

gemcitabine hydrochloride (JAN)

ゲムシタビン塩酸塩

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

422

【基本電子添文】 ジェムザール注射用2024年12月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方], [保険通知]

ゲムシタビン 点滴静注液200mg/5mL・1g/25mL（サンド）  
ゲムシタビン 点滴静注液200mg/5mL・1g/25mL 点滴静注用  
200mg・1g（日本化薬）  
ゲムシタビン 点滴静注用200mg・1g（高田）  
ゲムシタビン [経] 点滴静注用200mg・1g（サンファーマ）  
ジェムザール Gemzar 注射用200mg・1g（日本イーライリリー）

【組成】 ゲムシタビンとして

〔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）

ゲムシタビン塩酸塩228mgはゲムシタビン200mgに相当

【効能・効果】 非小細胞肺癌，膀胱癌，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：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，手術不能又は再発乳癌：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がん化学療法後に増悪した卵巣癌：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】 ゲムシタビンとして ①膀胱癌，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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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 ①尿路上皮癌：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（臨床成績④参照） ②手術不

能又は再発乳癌：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（臨床成績⑤a⑥参照）

【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分以上かけて行くと，副作用が増強した例が報告されている ③禁忌，特定背景関連注意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（禁忌①④，重大な副作用a参照） 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（禁忌②，重大な副作用b参照） 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（禁忌③，相互作用①参照） 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（重要な基本的注意①⑥，特定背景関連注意②③，重大な副作用①①①参照）

【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〕（警告④，禁忌④，重大な副作用a参照） 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〕（警告⑤，重大な副作用b参照） ③胸部への放射線療法を施行している患者（警告⑥，相互作用①参照） 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〕（警告④，禁忌①，重大な副作用a参照） 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（特定背景関連注意⑤参照）

【重要な基本的注意】 ①効能共通 a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 b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線検査を行う（警告⑦，重要な基本的注意①b⑦④c，特定背景関連注意①a⑥②③，重大な副作用a⑥i①①参照） ⑦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/ $\mu$ L未満又は血小板数が7万/ $\mu$ L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、骨髄抑制が強く現れることがあるので、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週間で回復する（重要な基本的注意①⑤⑥、特定背景関連注意①④a、重大な副作用④参照）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（PaO<sub>2</sub>）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO<sub>2</sub>）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行う（重要な基本的注意①⑤⑥、特定背景関連注意①⑤⑥、重大な副作用⑥参照）⑥感染症の発現又は増悪に十分注意する（重要な基本的注意①⑤⑥、特定背景関連注意①④a、重大な副作用④参照）④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 ②卵巣癌、悪性リンパ腫：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：ゲムシタビン塩酸塩（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：ゲムシタビン塩酸塩（再発・難治性悪性リンパ腫）」等）を熟読する 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ①a骨髄抑制のある患者（高度を除く）：（重要な基本的注意①⑤⑥、重大な副作用④参照）⑥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（重要な基本的注意①⑤⑥、重大な副作用⑥参照）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（重大な副作用④参照）②腎機能障害患者：副作用が現れやすくなる（警告⑦、重要な基本的注意①⑤⑥参照）③肝機能障害患者 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（警告⑦、重要な基本的注意①⑤⑥、重大な副作用①参照）④生殖能を有する者 ④a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。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 ④bパートナーが妊娠する可能性のある男性には、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（その他の注意参照）④c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（特定背景関連注意⑤参照）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。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（禁忌⑥、特定背景関連注意④c参照）⑥授乳婦：授乳を避けさせる。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている 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 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。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

【相互作用】①併用禁忌

| 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<br>(警告⑥、禁忌③参照) | 外国の臨床試験で本剤（1,000mg/m <sup>2</sup> /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 | 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 |

合に、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。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・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<br>・アルキル化剤<br>・代謝拮抗剤<br>・抗生物質<br>・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】次の副作用※が現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中止するなど適切な処置を行う。※：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

①重大な副作用 ①a骨髄抑制：白血球減少（72.6%、ただし、2,000/ $\mu$ L未満の減少は17.5%）、好中球減少（69.2%、ただし、1,000/ $\mu$ L未満の減少は32.1%）、血小板減少（41.4%、ただし、5万/ $\mu$ L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。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（警告④、禁忌①④、重要な基本的注意①⑤⑥、特定背景関連注意①a参照）⑥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。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（警告⑤、禁忌②、重要な基本的注意①⑤⑥、特定背景関連注意①⑤参照）⑥c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 ④心筋梗塞（0.2%）：（特定背景関連注意①c参照）⑥うつ血性心不全（頻度不明）④肺水腫（頻度不明）⑧気管支痙攣（頻度不明）⑥成人呼吸促迫症候群（ARDS）（頻度不明）①腎不全（頻度不明）：（警告⑦、重要な基本的注意①⑤⑥、重大な副作用①参照）①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、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（警告⑦、重要な基本的注意①⑤⑥、重大な副作用①参照）⑥重度の皮膚障害（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、紅斑、水疱、落屑等の重度の皮膚障害が現れることがある ①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、黄疸が現れることがある（警告⑦、重要な基本的注意①⑤⑥、特定背景関連注意③参照）⑥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中止し、適切な処置を行う

## ②その他の副作用

| 副作用分類 | 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※1、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上昇、ALT上昇、LDH上昇、ALP上昇 | ビリルビン上昇、A/G比低下、 $\gamma$ -GTP上昇、ウロビリノー尿                                |                                         |                                                    |
| 精神神経系 |                         | 頭痛、めまい、不眠、知覚異常※2                                                       | 嗜眠、しびれ                                  |                                                    |
| 皮膚    | 発疹                      | 脱毛※2、痒疹感                                                               | 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※2                                                               | 末梢性壊疽                                   |                                                    |
| 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※2、悪寒、味覚異常※2、鼻出血、倦怠感※2、浮腫、CRP上昇、体重増加、疼痛※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）、放射線照射リコール反応 |

※1：膀胱癌の臨床試験11例における発現頻度。※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

【適用上の注意】 薬剤調製時の注意 ①〔注射用〕200mgバイアルは5mL以上、1gバイアルは25mL以上の生理食塩液に溶解して用いる ②〔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 ③皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石ケンでよく洗浄し、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 ④〔注射液〕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 【その他の注意】 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（特定背景関連注意④⑤参照） 【保存等】 室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】 ①血中濃度 ④単回投与：膀胱癌患者11例に1回1,000mg/m<sup>2</sup>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（ゲムシタビン）の血漿中濃度を測定。第1コースの第1投与日に得られた血漿中濃度推移は電子添文参照、2コンパートメントモデル薬物動態解析により算出された未変化体の薬物動態パラメータは次のとおり。血漿クリアランス（CL）：85.6 ± 17.8L/hr/m<sup>2</sup>，中心コンパートメントの分布容積（V<sub>1</sub>）：8.80 ± 7.49L/m<sup>2</sup>，末梢コンパートメントの分布容積（V<sub>2</sub>）：6.95 ± 2.26L/m<sup>2</sup>，コンパートメント間分布クリアランス（Q）：22.3 ± 11.1L/hr/m<sup>2</sup>， $\alpha$ 相の消失半減期（ $t_{1/2\alpha}$ ）：3.1 ± 2.0分， $\beta$ 相の消失半減期（ $t_{1/2\beta}$ ）：18.9 ± 4.0分，最高血漿中濃度（C<sub>max</sub>）：21,865 ± 4,165ng/mL，血漿中濃度時間下面積（AUC<sub>0-∞</sub>）：12,100 ± 2,227ng・

hr/mL ⑤Population Pharmacokinetics解析：非小細胞肺癌患者45例に1回800～1,250mg/m<sup>2</sup>（非小細胞肺癌における承認1回用量は1,000mg/m<sup>2</sup>）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は次のとおり〔母集団平均値の推定値。〈〉：個体間変動，〔〕：範囲〕。CL：187L/hr〈35.5%〉，V<sub>1</sub>：17.1L〈69.4%〉，V<sub>2</sub>：26.8L，Q（男性）：97.5L/hr，Q（女性）：33.2L/hr， $t_{1/2}$ （男性）：19.7分〔15～27分〕， $t_{1/2}$ （女性）：40.9分〔36～44分〕，定常状態における分布容積（V<sub>ss</sub>）：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。なお、1,000mg/m<sup>2</sup>投与時のAUC<sub>0-∞</sub>はCLから、5,347.6ng・hr/mL・m<sup>2</sup>と算出 ⑥外国臨床試験でのPopulation Pharmacokinetics解析：国内での成績と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（外国人データ） ⑦分布：*in vitro*におけるヒト血漿中蛋白結合率は約10% ⑧排泄：外国臨床試験において、進行性癌患者5例に<sup>14</sup>C-標識体1,000mg/m<sup>2</sup>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、ゲムシタビン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（外国人データ） ⑨薬物相互作用 乳癌患者におけるパクリタキセルとの併用：外国臨床試験において、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/m<sup>2</sup>及びバクリタキセル175mg/m<sup>2</sup>を投与し、8日目に本剤1,250mg/m<sup>2</sup>を投与)。本剤とバ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日目の本剤の未変化体の薬物動態パラメータは次表のとおり（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）       |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|
| C <sub>max</sub> ※（ng/mL）           | 33,500 ± 18,700 | 30,300 ± 10,200 |
| AUC <sub>0-∞</sub> ※（ng・hr/mL）      | 19,100 ± 9,300  | 16,900 ± 4,670  |
| CL（L/hr/m <sup>2</sup> ）            | 76.4 ± 27.3     | 78.7 ± 19.9     |
| V <sub>SS</sub> （L/m <sup>2</sup> ） | 17.4 ± 9.44     | 15.9 ± 10.1     |
| t <sub>1/2</sub> （hr）               | 0.276 ± 0.0531  | 0.318 ± 0.103   |

※：投与量を1,250mg/m<sup>2</sup>に基準化した値

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①非小細胞肺癌  
①国内後期第Ⅱ相試験（試験A及び試験B） ②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）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期間は次表のとおり。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

①試験A及びBにおいて認められた副作用は次のとおり。重篤な副作用は心筋梗塞、アルカリホスファターゼ上昇が各1例に認められた。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）。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） ②国内臨床試験における骨髄抑制発現及び回復の期間：本剤の投与後に認めた白血球減少、好中球減少、血小板減少及びヘモグロビン減少の最低値、最低値までの期間及び最低値からの回復期間を次表に示す。国内臨床試験での肺癌204例のデータで、それぞれの副作用を認めた症例における1コース目の数値〔中央値（範囲）〕である。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。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）であった

| 項目    | 発現率         | 投与前値<br>[μL]<br>※1      | 最低値<br>[μL]<br>※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<br>(4,200～23,800) | 2,800<br>(700～3,900)  | 17（3～31）     | 7（1～42）          |
| 好中球減少 | 62.7%〔128例〕 | 4,060<br>(1,872～21,182) | 1,202.2<br>(49～1,989) | 19（3～31）     | 7（1～24）          |
| 血小板減少 | 20.6%〔42例〕  | 22.7万<br>(10.0万～51.8万)  | 7万<br>(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膀胱癌（※：膀胱癌における承認用法・用量は、ゲムシタビンとして1回1,000mg/m<sup>2</sup>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国内第Ⅰ相試験 ⑤本邦における本剤単独投与による膀胱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※）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）。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 ⑥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、アルカリホ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）。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） ⑦海外第Ⅱ相試験、海外第Ⅲ相試験 ⑧外国における本剤単独投与による膀胱癌の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※）、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次表のとおり

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

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

⑨外国における本剤単独投与による化学療法初回治療例に対する第Ⅲ相試験において本剤群（第1コースのみ週1回最長7週連続投与※）に認められた副作用は次のとおり。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）。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（4例）が認められた ⑩胆道癌：国内第Ⅱ相試験 ⑪本剤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（40例）において、適格例での奏効率（腫瘍縮小効果は固形癌化学療法直接効果判定基準に従って判定）及び生存期間は次のとおり。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）〕、生存期間（中央値）：7.6ヵ月、1年生存率：25.0% ⑫本試験において

認められた副作用は次のとおり。副作用（臨床検査値異常変動を含む）は40例中40例（100.0%）に認められた。主な副作用は、悪心及び食欲不振がそれぞれ52.5%（21/40例）、発熱37.5%（15/40例）、疲労35.0%（14/40例）、嘔吐32.5%（13/40例）。重篤な副作用として、ALT増加及びAST増加1例、胆管炎及び嘔吐1例、吐血及び出血性ショック1例、嘔吐及び悪心1例のほか、脱水、浮動性めまい、溶血性尿毒症症候群、食欲不振がそれぞれ1例に認められた。主な臨床検査値異常変動は、好中球数減少及び白血球数減少がそれぞれ75.0%（30/40例）、ヘモグロビン減少62.5%（25/40例）、血小板数減少及び血小板数増加がそれぞれ55.0%（22/40例）、ALT増加及びAST増加がそれぞれ32.5%（13/40例）、血中アルカリホスファターゼ増加22.5%（9/40例）、総蛋白減少20.0%（8/40例）

④尿路上皮癌：海外第Ⅲ相試験 ⑤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、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/m<sup>2</sup>を1、8及び15日目に、シスプラチン70mg/m<sup>2</sup>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

|            | 生存期間<br>(中央値)    | 腫瘍増大までの<br>期間 (中央値) | 奏効率 (例数)       |
|------------|------------------|---------------------|----------------|
| GC群        | 12.8ヵ月           | 7.4ヵ月               | 49.4% (81/164) |
| M-VAC群     | 14.8ヵ月           | 7.6ヵ月               | 45.7% (69/151) |
| HR (95%CI) | 1.08 (0.84-1.40) | 1.02 (0.82-1.28)    | —              |
| p値         | 0.55※1           | 0.84※1              | 0.51※2         |

※1：log-rank検定。 ※2：カイ2乗検定

⑥本剤群（本剤とシスプラチンの併用投与）に認められた副作用は次のとおり。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）。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（用法関連注意①参照）

⑤手術不能又は再発乳癌 ⑥海外第Ⅲ相試験（JHQC試験） ⑦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※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/m<sup>2</sup>及びパクリタキセル175mg/m<sup>2</sup>を投与し、8日目に本剤1,250mg/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175mg/m<sup>2</sup>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

|            | 生存期間                | 無増悪生存期間          | 奏効率             |
|------------|---------------------|------------------|-----------------|
| GT群        | 18.6ヵ月※1            | 5.3ヵ月※1          | 41.4% (110/266) |
| T群         | 15.8ヵ月※1            | 3.4ヵ月※1          | 26.2% (69/263)  |
| HR (95%CI) | 0.817 (0.667-1.000) | 0.74 (0.62-0.88) | 奏効率の差※3：15.1%   |

|    |          |          |                  |
|----|----------|----------|------------------|
| p値 | 0.0489※2 | 0.0008※2 | (95%CI：7.1-23.2) |
|----|----------|----------|------------------|

※1：中央値。 ※2：log-rank検定。 ※3：GT群-T群

④本剤群における副作用（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）。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（用法関連注意②参照）

⑥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200mg 3週間間隔投与（Q3W）＋化学療法〔本剤（3週を1コースとし、1,000mg/m<sup>2</sup>を各コースの1、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>#1</sup>の有効性及び安全性を、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>#2</sup>を対照とした二重盲検試験で検討。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。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

⑦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>#3</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。PFSのKaplan-Meier曲線〔PD-L1陽性（CPS≧10）の患者〕は電子添文参照、at risk数はPFS別（ペムブロリズマブ＋化学療法群、プラセボ＋化学療法群の順）に0月（220, 103）、3月（173, 80）、6月（122, 41）、9月（96, 30）、12月（63, 18）、15月（52, 15）、18月（44, 12）、21月（37, 8）、24月（25, 8）、27月（12, 7）、30月（5, 3）、33月（0, 1）、36月（0, 0）。<sup>#1</sup>：ペムブロリズマブ200mg Q3W（各コースの1日目に投与）と次の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用〔本剤1,000mg/m<sup>2</sup>及びカルボプラチンAUC 2mg・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/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100mg/m<sup>2</sup>（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）〕。<sup>#2</sup>：プラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と次の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用〔本剤1,000mg/m<sup>2</sup>及びカルボプラチンAUC 2mg・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/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100mg/m<sup>2</sup>（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）〕。<sup>#3</sup>：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

《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200mg Q3W＋化学療法 <sup>#1</sup> （220例） | プラセボ＋化学療法 <sup>#2</sup> （103例） |
|--|---------------------------------------------|--------------------------------|

|                  |                                  |                |
|------------------|----------------------------------|----------------|
| PFS※1<br>中央値 [月] | 9.7 (7.6, 11.3)                  | 5.6 (5.3, 7.5) |
| PFS※1<br>ハザード比※2 | 0.65 (0.49, 0.86)<br>P値※3=0.0012 | —              |

( ) : 95%信頼区間。※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

④PD-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%) (用法関連注意②参照) 【薬効薬理】 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、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 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、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、ヒト膀胱癌細胞 (MIA PaCa-2及びPANC-1)、ヒト胆道癌細胞

(TGBC2TKB及びHuCCT1) 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

【性状】 ゲムシタビン塩酸塩 (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 (95) 又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。融点: 約237°C (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 ゲムシタビン点滴静注用200mg「サンド」、ゲムシタビン点滴静注用200mg「タイホウ」、ゲムシタビン点滴静注用200mg「ヤクルト」、ゲムシタビン点滴静注用1g「サンド」、ゲムシタビン点滴静注用1g「タイホウ」及びゲムシタビン点滴静注用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 ゲムシタビン点滴静注用200mg「NK」及び同「ホスピーラ」並びにゲムシタビン点滴静注用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 ゲムシタビン点滴静注液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 ゲムシタビン点滴静注液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