

## ゲムシタビン塩酸塩の「使用上の注意」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	ゲムシタビン塩酸塩	ジェムザール注射用 200 mg、 同注射用 1 g（日本イーライリ リー株式会社）
効能・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	
改訂の概要	1. 「効能又は効果に関連する注意」の項の手術不能又は再発乳癌における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旨の記載を削除する。 2. 「用法及び用量に関連する注意」の項の手術不能又は再発乳癌における「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旨の記載を、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、選択する旨に変更する。 3. 「臨床成績」の項に、化学療法歴のないホルモン受容体陰性かつヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 (HER2) 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）、本剤及びカルボプラチン等を併用投与した臨床試験 (KEYNOTE-355 試験) 成績を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	化学療法歴のないホルモン受容体陰性かつヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 (HER2) 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）、本剤及びカルボプラチン等を併用投与した臨床試験成績より、programmed	

	<p>cell death-ligand 1 (PD-L1) 陽性集団において、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）、本剤及びカルボプラチンの併用投与の有効性が示されたこと等から、改訂することが適切と判断した。</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 【新旧対照表（旧記載要領）】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>&lt; 効能・効果に関連する使用上の注意 &gt;</p> <p>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>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>手術不能又は再発乳癌の場合</p> <p>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。</p> <p>2. <u>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>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>&lt; 効能・効果に関連する使用上の注意 &gt;</p> <p>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>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>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>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>&lt; 用法・用量に関連する使用上の注意 &gt;</p> <p><u>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。</u></p>	<p>&lt; 用法・用量に関連する使用上の注意 &gt;</p> <p>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>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>

【臨床成績】

(略)

◇手術不能又は再発乳癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

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<sup>注1)</sup>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/m<sup>2</sup> 及びパクリタキセル 175 mg/m<sup>2</sup> を投与し、8 日目に本剤 1,250 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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<sup>11)</sup>。

(略)

(新設)

【臨床成績】

(略)

◇手術不能又は再発乳癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

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<sup>注1)</sup>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/m<sup>2</sup> 及びパクリタキセル 175 mg/m<sup>2</sup> を投与し、8 日目に本剤 1,250 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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<sup>11)</sup>。

(略)

2 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、ペムブロリズマブ 200 mg 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/m<sup>2</sup> 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<sup>注2)</sup> 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<sup>注3)</sup> 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<sup>注1</sup> ≥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）<sup>12)</sup>。

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、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 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

表 1) 有効性成績（KEYNOTE-355 試験）  
〔PD-L1 陽性（CPS ≥10）の患者〕

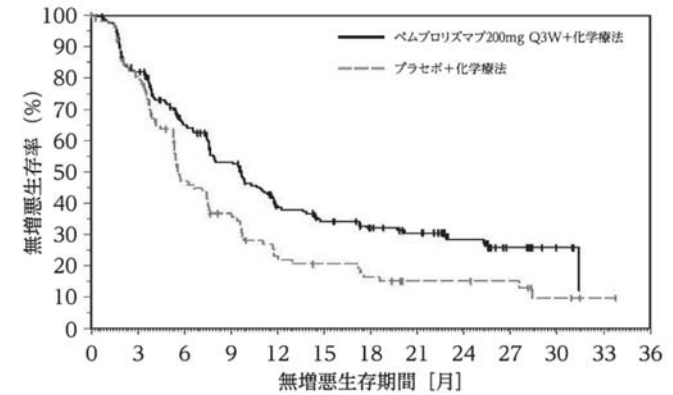
		ペムブロリズマブ 200 mg Q3W +化学療法 <sup>注2)</sup> (220例)	プラセボ +化学療法 <sup>注3)</sup> (103例)
PFS <sup>†</sup>	中央値 [月] (95%信頼区間)	9.7 (7.6, 11.3)	5.6 (5.3, 7.5)
	ハザード比 <sup>‡</sup> (95%信頼区間)	0.65 (0.49, 0.86)	—
	P 値 <sup>§</sup>	0.0012	

†: 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 2) ペムブロリズマブ 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>(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/m<sup>2</sup>(1 コース 28 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与)]。

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>(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/m<sup>2</sup>(1 コース 28 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与)]。



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
ペムプロリスマブ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 ≥ 10) の患者]

【主要文献及び文献請求先】

1) ~12) (略)

13) ~30) (略)

【主要文献及び文献請求先】

1) ~12) (略)

13) Cortes J, et al.: Lancet. 2020; 396: 1817-28

14) ~31) (略)

【新旧対照表（新記載要領）】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>5. 効能又は効果に関連する注意            &lt;胆道癌&gt;            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。            &lt;尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌&gt;            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。  <u>&lt;手術不能又は再発乳癌&gt;</u>            5.3 <u>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>            &lt;がん化学療法後に増悪した卵巣癌&gt;            5.4 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>5. 効能又は効果に関連する注意            &lt;胆道癌&gt;            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。            &lt;尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌&gt;            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。            &lt;がん化学療法後に増悪した卵巣癌&gt;            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。</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意            &lt;尿路上皮癌&gt;            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。[17.1.6 参照]            &lt;手術不能又は再発乳癌&gt;            7.2 <u>「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。</u> [17.1.7、17.1.8 参照]</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意            &lt;尿路上皮癌&gt;            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。[17.1.6 参照]            &lt;手術不能又は再発乳癌&gt;            7.2 <u>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。</u> [17.1.7、17.1.8 参照]</p>
<p>17. 臨床成績            17.1 有効性及び安全性に関する試験            17.1.1～17.1.6（略）</p>	<p>17. 臨床成績            17.1 有効性及び安全性に関する試験            17.1.1～17.1.6（略）</p>

<p>&lt;手術不能又は再発乳癌&gt;  17.1.7 海外第Ⅲ相試験 [JHQG 試験]  (略)  (新設)</p>	<p>&lt;手術不能又は再発乳癌&gt;  17.1.7 海外第Ⅲ相試験 [JHQG 試験]  (略)  17.1.8 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 200 mg 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/m<sup>2</sup> 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<sup>注 14)</sup> 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<sup>注 15)</sup> 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<sup>注 13)</sup> ≥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)<sup>12)</sup>。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、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</u></p>
----------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



(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 13) 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]

		ペムブロリズマブ 200 mg Q3W + 化学療法 <sup>注14)</sup> (220例)	プラセボ + 化学療法 <sup>注15)</sup> (103例)
PFS <sup>†</sup>	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 <sup>‡</sup> (95%信頼区間)	0.65 (0.49, 0.86)	—
	P 値 <sup>§</sup>	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

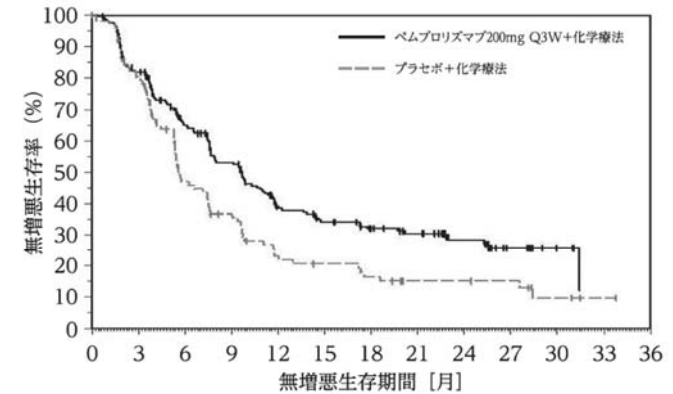
‡: 層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ+化学療法との比較

§: 層別ログランク検定

Q3W: 3週間間隔投与

注 14) ペムブロリズマブ 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> (1 コース 28 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与) ]。

注 15) 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> (1 コース 28 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与)]。



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
ペムブロリズマブ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

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

23. 主要文献  
 1) ~11) (略)  
 12) ~29) (略)

23. 主要文献  
 1) ~11) (略)  
 12) Cortes J, et al.: Lancet. 2020; 396: 1817-28  
 13) ~30) (略)