

貯法：室温保存
有効期間：3年

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤
点滴静注用ゲムシタビン塩酸塩
劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ゲムシタビン点滴静注用200mg「SUN」
ゲムシタビン点滴静注用1g「SUN」
Gemcitabine I.V.infusion 200mg・1g「SUN」

| | ゲムシタビン 点滴静注用200mg「SUN」 | ゲムシタビン 点滴静注用1g「SUN」 |
|------|---------------------------|------------------------|
| 承認番号 | 22200AMX00105000 | 22200AMX00104000 |
| 販売開始 | 2010年6月 | 2010年6月 |

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、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、本剤の投与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 週1回投与を30分間点滴静注により行うこと。外国の臨床試験において、週2回以上あるいは1回の点滴を60分以上かけて行くと、副作用が増強した例が報告されている。
- 1.3 「2.禁忌」、「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。
- 1.4 高度な骨髄抑制のある患者には投与しないこと。骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例が報告されている。[2.1、2.4、11.1.1 参照]
- 1.5 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者には投与しないこと。間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。[2.2、11.1.2 参照]
- 1.6 放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。外国の臨床試験において、本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。[2.3、10.1 参照]
- 1.7 投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を、また、定期的に胸部X線検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。[8.2、9.2、9.3.1、11.1.9、11.1.10、11.1.12 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 高度な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。〕[1.4、2.4、11.1.1 参照]
- 2.2 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者〔症状が増悪し、致命的となることがある。〕[1.5、11.1.2 参照]
- 2.3 胸部への放射線療法を施行している患者[1.6、10.1 参照]
- 2.4 重症感染症を合併している患者〔感染症が増悪し、致命的となることがある。〕[1.4、2.1、11.1.1 参照]
- 2.5 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | ゲムシタビン点滴静注用 200mg「SUN」 | ゲムシタビン点滴静注用 1g「SUN」 |
|------|---|---|
| 有効成分 | 1バイアル中 ゲムシタビン塩酸塩 228mg (ゲムシタビンとして 200mg) | 1バイアル中 ゲムシタビン塩酸塩 1140mg (ゲムシタビンとして 1000mg) |
| 添加剤 | D-マンニトール 200mg 酢酸ナトリウム水和物 20.7mg pH調節剤 | D-マンニトール 1000mg 酢酸ナトリウム水和物 103.7mg pH調節剤 |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | ゲムシタビン点滴静注用 200mg「SUN」 | ゲムシタビン点滴静注用 1g「SUN」 |
|------|-------------------------------|------------------------|
| 性状 | 白色の軽質の塊又は粉末（凍結乾燥製剤） | |
| pH | 2.7～3.3 ^{注1)} | |
| 浸透圧比 | 約3（生理食塩液に対する比） ^{注1)} | |

注1)：ゲムシタビン 200mg 相当量/5mL 生理食塩液又はゲムシタビン 1g 相当量/25mL 生理食塩液

4. 効能又は効果

- 非小細胞肺癌
- 膵癌
- 胆道癌
- 尿路上皮癌
- 手術不能又は再発乳癌
- がん化学療法後に増悪した卵巣癌
- 再発又は難治性の悪性リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

- 〈胆道癌〉
- 5.1 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
〈尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌〉
 - 5.2 本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
〈がん化学療法後に増悪した卵巣癌〉
 - 5.3 本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

6. 用法及び用量

- 〈膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫〉
通常、成人にはゲムシタビンとして1回 1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、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。
- 〈非小細胞肺癌〉
通常、成人にはゲムシタビンとして1回 1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、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。シスプラチン

と併用する場合は、ゲムシタピンとして1回1250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬を1コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈手術不能又は再発乳癌〉

通常、成人にはゲムシタピンとして1回1250mg/m²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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈尿路上皮癌〉

7.1 「17. 臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で投与方法を選択すること。[17.1.5 参照]

〈手術不能又は再発乳癌〉

7.2 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。[17.1.6、17.1.7 参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 腫瘍の明らかな増大、新病変の出現等、病態の進行が認められた場合には投与を中止し、他の適切な治療法に切り替えること。

8.2 骨髄抑制、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻りに臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を、また、定期的に胸部X線検査を行うこと。[1.7、8.2.1、8.2.2、8.3、9.1.1、9.1.2、9.2、9.3.1、11.1.1、11.1.2、11.1.9、11.1.10、11.1.12 参照]

8.2.1 骨髄抑制

本剤の投与にあたっては、白血球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与当日の白血球数が2000/μL未満又は血小板数が7万/μL未満であれば、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。また、前治療により、骨髄機能が低下している患者では、骨髄抑制が強くなる可能性があるため、これらの患者では投与量を適宜減量し、臨床検査値に十分注意すること。本剤を週1回3週連続投与した場合、白血球数及び好中球数の最低値は投与開始平均約2~3週間後にあらわれ、最低値発現日から約1週間で回復する。[8.2、8.3、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2.2 間質性肺炎等の肺毒性

本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO₂）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.2 参照]

8.3 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[8.2、8.2.1、9.1.1、11.1.1 参照]

8.4 本剤投与時に傾眠が認められることがあるので、このような症状が発現しないことが確認されるまで、自動車の運転等は行わないように注意すること。

〈卵巣癌、悪性リンパ腫〉

8.5 関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:ゲムシタピン塩酸塩（卵巣癌）」、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:ゲムシタピン塩酸塩（再発・難治性悪性リンパ腫）」等）を熟読すること。

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（高度を除く）

[8.2、8.2.1、8.3、11.1.1 参照]

9.1.2 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴のある患者

間質性肺炎等の重篤な肺毒性を起こすことがある。[8.2、8.2.2、11.1.2 参照]

9.1.3 心筋梗塞の既往のある患者

心筋梗塞がみられることがある。[11.1.4 参照]

9.2 腎機能障害患者

副作用があらわれやすくなる可能性がある。[1.7、8.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害（肝転移、肝炎、肝硬変等）、アルコール依存症の既往又は合併のある患者

肝機能の悪化を引き起こすことがある。[1.7、8.2、11.1.12 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には生殖器に対する影響を考慮すること。動物実験（マウス、ウサギ）において、生殖毒性（先天性異常、胚胎発育、妊娠経過、周産期発育あるいは生後発育に対する影響等）が報告されている。

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2 参照]

9.4.3 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

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（マウス、ウサギ）で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。[2.6、9.4.3 参照]

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

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。

9.8 高齢者

骨髄抑制等の副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-------------------------|--|---|
| 胸部放射線照射 [1.6、2.3 参照] | 外国の臨床試験で本剤（1000mg/m ² /日を週1回放射線照射前に投与）と胸部への根治的放射線療法（2Gy/日を週5回）を6週連続して併用した場合に、重篤な食道炎、肺炎が出現し、死亡に至った例が報告されている。放射線照射を併用した場合の本剤の至適用量は確立されていないので、放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。 | 基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。 |

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 |
|--|--|---|
| 腹部放射線照射 | 腹部放射線療法（体外照射）と同時併用する場合、重篤となる局所の合併症が発現することがある。なお、術中放射線照射と併用した際の本剤の安全性は確認されていない。 | 基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。 |
| 他の抗悪性腫瘍剤 アルキル化剤 代謝拮抗剤 抗生物質 アルカロイド等 | 骨髄抑制が増強されることがある。 | 両剤とも骨髄抑制を有している。 |

11. 副作用

次の副作用^{注3)}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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

白血球減少（72.6%、ただし、2000/μL未満の減少は17.5%）、好中球減少（69.2%、ただし、1000/μL未満の減少は32.1%）、血小板減少（41.4%、ただし、5万/μL未満の減少は4.2%）、貧血〔ヘモグロビン減少（66.5%、ただし、8.0g/dL未満の減少は13.1%）、赤血球減少（52.6%）〕等が

あらわれることがある。なお、高度な白血球減少に起因したと考えられる敗血症による死亡例が報告されている。[1.4、2.1、2.4、8.2、8.2.1、8.3、9.1.1 参照]

11.1.2 間質性肺炎 (1.0%)

間質性肺炎の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。[1.5、2.2、8.2、8.2.2、9.1.2 参照]

11.1.3 アナフィラキシー (0.2%)

呼吸困難、血圧低下、発疹等の症状があらわれることがある。

11.1.4 心筋梗塞 (0.2%)

[9.1.3 参照]

11.1.5 うっ血性心不全 (頻度不明)

11.1.6 肺水腫 (頻度不明)

11.1.7 気管支痙攣 (頻度不明)

11.1.8 成人呼吸促迫症候群 (ARDS) (頻度不明)

11.1.9 腎不全 (頻度不明)

[1.7、8.2、11.1.10 参照]

11.1.10 溶血性尿毒症症候群 (0.2%)

血小板減少、ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、BUN 上昇、LDH 上昇を伴う急速なヘモグロビン減少等の微小血管症性溶血性貧血の兆候が認められた場合には、投与を中止すること。腎不全は投与中止によっても不可逆的であり、透析療法が必要となることもある。[1.7、8.2、11.1.9 参照]

11.1.11 皮膚障害 (頻度不明)

重篤な皮膚障害 (紅斑、水疱、落屑等) があらわれることがある。

11.1.12 肝機能障害、黄疸 (頻度不明)

AST、ALT、Al-P の上昇等の重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[1.7、8.2、9.3.1 参照]

11.1.13 白質脳症 (可逆性後白質脳症症候群を含む) (頻度不明)

高血圧、痙攣、頭痛、視覚異常、意識障害等の症状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。

11.2 その他の副作用

| | 10%以上 | 1~10%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|-------|------------------------------|---------------------------------------|--|------|
| 循環器 | | 頻脈、血圧上昇 | 血圧低下、狭心痛、動悸、心室性期外収縮、発作性上室頻拍、心電図異常(ST 上昇) | |
| 呼吸器 | | 呼吸困難、高炭酸ガス血症 ^{注1)} 、低酸素血症、咳嗽 | PIE(肺好酸球浸潤)症候群、喘鳴、喀痰、息切れ | |
| 腎臓 | 総蛋白低下、電解質異常、アルブミン低下 | BUN 上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇 | 乏尿 | |
| 消化器 | 食欲不振、悪心・嘔吐 | 下痢、便秘、口内炎、胃部不快感 | 菌肉炎 | |
| 肝臓 | AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇 | ビリルビン上昇、A/G 比低下、γ-GTP 上昇、ウロビリリン尿 | | |
| 精神神経系 | | 頭痛、めまい、不眠、知覚異常 ^{注2)} | 嗜眠、しびれ | |
| 皮膚 | 発疹 | 脱毛 ^{注2)} 、そう痒感 | 蕁麻疹 | |
| 注射部位 | | 注射部位反応(静脈炎、疼痛、紅斑) | | |
| 血管障害 | | 末梢性血管炎 ^{注2)} | 末梢性壊疽 | |

| | 10%以上 | 1~10%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|-----|--------------|---|---------------------------|--|
| その他 | 疲労感、発熱、血小板増加 | 体重減少、尿糖陽性、好酸球増多、関節痛 ^{注2)} 、悪寒、味覚異常 ^{注2)} 、鼻出血、倦怠感 ^{注2)} 、浮腫、CRP 上昇、体重増加、疼痛 ^{注2)} 、ほてり、胸部不快感 | 眼底出血、体温低下、耳鳴り、眼脂、無力症、顔面浮腫 | インフルエンザ様症状(倦怠感、無力症、発熱、頭痛、悪寒、筋痛、発汗、鼻炎等)、放射線照射 ^{注2)} による副作用 |

注1) 疼痛の臨床試験11例における発現頻度である。

注2) 国内における本剤とパクリタキセルとの併用投与の臨床試験においては30%以上の頻度で認められている。

注3) 国内の本剤単独投与の臨床試験において認められた副作用の発現頻度を記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の200mgバイアルは5mL以上、1gバイアルは25mL以上の生理食塩液に溶解して用いること。

14.1.2 溶解後は速やかに投与すること。溶液を冷蔵庫に保存すると結晶が析出することがあるので、保存する場合でも室温(15~30℃)で保存し、24時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。

14.1.3 皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

変異原性試験のうち、マウスリンフォーマ細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。[9.4.2 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

肺癌患者11例にゲムシタピン塩酸塩1回1000mg/m²を30分間かけて点滴静注し、高速液体クロマトグラフ(HPLC)法にて未変化体(ゲムシタピン)の血漿中濃度を測定した。第1コースの第1投与日に得られた未変化体の薬物動態パラメータ(2コンパートメントモデル薬物動態解析により算出)を以下に示した¹⁾。

| パラメータ | 平均±標準偏差 |
|-----------------------------------|----------------------------------|
| 血漿クリアランス (CL) | 85.6±17.8 (L/hr/m ²) |
| 中心コンパートメントの分布容積 (V ₁) | 8.80±7.49 (L/m ²) |
| 末梢コンパートメントの分布容積 (V ₂) | 6.95±2.26 (L/m ²) |
| コンパートメント間分布クリアランス (Q) | 22.3±11.1 (L/hr/m ²) |
| α相の消失半減期 (t _{1/2α}) | 3.1±2.0 (min) |
| β相の消失半減期 (t _{1/2β}) | 18.9±4.0 (min) |
| 最高血漿中濃度 (C _{max}) | 21865±4165 (ng/mL) |
| 血漿中濃度時間下面積 (AUC _{0-∞}) | 12100±2227 (ng·hr/mL) |

16.1.2 Population Pharmacokinetics 解析

非小細胞肺癌患者45例にゲムシタピン塩酸塩1回800~1250mg/m²^{注1)}を、30分間かけて点滴静注し、未変化体及びそのウラシル体代謝物(2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロウリジン:dFdU)の血漿中濃度をHPLC法により測定し、ゲムシタピン塩酸塩の薬物動態に対する症例背景(性・年齢など)の影響をpopulation pharmacokinetics解析により検討した。その結果得られた未変化体の薬物動態パラメータを以下に示す。

注1) ゲムシタピン塩酸塩の非小細胞肺癌における承認された1回用量は1000mg/m²である。

| パラメータ | 母集団平均値の推定値 |
|---|----------------------|
| 血漿クリアランス (CL) | 187L/hr |
| 中心コンパートメントの分布容積 (V ₁) | 17.1L |
| 末梢コンパートメントの分布容積 (V ₂) | 26.8L |
| コンパートメント間分布クリアランス (Q) (男性) (女性) | 97.5L/hr 33.2L/hr |
| 消失半減期 (t _{1/2}) (男性) (女性) | 15~27min 36~44min |

血漿クリアランスは非常に大きかった。未変化体の消失半減期は男性よりも女性で長かったが、いずれも1時間以内と速やかであり男女間の差は臨床的に有意ではないと考えられた^{2)~4)}。なお、1000mg/m²投与時の血漿中濃度時間下面積 (AUC_{0-∞}) は血漿クリアランス (CL) から、5347.6ng・hr/mL・m²と算出される。

16.3 分布

*In vitro*におけるヒト血漿中蛋白結合率は約10%であった⁵⁾。

16.5 排泄

外国で実施した臨床試験において、進行性癌患者5例に¹⁴C-ゲムシタピン塩酸塩1000mg/m²を点滴静注した後に、7日間採取した尿・糞中から92~98%の放射活性が回収された。そのうち99%以上が尿に回収されたので、ゲムシタピンの主な排泄経路は尿とされた。尿中総放射活性は未変化体の放射活性とウラシル体代謝物の放射活性の和に等しいことより、ヒトの主な代謝物はウラシル体と考えられた。尿中未変化体量は投与量の10%未満であった⁶⁾ (外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 乳癌患者におけるパクリタキセルとの併用

外国で実施した臨床試験において、転移性乳癌患者にゲムシタピン塩酸塩とパクリタキセルを併用投与 (16例) (3週を1コースとして、1日目にゲムシタピン塩酸塩1250mg/m²及びパクリタキセル175mg/m²を投与し、8日目にゲムシタピン塩酸塩1250mg/m²を投与) した。ゲムシタピン塩酸塩とパクリタキセルを併用投与した1日目及びゲムシタピン塩酸塩を単独投与した8日目におけるゲムシタピン塩酸塩の未変化体の薬物動態パラメータを以下に示す⁷⁾ (外国人データ)。

| パラメータ | 併用投与 (1日目) | 単独投与 (8日目) |
|---|----------------------------------|----------------------------------|
| 最高血漿中濃度 (C _{max}) ^{注2)} | 33500±18700 (ng/mL) | 30300±10200 (ng/mL) |
| 血漿中濃度時間下面積 (AUC _{0-∞}) ^{注2)} | 19100±9300 (ng・hr/mL) | 16900±4670 (ng・hr/mL) |
| 血漿クリアランス (CL) | 76.4±27.3 (L/hr/m ²) | 78.7±19.9 (L/hr/m ²) |
| 定常状態における分布容積 (V _{ss}) | 17.4±9.44 (L/m ²) | 15.9±10.1 (L/m ²) |
| 消失半減期 (t _{1/2}) | 0.276±0.0531 (hr) | 0.318±0.103 (hr) |

平均±標準偏差

注2) 投与量を1250mg/m²に標準化した値

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(非小細胞肺癌)

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験 (試験A及び試験B)

ゲムシタピン塩酸塩単独投与による非小細胞肺癌の化学療法初回治療例に対する後期第Ⅱ相試験2試験 (試験A及び試験B) における適格例での奏効率及び効果が認められるまでの投与回数は以下のとおりであった。

| 試験 | 適格例数 | 奏効例数 (奏効率: %) | 効果が認められる ^{注1)} までの投与回数 (中央値 (範囲)) |
|----|------|---------------|--|
| A | 73 | 19 (26.0) | 3回 (1~9回) |
| B | 67 | 14 (20.9) | 4回 (2~8回) |
| 合計 | 140 | 33 (23.6) | - |

注1)この場合、「投与開始後50%以上の腫瘍縮小に到達」の意味

以前に化学療法を受けたことのある非小細胞肺癌例における有効性については十分確認されておらず前期第Ⅱ相試験での16例の検討においては、奏効例は認められなかった。

試験A及び試験Bにおいて認められた副作用は以下のとおりであった。

グレード3以上の主な臨床検査値異常変動は、白血球数減少10.0% (14/140例)、好中球数減少28.3% (39/138例)、ヘモグロビン減少17.1% (24/140例)、血小板数減少2.9% (4/140例)であった。また、グレード3以上の主な自他覚的副作用は、食欲不振5.0% (7/140例)、悪心・嘔吐2.9% (4/140例)、疲労感5.0% (7/140例)であった^{3),4),8)}。

(肺癌)

17.1.2 国内第Ⅰ相試験

本邦におけるゲムシタピン塩酸塩単独投与による肺癌の化学療法初回治療例に対する第Ⅰ相試験 (レベル2の第1コースのみ週1回7週連続投与^{注2)}) において、疼痛、鎮痛剤の使用量及びKarnofsky Performance Status (KPS) を総合的に評価する症状緩和効果を用いて検討を行った結果、症状緩和効果における評価対象例での有効率は28.6% (2/7例)であった⁹⁾。

また本試験では、第1コースの投与で忍容性に問題の認められない患者においては、第2コース以降は外来での投与も可としていたが、第1コースのみで試験を中止又は終了した4例を除く7例全例で入院から外来へ移行することができた。本試験における副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は11例中11例 (100.0%) に認められた。主な臨床検査値異常変動は、白血球減少90.9% (10/11例)、好中球減少72.7% (8/11例)、ヘモグロビン減少、γ-GTP上昇、アルカリフォスファターゼ上昇がそれぞれ63.6% (7/11例)、血小板減少、ALT上昇、AST上昇がそれぞれ54.5% (6/11例)、CRP上昇、LDH上昇がそれぞれ45.5% (5/11例)であった。また、主な自他覚的副作用は、悪心・嘔吐90.9% (10/11例)、食欲不振72.7% (8/11例)であった¹⁰⁾。

17.1.3 海外第Ⅱ相試験、海外第Ⅲ相試験

外国におけるゲムシタピン塩酸塩単独投与による肺癌の5-FU無効例に対する第Ⅱ相試験及び化学療法初回治療例に対する第Ⅲ相試験において (いずれも第1コースのみ週1回最長7週連続投与^{注3)})、評価対象例での症状緩和効果における有効率及び生存期間は下表のとおりであった^{11),12)}。

| 試験 | 症状緩和効果における有効率 ^{注2)} | 生存期間中央値 | 6ヵ月生存率 | 9ヵ月生存率 | 1年生存率 |
|--------------|------------------------------|---------|--------|--------|-------|
| 第Ⅱ相試験 (n=63) | 27.0% (17/63) | 3.85ヵ月 | 31% | 15% | 4% |
| 第Ⅲ相試験 (n=63) | 23.8% (15/63) | 5.7ヵ月 | 46% | 24% | 18% |

注2) 海外での症状緩和効果 (Clinical Benefit Response) は、疼痛、鎮痛剤の使用量、Karnofsky Performance Status (KPS) 及び体重を総合的に評価する評価方法である。

外国におけるゲムシタピン塩酸塩単独投与による化学療法初回治療例に対する第Ⅲ相試験においてゲムシタピン塩酸塩群 (第1コースのみ週1回最長7週連続投与^{注3)}) に認められた副作用は以下のとおりであった。

副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は63例中63例 (100.0%) に認められた。主な事象は白血球減少 (44例)、ALT上昇 (44例)、AST上昇 (44例) であった。主な重篤な有害事象としてインフルエンザ様症状 (10例)、

末梢性浮腫 (25 例)、全身性浮腫 (1 例)、浮腫 (7 例) が認められた¹³⁾。

注 3) ゲムシタピン塩酸塩の膀胱における承認用法・用量は、ゲムシタピンとして 1 回 1000mg/m² 週 1 回投与を 3 週連続し、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。

〈胆道癌〉

17.1.4 国内第Ⅱ相試験

ゲムシタピン塩酸塩単独投与による局所進行又は遠隔転移がある胆道癌の化学療法初回治療例に対する第Ⅱ相試験において、適格例での奏効率^{注 6)}及び生存期間は以下のとおりであった¹⁴⁾。

| 試験 | 奏効率 ^{注 4)} (例数) | 生存期間 中央値 | 1 年 生存率 |
|-----------------|--|-------------|------------|
| 第Ⅱ相試験 (n=40) | 17.5% (7/40) 内訳 初発例 1/23 (乳頭部癌 0/0、胆嚢癌 1/18、肝外胆管癌 0/5) 術後再発例 6/17 (乳頭部癌 3/6、胆嚢癌 2/4、肝外胆管癌 1/7) | 7.6 ヶ月 | 25.0% |

注 4) 腫瘍縮小効果は固形がん化学療法直接効果判定基準に従って判定した。

〈尿路上皮癌〉

17.1.5 海外第Ⅲ相試験

外国で実施された局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌の化学療法初回治療例 (Stage IV) に対して、ゲムシタピン塩酸塩とシスプラチンとの併用投与 (GC 療法: 4 週間を 1 コースとして、ゲムシタピン塩酸塩 1000mg/m² を 1 日目、8 日目及び 15 日目に、シスプラチン 70mg/m² を 2 日目に投与) を M-VAC 療法 (メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチン併用療法) と比較した第Ⅲ相試験において、GC 群 203 例、M-VAC 群 202 例が割り付けられ、得られた結果は以下のとおりであった¹⁵⁾。

| | GC 群 | M-VAC 群 | HR (95%CI) | p 値 |
|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| 生存期間 中央値 | 12.8 ヶ月 | 14.8 ヶ月 | 1.08 (0.84-1.40) | 0.55 ^{注 5)} |
| 腫瘍増大までの 期間中央値 | 7.4 ヶ月 | 7.6 ヶ月 | 1.02 (0.82-1.28) | 0.84 ^{注 5)} |
| 奏効率 (例数) | 49.4% (81/164 例) | 45.7% (69/151 例) | - | 0.51 ^{注 6)} |

注 5) log-rank 検定

注 6) カイ 2 乗検定

また、ゲムシタピン塩酸塩群 (ゲムシタピン塩酸塩とシスプラチンの併用投与) に認められた副作用は以下のとおりであった。

副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 203 例中 191 例 (94.1%) に認められた。主な副作用はヘモグロビン減少 (188 例)、白血球数減少 (184 例)、好中球数減少 (176 例) であった。重篤な副作用は、貧血 38 例 (18.7%)、血小板減少症 32 例 (15.8%) 及び発熱 22 例 (10.8%) 等であった。[7.1 参照]

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.6 海外第Ⅲ相試験 [JHQC 試験]

外国で実施された術前又は術後にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬を投与された切除不能、局所再発又は転移性乳癌患者を対象^{注 7)}にゲムシタピン塩酸塩とパクリタキセルとの併用投与 (GT 群: 3 週を 1 コースとして、1 日目にゲムシタピン塩酸塩 1250mg/m² 及びパクリタキセル 175mg/m² を投与し、8 日目にゲムシタピン塩酸塩 1250mg/m² を投与) をパクリタキセル単独投与 (T 群: 3 週を 1 コースとして、1 日目にパクリタキセル 175mg/m² を投与) と比較した第Ⅲ相試験を実施した。その結果は以下のとおりであった¹⁶⁾。

注 7) 臨床的にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬の使用が禁忌で他の 1 レジメンの化学療法剤による術前・術後補助化学療法後の手術不能又は再発乳癌患者も対象患者に含まれている。

| | GT 群 | T 群 | HR (95%CI) | p 値 |
|-------------|-------------------------|-------------------------|---|------------------------|
| 生存期間 | 18.6 ヶ月 ^{注 8)} | 15.8 ヶ月 ^{注 8)} | 0.817 (0.667-1.000) | 0.0489 ^{注 9)} |
| 無増悪 生存期間 | 5.3 ヶ月 ^{注 8)} | 3.4 ヶ月 ^{注 8)} | 0.74 (0.62-0.88) | 0.0008 ^{注 9)} |
| 奏効率 | 41.4% (110/266) | 26.2% (69/263) | 奏効率の差 ^{注 10)} : 15.1% (95%CI: 7.1-23.2) | |

注 8) 中央値

注 9) log-rank 検定

注 10) GT 群-T 群

本試験のゲムシタピン塩酸塩群における副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 262 例中 256 例 (97.7%) に認められた。主な副作用は脱毛症 (231 例)、ニューロパチー (167 例)、ヘモグロビン減少 (158 例) であった。重篤な副作用は発熱性好中球減少症 8 例 (3.1%)、好中球数減少 6 例 (2.3%)、ヘモグロビン減少、発熱 4 例 (1.5%) 等であった。[7.2 参照]

17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-355 試験)

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ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の乳癌患者 847 例 (日本人 87 例を含む) を対象に、ペムプロリズマブ 200mg 3 週間間隔投与+化学療法 (ゲムシタピン塩酸塩 [3 週を 1 コースとし、ゲムシタピン塩酸塩 1000mg/m² を各コースの 1 日目、8 日目に投与] 及びカルボプラチン、パクリタキセル又は nab-パクリタキセル) の併用療法^{注 12)}の有効性及び安全性が、プラセボ+化学療法 (ゲムシタピン塩酸塩及びカルボプラチン、パクリタキセル又は nab-パクリタキセル) の併用療法^{注 13)}を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、ゲムシタピン塩酸塩及びカルボプラチン、パクリタキセル又は nab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択した。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまでペムプロリズマブの投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間 (PFS) 及び全生存期間 (OS) とされ、ペムプロリズマブ+化学療法の併用療法はプラセボ+化学療法の併用療法と比較して、PD-L1 陽性 (CPS^{注 11)} ≥ 10) の患者 323 例 (日本人 28 例を含む) において PFS を有意に延長した (表 1 及び図 1) ¹⁷⁾。

PD-L1 陽性 (CPS ≥ 10) のペムプロリズマブ+ゲムシタピン塩酸塩及びカルボプラチンが併用投与された患者における安全性解析対象例 125 例中 122 例 (97.6%) (日本人 14 例中 14 例を含む) に副作用が認められた。主な副作用 (20%以上) は、貧血 75 例 (60.0%)、悪心 64 例 (51.2%)、好中球減少症 63 例 (50.4%)、好中球数減少 44 例 (35.2%)、疲労 42 例 (33.6%)、血小板数減少 41 例 (32.8%)、血小板減少症 40 例 (32.0%)、白血球減少症 35 例 (28.0%)、ALT 増加 35 例 (28.0%)、嘔吐 30 例 (24.0%)、白血球数減少 30 例 (24.0%) 及び AST 増加 27 例 (21.6%) であった。[7.2 参照]

注 11) 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

表1) 有効性成績 (KEYNOTE-355 試験)
[PD-L1 陽性 (CPS \geq 10) の患者]

| | | ベムプロリス マブ 200mg Q3W +化学療法 ^{注12)} (220例) | プラセボ +化学療法 ^{注13)} (103例) |
|------------------|--|--|---|
| PFS [†] | 中央値[月] (95%信頼区間) | 9.7 (7.6, 11.3) | 5.6 (5.3, 7.5) |
| | ハザード比 [‡] (95%信頼区間) P値 [§] | 0.65 (0.49, 0.86) 0.0012 | - |

†: RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定

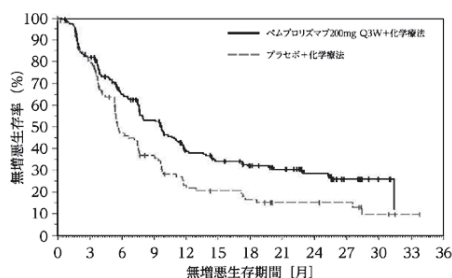
‡: 層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ+化学療法との比較

§: 層別ログランク検定

Q3W: 3 週間間隔投与

注12) ベムプロリスマブ 200mg Q3W (各コースの1日目に投与) と以下の化学療法 (担当医師が患者ごとに選択) を併用した [ゲムシタビン塩酸塩 1000mg/m² 及びカルボプラチン AUC 2mg \cdot min/mL 相当量 (1 コース 21 日間、各コースの1, 8 日目に投与)、パクリタキセル 90mg/m² (1 コース 28 日間、各コースの1, 8, 15 日目に投与) 又は nab-パクリタキセル 100mg/m² (1 コース 28 日間、各コースの1, 8, 15 日目に投与)]。

注13) プラセボ Q3W (各コースの1日目に投与) と以下の化学療法 (担当医師が患者ごとに選択) を併用した [ゲムシタビン塩酸塩 1000mg/m² 及びカルボプラチン AUC 2mg \cdot min/mL 相当量 (1 コース 21 日間、各コースの1, 8 日目に投与)、パクリタキセル 90mg/m² (1 コース 28 日間、各コースの1, 8, 15 日目に投与) 又は nab-パクリタキセル 100mg/m² (1 コース 28 日間、各コースの1, 8, 15 日目に投与)]。



at risk数

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| ベムプロリスマブ200mg Q3W + 化学療法 | 220 | 173 | 122 | 96 | 63 | 52 | 44 | 37 | 25 | 12 | 5 | 0 | 0 |
| プラセボ + 化学療法 | 103 | 80 | 41 | 30 | 18 | 15 | 12 | 8 | 8 | 7 | 3 | 1 | 0 |

図1) PFSのKaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-355 試験)
[PD-L1 陽性 (CPS \geq 10) の患者]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ゲムシタビン (dFdC) は細胞内で代謝されて活性型のヌクレオチドである二リン酸化物 (dFdCDP) 及び三リン酸化物 (dFdCTP) となり¹⁸⁾、これらが DNA 合成を直接的及び間接的に阻害することにより殺細胞作用を示す¹⁹⁾。直接的には、dFdCTP がデオキシシチジン三リン酸 (dCTP) と競合しながら¹⁹⁾ DNA ポリメラーゼにより DNA 鎖に取り込まれた後、細胞死 (アポトーシス) を誘発する²⁰⁾。また、dFdCDP はリボヌクレオチドレダクターゼを阻害することにより^{21), 22)}、細胞内の dCTP 濃度を低下させるため、間接的に DNA 合成阻害が増強される。

18.2 抗腫瘍効果

ゲムシタビン (dFdC) は、非小細胞肺癌や乳癌をはじめとする第1継代ヒト固形腫瘍細胞、並びに他の様々なマウス及びヒトの腫瘍細胞に対して殺細胞作用を示し²³⁾⁻³⁰⁾、その作用は濃度及び時間依存的であった^{24), 26)}。dFdC は、異種移植ヒト固形腫瘍モデルを用いた試験においても、乳癌細胞 (H-31, H-71) 及び他の様々な腫瘍細胞に対してスケジュール依存的に²³⁾ 抗腫瘍効果を示した^{29), 31)-34)}。すなわち、3~4 日に1回の投与により非致死量で優れた抗腫瘍効果がみられるのに対して、1日1回の投与においては毒性が強く抗腫瘍効果は認められなかった。この異種移植ヒト腫瘍モデルにおいては、従来の抗癌剤には低感受性であることが知られているヒト肺癌細胞 (H-74 及び CPH SCLC54B) にも有効性がみられた^{32), 33)}。また、ヒト膀胱癌細胞 (MIA PaCa-2 及び PANC-1)³⁵⁾、ヒト胆道癌細胞 (TGBC2TKB 及び HuCC11)³⁶⁾ 及びヒト尿路上皮癌細胞 (639-V, BFTC-909, RT-4, RT-112)³⁷⁾ においても腫瘍増殖抑制効果が認められた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ゲムシタビン塩酸塩 (Gemcitabine Hydrochloride)

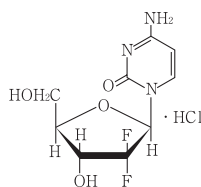
化学名: (+) -2'-Deoxy-2',2'-difluorocytidine monohydrochloride

分子式: C₉H₁₁F₂N₃O₄ · HCl

分子量: 299.66

性状: 白色~微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。

化学構造式:



融点: 約 237°C (分解)

22. 包装

〈ゲムシタビン点滴静注用 200mg 「SUN」〉

1 バイアル

〈ゲムシタビン点滴静注用 1g 「SUN」〉

1 バイアル

23. 主要文献

- 1) 膀胱癌第 I 相試験 (P11D) (ジェムザール注射用: 2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要へ.1. (1))
- 2) 膀胱癌後期第 II 相試験 (ジェムザール注射用: 2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要へ.2. (2).1))
- 3) 福岡正博 他: 癌と化学療法. 1996; 23 (13): 1825-1832
- 4) 横山晶 他: 癌と化学療法. 1996; 23 (12): 1681-1688
- 5) Esumi Y, et al.: Xenobiotica. 1994; 24 (10): 957-964
- 6) 膀胱癌後期第 II 相試験 (ジェムザール注射用: 2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要へ.2. (2).2))
- 7) 転移性乳癌海外第 III 相試験 (JHQG) (ジェムザール注射用: 2010 年 2 月 5 日承認、審査報告書)
- 8) 福岡正博 他: 癌と化学療法. 1996; 23 (13): 1813-1824
- 9) Okada S, et al.: Japanese Journal of Clinical Oncology. 2001; 31 (1): 7-12
- 10) 膀胱癌第 I 相試験 (P11D) (ジェムザール注射用: 2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要ト.1. (1))
- 11) Rothenberg M. L, et al.: Annals of Oncology. 1996; 7 (4): 347-353
- 12) Burris H. A, et al.: Journal of Clinical Oncology. 1997; 15 (6): 2403-2413
- 13) 膀胱癌第 III 相試験 (JHAY) (ジェムザール注射用: 2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要ト.1. (3))
- 14) Okusaka T, et al.: Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2006; 57 (5): 647-653
- 15) Von der Maase H, et al.: Journal of Clinical Oncology. 2000; 18 (17): 3068-3077
- 16) Albain K. S, et al.: Journal of Clinical Oncology. 2008; 26 (24): 3950-3957
- 17) Cortes J, et al.: Lancet. 2020; 396: 1817-28
- 18) Plunkett W, et al.: Cancer Research. 1988; 48 (14): 4024-4031
- 19) Plunkett W, et al.: Cancer Research. 1991; 51 (22): 6110-6117
- 20) Plunkett W, et al.: Seminars in Oncology. 1995; 22 (4 Suppl II): 19-25
- 21) Plunkett W, et al.: Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII. 1991; Part A: 125-130
- 22) Plunkett W, et al.: Molecular Pharmacology. 1990; 38 (4): 567-572
- 23) Von Hoff D. D, et al.: Anti-Cancer Drugs. 1992; 3 (2): 143-146
- 24) Peters G. J, et al.: Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII. 1991; Part A, 57-60

- 25) Bhalla K, et al. : Gynecologic Oncology. 1992 ; 45 (1) : 32-39
- 26) Momparler R. L, et al. : Anti-Cancer Drugs. 1991 ; 2 (1) : 49-55
- 27) Weber G, et al. : Biochemical and Biophysical Research Communications. 1992 ; 184 (2) : 551-559
- 28) Rockwell S, et al. : Oncology Research. 1992 ; 4 (4-5) : 151-155
- 29) Hertel L. W, et al. : Cancer Research. 1990 ; 50 (14) : 4417-4422
- 30) Plunkett W, et al. : Cancer Research. 1990 ; 50 (12) : 3675-3680
- 31) Braakhuis B. J. M, et al. : Cancer Research. 1991 ; 51 (1) : 211-214
- 32) Kristjansen P. E. G, et al. : Annals Oncology. 1993 ; 4 (2) : 157-160
- 33) 藤田昌英 他：癌と化学療法. 1994 ; 21 (4) : 517-523
- 34) Peters G. J, et al. : Seminars in Oncology. 1995 ; 22 (4 Suppl II) : 72-79
- 35) Schultz R. M, et al. : Oncology Research. 1993 ; 5 (6-7) : 223-228
- 36) 抗腫瘍効果（ジェムザール注射用：2006年6月15日承認、審査報告書）
- 37) 抗腫瘍効果（ジェムザール注射用：2008年11月25日承認、審査報告書）

*** 24. 文献請求先及び問い合わせ先**

サンファーマ株式会社 くすり相談センター
〒105-0011 東京都港区芝公園1-7-6
受付時間：9時～17時
（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く）
TEL：0120-22-6880
ホームページ：https://jp.sunpharma.com/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **サンファーマ株式会社**
SUN PHARMA 東京都港区芝公園1-7-6

(05)