# 健擇 注射劑“禮來法國廠”
# GEMZAR “Lilly France”

Gemzar(Gemcitabine HCl)是一種具有抗腫瘤作用之核苷酸類似物，Gemcitabine HCl 為 2’-deoxy-2’, 2’-difluorocytidine monohydrochloride (β型異構物)。

Gemcitabine HCl的化學式為$C_9H_{11}F_2N_3O_4$・HCl，分子量 299.66。

Gemcitabine HCl 為白色至灰白色固體，可溶於水，微溶於甲醇，幾不溶於乙醇及極性有機溶劑。

臨床上所使用的是供靜脈注射的無菌包裝。每一小瓶中，含有 200 毫克或 1 克之 Gemcitabine HCl (重量描述未含鹽類)、甘露醇(200 毫克或 1 克)及醋酸鈉(12.5 毫克或 62.5 毫克)之凍晶粉末。為調整酸鹼值，可能會添加鹽酸及/或氫氧化鈉。

## 臨床藥理學

Gemcitabine 具細胞週期專一性，主要是殺死正進行 DNA 合成(S-期)的細胞，同時經由 G1/S 交接期來阻斷細胞的進化。Gemcitabine 在細胞內經由 nucleoside kinases 代謝成具活性之 diphosphate(dFdCDP)與 triphosphate(dFdCTP) nucleosides，Gemcitabine 殺細胞的活性得自於此二活性代謝物抑制 DNA 合成的共同作用。首先，gemcitabine diphosphate 抑制 ribonucleotide 還原酶，此酵素負責催化 DNA 合成所需之 deoxynucleoside triphosphates 之生成反應，此抑制作用使 deoxynucleotides 的濃度降低，包括 dCTP。其次 Gemcitabine triphosphate 與 dCTP 競爭併入 DNA，細胞內 dCTP 濃度的降低(經由 diphosphate 的作用)強化了 Gemcitabine triphosphate 併入 DNA 的效果(自我加強作用)。當 Gemcitabine nucleotide 併入 DNA 後，只能再容許一個 nucleotide 加入增長中的 DNA 螺旋，加上後，DNA 更進一步的合成也被抑制。DNA polymerase epsilon 無法移除 Gemcitabine nucleotide 及修復增長中的 DNA 螺旋(masked chain termination)。在 CEM T 淋巴胚細胞中，Gemcitabine 引發 internucleosomal DNA 的斷裂，此為造成細胞凋亡的特徵之一。

Gemcitabine 在體外實驗中顯示與 cisplatin 的加成活性與劑量有關。Cisplatin 不影響 Gemcitabine triphosphate 的蓄積或 DNA 雙股螺旋的斷裂。在體內實驗中，Gemcitabine 與 cisplatin 併用可對抗異體移植的 LX-1 與 CALU-6 人類肺癌細胞，但對異體移植 NCI-H460 與 NCI-H520 的細胞幾無作用，Gemcitabine 在異體移植 Lewis 鼠肺的癌細胞中與 cisplatin 有加成作用。在給 cisplatin 前 4 小時給予 Gemcitabine 可產生最大之交互作用。

人體藥物動力學—以 5 名接受放射線標定過藥物之單次劑量：1000 毫克/平方公尺/30 分鐘輸注的病人進行Gemcitabine的分佈研究。一週內 92-98%的劑量被收回，幾乎全由尿液回收。其中Gemcitabine(<10%)與不具活性之uracil代謝物 2 deoxy-2, 2’-difluorouridine(dFdU)佔了排出劑量之 99%，血漿中亦發現dFdU代謝物。Gemcitabine與血漿蛋白的結合可忽略。

Gemcitabine 的藥物動力學，以 353 名患有不同腫瘤的病患進行評估，其中三分之二為男性。由接受不同療程、每週給藥定期休息的給藥方式短時間輸注(<70 分鐘)與長時間輸注(70-285 分鐘)病人的數據得到 Gemcitabine 的藥物動力學參數。總劑量在 500-3600 毫克/平方公尺之間。

Gemcitabine 的藥物動力學為線性、2-compartment 模式。合併分析單次劑量與多次劑量的族群動力學顯示，Gemcitabine 的分佈體積顯著受到輸注時間與性別的影響；廓清率受年齡與性別的影響。因為病人特性或是輸注時間不同導致之廓清率與分布體積的差異，造成半衰期與血漿濃度的變化。表一顯示不同年齡、不同性別的典型病人在短時間輸注後，Gemcitabine 的血漿清除率與半衰期。

表一 Gemcitabine 在典型病患體內之清除率與半衰期

| 年齡 | 男性清除率 (公升/小時/平方公尺) | 女性清除率 (公升/小時/平方公尺) | 男性半衰期[a] (分鐘) | 女性半衰期[a] (分鐘) |
|---|---|---|---|---|
| 29 | 92.2 | 69.4 | 42 | 49 |
| 45 | 75.7 | 57.0 | 48 | 57 |
| 65 | 55.1 | 41.5 | 61 | 73 |
| 79 | 40.7 | 30.7 | 79 | 94 |

[a] 短時間輸注(<70 分鐘)之藥物半衰期

依據年齡與性別的差異，短時間輸注的半衰期為 32-94 分鐘，長時間輸注的半衰期為 245-638 分鐘，反應出較長的輸注時間會增加分佈體積。不論給予任何劑量，女性與老年病患皆因較低的廓清率而有較高的濃度。

分佈體積隨著輸注時間的延長而增加，當輸注時間短於 70 分鐘時，分佈體積為 50 升/平方公尺，顯示當輸注時間短時，Gemcitabine 尚未廣泛分佈至組織內；輸注時間長時，分佈體積增加至 370 升/平方公尺，反應出 Gemcitabine 在組織內慢慢的達到平衡狀態。

輸注停止後 30 分鐘，dFdU(非活性代謝物)可達到最高血中濃度，然後不再經過其他生物轉化作用，直接由尿液排出體外。每週給藥一次時代謝物不會蓄積在體內，但其排除決定於腎臟之清除率，因此當腎功能降低時，代謝物可能會蓄積在體內。

顯著的腎臟或肝臟功能不全，對於 Gemcitabine 在體內分佈的影響未被評估過。

活性代謝物 Gemcitabine triphosphate 可自周邊血液中之單核球細胞萃取出來，其末期半衰期介於 1.7-19.4 小時之間。

藥物交互作用— 非小細胞肺癌病患併用Gemcitabine (第 1 天與第 8 天輸注 1250 m g/m$^2$)與cisplatin (第 1 天輸注 75 mg/m$^2$)，Gemcitabine清除率於第 1 天為 128 L/hr/m$^2$，於第 8 天為 107 L/hr/m$^2$。Cisplatin 於此試驗中之清除率為 3.94 mL/min/m$^2$，半衰期為 134 小時。(參見注意事項— 藥物交互作用)。分析轉移性乳癌病患之試驗結果顯示，平均而言，Gemzar僅些微或不影響paclitaxel的藥物動力學(清除率和半衰期)，paclitaxel僅些微或不影響Gemzar的藥物動力學。非小細胞肺癌病患之試驗結果顯示，與單一藥物治療比較，Gemzar併用carboplatin不影響Gemzar或carboplatin之藥物動力學。然而，由於較寬的信賴區間與較少的病患人數，仍有可能發生病患間的差異。

## 臨床研究

**甲、卵巢癌**—一個隨機分組第三期臨床試驗，研究Gemzar 治療 356 位晚期(advanced)卵巢癌病患的療效，這些病患皆曾接受第一線含鉑藥物(platinum-based)治療，並於 6 個月後復發。病患隨機分組接受治療組或對照組治療。治療組療程為: 以 21 天為一週期，於第 1、8 天輸注Gemzar 1000 mg/m$^2$，第 1 天輸注Gemzar後，再輸注carboplatin 劑量AUC 4 。對照組療程為：以 21 天為一週期，於第 1 天輸注單一藥物carboplatin劑量AUC 5。本試驗之主要試驗終點為疾病無進展存活期(progression free survival, PFS) 。

表二為病患之基本資料。增加 Gemzar 於 Carboplatin 之治療組，具顯著且有統計意義的改善疾病無進展存活期(PFS)及總體反應率，如表三及圖一。二組皆有約 75%病患於完成試驗後接受更後續的化療。Carboplatin 治療組接受後續化療的 120 位病患中，僅 13 位在腫瘤惡化後接受 Gemzar 治療。二組間之總體存活率無顯著差異。

表二 Gemzar 併用 Carboplatin 組與 Carboplatin 組治療卵巢癌—基本資料與臨床特性

| | Gemzar/Carboplatin | Carboplatin |
|---|---|---|
| 隨機病患數目 | 178 | 178 |
| 年齡中位數, 年<br>範圍 | 59<br>36 to 78 | 58<br>21 to 81 |
| 治療前ECOG體能狀況 0-1[a] | 94% | 95% |
| 病情程度<br>可評估 (Evaluable)<br>雙方位可測量 (Dimensionally Measurable) | <br>7.9%<br>91.6% | <br>2.8%<br>95.5% |
| Platinum治療後至疾病惡化的期間 (PFI)[b]<br>6-12 月<br>＞12 月 | <br>39.9%<br>59.0% | <br>39.9%<br>59.6% |
| 第一線治療用藥<br>Platinum-taxane 合併治療<br>Platinum-non-taxane 合併治療<br>Platinum 單一治療 | <br>70.2%<br>28.7%<br>1.1% | <br>71.3%<br>27.5%<br>1.1% |

[a] 共 9 位病患(Gemzar併用Carboplatin組 5 位，Carboplatin組 4 位)未紀錄治療前ECOG體能狀況。(ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group美國東岸癌症臨床研究合作組織)

[b] 共 3 位病患(Gemzar併用Carboplatin組 2 位，Carboplatin組 1 位) ，其PFI小於 6 個月。

表三 Gemzar 併用 Carboplatin 組與 Carboplatin 組治療卵巢癌—療效分析結果

| | Gemzar/Carboplatin (178位) | Carboplatin (178 位) | |
|---|---|---|---|
| 疾病無進展存活期 | | | |
| 中位數 (95%信賴區間), 月 | 8.6 (8.0, 9.7) | 5.8 (5.2, 7.1) | p=0.0038 [d] |
| 危險比率 (95%信賴區間) | 0.72 (0.57, 0.90) | | |
| 總體存活率 | | | |
| 中位數 (95%信賴區間), 月 | 18.0 (16.2, 20.3) | 17.3 (15.2, 19.3) | p=0.8977 [d] |
| 危險比率 (95%信賴區間) | 0.98 (0.78, 1.24) | | |
| 校正後[a]危險比率 (95%信賴區間) | 0.86 (0.67, 1.10) | | |
| 臨床試驗醫師評估 | | | |
| 總體反應率 | 47.2% | 30.9% | p=0.0016 [e] |
| CR | 14.6% | 6.2% | |
| PR+PRNM[b] | 32.6% | 24.7% | |
| 獨立評估 | | | |
| 總體反應率[c,f] | 46.3% | 35.6% | P=0.11[e] |
| CR | 9.1% | 4.0% | |
| PR+PRNM | 37.2% | 31.7% | |

[a] 依病患體能狀況，腫瘤位置，Platinum治療後至疾病惡化的期間校正。

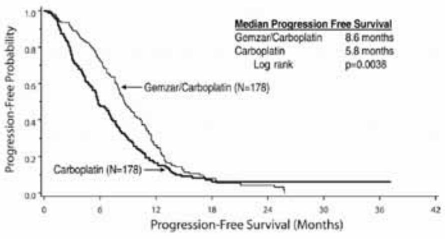
[b] Partial response non-measurable disease 部分反應且無法測量的疾病。

[c] 獨立審核者不可依超音波或體檢結果評估疾病。

[d] 未調整之指數系列法(Log Rank)

[e] 卡方分配法(Chi Square)

[f] 獨立評估之病患數 - Gemzar/Carboplatin N=121, Carboplatin N=101



圖一為 Kaplan-Meier 疾病無進展存活曲線。Gemzar 併用 Carboplatin 組與 Carboplatin 組治療卵巢癌(N=356)

**乙、乳癌**—一個多中心、隨機選取第三期臨床試驗(529 名病患)的數據證實Gemzar併用paclitaxel可作為曾接受anthracycline 輔助治療或術前化療的乳癌病患的治療用藥(禁用anthracycline的病人不在此限)。治療療程為：以 21 天為一週期，於第 1、8 天輸注Gemzar 1250 mg/m$^2$，第 1 天輸注Gemzar前，應先輸注paclitaxel 175 mg/m$^2$。對照組療程為：以 21 天為一週期，僅於第 1 天投與paclitaxel 175 mg/m$^2$。

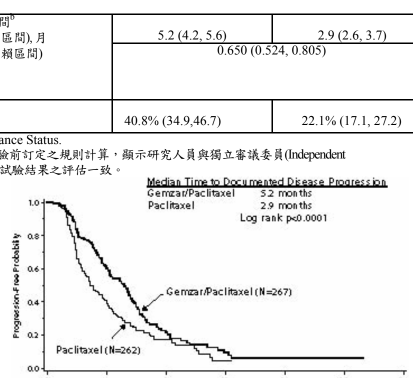
表四及圖二顯示，Gemzar 併用 paclitaxel 組，相較於 paclitaxel 單獨治療組，對病程惡化前之時間、總體反應率，具有顯著統計意義的改善。另外，根據存活時間的期中分析，Gemzar 組亦有改善存活時間的趨勢。

表四
Gemzar 併用 Paclitaxel 組與 Paclitaxel 組治療乳癌之比較

| | Gemzar/Paclitaxel | Paclitaxel | |
|---|---|---|---|
| 病患數目 | 267 | 262 | |
| 年齡中位數, 年<br>範圍 | 53<br>26 to 83 | 52<br>26 to 75 | |
| 轉移性疾病 | 97.0% | 96.9% | |
| KPS指數[a]≥90 | 70.4% | 74.4% | |
| 腫瘤數<br>1-2<br>≥3 | <br>56.6%<br>43.4% | <br>58.8%<br>41.2% | |
| 內臟性疾病 | 73.4% | 72.9% | |
| 曾接受 anthracycline 治療 | 96.6% | 95.8% | |
| 到病程惡化前之時間[b]<br>中位數 (95%信賴區間), 月 | 5.2 (4.2, 5.6) | 2.9 (2.6, 3.7) | p < 0.0001 |
| 危險比率 (95%信賴區間) | 0.650 (0.524, 0.805) | | p < 0.0001 |
| 總體反應率[b]<br>(95%信賴區間) | 40.8% (34.9,46.7) | 22.1% (17.1, 27.2) | p < 0.0001 |

[a] Karnofsky Performance Status.

[b] 這些結果乃根據試驗前訂定之規則計算，顯示研究人員與獨立審議委員(Independent Review Committee)對試驗結果之評估一致。



圖二為 Kaplan-Meier 存活曲線。Gemzar 併用 Paclitaxel 組與 paclitaxel 組治療乳癌(N=529)

**丙、非小細胞肺癌(NSCLC)**—兩個隨機選取的臨床試驗(657 名病患)數據，證實Gemzar併用cisplatin可作為局部晚期或有轉移之非小細胞肺癌之第一線用藥。

Gemzar併用cisplatin與單獨使用cisplatin的比較—此試驗在歐洲、美國與加拿大進行，共有 522 名患有無法以手術治療之第IIIa、IIIb或IV期非小細胞肺癌且以前未曾接受過化學治療之病患參與。以 28 天為一週期，每週期的第 1、8、15 天給予Gemzar 1000 mg/m$^2$，每週期的第 1 天給予cisplatin 100 mg/ m$^2$。單一藥物cisplatin組則在每一以 28 天為一週期中的第 1 天給予cisplatin 100 mg/ m$^2$。主要研究目的為存活時間。表五為病患之基本資料。發現此二組腺癌病患在組織學方面不均衡，cisplatin組為 48%，Gemzar併用cisplatin組為 37%。

圖三為 Kaplan-Meier存活曲線。Gemzar併用 cisplatin 組的中位存活期為 9.0 個月，相較於 cisplatin 單一藥物組的 7.6 個月(Logrank p=0.008, two-sided) 。比較到病程惡化前之時間長短的中位時間，Gemzar 併用 cisplatin 組為 5.2 個月，cisplatin 單一藥物組為 3.7 個月(Logrank p=0.009, two-sided)。Gemzar 併用 cisplatin 組的客觀反應率為 26%，cisplatin 單一藥物組為 10%(Fisher’s Exact p<0.0001, two-sided)。兩組的反應持續時間並無差異。

Gemzar加cisplatin與etoposide加cisplatin的比較—第二個，多中心，隨機選取，以 135 名患有第IIIb或第IV期之非小細胞肺癌病人進行的試驗。每 21 天為一週期，在每週期的第 1、8 天給予Gemzar 1250 mg/ m$^2$，第 1 天給予cisplatin 100 mg/ m$^2$。或是每一以 21 天為一週期中的第 1、2、3 天靜脈給予etoposide 100 mg/ m$^2$，第 1 天給予cisplatin 100 mg/ m$^2$ (見表五)。

兩組間存活時間之長短無顯著差異(Logrank p=0.18, two-sided)。Gemzar 加 cisplatin 組的中位存活期為 8.7 個月，etoposide 加 cisplatin 組的中位存活期為 7.0 個月。比較到病程惡化前之時間長短，Gemzar 加 cisplatin 組為 5.0 個月，etoposide 加 cisplatin 組為 4.1 個月(Logrank p=0.015, two-sided)。Gemzar 加 cisplatin 組的客觀反應率為 33%，etoposide 加 cisplatin 組為 14%(Fisher’s Exact p=0.01, two-sided)。

生活品質(QOL)—生活品質為上述兩個隨機選取試驗的共同的次要研究目標。在第一個試驗中，使用 FACT-L 測量生活品質，評估身體、社交、情感與功能性的健全及肺癌之症狀。在第二個試驗中，使用 EORTC QLQ-C30 與 LC13 測量生活品質，評估身體與心理的功能，以及與肺癌及其治療相關的症狀。在這二個試驗當中，生活品質於試驗組與對照組之間，無顯著之差異。

表五 Gemzar 加 cisplatin 於非小細胞肺癌之隨機選擇性試驗

| 試驗 | 每 28 天為一週期[a] | | | 每 21 天為一週期[b] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 試驗組別 | Gemzar/ cisplatin | cisplatin | | Gemzar/ cisplatin | Cisplatin/ Etoposide | |
| 病患數目 | 260 | 262 | | 69 | 66 | |
| 男性 | 182 | 186 | | 64 | 61 | |
| 女性 | 78 | 76 | | 5 | 5 | |
| 年齡中位數, 歲 | 62 | 63 | | 58 | 60 | |
| 範圍 | 36-88 | 35-79 | | 33-76 | 35-75 | |
| 第 IIIa 期 | 7% | 7% | | N/A[c] | N/A[c] | |
| 第 IIIb 期 | 26% | 23% | | 48% | 52% | |
| 第 IV 期 | 67% | 70% | | 52% | 49% | |
| 治療前之KPS指數[d] 70-80 | 41% | 44% | | 45% | 52% | |
| 治療前之KPS指數[d] 90-100 | 57% | 55% | | 55% | 49% | |
| 存活期 | | | P=0.008 | | | P=0.18 |
| 中位數, 月 | 9.0 | 7.6 | | 8.7 | 7.0 | |
| (95%信賴區間)月 | 8.2, 11.0 | 6.6, 8.8 | | 7.8, 10.1 | 6.0, 9.7 | |
| 到病程惡化前之時間 | | | P=0.009 | | | P=0.015 |
| 中位數, 月 | 5.2 | 3.7 | | 5.0 | 4.1 | |
| (95%信賴區間)月 | 4.2, 5.7 | 3.0, 4.3 | | 4.2, 6.4 | 2.4, 4.5 | |
| 客觀反應率 | 26% | 10% | P<0.0001[e] | 33% | 14% | P=0.01[e] |

[a] 28 天為一週期-Gemzar併用cisplatin組：Gemzar1000mg/ m$^2$ 每 28 天之第 1、8、15 天給予，cisplatin100mg/ m$^2$ 第 1 天給予；cisplatin 單一藥物組：cisplatin 100mg/ m$^2$每 28 天之第 1 天給予。

[b] 21 天為一週期-Gemzar併用cisplatin組：Gemzar 1250mg/ m$^2$ 每 21 天之第 1、8 天給予，cisplatin 100mg/ m$^2$ 每 21 天之第 1 天給予；etoposide併用cisplatin組：cisplatin 100mg/ m$^2$每 21 天之第 1 天給予，etoposide 100mg/ m$^2$每 21 天之第 1、2、3 天以靜脈投予。

[c] Not applicable。

[d] Karnofsky Performance Status。

[e] 客觀反應率的p值使用binominal proportions之 2-sided Fisher’s exact test分析差異，其他p值用the Logrank test分析到某事件發生之總時間差異。

**丁、胰臟癌**—兩個臨床試驗的數據評估了Gemzar用於局部晚期或轉移性胰臟癌病患之效果。第一個試驗比較Gemzar與 5-FU 用於未曾接受過化學治療之病患的療效，第二個試驗研究Gemzar用於曾接受過 5-FU或含 5-FU之療法治療之胰臟癌病患的療效。兩個試驗中，在第一個治療週期時給予Gemzar 1000 mg/ m$^2$，做 30 分鐘的靜脈輸注，每週一次，最多 7 週(或直到毒性大至需要暫停用藥一次)，接著休息一週。後續給藥週期為每週給藥一次，連續 3 週，第 4 週休息。

這兩個試驗的主要有效性參數為”臨床效益反應”(Clinical Benefit Response)，此參數是依據止痛藥用量、疼痛強度、身體狀況(PS)與體重的變化作為對臨床改善的一種評量，在這兩個試驗的設計階段，就已事先對這些變數的改善做好定義。若下列任一情況發生，則病患被視為有臨床有效性反應：

1)病患之疼痛強度降低(疼痛評估卡)、或止痛藥用量減少≧50%、或身體狀況(Karnofsky 狀況表)的評分增加≧20 分，持續至少四週以上，且其他參數均無惡化現象。持續性惡化現象定義為：在開始治療後的 12 週內，連續四週的疼痛強度增加、止痛藥用量上升、或身體狀況評分降低 20 分。

或

2)病患之前述三種參數均維持穩定，且體重有顯著且持續增加之情況(持續 4 週以上體重增加≧7%)，且並非是體液蓄積造成之結果。

第一個為多中心(美國與加拿大的 17 個地區)、前瞻性、單盲設計、兩組、且為隨機選取的試驗。此試驗比較Gemzar與 5-FU 用於未曾接受過化學治療之局部晚期或轉移性胰臟癌病患的療效。5-FU每週一次，600 mg/ m$^2$，靜脈輸注 30 分鐘。試驗結果請參見表六。相較於 5-FU組，Gemzar組的病患在臨床效益反應、存活期、到病程惡化前之時間方面，有統計意義之改善。圖四為Kaplan-Meier存活曲線。兩組均無可確定之腫瘤反應率。

表六 Gemzar 與 5-FU 用於胰臟癌之比較

| | Gemzar | 5-FU | |
|---|---|---|---|
| 病患數目 | 63 | 63 | |
| 男性 | 34 | 34 | |
| 女性 | 29 | 29 | |
| 年齡中位數 | 62 歲 | 61 歲 | |
| 範圍 | 37-79 | 36-77 | |
| 病程為第四期 | 71.4% | 76.2% | |
| 治療前之KPS指數[a]≦70 | 69.8% | 68.3% | |
| 臨床效益反應率 | 22.2% | 4.8% | |
| | (N[c]=14) | (N=3) | P=0.004[e] |
| 存活期 | | | P=0.0009 |
| 中位數 | 5.7 月 | 4.2 月 | |
| 6 個月之可能性[b] | (N=30) 46% | (N=19) 29% | |
| 9 個月之可能性[b] | (N=14) 24% | (N=4) 5% | |
| 一年之可能性 | (N=9) 18% | (N=2) 2% | |
| 範圍 | 0.2-18.6 月 | 0.4-15.1+[d]月 | |
| 中位數之 95%信賴區間 | 4.7-6.9 月 | 3.1-5.1 月 | |
| 到病程惡化前之時間 | | | P=0.0013 |
| 中位數 | 2.1 月 | 0.9 月 | |
| 範圍 | 0.1+-9.4 月 | 0.1-12.0+[d]月 | |
| 中位數之 95%信賴區間 | 1.9-3.4 月 | 0.9-1.1 月 | |

[a] Karnofsky Performance Status

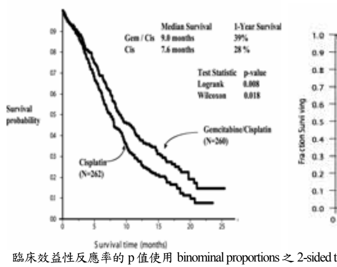
[b] Kaplan-Meier估計值

[c] N=病患數目

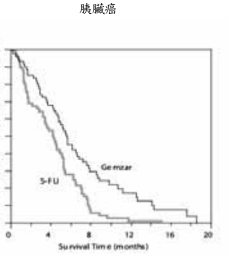
[d] 最後一次就診病情無惡化；仍存活

[e] 臨床效益反應的p值使用binominal proportions之 2-sided test分析差異，其他p值用Logrank test分析到某事件發生之總時間差異。

圖三為 Kaplan-Meier 存活曲線
Gemzar 併用 cisplatin-NSCLC 組(N=522)



圖四為 Kaplan-Meier 存活曲線。
胰臟癌



臨床效益性反應率的 p 值使用 binominal proportions 之 2-sided test 分析差異，其他 p 值用 the Logrank test 分析到某事件發生之總時間差異。

Gemzar 組病患中有 14 名達到臨床效益性反應，5-FU 組則有 3 名。Gemzar 組中有一名病患其三種基本參數皆有改善(疼痛強度、止痛藥用量與身體狀況(PS))。 Gemzar 組中 11 名病患在身體狀況穩定之狀況下，止痛藥用量及/或疼痛強度有改善，5-FU 組則有 2 名。Gemzar 組中 2 名病患在身體狀況改善下，止痛藥用量或疼痛強度有改善。5-FU 組 1 名病患在止痛藥用量及疼痛強度穩定之狀況下，身體狀況有改善。兩組中均無依據體重增加的規定而達到臨床效益性反應的病患。

第二個為多中心(美國與加拿大共 17 個醫學中心)、開放性之試驗，研究 Gemzar 用於 63 名曾接受過 5-FU 或含 5-FU 之療法治療之晚期胰臟癌病患的療效。此試驗顯示 27%的臨床效益性反應與 3.9 個月之中位存活期。

其他臨床試驗-若Gemzar給藥每週多於一次，或輸注時間大於 60 分鐘時，會產生毒性。一個評估Gemzar最大耐受劑量(Maximum tolerated dose, MTD)的phase I試驗，連續 5 天每天給藥，發現在劑量超過 10 mg/ m$^2$後就會產生顯著之低血壓與嚴重類似感冒症候群之症狀，這些症狀的發生率與嚴重度與所給劑量有關。其他phase I試驗發現每週給藥兩次時，最大耐受劑量分別為 65 mg/ m$^2$ (30 分鐘輸注)與 150 mg/ m$^2$ (5 分鐘一次注射)，劑量限制毒性為血小板過低與類感冒症候群，尤其是無力感。一個評估Gemzar最大耐受輸注時間的phase I試驗發現，當每週的劑量 300 mg/ m$^2$，以 270 分鐘或更久的時間輸注時，臨床上會出現明顯的毒性：骨髓抑制作用。Gemcitabine的半衰期受輸注時間長短影響 (參見臨床藥理學)，一週給藥多於一次，或輸注時間超過 60 分鐘時，毒性隨之增加(參見警語)。在一個單一藥物的試驗中，當Gemzar以 1000 mg/ m$^2$的劑量連續 6 週給藥，同時以胸部放射線治療非小細胞肺癌病患時，會出現嚴重且可能致命之食道炎與肺炎，尤其是接受大量放射線之病患。如何恰當、安全的併用Gemzar與放射線療法尚未被確定(參見注意事項)。

**戊、膀胱癌 [轉移性泌尿道移形上皮細胞癌(TCC of the urothelium)]** — 一個隨機選取、多中心的第三期臨床試驗(405 名第四期轉移性泌尿道移形上皮細胞癌(TCC of the urothelium)病患)與二個第二期臨床試驗的數據，證實Gemzar併用cisplatin可作為第四期(局部晚期或轉移)轉移性泌尿道移形上皮細胞癌(TCC of the urothelium)之第一線用藥。

第三期隨機選取臨床試驗的主要目的，為比較第四期(局部晚期或轉移)轉移性泌尿道移形上皮細胞癌(TCC of the urothelium)病人之存活期，病人分別以 Gemzar 併用 Cisplatin 組治療，或以併用 methotrexate、vinblastine、doxorubicin、cisplatin (MVAC) 組治療。病人未曾接受過全身性化學治療。

病人隨機以下列注射療程之一治療：

1) 以 28 天為一週期，每週期的第 1、8、15 天給予Gemzar1000 mg/m$^2$，每週期的第 2 天給予cisplatin 70 mg/m$^2$

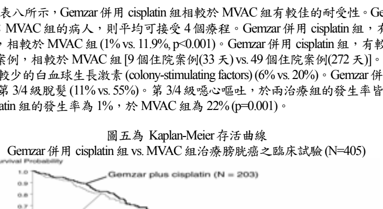
2) 以 28 天為一週期，每週期的第 1、15、22 天給予methotrexate 30 mg/m$^2$，每週期的第 2、15、22 天給予vinblastin 3 mg/m$^2$，每週期的第 2 天給予doxorubicin 30 mg/m$^2$及cisplatin 70 mg/m$^2$。

此試驗之次要研究目的包括：一年存活率、病程惡化前之時間、反應率、反應持續時間、毒性反應及生活品質的改善。表七為病人之基本資料。

圖五為 Kaplan-Meier 存活曲線。Gemzar 併用 cisplatin 組的中位存活期為 12.8 個月，相較於 MVAC 組的 14.8 個月(Logrank p=0.55)。比較病程惡化前之時間長短的中位時間，Gemzar 併用 cisplatin 組為 7.4 個月，MVAC 組為 7.6 個月 (Logrank p=0.84)。Gemzar 併用 cisplatin 組的總反應率為 49.4%，相較於 MVAC 組的 45.7% (Chi-square p=0.51)。Gemzar 併用 cisplatin 組的中位反應持續時間為 9.6 個月，相較於 MVAC 組的 10.7 個月。比較到治療失敗的時間，Gemzar 併用 cisplatin 組為 5.8 個月，MVAC 組為 4.6 個月 (Logrank p=0.139)。於 Gemzar 併用 cisplatin 組，有顯著較多的病人獲得持續病況的改善，相較於 MVAC 組 (76% vs. 60%, p=0.001)。於 Gemzar 併用 cisplatin 組，有顯著較多的病人體重增至基準體重以上，相較於 MVAC 組 (27% vs. 12% p=0.001)。

根據以下耐受度的討論及表八所示，Gemzar 併用 cisplatin 組相較於 MVAC 組有較佳的耐受性。Gemzar 併用 cisplatin 組的病人，平均可接受 6 個療程；MVAC 組的病人，則平均可接受 4 個療程。Gemzar 併用 cisplatin 組，有顯著較少的嗜中性白血球減少引起之敗血症發生，相較於 MVAC 組 (1% vs. 11.9%, p<0.001)。Gemzar 併用 cisplatin 組，有較少因發熱性嗜中性白血球減少症而需住院照護的案例，相較於 MVAC 組 [9 個住院案例(33 天) vs. 49 個住院案例(272 天)]。Gemzar 併用 cisplatin 組的病人，較 MVAC 組，需要較少的白血球生長激素 (colony-stimulating factors) (6% vs. 20%)。Gemzar 併用 cisplatin 組的病人，相較於 MVAC 組，較少發生第 3/4 級脫髮 (11% vs. 55%)。第 3/4 級噁心嘔吐，於兩治療組的發生率皆約 20%。第 3/4 級口腔黏膜炎，於 Gemzar 併用 cisplatin 組的發生率為 1%，於 MVAC 組為 22% (p=0.001)。

圖五為 Kaplan-Meier 存活曲線
Gemzar 併用 cisplatin 組 vs. MVAC 組治療膀胱癌之臨床試驗 (N=405)



表七 Gemzar 併用 cisplatin 組 vs. MVAC 組於轉移性泌尿道移形上皮細胞癌
(TCC of the urothelium)之隨機臨床試驗

| 試驗組別 | Gemzar 併用 cisplatin 組 | MVAC 組 | |
|---|---|---|---|
| 病患數目(%) | N=203 | N=202 | |
| 男性 | 160(79) | 160(79) | |
| 女性 | 43(21) | 42(21) | |
| 年齡中位數, 歲 | 63 | 63 | |
| 範圍 | 34-83 | 38-83 | |
| 疾病分期(%) | | | |
| 第四期 | 203(100) | 202(100) | |
| T4b only | 16(8) | 19(9) | |
| 轉移性(M1) | 141(69) | 127(63) | |
| 內臟性 | 99(49) | 93(46) | |
| KPS指數[a](%) | | | |
| 60-80 | 90(45) | 92(48) | |
| 90-100 | 109(55) | 101(52) | |
| 存活期 | N=203 | N=202 | |
| 中位數, 月 | 12.8 | 14.8 | P=0.55 |
| (95%信賴區間)月 | 12.0-15.3 | 13.2-17.2 | |
| 一年存活率(%) | 56.9 | 62.4 | |
| 病程惡化前之時間 | | | |
| 中位數, 月 | 7.4 | 7.6 | P=0.84 |
| (95%信賴區間)月 | 6.0-8.1 | 6.7-9.1 | |
| 腫瘤反應率(%) | N=164 | N=151 | |
| 總反應率 | 49.4 | 45.7 | P=0.51[b] |
| 完全 | 12.2 | 11.9 | |
| 部分 | 37.2 | 33.8 | |
| 穩定病況 | 33.5 | 32.5 | |
| 反應持續時間 | | | |
| 中位數, 月 | 9.6 | 10.7 | P=0.48 |
| (95%信賴區間)月 | 8.0-10.8 | 9.4-12.6 | |
| 到治療失敗的時間 | | | |
| 中位數, 月 | 5.8 | 4.6 | P=0.14 |
| (95%信賴區間)月 | 4.9-6.6 | 3.7-5.3 | |

[a] Karnofsky Performance Status。

[b] 腫瘤反應率的p值使用binominal proportions之 2-sided Pearson Chi-square test分析差異，其他p值用the Logrank test分析到某事件發生之總時間差異。

表八 Gemzar 併用 cisplatin 組 vs. MVAC 組於隨機試驗之耐受性比較

| 試驗組別 (人數) | Gemzar 併用 cisplatin 組 (203) | MVAC 組 (202) | |
|---|---|---|---|
| 平均治療療程 | 6 | 4 | |
| 總治療療程 | 943 | 792 | |
| 嗜中性白血球減少症(%) | | | |
| 第 3 級 | 41 | 17 | |
| 第 4 級 | 30 | 65 | |
| 嗜中性白血球減少引起之敗血症(%) | 1 | 11.9 | P<0.001 |
| 發熱性嗜中性白血球減少症 | | | |
| 住院照護[a] | 9 | 49 | |
| 住院天數[b] | 33 | 272 | |
| 白血球生長激素(%) | 6 | 20 | |
| 脫髮(%) | | | |
| 第 3/4 級 | 11 | 55 | |
| 口腔黏膜炎(%) | | | |
| 第 3/4 級 | 1 | 22 | P=0.001 |
| 噁心嘔吐(%) | | | |
| 第 3/4 級 | 22 | 21 | |

[a] 病患因發熱性嗜中性白血球減少症住院照護。

[b] 因發熱性嗜中性白血球減少症住院照護天數。

生活品質(QOL)—使用 EORTC QLQ-C30 測量生活品質，評估身體與心理功能，以及與膀胱癌及其治療相關的症狀。二試驗組皆顯示對疼痛與情緒有改善。於 MVAC 組病人容易產生疲勞感，而於 Gemzar 併用 cisplatin 組亦然。於其他評估指標，二試驗組皆維持相當的生活品質。

進一步佐證的臨床試驗—一個非隨機選取的第二期臨床試驗，以Gemzar併用cisplatin治療 46 名未接受治療的第四期 (轉移) 泌尿道移形上皮細胞癌(TCC of the urothelium)病患，證實Gemzar併用cisplatin可作為此疾病之治療用藥。其療程以 28 天為一週期，每週期的第 1、8、15 天給予Gemzar1000 mg/m$^2$，每週期的第 1 天給予cisplatin 75 mg/m$^2$。首批 11 名病患於第 1 天使用 cisplatin 100 mg/m$^2$，但此 11 名病患發生第 3/4 級嗜中性白血球減少症(100%)與血小板減少症(73%)，故將cisplatin劑量降至 75 mg/m$^2$。此試驗反應率為 41%，中位存活期為 14.3 個月。另一個第二期臨床試驗 [31 名第四期(局部晚期或轉移) 泌尿道移形上皮細胞癌(TCC of the urothelium)的病患]，使用相同療程，為隨機選取的臨床試驗。此試驗反應率為 57%，中位存活期為 12.6 個月。這二個臨床試驗之總體毒性反應，與第三期隨機臨床試驗之報告相似。

## 適應症

非小細胞肺癌、胰臟癌、膀胱癌

Gemcitabine 與 paclitaxel 併用，可使用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病患。

用於曾經使用含鉑類藥物 (platinum-based) 治療後復發且間隔至少 6 個月之卵巢癌，作為第二線治療。

**說明：**

非小細胞肺癌—Gemzar併用Cisplatin是治療無法手術、局部晚期(第IIIa期或第IIIb期)或有轉移(第IV期)之非小細胞肺癌之第一線治療用藥。

Gemcitabine 用於緩和治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成人病患。

胰臟癌—Gemzar是治療局部惡化性(無法手術治療之第II期或第III期)或有轉移(第IV期)之胰臟腺癌之第一線治療用藥。

Gemzar亦可用於曾接受過 5-FU治療之病患。

膀胱癌 [轉移性泌尿道移形上皮細胞癌(TCC of the urothelium)] — Gemzar併用Cisplatin是治療第四期(局部晚期或轉移)轉移性泌尿道移形上皮細胞癌(TCC of the urothelium)之第一線治療用藥。

## 使用禁忌

對 Gemzar 過敏的病人禁用本藥(參見不良反應—過敏反應)

## 警語

注意—輸注時間超過 60 分鐘，或一週給藥多於一次，毒性會增加(參見臨床試驗)。

血液—Gemzar會抑制骨髓功能，臨床表現為白血球過低、血小板過低及貧血(參見不良反應)，而骨髓抑制通常是限制劑量之毒性。治療期間，應監測病人是否出現骨髓抑制之現象，建議之劑量調整，請參見劑量與用法。

肺臟—使用Gemzar曾有肺毒性報告。若發生嚴重肺毒性，應立即停止Gemzar治療，並給予適當之支持療法(參見不良反應-使用單一藥物及上市後經驗-肺臟)。

腎臟—投與一次或多次Gemzar後，曾有尿毒性症候群 (HUS) 和/或腎衰竭的報告。已停止治療，卻仍因腎衰竭導致死亡或需要透析的案例極少。大部分腎衰竭案例致死的原因為HUS(參見不良反應-使用單一藥物及上市後經驗-腎臟)。

肝臟—嚴重肝毒性包括肝衰竭與死亡極少發生於單獨使用Gemzar或併用它種具潛在肝毒性藥物之病患(參見不良反應-使用單一藥物及上市後經驗-肝臟)。

懷孕—懷孕分級D。孕婦施打Gemzar會對胎兒造成傷害。給予小白鼠 1.5 毫克/公斤/天的劑量時(約為人類以毫克/平方公尺為劑量單位時建議劑量的 1/200)，對胚胎具毒性，會造成畸胎(裂顎與骨骼形成不全)；給兔子 0.1 毫克/公斤/天的劑量時(約為人類以毫克/平方公尺為劑量單位時建議劑量的 1/600)，對胎兒具毒性，會造成畸胎(肺動脈融合與沒有膽囊)。其胚胎毒性的特徵為：能養活的胎兒減少、每胎的活胎數目減少、發育遲緩等。Gemzar未曾以孕婦做過研究。若病患在懷孕期間使用Gemzar，或用藥期間懷孕，應告知病患對胎兒可能造成之危險。

## 注意事項

一般—接受Gemzar治療的病患，應由有使用化學治療藥物經驗之醫師密切監測。大多數不良反應均為可逆的，且無需停藥，雖然劑量可能需要暫停或減量。女性，尤其是老年女性，較不會繼續下一個治療週期。

實驗室檢查—使用Gemzar之病患，應於每次給藥前做全血檢查(CBC)，包括白血球分類與血小板的數目。若發現骨髓抑制之現象，應考慮暫停或減量給藥(參見 劑量與給藥方式)。開始治療前應評估肝、腎功能，以後則定期檢查。

致癌性、基因突變性與對生育力的傷害—Gemzar尚未以長期的動物實驗評估其致癌性。Gemzar在一小鼠淋巴癌的體外定量分析(L5178Y)中，誘發前向突變。在一小鼠微細胞核的體內定量分析中，具基因切斷性。用Ames、體內的sister chromatid exchange、及體外chromosomal alberation定量分析法試驗時，Gemzar呈陰性反應；此外，體外試驗也不會造成非預期之DNA合成。公鼠腹腔注射 0.5mg/kg/day的劑量時(約為人類以mg/ m$^2$為劑量單位時建議劑量的 1/700)，對生殖能力之影響為：精子生成作用中度至重度的降低、生育力降低、著床率降低。母鼠的生育力不受影響，但當靜脈給予 1.5mg/kg/day的劑量時(約為人類以mg/ m$^2$為劑量單位時建議劑量的 1/200)，出現對母鼠之毒性；給予 0.25mg/kg/day的劑量時(約為人類以mg/ m$^2$為劑量單位時建議劑量的 1/1300)，出現胎兒毒性或胚胎之死亡。

懷孕—懷孕分級D。參見警語。

授乳之母親—尚未得知Gemzar及其代謝物是否會被分泌至人乳汁。因為許多藥物會被分泌至乳汁中，加上Gemzar可能會對授乳嬰兒造成嚴重不良反應，母親應被告知，並根據藥物對母親的重要性與對嬰兒的可能危險性，決定應停止授乳或是停止用藥。

老年病患—年齡會影響Gemzar之清除率 (參見臨床藥理學)。然而並無證據顯示 65 歲以上之病患需要特別調整劑量(亦即異於劑量與給藥方式部分所給的建議)。根據以單一藥物治療的 979 名病患的安全性資料庫資料，65 歲以下及以上的病患，其不良反應發生率相近。第 3/4 級的血小板過低症較常見於老年病患。Gemzar併用carboplatin 治療復發卵巢癌的隨機分組臨床試驗中(參閱臨床試驗欄)，共有 125 位女性病患年齡<65 歲，50 位女性病患年齡≥65 歲。資料顯示年長病患與年輕病患具相似療效。年齡≥65 歲的女性病患發生第 3/4 級嗜中性白血球減少症的比例顯著較高。整體而言，Gemzar併用carboplatin 的毒性發生情形不會因年齡而有實質的差異。

性別—性別會影響Gemzar之清除率(參見臨床藥理學)。然而在單一藥物治療的安全性資料庫中(979 名病患)，並無證據顯示女性需要特別調整劑量(亦即異於 劑量與給藥方式 部分所給的的建議)。大致上使用Gemzar單一藥物進行的試驗中，男女不良反應的發生率相近，但女性，尤其是老年女性，較不會繼續下一個治療週期，也較易發生第 3/4 級中性白血球過低及或血小板過低的情況。

兒童病患—Gemzar對於兒童病患的療效尚未確立。以第一期臨床試驗評估Gemzar治療頑固性白血病兒童病患之療效。該試驗決定Gemzar之最大耐受劑量為 10 mg/m$^2$/min，注射 360 分鐘，一週一次，連續三週，接著休息一週。又以第二期臨床試驗評估Gemzar治療復發性急性淋巴細胞白血病(22 位病患)及急性骨髓性白血病(10 位病患) 之療效。本試驗之投與劑量為 10 mg/m$^2$/min，注射 360 分鐘，一週一次，連續三週，接著休息一週。毒性報告包括骨髓抑制、發熱性嗜中性白血球減少症、血清transaminase上升、噁心、皮膚起疹/脫屑。這些毒性報告相似於成人發生的毒性報告。於第二期臨床試驗中未發現有意義的臨床效用。

腎功能或肝功能不全之病患—曾有腎臟或肝臟功能不全之病患使用Gemzar時應謹慎，因為尚無足夠臨床試驗資料可對這些病患提供清楚的建議劑量。同時患有肝臟轉移腫瘤的病患，或曾有肝炎、酒精中毒、肝硬化等病史的病患接受Gemzar 治療後，可能使原本肝功能不全的情形惡化。

藥物交互作用—Gemzar未曾進行過藥物交互作用之研究。Gemzar 與Cisplatin併用的藥動學資料，參見臨床藥理學—藥物交互作用。

放射線治療—已有報導關於放射線治療併用Gemzar或不併用Gemzar之組織傷害發生情形，此為典型放射線治療引起的毒性。

非合併使用 (二者之治療時間間隔＞7 天)—分析資料並未顯示放射線治療七天前或七天後接受 Gemzar 治療會增加毒性，除非有放射線回憶反應。資料建議病患可於放射線急性反應得到緩解後或放射線治療至少一週後開始接受 Gemzar 治療。

合併使用 (二者併用或二者之治療時間間隔≤7 天)—臨床前及臨床試驗皆顯示Gezmar具放射增敏作用(radiosensitizing activity)。此綜合治療所引起的毒性與下列許多不同因子有關，包括Gemzar的劑量、投與Gemzar的頻率、放射線劑量、放射治療計畫技術、目標組織及其大小。一個單一試驗，研究非小細胞肺癌病患接受胸腔放射線治療且併用Gemzar治療，Gemzar投與劑量為 1000mg/m$^2$ 至多連續六週，病患發生嚴重的顯著毒性及可能危及生命的口腔粘膜炎，特別是食道炎及肺炎，這些情況特別發生於接受大範圍放射線治療的病患[中位治療範圍 4795cm$^3$]。已有一系列試驗被發表並建議併用較低劑量的Gemzar與放射線治療，則嚴重毒性反應較可預期且發生率較低。然而，對於所有腫瘤類別，尚未確立最適當的合併治療方式，亦即尚未確立如何在放射線治療劑量下併用Gemzar，以達到安全的最適當治療方式。

## 不良反應

Gemzar，不論是單獨使用或是與其他抗腫瘤藥物併用，已被廣泛的用於不同之惡性腫瘤。

使用單一藥物—使用Gemzar時，主要的限制劑量毒性為骨髓抑制作用，因為血液毒性需要調整劑量時，請參見劑量與用法部份。

表九的數據來自於 979 名接受Gemzar單一藥物治療多種不同惡性腫瘤之病患，用法為每週給藥一次，每次輸注時間為 30 分鐘，Gemzar的起始劑量為 800-1250 mg/ m$^2$。表中同時包括 5 個胰臟癌臨床試驗的資料。二組之間所有等級之不良反應與嚴重不良反應(WHO分級第 3 或 4 級)的發生率相似。根據單一藥物治療的安全性資料庫中，大約 10%使用Gemzar之病患因不良反應而停藥；在胰臟癌之比較性試驗中，因不良反應而停藥之比例，在Gemzar組為 14.3%，5-FU組則為 4.8%。

不論原因，表九列出所有依 WHO 分級之實驗室檢查項目。至少有 10%病人發生的非實驗室檢查事項，不論原因，列在表九或討論如下；輸注時外漏、過敏、心血管方面，及腎臟、肺臟以及感染大分類下的特定項目除外。表十列出在 Gemzar 與 5-FU 用於胰臟癌的比較性試驗中所出現與表九相同之所有不良反應，不論發生率多少。

血液方面—在胰臟癌的試驗中，骨髓抑制作用為使用Gemzar時主要限制劑量的毒性，但只有<1%的病患因貧血、白血球過低、或血小板過低而停藥。19%的病患需輸注紅血球，敗血症的發生率低於 1%，任何原因引起之瘀點或輕微出血佔 16%，小於 1%的病患需輸注血小板。接受Gemzar治療期間，應監測病患骨髓受抑制之情況，並依據血液毒性程度調整劑量或停藥(參見劑量與用法)。

胃腸道方面—噁心與嘔吐經常出現(69%)，但通常為輕微至中等程度，只有<15%的病患發生嚴重之噁心與嘔吐症狀(WHO 分級第 3/4 級)。19%的病患有腹瀉的情況，11%的病患出現口炎。

肝臟方面—在臨床試驗中，約 70%的病患使用Gemzar時出現一或兩種血清transaminase暫時性上升之現象，然而並無證據顯示長期使用Gemzar或總累積劑量較高時，會增加肝毒性。

腎臟方面—在臨床試驗中，常見輕微之蛋白尿或血尿。在臨床試驗中，2429 名使用Gemzar之病患中有 6 名(0.25%)出現溶血性-尿毒性症候群(HUS)的臨床症狀，其中 4 名於用藥期間發生，其餘 2 名則在給藥後立即發生。當病人出現貧血及微血管病變性溶血之症狀、膽紅素或LDH上升、網狀細胞增多、嚴重血小板過低、及/或腎衰竭(血清creatinine或BUN上升)，應考慮是否為HUS，應立即停藥。即使停藥後，腎功能也可能無法恢復，因而可能需要透析。

發燒—發燒的總發生率為 41%，相較於感染的 16%發生率，顯示Gemzar可能會引起沒有臨床感染症狀的發燒。發燒常伴隨其他類感冒症候群的症狀，通常輕微且可控制。

皮膚起疹—30%的病患有此現象。疹子多出現在軀幹與四肢，情況輕微或中等，表徵為斑狀或細顆粒狀之搔癢性斑丘疹，13%的病患有搔癢感。

肺功能方面—23%的病患有呼吸困難的症狀，嚴重呼吸困難的發生率為 3%。呼吸困難可能是原有疾病造成，如肺癌(40%)或其他惡性腫瘤的肺部表徵。呼吸困難偶而會伴隨支氣管痙攣(<2%)。少數報告指出，肺間質毒性伴隨藥物引起之肺炎，與Gemzar之使用有關。使用Gemzar時曾出現少例不明原因之肺水腫，偶為嚴重情況，此時應立即停用Gemzar，並給予適當之支持療法。

水腫—水腫(13%)、週邊水腫(20%)、與全身性水腫(<1%)均曾發生，小於 1%的病患因水腫而停藥。

類感冒症候群—19%之病患出現類感冒症候群常見症狀包括有：發燒、無力、食欲不振、頭痛、咳嗽、發冷、肌肉疼痛等。發燒與無力常單獨發生。失眠、鼻炎、盜汗與不舒服則不常發生。少於 1%的病患因類感冒症候群而停藥。

感染—16%的病患出現感染情況，敗血症極少發生(<1%)。

脫髮—15%的病患出現掉髮情況，症狀通常輕微。

神經毒性—輕微感覺異常的發生率為 10%，嚴重感覺異常的發生率<1%。

輸注時外漏—4%的病患發生與注射部位相關之不良反應，無注射部位壞死的報告。Gemzar並非發泡劑。

過敏反應— 少於 2%的病患發生支氣管痙攣的現象，類過敏反應極少發生。對Gemzar過敏之病患不應使用此藥(參見使用禁忌)。

心血管方面—2%的病患因心血管方面之不良反應而停藥，如心肌梗塞、腦血管病變、心律不整及高血壓。這些病患多數均有心血管疾病之病史。

表九
接受 Gemzar 單一藥物之病患出現依 WHO 分級之不良反應
WHO 之分級(發生率%)

| | 所有病患[a] | | | 胰臟癌病患[b] | | | 停藥率(%)[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 所有等級 | 第 3 級 | 第 4 級 | 所有等級 | 第 3 級 | 第 4 級 | 所有病患 |
| 實驗室檢查[d] | | | | | | | |
| 血液方面 | | | | | | | |
| 貧血 | 68 | 7 | 1 | 73 | 8 | 2 | <1 |
| 白血球過低 | 62 | 9 | <1 | 64 | 8 | 1 | <1 |
| 中性白血球過低 | 63 | 19 | 6 | 61 | 17 | 7 | - |
| 血小板過低 | 24 | 4 | 1 | 36 | 7 | <1 | <1 |
| 肝臟方面 | | | | | | | <1 |
| ALT | 68 | 8 | 2 | 72 | 10 | 1 | |
| AST | 67 | 6 | 2 | 78 | 12 | 5 | |
| Alkaline Phosphatase | 55 | 7 | 2 | 77 | 16 | 4 | |
| 膽紅素 | 13 | 2 | <1 | 26 | 6 | 2 | |
| 腎臟方面 | | | | | | | <1 |
| 蛋白尿 | 45 | <1 | 0 | 32 | <1 | 0 | |
| 血尿 | 35 | <1 | 0 | 23 | 0 | 0 | |
| BUN | 16 | 0 | 0 | 15 | 0 | 0 | |
| Creatinine | 8 | <1 | 0 | 6 | 0 | 0 | |
| 非實驗室檢查[e] | | | | | | | |
| 噁心嘔吐 | 69 | 13 | 1 | 71 | 10 | 2 | <1 |
| 疼痛 | 48 | 9 | <1 | 42 | 6 | <1 | <1 |
| 發燒 | 41 | 2 | 0 | 38 | 2 | 0 | <1 |
| 皮膚起疹 | 30 | <1 | 0 | 28 | <1 | 0 | <1 |
| 呼吸困難 | 23 | 3 | <1 | 10 | 0 | <1 | <1 |
| 便祕 | 23 | 1 | <1 | 31 | 3 | <1 | 0 |
| 腹瀉 | 19 | 1 | 0 | 30 | 3 | 0 | 0 |
| 出血 | 17 | <1 | <1 | 4 | 2 | <1 | <1 |
| 感染 | 16 | 1 | <1 | 10 | 2 | <1 | <1 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 掉髮 | 15 | <1 | 0 | 16 | 0 | 0 | 0 |
| 口炎 | 11 | <1 | 0 | 10 | <1 | 0 | <1 |
| 嗜睡 | 11 | <1 | <1 | 11 | 2 | <1 | <1 |
| 感覺異常 | 10 | <1 | 0 | 10 | <1 | 0 | 0 |

分級按照世界衛生組織(WHO)之規定

[a] N=699-974；所有有實驗室或非實驗室檢查數據之病患

[b] N=161-241；所有有實驗室或非實驗室檢查數據之胰臟癌病患

[c] N=979

[d] 不論引起的原因

[e] 表中包括所有病人發生率≧10%之非實驗室檢驗數據。約 60%之病患，其非實驗室檢驗數據是經評估可能與藥物有關後才予以分級。

表十
在 Gemzar 與 5-FU 用於胰臟癌之比較試驗中出現依 WHO 分級之不良反應
WHO 之分級 (發生率%)

|  | Gemzar組[a] |  |  | 5-FU組[b] |  |  |
|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 所有等級 | 第 3 級 | 第 4 級 | 所有等級 | 第 3 級 | 第 4 級 |
| 實驗室檢查[d] |  |  |  |  |  |  |
| 血液方面 |  |  |  |  |  |  |
| 貧血 | 65 | 7 | 3 | 45 | 0 | 0 |
| 白血球過低 | 71 | 10 | 0 | 15 | 2 | 0 |
| 中性白血球過低 | 62 | 19 | 7 | 18 | 2 | 3 |
| 血小板過低 | 47 | 10 | 0 | 15 | 2 | 0 |
| 肝臟方面 |  |  |  |  |  |  |
| ALT | 72 | 8 | 2 | 38 | 0 | 0 |
| AST | 72 | 10 | 2 | 52 | 2 | 0 |
| Alkaline Phosphatase | 71 | 16 | 0 | 64 | 10 | 3 |
| 膽紅素 | 16 | 2 | 2 | 25 | 6 | 3 |
| 腎臟方面 |  |  |  |  |  |  |
| 蛋白尿 | 10 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| 血尿 | 13 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| BUN | 8 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 |
| Creatinine | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 非實驗室檢查[e] |  |  |  |  |  |  |
| 噁心嘔吐 | 64 | 10 | 3 | 58 | 5 | 0 |
| 疼痛 | 10 | 2 | 0 | 7 | 0 | 0 |
| 發燒 | 30 | 0 | 0 | 16 | 0 | 0 |
| 皮膚起疹 | 24 | 0 | 0 | 13 | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 6 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| 便祕 | 10 | 3 | 0 | 11 | 2 | 0 |
| 腹瀉 | 24 | 2 | 0 | 31 | 5 | 0 |
| 出血 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| 感染 | 8 | 0 | 0 | 3 | 2 | 0 |
| 掉髮 | 18 | 0 | 0 | 16 | 0 | 0 |
| 口炎 | 14 | 0 | 0 | 15 | 0 | 0 |
| 嗜睡 | 5 | 2 | 0 | 7 | 2 | 0 |
| 感覺異常 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |

分級按照世界衛生組織(WHO)之規定

[a] N=58-63；所有有實驗室或非實驗室檢查數據之Gemzar組病患

[b] N=61-63；所有有實驗室或非實驗室檢查數據之 5-FU組病患

[c] 不論引起的原因

[d] 非實驗室檢驗數據是經評估可能與藥物有關後才予以分級。

**併用它種藥物於非小細胞肺癌**：在Gemzar併用cisplatin與cisplatin單一藥物的比較試驗中，併用組的Gemzar有 35%調整劑量，cisplatin有 17%調整劑量；cisplatin單一藥物組則有 6%。併用組有超過 90%的病患需調整劑量，cisplatin單一藥物組則為 16%。因為可能由藥物引起之不良反應而停藥的比例在併用組為 15%，cisplatin組為 8%。在Gemzar併用cisplatin與Etoposide併用cisplatin的比較試驗中，Gemzar併用cisplatin組的Gemzar有 20%調整劑量，cisplatin有 16%調整劑量；Etoposide併用cisplatin組的Etoposide有 20%調整劑量，cisplatin有 15%調整劑量。在完成一個以上治療週期的病患中，Gemzar併用cisplatin組有 81%的病患需調整劑量，Etoposide併用cisplatin組則為 68%。因為可能由藥物引起之不良反應而停藥的比例，在Gemzar併用cisplatin組為 14%，Etoposide併用cisplatin組為 8%。骨髓抑制作用的發生頻率，在Gemzar併用cisplatin 時(~90%)較使用Gemzar單一藥物時(~60%)來得高。在Gemzar併用cisplatin時，因血液毒性必須調整Gemzar劑量的情況，較需要調整cisplatin劑量的情況為多。

表十一為 Gemzar 併用 cisplatin 與 cisplatin 單一藥物用於非小細胞肺癌的比較試驗之安全性資料。這試驗採用 NCI 常見毒性準則(Common Toxicity Criteria)。併用組發生較多的骨髓抑制毒性，包括 4 個(1.5%)可能與治療有關之死亡病例，其中 3 個死亡病例伴隨感染，另外一例則是伴隨與全血球過低及感染之腎衰竭。Cisplatin 組無死亡病例。併用組有 9 個發熱性中性白血球過低的病例，在 cisplatin 組則有 2 例。較多併用組之病患需要輸注紅血球與血小板。

骨髓抑制毒性較常出現於併用組，在 4 個可能與治療有關之死亡病例中，均有骨髓抑制現象。併用組有 4%的敗血症發生率，cisplatin 組則有 1%。併用組有 21%需輸注血小板，cisplatin 組則<1%。併用組有 14%的出血情況，cisplatin 組則為 4%，然而嚴重的出血情況極為少見。併用組有 39%需輸注紅血球，cisplatin 組則為 13%。此數據顯示持續併用 Gemzar 與 cisplatin 可能造成蓄積性貧血。

併用組在使用止吐劑後仍噁心嘔吐的發生率(78%)稍高於 cisplatin 組(71%)。在使用 Gemzar 單一藥物的試驗中，噁心嘔吐的發生率較低(58-69%)。併用組發生的腎功能不正常、血鎂過低、neuromotor、neurocortical 及 neurocerebellar 毒性的發生率均高於 cisplatin 組。neurohearing 毒性的發生率則兩組相近。

併用組有 7 名(3%)發生第 3 級以上之心律不整，cisplatin 組只有 1 名(<1%)發生。併用組中 1 個第 4 級心律不整病例，同時有低血鎂與低血鉀的情況。

表十二的數據為 135 名非小細胞肺癌病患以 Gemzar 併用 cisplatin(前併用組)與 Etoposide 併用 cisplatin(後併用組)比較的試驗數據，其不良反應之 WHO 分級與表十相同。前併用組有 1 個(1.5%)可能與治療有關之腎衰竭伴隨發熱性中性白血球過低所導致之死亡病例。後併用組則無與治療有關之死亡病例，第四級中性白血球過低的總發生率前併用組低於後併用組(28% 對 56%)。第 3 級貧血與第 3/4 級血小板過低現象較常發生於前併用組，第 3/4 級噁心嘔吐亦較常發生於此組。在前併用組 7%的病患因發熱性中性白血球過低而住院，在後併用組則為 12%。Gemzar 劑量需要調降的病患比需要調降 Etoposide 劑量的病患多了兩倍以上，這可能可以解釋兩組間中性白血球過低與發熱性中性白血球過低發生率的差異。前併用組有 3%的類感冒症候群出現，另一組則無。前併用組有 8 名(12%)病患產生水腫，後併用組只有 1 名(2%)。

表十一
Gemzar 加 cisplatin 與 cisplatin 單一藥物用於非小細胞肺癌
之比較試驗中出現依 CTC 分級之不良反應
CTC 之分級 (發生率%)

|  | Gemzar加cisplatin組[a] |  |  | Cisplatin組[b] |  |  |
|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 所有等級 | 第 3 級 | 第 4 級 | 所有等級 | 第 3 級 | 第 4 級 |
| 實驗室檢查[c] |  |  |  |  |  |  |
| 血液方面 |  |  |  |  |  |  |
| 貧血 | 89 | 22 | 3 | 67 | 6 | 1 |
| 輸注紅血球[d] | 39 |  |  | 13 |  |  |
| 白血球過低 | 82 | 35 | 11 | 25 | 2 | 1 |
| 中性白血球過低 | 79 | 22 | 35 | 20 | 3 | 1 |
| 血小板過低 | 85 | 25 | 25 | 13 | 3 | 1 |
| 輸注血小板[d] | 21 |  |  | <1 |  |  |
| 淋巴球 | 75 | 25 | 18 | 51 | 12 | 5 |
| 肝臟方面 |  |  |  |  |  |  |
| 轉胺酶 | 22 | 2 | 1 | 10 | 1 | 0 |
| 鹼性磷酸 | 19 | 1 | 0 | 13 | 0 | 0 |
| 腎臟方面 |  |  |  |  |  |  |
| 蛋白尿 | 23 | 0 | 0 | 18 | 0 | 0 |
| 血尿 | 15 | 0 | 0 | 13 | 0 | 0 |
| 肌酸 | 38 | 4 | <1 | 31 | 2 | <1 |
| 其他實驗室檢查 |  |  |  |  |  |  |
| 血糖過高 | 30 | 4 | 0 | 23 | 3 | 0 |
| 血鎂過低 | 30 | 4 | 3 | 17 | 2 | 0 |
| 血鈣過低 | 18 | 2 | 0 | 7 | 0 | <1 |
| 非實驗室檢查[e] |  |  |  |  |  |  |
| 噁心 | 93 | 25 | 2 | 87 | 20 | <1 |
| 嘔吐 | 78 | 11 | 12 | 71 | 10 | 9 |
| 掉髮 | 53 | 1 | 0 | 33 | 0 | 0 |
| Neuro motor | 35 | 12 | 0 | 15 | 3 | 0 |
| 便祕 | 28 | 3 | 0 | 21 | 0 | 0 |
| Neuro hearing | 25 | 6 | 0 | 21 | 6 | 0 |
| 腹瀉 | 24 | 2 | 2 | 13 | 0 | 0 |
| Neuro sensory | 23 | 1 | 0 | 18 | 1 | 0 |
| 感染 | 18 | 3 | 2 | 12 | 1 | 0 |
| 發燒 | 16 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 |
| Neuro cortical | 16 | 3 | 1 | 9 | 1 | 0 |
| Neuro mood | 16 | 1 | 0 | 10 | 1 | 0 |
| 局部 | 15 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| 神經性頭痛 | 14 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 |
| 口炎 | 14 | 1 | 0 | 5 | 0 | 0 |
| 出血 | 14 | 1 | 0 | 4 | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 12 | 4 | 3 | 11 | 3 | 2 |
| 低血壓 | 12 | 1 | 0 | 7 | 1 | 0 |
| 皮膚起疹 | 11 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |

分級按照常見毒性準則(CTC)，表中包括兩組中發生率≧10%之不良反應。

[a] N=217-253；所有有實驗室或非實驗室檢查數據之Gemzar併用cisplatin組病患。每 28 天之第 1、8、15 天給予Gemzar 1000mg/ m$^2$， 第 1 天給予cisplatin 100mg/ m$^2$

[b] N=213-248；所有有實驗室或非實驗室檢查數據之cisplatin組病患，每 28 天之第 1 天給予cisplatin 100mg/ m$^2$

[c] 不管引起之原因

[d] 曾接受輸注的病患百分比。輸注比例不屬於CTC分級之項目。

[e] 非實驗室檢驗數據是經評估可能與藥物有關後才予以分級。

表十二
Gemzar 加 Cisplatin 與 Etoposide 加 Cisplatin 用於
非小細胞肺癌之比較試驗中出現依 WHO 分級之不良反應
WHO 之分級 (發生率%)

|  | Gemzar加cisplatin組[a] |  |  | Etoposide加cisplatin組[b] |  |  |
|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 所有等級 | 第 3 級 | 第 4 級 | 所有等級 | 第 3 級 | 第 4 級 |
| 實驗室檢查[c] |  |  |  |  |  |  |
| 血液方面 |  |  |  |  |  |  |
| 貧血 | 88 | 22 | 0 | 77 | 13 | 2 |
| 輸注紅血球[d] | 29 |  |  | 21 |  |  |
| 白血球過低 | 86 | 26 | 3 | 87 | 36 | 7 |
| 中性白血球過低 | 88 | 36 | 28 | 87 | 20 | 56 |
| 血小板過低 | 81 | 39 | 16 | 45 | 8 | 5 |
| 輸注血小板[d] | 3 |  |  | 8 |  |  |
| 肝臟方面 |  |  |  |  |  |  |
| ALT | 6 | 0 | 0 | 12 | 0 | 0 |
| AST | 3 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 |
| Alkaline Phosphatase | 16 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 |
| 膽紅素 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎臟方面 |  |  |  |  |  |  |
| 蛋白尿 | 12 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 |
| 血尿 | 22 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 |
| BUN | 6 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 |
| Creatinine | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| 非實驗室檢查[e,f] |  |  |  |  |  |  |
| 噁心、嘔吐 | 96 | 35 | 4 | 86 | 19 | 7 |
| 發燒 | 6 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| 皮膚起疹 | 10 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 1 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 |
| 便祕 | 17 | 0 | 0 | 15 | 0 | 0 |
| 腹瀉 | 14 | 1 | 1 | 13 | 0 | 2 |
| 出血 | 9 | 0 | 3 | 3 | 0 | 3 |
| 感染 | 28 | 3 | 1 | 21 | 8 | 0 |
| 掉髮 | 77 | 13 | 0 | 92 | 51 | 0 |
| 口炎 | 20 | 4 | 0 | 18 | 2 | 0 |
| 嗜睡 | 3 | 0 | 0 | 3 | 2 | 0 |
| 感覺異常 | 38 | 0 | 0 | 16 | 2 | 0 |

分級按照世界衛生組織(WHO)之規定

[a] N=67-69；所有實驗室或非實驗室檢查數據之Gemzar併用cisplatin組病患；每 21 天之第 1、8 天給予Gemzar 1250mg/ m$^2$ ，第 1 天給予cisplatin 100mg/ m$^2$

[b] N=57-63；所有實驗室或非實驗室檢查數據之Etoposide併用cisplatin組病患；每 21 天之第 1 天給予cisplatin 100mg/ m$^2$，每 21 天之第 1、2、3 天給予Etoposide 100mg/ m$^2$

[c] 不管引起之原因

[d] 曾接受輸注的病患百分比。輸注比例不屬於CTC分級之項目。

[e] 非實驗室檢驗數據是經評估可能與藥物有關後才予以分級

[f] 未收集疼痛的數據

**併用它種藥物於乳癌** — 在Gemzar併用paclitaxel與paclitaxel單一藥物的比較試驗中，併用組的Gemzar有 8%調降劑量，paclitaxel有 5%調降劑量；paclitaxel組則有 2%調降劑量。併用組的Gemzar有 7%的投藥次數因故省略，paclitaxel有<1%的投藥次數因故省略；paclitaxel組亦有<1%的投藥次數因故省略。因不良反應而停藥的病患人數，在併用組為 18 人(7%)，paclitaxel組為 12 人(5%)。試驗中或停用試驗藥物 30 天內，發生 2 例可能與藥物有關的死亡病例，併用組與paclitaxel組各一例。

表十三為 Gemzar 併用 paclitaxel 組與 paclitaxel 組治療乳癌之安全性資料，包含發生率≥10%(所有等級) 的不良反應。

表十三 在 Gemzar 併用 paclitaxel 或 paclitaxel 單一藥物治療
乳癌的比較試驗中出現之不良反應[a]
CTC 分級 (發生率 %)

|  | Gemzar 併用 Paclitaxel 組 (N=262) |  |  | Paclitaxel 組 (N=259) |  |  |
|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 所有等級 | 第三級 | 第四級 | 所有等級 | 第三級 | 第四級 |
| 實驗室檢查[b] |  |  |  |  |  |  |
| 血液方面 |  |  |  |  |  |  |
| 貧血 | 69 | 6 | 1 | 51 | 3 | <1 |
| 嗜中性白血球過低 | 69 | 31 | 17 | 31 | 4 | 7 |
| 血小板過低 | 26 | 5 | <1 | 7 | <1 | <1 |
| 白血球過低 | 21 | 10 | 1 | 12 | 2 | 0 |
| 肝臟方面 |  |  |  |  |  |  |
| ALT | 18 | 5 | <1 | 6 | <1 | 0 |
| AST | 16 | 2 | 0 | 5 | <1 | 0 |
| 非實驗室檢查[c] |  |  |  |  |  |  |
| 掉髮 | 90 | 14 | 4 | 92 | 19 | 3 |
| 神經病變-感覺神經 | 64 | 5 | <1 | 58 | 3 | 0 |
| 噁心 | 50 | 1 | 0 | 31 | 2 | 0 |
| 疲勞 | 40 | 6 | <1 | 28 | 1 | <1 |
| 肌肉疼痛 | 33 | 4 | 0 | 33 | 3 | <1 |
| 嘔吐 | 29 | 2 | 0 | 15 | 2 | 0 |
| 關節痛 | 24 | 3 | 0 | 22 | 2 | <1 |
| 腹瀉 | 20 | 3 | 0 | 13 | 2 | 0 |
| 厭食 | 17 | 0 | 0 | 12 | <1 | 0 |
| 神經病變-運動神經 | 15 | 2 | <1 | 10 | <1 | 0 |
| 口腔炎/咽頭炎 | 13 | 1 | <1 | 8 | <1 | 0 |
| 發燒 | 13 | <1 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| 便秘 | 11 | <1 | 0 | 12 | 0 | 0 |
| 骨骼疼痛 | 11 | 2 | 0 | 10 | <1 | 0 |
| 其他疼痛 | 11 | <1 | 0 | 8 | <1 | 0 |
| 皮膚起疹/脫屑 | 11 | <1 | <1 | 5 | 0 | 0 |

[a] 分級根據常見毒性準則(CTC)第二版。(包含所有等級，且發生率≥10%)

[b] 不管引起之原因

[c] 非實驗室檢驗數據是經評估可能與藥物有關後才予以分級。

下列為發生於任一治療組，發生率 1-10%(所有級數)，與臨床相關的不良反應。括弧內表示第三級與第四級不良反應的發生率(Gemzar 併用 paclitaxel 組與 paclitaxel 組)：發熱性嗜中性白血球減少症(5.0% vs. 1.2%)，感染(0.8% vs. 0.8%)，呼吸困難(1.9% vs. 0)，及抗體性或過敏原性過敏反應 (0 vs. 0.8%)。

65 歲以下及以上的病患，其實驗室與非實驗室檢查的不良反應發生率幾無差異。

**併用它種藥物於卵巢癌** — Gemzar併用carboplatin組與carboplatin組的比較試驗中，併用組的Gemzar有 10.4%調降劑量，carboplatin有 1.8%調降劑量；carboplatin組則有 3.8%調降劑量。併用組的Gemzar有 13.7%的投藥次數因故省略，carboplatin有 0.2%的投藥次數因故省略；carboplatin組則有 0%投藥次數因故省略。二組間因不良反應而終止治療的比例無差異。併用組與單一治療組分別為 10.9%與 9.8%)。

表十四為卵巢癌臨床試驗中發生率≥10%(所有等級) 的不良反應。

表十四 在 Gemzar 併用 carboplatin 或 carboplatin 單一藥物治療
卵巢癌的比較試驗中出現之不良反應[a]
CTC 分級 (發生率 %)

|  | Gemzar 併用 Carboplatin 組 (N=175) |  |  | Carboplatin 組 (N=174) |  |  |
|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 所有等級 | 第三級 | 第四級 | 所有等級 | 第三級 | 第四級 |
| 實驗室檢查[b] |  |  |  |  |  |  |
| 血液方面 |  |  |  |  |  |  |
| 嗜中性白血球過低 | 90 | 42 | 29 | 58 | 11 | 1 |
| 貧血 | 86 | 22 | 6 | 75 | 9 | 2 |
| 白血病 | 86 | 48 | 5 | 70 | 6 | <1 |
| 血小板過低 | 78 | 30 | 5 | 57 | 10 | 1 |
| 紅血球輸注[c] | 38 |  |  | 15 |  |  |
| 血小板輸注[c] | 9 |  |  | 3 |  |  |
| 非實驗室檢查[d] |  |  |  |  |  |  |
| 噁心 | 69 | 6 | 0 | 61 | 3 | 0 |
| 掉髮 | 49 | 0 | 0 | 17 | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 46 | 6 | 0 | 36 | 2 | <1 |
| 便秘 | 42 | 6 | 1 | 37 | 3 | 0 |
| 疲勞 | 40 | 3 | <1 | 32 | 5 | 0 |
| 神經病變-感覺神經 | 29 | 1 | 0 | 27 | 2 | 0 |
| 腹瀉 | 25 | 3 | 0 | 14 | <1 | 0 |
| 口腔炎/咽頭炎 | 22 | <1 | 0 | 13 | 0 | 0 |
| 厭食 | 16 | 1 | 0 | 13 | 0 | 0 |

[a] 分級根據常見毒性準則(CTC)第二版。(包含所有等級，且發生率≥10%)

[b] 不管引起之原因是否與藥物有關

[c] 曾接受輸注的病患百分比。輸注不屬於CTC分級之項目。血液輸注包括紅血球輸注及全血輸注。

除了表十四所列之血液輸注，骨髓抑制亦需使用造血類藥物。併用組需投與造血類藥物的頻率較單一治療組高(顆粒性白血球生長因子：23.6%及 10.1%；紅血球生成素：7.3%及 3.9%)。

下列為發生於任一治療組，無論其發生原因，發生率 1-10%(所有級數)，與臨床相關的不良反應。括弧內表示第三級與第四級不良反應的發生率(Gemzar 併用 carboplatin 組與 carboplatin 組)：AST 或 ALT 上升 (0 vs. 1.2%)，呼吸困難 (3.4% vs. 2.9%)，發熱性嗜中性白血球減少症(1.1% vs. 0)，出血反應 (2.3% vs. 1.1%)，過敏反應 (2.3% vs. 2.9%)，運動神經病變 (1.1% vs. 0.6%) 及皮膚起疹/脫屑 (0.6% vs. 0)。

65 歲以下及以上的病患，其實驗室與非實驗室檢查的不良反應發生率無差異。

**併用它種藥物於膀胱癌 [轉移性泌尿道移形上皮細胞癌(TCC of the urothelium)]** — Gemzar併用cisplatin組與MVAC組的比較試驗，63%Gemzar併用cisplatin組治療的病患無需調整劑量，MVAC組則為 37%。因治療引起不良反應而停藥之比例，Gemzar併用cisplatin組為 8%，MVAC組為 12%。治療相關的死亡比例，Gemzar併用cisplatin組為 1%，MVAC組為 3%。

這二個臨床試驗中，血液毒性為最常發生的實驗室檢查毒性。第 3/4 級嗜中性白血球減少症的發生率，Gemzar 併用 cisplatin 組少於 MVAC 組 (71% vs. 82%)；第 4 級嗜中性白血球減少症的發生率，Gemzar 併用 cisplatin 組明顯少於 MVAC 組 (30% vs. 65%)。第 3/4 級貧血的發生率，Gemzar 併用 cisplatin 組高於 MVAC 組 (27% vs. 18%)。第 3/4 級血小板減少症的發生率，Gemzar 併用 cisplatin 組高於 MVAC 組 (58% vs. 21%)。於任一試驗組，皆沒有第 4 級出血報告，僅少數第 3 級出血報告 (<2%)。以 Gemzar 併用 cisplatin 組治療的 943 個療程中，51 名病患(25%)需輸注紅血球，37 名病患(18%)需輸注血小板。以 MVAC 組治療的 792 個療程中，28 名病患(14%)需輸注紅血球，17 名病患(8%)需輸注血小板。

在一個第二期非隨機選取，治療轉移性泌尿道移形上皮細胞癌(TCC of the urothelium)的臨床試驗中，當以 100 mg/m$^2$ 劑量 cisplatin與Gemzar併用時，臨床上發生顯著血液毒性。(參見臨床研究欄)。

表十五為 405 名第四期轉移性泌尿道移形上皮細胞癌(TCC of the urothelium)病患以 Gemzar 併用 cisplatin 組或 MVAC 組隨機治療的試驗數據，其不良反應之 WHO 分級與表十相同，也包括 NCI 常見毒性準則(Common Toxicity Criteria)分級的 Neuro Hearing 不良反應。

表十五
以 Gemzar 併用 cisplatin 組或 MVAC 組治療轉移性泌尿道移形上皮細胞癌(TCC of the urothelium)
之比較臨床試驗不良反應依 WHO 分級

WHO 分級(發生率%)

|  | Gemzar併用cisplatin組[a] |  |  | MVAC組[b] |  |  |
|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 所有等級 | 第 3 級 | 第 4 級 | 所有等級 | 第 3 級 | 第 4 級 |
| 實驗室檢查[c] |  |  |  |  |  |  |
| 血液方面 |  |  |  |  |  |  |
| 貧血 | 94 | 24 | 4 | 86 | 16 | 2 |
| 紅血球輸注[d] | 25 |  |  | 14 |  |  |
| 白血球減少症 | 92 | 44 | 7 | 93 | 46 | 18 |
| 嗜中性白血球過低 | 91 | 41 | 30 | 89 | 17 | 65 |
| 血小板減少症 | 86 | 29 | 29 | 46 | 8 | 13 |
| 血小板輸注[d] | 18 |  |  | 8 |  |  |
| 肝臟方面 |  |  |  |  |  |  |
| ALT | 29 | 1 | 0 | 28 | 2 | 0 |
| AST | 30 | 1 | 0 | 28 | 2 | 0 |
| Alkaline Phosphatase | 17 | 2 | 1 | 19 | 1 | 0 |
| 膽紅素 | 5 | 0 | 0 | 8 | 1 | 0 |
| 腎臟方面 |  |  |  |  |  |  |
| 蛋白尿 | 9 | 0 | 0 | 14 | 1 | 0 |
| 血尿 | 18 | 5 | 0 | 21 | 2 | 0 |
| BUN | 36 | 1 | 0 | 37 | 0 | 0 |
| Creatinine | 24 | 0 | 0 | 23 | 1 | 0 |
| 非實驗室檢查[e] |  |  |  |  |  |  |
| 噁心嘔吐 | 78 | 22 | 0 | 86 | 19 | 2 |
| 發燒 | 21 | 0 | 0 | 30 | 3 | 0 |
| 皮膚起疹 | 23 | 0 | 0 | 16 | 0 | 1 |
| 呼吸困難 | 28 | 3 | 1 | 21 | 3 | 3 |
| 便祕 | 38 | 2 | 0 | 39 | 3 | 1 |
| 腹瀉 | 24 | 3 | 0 | 34 | 8 | 1 |
| 出血 | 23 | 2 | 0 | 15 | 2 | 0 |
| 感染 | 24 | 2 | 1 | 47 | 10 | 5 |
| 脫髮 | 61 | 11 | 0 | 89 | 54 | 1 |
| 口炎 | 20 | 1 | 0 | 66 | 18 | 4 |
| 嗜睡 | 17 | 1 | 0 | 30 | 3 | 1 |
| 感覺異常 | 26 | 1 | 0 | 25 | 1 | 0 |
| Neuro Hearing[f] | 19 | 2 | 0 | 14 | 2 | 1 |

分級按照世界衛生組織(WHO)之規定

[a] N=191-200；所有以Gemzar併用cisplatin組治療病患之實驗室或非實驗室檢查數據；以 28 天為一週期，每週期的第 1、8、15 天給予Gemzar1000 mg/m$^2$，每週期的第 2 天給予cisplatin 70 mg/m$^2$。

[b] N=186-194；所有以MVAC組治療病患之實驗室或非實驗室檢查數據；以 28 天為一週期，每週期的第 1、15、22 天給予methotrexate 30 mg/m$^2$，每週期的第 2、15、22 天給予vinblastin 3 mg/m$^2$，每週期的第 2 天給予doxorubicin 30 mg/m$^2$及cisplatin 70 mg/m$^2$。

[c] 不論引起的原因

[d] 需要輸注病患的百分比

[e] 非實驗室檢驗數據是經評估可能與藥物有關後才予以分級。

[f] 依NCI常見毒性準則(Common Toxicity Criteria)分級

**上市後經驗：**下列不良反應經確認發生於Gemzar核准上市後。這些不良反應發生於Gemzar單獨使用後或Gemzar併用它種藥物使用後。列舉以下不良反應乃根據：不良反應之嚴重性、報導頻率、或可能與Gemzar有關。

心血管方面 — 充血性心臟衰竭與心肌梗塞極少發生。心律不整，即本質上為顯著的上心室心律不整，亦極少發生。

血管疾病 —具臨床徵狀之週邊血管炎及血管壞疽極少發生。

皮膚 — 在沒有藥品滲出的情況下，蜂窩組織炎與非嚴重性注射部位不良反應極少發生。嚴重皮膚反應，包括脫皮及水泡型斑疹，極少發生。

肝臟 — 有少數肝功能指數上升的報告，包括 AST(aspartate aminotransferase)、ALT(ananine aminotransferase)、GGT(gamma-glutamyl transferase)、alkaline phosphatase 及膽紅素濃度。嚴重肝毒性包括肝衰竭與死亡極少發生於單獨使用 Gemzar 或併用它種具潛在肝毒性藥物之病患。

肺臟 — 曾投與一次或多次 Gemzar 治療之各種惡性腫瘤病患，極少發生肺實質性毒性包括間質性肺炎、肺纖維化、肺水腫及成人呼吸窘迫症候群(adult respiratory distress syndrome; ARDS)。有些病患於最後一次投與 Gemzar 後二星期發生肺臟症狀。已停止治療，卻仍因呼吸衰竭與死亡的案例極少。

腎臟 — 投與一次或多次 Gemzar 後，曾有尿毒性症候群 (HUS) 和/或腎衰竭的報告。已停止治療，卻仍因腎衰竭導致死亡或需要透析的案例極少。大部分腎衰竭案例致死的原因為 HUS。

傷害、中毒及程序性併發症— 曾有放射線回憶反應的案例報告。(參見注意事項欄之放射線治療)

## 用藥過量

目前尚無Gemzar過量使用時之解毒劑。在一個數名病患的Phase I試驗，每 2 週給予 30 分鐘靜脈輸注高達 5700mg/ m$^2$的單一劑量時，主要的毒性有：骨髓抑制、感覺異常及嚴重皮膚起疹。當病患有疑似用藥過量的情況時，應監測其血球數目，必要時應給予支持性治療。

## 劑量與給藥方式

Gemzar 僅供靜脈輸注。

成人

使用單一藥物:

胰臟癌- Gemzar的用法為：1000 mg/ m$^2$的劑量以 30 分鐘靜脈輸注，每週一次連續給至最多 7 週(或直到毒性大至需要減量或暫停用藥)，接著休息一週。後續給藥週期應為連續 3 週，每週給藥一次，第 4 週休息。

劑量調整-劑量之調整應依據病患產生之血液毒性的嚴重程度(參見警語)。女性與老年人之清除率較低，且女性較無法繼續後續之給藥週期(參見臨床藥理學之人體藥物動力學與注意事項)。

使用 Gemzar 之病患，每次給藥前應測量 CBC，包括白血球分類與血小板數目。若發現骨髓有受抑制之現象，應依據表十六調整劑量或暫停給藥。

表十六調降劑量之準則

| 顆粒性白血球之絕對值 (x$10^6$/升) |  | 血小板數目(x$10^6$/升) | 全劑量之百分比(%) |
|---|---|---|---|
| ≧1000 | 且 | ≧100,000 | 100 |
| 500-999 | 或 | 50,000-99,999 | 75 |
| <500 | 或 | <50,000 | 暫停給藥 |

腎功能與肝功能，包括轉胺酶與血清肌酸酐，應在開始治療前檢測，之後並應定期檢測。有顯著腎臟或肝臟功能不全之病患，使用 Gemzar 時應非常小心，因為尚無足夠臨床試驗資料可對這些病患提供清楚的建議劑量。

完成整個治療週期的病患，若顆粒性白血球絕對值(AGC)超過 1500x$10^6$/升，且血小板數目之最低點超過 100,000x$10^6$/升，以及非血液性毒性不超過WHO分級第 1 級，則後續治療週期可將劑量調高 25%。如果病患仍可耐受此增加劑量之週期，亦即顆粒性白血球絕對值(AGC)超過 1500x$10^6$/升，且血小板數目之最低點超過 100,000x$10^6$/升，以及非血液性毒性不超過WHO分級第 1 級，則下一治療週期可再調高劑量 20%。

併用它種藥物：

非小細胞肺癌-

兩種給藥方式已被研究過，但哪一方式最為適當尚未決定(參見臨床試驗)。以 4 週為一週期的治療方式，每 28 天的第 1、8、15 天給予Gemzar 1000mg/ m$^2$，靜脈輸注 30 分鐘；第 1 天輸注完Gemzar後再靜脈給予cisplatin 100 mg/ m$^2$。以 3 週為一週期的治療方式，每 21 天的第 1、8 天給予Gemzar 1250mg/ m$^2$，靜脈輸注 30 分鐘；第 1 天輸注完Gemzar後再靜脈給予cisplatin 100 mg/ m$^2$。cisplatin的使用方法與水份補充，請參見其藥品仿單。

劑量調整- Gemzar與cisplatin均可能需依據血液毒性做劑量調整。Gemzar的劑量調整是依據給藥當天的顆粒性白血球與血小板數目。每次使用Gemzar之前，應測量全套血球數目(CBC)，包括白血球分類與血小板數目。若出現骨髓受抑制之現象，可依據表十六調整劑量或暫停給藥。cisplatin的劑量調整方式請參照製造藥廠之藥品仿單。

一般而言，發生嚴重(第 3 或 4 級)的非血液毒性時，除了掉髮與噁心嘔吐之外，Gemzar 併用 cisplatin 的治療應依據醫師之判斷，決定暫停給藥，或降低 50%的劑量。與 cisplatin 併用時，應小心監測病患之血清中 creatinine、鉀、鈣、鎂的濃度(第 3/4 級的血清 creatinine 毒性，併用時的發生率為 5%，cisplatin 單一藥物治療時為 2%)。

乳癌 —

以 21 天為一週期，於第 1、8 天靜脈輸注Gemzar (1250 mg/m$^2$) 30 分鐘。第一天輸注Gemzar前，應先輸注Paclitaxel (175 mg/m$^2$) 3 小時。每次投藥前，應測量病患之全血球數(CBC)，包括不同血球的數目。每一療程開始前，需確定病患之顆粒性白血球絕對值(AGC)≥1500 x $10^6$/L，且血小板數≥100,000 x $10^6$/L。

劑量調整 —病患可能因血液毒性而需調整Gemzar劑量。Gemzar的劑量調整是依據給藥當天(第 8 天)的顆粒性白血球與血小板數目。若發生骨髓抑制，應依據表十七之基準調整Gemzar劑量。

表十七 第 8 天調降 Gemzar 劑量之基準
適用 Gemzar 併用 Paclitaxel 組

| 顆粒性白血球之絕對值 (x $10^6$/L) |  | 血小板數 (x $10^6$/L) | 全劑量之百分比 |
|---|---|---|---|
| ≥1200 | 且 | ≥75,000 | 100 |
| 1000-1199 | 或 | 50,000-75,000 | 75 |
| 700-999 | 且 | ≥50,000 | 50 |
| <700 | 或 | <50,000 | 暫停給藥 |

一般而言，若發生嚴重(第三、四級)非血液毒性，掉髮及噁心/嘔吐除外，應依據處方醫師之診斷決定停用或降低 50% 劑量。paclitaxel 劑量之調整，請參閱其藥品仿單。

卵巢癌—

以 21 天為一週期，於第 1、8 天靜脈輸注Gemzar (1000 mg/m$^2$) 30 分鐘。第一天輸注Gemzar後，再靜脈輸注Carboplatin AUC 4。每次投藥前，應測量病患之全血球數(CBC)，包括不同血球的數目。每一療程開始前，需確定病患之顆粒性白血球絕對值(AGC)≥1500 x $10^6$/L，且血小板數≥100,000 x $10^6$/L。

劑量調整 —於療程中，因血液毒性而需調整Gemzar劑量是依據給藥當天(第 8 天)的顆粒性白血球與血小板數目。若發生骨髓抑制，應依據表十八之基準調整Gemzar劑量。

表十八 第 8 天調降 Gemzar 劑量之基準
適用於 Gemzar 併用 Carboplatin

| 顆粒性白血球之絕對值 (x $10^6$/L) |  | 血小板數 (x $10^6$/L) | 全劑量之百分比 |
|---|---|---|---|
| ≥1500 | 且 | ≥100,000 | 100 |
| 1000-1499 | 且/或 | 75,000-99,999 | 50 |
| <1000 | 且 /或 | <75,000 | 暫停給藥 |

一般而言，若發生嚴重(第三、四級)非血液毒性，噁心/嘔吐除外，應依據處方醫師之診斷決定暫停給藥或降低 50% 劑量。carboplatin 劑量之調整，請參閱其藥品仿單。

於繼續治療的療程，Gemzar併用Carboplatin的劑量調整乃依據觀察到的毒性反應。若發生下列血液毒性，Gemzar 的劑量應調降為 800 mg/m$^2$，於第 1、8 天輸注：

- 顆粒性白血球之絕對值<500 x $10^6$/L 超過 5 天
- 顆粒性白血球之絕對值<100 x $10^6$/L 超過 3 天
- 發熱性嗜中性白血球減少症
- 血小板數<25,000 x $10^6$/L
- 因毒性導致療程延遲超過一週

於繼續治療的療程，若起始劑量已調降，但上述毒性反應仍復發，Gemzar的劑量應調為 800 mg/m$^2$，僅於第 1 天輸注。

膀胱癌 [轉移性泌尿道移形上皮細胞癌(TCC of the urothelium)]—

以 28 天為一週期，每週期的第 1、8、15 天給予Gemzar1000 mg/m$^2$，靜脈輸注 30 分鐘，每週期的第 1 天給予cisplatin 70 mg/m$^2$。定義此四週週期為一致療療程。cisplatin的使用方法與水份補充，請參見其藥品仿單。

劑量調整—參見非小細胞肺癌之劑量調整。

Gemzar 亦可在門診施打。

使用/處理說明- Gemzar的建議稀釋液為不含防腐劑之 0.9%生理食鹽水注射液。基於溶解度的考量，Gemzar配製(reconstitution)時的最高濃度為 40mg/ml，若高於此濃度，可能無法完全溶解，故應避免。配製的方式為：將 5ml(25ml)的 0.9%生理食鹽水注射液加入 200mg(1gm)裝小瓶中，搖晃使溶解，溶解後gemcitabine的濃度為 38mg/ml，其中包含凍晶粉末的體積(200mg裝小瓶中有 0.26ml，1gm裝小瓶中有 1.3ml)，配製後之總體積為 5.26ml(26.3ml)，完全抽出小瓶內之稀釋液時，裡面含分別為 200mg及 1gm的gemcitabine。給藥時可使用此配製好之溶液或再進一步用 0.9%生理食鹽水注射液稀釋，最低濃度可低至 0.1mg/ml。

配製後之 Gemzar 為澄清、無色至淡麥桿色的溶液。以 0.9%生理食鹽水注射液配製後之溶液酸鹼值為 2.7-3.3。給藥前，應以眼睛檢視溶液中是否有異物或是變色現象，若有異物或是變色現象，不可施打此溶液。

依上述指示配製之 Gemzar 溶液在 30℃ 以下可維持穩定 24 小時。丟棄未用完之剩餘藥液。配製後之 Gemzar 溶液不可冷藏，因為可能會形成結晶。

Gemzar 與其他藥物的相容性尚未被研究過；與點滴瓶或聚氯乙烯(PVC)材質之輸液袋及輸液套無不相容之情況發生。

儲存於 30℃ 以下，未開封之 Gemzar 藥瓶可保存至包裝上所標示之保存期限。

在處理及配製 Gemzar 溶液時，應非常謹慎，建議戴手套處理。若此溶液接觸到皮膚或黏膜，立即用肥皂與清水徹底清洗皮膚，或是以大量清水沖洗黏膜。雖然在動物實驗中未觀察到急性的皮膚刺激性毒性，3 隻實驗兔中有 2 隻因經皮吸收而出現與藥物相關之全身毒性(死亡、活動力低、鼻有滲出液、呼吸短促)。

應考慮遵照抗癌藥物的適當處理與棄置程序。

## 包裝

200 公絲和 1 公克的小瓶裝。200mg 白色、凍晶粉末，置於 10ml、無菌、單次使用之小瓶中。1g 白色、凍晶粉末，置於 50ml、無菌、單次使用之小瓶中。

## 儲存溫度

Gemcitabine Hydrochloride 小瓶之建議儲存溫度為 30℃ 以下。

## 參考資料

1. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999. http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html
3. NIH [2002]. 1999 recommendations for the safe handling of cytotoxic drugs. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, NIH Publication No. 92-2621.
4. American Society of Health-System Pharmacists. (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs.
5. Polovich, M., White, J. M., & Kelleher, L. O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd. ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

**本藥限由醫師使用**
**衛署藥輸字第 023298 號**

Approved in May 2008

製造廠
LILLY France S.A.S
Rue du Colonel Lilly F-67640 Fegersheim, France
藥商
台灣禮來股份有限公司
台北市復興北路 365 號 11 樓