

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤
ゲムシタビン塩酸塩点滴静注用
劇薬・処方箋医薬品^{注)}

| | | |
|------|-----------------------|--------------------|
| | ゲムシタビン点滴静注用200mg「タカタ」 | ゲムシタビン点滴静注用1g「タカタ」 |
| 承認番号 | 30700AMX00113 | 30700AMX00114 |
| 販売開始 | — | |

貯 法：室温保存
有効期間：3年

ゲムシタビン点滴静注用200mg「タカタ」
ゲムシタビン点滴静注用1g「タカタ」

Gemcitabine for I.V. infusion 200mg “TAKATA”
Gemcitabine for I.V. infusion 1g “TAKATA”

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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こと。
- 1.2 週1回投与を30分間点滴静注により行うこと。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。
- 1.3 「2. 禁忌」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。
- 1.4 高度な骨髄抑制のある患者には投与しないこと。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。[2.1、2.4、11.1.1 参照]
- 1.5 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こと。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。[2.2、11.1.2 参照]
- 1.6 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こと。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。[2.3、10.1 参照]
- 1.7 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こと。[8.2、9.2、9.3.1、11.1.9、11.1.10、11.1.12 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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。〕[1.4、2.4、11.1.1 参照]
- 2.2 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。〕[1.5、11.1.2 参照]
- 2.3 胸部への放射線療法を施行している患者[1.6、10.1 参照]
- 2.4 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。〕[1.4、2.1、11.1.1 参照]
- 2.5 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | ゲムシタビン点滴静注用200mg「タカタ」 | ゲムシタビン点滴静注用1g「タカタ」 |
|----------------|---|---|
| 有効成分 1バイアル中 | ゲムシタビン塩酸塩 228mg (ゲムシタビンとして 200mg) | ゲムシタビン塩酸塩 1140mg (ゲムシタビンとして 1000mg) |
| 添加剤 1バイアル中 | D-マンニトール 200mg 無水酢酸ナトリウム 12.5mg ニコチン酸アミド 25mg 塩酸 適量 水酸化ナトリウム 適量 | D-マンニトール 1000mg 無水酢酸ナトリウム 62.5mg ニコチン酸アミド 125mg 塩酸 適量 水酸化ナトリウム 適量 |

3.2 製剤の性状

| 色・性状 | 白色の粉末を含む軽質の塊である。 |
|-----------------------|----------------------------------|
| pH* | 約3 ゲムシタビン 16mg 相当量/mL (生理食塩液) |
| | 約3 ゲムシタビン 40mg 相当量/mL (生理食塩液) |
| 浸透圧比* (生理食塩液に対する比) | 約2 ゲムシタビン 16mg 相当量/mL (生理食塩液) |
| | 約3 ゲムシタビン 40mg 相当量/mL (生理食塩液) |

*：ゲムシタビン 16mg 相当量/mL (生理食塩液)：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 (ゲムシタビン 1600mg 相当量/100mL 生理食塩液)
ゲムシタビン 40mg 相当量/mL (生理食塩液)：用法・用量における溶解時最高濃度 (ゲムシタビン 200mg 相当量/5mL 生理食塩液又はゲムシタビン 1g 相当量/25mL 生理食塩液)

4. 効能又は効果

- 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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈胆道癌、尿路上皮癌〉

**5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈手術不能又は再発乳癌〉

**5.2 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈がん化学療法後に増悪した卵巣癌〉

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。

6. 用法及び用量

〈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〉

通常、成人にはゲムシタビンとして1回 1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈非小細胞肺癌〉

通常、成人にはゲムシタビンとして1回 1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。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、ゲムシタビンとして1回 1250mg/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。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈手術不能又は再発乳癌〉

通常、成人にはゲムシタビンとして1回 1250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈尿路上皮癌〉

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。[17.1.5 参照]

〈手術不能又は再発乳癌〉

7.2 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。[17.1.6、17.1.7 参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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投与を中止し、他の適切な治療法に切り替えること。

8.2 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 線検査を行うこと。[1.7、8.2.1、8.2.2、8.3、9.1.1、9.1.2、9.2、9.3.1、11.1.1、11.1.2、11.1.9、11.1.10、11.1.12 参照]

8.2.1 骨髄抑制

本剤の投与にあたっては、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 $2000/\mu\text{L}$ 未満又は血小板数が $7\text{ 万}/\mu\text{L}$ 未満であれば、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。また、前治療により、骨髄機能が低下している患者では、骨髄抑制が強くあらわ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こと。本剤を週 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 週間後にあらわれ、最低値発現日から約 1 週間で回復する。[8.2、8.3、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2.2 間質性肺炎等の肺毒性

本剤の投与にあたっては、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 線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部 CT 検査、動脈血酸素分圧 (PaO_2)、肺胞気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO_2)、肺拡散能力 (DLco) などの検査を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.2 参照]

8.3 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[8.2、8.2.1、9.1.1、11.1.1 参照]

8.4 本剤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こと。

〈卵巣癌、悪性リンパ腫〉

8.5 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）を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者（高度を除く）

[8.2、8.2.1、8.3、11.1.1 参照]

9.1.2 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。[8.2、8.2.2、11.1.2 参照]

9.1.3 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。[11.1.4 参照]

9.2 腎機能障害患者

副作用があらわれやすくなることもある。[1.7、8.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。[1.7、8.2、11.1.12 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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こと。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。

*9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 3 ヶ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2 参照]

*9.4.3 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 6 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2 参照]

9.5 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こと。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。[2.6、9.4.3 参照]

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

骨髄抑制等の副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。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。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 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 [1.6、2.3 参照] | 外国の臨床試験で本剤 ($1000\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$) 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 ($2\text{Gy}/\text{日}$ を週 5 回) を 6 週連続して併用した場合に、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こと。 | 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。 |

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 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。 |

11. 副作用

次の副作用^{注3)}があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

白血球減少（72.6%、ただし、 $2000/\mu\text{L}$ 未満の減少は 17.5%）、好中球減少（69.2%、ただし、 $1000/\mu\text{L}$ 未満の減少は 32.1%）、血小板減少（41.4%、ただし、 $5\text{ 万}/\mu\text{L}$ 未満の減少は 4.2%）、貧血〔ヘモグロビン減少（66.5%、ただし、 $8.0\text{g}/\text{dL}$ 未満の減少は 13.1%）、赤血球減少（52.6%）〕等があらわれることがある。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。[1.4、2.1、2.4、8.2、8.2.1、8.3、9.1.1 参照]

11.1.2 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こと。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。[1.5、2.2、8.2、8.2.2、9.1.2 参照]

11.1.3 アナフィラキシー（0.2%）

呼吸困難、血圧低下、発疹等の症状があらわれることがある。

11.1.4 心筋梗塞（0.2%）

[9.1.3 参照]

- 11.1.5 うっ血性心不全（頻度不明）
- 11.1.6 肺水腫（頻度不明）
- 11.1.7 気管支痙攣（頻度不明）
- 11.1.8 成人呼吸促迫症候群（ARDS）（頻度不明）
- 11.1.9 腎不全（頻度不明）
[1.7、8.2、11.1.10 参照]
- 11.1.10 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、投与を中止すること。腎不全は投与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。[1.7、8.2、11.1.9 参照]
- 11.1.11 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あらわれることがある。
- 11.1.12 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、黄疸があらわれることがある。[1.7、8.2、9.3.1 参照]
- 11.1.13 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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

| | 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 ^{注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、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、Al-P 上昇 | ビリルビン上昇、A/G 比低下、 γ -GTP 上昇、ウロビリן尿 | | |
| 精神神経系 | | 頭痛、めまい、不眠、知覚異常 ^{注2)} | 嗜眠、しびれ | |
| 皮膚 | 発疹 | 脱毛 ^{注2)} 、そう痒感 | 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 ^{注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 ^{注2)} 、悪寒、味覚異常 ^{注2)} 、鼻出血、倦怠感 ^{注2)} 、浮腫、CRP 上昇、体重増加、疼痛 ^{注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 |

- 注1) 膀胱癌の臨床試験 11 例における発現頻度である。
- 注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。
- 注3) 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した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤の 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こと。
- 14.1.2 溶解後は速やかに投与すること。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こと。溶解した残液は使用しないこと。
- 14.1.3 皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、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こと。

15. その他の注意

*15.2 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。[9.4.2、9.4.3 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

膀胱癌患者 11 例にゲムシタビン 1 回 1000mg/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）法にて未変化体（ゲムシタビン）の血漿中濃度を測定した。第 1 コースの第 1 投与日に得られたゲムシタビンの血漿中濃度推移から算出された未変化体の薬物動態パラメータを表 1 に示した¹⁾。

表 1 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

| パラメータ | 平均±標準偏差 |
|---|----------------------------------|
| 血漿クリアランス (CL) | 85.6±17.8 (L/hr/m ²) |
| 中心コンパートメントの分布容積 (V ₁) | 8.80±7.49 (L/m ²) |
| 末梢コンパートメントの分布容積 (V ₂) | 6.95±2.26 (L/m ²) |
| コンパートメント間分布クリアランス (Q) | 22.3±11.1 (L/hr/m ²) |
| α 相の消失半減期 (t _{1/2α}) | 3.1±2.0 (min) |
| β 相の消失半減期 (t _{1/2β}) | 18.9±4.0 (min) |
| 最高血漿中濃度 (C _{max}) | 21865±4165 (ng/mL) |
| 血漿中濃度時間下面積 (AUC) | 12100±2227 (ng·hr/mL) |

16.1.2 Population Pharmacokinetics 解析

日本人膀胱癌患者と欧米人膀胱癌患者はともに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ており、高齢者では血漿クリアランスが減少する傾向を認めた²⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

In vitro におけるヒト血漿中蛋白結合率は約 10%であった³⁾。

16.5 排泄

外国で実施した臨床試験において、進行性癌患者 5 例に¹⁴C-ゲムシタビン塩酸塩 1000mg/m² を点滴静注した後に、7 日間採取した尿・糞中から 92～98%の放射活性が回収された。そのうち 99%以上が尿に回収されたので、ゲムシタビンの主な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ル体代謝物の放射活性の和に等しいことより、ヒトの主な代謝物はウラルシル体と考えられた。尿中未変化体量は投与量の 10%未満であった⁴⁾ (外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 乳癌患者におけるパクリタキセルとの併用

外国で実施した臨床試験において、転移性乳癌患者にゲムシタビン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 日目にゲムシタビン 1250mg/m² 及びパクリタキセル 175mg/m² を投与し、8 日目にゲムシタビン 1250mg/m² を投与）した。ゲムシタビンとパクリタキセルを併用投与した 1 日目及びゲムシタビンを単独投与した 8 日目におけるゲムシタビンの未変化体の薬物動態パラメータを表 2 に示した⁵⁾ (外国人データ)。

表 2 ゲムシタビン単独投与時又はパクリタキセル併用投与時のゲムシタビンの PK パラメータ

| 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}) ^{注1)} | 33500±18700 (ng/mL) | 30300±10200 (ng/mL) |

| | | |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 血漿中濃度時間下面積 (AUC _{0-∞}) 注1) | 19100±9300 (ng・hr/mL) | 16900±4670 (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) |

平均±標準偏差

注1) 投与量を 1250mg/m² に基準化した値

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈非小細胞肺癌〉

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験（試験A及び試験B）

ゲムシタピン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は表1のとおりであった^{6),7)}。

表1 非小細胞肺癌におけるゲムシタピン単独療法時の奏効率

| 試験 | 適格例数 | 奏効例数 (奏効率：%) |
|----|------|-----------------|
| A | 73 | 19 (26.0) |
| B | 67 | 14 (20.9) |
| 合計 | 140 | 33 (23.6) |

以前に化学療法を受けたことのある非小細胞肺癌例における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17例の検討においては、奏効例は認められなかった⁸⁾。
試験A及びBにおいて認められた副作用は以下のとおりであった。
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)であった。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)であった^{6),7)}。

〈膀胱癌〉

17.1.2 国内第Ⅰ相試験

本邦におけるゲムシタピン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^{注3)}）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)であった⁹⁾。
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、アルカリフォ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)であった。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)であった^{9),10)}。

17.1.3 海外第Ⅱ相試験、海外第Ⅲ相試験

外国におけるゲムシタピン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^{注3)}）、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表2のとおりであった^{11),12)}。

表2 膀胱癌におけるゲムシタピン単独療法時の有効率と生存期間

| 試験 | 症状緩和効果における有効率 ^{注2)} | 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 (n=63) | 27.0% (17/63) | 3.85ヵ月 | 31% | 15% | 4% |
| 第Ⅲ相試験 (n=63) | 23.8% (15/63) | 5.7ヵ月 | 46% | 24% | 18% |

注2) 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。

外国におけるゲムシタピン単独投与による化学療法初回治療例に対する第Ⅲ相試験においてゲムシタピン群（第1コースのみ週1回最長7週連続投与^{注3)}）に認められた副作用は以下のとおりであった¹³⁾。

主な臨床検査値異常は白血球減少（44例）、ALT上昇（44例）、AST上昇（44例）であった。

主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（7例）が認められた。
注3) 本剤の膀胱癌における承認用法・用量は、ゲムシタピンとして1回1000mg/m²週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。

〈胆道癌〉

17.1.4 国内第Ⅱ相試験

ゲムシタピン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相試験において、適格例での奏効率^{注4)}及び生存期間は表3のとおりであった^{14),15)}。

表3 胆道癌におけるゲムシタピン単独療法時の奏効率及び生存期間

| 試験 | 奏効率 ^{注4)} (例数) | 生存期間 中央値 | 1年 生存率 |
|-----------------|--|-------------|-----------|
| 第Ⅱ相試験 (n=40) | 17.5% (7/40) 内訳 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) | 7.6ヵ月 | 25.0% |

注4) 腫瘍縮小効果は固形がん化学療法直接効果判定基準に従って判定した。

本試験において認められた副作用は以下のとおりであった¹⁵⁾。
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。重篤な副作用として、食欲不振、便秘、嘔吐、悪心、吐血、胆道感染、食欲減退、浮動性めまい、発疹、高血圧、出血性ショック、溶血性尿毒症症候群が認められた。

重篤な臨床検査値異常変動は、好中球数減少、γ-GTP増加、ヘモグロビン減少、ALT増加、白血球数減少、AST増加、血中ナトリウム減少、血中アルカリホスファターゼ増加、赤血球数減少、リンパ球数減少、尿潜血陽性であった。

〈尿路上皮癌〉

17.1.5 海外第Ⅲ相試験

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（StageⅣ）に対して、ゲムシタピン塩酸塩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、ゲムシタピン1000mg/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相試験において、GC群203例、M-VAC群202例が割り付けられ、得られた結果は表4のとおりであった¹⁶⁾。

表4 尿路上皮癌におけるゲムシタピン併用療法時の奏効率及び生存期間

| | GC群 | M-VAC群 | HR (95%CI) | p値 |
|------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| 生存期間 中央値 | 12.8ヵ月 | 14.8ヵ月 | 1.08 (0.84-1.40) | 0.55 ^{注5)} |
| 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 ^{注5)} |
| 奏効率 (例数) | 49.4% (81/164例) | 45.7% (69/151例) | — | 0.51 ^{注6)} |

注5) log-rank検定

注6) カイ2乗検定

また、ゲムシタピン群（ゲムシタピン塩酸塩とシスプラチンの併用投与）に認められた副作用は以下のとおりであった。
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）であった。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%）等であった。[7.1参照]

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.6 海外第Ⅲ相試験〔JHQG試験〕

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に対

象^{注7)}にゲムシタピン塩酸塩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日目にゲムシタピン 1250mg/m²及びパクリタキセル 175mg/m²を投与し、8日目にゲムシタピン 1250mg/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相試験を実施した。その結果は表5のとおりであった¹⁷⁾。注7) 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・術後薬物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。

表5 手術不能又は再発乳癌におけるゲムシタピン併用療法時の奏効率及び生存期間

| | GT 群 | T 群 | HR (95%CI) | p 値 |
|---------|------------------------|------------------------|--|-----------------------|
| 生存期間 | 18.6 カ月 ^{注8)} | 15.8 カ月 ^{注8)} | 0.817 (0.667-1.000) | 0.0489 ^{注9)} |
| 無増悪生存期間 | 5.3 カ月 ^{注8)} | 3.4 カ月 ^{注8)} | 0.74 (0.62-0.88) | 0.0008 ^{注9)} |
| 奏効率 | 41.4% (110/266) | 26.2% (69/263) | 奏効率の差 ^{注10)} : 15.1% (95%CI: 7.1-23.2) | |

注8) 中央値

注9) log-rank 検定

注10) GT 群-T 群

本試験のゲムシタピン群における副作用（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）であった。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%）等であった。〔7.2 参照〕

17.1.7 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200mg3週間間隔投与+化学療法（ゲムシタピン塩酸塩〔3週を1コースとし、ゲムシタピン1000mg/m²を各コースの1日目、8日目に投与〕及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセル）の併用療法^{注12)}の有効性及び安全性が、プラセボ+化学療法（ゲムシタピン塩酸塩及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセル）の併用療法^{注13)}を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、ゲムシタピン塩酸塩及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択した。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまでペムブロリズマブの投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）とされ、ペムブロリズマブ+化学療法の併用療法はプラセボ+化学療法の併用療法と比較して、PD-L1 陽性（CPS^{注11)} ≥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6及び図1）¹⁸⁾。

PD-L1 陽性（CPS ≥10）のペムブロリズマブ+ゲムシタピン塩酸塩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11) 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6 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 ^{注12)} (220例) | プラセボ +化学療法 ^{注13)} (103例) |
|------------------|---------------------------------|--|---|
| PFS [†] | 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 [‡] (95%信頼区間) | 0.65 (0.49, 0.86) | — |
| | P 値 [§] | 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12) ペムブロリズマブ200mg 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〔ゲムシタピン1000mg/m²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/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）又は nab-パクリタキセル 100mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）〕。

注13) 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〔ゲムシタピン1000mg/m²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/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）又は nab-パクリタキセル 100mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）〕。

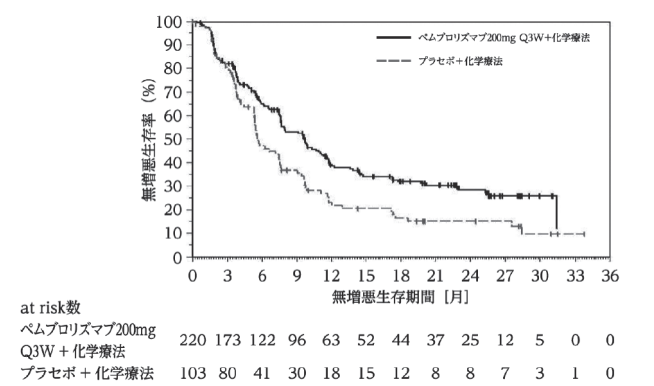


図1 PFSのKaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-355 試験）[PD-L1 陽性（CPS ≥10）の患者]

18. 薬効薬理

18.1 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トリリン酸化物（dFdCDP）及びトリリン酸化物（dFdCTP）となり¹⁹⁾、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²⁰⁾。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²⁰⁾、細胞死（アポトーシス）を誘発する²¹⁾。また、dFdCDPはリボヌクレオチドレグ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合成阻害が増強される²²⁾、²³⁾。

18.2 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^{24)~31)}、その作用は濃度及び時間依存的であった²⁵⁾、²⁷⁾。dFdCは、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²⁹⁾抗腫瘍効果を示した³⁰⁾、^{32)~36)}。

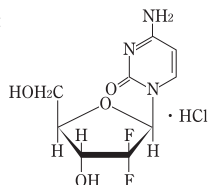
すなわち、3~4日に1回の投与により非致死量で優れた抗腫瘍効果がみられるのに対して、1日1回の投与においては毒性が強く抗腫瘍効果は認められなかった³⁰⁾。この異種移植ヒト腫瘍モデルにおいては、従来の抗癌剤には低感受性であることが知られているヒト肺癌細胞（H-74及びCPH SCLC54B）にも有効性がみられた³³⁾、³⁴⁾。また、ヒト膀胱癌細胞（MIA PaCa-2及びPANC-1）³⁷⁾、ヒト胆道癌細胞（TGBC2TKB及びHuCC1）³⁸⁾及びヒト尿路上皮癌細胞（639-V、BFTC-909、RT-4、RT-112）³⁹⁾においても腫瘍増殖抑制効果が認められた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ゲムシタピン塩酸塩（Gemcitabine Hydrochloride）（JAN）

化学名：（+）-2'-Deoxy-2,2'-difluorocytidine monohydrochloride

化学構造式：



分子式：C₉H₁₁F₂N₃O₄・HCl

分子量：299.66

性状：本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。本品は水にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、アセトン又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。

融点：約 260℃（分解）

略号：GEM

22. 包装

〈ゲムシタビン点滴静注用 200mg「タカタ」〉

1 バイアル

〈ゲムシタビン点滴静注用 1g「タカタ」〉

1 バイアル

23. 主要文献

- 1) 血漿中濃度（ジェムザール注：2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要へ.1. (1) .1))
- 2) 日本人膀胱癌患者と欧米人膀胱癌患者の薬物動態の比較（ジェムザール注：2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要へ.1. (3))
- 3) Esumi Y, et al. : Xenobiotica. 1994 ; 24 (10) : 957-964
- 4) 尿中・糞中への排泄（ジェムザール注：2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要へ.1. (2) .2))
- 5) 転移性乳癌患者におけるゲムシタビンとパクリタキセル併用投与時の薬物動態（ジェムザール注：2010 年 2 月 5 日承認、審査報告書）
- 6) 福岡正博他：癌と化学療法 1996 ; 23 : 1825-1832
- 7) 横山晶他：癌と化学療法 1996 ; 23 : 1681-1688
- 8) 福岡正博他：癌と化学療法 1996 ; 23 : 1813-1824
- 9) Okada S, et al. : Japanese Journal of Clinical Oncology. 2001 ; 31 (1) : 7-12
- 10) 国内第 I 相試験（ジェムザール注：2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要ト.1. (1))
- 11) Rothenberg M. L, et al. : Annals of Oncology. 1996 ; 7 (4) : 347-353
- 12) Burris H. A, et al. : Journal of Clinical Oncology. 1997 ; 15 (6) : 2403-2413
- 13) 海外第 III 相試験（ジェムザール注：2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要ト.1. (3))
- 14) Okusaka T, et al. : Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2006 ; 57 (5) : 647-653
- 15) 国内第 II 相試験（ジェムザール注：2006 年 6 月 15 日承認、審査報告書）
- 16) Von der Maase H, et al. : Journal of Clinical Oncology. 2000 ; 18 (17) : 3068-3077
- 17) Albain K. S, et al. : Journal of Clinical Oncology. 2008 ; 26 (24) : 3950-3957
- 18) Cortes J, et al. : Lancet. 2020 ; 396 : 1817-1828
- 19) Plunkett W, et al. : Cancer Research. 1988 ; 48 (14) : 4024-4031
- 20) Plunkett W, et al. : Cancer Research. 1991 ; 51 (22) : 6110-6117
- 21) Plunkett W, et al. : Seminars in Oncology. 1995 ; 22 (4 Suppl II) : 19-25
- 22) Plunkett W, et al. : Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII. 1991 ; Part A : 125-130
- 23) Plunkett W, et al. : Molecular Pharmacology. 1990 ; 38 (4) : 567-572
- 24) Von Hoff D. D, et al. : Anti-Cancer Drugs. 1992 ; 3 (2) : 143-146
- 25) Peters G. J, et al. : Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII. 1991 ; Part A : 57-60
- 26) Bhalla K, et al. : Gynecologic Oncology. 1992 ; 45 (1) : 32-39
- 27) Momparler R. L, et al. : Anti-Cancer Drugs. 1991 ; 2 (1) : 49-55
- 28) Weber G, et al. : Biochemical and Biophysical Research Communications. 1992 ; 184 (2) : 551-559
- 29) Rockwell S, et al. : Oncology Research. 1992 ; 4 (4-5) : 151-155
- 30) Hertel L. W, et al. : Cancer Research. 1990 ; 50 (14) : 4417-4422
- 31) Plunkett W, et al. : Cancer Research. 1990 ; 50 (12) : 3675-3680
- 32) Braakhuis B. J. M, et al. : Cancer Research. 1991 ; 51 (1) : 211-214
- 33) Kristjansen P. E. G, et al. : Annals Oncology. 1993 ; 4 (2) : 157-160
- 34) 藤田昌英他：癌と化学療法 1994 ; 21 (4) : 517-523
- 35) Peters G. J, et al. : Seminars in Oncology. 1995 ; 22 (4 Suppl II) : 72-79
- 36) 異種移植ヒト肺癌モデルにおけるゲムシタビンの抗腫瘍効果 (in vivo 試験)（ジェムザール注：2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要ホ.2. (2))
- 37) Schultz R. M, et al. : Oncology Research. 1993 ; 5 (6-7) : 223-228
- 38) ヒト胆嚢癌、胆管癌由来細胞におけるゲムシタビンの腫瘍増殖抑制効果（ジェムザール注：2006 年 6 月 15 日承認、審査報告書）

- 39) ヒト尿路上皮癌由来細胞におけるゲムシタビンの腫瘍増殖抑制効果（ジェムザール注：2008 年 11 月 25 日承認、審査報告書）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

高田製薬株式会社 文献請求窓口

〒 336-8666 さいたま市南区沼影 1 丁目 11 番 1 号

電話 0120-989-813

FAX 048-838-2121

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1