

gemcitabine hydrochloride (JAN)
ゲムシタピン塩酸塩
 代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

422

基本添付文書 ジェムザール注射用2019年6月改訂

【製品】規制等：(製) (処方) (保険通知)

- ゲムシタピン 点滴静注液200mg/5mL・1g/25mL (サンド)
- ゲムシタピン 点滴静注液200mg/5mL・1g/25mL 点滴静注用200mg・1g (日本化薬)
- ゲムシタピン 点滴静注液200mg/5.3mL・1g/26.3mL 点滴静注用200mg・1g (ファイザー)
- ゲムシタピン 点滴静注用200mg・1g (沢井 大鵬薬品 高田一ヤクルト 武田テバ薬品一武田テバファーマ、武田薬品 日医工ファーマー日医工)
- ジェムザール Gemzar 注射用200mg・1g (日本イーライリリー)

【組成】ゲムシタピンとして

[注射液]：1バイアル中200mg, 1g。(サンド製造販売品)pH：約2.0～2.8 浸透圧比：約1

[注射用]：1バイアル中200mg, 1g。(ジェムザール)pH*：(16・40mg/mL生理食塩液)約3 浸透圧比*：(16mg/mL生理食塩液)約2, (40mg/mL生理食塩液)約3。*：16mg/mL生理食塩液は平均的な体表面積から換算した投与量を100mLに希釈した時の濃度(1,600mg/100mL生理食塩液)。40mg/mL生理食塩液は用法・用量における溶解時最高濃度(200mg/5mL生理食塩液又は1g/25mL生理食塩液)

ゲムシタピン塩酸塩228mgはゲムシタピン200mgに相当

【効能・効果】非小細胞肺癌，肺癌，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

効能関連注意 ①胆道癌の場合：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 ②尿路上皮癌の場合：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 ③手術不能又は再発乳癌の場合 ④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 ⑤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 ⑥がん化学療法後に増悪した卵巣癌の場合：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、開始する

【用法・用量】ゲムシタピンとして ①肺癌，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：1回1,000mg/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。これを1コースとして投与を繰り返す。患者の状態により適宜減量 ②非小細胞肺癌：1回1,000mg/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。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，1回1,250mg/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。患者の状態により適宜減量 ③手術不能又は再発乳癌：1回1,250mg/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。これを1コースとして投与を繰り返す。患者の状態により適宜減量 **用法関連注意**：尿路上皮癌及び手術不能又は再発乳癌に使用する場合には，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

警告 ①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，本剤が適切と判断される症例についてのみ実施する。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 ②週1回投与を30分間点滴静注により行う[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分以上かけて行うと，副作用が増強した例が報告されている] ③禁忌，慎重投与の項を参照して適応患者の選択に十分注意する ④高度な骨髄抑制のある患者には投与しない[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] 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[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] 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[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(相互作用の項参照)] 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

禁忌 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] 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] ③胸部への放射線療法を施行している患者[外国の臨床試験で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(相互作用の項参照)] 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] ⑤本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 ⑥妊婦又は妊娠している可能性のある女性[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]

【慎重投与】 ①骨髄抑制のある患者(重要な基本的注意の項参照) ②間質性肺炎又は肺線維症の既往歴又は合併症がある患者[間質性肺炎等の重篤な肺毒性を起こすことがある] ③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] ④腎障害のある患者[腎機能が低下しているので，副作用が現れやすくなることがある] ⑤高齢者(高齢者への投与の項参照) ⑥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] **【重要な基本的注意】** 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中止し，他の適切な治療法に切り替える 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線検査を行い，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行う ③骨髄抑制：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2,000/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。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。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週間後に現れ，最低値発現日から約1週間間で回復する ④間質性肺炎等の肺毒性：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。また，必要に応じて胸部CT検査，動脈血酸素分圧(PaO₂)，肺泡動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)，肺拡散能力(DLco)などの検査を行い，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行う。間質性肺炎等の肺毒性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 ⑤感染症の発現又は増悪に十分注意する ⑥過敏症状が現れた場合には，直ちに中止し，適切な処置を行う ⑦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 ⑧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)が報告されているので，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 ⑨卵巣癌，悪性リンパ腫に使用する際には，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

【相互作用】 ①併用禁忌

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序 |
|---------|--|--|
| 胸部放射線照射 | 外国の臨床試験で本剤(1,000mg/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 | 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 |

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。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

②併用注意

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序 |
|--|--|--|
| 腹部放射線照射 | 腹部放射線療法(体外照射)と同時に併用する場合、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 |

【副作用】①国内で実施された本剤の臨床試験において発現した副作用を記載した ④承認時 ⑦単独投与の臨床試験における全投与例は506例であり、そのうち安全性評価対象は481例であった。これらにおいて、本剤との因果関係が完全に否定できない死亡例が、全投与例506例中9例(1.8%)に認められた。9例の死因の内訳は、腫瘍死3例、間質性肺炎2例、感染性肺炎1例、敗血症2例及び急性呼吸不全1例であった ⑧転移・再発乳癌を対象とした本剤とパクリタキセルとの併用投与の臨床試験における全投与例は62例であり、そのうち安全性評価対象は62例であった。本剤及びパクリタキセルの因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。安全性評価対象62例において認められた臨床検査値異常変動を含む副作用のうち、主なものは骨髄抑制[特に、白血球減少(91.9%)、好中球減少(93.5%)、リンパ球減少(51.6%)、赤血球減少(64.5%)、ヘモグロビン減少(77.4%)及び血小板減少(69.4%)]、AST(GOT)上昇(77.4%)、ALT(GPT)上昇(64.5%)、倦怠感(62.9%)、脱毛(61.3%)、悪心(48.4%)、食欲不振(46.8%)、血管障害(43.5%)、関節痛(38.7%)、感覚鈍麻(35.5%)、味覚異常(33.9%)、筋痛(32.3%)であった ⑨再審査終了時 ⑦非小細胞肺癌を対象とした使用成績調査(安全性評価対象例2,110例)及び製造販売後臨床試験(安全性評価対象例238例)において、それぞれ副作用発現症例は1,581例(74.9%)、238例(100%)であり、副作用発現件数は4,974件、4,249件であった ⑩膀胱癌を対象とした使用成績調査(安全性評価対象例855例)及び製造販売後臨床試験(安全性評価対象例34例)において、それぞれ副作用発現症例は444例(51.9%)、34例(100%)であり、副作用発現件数は984件、432件であった

②重大な副作用：発現頻度については、国内の単独投与の臨床試験において認められたものを記載した ④骨髄抑制：白血球減少(72.6%)、ただし、2,000/μL未満の減少は17.5%)、好中球減少(69.2%)、ただし、1,000/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%)]等が現れることがあるので、血液学的検査を頻回に行い、異常が認められた場合には、減量、休業等適切な処置を行う。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 ⑤間質性肺炎(1.0%)：間質性肺炎が現れることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、中止し、適切な処置を行う。なお、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 ⑥アナフィラキシー(0.2%)：呼吸困難、血圧低下、発疹等の症状が現れることがあるので、観察を十分にを行い、このような症状が現れた場合には、中止し、適切な処置を行う ⑦心筋梗塞(0.2%)：心筋梗塞がみられることがある ⑧うっ血性心不全：うっ血性心不全が現れることがある ⑨肺水腫：肺水腫が現れることがある ⑩気管支痙攣：気管支痙攣が現れることがある ⑪成人呼吸促進症候群(ARDS)：成人呼吸促進症候群(ARDS)が現れることがある ⑫腎不全：腎不全が現れることがある ⑬溶血性尿毒症症候群(0.2%)：溶血性尿毒症症候群が現れることがあるので、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性溶血性貧血の兆候が認められた場合には、中止する。腎不全は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 ⑭皮膚障害(頻度不明)：重篤な皮膚障害(紅斑、水疱、落屑等)が現れることがある ⑮肝機能障害、黄疸(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等の重篤な肝機能障害、黄疸が現れることがある ⑯白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)：白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)が現れることがあるので、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中止し、適切な処置を行う

⑰その他の副作用：次のような副作用が認められた場合には、臨床所見等の重篤度に応じ、減量、中止等の適切な処置を行う。国内の単独投与の臨床試験において認められたその他の副作用をその発現頻度に基づき記載した

| 副作用分類 | 10%以上 又は頻度不明 | 1~10%未満 | 1%未満 |
|-------|---|--|---|
| 循環器 | | 頻脈、血圧上昇 | 血圧低下、狭心症、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 ^{※2} 、低酸素血、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 | 歯肉炎 |
| 肝臓 | AST(GOT)上昇、ALT(GPT)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 ^{※3} | 嗜眠、しびれ |
| 皮膚 | 発疹 | 脱毛 ^{※3} 、痒痒感 | 尋麻疹 |
| 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 ^{※3} | 末梢性壊疽 |
| その他 | 疲労感、発熱、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) ^{※1} 、放射線照射リコール反応 ^{※1} 、血小板増加 | 体重減少、尿糖陽性、好酸球增多、関節痛 ^{※3} 、悪寒、味覚異常 ^{※3} 、鼻出血、倦怠感 ^{※3} 、浮腫、CRP上昇、体重増加、疼痛 ^{※3} 、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 |

※1：頻度不明。 ※2：膀胱癌の臨床試験11例における発現頻度である。 ※3：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

④尿路上皮癌におけるシスプラチンとの併用時の安全性情報：外国で実施された本剤とシスプラチンとの併用投与による、尿路上皮癌の化学療法初回治療例に対する第Ⅲ相試験において203例が割り付けられ、これらの症例に認められた有害事象は次のとおりであった(WHO毒性基準により判定し、いずれかの投与群において2%を超えた事象のみ記載)

| | 項目 | グレード3(%) | グレード4(%) |
|-------|--------------------------------|----------|----------|
| 血液毒性 | 貧血 | 23.5 | 3.5 |
| | 血小板減少 | 28.5 | 28.5 |
| | 好中球減少 | 41.2 | 29.9 |
| 非血液毒性 | 粘膜炎 | 1.0 | 0 |
| | 悪心/嘔吐 | 22.0 | 0 |
| | 脱毛 | 10.5 | 0 |
| | 感染 | 2.0 | 0.5 |
| | 下痢 | 3.0 | 0 |
| | 肺毒性 | 2.5 | 0.5 |
| | 血尿 | 4.5 | 0 |
| | 便秘 | 1.5 | 0 |
| | 出血 | 2.0 | 0 |
| | 意識状態異常(State of consciousness) | 0.5 | 0 |

【高齢者への投与】高齢者では腎機能、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ので、骨髄抑制等の副作用の発現に注意し、慎重に投与する【妊婦・産婦・授乳婦等への投与】①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。妊娠可能な女性には、投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導する[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パートナーが妊娠する可能性のある女性には、投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導する(その他の注意の項参照) ③授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させる[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている] 【小児等への投与】小児等に対する安全性は確立されていない[使用経験がない] 【適用上の注意】①[注射用]200mgバイアルは5mL以上、1gバイアルは25mL以上の生理食塩水に溶解して用いること ②30分間で点滴静注し、皮下注、筋注はしない ③[注射用]溶解後は速やかに投与する。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。溶解した残液は使用しない ④[注射液(サンド・日本化薬製造販売品)]冷蔵庫から取り出し室温になってから使用する ⑤[注射液]冷蔵庫から取り出した後(ファイザー製造販売品は、輸液に希釈後)は24時間以内に使用する。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄する ⑥皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石鹸でよく洗浄し、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【その他の注意】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 【保存等】室温保存

【薬物動態】①血漿中濃度 ②コンパートメントモデル薬物動態解析: 膀胱癌患者11例に1回1,000mg/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)法で未変化体(ゲムシタピン)の血漿中濃度を測定。算出された未変化体の薬物動態パラメータは、血漿クリアランス(CL) 85.6±17.8L/hr/m²、中心コンパートメントの分布容積(V₁) 8.80±7.49L/m²、末梢コンパートメントの分布容積(V₂) 6.95±2.26L/m²、コンパートメント間分布クリアランス(Q) 22.3±11.1L/hr/m²、α相の消失半減期(t_{1/2}α) 3.1±2.0分、β相の消失半減期(t_{1/2}β) 18.9±4.0分、最高血漿中濃度(C_{max}) 21,865±4,165ng/mL、血漿中濃度時間下面積(AUC_{0-∞}) 12,100±2,227ng·hr/mL ③Population Pharmacokinetics解析: 非小細胞肺癌患者45例に1回800~1,250mg/m²(非小細胞肺癌における承認1回用量は1,000mg/m²)を、30分間かけて点滴静注し、未変化体及びそのウラルシ体代謝物(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法で測定し、本剤の薬物動態に対する症例背景(性・年齢など)の影響をNONMEM法を用いたpopulation pharmacokinetics解析で検討。その結果得られた未変化体の薬物動態パラメータ[母集団平均値の推定値() : 個体間変動, [] : 範囲]は、血漿クリアランス(CL) 187L/hr (35.5%), 中心コンパートメントの分布容積(V₁) 17.1L (69.4%), 末梢コンパートメントの分布容積(V₂) 26.8L、コンパートメント間分布クリアランス(Q) は男性97.5L/hr、女性33.2L/hr、消失半減期(t_{1/2})は男性19.7分[15~27分]、女性40.9分[36~44分]、定常状態における分布容積(V_{ss}) 46.1L[36.2~85.3L]。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。1,000mg/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、5,347.6ng·hr/mL・m²と算出 ④外国臨床試験でのPopulation Pharmacokinetics解析: 国内での成績とはほぼ同様であったが、外国の試験では血漿クリアランスが年齢によって影響を受けることが示唆され、高齢者では血漿クリアランスが減少する傾向。しかしながら、血漿クリアランスは比較的高値のため、投与量を減じる必要はないものと考えられた ⑤乳癌患者におけるパクリタキセルとの併用: 外国臨床試験での転移性乳癌患者に本剤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日目に本剤1,250mg/m²及びパクリタキセル175mg/m²を投与し、8日目に本剤1,250mg/m²を投与)。本剤とパクリタキセルを併用投与した1日目及び本剤を単独投与した8日目の未変化体の薬物動態パラメータは次表のとおり

| 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}) [※] | 33,500±18,700 (ng/mL) | 30,300±10,200 (ng/mL) |
| 血漿中濃度時間下面積 (AUC _{0-∞}) [※] | 19,100±9,300 (ng·hr/mL) | 16,900±4,670 (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) |
|--------------------------|------------------|-----------------|

*: 投与量を1,250mg/m²に基準化した値
 ②尿中排泄: 進行性癌患者5例に¹⁴C-標識体1,000mg/m²を点滴静注後に、7日間採取した尿・糞中から92~98%が回収。そのうち99%以上が尿に回収されたので、未変化体の主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ルシ体代謝物の放射活性の和に等しいことから、ヒトの主代謝物はウラルシ体と考えられた。尿中未変化体量は投与量の10%未満 ③ヒト血漿中蛋白結合率(*in vitro*): 約10% 【臨床成績】①非小細胞肺癌 ②腫瘍縮小効果: 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B)の結果は次表のとおり。以前に化学療法を受けたことのある非小細胞肺癌例での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例の検討では、奏効例は認められなかった

| 試験(適格例数) | 奏効率(奏効例数) | 効果が認められる*までの期間(中央値[範囲]) |
|-----------|-----------|-------------------------|
| A(73) | 26.0%(19) | 33(4~82)日 |
| B(67) | 20.9%(14) | 34.5(20~76)日 |
| [合計(140)] | 23.6%(33) | 34(4~82)日 |

*: この場合、「投与開始後50%以上の腫瘍縮小に到達」の意味
 ③骨髄抑制発現及び回復の期間: 国内の臨床試験での肺癌204例のデータで、それぞれの副作用を認めた症例での1コース目の数値(中央値[範囲])を示す。これらの副作用で最低値に至るまでの日数は14~20日(中央値)で、回復までの期間はいずれも7日(中央値)。4コース目まで同様の解析を行ったが、いずれの副作用もコースを経るに従い増悪する傾向を認めなかった

| 項目 | 発現率 | 投与前値 [μL] ^{※1} | 最低値 [μL] ^{※1} | 最低値までの期間[日] | 最低値からの回復期間 ^{※2} [日] |
|----------|--------------|-------------------------|------------------------|-------------|------------------------------|
| 白血球減少 | 64.2% [131例] | 6,700 (4,200~23,800) | 2,800 (700~3,900) | 17(3~31) | 7(1~42) |
| 好中球減少 | 62.7% [128例] | 4,060 (1,872~21,182) | 1,202.2(49~1,989) | 19(3~31) | 7(1~24) |
| 血小板減少 | 20.6% [42例] | 22.7万 (10.0万~51.8万) | 7万 (1.2万~9.9万) | 14(7~50) | 7(2~13) |
| ヘモグロビン減少 | 61.8% [126例] | 11.7(9.0~15.0) | 9.55(6.3~10.9) | 20(5~48) | 7(1~65) |

*1: ヘモグロビン減少での単位は(g/dL)。*2: 回復は各副作用において、日本癌治療学会の「副作用様式」グレード0又は投与前値のいずれか低い値に回復したとき

③膀胱(承認用法・用量は、ゲムシタピンとして1回1,000mg/m²週1回投与を3週連続し、4週目は休薬。これを1コースとして繰り返す) ④症状緩和効果(Clinical Benefit Response)及び生存期間: 本邦における単独投与による膀胱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)で、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)。外国における単独投与による膀胱のフルオロウラルシ無効例に対する第Ⅱ相試験及び化学療法初回治療例に対する第Ⅲ相試験(いずれも第1コースのみ週1回最長7週連続投与)の結果は次表のとおり

| 試験 | 症状緩和効果における有効率 [※] | 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 | 27.0% (17/63) | 3.85ヵ月 | 31% | 15% | 4% |
| 第Ⅲ相試験 | 23.8% (15/63) | 5.7ヵ月 | 46% | 24% | 18% |

*: 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

⑤外来への移行: 本邦での第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)で、第1コースの投与で忍容性に問題の認められない患者では、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できた ⑥胆道癌(腫瘍縮小効果(固形がん化学療法直接効果判定基準に従って判定)及び生存期間): 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(適格例40例)の結果は次のとおり ⑦

4 ケムシ

奏効率：17.5% (7/40) [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)] ⑤ 生存期間 (中央値)：7.6ヵ月 ⑥ 1年生存率：25.0% ⑦ 尿路上皮癌 (腫瘍縮小効果及び生存期間 (外国))：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 (Stage IV) に対して、本剤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、本剤1,000mg/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、ドキシソルピシン塩酸塩及びシスプラチン併用療法)と比較した第Ⅲ相試験で、GC群203例、M-VAC群202例が割り付けられ、得られた結果は次のとおり

| | GC群 | M-VAC群 | HR(95%CI) | p値 |
|--------------|-------------------|-------------------|---------------------|--------------------|
| 生存期間の中央値 | 12.8ヵ月 | 14.8ヵ月 | 1.08 (0.84-1.40) | 0.55 ^{*1} |
| 腫瘍増大までの期間中央値 | 7.4ヵ月 | 7.6ヵ月 | 1.02 (0.82-1.28) | 0.84 ^{*1} |
| 奏効率(例数) | 49.4% (81/164) | 45.7% (69/151) | - | 0.51 ^{*2} |

*1：log-rank検定。*2：カイ2乗検定

⑧ 手術不能又は再発乳癌 (腫瘍縮小効果及び生存期間 (外国))：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^{*}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1,250mg/m²及びパクリタキセル175mg/m²を投与し、8日目に本剤1,250mg/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相試験結果は次のとおり (*：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 |
|------------|----------------------|----------------------|--|----------------------|
| 生存期間の中央値 | 18.6ヵ月 ^{*1} | 15.8ヵ月 ^{*1} | 0.817 (0.667-1.000) | 0.0489 ^{*2} |
| 無増悪生存期間中央値 | 5.3ヵ月 ^{*1} | 3.4ヵ月 ^{*1} | 0.74 (0.62-0.88) | 0.0008 ^{*2} |
| 奏効率(例数) | 41.4% (110/266) | 26.2% (69/263) | 奏効率の差 ^{*3} ： 15.1% (95%CI： 7.1-23.2) | |

*1：中央値。*2：log-rank検定。*3：奏効率の差：GT群-T群

【薬効薬理】① 抗腫瘍効果：ゲムシタピン (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、その作用は濃度及び時間依存的。異種移植ヒト固形腫瘍モデルを用いた試験においても、非小細胞肺癌細胞 (CALU-6)、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抗腫瘍効果を示した。すなわち、3~4日に1回の投与で非致死量で優れた抗腫瘍効果がみられるのに対し、1日1回の投与で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では、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。また、ヒト膵癌細胞 (MIA PaCa-2及びPANC-1)、ヒト胆道癌細胞 (TGBC2TKB及びHuCC1) 及びヒト尿路上皮癌細胞 (639-V, BFTC-909, RT-4, RT-112)でも腫瘍増殖抑制効果が認められた。② 作用機序：ゲムシタピン (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、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。直接的には、dFdCTPがデオキシチジン三リン酸 (dCTP) と競合しながら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。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、細胞内のdCTP濃度を低下させるため、間接的にDNA合成阻害を増強

(性状) ゲムシタピン塩酸塩 (塩酸ゲムシタピン (JAN別), GEM) は白色〜微黄白色の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、エタノール及びエーテルにほとんど溶けない。融点：約237℃ (分解)

〈保険通知〉平成11年8月13日保険発第112号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ジェムザール注の保険適用上の取扱い 本製剤は、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において、がん化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本製剤の投与が適切と判断される症例に使用した場合に限り算定するものであること

平成22年5月28日保医発0528第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ゲムシタピン点滴静注用200mg「サンド」、ゲムシタピン点滴静

注用200mg「タイホウ」、ゲムシタピン点滴静注用200mg「ヤクルト」、ゲムシタピン点滴静注用1g「サンド」、ゲムシタピン点滴静注用1g「タイホウ」及びゲムシタピン点滴静注用1g「ヤクルト」本製剤は、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において、がん化学療法に十分な経験を持つ医師の下で投与することが適切と判断される症例に使用した場合に限り、算定するものであること

平成22年11月19日保医発1119第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ゲムシタピン点滴静注用200mg「NK」及び同「ホスピーラ」並びにゲムシタピン点滴静注用1g「NK」及び同「ホスピーラ」本製剤は、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において、がん化学療法に十分な経験を持つ医師の下で投与することが適切と判断される症例に使用した場合に限り、算定するものであること

平成23年6月24日保医発0624第2号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ゲムシタピン点滴静注用200mg「興和テバ」及び同1g「興和テバ」本製剤は、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において、がん化学療法に十分な経験を持つ医師の下で投与することが適切と判断される症例に使用した場合に限り、算定するものであること

平成23年11月28日保医発1128第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ゲムシタピン点滴静注用200mg「サワイ」及び同1g「サワイ」本製剤は、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において、がん化学療法に十分な経験を持つ医師の下で投与することが適切と判断される症例に使用した場合に限り、算定するものであること

平成24年12月14日保医発1214第1号 薬価基準一部改正に伴う留意事項について ゲムシタピン点滴静注液200mg/5mL「サンド」及び同1g/25mL「サンド」本製剤は、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において、がん化学療法に十分な経験を持つ医師の下で投与することが適切と判断される症例に使用した場合に限り、算定するものであること

平成25年12月13日保医発1213第6号 薬価基準一部改正に伴う留意事項について ゲムシタピン点滴静注用200mg「ファイザー」及び同1g「ファイザー」本製剤は、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において、がん化学療法に十分な経験を持つ医師の下で投与することが適切と判断される症例に使用した場合に限り、算定できるものであること

平成26年12月11日保医発1211第1号 薬価基準一部改正に伴う留意事項について ゲムシタピン点滴静注用200mg「日医工」及び同1g「日医工」本製剤は、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本製剤の投与が適切と判断される症例に使用した場合に限り算定できるものであること

平成27年12月10日保医発1210第1号 薬価基準一部改正に伴う留意事項について ゲムシタピン点滴静注液200mg/5.3mL「ホスピーラ」及び同1g/26.3mL「ホスピーラ」本製剤は、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、本製剤の投与が適切と判断される症例に使用した場合に限り算定できるものであること

平成28年6月16日保医発0616第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ゲムシタピン点滴静注液1g/25mL「NK」及び同200mg/5mL「NK」本製剤は、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、本製剤の投与が適切と判断される症例に使用した場合に限り算定できるものであること