXANE 療程中，劑量應減少至 220 mg/m<sup>2</sup>。若有復發重度嗜中性白血球減少或重度感覺神經病變，應進一步將劑量減少至 180 mg/m<sup>2</sup>。若有第 3 級感覺神經病變，應暫停治療，直到回復至第 1 級或第 2 級，後續所有的 ABRAXANE 療程皆應減少劑量【參見禁忌症 (4)，警語及注意事項 (5.1, 5.2)，不良反應 (6.1)】。

#### 非小細胞肺癌

- 當絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 至少 1,500 cells/mm<sup>3</sup> 以上，血小板數量至少 100,000 cells/mm<sup>3</sup> 以上，才可以於療程第 1 天施用 ABRAXANE【參見禁忌症 (4)，警語及注意事項 (5.1)，不良反應 (6.1)】。
- 若有重度嗜中性白血球減少或血小板減少，應暫停治療，直到療程第 1 天的絕對嗜中性白血球回復到至少 1,500 cells/mm<sup>3</sup>，血小板至少 100,000 cells/mm<sup>3</sup>，或是直到療程第 8 天或第 15 天絕對嗜中性白血球至少 500 cells/mm<sup>3</sup>，血小板至少 50,000 cells/mm<sup>3</sup>。恢復給藥時，應依據表 2 所列，永久性減少 ABRAXANE 與 carboplatin 劑量。
- 若有第 3-4 級周邊神經病變，應暫停 ABRAXANE。周邊神經病變改善至第 1 級或完全復原時，恢復 ABRAXANE 與 carboplatin 治療但劑量須減低 (見表 2)【參見警語及注意事項 (5.2)，與不良反應 (6.1)】。

表 2：非小細胞肺癌因血液及神經不良反應之永久性減少劑量

| 不良反應   | 發生情形 | 每週 ABRAXANE 劑量 (mg/m <sup>2</sup> ) | 每 3 週 Carboplatin 劑量 (AUC mg·min/mL) |
|--|------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| 嗜中性白血球減少而發燒 (ANC低於500/mm <sup>3</sup> 且發燒 > 38°C)<br>或<br>ANC低於1,500/mm <sup>3</sup> 而延後下一療程超過7天<br>或<br>ANC 低於 500/mm <sup>3</sup> 超過 7 天 | 第一次  | 75                                  | 4.5                                  |
|  | 第二次  | 50                                  | 3                                    |
|  | 第三次  | 停止治療                                |                                      |
| 血小板數量低於50,000/mm <sup>3</sup>  | 第一次  | 75                                  | 4.5                                  |
|  | 第二次  | 停止治療                                |                                      |
| 重度感覺神經病變 – 第3、4級   | 第一次  | 75                                  | 4.5                                  |
|  | 第二次  | 50                                  | 3                                    |
|  | 第三次  | 停止治療                                |                                      |

### 胰腺癌

表 3 列出胰腺癌病人應如何調降劑量，表 4 及 5 為參考資料。

**表 3：胰腺癌病人之劑量降低建議**

| 劑量級數      | ABRAXANE 劑量 (mg/m <sup>2</sup> ) | Gemcitabine 劑量 (mg/m <sup>2</sup> ) |
|-----------|----------------------------------|-------------------------------------|
| 完整劑量      | 125                              | 1000                                |
| 第 1 級劑量降低 | 100                              | 800                                 |
| 第 2 級劑量降低 | 75                               | 600                                 |
| 若需要後續劑量降低 | 停止治療                             | 停止治療                                |

胰腺癌病人療程開始或療程中，發生嗜中性白血球減少與血小板減少之劑量建議與調整方式，請見表 4。

**表 4：胰腺癌病人療程開始時或療程中，發生嗜中性白血球減少及/或血小板減少之劑量建議與調整方式**

| 療程天數                          | ANC 計數(cells /mm <sup>3</sup> ) |   | 血小板計數 (cells/mm <sup>3</sup> ) | ABRAXANE 劑量    | Gemcitabine 劑量 |
|-------------------------------|---------------------------------|---|--------------------------------|----------------|----------------|
| 第 1 天                         | < 1,500                         | 或 | < 100,000                      | 延遲給藥直到恢復       |                |
| 第 8 天                         | 500 至 < 1000                    | 或 | 50,000 至 < 75,000              | 劑量降低 1 級       |                |
|                               | < 500                           | 或 | < 50,000                       | 暫停給藥           |                |
| <b>第 15 天：若第 8 天劑量降低或未經調整</b> |                                 |   |                                |                |                |
|                               | 500 至 < 1000                    | 或 | 50,000 至 < 75,000              | 將第 8 天劑量降低 1 級 |                |
|                               | < 500                           | 或 | < 50,000                       | 暫停給藥           |                |
| <b>第 15 天：若第 8 天劑量暫停</b>      |                                 |   |                                |                |                |
|                               | ≥ 1000                          | 或 | ≥ 75,000                       | 將第 1 天劑量降低 1 級 |                |
|                               | 500 至 < 1000                    | 或 | 50,000 至 < 75,000              | 將第 1 天劑量降低 2 級 |                |
|                               | < 500                           | 或 | < 50,000                       | 暫停給藥           |                |

ANC = 絕對嗜中性白血球計數

胰腺癌病人因其他不良反應之建議劑量調整如表 5 所列。

**表 5：胰腺癌病人因其他藥物不良反應之調整劑量**

| 不良反應                     | ABRAXANE 劑量                               | Gemcitabine 劑量 |
|--------------------------|---|----------------|
| 嗜中性白血球減少伴隨發燒：<br>第 3、4 級 | 暫停給藥，直到發燒排除且 ANC≥1,500；<br>恢復用藥時減至下一級較低劑量 |                |
| 周邊神經病變：<br>第 3、4 級       | 暫停給藥，直到改善至≤第 1 級；<br>恢復用藥時減至下一級較低劑量       | 使用相同劑量         |
| 皮膚毒性：<br>第 2、3 級         | 劑量減至下一級較低劑量；<br>若持續發生藥物不良反應，則停止治療         |                |
| 胃腸道毒性：<br>第 3 級黏膜炎或腹瀉    | 暫停給藥，直到改善至≤第 1 級；<br>恢復用藥時降至下一級較低劑量       |                |

## 2.6 製備及使用注意事項

ABRAXANE 為細胞毒性藥物，應遵循適當的特殊處理方式與棄置程序<sup>1</sup>。建議使用手套。若 ABRAXANE (凍晶塊狀物或配製完成之懸浮液) 接觸到皮膚，應立即以肥皂及清水徹底清洗。局部接觸 paclitaxel 後，可能發生刺痛、灼熱感、發紅等反應。若 ABRAXANE 接觸黏膜，應以清水徹底沖洗。

由於可能發生血管滲漏，建議給藥期間密切監測輸注部位是否發生外滲情況。依使用說明，將 ABRAXANE 輸注時間限制在 30 分鐘內，可減少輸注相關反應【參見不良反應 (6.1)】。

施用 ABRAXANE 之前，通常不需預先用藥預防過敏反應。曾對 ABRAXANE 有過敏反應的患者，可能需要預防性給藥。曾對 ABRAXANE 有重度過敏反應的病人，不應再使用此藥物【參見警語及注意事項 (5.5)】。

## 2.7 靜脈投予的製備

ABRAXANE 使用前為無菌凍晶粉末形態，使用前須先配製。為避免錯誤，配製前應詳閱完整製備說明。

1. 以無菌方式，將 20 mL USP 規格之 0.9%氯化鈉注射液注射至小瓶內進行調配。
2. 使用無菌注射針筒，以 1 分鐘以上的時間緩慢注入 20 mL 0.9%氯化鈉注射液，讓溶液沿著小瓶內壁流進去。
3. 請勿將 0.9%氯化鈉注射液直接注入到凍晶塊狀物上，以免產生泡沫。
4. 注入完成後，靜置小瓶至少 5 分鐘，確使凍晶塊狀物/粉末充分溼潤。
5. 輕輕旋轉及/或緩慢上下倒轉小瓶至少 2 分鐘，直到凍晶塊狀物/粉末完全溶解。避免產生泡沫。
6. 若出現泡沫或結塊，靜置溶液至少 15 分鐘，直到泡沫消失。



每毫升配製後的溶液應含 5 mg/mL paclitaxel。

配製完成的懸浮液應呈均勻乳白色，無可見顆粒。若可看到顆粒或沉澱物，應再度輕輕地上下倒轉藥瓶，確定使用前完全恢復懸浮狀態。配製後的懸浮液若可看到沉澱物，即應棄置不用。注射小瓶內未使用部分請棄置。

計算病人所需的 5 mg/mL 懸浮液的確切總劑量容量，並將配製完成的懸浮液緩緩由小瓶中抽取所需的藥量至注射針筒內：

$$\text{給藥容量(mL)} = \frac{\text{總劑量 (mg)}}{5\text{mg/mL}}$$

將適量配製完成的 ABRAXANE 注入至空的無菌靜脈注射袋【聚氯乙稀 (PVC) 塑膠容器，PVC 或非 PVC 類型靜脈注射袋】。ABRAXANE 製備或輸注時，不需使用特殊的無 DEHP 溶液容器或套件。使用含有 silicone oil 作為潤滑劑的醫療器材 (如注射針筒和注射袋) 配製和給予 ABRAXANE 可能會導致蛋白質絲的形成。

注射藥使用前，應以肉眼檢視注射袋中配製後的 ABRAXANE 懸浮液。若發現配製後的懸浮液中含蛋白質絲、顆粒物質或變色，請棄置。

## 2.8 安定性

未拆封的 ABRIXANE 藥瓶，以原始包裝存放在 30°C 以下，在包裝標示日期之前應可維持安定。冷凍或冷藏不會對產品安定性產生不良影響。

### 藥瓶中已配製懸浮液之安定性

藥瓶中已配製之 ABRIXANE 應立即使用，必要時可在 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F) 冷藏最多 24 小時。若未立即使用，配製完成之懸浮液藥瓶應放回原紙盒中，避免光線照射。未使用部分請棄置。

### 靜脈輸注袋中，已配製懸浮液之安定性

靜脈輸注袋中已製備之輸注懸浮液應立即使用，在避光環境下可於 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F) 最多貯存 24 小時。

小瓶中與靜脈注射袋中配製後的 ABRIXANE 在冷藏儲存時間總和為 24 小時。後續靜脈輸注袋於室溫 (大約 25°C) 和光照環境最多貯存 4 小時。

未使用部分請棄置。

## 3 劑型及劑量

供注射用之懸浮液：單劑量小瓶中，含有配製用的白色至黃色無菌凍晶粉末，內含 100 mg paclitaxel (形成白蛋白結合顆粒)。

## 4 禁忌症

- ABRIXANE 不可用於基線嗜中性白血球計數  $< 1,500 \text{ cells/mm}^3$  的病人。
- 曾對 ABRIXANE 有重度過敏反應的病人，不應再使用此藥物。

## 5 警語及注意事項

### 5.1 血液學作用

骨髓抑制 (主要為嗜中性白血球減少) 為 ABRIXANE 之劑量相關及劑量限制 (dose-limiting) 的毒性。臨床試驗中，34% 轉移性乳癌 (MBC) 病人、47% 非小細胞肺癌 (NSCLC) 病人及 38% 胰臟癌病人發生第 3-4 級嗜中性白血球減少。

應頻繁監測全血球計數，以瞭解骨髓毒性，包括第 1 天給藥前 (轉移性乳癌)，及第 1、8、15 天給藥前 (非小細胞肺癌及胰臟癌)。基線絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 低於  $1,500 \text{ cells/mm}^3$  的病人，不應施用 ABRIXANE。轉移性乳癌或非小細胞肺癌病人，若 ABRIXANE 療程中發生嚴重嗜中性白血球減少 (絕對嗜中性白血球計數連續七天以上低於  $500 \text{ cells/mm}^3$ )，應減少後續療程之 ABRIXANE 劑量。

對於轉移性乳癌病人，當絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 回復至  $> 1,500 \text{ cells/mm}^3$ ，血小板回復至  $> 100,000 \text{ cells/mm}^3$  之後，可恢復 ABRIXANE 每三週一次之療程。

對於非小細胞肺癌病人，若依建議的永久性減少劑量 (參見劑量及用法，表 2)，當療程第 1 天時絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 回復達  $1,500 \text{ cells/mm}^3$  以上且血小板回復達  $100,000 \text{ cells/mm}^3$  以上，或療程第 8 或第 15 天絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 回復達  $500 \text{ cells/mm}^3$  以上且血小板回復達  $50,000 \text{ cells/mm}^3$  以上之後，可恢復 ABRIXANE 每週一次，carboplatin 每 3 週一次之療程【參見劑量及用法 (2.5)】。

對於胰腺癌病人，若療程第 1 天時絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 低於  $500 \text{ cells/mm}^3$  或血小板數低於  $50,000 \text{ cells/mm}^3$ ，則應暫停 Abraxane 與 gemcitabine；若療程第 1 天時絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 低於  $1,500 \text{ cells/mm}^3$  或血小板數低於  $100,000 \text{ cells/mm}^3$ ，則延遲下個週期的給藥。依建議適當調降劑量來恢復治療【參見劑量及用法 (2.5)】。

## 5.2 神經系統

感覺神經病變與劑量及治療時程相關【參見不良反應 (6.1)】。發生第 1 或 2 級感覺神經病變，通常不需調整劑量。若有第 3 級以上感覺神經病變，應暫停 ABRIXANE 治療，直到轉移性乳癌病人改善感覺神經病變至第 1 或 2 級，或非小細胞肺癌及胰臟癌病人改善感覺神經病變至第 1 級以下，且後續所有療程應減少 ABRIXANE 劑量【參見劑量及用法 (2.5)】。

## 5.3 敗血症

ABRIXANE 併用 gemcitabine 治療的病人，不論有無嗜中性白血球減少症，敗血症之發生率為 5%。膽管阻塞或有膽道支架為嚴重或致死性敗血症的危險因子。若病人伴隨發燒 (不論絕對嗜中性白血球計數高低)，應使用廣效抗生素治療。若有嗜中性白血球減少伴隨發燒，應暫停 ABRIXANE 與 gemcitabine，直到退燒且絕對嗜中性白血球計數 (ANC)  $\geq 1,500$ ，之後恢復治療改用調降的劑量【參見劑量及用法 (2.5)】。

## 5.4 肺炎(Pneumonitis)

ABRIXANE 併用 gemcitabine 治療的病人，肺炎發生率為 4%，包括一些致死案例。應密切監測病人是否出現肺炎病徵及症狀，當評估病人的疑似肺炎時，應先中斷使用 ABRIXANE 和 gemcitabine。若排除感染病因，且診斷為肺炎時，應永久停止 ABRIXANE 與 gemcitabine 治療。

## 5.5 過敏

曾發生嚴重和一些致死的過敏反應，包括過敏性(anaphylactic)反應。曾對 ABRIXANE 有嚴重的過敏反應的病人，不應再使用此藥物。ABRIXANE 和其他紫杉烷(taxane)類藥品之間曾發生交叉過敏，並可能包含嚴重的反應，如過敏性反應(anaphylaxis)。曾對其他紫杉烷類過敏的病人，剛開始使用 ABRIXANE 治療時，應密切監測是否出現過敏反應。

## 5.6 肝功能不全

Paclitaxel 的暴露量及毒性，隨肝功能不全程度而增加，因此 ABRIXANE 用於肝功能不全病人應審慎。肝功能不全病人可能有增加毒性的風險，特別是骨髓抑制；應密切監測這類病人是否產生或加重骨髓抑制。總膽紅素  $> 5$  倍 ULN 或 AST  $> 10$  倍 ULN 的病人，不建議使用 ABRIXANE。此外，轉移性胰腺癌且為中度或重度肝功能不全 (總膽紅素  $> 1.5$  倍 ULN 且 AST  $\leq 10$  倍 ULN) 的病人，不建議使用 ABRIXANE。中度或重度肝功能不全病人，起始劑量應減少【參見劑量及用法 (2.4)，用於特定族群 (8.7)，臨床藥理學 (12.3)】。



## 5.7 白蛋白 (人類)

ABRAXANE 含有白蛋白 (人類)，一種人類血液衍生產品。依據有效捐贈者篩檢及產品生產程序，其傳染病毒疾病之風險極低。傳染庫賈氏症 (CJD) 之理論風險同樣極低。未曾發生白蛋白傳染病毒疾病或 CJD 之個案。

## 5.8 胚胎-胎兒毒性

根據其作用機轉與動物試驗結果，ABRAXANE 用於懷孕女性可能對胎兒造成傷害。在動物生殖研究中，大鼠懷孕期間施用 paclitaxel 蛋白質結合顆粒 (劑量依體表面積計算低於人類最大建議劑量)，會造成胚胎毒性，包括子宮內死亡、胚胎再吸收率增加、活胎數量減少、畸形。

應告知具生育能力女性此藥物對於胎兒之可能風險。建議具生育能力女性使用有效的避孕方式，避免在接受 ABRAXANE 治療期間，和使用最後一劑 ABRAXANE 後的至少 6 個月內懷孕【參見用於特定族群 (8.1, 8.3)，臨床藥理學 (12.1)】。

根據基因毒性與動物生殖研究結果，建議有具生育能力女性伴侶的男性病人使用有效的避孕方式，避免在接受 ABRAXANE 治療期間，和使用最後一劑 ABRAXANE 後的至少 3 個月內生育【參見用於特定族群 (8.1, 8.3)，非臨床毒性 (13.1)】。

## 6 不良反應

由於各項臨床試驗的條件差異很大，一種藥物在臨床研究中的不良反應發生率，並不能與另一種藥物在臨床研究中的不良反應發生率直接比較，也未必反映實際使用上的不良反應發生率。

單獨使用 ABRAXANE 治療轉移性乳癌，最常見的不良反應 ( $\geq 20\%$ ) 為禿髮、嗜中性白血球減少、感覺神經病變、ECG 異常、疲倦/無力、肌痛/關節痛、天門冬胺酸轉胺酶升高、鹼性磷酸酶升高、貧血、噁心、感染、腹瀉【參見不良反應 (6.1)】。

ABRAXANE 合併 carboplatin 治療非小細胞肺癌，最常見的不良反應 ( $\geq 20\%$ ) 為貧血、嗜中性白血球減少、血小板減少、禿髮、周邊神經病變、噁心、疲倦【參見不良反應 (6.1)】。ABRAXANE 合併 carboplatin 治療非小細胞肺癌，最常見的嚴重不良反應為貧血 (4%) 及肺炎 (3%)。導致永久停用 ABRAXANE 的最常見不良反應，包括嗜中性白血球減少 (3%)、血小板減少 (3%)、周邊神經病變 (1%)。導致減少 ABRAXANE 劑量的最常見不良反應，包括嗜中性白血球減少 (24%)、血小板減少 (13%)、貧血 (6%)。導致暫停或延後 ABRAXANE 治療的最常見不良反應，包括嗜中性白血球減少 (41%)、血小板減少 (30%)、貧血 (16%)。

在一個以 ABRAXANE 併用 gemcitabine 治療胰腺癌之隨機分配、開放標記臨床研究【參見臨床研究 (14.3)】，最常見 ( $\geq 20\%$ ) 部分 ( $\geq 5\%$  之發生率) 的不良反應為嗜中性白血球減少、疲倦、周邊神經病變、噁心、禿髮、周邊水腫、腹瀉、發熱、食慾減退、嘔吐、出疹、脫水【參見不良反應 (6.1)】。ABRAXANE 最常見的嚴重不良反應 (發生率  $\geq 1\%$ ) 為發熱 (6%)、脫水 (5%)、肺炎 (4%)、嘔吐 (4%)。導致永久停用 ABRAXANE 的最常見不良反應，包括周邊神經病變 (8%)、疲倦 (4%) 及血小板減少 (2%)。導致調降 ABRAXANE 劑量的最常見不良反應，包括嗜中性白血球減少 (10%) 及周邊神經病變 (6%)。導致暫停或延後 ABRAXANE 治療的最常見不良反應，包括嗜中性白血球減少 (16%)、血小板減少 (12%)、疲倦 (8%)、周邊神經病變 (15%)、貧血 (5%) 及腹瀉 (5%)。

## 6.1 臨床研究

### 轉移性乳癌

表 6 說明病人在隨機分配對照研究中，接受單一 ABRAXANE 或 paclitaxel 注射，治療轉移性乳癌之重要不良事件發生率。

表 6：每 3 週療程之隨機分配轉移性乳癌試驗的重要不良反應發生頻率<sup>a</sup>

|                          | 病人百分比   |   |
|--------------------------|---|---|
|                          | ABRAXANE<br>260 mg/m <sup>2</sup> 注射 30 分鐘<br>(n=229) | Paclitaxel Injection<br>175 mg/m <sup>2</sup> 注射 3 小時 <sup>b</sup><br>(n=225) |
| <b>骨髓</b>                |   |   |
| 嗜中性白血球減少                 |   |   |
| < 2.0x10 <sup>9</sup> /L | 80  | 82  |
| < 0.5x10 <sup>9</sup> /L | 9   | 22  |
| 血小板減少                    |   |   |
| < 100x10 <sup>9</sup> /L | 2   | 3   |
| < 50x10 <sup>9</sup> /L  | <1  | <1  |
| 貧血                       |   |   |
| < 11 g/dL                | 33  | 25  |
| < 8 g/dL                 | 1   | <1  |
| 感染                       | 24  | 20  |
| 嗜中性白血球減少伴隨發燒             | 2   | 1   |
| 嗜中性白血球減少伴隨敗血症            | <1  | <1  |
| 出血                       | 2   | 2   |
| <b>過敏反應<sup>c</sup></b>  |   |   |
| 全部                       | 4   | 12  |
| 重度 <sup>d</sup>          | 0   | 2   |
| <b>心血管</b>               |   |   |
| 用藥期間生命徵象改變               |   |   |
| 心搏過緩                     | <1  | <1  |
| 低血壓                      | 5   | 5   |
| 嚴重心血管事件 <sup>d</sup>     | 3   | 4   |
| <b>心電圖異常</b>             |   |   |
| 所有病人                     | 60  | 52  |
| 基線正常病人                   | 35  | 30  |
| <b>呼吸道</b>               |   |   |
| 咳嗽                       | 7   | 6   |
| 呼吸困難                     | 12  | 9   |
| <b>感覺神經異常</b>            |   |   |
| 任何症狀                     | 71  | 56  |
| 重度症狀 <sup>d</sup>        | 10  | 2   |
| <b>肌痛/關節痛</b>            |   |   |
| 任何症狀                     | 44  | 49  |
| 重度症狀 <sup>d</sup>        | 8   | 4   |
| <b>無力</b>                |   |   |
| 任何症狀                     | 47  | 39  |
| 重度症狀 <sup>d</sup>        | 8   | 3   |
| <b>體液滯留/水腫</b>           |   |   |
| 任何症狀                     | 10  | 8   |
| 重度症狀 <sup>d</sup>        | 0   | <1  |
| <b>胃腸道</b>               |   |   |
| 噁心                       |   |   |
| 任何症狀                     | 30  | 22  |



|                    |    |    |
|--------------------|----|----|
| 重度症狀 <sup>d</sup>  | 3  | <1 |
| 嘔吐                 |    |    |
| 任何症狀               | 18 | 10 |
| 重度症狀 <sup>d</sup>  | 4  | 1  |
| 腹瀉                 |    |    |
| 任何症狀               | 27 | 15 |
| 重度症狀 <sup>d</sup>  | <1 | 1  |
| 黏膜炎                |    |    |
| 任何症狀               | 7  | 6  |
| 重度症狀 <sup>d</sup>  | <1 | 0  |
| 禿頭                 | 90 | 94 |
| <b>肝臟 (基線正常病人)</b> |    |    |
| 膽紅素升高              | 7  | 7  |
| 鹼性磷酸酶升高            | 36 | 31 |
| AST (SGOT)升高       | 39 | 32 |
| 注射部位反應             | <1 | 1  |

<sup>a</sup> 依據 NCI 不良事件常用術語標準 (CTCAE) 第 2 版最嚴重級別。

<sup>b</sup> Paclitaxel Injection 組病人有接受化療前預防性用藥。

<sup>c</sup> 包括給藥當天開始出現之治療相關過敏類事件 (如發紅、呼吸困難、胸痛、低血壓)。

<sup>d</sup> 重度事件定義為第 3 級以上之毒性。

## 依身體系統區分之不良反應

### 血液學異常

嗜中性白血球減少與劑量相關且可復原。在隨機分配試驗的轉移性乳癌病人中，260 mg/m<sup>2</sup> 劑量治療組有 9% 的病人嗜中性白血球數量降至 500 cells/mm<sup>3</sup> (第 4 級) 以下，而 paclitaxel Injection 175 mg/m<sup>2</sup> 劑量則有 22% 的病人發生此不良反應。臨床試驗中曾發生全血球減少症。

### 感染

接受 ABRAXANE 治療的病人，有 24% 發生感染事件。口腔念珠菌感染、呼吸道感染及肺炎為最常見的感染併發症。

### 過敏反應 (HSRs)

施用 ABRAXANE 當日曾發生第 1 或 2 級過敏反應，包括呼吸困難 (1%) 以及發紅、低血壓、胸痛、心律不整 (均 < 1%)。臨床研究未曾探討 ABRAXANE 用於已知對 paclitaxel 注射劑或人類白蛋白過敏的病人。

### 心血管

5% 的病人在 30 分鐘輸注期間發生低血壓。<1% 的病人在 30 分鐘輸注期間發生心搏過緩。這些生命徵兆改變多數未導致任何症狀，也無需特定治療或停止治療。

約 3% 的病人出現可能與 ABRAXANE 單獨使用相關之嚴重心血管事件。這些事件包括心臟局部缺血/梗塞、胸痛、心跳驟停、心室上心搏過速、水腫、血栓、肺栓塞、肺血栓、高血壓。曾發生腦血管事件 (中風) 及暫時性腦缺血。

許多病人之基線心電圖 (ECG) 異常。研究期間之 ECG 異常通常無症狀，未導致劑量限制，也無需介入治療。60% 的病人出現 ECG 異常。參與試驗前 ECG 正常的病人中，35% 在研究期間出現心電圖異常。最常見的 ECG 變化包括非特定再極化異常、竇性心搏過緩、竇性心搏過速。

## 呼吸

接受 ABRAXANE 治療後，曾有呼吸困難 (12%)、咳嗽 (7%)、氣胸 (<1%) 的通報。

## 神經

感覺神經病變之頻率及嚴重程度，隨累積劑量而增加。感覺神經病變導致 229 名病人中有 7 名 (3%) 停用 ABRAXANE。接受 ABRAXANE 治療的病人中，24 人 (10%) 發生第 3 級周邊神經病變；其中 14 人經過 22 天後 (中位數) 確認改善；10 人在 ABRAXANE 劑量減少後恢復治療，2 人因周邊神經病變而停藥。未明顯改善的 10 名病人中，4 人因周邊神經病變而退出研究。

尚未有發生第 4 級感覺神經病變的報告。對照試驗的兩個組別中，僅各自發生一例運動神經病變 (第 2 級)。

## 視力病變

接受 ABRAXANE 治療的所有病人中 (N=366)，13% 發生眼部/視力異常，1% 為嚴重異常。嚴重個案 (角膜炎及視力模糊) 發生於用藥超過建議劑量 (300 或 375 mg/m<sup>2</sup>) 的病人。這些影響通常是可復原的。

## 關節痛/肌痛

症狀通常為暫時性，在施用 ABRAXANE 後兩三天發生，並在幾天內解除。

## 肝臟

隨機研究中，ABRAXANE 治療組有 14% 發生第 3 或 4 級 GGT 升高，paclitaxel 注射治療組為 10%。

## 腎臟

整體有 11% 的病人發生肌酸酐升高，1% 為重度。腎臟毒性未導致停藥、劑量減少或延後給藥。

## 其他臨床事件

曾發生指甲變化 (指甲床有色素沉澱或變色)。10% 的病人出現水腫，但無嚴重水腫。也曾發生脫水及發熱。

## 非小細胞肺癌

一項多中心、隨機分配、開放標記試驗，針對局部晚期 (第 IIIB 期) 或轉移 (第 IV 期) 非小細胞肺癌 (NSCLC) 接受第一線全身性治療，評估 514 名病人接受 ABRAXANE/carboplatin 治療，及 524 名病人接受 paclitaxel injection/carboplatin 治療之不良反應。ABRAXANE 在每 21 天療程的第 1、8、15 天，以 100 mg/m<sup>2</sup> 的劑量，靜脈輸注 30 分鐘。Paclitaxel injection 則是在預防性用藥後，以 200 mg/m<sup>2</sup> 的劑量，靜脈輸注 3 小時。兩組均在每 21 天療程的第 1 天，完成 ABRAXANE 或 paclitaxel 輸注後，以靜脈注射施打 carboplatin，劑量為 AUC = 6 mg•min/mL。

兩組的 paclitaxel 劑量及施用時程差異，導致無法直接比較劑量及施用時程之不良反應相關性。可評估不良反應的病人中，年齡中位數為 60 歲，75% 為男性，81% 為白人，49% 患有腺癌，43% 患有鱗狀細胞肺癌，76% 為 ECOG PS1。兩個治療組的病人，均接受中位數為 6 個療程的治療。

ABRAXANE 併用 carboplatin 治療組，以及 paclitaxel injection 併用 carboplatin 治療組，下列常見 (≥10%) 不良反應的發生率類似：禿髮 56%、噁心 27%、疲倦 25%、食慾減退 17%、無力 16%、便秘 16%、腹瀉 15%、嘔吐 12%、呼吸困難 12%、出疹 10% (此為 ABRAXANE 加上 carboplatin 治療組之發生率資料)。

表 7 說明 ABRAXANE 併用 carboplatin，相較於 paclitaxel injection 併用 carboplatin 之治療組間實驗室檢驗異常的頻率及嚴重程度，所有級別 (1-4) 毒性發生率相差 $\geq 5\%$ ，或第 3-4 級毒性發生率相差 $\geq 2\%$ 。

表 7：治療組間之部分血液實驗室檢驗異常，所有級別 (1-4) 毒性發生率相差  $\geq 5\%$  或第 3-4 級相差  $\geq 2\%$  的發生頻率及嚴重程度

|                         | ABRAXANE (100 mg/m <sup>2</sup> 每週一次)<br>併用 carboplatin |             | Paclitaxel injection (200 mg/m <sup>2</sup> 每<br>三週一次) 併用 carboplatin |             |
|-------------------------|---|-------------|---|-------------|
|                         | 第 1-4 級 (%)   | 第 3-4 級 (%) | 第 1-4 級 (%)   | 第 3-4 級 (%) |
| 貧血 <sup>1,2</sup>       | 98  | 28          | 91  | 7           |
| 嗜中性白血球減少 <sup>1,3</sup> | 85  | 47          | 83  | 58          |
| 血小板減少 <sup>1,3</sup>    | 68  | 18          | 55  | 9           |

<sup>1</sup> ABRAXANE/carboplatin 治療組有 508 名病人接受評估

<sup>2</sup> Paclitaxel injection/carboplatin 治療組有 514 名病人接受評估

<sup>3</sup> Paclitaxel injection/carboplatin 治療組有 513 名病人接受評估

表 8 說明 ABRAXANE 併用 carboplatin 治療組 514 人，相較於 paclitaxel injection 併用 carboplatin 組 524 人，所有級別 (1-4) 相差  $\geq 5\%$ ，或第 3-4 級相差  $\geq 2\%$  之不良反應發生頻率及嚴重程度。

表 8：治療組之間，所有級別毒性相差  $\geq 5\%$ ，或第 3-4 級毒性相差  $\geq 2\%$  之部分不良反應

| 系統器官分類           | MedDRA 詞典 12.1 版<br>常用術語 | ABRAXANE (100mg/m <sup>2</sup> 每<br>週一次) + carboplatin<br>(N=514) |                  | Paclitaxel injection<br>(200 mg/m <sup>2</sup> 每三週一次)<br>+ carboplatin<br>(N=524) |                  |
|------------------|--------------------------|---|------------------|---|------------------|
|                  |                          | 第 1-4 級毒性<br>(%)  | 第 3-4 級毒性<br>(%) | 第 1-4 級毒性<br>(%)  | 第 3-4 級毒性<br>(%) |
| 神經系統疾病           | 周邊神經病變 <sup>a</sup>      | 48  | 3                | 64  | 12               |
| 全身性疾病及<br>注射部位症狀 | 周邊水腫                     | 10  | 0                | 4   | <1               |
| 呼吸道、胸腔<br>及縱膈疾病  | 流鼻血                      | 7   | 0                | 2   | 0                |
| 肌肉骨骼及結<br>締組織疾病  | 關節痛                      | 13  | <1               | 25  | 2                |
|                  | 肌痛                       | 10  | <1               | 19  | 2                |

<sup>a</sup> 周邊神經病變採用 MedDRA 詞典第 14.0 版 SMQ 神經病變 (大範圍) 之定義。

ABRAXANE 併用 carboplatin 治療組中，514 名病人中有 17 名 (3%) 發生第 3 級周邊神經病變，沒有病人發生第 4 級周邊神經病變。17 名病人中有 10 名 (59%) 在中斷或停用 ABRAXANE 後，第 3 級神經病變改善至第 1 級或解除。

### 胰腺癌

一項多國多中心、隨機分配、對照、開放標記試驗，評估 421 名病人以 ABRAXANE 併用 gemcitabine，相對於 402 名病人以 gemcitabine 單獨治療，做為轉移性胰腺癌第一線全身性治療之不良反應。ABRAXANE/gemcitabine 組的治療期間中位數為 3.9 個月，而 gemcitabine 組的治療期間中位數為 2.8 個月。接受治療的群體中，ABRAXANE/gemcitabine 組的 gemcitabine 相對劑量強度中位數為 75%，gemcitabine 組則為 85%。ABRAXANE 的相對劑量強度中位數為 81%。

表 9 說明實驗室血液檢驗異常之頻率及嚴重程度，ABRAXANE /gemcitabine 組在所有級別 1-4 ( $\geq 5\%$ ) 或第 3-4 級 ( $\geq 2\%$ ) 毒性皆具有較高的發生率。

| 表9：<br>ABRAXANE/Gemcitabine<br>組中，具較高發生率(第1-<br>4級≥5%或第3-4級事件<br>≥2%)之部分血液檢驗異常 | ABRAXANE (125 mg/m <sup>2</sup> )/<br>Gemcitabine <sup>d</sup> |           | Gemcitabine |           |
|--|--|-----------|-------------|-----------|
|  | 第1-4級 (%)  | 第3-4級 (%) | 第1-4級 (%)   | 第3-4級 (%) |
| 嗜中性白血球減少 <sup>a,b</sup>  | 73   | 38        | 58          | 27        |
| 血小板減少 <sup>b,c</sup>   | 74   | 13        | 70          | 9         |

<sup>a</sup> ABRAXANE/gemcitabine 治療組有 405 名病人接受評估

<sup>b</sup> Gemcitabine 治療組有 388 名病人接受評估

<sup>c</sup> ABRAXANE/gemcitabine 治療組有 404 名病人接受評估

<sup>d</sup> ABRAXANE/gemcitabine 治療組有 26%病人接受嗜中性白血球生長因子

表 10 說明 ABRAXANE 併用 gemcitabine 組相較於 gemcitabine 組，不良反應發生頻率及嚴重程度，所有級別相差 ≥5%，或第 3 級及第 3 級以上相差 ≥2%。

表 10：ABRAXANE/Gemcitabine 組中，具較高發生率 (所有毒性級別相差≥5%，或毒性第 3 級及第 3 級以上相差≥2%) 之部分不良反應

| 系統器官分類           | 不良反應                | ABRAXANE (125 mg/m <sup>2</sup> )<br>及 gemcitabine (N=421) |          | Gemcitabine (N=402) |          |
|------------------|---------------------|--|----------|---------------------|----------|
|                  |                     | 所有級別   | 第 3 級或以上 | 所有級別                | 第 3 級或以上 |
| 全身性疾病及注射<br>部位症狀 | 疲倦                  | 248 (59%)  | 77 (18%) | 183 (46%)           | 37 (9%)  |
|                  | 周邊水腫                | 194 (46%)  | 13 (3%)  | 122 (30%)           | 12 (3%)  |
|                  | 發熱                  | 171 (41%)  | 12 (3%)  | 114 (28%)           | 4 (1%)   |
|                  | 無力                  | 79 (19%)   | 29 (7%)  | 54 (13%)            | 17 (4%)  |
|                  | 黏膜炎                 | 42 (10%)   | 6 (1%)   | 16 (4%)             | 1 (<1%)  |
| 胃腸道疾病            | 噁心                  | 228 (54%)  | 27 (6%)  | 192 (48%)           | 14 (3%)  |
|                  | 腹瀉                  | 184 (44%)  | 26 (6%)  | 95 (24%)            | 6 (1%)   |
|                  | 嘔吐                  | 151 (36%)  | 25 (6%)  | 113 (28%)           | 15 (4%)  |
| 皮膚與皮下組織疾<br>病    | 禿頭                  | 212 (50%)  | 6 (1%)   | 21 (5%)             | 0        |
|                  | 皮疹                  | 128 (30%)  | 8 (2%)   | 45 (11%)            | 2 (<1%)  |
| 神經系統疾病           | 周邊神經病變 <sup>a</sup> | 227 (54%)  | 70 (17%) | 51 (13%)            | 3 (1%)   |
|                  | 味覺改變                | 68 (16%)   | 0        | 33 (8%)             | 0        |
|                  | 頭痛                  | 60 (14%)   | 1 (<1%)  | 38 (9%)             | 1 (<1%)  |
| 代謝及營養障礙          | 食慾減退                | 152 (36%)  | 23 (5%)  | 104 (26%)           | 8 (2%)   |
|                  | 脫水                  | 87 (21%)   | 31 (7%)  | 45 (11%)            | 10 (2%)  |
|                  | 低血鉀                 | 52 (12%)   | 18 (4%)  | 28 (7%)             | 6 (1%)   |
| 呼吸道、胸腔及縱<br>膈疾病  | 咳嗽                  | 72 (17%)   | 0        | 30 (7%)             | 0        |
|                  | 流鼻血                 | 64 (15%)   | 1 (<1%)  | 14 (3%)             | 1 (<1%)  |
| 感染及寄生蟲感染         | 泌尿道感染 <sup>b</sup>  | 47 (11%)   | 10 (2%)  | 20 (5%)             | 1 (<1%)  |
| 肌肉骨骼及結締組<br>織疾病  | 四肢疼痛                | 48 (11%)   | 3 (1%)   | 24 (6%)             | 3 (1%)   |
|                  | 關節痛                 | 47 (11%)   | 3 (1%)   | 13 (3%)             | 1 (<1%)  |
|                  | 肌痛                  | 44 (10%)   | 4 (1%)   | 15 (4%)             | 0        |
| 精神疾病             | 憂鬱                  | 51 (12%)   | 1 (<1%)  | 24 (6%)             | 0        |

<sup>a</sup> 周邊神經病變採用 MedDRA 詞典第 15.0 版標準 MedDRA 查詢 (SMQ) (大範圍)之定義。

<sup>b</sup> 泌尿道感染包含泌尿道感染，膀胱炎，尿路敗血症，細菌性泌尿道感染及腸球菌 (enterococcal) 泌尿道感染等術語。



接受 ABRAXANE/gemcitabine 治療的胰腺癌病人，曾通報之發生率<10%的其他臨床相關不良反應，包括：

**感染及寄生蟲感染：**口腔念珠菌感染、肺炎

**血管疾病：**高血壓

**心臟疾病：**心搏過速、鬱血性心臟衰竭

**眼疾：**囊狀黃斑部水腫

### 周邊神經病變

接受 ABRAXANE/gemcitabine 治療之病人中，17%發生第 3 級周邊神經病變，相較於僅接受 gemcitabine 治療者為 1%；未有病人出現第 4 級周邊神經病變。ABRAXANE 組首次發生第 3 級周邊神經病變的時間中位數為 140 天。暫停給予 ABRAXANE 後，從第 3 級周邊神經病變改善至≤第 1 級的時間中位數為 29 天。ABRAXANE 治療的病人發生第 3 級周邊神經病變者，有 44%恢復使用較低劑量之 ABRAXANE 治療。

### 敗血症

接受 ABRAXANE/gemcitabine 治療之病人中，5%發生敗血症，相較於僅接受 gemcitabine 治療者為 2%。不論有無嗜中性白血球減少症的病人，皆有發生敗血症。發生敗血症的危險因子包含膽管阻塞或有放置膽管支架。

### 肺炎

接受 ABRAXANE/gemcitabine 治療之病人中，4%發生肺炎，相較於僅接受 gemcitabine 治療者為 1%。ABRAXANE/gemcitabine 治療組中，17 位出現肺炎者，有 2 人死亡。

## 6.2 上市後經驗

除非另行說明外，下列討論均指 ABRAXANE 上市後發生之不良反應。由於這些反應是由來自未知數量的病人自行回報，因此無法可靠估計其頻率，或確立與藥物暴露之因果關係。在某些情況下，由 paclitaxel 注射劑觀察到的嚴重事件，也可能發生於 ABRAXANE。

### 過敏反應

ABRAXANE 曾發生嚴重甚至致命的過敏反應。臨床試驗未曾探討 ABRAXANE 用於已知對 paclitaxel 注射劑或人類白蛋白過敏的病人。在上市後經驗中，曾有通報 ABRAXANE 與其他紫杉烷類藥品之間發生交叉過敏。

### 心血管

曾有使用 ABRAXANE 後發生鬱血性心臟衰竭、AV-block 及左心室功能障礙的通報。大部分個案之前暴露過心臟毒性藥物，例如 anthracyclines，或原先即有心臟病史。

### 呼吸

接受 ABRAXANE 的病人，曾發生肺炎、間質性肺炎、肺栓塞，也曾有併用放射療法的病人發生放射性肺炎。在持續監測 paclitaxel 注射安全性期間，曾收到肺纖維化報告，使用 ABRAXANE 也可能發生此不良反應。

### 神經

曾發生顱神經麻痺及聲帶麻痺，以及導致痲痺性腸阻塞之自主神經病變。

### 視力病變

曾有文獻報告使用 paclitaxel 注射劑治療的病人發生視覺誘發電位異常，顯示有持續性視神經損傷。使用 ABRAXANE 也可能發生此不良反應。

曾有報告使用 **ABRAXANE** 以及其他 **taxane** 類藥物治療期間，發生囊性黃斑部水腫 (**CME**)導致的視力降低。停止治療後，囊性黃斑部水腫 (**CME**)改善，且視力可能回復至基準點。

### 肝臟

在持續監測**paclitaxel**注射劑之安全性期間，曾發生致死的肝臟壞死及肝性腦病變，使用**ABRAXANE**也可能發生此不良反應。

### 胃腸道 (GI)

接受 **ABRAXANE** 治療後，曾發生腸阻塞、腸穿孔、胰臟炎、缺血性結腸炎。接受 **paclitaxel** 注射單一治療，或併用其他化療藥物，雖然伴隨施用 **G-CSF**，仍有嗜中性白血球缺乏性腸炎 (**typhlitis**) 發生的報告。

### 注射部位反應

曾有通報 **ABRAXANE** 發生外滲。由於可能滲漏，建議密切監測 **ABRAXANE** 輸注部位在用藥期間是否發生外滲情況。

在持續監測 **paclitaxel** 注射劑安全性期間，曾發生嚴重事件，如靜脈炎、蜂窩性組織炎、硬結、壞死、纖維化。在某些個案中，**paclitaxel** 注射部位反應可能在長時間輸注後發生，或遲至 **7** 至 **10** 天後才發生。曾有通報於不同部位注射 **paclitaxel** 後，之前外滲部位再度發生皮膚反應，亦即出現「記憶激發 (**recall**)」現象。

### 代謝和營養障礙

曾有通報使用 **ABRAXANE** 後發生腫瘤溶解症候群。

### 其他臨床事件

曾有報告施用 **ABRAXANE** 發生皮膚反應，包括全身性或斑丘疹性皮炎、紅斑及搔癢。曾發生光敏感反應、放射線記憶激發現象 (**radiation recall phenomenon**)，某些之前暴露於 **capecitabine** 的病人曾發生肢端紅腫症 (**palmar-plantar erythrodysesthesia**)。曾有發生史蒂文生氏 — 強生症候群及毒性皮膚壞死的通報。

**Paclitaxel**注射曾有結膜炎、蜂窩性組織炎、流淚增加的通報。

### 意外暴露

未曾收到意外暴露於 **ABRAXANE** 的通報。然而，曾有吸入 **paclitaxel** 後出現呼吸困難、胸痛、眼睛灼熱感、喉嚨痛及噁心的通報。局部暴露後，曾發生刺痛、灼熱感、發紅等事件。

## 7 藥物交互作用

**Paclitaxel** 之代謝由 **CYP2C8** 及 **CYP3A4** 催化。因此 **ABRAXANE** 併用已知會抑制或誘導 **CYP2C8** 或 **CYP3A4** 的藥物時應特別審慎。

## 8 用於特定族群

### 8.1 懷孕

#### 風險摘要

根據其作用機轉與動物試驗結果，**ABRAXANE** 用於懷孕女性可能對胎兒造成傷害【參見臨床藥理學 (12.1)】。尚未有藥物相關風險的人類數據。



在動物生殖研究中，懷孕大鼠在胎兒器官形成期間，施用 paclitaxel 白蛋白結合顆粒會導致胚胎-胎兒毒性，其所給予的劑量約為人類每日最大建議劑量之 2% (依照 mg/m<sup>2</sup>) 【參見試驗資料】。應告知具生育能力女性此藥物對於胎兒之潛在風險。

針對指定人口的重大出生缺陷或流產的背景發生率仍未知。在美國一般人口，臨床認可的懷孕中，重大出生缺陷和流產的估計背景風險分別為 2%至 4%和 15%至 20%。

## 試驗資料

### 動物試驗資料

在胚胎 - 胎兒發育研究中，對懷孕天數 7 至 17 日的大鼠，靜脈注射 paclitaxel 白蛋白結合顆粒，在劑量 6 mg/m<sup>2</sup> 下(約為依照 mg/m<sup>2</sup> 換算之人類每日最大建議劑量的 2%)，會導致胚胎-胎兒毒性，包括子宮內死亡、胚胎再吸收增加 (多至 5 倍)、幼鼠及活胎數目減少、胎兒體重減輕、胎兒異常增加。胎兒異常包括軟組織及骨骼畸形，例如眼睛突出、視網膜折疊、小眼、腦室擴大。

## 8.2 哺乳

### 風險摘要

針對 paclitaxel 是否會出現於人類乳汁、對哺乳嬰兒或乳汁生產的影響，目前並無資料。動物試驗中，paclitaxel 和/或其代謝物會分泌至哺乳大鼠的乳汁【參見試驗資料】。由於 ABRAXANE 潛在可能導致哺乳嬰兒的嚴重不良反應，建議哺乳婦女在接受 ABRAXANE 治療期間，和使用最後一劑 ABRAXANE 後 2 週內，不要哺餵母乳。

## 試驗資料

### 動物試驗資料

在大鼠產後第 9 至 10 天，靜脈注射以放射性同位素標記之 paclitaxel 後，乳汁中之放射性濃度高於血漿中，並與血漿中之濃度平行下降。

## 8.3 具生育能力的女性與男性

### 驗孕

根據動物試驗結果，ABRAXANE 用於懷孕女性可能對胎兒造成傷害【參見用於特定族群 (8.1)】。具生育能力的女性，在開始使用 ABRAXANE 治療前應先查驗其懷孕狀態。

### 避孕

#### 女性

ABRAXANE 用於懷孕女性可能對胎兒造成傷害【參見用於特定族群 (8.1)】。建議具生育能力女性使用有效的避孕方式，避免在接受 ABRAXANE 治療期間，和使用最後一劑 ABRAXANE 後的 6 個月內懷孕。

#### 男性

根據基因毒性與動物生殖研究，建議男性有具生育能力之女性伴侶者，使用有效的避孕方式，避免在接受 ABRAXANE 治療期間，和使用最後一劑 ABRAXANE 後的 3 個月內讓伴侶受孕【參見用於特定族群(8.1)，非臨床毒性(13.1)】。

### 不孕

## 女性與男性

根據動物試驗的發現，ABRAXANE 有可能損害女性與男性的生育力【參見非臨床毒性(13.1)】。

## 8.4 兒童使用

尚未確立用於兒童病人的安全性及有效性。ABRAXANE 的藥物動力學、安全性與抗腫瘤活性曾於一項開放標記、劑量遞增、劑量擴增的試驗(NCT01962103)中評估，針對 96 位 1.4 歲到 17 歲以下，有復發性或難治性小兒固態腫瘤的病人。小兒病人的最大耐受劑量(MTD)(依照體表面積標準化)比成人較低。在這些試驗中並未觀察到新的安全性訊息。在 paclitaxel 蛋白質結合物的暴露(依劑量標準化)，96 位小兒病人(年齡 1.4 歲到 17 歲以下)比成人較高。

## 8.5 老年病人使用

在隨機分配研究中，接受 ABRAXANE 治療轉移性乳癌的 229 名病人中，13%為 65 歲以上，<2% 為 75 歲以上，在接受 ABRAXANE 治療的病人中，毒性發生頻率並未顯著較高。

後續針對 981 位接受 ABRAXANE 單獨治療之轉移性乳癌病人所做的合併分析，其中 15%病人為 65 歲以上，≤2%病人為 75 歲以上。結果顯示在 65 歲以上的病人，流鼻血、腹瀉、脫水、虛弱和周邊水腫的發生率較高。

在隨機分配研究中，接受 ABRAXANE 與 carboplatin，做為非小細胞肺癌第一線治療的 514 名病人中，31%為 65 歲以上，3.5%為 75 歲以上。65 歲以上之病人，相較於 65 歲以下之病人，其骨髓抑制、周邊神經病變、關節痛的發生率較高。65 歲以上之病人，相較於 65 歲以下之病人，依治療反應率量測之有效性並無整體差異。

在隨機分配研究中，接受 ABRAXANE 與 gemcitabine，做為胰腺癌第一線治療的 431 名病人中，41%為 65 歲以上，10%為 75 歲以上。治療效果方面，65 歲以上之病人與 65 歲以下之病人並無整體差異。65 歲以上之病人相較於 65 歲以下之病人，其腹瀉、食慾減退、脫水、流鼻血的發生頻率較高。ABRAXANE 的臨床試驗中，未包含足夠的 75 歲以上病人數，因此無法判斷其對藥物的反應是否不同於較年輕的病人。

## 8.6 腎功能不全

輕至中度腎功能不全病人(估計 CCr 為 30 至 90 mL/min)，不需要調整 ABRAXANE 起始劑量【參見臨床藥理學(12.3)】。尚無足夠資料可建立對重度腎功能不全或末期腎臟疾病(估計 CCr ≤ 30 mL/min)病人之劑量調整建議。

## 8.7 肝功能不全

輕度肝功能不全病人(總膽紅素>ULN 至 ≤1.5xULN 且 AST ≤10xULN)不需調整 ABRAXANE 起始劑量。中度至嚴重肝功能不全病人應調降 ABRAXANE 起始劑量【參見劑量及用法(2.4)，臨床藥理學(12.3)】。不可將 ABRAXANE 給予總膽紅素大於 5 倍 ULN 或 AST 大於 10 倍 ULN 的病人【參見劑量及用法(2.4)，警語及注意事項(5.6)，臨床藥理學(12.3)】。不可將 ABRAXANE 給予中度至嚴重肝功能不全之轉移性胰腺癌病人【參見劑量及用法(2.4)】。

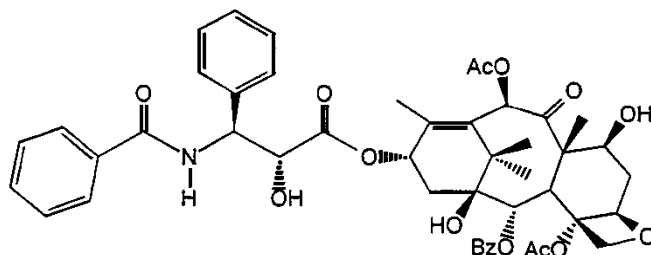
## 10 過量

ABRAXANE 過量目前沒有解毒劑。過量之主要預期併發症包括骨髓抑制、感覺神經毒性、黏膜炎。

## 11 性狀

ABRAXANE 注射劑 (paclitaxel 蛋白質結合顆粒注射用懸浮液)(白蛋白—結合) 是 paclitaxel 與白蛋白結合之奈米顆粒，平均顆粒大小約為 130 奈米。Paclitaxel 在顆粒中以非結晶、無晶型狀態存在。Paclitaxel 是一種微管抑制劑。Paclitaxel 化學名為 5β, 20-Epoxy-1, 2α, 4, 7β, 10β, 13α-hexahydroxytax-11-en-9-one, 10-diacetate-2-benzoate-13-ester 加上 (2R, 3S)-N-benzoyl-3-phenylisoserine。其實驗式為 C<sub>47</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>14</sub>，分子量為 853.91。

Paclitaxel 之結構式如下：



Paclitaxel 為白色至米白色結晶粉末，具高度親脂性，不溶於水，熔點約在 216°C 至 217°C。

ABRAXANE 為白色至黃色、無菌、冷凍乾燥之粉末，靜脈輸注前應以 20mL USP 規格之 0.9%氯化鈉注射液配製。每一單劑量小瓶含 100 mg 之 paclitaxel (與人類白蛋白結合)，以及約 900 mg 之人類白蛋白〔含辛酸鈉 (sodium caprylate) 與乙醯色胺酸鈉 (sodium acetyltryptophanate)〕。配製後的懸浮液每毫升(mL)含 5 mg 之 paclitaxel (形成白蛋白結合顆粒)。ABRAXANE 不含溶劑。

## 12 臨床藥理學

### 12.1 作用機轉

ABRAXANE 是一種微管抑制劑，可促進微管蛋白 (tubulin) 雙元體組合成微管 (microtubule)，經由防止去聚合作用而穩定微管。此穩定性可抑制微管網路的正常動態重組，動態重組為細胞分裂間期與有絲分裂細胞功能必要的性質。Paclitaxel 會在整個細胞週期內，誘發異常的微管「束」，並在有絲分裂期產生許多微管星狀體。

### 12.3 藥物動力學

臨床試驗已確立 30 及 180 分鐘靜脈輸注 ABRAXANE 劑量 80 至 375 mg/m<sup>2</sup>(相當於已核准的最高建議劑量之 0.31 倍到 1.15 倍)後之總 paclitaxel 藥物動力學。劑量濃度 mg/m<sup>2</sup> 指的是 ABRAXANE 內之 paclitaxel 毫克量。給予有固態腫瘤的病人靜脈輸注 ABRAXANE 後，paclitaxel 血漿濃度以雙相形式降低，初期快速降低代表分佈至周邊隔室，而較緩慢的第二期代表藥物排除。

在臨床劑量 80 至 300 mg/m<sup>2</sup>(相當於已核准的最高建議劑量之 0.31 倍到 1.15 倍)的範圍內，ABRAXANE 輸注後，paclitaxel 呈現出線性藥物暴露(AUC)。ABRAXANE 內含的 paclitaxel 之藥物動力學與靜脈給藥時間長短無關。

比較 30 分鐘以上靜脈輸注 260 mg/m<sup>2</sup> ABRAXANE，與 3 小時以上靜脈輸注 175 mg/m<sup>2</sup> paclitaxel 注射劑的藥物動力學數據，相較於 paclitaxel 注射劑，ABRAXANE 的廓清率較高 (43%)，分佈體積也較大 (53%)。終端半衰期並無差異。

### 分佈

在有固體腫瘤的病人給予 ABRAXANE 後，paclitaxel 會平均地分布至血液細胞和血漿，且與血漿蛋白結合率高達 94%。總分布體積約為 1741L；大量分布體積顯示 paclitaxel 廣泛分布於血管外和/或廣泛與組織結合。

在一項病人間比較試驗，在血漿中未結合的 paclitaxel 分率 (fraction)，ABRAXANE (6.2%) 顯著高於溶劑型的 paclitaxel (2.3%)。因此，當總暴露量相當時，ABRAXANE 的未結合同型 paclitaxel 暴露顯著高於溶劑型的 paclitaxel。在體外人類血清蛋白結合試驗中，使用濃度介於 0.1 至 50 µg/mL 的 paclitaxel，結果顯示 cimetidine、ranitidine、dexamethasone 或 diphenhydramine 並不影響 paclitaxel 與蛋白質的結合。

### 排除

在臨床劑量範圍 80 至 300 mg/m<sup>2</sup> (相當於已核准的最高建議劑量之 0.31 倍到 1.15 倍) 時，paclitaxel 之平均總廓清率範圍在 13 至 30 L/h/m<sup>2</sup> 之間，且其平均最終半衰期範圍在 13 至 27 小時。

### 代謝

體外人類肝臟微體及組織切片試驗顯示，ABRAXANE 內含的 paclitaxel 主要由 CYP2C8 代謝成 6α-hydroxypaclitaxel；並由 CYP3A4 代謝成兩種少量代謝物，3'-p-hydroxypaclitaxel 與 6α, 3'-p-dihydroxypaclitaxel。多種藥物 (ketoconazole、verapamil、diazepam、quinidine、dexamethasone、cyclosporin、teniposide、etoposide、vincristine) 可在體外抑制 paclitaxel 代謝成 6α-hydroxypaclitaxel，不過這些藥物所用的濃度超過依照正常治療劑量下之體內濃度。睪固酮、17α-ethinyl estradiol、retinoic acid 以及 quercetin (CYP2C8 之專一性抑制劑) 在體外也會抑制 6α-hydroxypaclitaxel 的形成。Paclitaxel 在體內之藥物動力學，也可能因為與 CYP2C8 及/或 CYP3A4 之受質、誘導劑或抑制劑產生交互作用，而有所改變【參見藥物交互作用 (7)】。

### 排泄

以 30 分鐘靜脈輸注 260 mg/m<sup>2</sup> 劑量之 ABRAXANE 後，累積由尿液排出之原態藥物的平均量 (4%) 顯示有廣泛之非腎臟清除。低於 1% 的總施用劑量，以代謝物 6α-hydroxypaclitaxel 與 3'-p-hydroxypaclitaxel 形式，經由尿液排出。約 20% 的總投予劑量經由糞便排出。

### 特定族群

ABRAXANE 的 paclitaxel 藥物動力學中，依照體重 (40 至 143 kg)、體表面積 (1.3 至 2.4 m<sup>2</sup>)、性別、種族 (亞洲人相對於白人)、年齡 (24 至 85 歲)、固態腫瘤類別、輕度至中度腎功能不全 (肌酸酐廓清率 30 至 <90 mL/min) 以及輕度肝功能不全 (總膽紅素介於 >1 至 ≤1.5 倍 ULN，且 AST ≤10 倍 ULN) 的比較，並未觀察到臨床上有意義的差異。

相較於正常肝功能 (總膽紅素 ≤ULN 且 AST ≤ULN) 的病人，有中度肝功能不全 (總膽紅素 ≥1.5 至 3 倍 ULN 且 AST ≤10 倍 ULN) 或嚴重肝功能不全 (總膽紅素 >3 至 5 倍 ULN) 的病人，paclitaxel 的最大排除率減少 22% 至 26%，且平均 AUC 增加約 20%【參見劑量及用法 (2.4)，用於特定族群 (8.7)】。

重度腎功能不全或末期腎臟病 (肌酸酐廓清率 <30 mL/min) 對於 ABRAXANE 的 paclitaxel 藥物動力學影響仍未知。

### 藥物交互作用試驗

Carboplatin：非小細胞肺癌 (NSCLC) 病人完成 ABRAXANE 輸注後立即施用 carboplatin，並未對 paclitaxel 的暴露造成臨床上有意義的改變。觀察到的游離 carboplatin 平均 AUC<sub>inf</sub> 約比目標值 (6 min\*mg/mL) 高出 23%，但其平均半衰期及廓清率與未並用 paclitaxel 時一致。

## 13 非臨床毒理

### 13.1 致癌性、致突變性及生殖能力損害

尚未研究 ABRAXANE 之致癌可能性。

Paclitaxel 在體外 (人類淋巴細胞中發生染色體畸變) 及體內 (小鼠的微核試驗) 都具有誘變性 (clastogenic)。Paclitaxel 在 Ames 測試中或 CHO/HGPRT 基因突變測定中，不具致突變性。

在雄大鼠與未治療雌大鼠交配前，每週施用 42 mg/m<sup>2</sup> (約為依體表面積估算之人類每日最大建議暴露量的 16%) 之 paclitaxel 白蛋白結合顆粒，持續 11 週，結果導致生殖力顯著降低，伴隨與之交配之雌大鼠懷孕率降低且胚胎流失比例增加。施用 42 mg/m<sup>2</sup> 的劑量也會降低雄大鼠生殖器官的重量、交配性能及精子製造。在單劑量毒性試驗中，於動物施用劑量低於人類建議劑量之 paclitaxel 白蛋白結合顆粒 (嚙齒類劑量為 54 mg/m<sup>2</sup>，犬類劑量為 175 mg/m<sup>2</sup>)，曾發生睪丸萎縮/退化現象。在猴子施用三劑每週 108 mg/m<sup>2</sup> 之 paclitaxel 白蛋白結合顆粒，也有發現類似的睪丸退化現象。

在雌雄大鼠交配前與交配期間施用 paclitaxel 會導致生殖力損害。Paclitaxel 會導致生殖力和繁殖指數降低，並增加胚胎-胎兒毒性。

## 14 臨床試驗

### 14.1 轉移性乳癌

有兩項單組開放標記試驗累計之 106 名病人資料，以及一項隨機分配對照試驗之 460 名病人資料，可支持 ABRAXANE 用於治療轉移性乳癌。資訊說明如下。

#### 單組開放標記試驗

在一項試驗中，43 名轉移性乳癌病人以 30 分鐘靜脈輸注 ABRAXANE，劑量為 175 mg/m<sup>2</sup>。第二項試驗以 30 分鐘靜脈輸注 300 mg/m<sup>2</sup> 治療 63 名轉移性乳癌病人。療程施用區間為 3 週。兩個試驗都有觀察到客觀反應(objective responses)。

#### 隨機分配對照試驗

此項多中心試驗共有 460 位轉移性乳癌病人參與，病人被隨機分成兩組，一組以 30 分鐘靜脈輸注 260 mg/m<sup>2</sup> ABRAXANE，另一組則以 3 小時靜脈輸注 175 mg/m<sup>2</sup> paclitaxel 注射劑。

64%的病人在加入試驗時體能狀態不佳 (ECOG 1 或 2)；79%的病人有內臟轉移；76%的病人有大於 3 處的轉移。14%的病人之前未接受過化療；27%僅在輔助治療中接受過化療，40%僅在轉移後接受過化療，19%在轉移及輔助治療中接受過化療。59%的病人接受試驗藥物做為第二線或更後線治療。77%的病人先前曾暴露過 anthracyclines。

此項試驗中，ABRAXANE 組的調和後目標病灶反應率(主要療效指標)在統計上顯著較高，為 21.5% (95%CI: 16.2%至 26.7%)，相較於 paclitaxel 注射劑組的反應率為 11.1% (95%CI: 6.9%至 15.1%)。請參考表 11。兩組之整體存活期不具統計上的顯著差異。

表 11：隨機分配的轉移性乳癌試驗之療效結果

|                                       |     | Abraxane<br>(260 mg/m <sup>2</sup> ) | Paclitaxel 注射劑<br>(175 mg/m <sup>2</sup> ) |
|---------------------------------------|-----|--------------------------------------|--|
| <b>調和後目標病灶反應率(主要療效指標)<sup>a</sup></b> |     |                                      |  |
| 所有被隨機分配的病人                            | 反應率 | 50/223 (21.5%)                       | 25/227(11.1%)                              |

|   |                  |                                   |                                 |
|---|------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
|   | [95%CI]          | [16.19% - 26.73%]                 | [6.94% - 15.09%]                |
|   | P 值 <sup>b</sup> | 0.003                             |                                 |
| 合併化療失敗的病人或輔助化療 6 個月內又復發的病人 <sup>c</sup> | 反應率<br>[95%CI]   | 20/129(15.5%)<br>[9.26% - 21.75%] | 12/143(8.4%)<br>[3.85%- 12.94%] |

<sup>a</sup> 調和後目標病灶反應率(Reconciled Target Lesion Response Rate, TLRR) 為前瞻性定義的試驗計畫書特定試驗療效指標，為針對前 6 個週期的療程，依據腫瘤反應的獨立放射學評估，此評估經過試驗主持人反應(包括臨床資訊) 調和。調和後的 TLRR，比試驗主持人依據所有療程週期所報告的反應率低。

<sup>b</sup> 依照 Cochran-mantel-Haenszel 檢定，以第一線 vs. > 第一線療法進行分層。

<sup>c</sup> 先前的治療包括一種 antracycline，除非臨床上禁用。

## 14.2 非小細胞肺癌

一項多中心、隨機分配、開放標記試驗，針對 1052 名未經化療之第 IIIb/IV 期非小細胞肺癌病人，比較 ABRAXANE 併用 carboplatin，與 paclitaxel 注射劑併用 carboplatin，做為晚期非小細胞肺癌病人的第一線治療。ABRAXANE 組在每 21 天療程的第 1、8、15 天，以 30 分鐘以上靜脈輸注方式，施用 100 mg/m<sup>2</sup> 劑量之 ABRAXANE。Paclitaxel 組則在化療前預防性用藥後，以 3 小時以上靜脈輸注方式，施用 200 mg/m<sup>2</sup> 劑量之 paclitaxel 注射劑。兩個治療組均在每 21 天療程的第 1 天，完成 ABRAXANE/paclitaxel 輸注後，以靜脈注射方式施用 carboplatin，劑量為 AUC=6 mg•min/mL。持續治療直到腫瘤惡化，或出現無法忍受的毒性為止。主要療效量測結果為整體治療反應率，由中央獨立審查委員會依 RECIST 準則 (第 1.0 版) 判定。

在意圖治療 (全部隨機分配) 群體中，中位年齡為 60 歲，75% 為男性，81% 為白人，49% 患有腺癌，43% 患有鱗狀細胞肺癌，76% 為 ECOG PS 1，73% 目前或曾為吸菸者。兩個試驗組的病人，均接受中位數 6 個療程的治療。

ABRAXANE/carboplatin 治療組的整體治療反應率，在統計上顯著高於 paclitaxel 注射劑/carboplatin 組 [ (33% 比 25%) 參見表 12]。兩個試驗組別之間，整體存活期並無統計顯著差異。

表 12：隨機分配非小細胞肺癌試驗之療效結果 (意圖治療群體)

|                        | ABRAXANE (100 mg/m <sup>2</sup> 每週一次) +carboplatin (N=521) | Paclitaxel 注射 (200 mg/m <sup>2</sup> 每三週一次)+carboplatin (N=531) |
|------------------------|--|---|
| <b>整體治療反應率 (ORR)</b>   |  |   |
| 確認<br>完全或部分整體治療反應，n(%) | 170 (33%)  | 132 (25%)   |
| 95% CI                 | 28.6, 36.7   | 21.2, 28.5  |
| P 值 (卡方檢定)             | 0.005  |   |
| 以月計算的 DoR 中位數 (95% CI) | 6.9 (5.6, 8.0)   | 6.0 (5.6, 7.1)  |
| <b>依組織學分類之整體治療反應率</b>  |  |   |
| 癌/腺癌                   | 66/254 (26%)   | 71/264 (27%)  |
| 鱗狀細胞癌                  | 94/229 (41%)   | 54/221 (24%)  |
| 大細胞癌                   | 3/9 (33%)  | 2/13 (15%)  |
| 其他                     | 7/29 (24%)   | 5/33 (15%)  |

CI=信賴區間；DoR=治療反應持續時間



### 14.3 胰腺癌

一項多國多中心、隨機分配、開放標記試驗，針對 861 名病人，比較 ABRAXANE/gemcitabine 與 gemcitabine 單一治療，做為轉移胰腺癌病人第一線治療之療效。受試者主要篩選資格標準為 Karnofsky Performance Status (KPS)  $\geq 70$ 、膽紅素濃度正常、轉胺酶濃度 $\leq 2.5$  倍正常值上限(ULN) 或有肝轉移的病人轉胺酶濃度  $\leq 5$  倍 ULN、病人先前未有因輔助治療或因轉移性疾病而使用過細胞毒性化療、未有需全身性治療的進行中感染，且未有間質性肺疾病的病史。若病人在進入隨機分配前的 14 天篩選期間發生 KPS 快速下降( $\geq 10\%$ )或血清白蛋白快速下降( $\geq 20\%$ )，則視為資格不符者。

總計有 861 位病人被隨機分配(1:1)到 ABRAXANE/gemcitabine 組(N=431)或 gemcitabine 組(N=430)。

隨機分配之分層分析依照地理區域(澳洲、西歐、東歐或北美)、KPS (70 到 80 vs. 90 到 100)、以及是否有肝轉移(有 vs.無)。隨機分配至 ABRAXANE/gemcitabine 組的病人，在每 28 天療程的第 1、8、15 天，以 30-40 分鐘以上靜脈輸注 125 mg/m<sup>2</sup> 劑量之 ABRAXANE，再以 30-40 分鐘以上靜脈輸注 1,000 mg/m<sup>2</sup> 劑量之 gemcitabine。隨機分配至 gemcitabine 組的病人則是在第 1 個療程中每週以 30-40 分鐘以上靜脈輸注 gemcitabine 1,000 mg/m<sup>2</sup>，連續 7 週後暫停 1 週，之後在每 28 天療程的第 1、8、15 天施用 gemcitabine 1,000 mg/m<sup>2</sup>。兩組病人持續治療直到腫瘤惡化，或出現無法忍受的毒性為止。

試驗主要療效指標為整體存活期 (OS)。次要療效指標為未惡化存活期 (PFS)與整體治療反應率 (ORR)，兩者均由獨立中央盲性放射學檢查依 RECIST 準則 (第 1.0 版) 評估。

在意圖治療 (全部隨機分配) 群體中，年齡中位數為 63 歲(範圍為 27-88 歲)，其中有 42%為  $\geq 65$  歲，58%為男性，93%為白人，以及 60%的 KPS 為 90-100。疾病特性包括 46%病人有 3 個或 3 個以上轉移部位，84%病人有肝轉移，主要胰臟病灶部位在胰臟頭部(43%)、體部(31%)或尾部(25%)。

整體存活期、未惡化存活期、整體治療反應率的結果，如表 13 所示。

表 13：隨機分配試驗中，胰腺癌病人之療效結果 (ITT 群體)

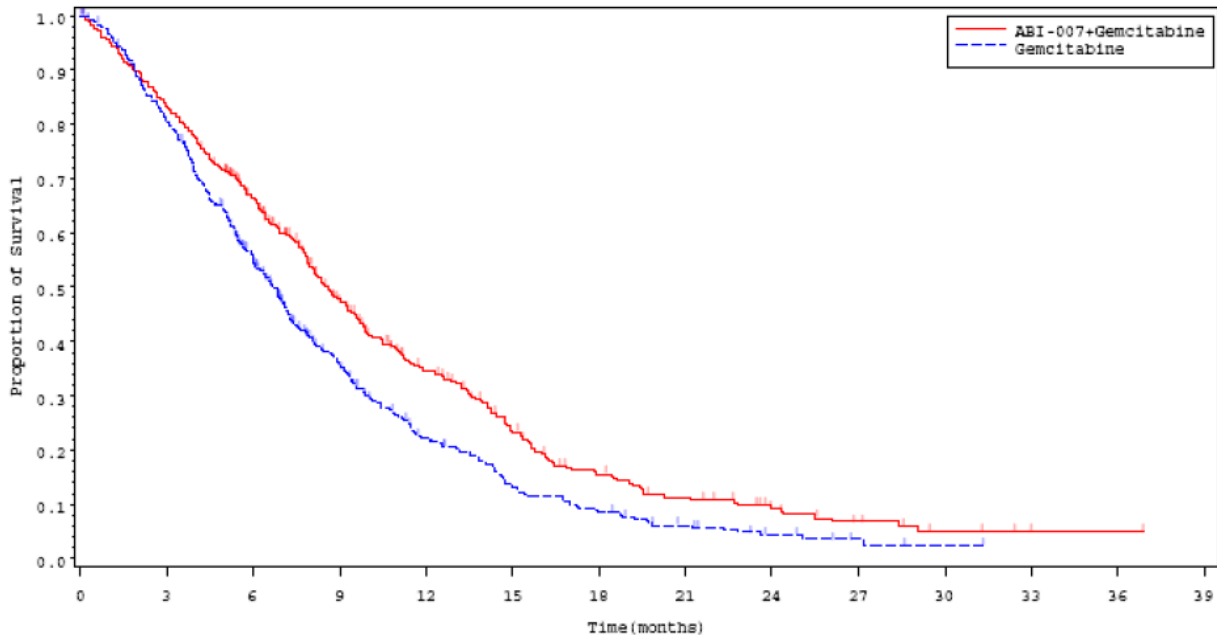
|                            | ABRAXANE (125 mg/m <sup>2</sup> )<br>及 gemcitabine<br>(N=431) | Gemcitabine<br>(N=430) |
|----------------------------|---|------------------------|
| <b>整體存活期</b>               |   |                        |
| 死亡人數，n (%)                 | 333 (77)  | 359 (83)               |
| 整體存活期中位數 (月)               | 8.5   | 6.7                    |
| 95% CI                     | 7.9, 9.5  | 6.0, 7.2               |
| HR (95% CI) <sup>a</sup>   | 0.72 (0.62, 0.83)   |                        |
| P 值 <sup>b</sup>           | <0.0001   |                        |
| <b>未惡化存活期<sup>c</sup></b>  |   |                        |
| 死亡或惡化，n (%)                | 277 (64)  | 265 (62)               |
| 未惡化存活期中位數 (月)              | 5.5   | 3.7                    |
| 95% CI                     | 4.5, 5.9  | 3.6, 4.0               |
| HR (95% CI) <sup>a</sup>   | 0.69 (0.58, 0.82)   |                        |
| P 值 <sup>b</sup>           | <0.0001   |                        |
| <b>整體治療反應率<sup>c</sup></b> |   |                        |
| 確認完全或部分整體治療反應，n (%)        | 99 (23)   | 31 (7)                 |
| 95% CI                     | 19.1, 27.2  | 5.0, 10.1              |
| P 值 <sup>d</sup>           | <0.0001   |                        |

CI=信賴區間，HR =ABRAXANE+gemcitabine / gemcitabine 風險比，ITT=意圖治療群體。

- a 分層 Cox 比例風險模式(Stratified Cox proportional hazard model)。
- b 依地理區域 (北美 vs.其他)、Karnofsky 體能分數 (70-80 vs.90-100)、是否出現肝轉移 (是 vs.否)分層之分層對數等級檢定(Stratified log-rank test)。
- c 依獨立放射線檢查人員評估結果。
- d P 值來自卡方檢定。

由具有足量受試者之臨床相關次族群所做的探索性分析顯示，其整體存活期療效與整體受試族群的結果相似。

圖 1：整體存活期 Kaplan-Meier 曲線 (意圖治療群體)



|          |               |     |     |     |     |    |    |    |    |   |   |   |   |   |
|----------|---------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|
| ABX/GEM: | 431           | 357 | 269 | 169 | 109 | 67 | 40 | 27 | 16 | 9 | 4 | 1 | 1 | 0 |
| GEM:     | 430           | 340 | 220 | 124 | 69  | 40 | 26 | 15 | 7  | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 |
|          | Time (months) |     |     |     |     |    |    |    |    |   |   |   |   |   |

## 15. 參考資料

<sup>1</sup> OSHA Hazardous Drugs. OSHA <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

## 16. 包裝/儲存與處理

ABRAXANE 注射劑 (paclitaxel 蛋白質結合顆粒之注射用懸浮液)(白蛋白結合)為白色至黃色之無菌凍晶粉末。包裝如下：

單劑量注射小瓶內含 paclitaxel 100 mg，每瓶單獨以外盒包裝。

藥瓶應置於原包裝紙盒，存放在 30°C 以下。保留於原包裝以避免強光照射。

ABRAXANE 為一種細胞毒性藥物。應遵從適用的特殊處理與棄置程序。<sup>1</sup>

製造廠廠名：Abraxis BioScience LLC

製造廠廠址：620 N. 51st Ave., Phoenix, Arizona 85043, USA

包裝廠廠名：Baxter Oncology GmbH

包裝廠廠址：Kantstrasse 2 33790 Halle/Westfalen, Germany

貼標廠廠名：Bollore Logistics Singapore Pte Ltd

貼標廠廠址：101 Alps Avenue #03-01 Singapore 498793

藥商：賽基有限公司

地址：臺北市松山區健康路 156 號 5 樓

版號：USPI Dec 2019=CCDS v16