

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

添付文書改訂のお知らせ

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

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」

(一般名：点滴静注用ゲムシタビン塩酸塩)

2021年10月

製造販売元 サンファーマ株式会社

この度、標記製品添付文書につきまして、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「臨床試験」の一部を改訂いたしましたので、ご連絡申し上げます。
つきましては、今後のご使用に際し、下記内容をご参照いただきますようお願い申し上げます。

記

【改訂内容】(改訂箇所のみ抜粋)

_____：変更箇所

| 改訂後 | 改訂前 |
|--|---|
| <p>＜効能・効果に関連する使用上の注意＞</p> <p>1. 胆道癌の場合 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。</p> <p>2. 尿路上皮癌の場合 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。</p> <p>3. 手術不能又は再発乳癌の場合 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。</p> <p>4. がん化学療法後に増悪した卵巣癌の場合 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。</p> | <p>＜効能・効果に関連する使用上の注意＞</p> <p>1. 胆道癌の場合 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。</p> <p>2. 尿路上皮癌の場合 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。</p> <p>3. 手術不能又は再発乳癌の場合 <u>(1)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。</u> <u>(2)本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。</u></p> <p>4. がん化学療法後に増悪した卵巣癌の場合 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。</p> |
| <p>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</p> <p>1. 尿路上皮癌の場合 「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。</p> <p>2. 手術不能又は再発乳癌の場合 <u>本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は「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。</u></p> | <p>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</p> <p>尿路上皮癌及び手術不能又は再発乳癌に本剤を使用する場合には「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。</p> |

| 改訂後 | 改訂前 |
|--|---|
| <p>【臨床成績】 (略)</p> <p>◇手術不能又は再発乳癌 腫瘍縮小効果及び生存期間</p> <p>1. 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) に本剤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 日目に本剤1,250 mg/m² 及びパクリタキセル175 mg/m² を投与し、8 日目に本剤1,250 mg/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175 mg/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。(ジェムザール注射用200mg・1 gの添付文書による) (略)</p> <p>2. 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-355 試験) <u>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、ペムブロリズマブ200mg 3 週間間隔投与+化学療法 (本剤 [3週を1コースとし、本剤1,000 mg/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2)}の有効性及び安全性が、プラセボ+化学療法 (本剤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3)}を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、本剤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ブ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、ペムブロリズマブ+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1)} ≥ 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) ¹⁾。PD-L1 陽性 (CPS ≥ 10) のペムブロリズマブ+本剤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、</u></p> | <p>【臨床成績】 (略)</p> <p>◇手術不能又は再発乳癌 腫瘍縮小効果及び生存期間</p> <p>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) に本剤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 日目に本剤1,250 mg/m² 及びパクリタキセル175 mg/m² を投与し、8 日目に本剤1,250 mg/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175 mg/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。(ジェムザール注射用200mg・1 gの添付文書による) (略)</p> <p>(新設)</p> |

| 改訂後 | | 改訂前 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------------------------|---|--|----|----|---|--|--------|---------------------|--------------------|-------------------|-----------------------------------|----------------------|---|-------------------|--------|---|----------|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--------------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|-------------|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|
| <p>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。</p> <p>注1) 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</p> <p>表1) 有効性成績 (KEYNOTE-355 試験) [PD-L1 陽性 (CPS≥10) の患者]</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th style="text-align: center;">ペムプロリズマブ 200mg Q3W +化学療法^{注2)} (220例)</th> <th style="text-align: center;">プラセボ +化学療法^{注3)} (103例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3" style="text-align: center;">PFS #1</td> <td style="text-align: center;">中央値[月] (95%信頼区間)</td> <td style="text-align: center;">9.7 (7.6, 11.3)</td> <td style="text-align: center;">5.6 (5.3, 7.5)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ハザード比^{#2)} (95%信頼区間)</td> <td style="text-align: center;">0.65 (0.49, 0.86)</td> <td style="text-align: center;">—</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">P値^{#3)}</td> <td style="text-align: center;">0.0012</td> <td style="text-align: center;">—</td> </tr> </tbody> </table> <p>#1: RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定 #2: 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 #3: 層別ログランク検定 Q3W: 3週間間隔投与</p> <p>注2) ペムプロリズマブ200 mg 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 [本剤1,000 mg/m²及びカルボプラチンAUC 2 mg·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90 mg/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)]。</p> <p>注3) 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 [本剤1,000mg/m² 及びカルボプラチンAUC 2 mg·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90 mg/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100 mg/m² (1 コース28 日間、各コースの1、8、15 日目に投与)]。</p> <div style="text-align: center;"> </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>at risk数</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> <th>30</th> <th>33</th> <th>36</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ペムプロリズマブ200mg Q3W + 化学療法</td> <td>220</td> <td>173</td> <td>122</td> <td>96</td> <td>63</td> <td>52</td> <td>44</td> <td>37</td> <td>25</td> <td>12</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>プラセボ + 化学療法</td> <td>103</td> <td>80</td> <td>41</td> <td>30</td> <td>18</td> <td>15</td> <td>12</td> <td>8</td> <td>8</td> <td>7</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>図1) PFS のKaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-355 試験) [PD-L1 陽性 (CPS≥10) の患者]</p> | | | | | | ペムプロリズマブ 200mg Q3W +化学療法 ^{注2)} (220例) | プラセボ +化学療法 ^{注3)} (103例) | PFS #1 | 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 ^{#2)} (95%信頼区間) | 0.65 (0.49, 0.86) | — | P値 ^{#3)} | 0.0012 | — | at risk数 | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | ペムプロリズマブ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 |
| | | ペムプロリズマブ 200mg Q3W +化学療法 ^{注2)} (220例) | プラセボ +化学療法 ^{注3)} (103例) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PFS #1 | 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 ^{#2)} (95%信頼区間) | 0.65 (0.49, 0.86) | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | P値 ^{#3)} | 0.0012 | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| at risk数 | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ペムプロリズマブ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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 改訂後 | 改訂前 |
|--|--|
| <p>【薬効薬理】 ゲムシタビンはデオキシシチジンの二フッ化類似体であり、デオキシシチジンキナーゼによってリン酸化され、ジフルオロデオキシシチジン一リン酸 (dFdCMP) になる。dFdCMPは、さらにジフルオロデオキシシチジン二リン酸と三リン酸 (dFdCDPとdFdCTP) に変換される。dFdCTPはデオキシシチジン三リン酸 (dCTP) と競合してDNAポリメラーゼの活性を弱く阻害するとともに、DNAに取り込まれることによりDNA合成を停止させアポトーシスを誘導する。また、dFdCDPはリボヌクレオチド還元酵素 (RNR) のサブユニットおよびATPと複合体を形成し、DNA合成に必須なデオキシヌクレオチドプールを枯渇させる。²⁾</p> | <p>【薬効薬理】 ゲムシタビンはデオキシシチジンの二フッ化類似体であり、デオキシシチジンキナーゼによってリン酸化され、ジフルオロデオキシシチジン一リン酸 (dFdCMP) になる。dFdCMPは、さらにジフルオロデオキシシチジン二リン酸と三リン酸 (dFdCDPとdFdCTP) に変換される。dFdCTPはデオキシシチジン三リン酸 (dCTP) と競合してDNAポリメラーゼの活性を弱く阻害するとともに、DNAに取り込まれることによりDNA合成を停止させアポトーシスを誘導する。また、dFdCDPはリボヌクレオチド還元酵素 (RNR) のサブユニットおよびATPと複合体を形成し、DNA合成に必須なデオキシヌクレオチドプールを枯渇させる。¹⁾</p> |
| <p>【取扱い上の注意】 安定性試験²⁾ (略)</p> | <p>【取扱い上の注意】 安定性試験²⁾ (略)</p> |
| <p>【主要文献及び文献請求先】 1) Cortes J, et al. : Lancet. 2020; 396: 1817-28 2) 高折修二 他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書第12版, 2211 (2013) 3) 社内資料：安定性試験 (長期保存試験及び加速試験)</p> | <p>【主要文献及び文献請求先】 1) 高折修二 他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書第12版, 2211 (2013) 2) 社内資料：安定性試験 (長期保存試験及び加速試験)</p> |

【改訂理由】

同一有効成分 (ゲムシタビン塩酸塩) の<効能又は効果に関連する使用上の注意>、<用法及び用量に関連する使用上の注意>及び**【臨床成績】**の項について自主改訂による添付文書の改訂が行われました。これに伴い、整合を図る改訂、及び記載整備を行いました。

【変更ロット・流通予定時期】

変更ロット・流通予定時期については、現段階では未定です。当面の間、新・旧が混在し、ご迷惑をおかけすることと存じますが、何卒ご了承くださいませようお願い申し上げます。

本件に関する改訂内容は「サンファーマ株式会社ホームページ」 (<https://jp.sunpharma.com/>) にも掲載しております。

<効能・効果に関連する使用上の注意>、<用法及び用量に関連する使用上の注意>、**【臨床成績】**の改訂内容につきましては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) の最新添付文書並びに日本製薬団体連合会発行の「医薬品安全対策情報 (DSU) No. 302 (2021年9月)」に掲載されております。

お問い合わせ先
サンファーマ株式会社
くすり相談センター
 電話番号：0120-22-6880

受付時間：9:00～17:30 (土日、祝祭日は除く)