

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013年に準拠して作成

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

ジェムザール[®]注射用200mg

ジェムザール[®]注射用1g

Gemzar[®] Injection

剤形	注射剤(凍結乾燥製剤)
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ジェムザール注射用 200 mg : 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) ジェムザール注射用 1g : 1 バイアル中ゲムシタビン塩酸塩 1140mg (ゲムシタビンとして 1000mg)
一般名	ゲムシタビン塩酸塩(JAN) Gemcitabine Hydrochloride (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日 : 2001年8月31日 薬価基準収載年月日 : 2001年9月7日 発売年月日 : 1999年8月23日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 日本イーライリリー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本イーライリリー株式会社 Lilly Answers リリーアンサーズ TEL 0120-360-605 FAX 078-242-9849 医療関係者向けホームページ: www.lillymedical.jp

本IFは2019年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。



IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ① 規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ① IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。

- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	15
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	15
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	2. 用法及び用量	16
II. 名称に関する項目	3	3. 臨床成績	17
1. 販売名	3	VI. 薬効薬理に関する項目	50
2. 一般名	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	50
3. 構造式又は示性式	3	2. 薬理作用	50
4. 分子式及び分子量	3	VII. 薬物動態に関する項目	59
5. 化学名(命名法)	4	1. 血中濃度の推移・測定法	59
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	2. 薬物速度論的パラメータ	63
7. CAS 登録番号	4	3. 吸収	63
III. 有効成分に関する項目	5	4. 分布	63
1. 物理化学的性質	5	5. 代謝	64
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	6. 排泄	65
3. 有効成分の確認試験法	6	7. トランスポーターに関する情報	66
4. 有効成分の定量法	6	8. 透析等による除去率	66
IV. 製剤に関する項目	7	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	67
1. 剤形	7	1. 警告内容とその理由	67
2. 製剤の組成	7	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	71
3. 注射剤の調製法	8	3. 効能又は効果に関連する使用上の 注意とその理由	72
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8	4. 用法及び用量に関連する使用上の 注意とその理由	72
5. 製剤の各種条件下における安定性	8	5. 慎重投与内容とその理由	73
6. 溶解後の安定性	9	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	74
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	7. 相互作用	76
8. 生物学的試験法	14	8. 副作用	78
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	14	9. 高齢者への投与	112
10. 製剤中の有効成分の定量法	14	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	112
11. 力価	14	11. 小児等への投与	113
12. 混入する可能性のある夾雑物	14	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	113
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	14	13. 過量投与	113
14. その他	14		

14. 適用上の注意.....	113	XIII. 備考.....	130
15. その他の注意.....	113	その他の関連資料.....	130
16. その他.....	113		
IX. 非臨床試験に関する項目.....	114		
1. 薬理試験.....	114		
2. 毒性試験.....	117		
X. 管理的事項に関する項目.....	120		
1. 規制区分.....	120		
2. 有効期間又は使用期限.....	120		
3. 貯法・保存条件.....	120		
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	120		
5. 承認条件等.....	120		
6. 包装.....	120		
7. 容器の材質.....	121		
8. 同一成分・同効薬.....	121		
9. 国際誕生年月日.....	121		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	121		
11. 薬価基準収載年月日.....	121		
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容.....	122		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	122		
14. 再審査期間.....	122		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	122		
16. 各種コード.....	122		
17. 保険給付上の注意.....	122		
XI. 文献.....	124		
1. 引用文献.....	124		
2. その他の参考文献.....	125		
XII. 参考資料.....	126		
1. 主な外国での発売状況.....	126		
2. 海外における臨床支援情報.....	127		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジェムザール注射用 200mg 及び 1g はゲムシタビン塩酸塩を含有する注射用製剤である。ゲムシタビン塩酸塩は 1983 年に米国イーライリリー社が合成したデオキシシチジンの糖鎖の 2'位の水素をフッ素に置換したヌクレオシド誘導体であり、抗悪性腫瘍剤のスクリーニングにおいて優れた抗悪性腫瘍作用を示し、強力で特異性の高い代謝拮抗作用を有することが判明した。前臨床試験の結果、本剤は抗悪性腫瘍剤としての薬効が期待でき、動物における安全性も確認されたことから、米国及び欧州各国において 1987 年に臨床試験が開始された。本邦では海外で実施した非臨床試験及び臨床試験の成績に基づき 1989 年より臨床試験が開始され、非小細胞肺癌に対する臨床効果が確認されたことから、1999 年 3 月承認に至った。

また、膀胱癌に対して、海外で症状緩和効果を主要評価項目、生存率などを副次的評価項目とした試験が実施され、本剤の有用性が確認された。本邦では 1996 年に希少疾病用医薬品の指定を受け、1998 年より国内第 I 相試験を実施し、海外臨床試験成績と併せて膀胱癌に対する臨床効果が確認されたため、2001 年 4 月に膀胱癌の治療薬として承認された。

胆道癌に対しては、2001 年より、国内第 II 相試験を実施し、本剤単独投与による臨床効果が確認されたことから、2006 年 6 月に承認された。

尿路上皮癌に関しては、海外で本剤とシスプラチンとの併用療法(GC 療法)と、シスプラチン、メトトレキサート、ドキソルビシン及びビンブラスチンの 4 剤併用療法(M-VAC 療法)との比較第 III 相試験が実施され、臨床的な有用性が確認された。また、本邦においても、本剤単独投与の第 II 相試験を実施し、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2008 年 11 月に尿路上皮癌の治療薬として承認された。

手術不能又は再発乳癌に関しては、アントラサイクリンを含む化学療法歴を有する切除不能、局所再発又は転移性乳癌患者を対象として海外で実施された本剤とパクリタキセルの併用療法とパクリタキセル単独療法を比較した第 III 相試験で、本剤とパクリタキセルの併用療法の有効性及び安全性が確認された。また、本邦においても、本剤単独投与及び本剤とパクリタキセルの併用療法の第 II 相試験を実施し、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2010 年 2 月に手術不能又は再発乳癌に対する適応が承認された。

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に対する適応追加及び非小細胞肺癌に対する本剤とシスプラチンの併用投与における用法・用量の追加に関しては、医学薬学上公知であると判断され、それぞれ 2011 年 2 月、2013 年 2 月及び 2019 年 6 月に承認された。なお、本剤は、2000 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号厚生省医薬安全局長通知「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき販売名に含量表示を含めることとし、2001 年 8 月 31 日に「ジェムザール注射用 200mg」及び「ジェムザール注射用 1g」として承認されている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 類似構造をもつシタラビン(ara-C)にはない新規の作用機序と、それに基づく代謝特性を有するヌクレオシド系代謝拮抗剤である。(50、51 頁参照)
- (2) *in vivo* において従来の抗癌剤に低感受性の肺癌株、膵癌株、胆道癌株、尿路上皮癌細胞株、乳癌細胞株に対しても抗腫瘍作用が認められている。(52～58 頁参照)
- (3) 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。」(67 頁参照)
- (4) 国内後期第 II 相試験における非小細胞肺癌患者適格例での奏効率は 23.6%(33 例/140 例)であった。(19、20、37、38 頁参照)
- (5) 海外第 III 相試験における膵癌患者での、症状緩和効果の有効率は 23.8%(15 例/63 例)、MST(生存期間中央値)は 5.7 ヶ月であり、既存品に比べ有意に優れていた。(20、39～41 頁参照)
- (6) 国内第 II 相試験における胆道癌患者での、奏効率は 17.5%(7 例/40 例)、MST(生存期間中央値)は 7.6 ヶ月であった。(21、26～28 頁参照)
- (7) 国内第 II 相試験における化学療法既治療尿路上皮癌での奏効率は 25%(11 例/44 例)、MST(生存期間中央値)は 12.6 ヶ月であった。なお、海外第 III 相試験における尿路上皮癌患者での本剤とシスプラチンの併用療法の奏効率は 49.4%(81 例/164 例)、MST(生存期間中央値)は 12.8 ヶ月であった。(21、28、29、42～44 頁参照)
- (8) 国内第 II 相試験における転移・再発乳癌患者での本剤とパクリタキセルの併用投与の奏効率は 44.6%(25 例/56 例)であった。また、海外第 III 相試験における切除不能、局所再発又は転移性乳癌患者での本剤とパクリタキセルの併用の奏効率は 41.4%(110 例/266 例)、MST(生存期間中央値)は 18.6 ヶ月であった。(21、22、30、31、45～47 頁参照)
- (9) 臨床検査異常を含む主な副作用は、骨髄抑制、食欲不振、悪心・嘔吐等であった。(78、87 頁参照)
- (10) 本剤の用量規制因子は骨髄抑制、特に白血球減少、好中球減少、血小板減少であり、グレード 3 以上の副作用発現率は、国内臨床試験の安全性評価対象例 481 例においてそれぞれ 17.5%、32.1%、4.2%であった。この他、重大な副作用として間質性肺炎(1.0%)、呼吸困難等のアナフィラキシー(0.2%)、心筋梗塞(0.2%)、うっ血性心不全、肺水腫、気管支痙攣、成人呼吸促迫症候群(ARDS)、腎不全、溶血性尿毒症症候群(0.2%)、皮膚障害、肝機能障害、黄疸、白質脳症が認められている。(68、80 頁参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ジェムザール®注射用 200mg、ジェムザール®注射用 1g

(2) 洋名

Gemzar Injection

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ゲムシタビン塩酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法)

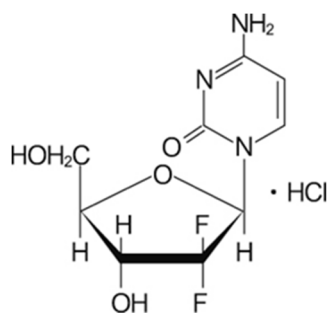
Gemcitabine Hydrochloride(JAN)、gemcitabin(INN)

(3) ステム

ヌクレオシド抗ウイルス薬又は抗腫瘍薬：-citabine

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₉H₁₁F₂N₃O₄·HCl

分子量：299.66

5. 化学名(命名法)

和名: (+)-2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロシチジン-塩酸塩

2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロシチジン-塩酸塩(USAN)

洋名: (+)-2'-Deoxy-2',2'-difluorocytidine monohydrochloride(JAN)

2'-deoxy-2',2'-difluoro-cytidine monohydrochloride(USAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号(治験成分記号): LY188011(治験番号)

7. CAS登録番号

122111-03-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である

(2) 溶解性

測定温度: 20°C

溶媒名	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日局の表示
水	14.7	やや溶けやすい
0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液	12.2	やや溶けやすい
0.1mol/L 塩酸試液	18.7	やや溶けやすい
pH 4.5 酢酸塩緩衝液	14.0	やや溶けやすい
pH 7.4 リン酸塩緩衝液	12.9	やや溶けやすい
pH 9.0 ホウ酸塩緩衝液	15.4	やや溶けやすい
メタノール	125	溶けにくい
エタノール(95)	>10,000	ほとんど溶けない
アセトン	>10,000	ほとんど溶けない
アセトニトリル	>10,000	ほとんど溶けない
オクタノール	>10,000	ほとんど溶けない
エーテル	>10,000	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性を示さない(20°C/90%RH で 14 日間)。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 約 237°C(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.2

(6) 分配係数

クロロホルム/水系において、pH 3.0-11.0 いずれの pH 域においてもクロロホルム相には全く分配されなかった。

(7) その他の主な示性値

旋光度: $[\alpha]_D^{20}$: +44 ~ +50° (0.25g、水、25mL、100mm)

pH: 2.0 ~ 3.0 (0.1g、水、10mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

以下の各種条件下で安定性を評価した。

試 験	保存条件			保存形態	保存期間	結 果	
	温度	相対湿度	光				
長期保存試験	室温	—	暗所	無色透明ガラス瓶 (密栓)	3,6,12,18,24,27, 30,36,39 カ月	変化なし	
加 速 試 験	40°C	75%RH	暗所	無色透明ガラス瓶 (密栓)	1,3,6 カ月	変化なし	
苛 酷 試 験	温 度	65°C	—	暗所	無色透明ガラス瓶 (密栓)	1,3,6 カ月	変化なし
	湿 度	25°C	75%RH	暗所	無色透明ガラス瓶 (開栓)	1,3,6 カ月	変化なし
		40°C	75%RH	暗所	無色透明ガラス瓶 (開栓)	1,3,6 カ月	変化なし
	光	—	—	白色蛍光灯 1000 lux	無色透明ガラスシャーレ (サランラップ覆い)	1,200,000lux・hr	類縁物質のわずかな 増加を認めた

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法 (KBr 錠剤法)
- (3) 定性反応

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名		ジェムザール注射用 200mg	ジェムザール注射用 1g
区別		用時溶解して用いる注射剤(凍結乾燥製剤)	
外観 及び 性状	規格	無色透明ガラスバイアル1バイアル中に ジェムシタビン塩酸塩 228mg (ジェムシタビンとして 200mg)	無色透明ガラスバイアル1バイアル中に ジェムシタビン塩酸塩 1140mg (ジェムシタビンとして 1000mg)
	性状	白色の軽質の塊又は粉末	

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

1) 溶解時の pH : 約 3(ジェムシタビン 16mg 相当量/mL(生理食塩液))

約 3(ジェムシタビン 40mg 相当量/mL(生理食塩液))

2) 溶解時の浸透圧比(生理食塩液に対する比):

約 2(ジェムシタビン 16mg 相当量/mL(生理食塩液))

約 3(ジェムシタビン 40mg 相当量/mL(生理食塩液))

3) 溶解時の比重:

1.03g/mL (20°C及び 25°C、ジェムシタビン 40mg 相当量/mL(生理食塩液))

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

販売名	ジェムザール注射用 200mg	ジェムザール注射用 1g
成分・含量 (1 バイアル中)	ジェムシタビン塩酸塩 228mg (ジェムシタビンとして 200mg)	ジェムシタビン塩酸塩 1140mg (ジェムシタビンとして 1000mg)

(2) 添加物

販売名	ジェムザール注射用 200mg		ジェムザール注射用 1g	
添加物	D-マンニトール	200mg	D-マンニトール	1000mg
	無水酢酸ナトリウム	12.5mg	無水酢酸ナトリウム	62.5mg
	pH 調節剤	適量	pH 調節剤	適量

(3) 電解質の濃度

ジェムザール注射用 200mg : Na⁺: 0.15mEq, Cl⁻: 0.76mEq

ジェムザール注射用 1g : Na⁺: 0.76mEq, Cl⁻: 3.8mEq

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

(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。

(2) 分割使用不可。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

以下の各種条件下で安定性を評価した。

(1) 25℃、暗所(無色透明ガラスバイアル)

注射用 200mg、注射用 1g とともに 39 カ月の保存において安定であった。

試 験	保存条件			保存形態	保存期間	製 剤	結 果
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	—	暗所	無色透明 ガラスバイアル	3,6,9,12, 15,18,24, 30,36,39 ヵ月	200mg	ほとんど変化なし
						1g	ほとんど変化なし

(2) 40℃、75%RH、暗所(無色透明ガラスバイアル)

注射用 200mg、注射用 1g とともに 6 カ月間安定であった。

試 験	保存条件			保存形態	保存期間	製 剤	結 果
	温度	湿度	光				
加 速 試 験	40℃	75%RH	暗所	無色透明 ガラスバイアル	1,3,6 ヵ月	200mg	ほとんど変化なし
						1g	ほとんど変化なし

(3) 60°C、暗所(無色透明ガラスバイアル)

注射用 200mg、注射用 1g とともに 6 カ月間安定であった。

試 験	保存条件			保存形態	保存期間	製 剤	結 果
	温度	湿度	光				
苛 酷 試 験	60°C	-	暗所	無色透明 ガラスバイアル	1,3,6 カ月	200mg	類縁物質のわずかな増加が認められた 以外、ほとんど変化なし
						1g	類縁物質のわずかな増加が認められた 以外、ほとんど変化なし

(4) 室温、白色蛍光灯(3000lux) (無色透明ガラスバイアル)

注射用 200mg、注射用 1g とともに 17 日間安定であった。

試 験	保存条件			保存形態	保存期間	製 剤	結 果
	温度	湿度	光				
苛 酷 試 験	室温	-	白 色 蛍 光 灯 (3000lux)	無色透明 ガラスバイアル	17 日	200mg	ほとんど変化なし
						1g	ほとんど変化なし

6. 溶解後の安定性

ジェムザール注射用 1g に生理食塩液 25mL を加えて溶かした溶液につき検討した。

その結果、ジェムザール注射用 1g の生理食塩液溶液(ゲムシタピン濃度:40mg/mL)は、25°C・暗所、及び室温・室内散光条件下において少なくとも 3 日間安定であった。

試 料	保存条件		保存形態	保存期間	結 果
	温度	光			
生理食塩液溶液 (ゲムシタピン濃度:40mg/mL)	25°C	暗所	無色透明ガラスバイアル	1,2,3,7 日	3 日間保存後までは全ての項目でほとんど変化なかったが、7 日間保存後にはβ-ウリジンがわずかであるが増加した。
	室温	白色蛍光灯(3,000lux)		1,2,3,7 日	同上

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

ジェムザール注射用 1g の生理食塩液溶液(ゲムシタピン濃度: 10mg/mL) 150mL に表中各量の輸液を加え、25°C、室内散光、無色透明共栓フラスコ(密栓)で 24 時間保存し、外観、pH 及びゲムシタピンの残存率を調べた。

ゲムシタピンの残存率は、各輸液との配合直後から 24 時間後までいずれも 98.0%以上であり、外観及び pH にも変化を認めなかった。本品は各輸液中において室温・室内散光下で少なくとも 24 時間安定であることが確認された。

輸液	容量	輸液の pH	試験項目	保存期間					
				開始時	1 時間	2 時間	3 時間	6 時間	24 時間
日局生理食塩液	500mL	6.00 (開始時)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		6.00 (24 時間後)	pH	3.24	3.25	3.24	3.25	3.23	3.23
			残存率 (%)	100.0	99.9	100.1	99.7	99.5	101.4
日局リンゲル液	500mL	6.22 (開始時)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		6.25 (24 時間後)	pH	3.19	3.20	3.20	3.19	3.20	3.21
			残存率 (%)	100.0	100.2	100.1	100.1	100.2	99.7
KN 補液 3A	500mL	5.58 (開始時)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		5.57 (24 時間後)	pH	4.06	4.06	4.06	4.07	4.06	4.05
			残存率 (%)	100.0	100.2	100.0	100.3	100.3	100.1
KN 補液 3B	500mL	5.43 (開始時)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		5.42 (24 時間後)	pH	4.08	4.09	4.08	4.08	4.08	4.07
			残存率 (%)	100.0	99.8	99.5	99.9	99.5	99.8
EL-3号	500mL	5.48 (開始時)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		5.47 (24 時間後)	pH	4.35	4.36	4.36	4.36	4.36	4.35
			残存率 (%)	100.0	99.9	100.4	100.3	100.6	100.2
ソリターT3号	500mL	5.11 (開始時)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		5.09 (24 時間後)	pH	4.04	4.04	4.05	4.05	4.04	4.02
			残存率 (%)	100.0	99.5	99.4	99.2	99.2	99.1
フィジオゾール3号	500mL	4.74 (開始時)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		4.74 (24 時間後)	pH	3.96	3.94	3.96	3.97	3.96	3.97
			残存率 (%)	100.0	100.2	98.5	100.2	99.5	98.0
フルクトラクト注	500mL	4.70 (開始時)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		4.70 (24 時間後)	pH	3.97	3.96	3.97	3.97	3.97	3.97
			残存率 (%)	100.0	99.6	99.7	99.6	99.8	99.4
ラクテック注	500mL	6.62 (開始時)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		6.69 (24 時間後)	pH	4.17	4.18	4.18	4.18	4.17	4.18
			残存率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.3	100.3	99.1
低分子デキストラン糖注	500mL	4.38 (開始時)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		4.38 (24 時間後)	pH	3.15	3.15	3.15	3.16	3.16	3.15
			残存率 (%)	100.0	100.1	99.3	100.3	100.1	100.9
モリアミン	500mL	5.89 (開始時)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		5.92 (24 時間後)	pH	4.06	4.07	4.07	4.08	4.07	4.09
			残存率 (%)	100.0	100.3	99.6	99.6	99.4	99.4
5%大塚糖液	500mL	4.60 (開始時)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		4.63 (24 時間後)	pH	3.18	3.18	3.18	3.18	3.18	3.21
			残存率 (%)	100.0	100.3	100.1	100.1	100.1	99.9
10%大塚糖液	500mL	4.36 (開始時)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		4.38 (24 時間後)	pH	3.16	3.16	3.17	3.16	3.16	3.19
			残存率 (%)	100.0	99.5	99.5	99.9	99.6	99.6
20%光糖液	500mL	4.24 (開始時)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		4.25 (24 時間後)	pH	3.15	3.15	3.15	3.16	3.16	3.16
			残存率 (%)	100.0	100.4	99.6	100.3	101.4	100.7
50%大塚糖液	500mL	4.06 (開始時)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		4.12 (24 時間後)	pH	3.05	3.05	3.05	3.05	3.05	3.05
			残存率 (%)	100.0	100.7	100.7	100.9	100.7	100.7

輸液	容量	輸液の pH	試験項目	保存期間					
				開始時	1 時間	2 時間	3 時間	6 時間	24 時間
5%キリット注	500mL	6.18 (開始時)	外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		5.96 (24 時間後)	pH	3.22	3.22	3.22	3.22	3.22	3.21
			残存率 (%)	100.0	100.4	100.2	99.8	100.1	99.9
50%クリニット注	20mL	5.47 (開始時)	外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		4.46 (24 時間後)	pH	3.03	3.03	3.03	3.03	3.02	3.04
			残存率 (%)	100.0	99.7	99.8	100.2	100.1	99.4
5%フルクトン注	500mL	4.05 (開始時)	外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		4.05 (24 時間後)	pH	3.21	3.21	3.21	3.21	3.21	3.19
			残存率 (%)	100.0	100.4	100.4	100.7	100.5	100.1
50%フルクトン注	200mL	3.31 (開始時)	外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		3.30 (24 時間後)	pH	3.08	3.08	3.08	3.08	3.07	3.09
			残存率 (%)	100.0	100.3	99.7	99.9	100.3	99.4

ジェムザール注射用1gの生理食塩液溶液(ゲムシタビン濃度 40 mg/mL)と試験薬剤または投与法に従い調製した薬剤の溶液を混合し、混合直後から室温で24時間保存し、外観、pH及びゲムシタビンの残存率を測定した。ジェムザール注射用1gの生理食塩液溶液の混合量は、1日最大投与量(体表面積あたり1000mg)とした。また、配合薬剤の混合量はそれぞれの薬剤における規定の最大投与量とした。なお、計算の基準として投与対象者を、身長173cm、体重70kg、体表面積1.8m²の男性とした。

水溶性プレドニン、ファンギゾン注射用及びデノシン点滴静注用は混合直後から白濁または混濁を認めた。

また、ラステット注、5-FU注及び注射用メソトレキセートも混合直後の溶液は澄明であったものの3時間から6時間後に結晶が析出するなどの外観上の変化を認めた。これら以外の薬剤との混合液は24時間まで、外観、pH、ゲムシタビン残存率ともにほとんど変化を認めず、安定であった。

製品名 (一般名)	評価項目	保存期間					
		開始時	1 時間	2 時間	3 時間	6 時間	24 時間
プリプラチン注 (シスプラチン)	外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
	残存率 (%)	100.0	100.4	100.4	98.8	100.4	98.8
パラプラチン注射液 (カルボプラチン)	外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.2
	残存率 (%)	100.0	100.0	99.7	100.1	100.0	99.0
タキソテール注 (ドセタキセル水和物)	外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
	残存率 (%)	100.0	100.2	99.8	99.8	100.3	99.6
注射用エンドキサン (シクロホスファミド)	外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.1	3.0	3.1	3.0	3.1	3.1
	残存率 (%)	100.0	99.9	100.5	100.0	100.9	100.2
注射用イホマイド (イホスファミド)	外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.2	3.1	3.2	3.1	3.2	3.3
	残存率 (%)	100.0	99.8	99.7	100.6	100.7	98.9
マイトマイシン注用 (マイトマイシン C)	外 観	赤紫色澄明	赤紫色澄明	赤紫色澄明	赤紫色澄明	赤紫色澄明	赤紫色澄明
	pH	3.0	3.0	3.1	3.1	3.1	3.1
	残存率 (%)	100.0	100.2	100.0	99.7	100.4	99.9

製品名 (一般名)	評価項目	保 存 期 間					
		開始時	1 時間	2 時間	3 時間	6 時間	24 時間
アドリアシン注用 (ドキソルビシン塩酸塩)	外 観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	pH	3.1	3.1	3.0	3.1	3.0	3.0
	残存率 (%)	100.0	99.8	100.4	99.8	100.2	100.5
プレオ注射用 (プレオマイシン塩酸塩)	外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.1	3.0	3.1	3.1	3.1	3.1
	残存率 (%)	100.0	100.4	100.1	100.5	100.2	99.5
カンプト点滴静注 (イリノテカン塩酸塩水和物)	外 観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
	pH	3.0	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
	残存率 (%)	100.0	99.6	99.8	99.8	99.5	100.9
注射用フィルデシン (ビンデシン硫酸塩)	外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
	残存率 (%)	100.0	100.2	99.8	100.2	100.1	100.9
エクザール注射用 (ビンプラスチン硫酸塩)	外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.1	3.1	3.1	3.0	3.1	3.0
	残存率 (%)	100.0	99.5	100.2	99.9	100.8	100.2
オンコピン注射用 (ピンクリスチン硫酸塩)	外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.2	3.2	3.1	3.1	3.1	3.1
	残存率 (%)	100.0	100.2	100.0	100.4	100.7	99.9
ラステット注* ¹ (エトポシド)	外 観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明だが、結晶析出	微黄色澄明だが、結晶析出
	pH	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9
	残存率 (%)	100.0	99.8	100.4	99.9	-	-
5-FU 注* ¹ (フルオロウラシル)	外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色だが、結晶析出	無色だが、結晶析出	無色だが、結晶析出
	pH	8.1	8.1	7.9	8.1	8.0	8.0
	残存率 (%)	100.0	99.8	99.8	-	-	-
注射用メトトレキサート* ¹ (メトトレキサート)	外 観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明だが、結晶析出	黄色澄明だが、結晶析出
	pH	3.1	3.2	3.0	3.1	3.1	3.2
	残存率 (%)	100.0	100.0	100.2	100.0	-	-
デカドロン注射液 (デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム)	外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
	残存率 (%)	100.0	99.8	100.1	100.2	100.5	99.6
水溶性ブレドニン* ² (ブレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム)	外 観	白濁	白濁	白濁	無色澄明だが、結晶析出	無色澄明だが、結晶析出	無色澄明だが、結晶析出
	pH	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
	残存率 (%)	100.0	-	-	-	-	-
プリンペラン注射液 (塩酸メクロプラミド)	外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.0	3.0	3.0	3.1	3.1	3.0
	残存率 (%)	100.0	100.5	100.4	100.6	100.6	100.8
セレネース注 (ハロペリドール)	外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.1	3.0	2.9	3.1	3.1	3.0
	残存率 (%)	100.0	99.5	99.2	99.3	100.1	99.7
ノパミン筋注 (プロクロルペラジンメシル酸塩)	外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.1	3.0	3.0	3.1	3.0	3.1
	残存率 (%)	100.0	100.0	100.4	100.3	101.3	101.4
ドグマチール筋注 (スルピリド)	外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.1	3.1	3.0	3.0	3.0	3.1
	残存率 (%)	100.0	99.6	100.1	99.7	100.9	99.5

製品名 (一般名)	評価項目	保存期間					
		開始時	1時間	2時間	3時間	6時間	24時間
ゾフラン注 (オンダンセトロン塩酸塩水和物)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
	残存率 (%)	100.0	100.8	101.0	100.6	101.2	100.8
カイトリル注 (グラニセトロン塩酸塩)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.2
	残存率 (%)	100.0	100.4	100.5	100.5	101.1	100.5
セルシン注射液 (ジアゼパム)	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
	pH	3.3	3.4	3.4	3.2	3.2	3.2
	残存率 (%)	100.0	100.1	99.9	100.4	100.6	99.4
タガメット注射液 (シメチジン)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.1	3.0	3.1	3.1	3.1	3.1
	残存率 (%)	100.0	99.9	100.2	100.4	100.2	99.5
モルヒネ塩酸塩注射液 (モルヒネ塩酸塩水和物)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
	残存率 (%)	100.0	99.8	100.2	99.6	100.2	103.1
ファンギゾン注射用*2 (アムホテリシンB)	外観	黄色混濁液	黄色混濁液	黄色混濁液	黄色混濁液	黄色混濁液	黄色混濁液
	pH	3.2	3.1	3.2	3.2	3.1	3.2
	残存率 (%)	100.0	-	-	-	-	-
ジフルカン静注液 (フルコナゾール)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
	残存率 (%)	100.0	100.9	101.0	100.6	101.1	100.5
フロリードF注 (ミコナゾール)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.6	3.5	3.6	3.6	3.6	3.6
	残存率 (%)	100.0	99.6	98.8	98.9	99.7	99.3
ゾピラックス点滴静注用 (アシクロビル)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	9.1	9.1	9.1	9.1	9.1	9.1
	残存率 (%)	100.0	100.0	100.3	100.5	100.5	101.0
デノシン点滴静注用*2 (ガンシクロビル)	外観	白色沈殿を生じた	白色沈殿を生じた	白色沈殿を生じた	白色沈殿を生じた	白色沈殿を生じた	白色沈殿を生じた
	pH	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8
	残存率 (%)	100.0	-	-	-	-	-
アラセナーA点滴静注用 (ピダラビン)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4
	残存率 (%)	100.0	100.0	99.4	100.4	100.7	99.3
オーツカMV注	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
	pH	3.2	3.3	3.2	3.3	3.3	3.3
	残存率 (%)	100.0	100.8	101.0	101.2	101.4	100.6
アミノトリパ1号輸液*3	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
	残存率 (%)	100.0	-	-	-	-	-
ピーエヌツイン2号輸液*3	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	残存率 (%)	100.0	-	-	-	-	-
ユニカリックL輸液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.3	4.2	4.3	4.2	4.2	4.3
	残存率 (%)	100.0	98.8	98.0	98.4	97.2	96.8

*1:混合直後は澄明であったものの6時間後から結晶の析出を観察したため、定量法の試験を中止した。

*2:混合直後から沈殿又は結晶を生じたため、定量法は実施しなかった。

*3:混合薬剤によるゲムシタピンピークへの妨害があったため、定量法は実施しなかった。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 吸光度測定法

(2) 定性反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

主な混在物として 5 種の類縁物質(シトシン、 α -アノマー、 α -ウリジン、 β -ウリジン、5'-O-アセチル体)が同定された。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫

<効能・効果に関連する使用上の注意>

胆道癌の場合

本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

尿路上皮癌の場合

本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

手術不能又は再発乳癌の場合

1. 本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

2. 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

がん化学療法後に増悪した卵巣癌の場合

本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

(解説)

国内臨床試験において、胆道癌では術後補助化学療法として、尿路上皮癌及び手術不能又は再発乳癌では術前・術後補助化学療法としての本剤の使用経験はなく、有効性及び安全性が確立していない。

切除不能、局所再発又は転移乳癌患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験では、アントラサイクリン系薬剤を含む化学療法歴のある患者を対象(アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤が投与禁忌の場合を除く)とした際に、本剤及びパクリタキセル併用投与においてパクリタキセル単独投与と比較して有意な生存期間の延長が認められた。本剤単剤投与、又は本剤とパクリタキセル以外の薬剤との併用における有用性は確立されていない。

がん化学療法後に増悪した卵巣癌に関しては、国内臨床試験は実施せずに公知申請を行った。「効能・効果」及び「効能・効果に関連する使用上の注意」の記載は、同効薬であるドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤と同様の内容である。

本剤の投与は、前治療として白金製剤を含む化学療法を施行した患者を対象にすること。

再発卵巣癌の治療において、白金製剤に感受性のある患者では、白金製剤を含む化学療法を再度施行することが推奨されている。そのため、本剤の投与を行う場合には、白金製剤に対する感受性を考慮して、本剤以外の治療法も検討した上で、本剤の投与を開始すること。

2. 用法及び用量

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の場合
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。
2. 非小細胞肺癌の場合
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。
3. 手術不能又は再発乳癌の場合
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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

尿路上皮癌及び手術不能又は再発乳癌に本剤を使用する場合には、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で投与方法を選択すること。

(解説)

非小細胞肺癌においてシスプラチンと併用する場合の本剤の用法・用量

本剤 1250mg/m²(3週間サイクル)とシスプラチン併用投与は、非小細胞肺癌に対して欧米主要6カ国で承認されている。また、海外において複数の第Ⅲ相試験が実施され、その結果は科学論文にて報告されており、欧米の主要なガイドラインである National Comprehensive Cancer Network guideline (NCCN 2018)においても、非小細胞肺癌に対する標準治療薬として記述されている。国内では本剤 1250mg/m²(3週間サイクル)を検討した科学論文の報告数は限定的であるが、本剤 1250mg/m²(3週間サイクル)は、国際的に標準治療の一つと位置づけられているため、国内から参加している国際共同試験でも対照群として採用されている。

以上のことから、本用法・用量は、平成11年2月1日付研第4号・医薬審104号「適応外使用に関わる医療用医薬品の取り扱いについて」の「(1)外国(本邦と同等の水準にあると認められる承認の制度又はこれに相当する制度を有している国(例えば、米国)をいう。)において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合」に基づき、申請を行い承認された。

手術不能又は再発乳癌に対する本剤の用法・用量

本剤及びパクリタキセル併用投与は、当初、卵巣癌に対する臨床試験で用法・用量の検討を行った。再発上皮性卵巣癌患者を対象とした外国第Ⅰ相試験⁴⁶⁾では、本剤を day1、8 及び 15、パクリタキセルを day8 に投与する4週1サイクルの投与スケジュールを用いたが、本剤・パクリタキセルともに最低用量(本剤 800mg/m²、パクリタキセル 100mg/m²)で最大耐用量に達し、血小板数減少・好中球数減少の発現のため本剤の day15 の投与を施行できなかった。これを受けて、卵巣癌を対象とした外国第Ⅰ相試験⁴¹⁾では、本剤を day1 及び 8 の2週連続投与、day15 に休薬する3週を1サイクルとする投与スケジュールで本剤とパクリタキセル併用投与時の投与量、及び

パクリタキセルの投与タイミングを検討したところ、本剤 1250mg/m² を day1 及び 8 に 2 週連続投与(3 週 1 サイクル)、及びパクリタキセル 175mg/m² を day1 に併用投与する投与方法が推奨用法・用量となった。

これらの試験結果を受けて実施された再発又は転移性乳癌を対象とした外国第Ⅲ相試験⁴⁰⁾では、本剤 1250mg/m²、パクリタキセル 175mg/m² の用量での併用投与群で、パクリタキセル単独投与群と比較して統計学的に有意な生存率の改善が認められた。

国内においては、外国第Ⅲ相試験を受けて実施した再発又は転移性乳癌を対象とした本剤及びパクリタキセル併用投与による国内第Ⅱ相試験³⁷⁾で、本剤 1000mg/m² 及びパクリタキセル 175mg/m² 投与群、本剤 1250mg/m² 及びパクリタキセル 175mg/m² 投与群ともに、DLT の発現が 6 例中 1 例のみであったことから、併用療法の推奨用量を本剤 1250mg/m² 及びパクリタキセル 175mg/m² とした。

以上より、手術不能又は再発乳癌における用法・用量は、本剤 1250mg/m² を day1 及び 8 に 2 週連続投与、及びパクリタキセル 175mg/m² を day1 に併用投与し、3 週目を休薬とすることと決定した。

なお、再発又は転移性乳癌を対象とした国内第Ⅱ相試験及び外国第Ⅲ相試験で用いた本剤とパクリタキセル 175mg/m² 併用投与以外の用法・用量での安全性及び有効性は確立していない。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◇非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌

2009 年 3 月以前の承認であるため該当しない。

◇手術不能又は再発乳癌

◎: 評価資料 ○: 参考資料 -: 非検討もしくは評価の対象とせず

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要	文献番号
MB22	第Ⅱ相 (国内)	転移・再発乳癌患者 (日本人)	◎	◎	◎	ゲムシタビン(ステップ 1: 1000 又は 1250mg/m ² 、ステップ 2: 推奨用量の 1250mg/m ²) + パクリタキセル 175mg/m ² の併用投与試験	37)
MB21	第Ⅱ相 (国内)	転移・再発乳癌患者 (日本人)	◎	◎	◎	ゲムシタビン(ステップ 1: 1000 又は 1250mg/m ² 、ステップ 2: 推奨用量の 1250mg/m ²) の単独投与試験	38)
S024	第Ⅱ相 (海外)	局所再発又は転移性乳癌患者 (外国人)	◎	◎	-	ゲムシタビン 1200mg/m ² + パクリタキセル 175mg/m ² の併用投与試験	39)
JHQG	第Ⅲ相 (海外)	切除不能、局所再発又は転移性乳癌患者 (外国人)	◎	◎	◎	ゲムシタビン 1250mg/m ² + パクリタキセル 175mg/m ² 併用投与とパクリタキセル単独の比較試験	40)
JHFV	第Ⅰ相 (海外)	再発性又は持続性の上皮性卵巣癌患者 (外国人)	-	-	○	ゲムシタビン 1000-1250mg/m ² + パクリタキセル 135-175mg/m ² の併用投与試験	41)
S197	第Ⅱ相 (海外)	転移性乳癌患者 (外国人)	○	○	-	ゲムシタビン + パクリタキセル、又はゲムシタビン + ドセタキセルの併用投与の比較試験 A 群: ゲムシタビン 1250mg/m ² + パクリタキセル 175mg/m ² B 群: ゲムシタビン 1000mg/m ² + パ	42)

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要	文献番号
						クリタキセル 100mg/m ² C 群: ゲムシタビン 1000mg/m ² +ドセタキセル 40mg/m ²	
JHBH	第Ⅱ相 (海外)	転移性乳癌患者 (外国人)	○	○	—	ゲムシタビン 1200mg/m ² の単独投与試験	43)
JHDG	第Ⅱ相 (海外)	転移性乳癌患者 (外国人)	○	○	—	ゲムシタビン 1200mg/m ² の単独投与試験	44)
JHBZ	第Ⅲ相 (海外)	転移性乳癌患者 (外国人)	○	○	—	ゲムシタビン 1200mg/m ² の単剤投与とエピルビシン 35mg/m ² の比較試験	45)

◇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

該当しない(本剤は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」による事前評価が行われた結果、公知申請を行っても差し支えないとの結論が得られたことにより、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の効能効果を取得した医薬品である)

◇非小細胞肺癌においてシスプラチンと併用する場合

本用法・用量は平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号・医薬審 104 号「適応外使用に関わる医療用医薬品の取り扱いについて」の「(1) 外国(本邦と同等の水準にあると認められる承認の制度又はこれに相当する制度を有している国(例えば、米国)をいう。)において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合」に基づき、申請を行い承認された。

◎: 評価資料 ○: 参考資料 —: 非検討もしくは評価の対象とせず

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要	文献番号
JFCC	第Ⅲ相 (海外)	扁平上皮非小細胞肺癌患者	◎	◎	—	ゲムシタビン 1250mg/m ² +シスプラチン 75mg/m ² 併用投与(GC)とGC+ネシツムマブ 800mg 併用投与(GC+N)の比較試験	47)
JFCM	第Ⅰb/ Ⅱ相 (国内)	扁平上皮非小細胞肺癌患者	◎	◎	◎	第Ⅰb 相パート: ゲムシタビン 1000mg/m ² 又は 1250mg/m ² +シスプラチン 75mg/m ² 併用投与(GC)とGC+ネシツムマブ 800mg 併用投与(GC+N)における忍容性の検討及び第Ⅱ相パートでの推奨用量の決定 第Ⅱ相パート: ゲムシタビン 1250mg/m ² +シスプラチン 75mg/m ² 併用投与(GC)とGC+ネシツムマブ 800mg 併用投与(GC+N)の比較試験	48)
JFCJ	第Ⅱ相 (海外)	進行固形癌患者	○	○	○	ゲムシタビン 1250mg/m ² +シスプラチン 75mg/m ² +ネシツムマブ 800mg 併用投与(GC+N)の非対照試験(薬物相互作用を検討)	

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要	文献番号
JHBR	第Ⅲ相 (海外)	局所進行又は転移性 非小細胞肺癌患者	○	○	—	ゲムシタビン 1250mg/m ² +シスプラチン 100mg/m ² 併用投与(GC)とエトポシド 100mg/m ² +シスプラチン 100mg/m ² 併用投与(EC)の比較試験	49)
JMDB	第Ⅲ相 (海外)	局所進行又は転移性 非小細胞肺癌患者	○	○	—	ゲムシタビン 1250mg/m ² +シスプラチン 75mg/m ² 併用投与(GC)とペメトレキセド 500mg/m ² +シスプラチン 75mg/m ² 併用投与(AC)の比較試験	50)

GC : ゲムシタビン+シスプラチン化学療法、GC+N : ゲムシタビン+シスプラチン化学療法とネシツムマブの併用療法、AC : ペメトレキセド+シスプラチン化学療法、EC : エトポシド+シスプラチン化学療法

(2) 臨床効果

◇非小細胞肺癌

1. 腫瘍縮小効果

本剤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以下のとおりであった¹²⁾。

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

注) この場合、「投与開始後、50%以上の腫瘍縮小に到達」の意味

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 16 例の検討においては、奏効例は認められなかった³⁾。

2. 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下表に示す。本データは国内で実施された臨床試験での肺癌 204 例でのデータであり、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。

項目	発現例数 (%)	投与前値[/ μ L]* 中央値(範囲)	最低値[/ μ L]* 中央値(範囲)	最低値までの 期間[日] 中央値(範囲)	最低値からの回復 期間**[日] 中央値(範囲)
白血球減少	131 (64.2)	6,700 (4,200~23,800)	2,800 (700~3,900)	17 (3~31)	7 (1~42)
好中球減少	128 (62.7)	4,060 (1,872~21,182)	1,202.2 (49~1,989)	19 (3~31)	7 (1~24)
血小板減少	42 (20.6)	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	126 (61.8)	11.7 (9.0~15.0)	9.55 (6.3~10.9)	20 (5~48)	7 (1~65)

* 「ヘモグロビン減少」での単位は(g/dL)

** 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

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)であり、回復までの期間はいずれも 7 日(中央値)であった。

- 1) 福岡 正博 他:癌と化学療法, 23, 1825, 1996
- 2) 横山 晶 他:癌と化学療法, 23, 1681, 1996
- 3) 福岡 正博 他:癌と化学療法, 23, 1813, 1996

◇膵癌

1. 症状緩和効果(Clinical Benefit Response)及び生存期間

本邦における本剤単独投与による膵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)であった²³⁾。外国における本剤単独投与による膵癌の 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下表のとおりであった^{24),25)}。

試験	症状緩和効果における有効率*	生存期間中央値	6 ヶ月生存率	9 ヶ月生存率	1 年生存率
第 II 相試験 (n=63)	27.0% (17/63)	3.85 ヶ月	31%	15%	4%
第 III 相試験 (n=63)	23.8% (15/63)	5.7 ヶ月	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。

2. 外来への移行

本邦での第 I 相試験において、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²³⁾。

23) Okada. S. et al.: Jpn. J. Clin. Oncol. 31, 1, 7, 2001

24) Rothenberg. M. L. et al.: Annals Oncolo. 7, 347, 1996

25) Burris, H. A. et al.: J. Clin. Oncol. 15, 6, 2403, 1997

注) 本剤の用法・用量は、1 回 1000mg/m² 週 1 回を 3 週連続し、4 週目は休業する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。

◇胆道癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

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相試験において、適格例での奏効率及び生存期間は以下のとおりであった²⁶⁾。

試験	奏効率 (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 ヶ月	25.0%

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。

26) Okusaka T. et al.: Cancer Chem. Pharmacol. 57, 5, 647, 2006

◇尿路上皮癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

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、本剤とシスプラチンとの併用投与(GC:4週間を1コースとして、本剤 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、得られた結果は以下のとおりであった³⁵⁾。

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

*1: log-rank 検定、*2: カイ2乗検定

35) Maase, H. et al.: J. Clin. Oncol. 17, 17, 3068, 2000

◇手術不能又は再発乳癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

外国で実施された術前又は術後にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬を投与された切除不能、局所再発又は転移性乳癌患者を対象^{注)}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 1250mg/m²及びパクリタキセル 175mg/m²を投与し、8日目に本剤 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。その結果は以下のとおりであった⁴⁰⁾。

注) 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	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	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例)	26.2% (69/263例)	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

40) Albain K. S. et al.: J. Clin. Oncol., 26, 24, 3950, 2008

(3) 臨床薬理試験

第 I 相試験として、各種悪性腫瘍患者 29 例に対して 60mg/m² から段階的に 1000mg/m² まで増量し、週 1 回 3 週連続静注した。その結果、1 回 1000mg/m² が最大耐量(MTD)であり、主な副作用、いわゆる用量規制因子(DLF)は骨髄抑制で、特に白血球減少、好中球減少及び血小板減少であった⁴⁾。

4) 田口 鐵男 他:癌と化学療法, 23, 1011, 1996

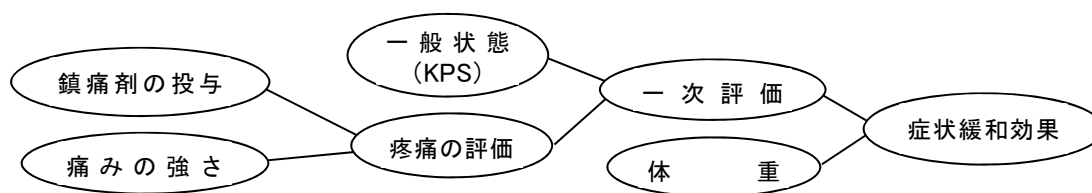
肺癌患者を対象とした第 I 相試験では肺癌患者を対象として、レベル 1 及びレベル 2 の 2 つの用法・用量を用いた。その結果、登録例数 11 例のうち、レベル 1 では 3 例、レベル 2 では 6 例の DLT 評価対象例において、それぞれ 0 例及び 2 例の DLT 発現例が認められた。DLT は白血球減少・好中球減少、GOT・GPT の上昇であった。これにより、レベル 2 での忍容性が確認された。有効性に関しては、腫瘍縮小効果の解析対象例 11 例中、PR 2 例、NC 4 例、PD 5 例であった。CR 例はなく、全体の奏効率は 18.2%であった。症状緩和効果*では、解析対象例 7 例中 4 例(57.1%)が改善もしくは不変であった。改善の 2 例が症状緩和効果*において有効と評価され、有効率は 28.6%であった²³⁾。

23) Okada. S. et al.: Jpn. J. Clin. Oncol. 31, 1, 7, 2001

<*症状緩和効果(Clinical Benefit Response)>

本剤の肺癌に対する効果の主要評価項目として、症状緩和効果が用いられている。

症状緩和効果は、まず一次評価として、治療開始前に比し、10cm の痛みのスケールを用いて表した痛みの強さが 50%以上改善した場合、鎮痛剤の 1 日使用量が 50%以上減量した場合、KPS が 20 点以上改善した場合のいずれか一つでも認められれば有効と判定される。一次評価項目のいずれもが不変であっても、治療開始前に比較して 7%以上の体重増加が認められれば、有効と判定される。ただし、有効と判定されるためには、改善効果が最低 4 週間持続することが必要であり、その間いずれの評価項目においても悪化が認められてはならない。疼痛、鎮痛剤の投与量もしくは KPS に悪化が認められた場合は、その程度にかかわらず症状緩和効果は無効と評価する。即ち、症状緩和効果は腫瘍関連症状のみを厳密かつ客観的に評価するものであり、生活の質(QOL)の指標としてデザインされたものとは異なる。



(参考:外国データ)

外国人の各種固形癌患者を対象として①5日間連続投与を3週毎に繰り返す試験²⁷⁾、②週2回投与を3週連続する試験²⁸⁾、③週1回投与を3週連続する試験²⁹⁾が行われた。①の方法では副作用の発現頻度が高く、有効例が認められなかったこと、また②と③では有効例が報告されたが、③が②に比べて副作用の発現頻度が低く、高度の副作用がみられなかったことから、③と同様の週1回投与で本邦における第I相試験を実施した。

27) T J O' Rourke, et al.: Eur. J. Cancer, 30A, 417, 1994

28) Elizabeth A P at al.: Invest. New Drugs, 10, 165, 1992

29) J L Abbruzzese et al.: J. Clin. Oncol., 9, 3, 491, 1991

注) 本剤の用法・用量は、1回 1000mg/m² 週1回を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。

外国人の再発性又は持続性の上皮性卵巣癌患者を対象としてゲムシタビンとパクリタキセル併用療法の最大耐用量及びゲムシタビンとパクリタキセルの投与順序を評価するための第I相試験を実施した⁴¹⁾。

試験は21日を1コースとしてゲムシタビンを1日目と8日目に、パクリタキセルを1日目又は8日目のいずれかに投与した。

患者グループ	用量レベル	ゲムシタビン投与量 (mg/m ²)	パクリタキセル投与量 (mg/m ²)	例数
A	1	1000	135	6例
B	2	1000	150	6例
B	2a	1250	150	9例
B	3	1000	175	6例
C	4	1250	150	3例
C	5	1250	175	9例

グループ A はゲムシタビンとパクリタキセルの投与順序の評価。

グループ B はパクリタキセルを8日目のゲムシタビン投与前に投与、グループ C はパクリタキセルを1日目のゲムシタビン投与前に投与し、最大耐用量を評価。

本試験の結果から、パクリタキセル投与後にゲムシタビンを投与する投与順の方がアラントランスアミナーゼ (ALT) 上昇の発現が少ないことが確認された。また、グループ B のレベル 3 で投与量規制毒性 (DLT) が発現したためレベル 2a を検討したが、DLT は認められなかった。さらにグループ C までの検討で最大耐用量が確立できなかったが、1コースを21日として1日目のパクリタキセル 175mg/m² 投与後にゲムシタビン 1250mg/m² を投与し、8日目にはゲムシタビン 1250mg/m² のみを投与する用法用量を推奨用量と決定した。

注) 本剤の用法・用量は、1回 1250mg/m² 週1回を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。

41) Poole C. J. et al.: Int. J. Gynecol. Cancer, 16, 507, 2006

(4) 探索的試験

<非小細胞肺癌:前期第Ⅱ相試験³⁾>

目的:本剤が有効性を示す固形がんの探索及び安全性の検討。

試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象	ステップⅠ:肺癌、胃癌、膵癌、大腸/直腸癌、子宮頸癌、卵巣癌、乳癌(合計116例) ステップⅡ:非小細胞肺癌(合計35例)
主な選択基準	ステップⅠの主な選択基準 (1) 組織診・細胞診によって悪性腫瘍であることが確認されている症例 (2) 客観的に測定可能又は評価可能病変を有する症例 (3) 標準的治療法によって効果が得られなかったか又は適切な治療法がないと考えられる症例(ただし、非小細胞肺癌、胃癌、膵癌、大腸/直腸癌においては未治療例を対象としてもよい) (4) 本剤の副作用を適切に評価できる臓器機能が保持されている症例 (5) Performance Status(PS)が0~3の症例 (6) 少なくとも2ヵ月以上の生存が期待できる症例 (7) 前治療による効果副作用の影響がない症例 (8) 年齢が18歳以上80歳以下の症例 ステップⅡの選択基準(ステップⅠのうち以下を変更) (3) 化学療法が適応となる初回治療例(術後再発例を含む) (5) Performance Status(PS)が0~2の症例 (7) (7)の項目を削除 等
主な除外基準	ステップⅠの主な除外基準 (1) 重篤な合併症を有する症例 (2) 妊娠、授乳中及び妊娠の可能性がある症例 (3) 活動性の重複癌を有する症例 (4) 重篤なアレルギーを有する症例 (5) その他、治験担当医師が不適切と判断した症例 ステップⅡの除外基準(上記ステップⅠに以下を追加) (6) 脳転移を有する症例 (7) 高カルシウム血症を有する症例 等
試験方法	ステップⅠ 週1回800mg/m ² を3週連続投与し、4週目は休薬した。これを1コースとし、原則として2コース以上繰り返した。 ステップⅡ 週1回1000mg/m ² を3週連続投与し、4週目は休薬した。これを1コースとし、原則として2コース以上繰り返した。
評価項目	有効性:抗腫瘍効果(奏効率) 安全性:臨床検査値異常変動及び自他覚症状

結果	有効性									
	〈ステップ I〉									
	癌腫	前化療	適格例数	CR	PR	MR	NC	PD	NE ^{注1)}	奏効率:% ^{注2)} CR+PR/適格例
	肺癌	あり	17	0	0	-	8	7	2	0.0
		なし	12	0	3	-	7	1	1	25.0[27.3]
		小計	9	0	3	-	15	8	3	10.3[11.5]
	胃癌	-	13	0	0	1	6	4	2	0.0
	膵臓癌	-	10	0	0	0	2	4	4	0.0
	大腸/直腸癌	-	9	0	0	0	2	5	2	0.0
	子宮頸癌	-	23	0	2	1	5	8	7	8.7[12.5]
	卵巣癌	-	19	0	1	0	5	10	3	5.3[6.3]
	乳癌	-	13	0	0	0	3	5	5	0.0
	〈ステップ II〉									
	癌腫	前化療	適格例数	CR	PR	MR	NC	PD	NE ^{注1)}	奏効率:% ^{注2)} CR+PR/適格例
	肺癌	なし	35	0	5	5	19	2	4	14.3[21.7]
注 1) 評価不能 注 2) []内は 2 コース以上投与された症例での奏効率										
安全性										
臨床検査値異常変動及び自他覚症状										
主なグレード 3 以上の臨床検査値異常:										
〈ステップ I〉										
白血球数減少 16.4%(19/116 例)、好中球数減少 17.0%(16/94 例)、血小板数減少 10.3%(12/116 例)、ヘモグロビン減少 16.4%(19/116 例)										
〈ステップ II〉										
白血球数減少 11.4%(4/35 例)、好中球数減少 32.4%(11/34 例)、血小板数減少 2.9%(1/35 例)、ヘモグロビン減少 17.1%(6/35 例)										
主なグレード 3 以上の自他覚症状										
〈ステップ I〉										
食欲不振 8.6%(10/116 例)、疲労感 5.2%(6/116 例)、悪心・嘔吐 4.3%(5/116 例)、発熱 0.9%(1/116 例)										
〈ステップ II〉										
食欲不振 2.9%(1/35 例)、疲労感 0.0%(0/35 例)、悪心・嘔吐 8.6%(3/35 例)、発熱 0.0%(0/35 例)										

注) 本剤の用法・用量は、1 回 1000mg/m² 週 1 回を 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。

3) 福岡 正博 他:癌と化学療法, 23, 1813, 1996

<胆道癌:国内第Ⅱ相試験²⁶⁾>

目的:局所進行又は遠隔転移がある胆道癌患者における初回化学療法例の有効性及び安全性の評価

試験デザイン	多施設共同無対照試験																		
対象	胆道癌患者(40例)																		
主な選択基準	(1) 組織診・細胞診により腺癌(腺扁平上皮癌を含む)であると確認された切除不能な局所進行あるいは遠隔転移を有する肝外胆管、胆嚢もしくは乳頭部癌患者 (2) 測定可能病変を有する症例(胆管にある病巣は測定可能病変とはせず、評価可能病変とする) (3) 癌に対する化学療法歴がない症例 (4) 胆道癌に対する放射線療法歴がない症例又は以下の症例では放射線照射後登録日までの期間が4週間以上経過しており、放射線療法の影響が全く認められないこと ・切除術の術中、術後の補助療法としての放射線療法が施行された症例 ・骨転移に対して放射線を照射された症例 (5) Performance Status(PS)が0~2の症例 (6) 20歳以上75歳未満の症例 等																		
主な除外基準	(1) 胸部単純X線所見上で明らかであり、かつ臨床症状のある肺線維症又は間質性肺炎を有する症例 (2) NYHAの心機能分類でⅢ、Ⅳの症例及び発症後6ヵ月以内の心筋梗塞を有する症例 (3) 重篤な合併症を有する糖尿病の症例 (4) 治療を要する体腔液貯留又は著明な浮腫を認める症例 (5) 重症感染症を合併している症例又は発熱があり重症感染症が疑われる症例 (6) 妊婦、授乳中及び妊娠の可能性のある症例 等																		
試験方法	1回1000mg/m ² を30分かけて点滴静注し、週1回3週連続投与後、4週目を休薬した。これを1コースとして投与を繰り返した。																		
評価項目	・有効性: 主要評価項目:抗腫瘍効果(奏効率) 副次評価項目:生存期間(1年生存率、生存期間中央値)、奏効期間(全奏効期間、Progression Free Survival; PFS、PR期間、CR期間) ・安全性: 有害事象の内容、発現頻度及びその重症度(グレード)																		
結果	有効性 <腫瘍縮小効果> 抗腫瘍効果 <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価対象例数</th> <th>CR</th> <th>PR</th> <th>NC</th> <th>PD</th> <th>NE</th> <th>奏効例数</th> <th>奏効率(%)</th> <th>95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>40</td> <td>0</td> <td>7</td> <td>15</td> <td>17</td> <td>1</td> <td>7</td> <td>17.5</td> <td>7.3-32.8</td> </tr> </tbody> </table> 奏効例の内訳: 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 6/17(乳頭部癌3/6、胆嚢癌2/4、肝外胆管癌1/7)	評価対象例数	CR	PR	NC	PD	NE	奏効例数	奏効率(%)	95%信頼区間	40	0	7	15	17	1	7	17.5	7.3-32.8
評価対象例数	CR	PR	NC	PD	NE	奏効例数	奏効率(%)	95%信頼区間											
40	0	7	15	17	1	7	17.5	7.3-32.8											

結果(続き)

原発巣別抗腫瘍効果

原発巣	評価対象例数	CR	PR	NC	P	NE	奏効例数	奏効率(%)
肝外胆管	12	0	1	7	4	0	1	8.3
胆嚢	22	0	3	7	1	1	3	13.6
乳頭部	6	0	3	1	2	0	3	50.0

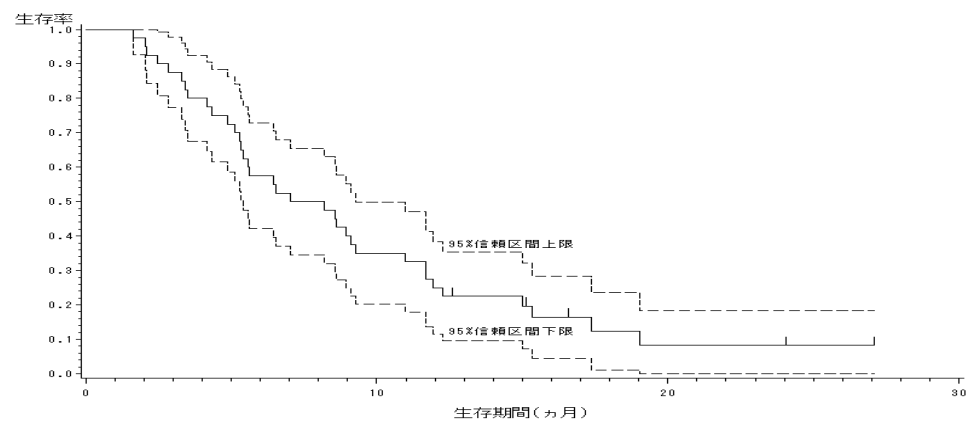
部位別抗腫瘍効果

部位	評価対象部位数	CR	PR	MR	NC	PD	NE	奏効部位(カ所)	奏効率(%)
腹腔内リンパ節	29	0	6	3	10	4	6	6	20.7
肝	22	0	2	0	6	12	2	2	9.1
胆嚢	15	0	0	1	7	4	3	0	0.0
腹膜	3	0	1	0	1	1	0	1	33.3
肺	2	0	0	0	1	1	0	0	0.0
肝外胆管	2	0	0	0	2	0	0	0	0.0
骨	1	0	0	0	0	1	0	0	0.0
頸 リンパ節	1	0	0	0	1	0	0	0	0.0

<生存期間>

生存期間中央値と1年生存率

	評価対象例数	結果	95%信頼区間
生存期間中央値	40例	7.6ヵ月	5.4~9.3ヵ月
1年生存率	40例	25.0%	11.6~38.4%



無増悪生存期間と奏効期間

項目	無増悪生存期間	奏効するまでの期間	全奏効期間	PR 期間
最小値	0.7ヵ月	1.8ヵ月	4.5ヵ月	5.43ヵ月
中央値	2.6ヵ月	2.6ヵ月	11.2ヵ月	9.4ヵ月
95%信頼区間	1.7-3.8ヵ月	1.9-5.6ヵ月	6.3-13.5ヵ月	3.8-9.4ヵ月
最大値	13.5ヵ月	8.8ヵ月	13.5ヵ月	9.4ヵ月

結果(続き)	<p><u>安全性</u></p> <p>本治験で認められた有害事象のうち、比較的好く見られたのは骨髄抑制(白血球数減少、好中球数減少、血小板減少及びヘモグロビン減少)、肝障害(アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加)、食欲不振、悪心、嘔吐、疲労及び便秘であった。</p>
--------	---

26) Okusaka T. et al.: Cancer Chem. Pharmacol; 57, 5, 647, 2006

<尿路上皮癌: 国内第Ⅱ相試験³⁴⁾>

目的: 局所進行又は遠隔転移を有する尿路移行上皮癌患者における白金製剤をベースとした化学療法既治療例を対象としたゲムシタビンの抗腫瘍効果の評価

試験デザイン	多施設共同無対照試験
対象	白金製剤をベースとしたレジメンによるファーストラインのみの全身化学療法歴を有し、かつ、局所進行又は遠隔転移を有する尿路移行上皮癌(膀胱癌及び腎盂・尿管癌)患者(44例)
主な選択基準	<p>(1) 組織診・細胞診により尿路移行上皮癌であると確認されている患者</p> <p>(2) 局所進行又は遠隔転移を有する尿路移行上皮癌に対して白金製剤をベースとしたレジメンによるファーストラインのみの全身化学療法歴を有し、かつ、再発又は無効の患者</p> <p>(3) 測定可能病変を少なくとも1つ有する患者</p> <p>(4) Performance Status (PS)が0~2の症例</p> <p>(5) 20歳以上75歳未満の症例</p> <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<p>(1) 胸部単純 X 線所見上で明らかであり、かつ臨床症状のある肺線維症又は間質性肺炎を有する患者</p> <p>(2) NYHA の心機能分類でⅢ、Ⅳの症例及び発症後6ヵ月以内の心筋梗塞を有する患者</p> <p>(3) 治療を要する体腔液貯留又は著明な浮腫を認める患者</p> <p>(4) 重症感染症を合併している症例又は発熱があり重症感染症が疑われる患者</p> <p>(5) 妊婦、授乳中及び妊娠の可能性のある症例</p> <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	1回1000mg/m ² を30分かけて点滴静注し、週1回3週連続し、4週目は休薬した。これを1コースとして投与を繰り返した。
評価項目	<p>・有効性:</p> <p> 主要評価項目: 抗腫瘍効果(奏効率)</p> <p> 副次的評価項目: 奏効期間(CR、PR期間、全奏効期間)、無増悪期間、生存期間(1年生存率)</p> <p>・安全性:</p> <p> 有害事象の内容、発現頻度及びその重症度(グレード)</p>

結果

有効性

<腫瘍縮小効果>

抗腫瘍効果

評価対象例数	CR	PR	NC	PD	NE	奏効例数	奏効率(%)	95%信頼区間
44	0	11	12	20	1	11	25.0	13.2-40.3

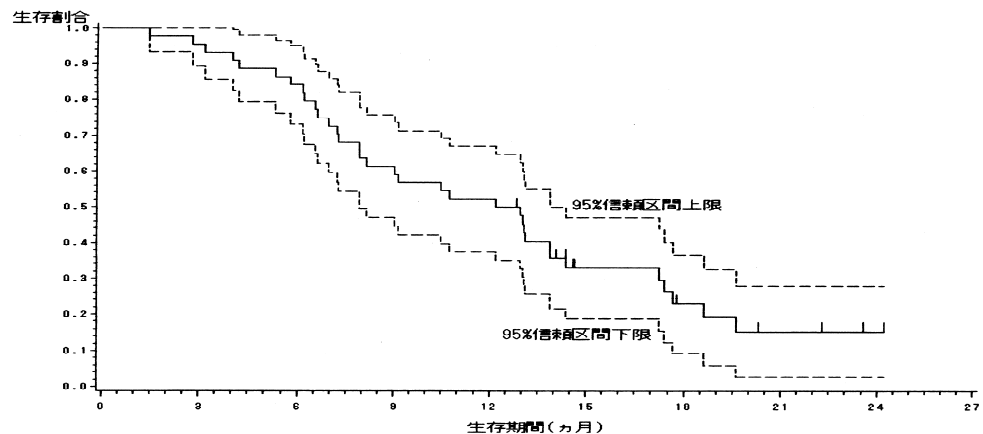
原発巣別抗腫瘍効果

原発巣	評価対象例数	CR	PR	NC	PD	NE	奏効例数	奏効率(%)	95%信頼区間
膀胱	20	0	5	5	10	0	5	25.0	8.7-49.1
腎盂・尿管	24	0	6	7	10	1	6	25.0	9.8-46.7

<生存期間>

生存期間中央値と1年生存率

	評価対象例数	結果	95%信頼区間
生存期間中央値	44例	12.6ヵ月	7.9~14.4ヵ月
1年生存率	44例	52.3%	37.5~67.0%



<無増悪期間及び奏効期間>

	無増悪期間(ヵ月)	奏効するまでの期間(ヵ月)	全奏効期間(ヵ月)	PR期間(ヵ月)
評価対象例数	44例	11例	11例	11例
中央値(95%信頼区間)	3.1(2.0-4.1)	1.7(0.7-2.6)	7.5(4.5-10.3)	6.8(2.1-9.1)

安全性

グレード3以上の有害事象のうち、主なものは骨髄抑制(白血球数減少、好中球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少)、血尿、癌疼痛、食欲不振、便秘、悪心及び貧血であった。またグレード3以上の副作用のうち主なものは、骨髄抑制(白血球数減少、好中球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少)及び食欲不振であった。

<手術不能又は再発乳癌:国内第Ⅱ相試験>

① パクリタキセルとの併用投与試験³⁷⁾

目的:転移・再発乳癌患者を対象に、3週を1コースとして1日目にゲムシタビン及びパクリタキセル、8日目にゲムシタビンを投与する用法にて、奏効率(腫瘍縮小効果)を主要評価項目とし、ステップ1で決定した推奨用量で、奏効率の信頼係数95%の両側信頼区間の下限が閾値奏効率である25%を超えることを確認する。

試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検無対照試験
対象	アントラサイクリンによる術前/術後補助化学療法後の転移・再発乳癌患者(切除不能の局所進行乳癌を含む)(62例、ステップ1:12例、ステップ2:50例)
主な選択基準	(1) 組織診又は細胞診により乳癌であることが確認されている患者 (2) アントラサイクリンを含む術前/術後補助化学療法歴を有し、転移・再発乳癌に対して未治療の患者(化学療法未治療例であればよい) 又は 切除不能の局所進行乳癌でアントラサイクリンを含む化学療法を1レジメン投与された患者。(化学療法にタキサンが含まれている場合は最終投与後12ヵ月以上経過していれば可とする) (3) 20歳以上75歳未満の女性 (4) Performance Status(PS)(Eastern Cooperative Oncology Group、ECOG)が0-1の患者 等
主な除外基準	(1) 過去にゲムシタビンの投与を受けた患者 (2) 炎症性乳癌の患者 (3) 本剤投与開始予定日前28日以内の胸部単純X線及び本剤投与開始予定日6ヵ月以内のCT所見上において、明らかな肺線維症又は間質性肺炎を有する、又は疑いのある患者 (4) NYHAの心機能分類でⅢ度又はⅣ度の患者及び発症後6ヵ月以内の心筋梗塞を有する患者 等
試験方法	<ステップ1> 3週を1コースとして、1日目にゲムシタビン及びパクリタキセル、8日目にゲムシタビンを投与する用法にて推奨用量を決定した。検討投与量は、ゲムシタビン1000mg/m ² (レベル1)及び1250mg/m ² (レベル2)の2用量、パクリタキセル175mg/m ² とした。 <ステップ2> ステップ1で決定された推奨用量における有効性及び安全性を評価した。
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目:奏効率(腫瘍縮小効果) 副次的評価項目:奏効期間、無増悪期間(Time to Progression; TTP)、生存期間 <u>安全性</u> 有害事象の種類、発現頻度及びグレード、バイタルサイン 等

結果

有効性

<腫瘍縮小効果>

レベル 2 の奏効率は 44.6%(25/56 例)で、二項分布に基づく両側 95%信頼区間は 31.3%~58.5%であった。閾値奏効率を 25%とし、片側有意水準 2.5%の二項分布に基づく検定を行った結果、p=0.001 であった。

レベル	評価例数	腫瘍縮小効果 (RECIST に準拠)						奏効例数	奏効率 95%信頼区間 (%)	検定結果 p 値
		CR (%)	PR (%)	LongSD (%)	SD (%)	PD (%)	NE (%)			
1	6	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3	50.0 11.8~88.2	0.169
2	56	0 (0.0)	25 (44.6)	3 (5.4)	14 (25.0)	11 (19.6)	3 (5.4)	25	44.6 31.3~58.5	0.001

CR=完全奏効、PR=部分奏効、SD=安定、PD=進行、NE=評価不能

<奏効期間>

	奏効するまでの期間	全奏効期間
症例数(レベル 2 の奏効例)	25 例	25 例
中央値 (95%信頼区間)	2.60 カ月 (1.47~3.17)	4.70 カ月 (3.77~4.73)
最小値	1.2 カ月	1.2 カ月
最大値	5.8 カ月	7.3 カ月

<無増悪期間(TTP)>

	レベル 1	レベル 2
症例数	6 例	56 例
中央値 (95%信頼区間)	310.5 日 (74.0~455.0)	194.0 日 (162.0~218.0)
最小値	42 日	23 日
最大値	455 日	265 日
6 カ月目の Progression Free Probability	50.0%	54.9%

安全性

<副作用/臨床検査値異常の発現頻度>

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%)、感覚麻痺(35.5%)、味覚異常(33.9%)、筋痛(32.3%)であった。

注) 本剤の用法・用量は、1 回 1250mg/m² 週 1 回を 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。

37) Aogi K. et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 67, 5, 1007-1015, 2011

② ゲムシタピン単独投与試験³⁸⁾

目的:転移・再発乳癌患者を対象に、3週を1コースとして1日目にゲムシタピンを週1回2週連続投与後、3週目は休薬する用法にて、奏効率(腫瘍縮小効果)を主要評価項目とし、ステップ1で決定した推奨用量で、奏効率の信頼係数95%の両側信頼区間の下限が閾値奏効率である10%を超えることを確認する。

試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検無対照試験
対象	アントラサイクリンによる術前/術後補助化学療法後の転移・再発乳癌患者 (68例、ステップ1:12例、ステップ2:56例)
主な選択基準	(1) 組織診又は細胞診により乳癌であることが確認されている患者 (2) アントラサイクリン及びタキサンによる化学療法歴を有する患者 (3) 転移・再発乳癌に対する化学療法が最大2レジメンまでの患者 (4) 20歳以上75歳未満の女性 (5) Performance Status(PS)(Eastern Cooperative Oncology Group、ECOG)が0-1の患者 等
主な除外基準	(1) 過去にゲムシタピンの投与を受けた患者 (2) 炎症性乳癌の患者 (3) 本剤投与開始予定日前28日以内の胸部単純X線及び本剤投与開始予定日6ヵ月以内のCT所見上において、明らかな肺線維症又は間質性肺炎を有する、又は疑いのある患者 (4) NYHAの心機能分類でⅢ度又はⅣ度の患者及び発症後6ヵ月以内の心筋梗塞を有する患者 等
試験方法	<ステップ1> 3週を1コースとして、ゲムシタピンを週1回2週連続投与後、3週目は休薬する用法の推奨用量を決定した。検討投与量は、ゲムシタピン1000mg/m ² (レベル1)及び1250mg/m ² (レベル2)の2用量とした。 <ステップ2> ステップ1で決定された推奨用量における有効性及び安全性を評価した。
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目:奏効率(腫瘍縮小効果) 副次的評価項目:奏効期間、無増悪期間(Time to Progression; TTP)、生存率 <u>安全性</u> 有害事象の種類、発現頻度及びグレード、バイタルサイン 等

結果	<p>有効性</p> <p><腫瘍縮小効果></p> <p>レベル 2 の奏効率は 8.1%(5/62 例)で、その両側 95%信頼区間は 2.7%~17.8%であり、閾値奏効率として設定した 10%を超えなかった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">レベル</th> <th rowspan="2">評価例数</th> <th colspan="6">腫瘍縮小効果 (RECIST に準拠)</th> <th rowspan="2">奏効例数</th> <th rowspan="2">奏効率 95%信頼区間 (%)</th> <th rowspan="2">検定結果 p 値</th> </tr> <tr> <th>CR (%)</th> <th>PR (%)</th> <th>LongSD (%)</th> <th>SD (%)</th> <th>PD (%)</th> <th>NE (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>6</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>1 (16.7)</td> <td>1 (16.7)</td> <td>2 (33.3)</td> <td>2 (33.3)</td> <td>0</td> <td>0.0 0.0~45.9</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>62</td> <td>1 (1.6)</td> <td>4 (6.5)</td> <td>4 (6.5)</td> <td>16 (25.8)</td> <td>32 (51.6)</td> <td>5 (8.1)</td> <td>5</td> <td>8.1 2.7~17.8</td> <td>0.596</td> </tr> </tbody> </table> <p>CR=完全奏効、PR=部分奏効、SD=安定、PD=進行、NE=評価不能</p> <p><奏効期間></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>奏効するまでの期間</th> <th>全奏効期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数(レベル 2 の奏効例)</td> <td>5 例</td> <td>5 例</td> </tr> <tr> <td>中央値 (95%信頼区間)</td> <td>3.30 カ月 (1.23~14.43)</td> <td>10.07 カ月 (5.43~13.80)</td> </tr> <tr> <td>最小値</td> <td>1.2 カ月</td> <td>4.5 カ月</td> </tr> <tr> <td>最大値</td> <td>14.4 カ月</td> <td>13.8 カ月</td> </tr> </tbody> </table> <p><無増悪期間(TTP)></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>レベル 1</th> <th>レベル 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数</td> <td>6 例</td> <td>62 例</td> </tr> <tr> <td>中央値 (95%信頼区間)</td> <td>137.0 日 (97.0~196.0)</td> <td>92.0 日 (78.0~121.0)</td> </tr> <tr> <td>最小値</td> <td>86 日</td> <td>29 日</td> </tr> <tr> <td>最大値</td> <td>629 日</td> <td>651 日</td> </tr> <tr> <td>6 カ月目の Progression Free Probability</td> <td>33.3%</td> <td>30.3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>安全性</p> <p><副作用/臨床検査値異常の発現頻度></p> <p><u>レベル 1</u></p> <p>複数に発現した副作用(自覚症状・他覚所見)は、血管障害、咳嗽、咽喉頭疼痛、胃不快感、疲労、倦怠感であった。</p> <p>複数に発現した臨床検査値異常は、好中球数減少、白血球数減少、AST 増加、CRP 増加、尿中血陽性、CPK 減少、ヘマトクリット減少、血小板数減少、血中 ALP 増加であった。</p> <p><u>レベル 2</u></p> <p>発現率が 20%以上の副作用(自覚症状、他覚所見)は、悪心(46.8%)、食欲不振(45.2%)、倦怠感(45.2%)、血管障害(40.3%)、頭痛(32.3%)、嘔吐(30.6%)、発疹(27.4%)、便秘(24.2%)、疲労(22.6%)、発熱(21.0%)であった。</p> <p>発現率が 20%以上の臨床検査値異常は、好中球数減少(95.2%)、白血球数減少(88.7%)、ALT 増加(77.4%)、ヘモグロビン減少(71.0%)、血小板数減少(67.7%)、AST 増加(64.5%)、赤血球数減少(33.9%)、リンパ球数減少(32.3%)、血中 ALP 増加(25.8%)、尿中血陽性(22.6%)であった。</p>	レベル	評価例数	腫瘍縮小効果 (RECIST に準拠)						奏効例数	奏効率 95%信頼区間 (%)	検定結果 p 値	CR (%)	PR (%)	LongSD (%)	SD (%)	PD (%)	NE (%)	1	6	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0.0 0.0~45.9	-	2	62	1 (1.6)	4 (6.5)	4 (6.5)	16 (25.8)	32 (51.6)	5 (8.1)	5	8.1 2.7~17.8	0.596		奏効するまでの期間	全奏効期間	症例数(レベル 2 の奏効例)	5 例	5 例	中央値 (95%信頼区間)	3.30 カ月 (1.23~14.43)	10.07 カ月 (5.43~13.80)	最小値	1.2 カ月	4.5 カ月	最大値	14.4 カ月	13.8 カ月		レベル 1	レベル 2	症例数	6 例	62 例	中央値 (95%信頼区間)	137.0 日 (97.0~196.0)	92.0 日 (78.0~121.0)	最小値	86 日	29 日	最大値	629 日	651 日	6 カ月目の Progression Free Probability	33.3%	30.3%
	レベル			評価例数	腫瘍縮小効果 (RECIST に準拠)								奏効例数	奏効率 95%信頼区間 (%)	検定結果 p 値																																																										
CR (%)		PR (%)	LongSD (%)		SD (%)	PD (%)	NE (%)																																																																		
1	6	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0.0 0.0~45.9	-																																																															
2	62	1 (1.6)	4 (6.5)	4 (6.5)	16 (25.8)	32 (51.6)	5 (8.1)	5	8.1 2.7~17.8	0.596																																																															
	奏効するまでの期間	全奏効期間																																																																							
症例数(レベル 2 の奏効例)	5 例	5 例																																																																							
中央値 (95%信頼区間)	3.30 カ月 (1.23~14.43)	10.07 カ月 (5.43~13.80)																																																																							
最小値	1.2 カ月	4.5 カ月																																																																							
最大値	14.4 カ月	13.8 カ月																																																																							
	レベル 1	レベル 2																																																																							
症例数	6 例	62 例																																																																							
中央値 (95%信頼区間)	137.0 日 (97.0~196.0)	92.0 日 (78.0~121.0)																																																																							
最小値	86 日	29 日																																																																							
最大値	629 日	651 日																																																																							
6 カ月目の Progression Free Probability	33.3%	30.3%																																																																							

注) 本剤の用法・用量は、1 回 1250mg/m² 週 1 回を 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。

(外国データ)

<膵癌:海外第Ⅱ相試験²⁴⁾>

目的:5-FU 無効の進行性又は転移性膵癌患者に対する本剤の有効性及び安全性の評価。

試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象	局所進行性(切除不能の StageⅡ 又はⅢ)又は転移性(StageⅣ)で、5-FU を含む前治療無効の進行膵腺癌患者(63 例)
主な選択基準	(1) 組織診又は細胞診により確認され、外科的治療の適応のない、進行性又は転移性膵癌の症例 (2) 5-FU 単剤又は 5-FU と Biochemical Modulator、免疫療法剤との併用療法による一度の治療歴を有する症例 (3) 画像所見により、5-FU を含む前治療において腫瘍の増悪が確認されている症例 (4) Karnofsky Performance Status(KPS)が 50 点以上(除外基準参照) 等
主な除外基準	(1) 膵島細胞腫瘍又は膵臓リンパ腫を有する症例、もしくは重複癌を有する症例 (2) 以下の条件をすべて満たす症例 ・KPS が 80 点以上 ・鎮痛剤の投与量が経口モルヒネ換算量 10 mg/日以下 ・痛みの強さのスコアが 20 点未満 (3) 疼痛が導入期間中に安定しない症例 (4) 5-FU の単剤もしくは 5-FU と Biochemical Modulator、免疫療法剤との併用療法を除く、ニトロソウレア、マイトマイシン C、ドキシソルビシン、又はその他の化学療法による治療歴のある症例 等
試験方法	第 1 コースは、ゲムシタピン 1000 mg/m ² の 30 分間の点滴静注を、週 1 回、最長 7 週連続投与後 1 週間休薬し、第 2 コース以降は、週 1 回、3 週連続投与後 1 週間休薬する方法を繰り返した。治療は、PD 又は治験責任医師か患者が中止を決定するまで継続した。CR の効果が得られた患者においては、最高 8 コースまで投与継続可能とした。
評価項目	・有効性 主要評価項目:症状緩和効果 副次評価項目:腫瘍縮小効果、生存、腫瘍増大までの時間(Time to PD)、症状緩和効果の持続時間 ・安全性 臨床検査値、自他覚所見等

結果

有効性

<症状緩和効果>

症状緩和効果の有効率は27.0%(17/63例、95%信頼区間:16.0~38.0%)であった。

		KPS		
		改善	不変	増悪
疼痛の評価	改善	3	11	0
	不変	3	21	1
	増悪	0	24	0

症状緩和効果 一次評価	例数	%
改善	17	27.0
不変	21	33.3
増悪	25	39.7
計	63	100

<腫瘍縮小効果>

57例中、6例がPR例で、奏効率は10.5%であった。CR例はなかった。

解析対象例	腫瘍縮小効果					奏効率(95%信頼区間)
	CR	PR	SD	PD	E	
7	0	6	1	20	14	10.5%(2.6~18.5%)

<生存>

生存期間の中央値は3.8箇月であった。

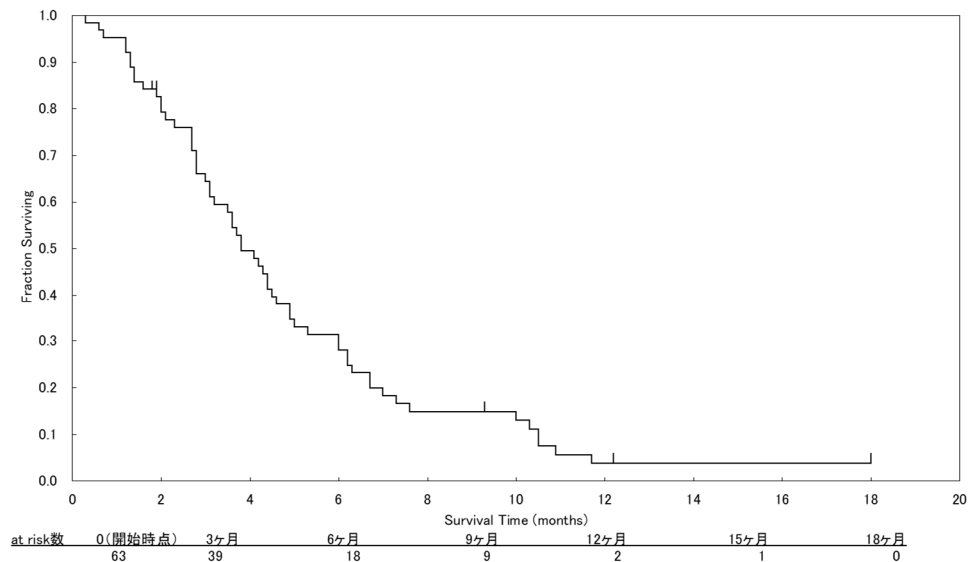


図. 生存曲線(Kaplan-Meier plot)

表. 生存期間

	解析対象例(63例)
生存期間中央値(MST) (95%信頼区間)	3.8 箇月 (3.1~4.6 箇月)
6 箇月生存率	31%
9 箇月生存率	15%
1 年生存率	4%

結果(続き)	<p><腫瘍増大までの時間(Time to PD)、症状緩和効果の持続時間></p> <p>Time to PD の中央値は 2.5 箇月であった。Time to PD の中央値は症状緩和効果の無効例で 1.8 箇月であったのに対し、症状緩和効果の有効例では 4.6 箇月と 2 倍以上であった。</p> <p>症状緩和効果発現までの期間及び症状緩和効果の持続期間の中央値はそれぞれ 3 週間及び 14 週間であった。</p>																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>症状緩和効果 有効例 (17 例)</th> <th>症状緩和効果 無効例 (46 例)</th> <th>合計 (63 例)</th> <th>95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Time to PD* (範囲)</td> <td>4.6 箇月 (2.8~18.0+)</td> <td>1.8 箇月 (0.1+~7.4)</td> <td>2.5 箇月</td> <td>1.8~2.5 箇月</td> </tr> <tr> <td>症状緩和効果の持続期間** (範囲)</td> <td>14 週間 (4~69)</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>+: 打ち切り例 *: 本剤の第 1 投与日から PD が認められた時点又は試験中止時点の先に発現した事象までの期間 **: 各評価項目(痛みの強さ、鎮痛剤の投与量、KPS 及び体重)において、その期間中に 2 週間以上連続して不変もしくは増悪の評価がなく、各評価項目の改善の評価が最も長く継続した期間</p>				評価項目	症状緩和効果 有効例 (17 例)	症状緩和効果 無効例 (46 例)	合計 (63 例)	95%信頼区間	Time to PD* (範囲)	4.6 箇月 (2.8~18.0+)	1.8 箇月 (0.1+~7.4)	2.5 箇月	1.8~2.5 箇月	症状緩和効果の持続期間** (範囲)	14 週間 (4~69)	—	—
評価項目	症状緩和効果 有効例 (17 例)	症状緩和効果 無効例 (46 例)	合計 (63 例)	95%信頼区間														
Time to PD* (範囲)	4.6 箇月 (2.8~18.0+)	1.8 箇月 (0.1+~7.4)	2.5 箇月	1.8~2.5 箇月														
症状緩和効果の持続期間** (範囲)	14 週間 (4~69)	—	—	—														
	<p>安全性</p> <p><臨床検査値異常変動></p> <p>本試験で認められた主な臨床検査値異常は骨髄抑制であった。</p> <p>ヘモグロビン減少: グレード 3(6 例、9.8%)、グレード 4(1 例、1.6%) 好中球減少: グレード 3(15 例、24.6%)、グレード 4(1 例、1.6%) 血小板減少: グレード 3(3 例、4.9%)</p> <p><自他覚所見></p> <p>グレード 2 以上(G2~4)の自他覚所見の発現例数(発現率%)は以下のとおりであった。</p> <p>発熱[G2: 9 例(14.3%)、G3: 1 例(1.6%)]、感染[G3: 2 例(3.2%)]、疼痛[G2: 2 例(3.2%)、G3: 1 例(1.6%)]、出血傾向[G4: 1 例(1.6%)]、呼吸器障害[G2: 1 例(1.6%)]、便秘[G2: 3 例(4.8%)、G3: 1 例(1.6%)]、下痢[G2: 3 例(4.8%)、G3: 1 例(1.6%)]、悪心・嘔吐[G2: 18 例(28.6%)、G3: 4 例(6.3%)、G4: 1 例(1.6%)]、口内炎[G2: 1 例(1.6%)]、皮膚障害[G2: 6 例(9.5%)]、脱毛[G2: 1 例(1.6%)]、末梢神経障害[1 例(1.6%)]、意識状態異常[G2: 1 例(1.6%)、G2: 2 例(3.2%)]</p>																	

注) 本剤の用法・用量は、1 回 1000mg/m² 週 1 回を 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。

24) Rothenberg. M. L. et al.: Annals Oncolo. 7, 347, 1996

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

<非小細胞肺癌:国内後期第Ⅱ相試験¹⁾²⁾>

目的:非小細胞肺癌における本剤単独療法時の有効性及び安全性の程度を確認。

試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象	非小細胞肺癌患者 (140例、試験A:73例、試験B:67例)
主な選択基準	(1) 組織診・細胞診によって悪性腫瘍であることが確認されている症例 (2) 切除不能例(StageⅢ、Ⅳ)で化学療法が適応になる初回治療例 (3) 客観的に測定可能病変を有する症例 (4) 本剤の副作用を適正に評価しうる臓器機能が保持されている症例 (5) Performance Status (PS)が0~2の症例 (6) 少なくとも2ヵ月以上の生存が期待できる症例 (7) 年齢が18歳以上80歳以下の症例 等
主な除外基準	(1) 重篤な合併症を有する症例 (2) 妊婦、授乳中及び妊娠の可能性のある症例 (3) 活動生の重複癌を有する症例 (4) 重篤なアレルギーを有する症例 (5) 症状を有する脳転移症例 (6) 高カルシウム血症を有する症例 等
試験方法	1回1000mg/m ² 週1回を3週連続し、4週目は休薬した。これを1コースとし原則として2コース以上繰り返した。
評価項目	・有効性: 抗腫瘍効果(奏効率、効果が認められるまでの期間、PRの期間、全奏効率) ・安全性: 臨床検査値、自他覚所見等

結果

有効性

<抗腫瘍効果>

奏効率、効果が得られるまでの期間、PRの期間、全奏効期間

試験	適格例数	奏効例数	奏効率 (%)	効果が認められるまでの期間 ^{注1)} [上段:幅/下段:中央値]			PRの期間(日) [上段:幅/下段:中央値]	全奏効期間 ^{注2)} (日) [上段:幅/下段:中央値]
				期間(日)	総投与量(mg/m ²)	総投与回数(回)		
A	73	19	26.0	4~82 33	1,000~10,500 3,000	1~9 3	35~283 98	52~313 137
B	67	14	20.9	20~76 34.5	2,000~8,000 4,000	2~8 4	28~241 106.5	62~285 141
合計	140	33	23.6	4~82 34	1,000~10,500 4,000	1~9 3	28~283 100	52~313 137

注1) この場合、「投与開始後、50%以上の腫瘍縮小に到達した」と認めた日

注2) 投与開始日からPRが持続しなくなるまでの日数

組織型別奏効率

試験	組織型	適格例数	完全例数 ^{注1)}	CR	PR	MR	NC	PD	NE ^{注2)}	奏効率:%	
										CR+PR/適格例	CR+PR/完全例
A	腺癌	47	46	0	15	2	18	9	3	31.9	32.6
	扁平上皮癌	16	15	0	1	2	9	3	1	6.3	6.7
	大細胞癌	10	8		3	0	3	2	2	30.0	37.5
	小計	73	69	0	19	4	30	14	6	26.0 (16.5~37.6) ^{注3)}	27.5 (17.5~39.6) ^{注3)}
B	腺癌	36	34	0	10	3	13	8	2	27.8	29.4
	扁平上皮癌	28	27	0	3	3	14	6	2	10.7	11.1
	大細胞癌	3	3	0	1	0	1	1	0	33.3	33.3
	小計	67	6		14	6	28	15	4	20.9 (11.9~32.6) ^{注3)}	21.9 (12.5~34.0) ^{注3)}
合計	腺癌	83	80	0	25	5	31	17	5	30.1	31.3
	扁平上皮癌	4	42	0	4	5	2	9	3	9.1	9.5
	大細胞癌	13	11	0	4	0	4	3	2	30.8	36.4
	小計	140	133	0	33	10	58	29	10	23.6 (16.8~31.5) ^{注3)}	24.8 (17.7~33.0) ^{注3)}

注1) 3回以上投薬が行われた症例

注2) 評価不能

注3) 95%信頼区間

<生存期間>

後期第Ⅱ相試験の試験A及びBでのMST(生存期間中央値)は、10.3ヵ月及び9.2ヵ月であった。

安全性

<臨床検査値異常変動及び自他覚的副作用>

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)、好中球数減少28.3%(39/138)、ヘモグロビン減少17.1%(24/140)、血小板数減少2.9%(4/140)であった。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)、悪心・嘔吐2.9%(4/140)、疲労感5.0%(7/140)であった。

1) 福岡 正博 他:癌と化学療法, 23, 1825, 1996

2) 横山 晶 他:癌と化学療法, 23, 1681, 1996

2) 比較試験

(外国データ)

<膵癌:海外第Ⅲ相試験²⁵⁾>

目的:進行膵腺癌患者における症状緩和効果の評価による 5-FU に対するゲムシタビンの優位性の確認

試験デザイン	多施設共同層別無作為割付単盲検試験 (4つの層別化因子:痛みの強さ、鎮痛剤の投与量、Karnofsky Performance Status 及び施設を用いて Pocock and Simon の最小化法により割り付けた)
対象	局所進行性(切除不能の Stage II 又はⅢ)又は転移性(StageⅣ)で、化学療法施行歴のない進行膵腺癌患者 (126例:ゲムシタビン群 63例、5-FU 群 63例)
主な選択基準	(1) 組織診又は細胞診により確認され、外科的治療の適応のない、進行性又は転移性膵癌の症例 (2) Karnofsky Performance Status(KPS)が 50 点以上 (3) 放射線治療施行例においては、照射部位以外に測定可能病変又は評価可能病変を有する症例 (4) 測定可能病変又は評価可能病変を有する症例 等
主な除外基準	(1) 膵島細胞腫瘍又は膵臓リンパ腫を有する症例、もしくは重複癌を有する症例 (2) 以下の条件をすべて満たす症例 ・KPS が 80 点以上 ・鎮痛剤の投与量が経口モルヒネ換算量 10 mg/日以下 ・痛みの強さのスコアが 20 点未満 (3) 疼痛が導入期間中に安定しない症例 (4) 化学療法による治療歴のある症例(放射線増感剤として使用された 5-FU を含む) 等
試験方法	<u>ゲムシタビン群</u> 第 1 コースは、ゲムシタビン 1000 mg/m ² の点滴静注を、週 1 回最長 7 週連続投与後 1 週間休薬し、第 2 コース以降は、週 1 回、3 週連続投与後 1 週間休薬する方法を繰り返した。 <u>5-FU 群</u> 5-FU 600 mg/m ² の点滴静注を、週 1 回 4 週連続で投与し、これを 1 コースとして繰り返した。 CR の効果が得られた患者においては、最高 8 コースまで投与継続可能とした。
評価項目	・有効性 主要評価項目:症状緩和効果 副次的評価項目:腫瘍縮小効果、生存、腫瘍増大までの時間(Time to PD)、症状緩和効果の持続時間 ・安全性: 臨床検査値、自他覚所見等

結果

有効性

<症状緩和効果>

解析対象例における症状緩和効果の有効率は、ゲムシタビン群では 23.8% (15/63 例)、5-FU 群では 4.8% (3/63 例) であり、ゲムシタビン群が 5-FU 群に比較して有意に優った (p=0.0022)。

ゲムシタビン群		KPS		
		改善	不変	増悪
疼痛の評価	改善	4	11	0
	不変	0	25	0
	増悪	4	18	1

症状緩和効果 次評価	例数	%
改善	15	23.8
不変	25	39.7
増悪	23	36.5
計	63	100

5-FU 群		KPS		
		改	不変	増悪
疼痛の評価	改善	0	2	1
	不変	1	37	
	増悪	2	19	1

症状緩和効果 一次評価	例数	%
改	3	4.8
不変	37	58.7
増悪	23	36.5
計	63	100

<生存>

適格例における生存期間の中央値は、ゲムシタビン群では 5.7 カ月、5-FU 群では 4.4 カ月と、ゲムシタビン群で 30%の延長が認められた。また、生存率においてゲムシタビン群は 5-FU 群に対して有意に優った (p=0.0024、Log-Rank 検定、p=0.0086、一般化 Wilcoxon 検定)。

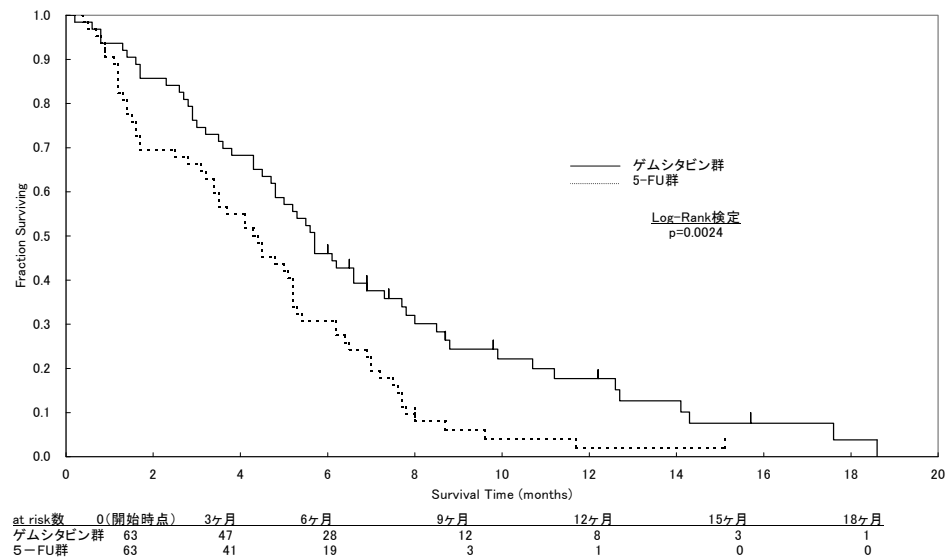


図. 生存曲線 (Kaplan-Meier plot)

表. 生存期間

	ゲムシタビン 群 (解析対象例 63 例)	5-FU 群 (解析対象例 63 例)	Log-Rank 検定	一般化 Wilcoxon 検定
生存期間中央値 (MST)	5.7 カ月	4.4 カ月	p=0.0024	p=0.0086
6 カ月生存率	46%	31%	/	/
9 カ月生存率	24%	6%		
1 年生存率	18%	2%		

結果(続き)

<腫瘍縮小効果>

ゲムシタビン群では 56 例中、CR 例はなく 3 例が PR 例で、奏効率は 5.4%であった。5-FU 群では 57 例中、奏効例は認めなかった。両群の間で統計学的な有意差はなかった($p=0.077$)。

投与群	解析対象例	腫瘍縮小効果					奏効率	χ^2 検定
		C	PR	D	PD	NE		
ゲムシタビン	56	0	3	22	19	12	5.4%	$p=0.077$
5-FU	57	0	0	11	34	12	0%	

<腫瘍増大までの時間(Time to PD)、症状緩和効果の持続時間>

Time to PD の中央値は、ゲムシタビン群では 2.3 カ月、5-FU 群では 0.9 カ月で、ゲムシタビン群が有意に優った。両群を合わせて検討した結果、Time to PD の中央値は症状緩和効果の無効例で 1.6 カ月であったのに対し、症状緩和効果の有効例では 3.7 カ月と 2 倍以上であった。症状緩和効果発現までの期間及び症状緩和効果の持続期間のいずれについても、ゲムシタビン群が 5-FU 群より長かったが、統計学的な有意差は認めなかった。

評価項目	投与群		検定		症状緩和効果別 (ゲムシタビン+5-FU)	
	ゲムシタビン群 (63 例)	5-FU 群 (63 例)	Log-Rank 検定	一般化 Wilcoxon 検定	有効例 (18 例)	無効例 (108 例)
	Time to PD ^a (範囲)	2.3 カ月 (0.1+~13.3)	0.9 カ月 (0.1~12.0+)	$p=0.002$	$p=0.0001$	3.7 カ月
症状緩和効果の 持続期間 ^b (範囲)	18 週間* (6~35)	13 週間** (7~15)	$p=0.278$	$p=0.627$		

+ : 打ち切り例、* : 症状緩和効果有効例 15 例で計算、** : 症状緩和効果有効例 3 例で計算

a : 症例の割付日から PD が認められた時点又は試験中止時点の先に発現した事象までの期間

b : 各評価項目(痛みの強さ、鎮痛剤の投与量、KPS 及び体重)において、その期間中に 2 週間以上連続して不変もしくは増悪の評価がなく、各評価項目の改善の評価が最も長く継続した期間

安全性

ゲムシタビン群で 5-FU 群と比較して特に骨髄抑制、肝機能検査値異常の頻度が高かったが、その毒性の程度はいずれの群においても低く、臨床的に問題はなかった。

<臨床検査値異常変動>

ゲムシタビン群においては、5-FU 群に比較して強い骨髄抑制が認められた。

好中球減少(グレード 3 以上)がゲムシタビン群 25.9%(15/58 例)、5-FU 群 4.9%(3/61 例)に認められた。グレード 3 以上のヘモグロビン減少、白血球減少及び血小板減少は、ゲムシタビン群ではいずれも 9.7%(6/62 例)に認められ、5-FU 群では 2%以下(0/62 例又は 1/62 例)であった。

<自他覚所見>

グレード 3 以上の悪心・嘔吐は、ゲムシタビン群では 12.7%(8/63 例)、5-FU 群では 4.8%(3/62 例)と、ゲムシタビン群に多く認められた。グレード 3 以上の下痢は、ゲムシタビン群で 1.6%(1/63 例)、5-FU 群で 4.8%(3/62 例)であった。グレード 2 以下の皮膚障害(紅斑、落屑など)は、ゲムシタビン群では 23.8%(15/63 例)、5-FU 群では 12.9%(8/62 例)に認められた。

<尿路上皮癌:海外第Ⅲ相試験³⁵⁾>

目的:局所進行又は遠隔転移を有する尿路移行上皮癌患者を対象として、ゲムシタビン・シスプラチン併用投与で治療された患者の生存期間をメトレキサート・ビンブラスチン・アドリアマイシン・シスプラチン(M-VAC)併用療法で治療された患者の生存期間と比較する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、実薬対照、非盲検試験
対象	局所進行又は遠隔転移を有する StageIVの尿路移行上皮癌患者 (405例:GC群 203例、M-VAC群 202例)
主な選択基準	(1) 局所進行性病変(T4b)又は遠隔転移(N2、N3 又は M1)を有する StageIVの尿路移行上皮癌で、根治目的の手術又は放射線療法の適用とならない患者 (2) 組織診で尿路移行上皮癌と確認された患者 (3) 測定可能病変を有し、TNM分類で T4b、N2、N3 又は M1 の尿路移行上皮癌と診断された患者 (4) 全身化学療法歴又は免疫療法歴がない患者 (5) 放射線療法歴のある患者では、放射線照射部位に組織学的進行を認めず、それ以外に測定可能病変を有しており、前治療の照射から少なくとも 4 週以上経過し、毒性所見が回復していることとする。 (6) Karnofsky Performance Scale (KPS)が 70 以上の患者 等
主な除外基準	(1) 活動性の感染症(治験責任医師の判断による)を有する患者 (2) 中枢神経系(CNS)への転移を有する患者 (3) 妊婦、授乳中の女性 (4) 治験に不適な(治験責任医師の判断による)重篤な全身性疾患を合併する患者 等
試験方法	<u>GC群</u> 28日を1コースとして、週1回投与を連続3週間投与した後、1週間休薬した。 ゲムシタビン 1000mg/m ² を各コースの1、8及び15日目に約30~60分かけて点滴静注した。 シスプラチン 70mg/m ² を2日目に十分な水分補給を行った後、施設の方法に従って1~8時間かけて静注した。 <u>M-VAC群</u> 28日を1コースとした。 メトレキサート 30mg/m ² を1、15及び22日目に、施設の方法に従って緩徐に静注した。 ビンブラスチン 3mg/m ² を2、15及び22日目に、施設の方法に従って緩徐に静注した。 アドリアマイシン 30mg/m ² を2日目に緩徐に静注した。全骨盤部又は両骨部に、5日間で20グレイ(Gy)を超える線量を照射した患者については、アドリアマイシンの最大用量 15mg/m ² とした。 シスプラチン 70mg/m ² を2日目に、施設の方法に従って1~8時間かけて静注した。 投与期間は最大6コースとした。
評価項目	・有効性 主要評価項目:生存期間 副次的評価項目:抗腫瘍効果(奏効率)、奏効期間、無増悪期間、治療成功期間、1年生存率、KPSスコア、体重、QOLスコア、医学的措置、奏効までの期間 ・安全性 臨床検査値、自他覚所見等

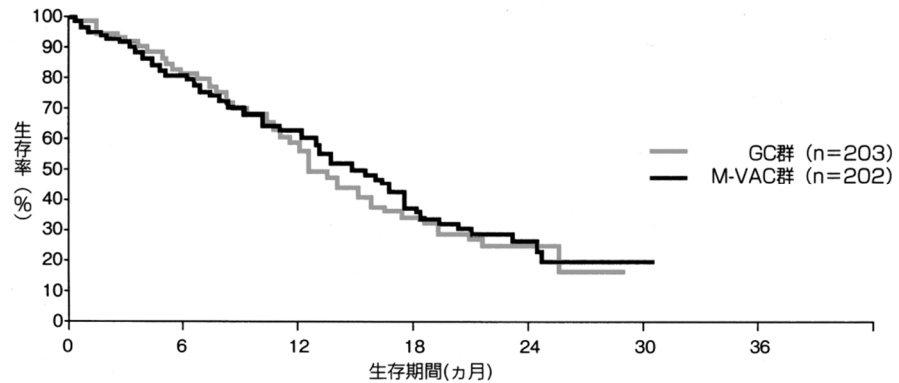
結果

有効性

<生存期間>

	GC 群	M-VAC 群	HR(95%信頼区間)	P 値
生存期間中央値	12.8 カ月	14.8 カ月	1.08(0.84-1.40)	0.55*1
1 年生存率	58.4%	62.6%	-	0.40
5 年生存率	13.0%	15.3%	-	0.53
腫瘍増大までの期間中央値	7.4 カ月	7.6 カ月	1.02(0.82-1.28)	0.84*1

*1: log-rank 検定



<抗腫瘍効果>

薬剤	評価対象例数	CR	PR	SD	PD	N	奏効例数	奏効率 (%)	95%信頼区間
GC 群	164	20	61	55	18	10	81	49.4	41.7-57.1
M-VAC 群	151	18	5	49	25	8	69	45.7	37.7-53.7

<無増悪期間及び奏効期間>

無増悪期間

	GC 群 (203 例)	M-VAC 群 (202 例)
中央値(カ月)	7.4	7.6
無増悪の割合 (%)		
6 カ月以上	62.9%	59.7%
9 カ月以上	37.5%	43.4%
12 カ月以上	25.8%	30.9%

奏効期間

	GC 群 (203 例)	M-VAC 群 (202 例)
中央値(カ月)	9.6	10.7
奏効が持続した割合		
3 カ月以上	97.5%	100%
6 カ月以上	87.7%	88.4%
9 カ月以上	51.7%	69.2%

結果(続き)	<p><u>安全性</u></p> <p>以下のように GC 併用投与の忍容性は M-VAC 療法に比べて良好であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・GC 群は、M-VAC 群に比べて投与コース数の中央値が大きかった。 ・治験薬の毒性による死亡率は、M-VAC 群 (2.5%) に比べて GC 群 (1%) で低かった。 ・M-VAC 群における好中球減少性敗血症の発現頻度は有意に高かった (M-VAC 群 11.9%、GC 群 1%、$p < 0.001$)。また、発熱性好中球減少症、グレード 3 又は 4 の感染症の発現頻度についても M-VAC 群で高く、M-VAC 群の患者は GC 群に比べて G-CSF の処置を多く必要とした。 ・M-VAC 群におけるグレード 3 又は 4 の粘膜炎の発現頻度は有意に高かった (M-VAC 群 22%、GC 群 1%、$p = 0.001$)。 ・グレード 3 又は 4 の脱毛は M-VAC 群でよく見られた。 <p>血液毒性は両群で最も高頻度に見られた有害事象 (臨床検査値異常) であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・グレード 3 又は 4 の貧血は GC 群で多かったが、コース当たりの輸血率は両群で同様であった。 ・グレード 3 又は 4 の血小板減少症は GC 群で多く認められたが (GC 群 57%、M-VAC 群 21%)、血小板輸血を必要とした割合は低かった。また、両群とも血小板減少症によるグレード 3 の出血を伴う頻度は低く (2%未満)、グレード 4 の出血は認められなかった。 ・グレード 3 又は 4 の好中球減少症の発現頻度は、GC 群の方が少なく、臨床的続発症は M-VAC 群の方が多かった。
--------	--

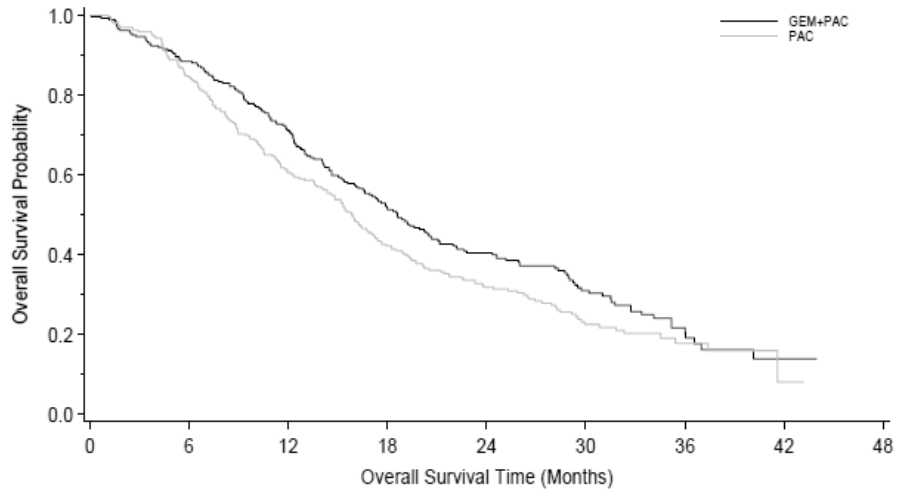
35) Maase, H. et al.: J. Clin. Oncol. 17, 17, 3068, 2000

<手術不能又は再発乳癌:海外第Ⅲ相試験⁴⁰⁾>

目的:切除不能、局所再発又は転移性乳癌患者を対象としてゲムシタビン・パクリタキセル併用療法群とパクリタキセル単剤療法群の全生存期間を比較する。

試験デザイン	無作為化、非盲検、実薬対照、群間比較試験															
対象	切除不能、局所再発又は転移性乳癌患者 529 例 (ゲムシタビン・パクリタキセル併用療法群(GT 群)266 例、パクリタキセル単剤療法群(T 群)263 例)															
主な選択基準	(1) 18 歳以上で書面による同意を取得した患者 (2) 組織診又は細胞診により確認された切除不能、局所再発又は転移性乳癌、かつ病変が治療目的の手術又は放射線照射の適応でない患者 (3) 術前/術後補助化学療法として 1 レジメンのアントラサイクリンを含む化学療法後、又は臨床的にアントラサイクリン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に再発した患者 等															
主な除外基準	(1) 過去にゲムシタビン又はタキサン [®] の投与歴、転移性乳癌に対する化学療法歴、高用量の化学療法後の骨髄移植又は自己幹細胞輸血、あるいは照射範囲が骨髄全体の20%を超える骨髄生成部位に対する放射線照射歴のある患者 (2) 転移病変が確認できない炎症性乳癌の患者 (3) 治療によりコントロールできない活動性の心疾患又は 6 ヶ月以内の心筋梗塞の患者 等															
試験方法	<u>ゲムシタビン・パクリタキセル併用療法(GT)群</u> ゲムシタビン:21 日を 1 コースとして 1 日目と 8 日目に 1250mg/m ² を静脈内に 30 分(最長 60 分)かけて投与した。 パクリタキセル:21 日を 1 コースとして 1 日目のゲムシタビン投与前に 175mg/m ² を静脈内に 3 時間かけて投与した。 <u>パクリタキセル単剤療法(T)群</u> パクリタキセル:21 日を 1 コースとして 1 日目に 175mg/m ² を静脈内に 3 時間かけて投与した。															
評価項目	<u>有効性</u> 生存期間、無増悪期間、無増悪生存期間、奏効率、奏効期間、治療後の後治療 <u>安全性</u> 臨床検査値及び非臨床検査パラメータでの毒性(NCI-CTC 規準)、有害事象及び輸血を必要とした回数															
結果	<u>有効性</u> <生存期間> 生存期間中央値は、GT 群 18.6 ヶ月(95%信頼区間:16.6~20.7 ヶ月)、T 群 15.8 ヶ月(95%信頼区間:14.4~17.4 ヶ月)であった。ハザード比は 0.817(95%信頼区間:0.667~1.000;ログランク検定 p=0.0489)で GT 群は T 群よりも統計学的に有意に優れていた。 <table border="1" data-bbox="427 1697 1209 1861"> <thead> <tr> <th></th> <th>GT 群</th> <th>T 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>266</td> <td>263</td> </tr> <tr> <td>生存期間(中央値)</td> <td>18.6 ヶ月</td> <td>15.8 ヶ月</td> </tr> <tr> <td>ハザード比 (95%信頼区間)</td> <td colspan="2">0.817 (0.667, 1.000)</td> </tr> <tr> <td>ログランク検定</td> <td colspan="2">P 値=0.0489</td> </tr> </tbody> </table>		GT 群	T 群	例数	266	263	生存期間(中央値)	18.6 ヶ月	15.8 ヶ月	ハザード比 (95%信頼区間)	0.817 (0.667, 1.000)		ログランク検定	P 値=0.0489	
	GT 群	T 群														
例数	266	263														
生存期間(中央値)	18.6 ヶ月	15.8 ヶ月														
ハザード比 (95%信頼区間)	0.817 (0.667, 1.000)															
ログランク検定	P 値=0.0489															

結果(続き)



略語： GEM+PAC = ゲムシタピン・パクリタキセル併用療法群、 PAC = パクリタキセル単剤投与群

図. 生存曲線

<無増悪期間>

	GT 群	T 群
例数	266	263
無増悪期間(中央値)	5.49 カ月	3.52 カ月
ハザード比 (5%信頼区間)	0.71 (0.60, 0.85)	
ログランク検定	P 値=0.02	

<無増悪生存期間>

	GT 群	T 群
例数	266	263
無増悪生存期間(中央値)	5.32 カ月	3.42 カ月
ハザード比 (5%信頼区間)	0.74 (0.62, 0.88)	
ログランク検定	P 値=0.0008	

<奏効率>

最良効果	GT 群(266 例)		T 群(263 例)		群間差 %
	n	%	n	%	
完全奏効 CR	21	7.9	12	4.6	3.3
部分奏効 PR	89	33.5	57	21.7	11.8
奏効例計	110	41.4	69	26.2	15.1
95%信頼区間	35.4-47.3		20.9-31.6		7.1-23.2
安定 SD	86	32.3	93	35.4	-3.0
進行 PD	44	16.5	70	26.6	-10.1
評価不能 NE	2	0.8	7	2.7	-1.9
評価せず ND ^a	24	9.0	24	9.1	-0.1

a 最良効果に関する記載のない患者を ND に含めた。

<奏効期間>

	GT 群	T 群
例数	110	69
奏効期間(中央値)	9.89 カ月	8.44 カ月
ハザード比 (95%信頼区間)	0.81 (0.59, 1.12)	
ログランク検定	P 値=0.2047	

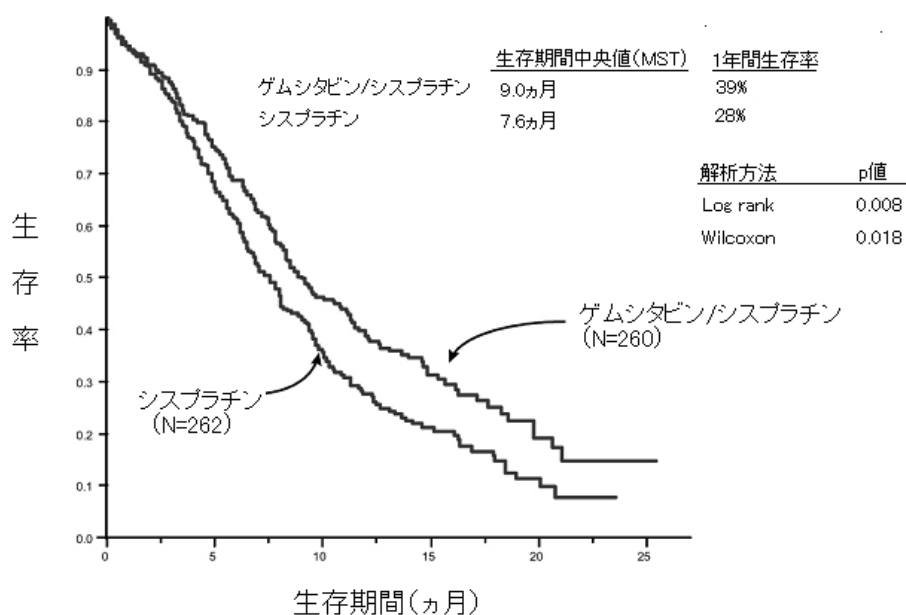
結果(続き)	<p>安全性</p> <p><自他覚所見></p> <p>グレード 3 以上の毒性として、GT 群では、脱毛(17.6%)、呼吸困難(9.5%)、疲労(9.2%)、高血圧(6.9%)、知覚性神経障害(5.7%)、筋痛(5.7%)が多く見られた。グレード 3 以上の発熱性好中球減少症の発現率は 5%であった。T 群のこれらの毒性の発現率(グレード 3 以上)は、脱毛(22.4%)、呼吸困難(6.6%)、疲労(5.0%)、高血圧(6.6%)、知覚性神経障害(3.9%)、筋痛(4.2%)で、グレード 3 以上の発熱性好中球減少症の発現率は 1.2%であった。</p> <p><臨床検査値異常変動></p> <p>GT 群のグレード 3 以上の好中球減少、ヘモグロビン減少及び血小板減少の発現率は、それぞれ 48.5%、7.3%、及び 6.1%であった。T 群のグレード 3 以上の好中球減少、ヘモグロビン減少及び血小板減少の発現率は、それぞれ 11.2%、3.9%、及び 1.2%であった。</p>
--------	--

40) Albain K. S. et al.: J Clin Oncol, 26, 24, 3950-3957, 2008

(参考:外国データ)

<非小細胞肺癌:海外第Ⅲ相試験³⁰⁾>

外国人の非小細胞肺癌患者を対象としてゲムシタビンとシスプラチン併用療法(GC 群)とシスプラチン単独療法(CDDP 群)の比較試験が実施され、MST は GC 群 9.0 カ月、CDDP 群 7.6 カ月(p=0.008:logrank)であった。



30) A. B. Sandler et al.: J. Clin. Oncol. 18, 1, 122, 2000

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

使用成績調査

使用成績調査 2110 例を含む副作用及び臨床検査値異常については「Ⅷ. 安全性(使用上の注意など)に関する項目」の「8.副作用」参照。

製造販売後臨床試験

<非小細胞肺癌>

非小細胞性肺癌の製造販売後臨床試験は以下 3 試験を実施した。

・非小細胞肺癌を対象とした本剤とシスプラチンとの併用パイロット試験・3 週スケジュール

切除不能例(StageⅢA、ⅢB 及びⅣ)で化学療法が適応となる初回治療例の非小細胞肺癌患者を対象とし、3 週を 1 コースとして本剤 1000 mg/m²を Day1 及び Day8 に、シスプラチン 80 mg/m²を Day1 に投与する併用療法のパイロット試験を実施した。その結果、奏効率は 42.9%(12/28 例)、全奏効期間の中央値は 121 日であった。安全性解析対象 28 例において発現率が 30%以上の自他覚所見は、悪心 60.7%、食欲不振 57.1%、嘔吐 42.9%、便秘 32.1%であった³¹⁾。

31) Kunikane, H. et al.:Int. J. Clin. Oncol, 6, 284, 2001

・非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とドセタキセルとの併用療法における認容性及び有効性の検討

切除不能例(StageⅢB 及びⅣ)で化学療法が適応となる初回治療例の非小細胞肺癌患者を対象とし、3 週を1コースとして本剤とドセタキセル併用療法の推奨用法用量を検討し(ステップ 1)、その後、推奨用法用量にて有効性を検討した(ステップ 2)。ステップ 1 では、DLT を考慮して推奨用法用量は「21 日を 1 コースとして、本剤 1000 mg/m²を Day1 及び Day8 に 30 分かけて点滴静注し、ドセタキセル 50 mg/m²を Day8 に 1 時間かけて点滴静注する。」とした。

ステップ 2 の奏効率は 33.3%(19/57 例)、全奏効期間の中央値は 159 日であった。安全解析対象 59 例において、発現率が 30%以上の自他覚所見は、脱毛(症)67.8%、発熱 61%、便秘 44.1%、悪心 42.4%、疲労 42.4%、下痢 39%、食欲不振 35.6%であった³²⁾。

32) Matsui, K. et al.:Jpn. J. Clin. Oncol. 35, 4, 181, 2005

・進行非小細胞肺癌を対象としたパクリタキセル、本剤、ビノレルビンの市販後臨床試験

未治療の進行非小細胞肺癌を対象に、パクリタキセルとカルボプラチン療法群(TC 群)、本剤(1000 mg/m² Day1 及び Day8)とシスプラチン(80 mg/m² Day1)療法群(GP 群)及びビノレルビンとシスプラチン療法群(NP 群)に対し、イリノテカンとシスプラチン療法群(IP 群)を対照群として、それぞれの延命効果(1 年間生存率)を主要評価項目とした有効性及び安全性について比較検討した。下表に各療法の生存(率)、無増悪期間、奏効率及び奏効期間を示す。1 年生存率は IP 群の 59.2%に対して、TC 群 51.0%、GP 群 59.6%、NP 群 48.3%であり、いずれの療法群に関しても IP 群との非劣性は示されなかった。また、IP 群と GC 群を含めた他の 3 療法群の無増悪期間、奏効率に有意差は認められなかった。GC 群の主な非血液学的副作用は、悪心 92.7%、嘔吐 74.8%、食欲不振 94.7%、脱毛症 61.6%であった³³⁾。

各療法の生存(率)、無増悪期間、奏効率及び奏効期間

	例数	生存期間 中央値 (ヵ月)	1年生存率		2年生存率 (%)	無増悪期間 中央値 (ヵ月)	奏効率 (%)	奏効期間 中央値 (ヵ月)
			(%)	IP群との差の 95%信頼区間				
IP群	145	13.9	59.2	--	26.5	4.7	31.0	4.8
TC群	145	12.3	51.0	-19.6~3.3%	25.5	4.5	32.4	4.0
GP群	146	14.0	59.6	-10.9~11.7%	31.5	4.0	30.1	3.5
NP群	145	11.4	48.3	-22.3~0.5%	21.4	4.1	33.1	3.4

33) Ohe, Y. et al.: Ann. Oncol. 18, 317, 2007

<胆道癌>

胆道癌の製造販売後臨床試験として以下の試験を実施した。

進行性胆道癌患者を対象に、本剤とシスプラチンとの併用療法(21日を1コースとして、本剤1000mg/m²、シスプラチン25mg/m²をDay1及び8に投与)と本剤単独療法(28日を1コースとして1,000mg/m²をDay1、Day8及びDay15に投与)の有効性及び安全性の比較を行った(併用療法:41例、単独療法42例)。併用療法及び単独療法の奏効率は、それぞれ19.5%及び11.9%であった。また、グレード3又は4の毒性(併用療法、単独療法)は、好中球減少(56.1%、38.1%)、血小板減少(39.0%、7.1%)、白血球減少(29.3%、19.0%)、ヘモグロビン減少(36.6%、16.7%)及びγ-GTP上昇(29.3%、35.7%)であった²²⁾。

22) Okusaka, T. et al.: Br. J. Cancer, 103, 4, 469, 2010

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

遠隔転移を伴う膵癌患者を対象に、ゲムシタビンと5-FUとの併用療法の推奨用量の検討、並びに有効性及び安全性についての検討を行った(第I/II相試験)。本試験の第I相部分(Step1)では、ゲムシタビン1000mg/m²(4週間を1コースとして、Day1、Day8及びDay15投与)と5-FU400mg/m²又は500mg/m²(4週間を1コースとして、Day1-5投与)の併用投与が行われた(各6例)。その結果、ゲムシタビン1000mg/m²(Day1、Day8及びDay15投与)と5-FU400mg/m²(Day1-5投与)が推奨用量と決定した。試験の第II相部分(Step2)では、この推奨用量で有効性及び安全性の検討を行った。

Step1とStep2で推奨用量を投与した患者(28例)の1年生存率は14.3%、生存期間中央値は7.1ヵ月、奏効率は25.0%、無増悪生存期間は3.2ヵ月であった。症状緩和効果は27.3%(11例中3例)で改善が認められた。推奨用量投与におけるグレード3又は4の主な血液毒性は、好中球減少(53.6%)、白血球減少(25.0%)及び血小板減少(10.7%)であった。また、グレード3又は4の非血液毒性としては、肝障害(ALT上昇:17.9%)、食欲不振(7.2%)及び悪心(25.0%)が多く認められた³⁶⁾。

36) Okusaka, T. et al.: J. Clin. Oncol. 36, 9, 557, 2006

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

シタラビン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 細胞周期に対する影響 (*in vitro*)

CCRF-CEM 細胞をゲムシタビンで処置した場合の度数分布図は、細胞周期の初期 S 期に蓄積することを示した。従って、ゲムシタビンは主に DNA 合成が行われている S 期の細胞に対し特異的な作用を示すと考えられる⁵⁾。

2) 活性化 (*in vitro*)

ゲムシタビンは、細胞内で、デオキシシチジン(dCyd)キナーゼによって活性型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)に代謝され、直接的及び間接的にDNA合成を阻害すると考えられている。ゲムシタビンは、dCyd キナーゼによるリン酸化の良質な基質であり、シタラビンよりも約 5 倍活性化されやすかった⁵⁾。

① CCRF-CEM 細胞に対するゲムシタビンの増殖抑制作用は dCyd により著しく拮抗された⁵⁾。

② CHO 細胞の野性株においてゲムシタビンは濃度依存的に生存細胞数を減少させたが、dCyd キナーゼ欠損 CHO 変異株ではコロニー数に変化は見られなかった⁶⁾。

3) DNA 合成阻害作用 (*in vitro*)

dFdCTP は、DNA ポリメラーゼに対してデオキシシチジン三リン酸(dCTP)と競合して DNA 鎖に取り込まれ、DNA の合成を阻害すると考えられる。

① CCRF-CEM 細胞を³H]ゲムシタビンとインキュベートした後、核酸を抽出し、DNA と RNA に分離した結果、主としてゲムシタビンは DNA に取り込まれることが示された⁷⁾。

② DNA ポリメラーゼに対する、dCTP と dFdCTP の結合様式について検討した結果、dFdCTP は DNA ポリメラーゼによる dCTP 取り込み反応の競合的阻害剤であることが示された⁷⁾。

③ DNA ポリメラーゼによる DNA 合成に及ぼす dFdCTP の作用を調べたところ、取り込まれた dFdCMP 残基の 90%以上において、DNA を更にヌクレオチド1分子だけ伸長させ、その C サイト直後で DNA 合成を停止させた⁸⁾。

④ DNA ポリメラーゼは間違っ て DNA 鎖に取り込んだ塩基を除去し、修復する作用がある。dFdCMP が C サイトに取り込まれたオリゴマーを作成し、DNA ポリメラーゼによる除去活性を調べたところ、ほとんど除去することが出来なかった⁷⁾。dFdCMP は③の作用によって DNA 鎖中に閉じこめられ、DNA ポリメラーゼは dFdCMP をほとんど除去することが出来なくなり、DNA 鎖が修復されにくくなると考えられる。この特徴は「マスクされた DNA 鎖終結(masked chain termination)」と呼ばれる特徴である。

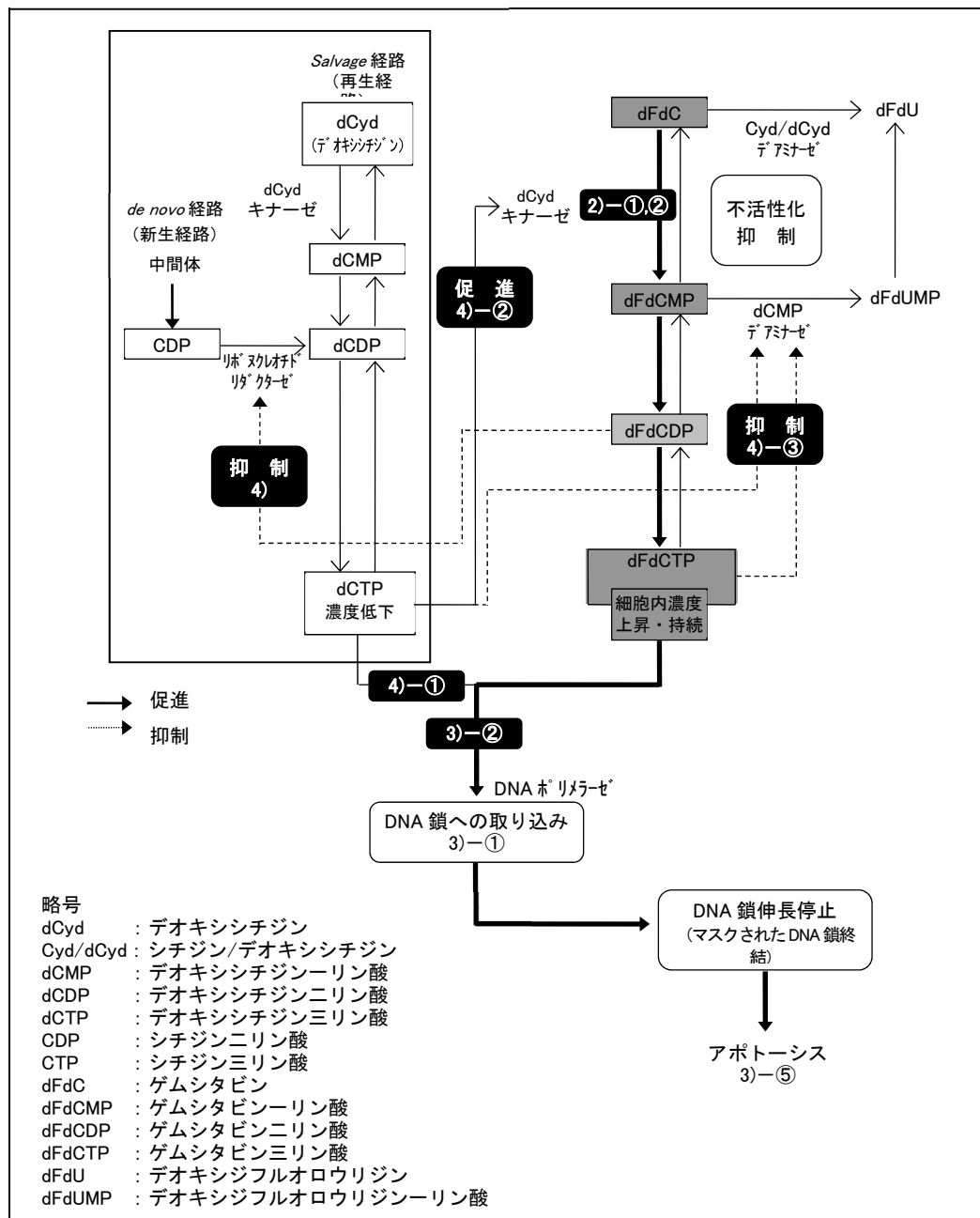
⑤ CCRF-CEM 細胞にゲムシタビンを処理した後の形態変化を観察し、DNA フラグメンテーションアッセイを行ったところ、典型的なアポトーシスの形態変化が見られ、アポトーシスの生化学的指標といわれている DNA ラダーが検出された⁹⁾。

4) リボヌクレオチドリダクターゼに対する影響 (*in vitro*)

dFdGDP は、DNA 合成のためのデオキシヌクレオチド三リン酸の産生反応を触媒するリボヌクレオチドリダクターゼを抑制し、デオキシヌクレオチド全般の濃度、特に dCTP 濃度を減少させると考えられている⁸⁾¹⁰⁾。これにより以下の「自己増強作用(self-potential)」が考えられる。

- ① dFdCTP の DNA 鎖への取り込みにおいて、dCTP は拮抗しているため⁷⁾、その濃度低下により dFdCTP の取り込みが増強されると考えられる。
- ② dCTP により dCyd キナーゼは負の制御を受けているため¹¹⁾、その濃度低下によりゲムシタビンのリン酸化が増強されると考えられる。
- ③ dCTP は dCMP デアミナーゼのコファクターとして働いているため⁵⁾、その濃度低下によりゲムシタビンヌクレオチドの脱アミノ化を抑制できると考えられる。又、dFdCTP 自体にも dCMP デアミナーゼ抑制作用が認められた¹²⁾。

ゲムシタビン塩酸塩の作用機序



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. *in vitro*における殺細胞作用

1) 白血病細胞株に対する作用

ゲムシタビンは各種ヒト白血病細胞の増殖⁵⁾¹³⁾並びにコロニー形成¹³⁾に対し、抑制作用を示し、その効力はほとんどの細胞においてシタラビンよりも強力であった。

各種ヒト白血病細胞の増殖に対するゲムシタビンとシタラビンの抑制作用⁵⁾¹³⁾

薬剤名	IC ₅₀ (nM)			
	CCRF-CEM 細胞	HL-60 細胞	RPMI-8392 細胞	Molt-3 細胞
ゲムシタビン	4	5.5±0.9	3.0±0.3	10±3
シタラビン	4	47±10	52±11	26±11

各種ヒト白血病細胞のコロニー形成に対するゲムシタビンとシタラビンの抑制作用¹³⁾

薬剤名	濃度(nM)	コロニー形成抑制作用(%)		
		CCRF-CEM 細胞	RPMI-8392 細胞	Molt-3 細胞
ゲムシタビン	1	58±12	20±5	22±6
	10	76±16	92±6	73±2
	100	>99	>99	>99
シタラビン	10	21±7	16±2	18±11
	100	36±18	18±6	23±6
	1000	49±10	74±4	81±9

2) 固形腫瘍細胞株に対する作用

ゲムシタビンはマウス及び各種ヒト固形腫瘍細胞の増殖に対して、一部の固形腫瘍細胞株を除き、10nM以下のIC₅₀値を示した¹⁴⁾¹⁵⁾。又、第1継代ヒト非小細胞肺癌細胞並びに各種ヒト固形腫瘍細胞のコロニー形成に対し、殺細胞作用を示し、この作用は濃度及び時間依存的であった¹⁶⁾。

各種固形腫瘍細胞に対する増殖抑制作用(48時間処理)¹⁴⁾

細胞タイプ	IC ₅₀ (nM)	細胞タイプ	IC ₅₀ (nM)
C26-10マウス結腸癌細胞 ¹⁴⁾	6	UM-SCC-14C 頭頸部癌細胞 ¹⁴⁾	2
WiDr ヒト結腸癌細胞 ¹⁴⁾	10	UM-SCC-22B 頭頸部癌細胞 ¹⁴⁾	0.6
A2780 ヒト卵巣癌細胞 ¹⁴⁾	0.6	OVCR-3 ヒト卵巣癌細胞 ¹⁴⁾	0.6

各種固形腫瘍細胞に対する増殖抑制作用¹⁵⁾

細胞タイプ	IC ₅₀ (nM)	処理時間
OVCR-5 ヒト卵巣癌細胞 ¹⁴⁾	25	6日間
3924A ラット肝癌細胞 ¹⁵⁾	22	7日間
PANC-1 ヒト膵癌細胞 ¹⁵⁾	2	10日間

第1 継代ヒト固形腫瘍細胞のコロニー形成に対するゲムシタビンの抑制作用¹⁶⁾

細胞タイプ	抑制された試料数/評価可能な試料数 (μM ゲムシタビン)		
	8	80	800
大腸癌細胞	2/17	3/17	9/17
乳癌細胞	0/15	0/15	3/15
非小細胞肺癌細胞	0/12	0/12	4/12
卵巣細胞	0/14	1/14	2/14
胃癌細胞	1/16	4/16	6/16
黒色癌細胞	3/16	5/16	7/16
その他	0/4	1/4	2/4
合計	6/94(6%)	14/94(15%)	33/94(35%)

3) 膵癌細胞株に対する作用¹⁷⁾

ヒト膵癌細胞株(MIA PaCa-2 及び PANC-1) 及びヒトリンパ芽球腫細胞株(CCRF-CEM)を薬物処置後 72 時間培養し、MTT アッセイにて殺細胞作用を調べたところ、ドキソルビシン、シスプラチン及び 5-FU はヒト膵癌細胞の増殖を抑制するためにヒト白血病細胞の増殖を抑制する濃度よりもはるかに高い濃度を必要としたが、ゲムシタビンはヒト白血病細胞の増殖を抑制する濃度付近でヒト膵癌細胞に対しても殺細胞作用を示した。

ヒト膵癌細胞(MIA PaCa-2 及び PANC-1) 及びヒト白血病細胞(CCRF-CEM)の細胞増殖に対するゲムシタビン及び各種抗癌剤の抑制作用

薬物	IC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
	MIA PaCa-2	PANC-1	CCRF-CEM
ドキソルビシン	0.929 \pm 0.071	0.583 \pm 0.046	0.027 \pm 0.002
シスプラチン	4.050 \pm 0.442	2.038 \pm 0.087	0.361 \pm 0.024
5-FU	19.133 \pm 0.867	1.312 \pm 0.137	2.656 \pm 0.224
ゲムシタビン	0.019 \pm 0.001	0.015 \pm 0.001	0.007 \pm 0.000

殺細胞作用は 72 時間処置した後 MTT アッセイで求めた。

3 回の実験値の平均 \pm 標準誤差で示した。

4) 胆道癌細胞株に対する作用

ヒト胆道癌細胞株(胆嚢癌; TGBC2TKB、胆管癌; HuCCT1)、及び他のヒト癌細胞(非小細胞肺癌; A549、卵巣癌; PA-1、乳癌; MCF-7、大腸癌; WiDr)に各種抗癌剤を 24 時間処置した後、薬剤を除いて更に 72 時間培養して MTT アッセイにて殺細胞作用を調べた。その結果、ゲムシタビンの IC₅₀ 値は、他の癌細胞における IC₅₀ 値とほぼ同じ濃度範囲であった。

ヒト胆道癌細胞及び各種固形癌細胞の細胞増殖に対するゲムシタビン及び各種抗癌剤の抑制作用

細胞株 \ 薬剤名	ゲムシタビン (nM)	ドキソルビシン塩酸塩 (nM)	5-フルオロウラシル (μM)	シスプラチン (μM)	SN-38 (nM)
TGBC2TKB	17	140	12	1.1	120
HuCCT1	14	80	13	3.3	7.4
A549	56	200	2.9	2.4	75
PA-1	19	21	6.6	0.087	5.5
MCF-7	28	440	15	4.6	270
WiDr	19	150	16	1.3	14

殺細胞作用は薬剤を 24 時間処置した後に薬剤を除いて更に 72 時間培養し、MTT アッセイで求めた。

IC₅₀ 値は、濃度と細胞生存率の関係をプロットした曲線から求めた。

5) 尿路上皮癌細胞株に対する作用

ヒト尿路上皮癌細胞株(尿管癌; 639-V、腎盂癌; BFTC-909、膀胱癌; RT-4 及び RT-112)に本剤を約 72 時間処置し、MTT アッセイにて殺細胞作用を調べた。その結果、ゲムシタビンの IC₅₀ 値は、他の癌腫(非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌)における IC₅₀ とほぼ同じ濃度範囲であった。

細胞株	IC ₅₀ (nM)
尿管癌 639-V	16
腎盂癌 BFTC-909	6.9
膀胱癌 RT-4	21
膀胱癌 RT-112	14

殺細胞作用は 72 時間処置した後 MTT アッセイで求めた。

IC₅₀ 値は、濃度と細胞生存率との関係をプロットした曲線から最小二乗法を用いて算出した。

6) 乳癌細胞株に対する作用

患者から生検により採取した乳癌組織(原発巣及び転移巣)及び滲出液から調整した懸濁液を用いた腫瘍コロニー形成試験により、ヒト乳癌細胞に対する感受性を評価した。ゲムシタビンは 4 μg/mL の濃度の短時間(1 時間)処理でヒト乳癌細胞のコロニー形成阻害を示した。

ヒト乳癌細胞のコロニー形成に対するゲムシタビンの抑制作用

患者番号	コロニー数 (平均±標準偏差) ^a	
	ゲムシタビン処理群	陰性対照(生理食塩水処理)群
1	12.0±3.0*	17.83±2.4
2	8.67±2.7*	18.33±3.1
3	2.17±1.5*	10.83±4.8
4	1.83±1.0*	15.33±3.3
5	6.50±1.6*	17.4±3.1

a: n=6

ゲムシタビン(4 μg/mL)を 1 時間処理

*: 陰性対照と有意差あり(p<0.05、Student の t-検定)

2. *in vivo* における抗腫瘍作用

1) 投与スケジュールの影響⁵⁾

L1210 白血病細胞を移植したマウス生存時間を指標として、ゲムシタビンの抗腫瘍活性に及ぼす投与スケジュールの影響を調べた結果、ゲムシタビンを毎日投与した場合、投与によるマウスの死亡のためほとんど抗腫瘍活性が見られなかったが、4 日に 1 回の投与により生存期間が約 70%延長し、死亡例もみられなかった。

2) マウス固形腫瘍に対する作用⁵⁾

各種マウス固形腫瘍モデルにおけるゲムシタビンとシタラビンの抗腫瘍作用を、腫瘍重量を算出し、コントロール群に対する抑制率を指標として検討した。その結果、ほとんどのマウス固形腫瘍に対し、ゲムシタビンの優れた抗腫瘍活性が認められた。

マウス固形腫瘍に対するゲムシタビンとシタラビンの抗腫瘍活性⁵⁾

マウス腫瘍モデル	試験動物 (N=10)	ゲムシタビン			シタラビン		
		投与量、投与経路 投与スケジュール	有効用量 ^a (mg/kg)	抗腫瘍効果 ^b (ILS)	投与量、投与経路 投与スケジュール	有効用量 ^a (mg/kg)	抗腫瘍効果 ^b (ILS)
X-5563 骨髄腫瘍	C3H マウス	1.25-40mg/kg i.p. 3日に1回、合計4回	5-40	+++ (100%)	2.5-20mg/kg i.p. 1日1回、合計10回	20	-(<40%)
Ca-755 乳腺腺癌	C57BL/6 マウス	5-80mg/kg i.p. 3日に1回、合計4回	20-80	+++ (100%)	2.5-30mg/kg i.p. 1日1回、合計10回	30	-(<20%)
M-5076 卵巣癌	C57BL/6 マウス	1.25-40mg/kg i.p. 3日に1回、合計4回	20-40	+++ (100%)	2.5-80mg/kg i.p. 1日1回、合計10回	40	+++ (95%)
6C3HED リンパ肉腫	C3H マウス	1.25-20mg/kg i.p. 3日に1回、合計4回	20	+++ (95%)	NT	NT	NT
P1534J 白血病	DBA/2 マウス	1.25-20mg/kg i.p. 3日に1回、合計4回	20	++ (92%)	NT	NT	NT
B16 黒色腫	C57BL/6 マウス	10-160mg/kg i.p. 3日に1回、合計4回	160	++ (93%)	2.5-80mg/kg i.p. 1日1回、合計10回	80	-(<50%)

a) 有効用量: 最大耐用量までの用量範囲で最大抗腫瘍効果が観察された用量

b) 抗腫瘍効果: 薬物治療後の腫瘍増殖抑制率を以下の基準に従って評価した。

+++ : 95-100%以上、++ : 80-94%、+ : 60-79%、- : 60%未満の抑制率、NT: 試験せず

3) 異種移植ヒト固形腫瘍モデルに対する作用

各種ヒト固形腫瘍を移植したヌードマウスにおけるゲムシタビンとシタラビンの抗腫瘍作用を、腫瘍重量あるいは腫瘍容積を算出し、コントロール群に対する腫瘍倍増時間の比率、腫瘍増殖抑制率あるいは腫瘍増殖速度の比率を抗腫瘍効果の指標として検討した。その結果、マウス固形腫瘍と同様にゲムシタビンの異種移植ヒト固形腫瘍モデルに対する優れた抗腫瘍活性が認められた。又、従来の抗腫瘍剤には低感受性であることが知られているヒト肺癌株 H-74 及び CPH SCLC 54B にも有効であることが示された。

異種移植ヒト固形腫瘍モデルにおけるゲムシタビンとシタラビンの抗腫瘍作用

異種移植腫瘍モデル	試験動物 (N=10)	ゲムシタビン			シタラビン		
		投与量、投与経路 投与スケジュール	有効用量 ^a (mg/kg)	抗腫瘍効果 ^b	投与量、投与経路 投与スケジュール	有効用量 ^a (mg/kg)	抗腫瘍効果 ^b
CALU-6 肺癌	C57 × BALB/c nude マウス	75, 150 mg/kg i.p. 3日に1回、合計4回	150	+(75%)	10, 20mg/kg i.p. 1日1回、合計10回	20	-(3%)
LX-1 肺癌	CD-1nu/nu マウス	80, 160mg/kg i.p. 3日に1回、合計5回	160	+(79%)	80, 160mg/kg i.p. 1日1回、合計10回	160	+(62%)
NCI-H460 肺癌	C57 × BALB/c nude マウス	37, 75mg/kg i.p. 3日に1回、合計4回	75	-(45%)	10, 20mg/kg i.p. 1日1回、合計10回	20	-(27%)

a) 有効用量: 最大耐用量までの用量範囲で最大抗腫瘍効果が観察された用量

b) 抗腫瘍効果: 薬物治療後の腫瘍増殖抑制率を以下の基準に従って評価した。

+++ : 95-100%以上、++ : 80-94%、+ : 60-79%、- : 60%未満の抑制率

異種移植ヒト固形腫瘍モデルにおけるゲムシタビンの抗腫瘍作用^{18) 19)}

異種移植ヒト腫瘍モデル	試験動物	投与量、投与経路 投与スケジュール	ゲムシタビン	
			有効用量(mg/kg) ^{a)}	抗腫瘍効果
H-74 肺癌	BALB/c-nu マウス (N=7)	100-160mg/kg i.v. 3-4 日に 1 回、合計 8 回	160	++(91%) ^{b)}
LC-376 肺癌	同上	同上	160	+++ (98%) ^{b)}
CPH SCLC 54A 小細胞肺癌 (X 線感受性腫瘍)	NMRI 及び BALB/c 由来 ヌードマウス (N=6-10)	5-25mg/kg i.p. 3-4 日に 1 回、合計 4 回 50-80mg/kg i.p. 3-4 日に 1 回、合計 2 回	10	+(1/2.9) ^{c)}
CPH SCLC 54B 小細胞肺癌 (X 線耐性腫瘍)	同上	同上	10	++(1/3.6) ^{c)}

- a) 有効用量: 最大耐用量までの用量範囲で最大抗腫瘍効果が観察された用量
b) 抗腫瘍効果: 薬物治療後の腫瘍増殖抑制率を以下の基準に従って評価した。
+++ : 95-100%以上、++ : 80-94%、+ : 60-79%、- : 60%未満の抑制率
c) 抗腫瘍効果: 薬物治療後の腫瘍増殖速度の比率を以下の基準に従って評価した。
++ : 1/3 > 腫瘍増殖速度の比率、+ : 1/2 > 腫瘍増殖速度の比率 > 1/3 以下、- : 腫瘍増殖速度の比率 > 1/2

4) H-74 肺癌移植ヒト固形腫瘍モデルに対する他剤との併用効果²⁰⁾

H-74 肺癌移植ヒト固形腫瘍を移植したヌードマウスにおける、ゲムシタビン、シスプラチン、ビンデシンの各々最大耐用量の 1/2 用量を併用したときの併用効果を検討した。抗腫瘍効果としては、腫瘍体積あるいは腫瘍重量より算出した腫瘍増殖抑制率(%)を、副作用としては実験期間中に観察された最大体重減少(%)を調べた。その結果、ゲムシタビンとシスプラチン、ゲムシタビンとビンデシンの併用による治療効果は、各薬剤の 1/2 最大耐用量単独での治療効果のみならず、各薬剤の最大耐用量単独での治療効果をも上回っており、単独薬剤処置群と比較してその治療効果はより持続した。又、併用群において著しい体重減少は観察されなかった。

H-74 肺癌移植ヒト固形腫瘍モデルに対するゲムシタビンと他剤の併用効果²⁰⁾

薬剤名	投与量、投与経路 投与スケジュール	治療終了時の 腫瘍増殖抑制率(%)	休薬後の 腫瘍増殖抑制率(%)	最大体重減少(%)
ゲムシタビン	100mg/kg i.v. 3-4 日に 1 回、合計 8 回	75.0	51.2	1.0
	50mg/kg i.v. 3-4 日に 1 回、合計 8 回	59.9	36.4	減少せず
シスプラチン	5mg/kg i.p. 7 日に 1 回、合計 4 回	61.2	65.7	15.9
	2.5mg/kg i.p. 7 日に 1 回、合計 4 回	25.0	19.3	減少せず
ビンデシン	3mg/kg i.v. 7 日に 1 回、合計 4 回	42.0	28.6	17.7
	1.5mg/kg i.v. 7 日に 1 回、合計 4 回	25.2	15.8	5.1
ゲムシタビン+ シスプラチン	50mg/kg i.v. 3-4 日に 1 回、合計 8 回 2.5mg/kg i.p. 7 日に 1 回、合計 4 回	76.6	70.3	2.4
ゲムシタビン+ ビンデシン	50mg/kg i.v. 3-4 日に 1 回、合計 8 回 1.5mg/kg i.v. 7 日に 1 回、合計 4 回	73.9	62.9	6.0

5) 異種移植ヒト膵癌モデルにおける抗腫瘍効果¹⁷⁾

ヒト膵癌細胞株(MIA PaCa-2、PANC-1)を移植したヌードマウスにおいてゲムシタビン及び各種抗癌剤の腹腔内投与による抗腫瘍作用を検討したところ、ゲムシタビンはこれらのヒト膵癌モデルに有効であった。一方、ドキソルビシン、シスプラチン及び5-FUは抗腫瘍効果を示さなかった。

異種移植ヒト膵癌モデルにおけるゲムシタビン及び各種抗癌剤の抗腫瘍効果¹⁷⁾

薬物	スケジュール	投与量(mg/kg i.p.)	抗腫瘍効果	
			MIA PaCa-2	PANC-1
ドキソルビシン	7,11,15 日目	15.0	毒性あり*	毒性あり*
		7.5	—	—
シスプラチン	7,11,15 日目	15.0	毒性あり*	毒性あり*
		7.5	—	—
5-FU	1 日 1 回 (7-16 日目)	40.0	毒性あり*	毒性あり*
		20.0	—	—
		10.0	—	—
ゲムシタビン	7,10,13,16 日目	160.0	毒性あり*	+(76%)
		80.0	+(69%)	+(60%)
		40.0	—	—

薬物処置は腫瘍移植 7 日後から開始した。

抗腫瘍効果は腫瘍増殖抑制率(%)により以下の 4 段階に分類した。

+++ : 95-100%

++ : 80-94%

+ : 60-79%

- : 60%未満

* 各薬剤の最大耐用量は、投与群の死亡率が 20%を越えない最大用量と定義した。

6) 異種移植ヒト胆道癌モデルにおける抗腫瘍効果

ヒト胆道癌細胞(胆嚢癌; TGBC2TKB、胆管癌; HuCCT1)を移植したヌードマウスにおいてゲムシタビンの静脈内投与による抗腫瘍作用を検討したところ、ゲムシタビンはマウスに顕著な毒性を発現させることなく、ヒト胆道癌細胞の増殖を抑制した。

ヌードマウス移植ヒト胆嚢癌及び胆管癌に対するゲムシタビンの抗腫瘍効果(腫瘍増殖抑制率)

投与スケジュール	投与量(mg/kg) 静脈内投与	腫瘍増殖抑制率(%)	
		TGBC2TKB	HuCCT1
移植後 7, 11, 14, 18, 21, 25, 28, 32 日目	50	51.2	57.6
	100*	53.3	72.2

* 最大耐用量: 死亡例が認められず、薬物投与前後の体重減少が 20%を超えない用量の上限とした。
各群の平均腫瘍重量(9 例/群)から計算した。

7) 異種移植ヒト尿路上皮癌モデルにおける抗腫瘍効果

ヒト尿路上皮癌細胞(尿管癌; 639-V、腎盂癌; BFTC-909、膀胱癌; RT-112)を移植したヌードマウスにおいて、ゲムシタビンの静脈内投与による抗腫瘍作用を検討したところ、ゲムシタビンはマウスに顕著な毒性を発現させることなく、ヒト尿路上皮癌の増殖を抑制した。

ヌードマウス移植ヒト尿路上皮癌に対するゲムシタビンの抗腫瘍効果(腫瘍増殖抑制率)

投与スケジュール	投与量(mg/kg) 静脈内投与	腫瘍増殖抑制率(%)		
		639-V	BFTC-909	RT-112
週2回投与 計8回**	50	99.9	74.3	69.5
	100*	100.0	97.2	86.6

* 最大耐用量: 死亡例が認められず、薬物投与前後の体重減少が20%を超えない用量の上限とした。

各群の平均腫瘍重量(9例/群)から計算した。

**639-Vの100mg/kg群では計7回。

8) 異種移植ヒト乳癌モデルにおける抗腫瘍効果

ヒト乳癌細胞(MX-1、H-31、H-71)を移植したヌードマウスにおいて、ゲムシタビンを静脈内あるいは腹腔内反復投与した場合の抗腫瘍効果を検討したところ、いずれの細胞株においても90%以上の腫瘍増殖抑制率が得られた。

ヌードマウス移植ヒト乳癌に対するゲムシタビンの抗腫瘍効果(腫瘍増殖抑制率)

細胞株	投与スケジュール	投与量(mg/kg) [投与方法]	腫瘍増殖抑制率(%)
MX-1	3日に1回投与 計5回	40, 80 [腹腔内]	92*
H-31	週2回投与 計8回	100 [静脈内]	99
H-71			92

* 80mg/kgの用量での結果を示した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

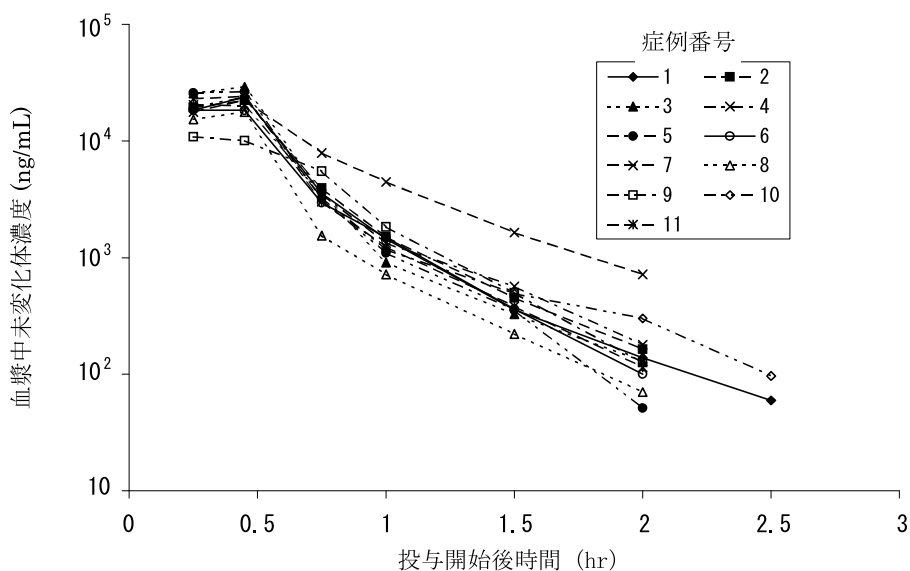
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

肺癌患者 11 例に本剤 1 回 1000 mg/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を以下の図に示した。



肺癌患者 11 例での血漿中未変化体濃度推移

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 _{0-∞})	12100 ± 2227(ng·hr/mL)

(4) 中毒域
該当資料なし

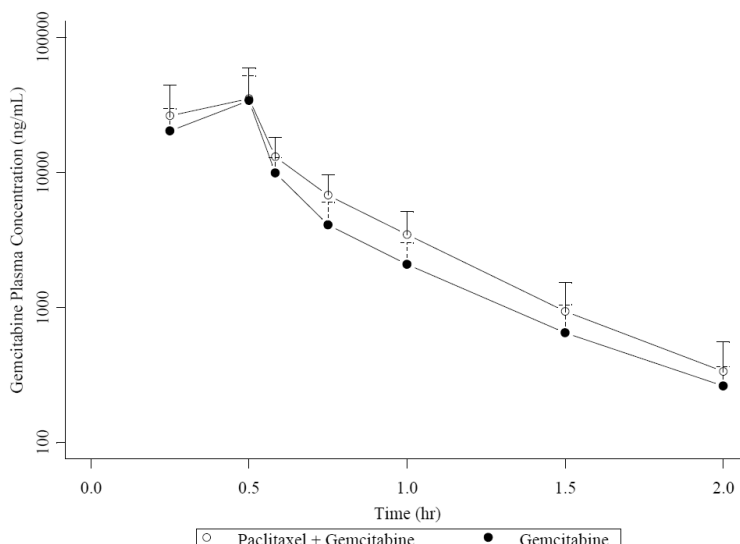
(5) 食事・併用薬の影響

＜ゲムシタビンとパクリタキセルとの併用時の影響(外国人)＞

外国人女性の切除不能、局所再発又は転移性乳癌患者にゲムシタビンとパクリタキセル併用投与(A 群:1 日目にゲムシタビンとパクリタキセル併用投与、8 日目にゲムシタビン単独投与)又はパクリタキセル単独投与(B 群:1 日目にパクリタキセル単独投与)した海外第Ⅲ相試験において、パクリタキセルの薬物動態に及ぼすゲムシタビンの影響、並びにゲムシタビンの薬物動態に及ぼすパクリタキセルの影響を評価した。

ゲムシタビンの薬物動態に及ぼすパクリタキセルの影響

ゲムシタビンの血漿中濃度推移は、単独投与時(A 群 8 日目)に比べて、とパクリタキセル併用投与時(A 群 1 日目)でわずかに高かった。しかし、ゲムシタビンの薬物動態解析からパクリタキセル併用投与による薬物動態への影響は見られないことが示唆された。



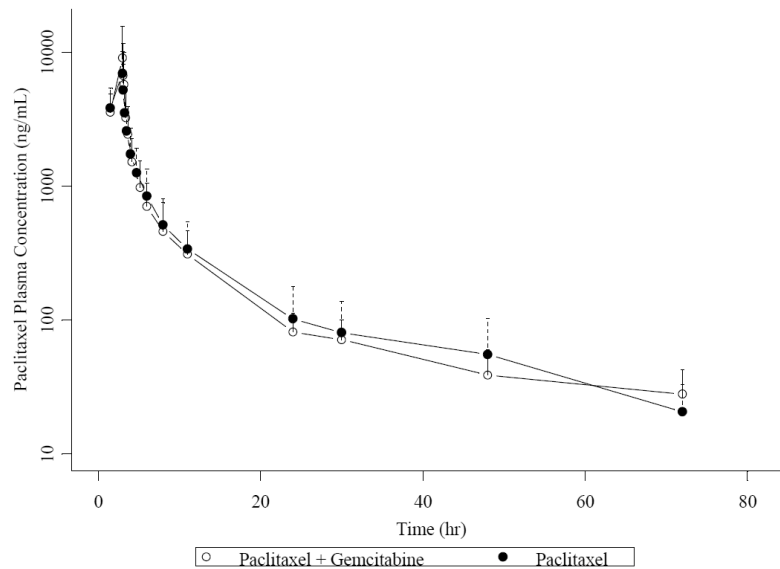
ゲムシタビン単独投与時(13例)又はパクリタキセル併用投与時(15例)の血漿中ゲムシタビン濃度推移 (ゲムシタビン投与量を 1250mg/m²に基準化、算術平均値+標準偏差)

薬物動態パラメータ	GEM+PTX 併用投与 (A 群 1 日目: 15 例)	GEM 単独投与 (A 群 8 日目: 13 例)
C _{max} (ng/mL)*	33500±18700	30300±10200
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)*	19100±9300	16900±4670
CL(L/h/m ²)	76.4±27.3	78.7±19.9
V _{ss} (L/m ²)	17.4±9.44	15.9±10.1
t _{1/2} (h)	0.276±0.0531	0.318±0.103

平均値±標準偏差、GEM=ゲムシタビン、PTX=パクリタキセル
*投与量を 1250mg/m²に基準化した値

パクリタキセルの薬物動態に及ぼすゲムシタビンの影響

ゲムシタビンとパクリタキセル併用投与時(A群1日目)及びパクリタキセル単独投与(B群1日目)のパクリタキセルの血漿中濃度は両投与群で同様であった。



パクリタキセル単独投与時(13例)又はゲムシタビン併用投与時(16例)の血漿中パクリタキセル濃度推移
(パクリタキセル投与量を175mg/m²に基準化、算術平均値+標準偏差)

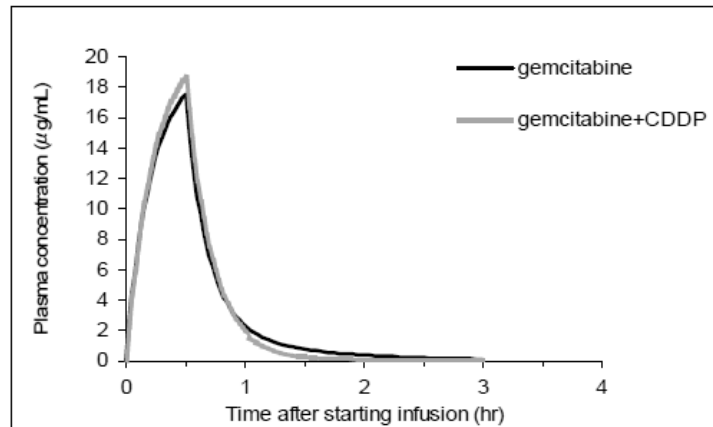
薬物動態パラメータ	GEM+PTX 併用 (A群1日目:16例)	PTX 単独投与 (B群1日目:13例)
C _{max} (ng/mL)*1	9200±6750	7140±2680
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)*1	25800±11800	25100±9870*2
CL (L/h/m ²)	7.71±2.46	7.89±2.77*2
V _{ss} (L/m ²)	102±78.1	101±83.8*2
t _{1/2} (h)	28.2±18.7	26.7±17.5*2

平均値±標準偏差、GEM=ゲムシタビン、PTX=パクリタキセル

*1:投与量を175mg/m²に基準化した値、*2:12例

<シスプラチン併用の影響>

シスプラチン併用によるゲムシタビンの薬物動態への影響を検討するため、日本人非小細胞肺癌患者を対象にゲムシタビンとシスプラチンを併用投与した試験で得られた血漿中ゲムシタビン濃度データと日本で過去に実施した4種類のゲムシタビン単剤投与試験に参加した非小細胞肺癌患者より得られた血漿中ゲムシタビン濃度データを統合し、74例に対する267回のゲムシタビン投与後に得た合計354点の血漿中ゲムシタビン濃度の測定値を用いて、日本人非小細胞肺癌患者における母集団薬物動態解析を行った。その結果、推定された血漿中ゲムシタビン濃度-時間推移はゲムシタビン単剤投与とシスプラチン併用投与で類似していた。



最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータの推定値からゲムシタビン 1000mg/m²を30分間静脈内投与した時の血漿中ゲムシタビン濃度-時間推移をシミュレーション

ゲムシタビン単剤投与とシスプラチン併用投与の典型的な男性患者の血漿中ゲムシタビン濃度-時間推移

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

＜患者背景(性別・年齢など)の影響＞

非小細胞肺癌患者 45 例に本剤 1 回 800～1250mg/m²(注)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 法により測定し、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 法を用いたポピュレーション・ファーマコキネティクス解析により検討した。その結果得られた未変化体の薬物動態パラメータを以下に示す。

注) 本剤の 1 回用量は 1000mg/m²である。

ポピュレーション・ファーマコキネティクス解析により得られた薬物動態パラメータ

パラメータ	母集団平均値の推定値 <>: 個体間変動 (): 範囲
血漿クリアランス(CL)	187 L/hr <35.5%>
中心コンパートメントの分布容積(V ₁)	17.1 L <69.4%>
末梢コンパートメントの分布容積(V ₂)	26.8 L
コンパートメント間分布クリアランス(Q)	
(男性)	97.5 L/hr
(女性)	33.2 L/hr
消失半減期(t _{1/2})	
(男性)	19.7 min(15～27 min)
(女性)	40.9 min(36～44 min)
定常状態における分布容積(V _{ss})	46.1 L(36.2～85.3 L)

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、1000mg/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、5347.6ng・hr/mL・m²と算出される。

＜海外臨床試験での患者背景の影響＞

国内での成績とほぼ同様の結果であったが、外国における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。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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

肺癌患者 11 例を対象に、第 1 コースの第 1 投与日に点滴開始後 15 分、点滴終了直前、点滴終了後 15 分、30 分、60 分、90 分、120 分のポイントで血中濃度測定データを収集し、2-コンパートメントモデルで解析した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

85.6±17.8 L/hr/m²

(6) 分布容積

8.80±7.49 L/m² (中心コンパートメント)

6.95±2.26 L/m² (末梢コンパートメント)

(7) 血漿蛋白結合率

in vitro におけるヒト血漿中蛋白結合率は約 10%であった²¹⁾。

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(参考)胎盤・胎児への移行性(ラット)

妊娠 12 日目及び 18 日目のラットに ¹⁴C-ゲムシタピン塩酸塩 10mg/kg を単回静脈内投与し、全身オートラジオグラムの作製及び臓器・組織内放射能濃度の測定を行った。

放射能の胎盤通過は速やかであり、胎児に移行した放射能の消失は緩慢であり、妊娠 18 日目において投与後 48 時間では全例の胎児の死亡が確認された。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(参考)乳汁への移行性(ラット)

分娩後 10 日目の哺育中ラットに ^{14}C -ゲムシタビン塩酸塩 10mg/kg を単回静脈投与し、乳汁中放射能濃度を経時的に測定した。放射能の乳汁移行性は低く、消失も速やかであった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(参考)

a. 体組織への分布(マウス、ラット)

^{14}C -ゲムシタビン塩酸塩をマウス又はラットに単回静脈内投与した後の臓器・組織内放射能分布では腎臓への移行が高く見られた。各組織に移行した放射能の消失は速やかであり、特定の組織に残留する傾向は低かった。反復投与後の臓器・組織内放射能分布も単回投与と同様であり、反復投与による影響は受けなかった。

b. 血漿蛋白との結合(ラット、イヌ)

^{14}C -ゲムシタビン塩酸塩 10mg/kg を雄ラット及び雄イヌに単回静脈内投与し、各動物における *in vivo* での血漿蛋白結合率を経時的に測定した。ゲムシタビン塩酸塩の血漿蛋白との親和性は低く、ラット、イヌでの血漿蛋白結合率は 10%以下であり、その結合は可逆的であった。

c. 血球への分配(ラット、イヌ)

雄又は雌ラット若しくは雄イヌに ^{14}C -ゲムシタビン塩酸塩 10mg/kg を単回静脈内投与し、各動物における血球中放射能移行率を経時的に測定した。ラットに単回静脈内投与後の血球移行率に経時的变化はあまり認められず、50%未満と比較的低い値を示したが、イヌでは経時的に上昇する傾向を示した。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤は、シチジンデアミナーゼによりそのほとんどが活性を持たないウラシル体(dFdU)に速やかに代謝された。尿中には、未変化体及び dFdU として排泄された。なお、血漿クリアランスの大きさから、シチジンデアミナーゼが存在する肝、血液その他多くの組織において代謝されると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率
ウラシル体は活性を有しない。比率については該当資料なし。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

「5. 代謝 (1) 代謝部位及び代謝経路」、「(3) 排泄速度」の項参照

(2) 排泄率

「(3) 排泄速度」の項参照

(3) 排泄速度

進行性癌患者 5 例に ^{14}C -ゲムシタビン塩酸塩 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ 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。

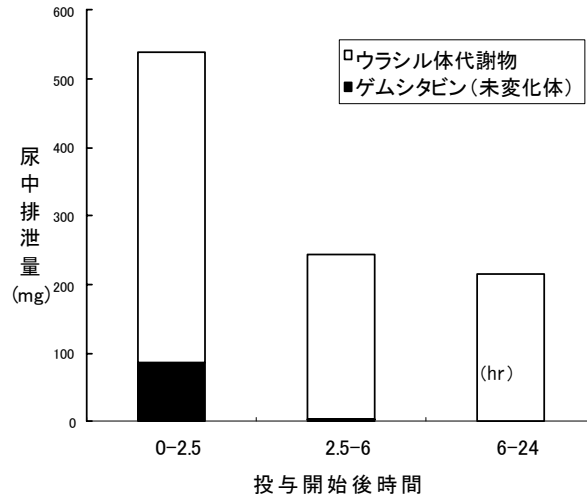
(参考)

国内膀胱癌患者 11 例において、本剤 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ を 30 分間かけて点滴静注し、投与開始後 24 時間までのゲムシタビン及びウラシル体代謝物の尿中排泄率並びにゲムシタビンの腎クリアランスの検討結果を表に示す。

投与開始後 24 時間までのゲムシタビン及びウラシル体代謝物の尿中累積排泄率及びゲムシタビンの腎クリアランス

	平均 ± 標準偏差
ゲムシタビン(未変化体)としての尿中排泄率(%)	5.3 ± 2.0
ウラシル体代謝物としての尿中排泄率(%)	56.3 ± 15.5
ゲムシタビンの腎クリアランス(L/hr/m ²)	4.75 ± 2.50

投与開始後 24 時間までのゲムシタピン及びウラシル体代謝物の平均排泄量推移を下図に示す。ゲムシタピンの尿中排泄は速やかで、大部分は投与開始後 2.5 時間(投与終了後 2.0 時間)で排泄された。一方、ウラシル体代謝物はゲムシタピンより体内滞留時間が長く、2.5 時間以降も排泄が続いた。



尿中ゲムシタピン及びウラシル体代謝物の平均排泄量

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

腹膜透析、血液透析、直接血液灌流

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

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。
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。]
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こと。
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。]
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。]
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。「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こと。

(解説)

1. 本剤では、高度の骨髄抑制や間質性肺炎に起因した死亡例が報告されている。これらの副作用に適切な処置を講ずるため、副作用発現による緊急時に十分に対応できる医療施設及び癌化学療法に十分な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投与することが望ましいと考えられる。本剤投与にあたっては、患者又はその家族に対し本剤の有効性及び危険性について十分に説明を行い、同意を得てから投与を開始する。
2. 投与間隔については、外国で行われた 3 種類の第 I 相試験[①5 日間連日投与を 3 週毎に繰り返す試験、②週 2 回投与を 3 週連続する試験、③週 1 回投与を 3 週連続する試験]で検討を行った。①の方法では副作用の発現頻度が最も高く、有効例が認められなかったこと、また、②及び③の間欠投与の比較においては両試験で有効例が報告されたが、安全性の点において③が②に比べて副作用の発現頻度が低く、高度の副作用がみられなかったことから、③と同様の週 1 回投与で本邦における臨床試験を行った。また、1 回の点滴時間については、外国で行われた第 I 相試験において、1 回 875mg/m²で週 1 回 60 分間点滴静注を 3 週連続して行い、その後 1 週間休薬するスケジュールで行ったところ、高頻度に骨髄抑制や肝機能異常が認められ、更に低用量(1 回 300mg/m²)を 60 分間以上で投与した場合でも、副作用の増強が認められたことから、本剤の投与時間が 60 分以上となると毒性が増強されることが示唆された。
なお、臨床試験では皮下、筋肉内投与の経験がなく、安全性及び有効性は確立されていない。
3. 本剤の投与に際しては安全性を確保するため、患者の状態を十分に把握する必要がある。

4. 骨髄抑制(特に白血球減少、好中球減少及び血小板減少)は本剤の用量規制因子であり、国内臨床試験で本剤に起因すると考えられる高度の白血球・血小板減少に伴う敗血症による死亡例が安全性評価対象例 481 例中 1 例(0.2%) 報告されており[表 1]、市販後でも骨髄抑制により死亡に至った報告がある[表 2]。すでに高度な骨髄抑制がある症例では重篤な経過をたどることが予想されるので本剤は投与しないこと。

[表 1](国内臨床試験症例)

性 年齢	PS 原疾患	投与開始後 生存日数	死 因	経過等
女 70代	2 肺癌	26日	敗血症性 ショック	本剤1000mg/m ² を3回投与。投与終了7日後に原発巣の57%の縮小を認めた が、同時に投与開始前10800/μLだった白血球数が700/μLに、34.1万/μLだ った血小板数が2.1万/μLに低下。以下の処置を行ったが、その5日後、敗血症性 ショックにて死亡。 (処置) 投与開始後 22~26日 G-CSF(100μg) 投与開始後 24~26日 輸血 投与開始後 25~26日 コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム(200mg、400mg)

[表 2](国内市販後症例)

性 年齢	原疾患 [合併症]	投与開始後 生存日数	死 因	経過等																																																															
女 60代	肺癌 [気管支 喘息、胆 石症]	39日	脳出血	脳転移あり。肺癌治療のため、本剤 1400mg を2回投与。投与開始 12 日後に血 小板減少を発現するも5日後に回復したため、その後、本剤 1400mg を2回投与 (投与開始 32 日後に最終投与)。投与開始 38 日後に脳出血にて入院し、突然 の頭痛、嘔吐及び意識低下が出現。その翌日、意識状態 JCS-3、血圧 180/110mmHg、左片麻痺あり、CT にて脳室穿破を伴う右被殻出血を認めた。 保存的治療を行ったが死亡。																																																															
				<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投 与 開始日</th> <th>14 日後</th> <th>17 日後</th> <th>21 日後</th> <th>32 日後</th> <th>39 日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>赤血球数(×10⁴/mm³)</td> <td>374</td> <td>319</td> <td>342</td> <td>294</td> <td>357</td> <td>308</td> </tr> <tr> <td>白血球数(/mm³)</td> <td>4000</td> <td>3100</td> <td>4000</td> <td>3300</td> <td>6700</td> <td>11600</td> </tr> <tr> <td>血小板数(×10⁴/mm³)</td> <td>31.2</td> <td>7.3</td> <td>21.1</td> <td>30.3</td> <td>27.7</td> <td>1.6</td> </tr> <tr> <td>Hb(g/dL)</td> <td>11.2</td> <td>9.9</td> <td>10.6</td> <td>9.2</td> <td>11.1</td> <td>9.5</td> </tr> <tr> <td>Ht(%)</td> <td>34.6</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>35.5</td> <td>28.6</td> </tr> <tr> <td>LDH(IU/L)</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>184</td> <td>—</td> <td>248</td> <td>357</td> </tr> <tr> <td>FDP(μg/mL)</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>30.1</td> <td>—</td> <td>66.9</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>FDP-DD(μg/mL)</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>18.5</td> <td>—</td> <td>34.2</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>		投 与 開始日	14 日後	17 日後	21 日後	32 日後	39 日後	赤血球数(×10 ⁴ /mm ³)	374	319	342	294	357	308	白血球数(/mm ³)	4000	3100	4000	3300	6700	11600	血小板数(×10 ⁴ /mm ³)	31.2	7.3	21.1	30.3	27.7	1.6	Hb(g/dL)	11.2	9.9	10.6	9.2	11.1	9.5	Ht(%)	34.6	—	—	—	35.5	28.6	LDH(IU/L)	—	—	184	—	248	357	FDP(μg/mL)	—	—	30.1	—	66.9	—	FDP-DD(μg/mL)	—	—	18.5	—	34.2	—
	投 与 開始日	14 日後	17 日後	21 日後	32 日後	39 日後																																																													
赤血球数(×10 ⁴ /mm ³)	374	319	342	294	357	308																																																													
白血球数(/mm ³)	4000	3100	4000	3300	6700	11600																																																													
血小板数(×10 ⁴ /mm ³)	31.2	7.3	21.1	30.3	27.7	1.6																																																													
Hb(g/dL)	11.2	9.9	10.6	9.2	11.1	9.5																																																													
Ht(%)	34.6	—	—	—	35.5	28.6																																																													
LDH(IU/L)	—	—	184	—	248	357																																																													
FDP(μg/mL)	—	—	30.1	—	66.9	—																																																													
FDP-DD(μg/mL)	—	—	18.5	—	34.2	—																																																													
併用薬:プロチゾラム、センソシド																																																																			

5. 国内臨床試験の安全性評価対象例 481 例において、本剤との因果関係が有り判定された間質性肺炎の発症又は増悪をきたした症例が 5 例(1.0%) 報告されており、市販後でも報告がある。

5 例の重症度を担当医判定で分類すると、軽度 1 例、中等度 1 例、高度 1 例、極めて高度 2 例であった。このうち、2 例は間質性肺炎により死亡しており、死亡と本剤の因果関係は有り判定されている。また、死亡に至った 1 例を含め 3 例では肺線維症を合併していた。

上述の 481 例中、間質性肺炎又は肺線維症の既往歴を有する患者は 10 例で、これら 10 例中 3 例(30.0%)

で間質性肺炎が増悪している。既往のない患者での発症率(471 例中 2 例;0.4%)と比較し、発現頻度は明らかに高いことから、間質性肺炎及び肺線維症の既往歴を有する患者での投与は避ける必要があると考えられる。

国内臨床試験で間質性肺炎により死亡に至った 2 例の症例経過を〔表 3〕に、また、市販後で報告された同様の症例経過を〔表 4〕に示す。

〔表 3〕(国内臨床試験症例)

性 年齢	PS 原疾患	肺線維症の 合併	投与開始後 生存日数 死 因	経過等
男 70代	2 肺癌	なし	41日 間質性肺炎	本剤1000mg/m ² を3回投与。投与終了6日後、白血球数2400/μLの時点で発熱。その2日後に間質性肺炎を発症。以下の処置を行ったが、間質性肺炎発症19日後に間質性肺炎及びDICにて死亡。 (処置) 投与終了後 8~14日 コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム(100mg) 投与終了後 9~27日 酸素吸入 投与終了後 15~27日 コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム(1g) 投与終了後 6~22日 LMOX(4g)、TOB(180mg) 投与終了後 23~27日 IPM/GS(2g)
男 70代	0 肺癌	有り	286日 間質性肺炎	本剤1000mg/m ² を6回投与。途中イレウスのため、コース間で休業期間延長。6回目投与前日頃より発熱(38℃)。好酸球の増加を認めるが、投与終了4日後のX線の上は著変なし。その5日後、呼吸困難発現、血液ガスにて著明な低酸素血症を認める。翌日、間質性肺炎と診断され、その後ステロイドパルス療法を行うも軽快と再燃を繰り返した。 約7ヵ月後、間質性肺炎が再燃しステロイドパルス療法を行ったが、反応せず。再燃後19日目に細菌性肺炎を合併し、呼吸不全のため死亡。

〔表 4〕(国内市販後症例)

性 年齢	原疾患 [合併症]	投与開始後 生存日数 死 因	経過等																																																	
男 70代	非小細胞 肺癌 [高血圧]	104日 間質性肺炎	<p>本剤投与開始 20 日前、胸部X線写真上で右上肺に原発巣、リンパ節転移、末梢無気肺、肺炎の陰影あり。本剤 1500mg を1、2、3週目投与、4週目休業を1コースとして3コース投与し、78日後に本剤最終投与。投与開始 85 日後、徐々に呼吸困難が出現、その2日後には空咳が出現し、癌の存在した右上肺を除くほぼ全肺野にスリガラス影を認めたため、ステロイド療法、酸素療法及び抗生物質の投与を開始。投与開始 94 日後には呼吸状態は徐々に悪化し、画像上、スリガラス影は改善せず。投与開始 104 日後、低酸素血症改善せず、その後、血圧・意識ともに徐々に低下し、間質性肺炎のため死亡。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投 与 開始日</th> <th>87 日後</th> <th>90 日後</th> <th>93 日後</th> <th>98 日後</th> <th>100 日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球数(/mm³)</td> <td>7500</td> <td>8400</td> <td>21400</td> <td>21500</td> <td>—</td> <td>28800</td> </tr> <tr> <td>血小板数(×10⁴/mm³)</td> <td>56.0</td> <td>37.2</td> <td>64.4</td> <td>102.7</td> <td>—</td> <td>85.7</td> </tr> <tr> <td>Pao₂(Torr)</td> <td>78.7</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>50.9</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Paco₂(Torr)</td> <td>41.0</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>34.9</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Sao₂(%)</td> <td>96.1</td> <td>69</td> <td>94 (O₂ 4L*)</td> <td>—</td> <td>89.5 (O₂ 10L*)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>CRP(mg/dL)</td> <td>—</td> <td>26.4</td> <td>3.11</td> <td>0.64</td> <td>—</td> <td>0.38</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 酸素マスクによる吸入</p>		投 与 開始日	87 日後	90 日後	93 日後	98 日後	100 日後	白血球数(/mm ³)	7500	8400	21400	21500	—	28800	血小板数(×10 ⁴ /mm ³)	56.0	37.2	64.4	102.7	—	85.7	Pao ₂ (Torr)	78.7	—	—	—	50.9	—	Paco ₂ (Torr)	41.0	—	—	—	34.9	—	Sao ₂ (%)	96.1	69	94 (O ₂ 4L*)	—	89.5 (O ₂ 10L*)	—	CRP(mg/dL)	—	26.4	3.11	0.64	—	0.38
	投 与 開始日	87 日後	90 日後	93 日後	98 日後	100 日後																																														
白血球数(/mm ³)	7500	8400	21400	21500	—	28800																																														
血小板数(×10 ⁴ /mm ³)	56.0	37.2	64.4	102.7	—	85.7																																														
Pao ₂ (Torr)	78.7	—	—	—	50.9	—																																														
Paco ₂ (Torr)	41.0	—	—	—	34.9	—																																														
Sao ₂ (%)	96.1	69	94 (O ₂ 4L*)	—	89.5 (O ₂ 10L*)	—																																														
CRP(mg/dL)	—	26.4	3.11	0.64	—	0.38																																														
併用薬:ナプロキセン、塩酸ベニジピン																																																				

国内臨床試験で本剤投与後に間質性肺炎が増悪した 2 例の症例経過を〔表 5〕に、また、市販後で報告された同様の症例経過を〔表 6〕に示す。

〔表 5〕(国内臨床試験症例)

性 年齢	PS 原疾患	肺線維症の 合併	経過等
男 60代	1 肺癌	有り	本剤800mg/m ² を3回投与。2回目投与を血小板、白血球減少のため延期。本剤3回目投与後、白血球減少は認めなかったが、39.5℃の発熱があり、インドメタシンを投与したが解熱せず。胸部X線で広範な浸潤影とPaO ₂ の低下を認めた。ステロイド治療により陰影が改善した。 (処置) 投与終了後 0～14日 インドメタシン(25mg) 投与終了後 6～8日 CDZM(2g) 投与終了後 7～11日 免疫グロブリン製剤(2.5g) 投与終了後 7～14日 酸素吸入 投与終了後 8～11日 コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム(1g) 投与終了後 8～14日 IPM/CS(2g)
男 70代	2 肺癌	有り	本剤1000mg/m ² を3回投与。投与終了15日後に血液ガスの悪化を認め、肺臓炎と考えられ試験中止。その35日後、他院へ転院。転院先にて肺臓炎の回復を確認。

〔表 6〕(国内市販後症例)

性 年齢	原疾患 [合併症]	経過等																														
男 70代	非小細胞肺癌	<p>投与開始前に胸部 CT 上で軽度の肺線維化あり。本剤 600mg/m²(週1回投与を2週連続し、3週目は休業。これを1コースとして投与を繰り返す)とドセタキセル水和物(3週サイクルの2週目に投与)の併用化学療法を施行。投与開始 52 日後、本剤及びドセタキセル水和物を最終投与。投与開始 59 日後、37℃台の微熱があり、感染症の合併を疑い、抗生物質を投与。投与開始 65 日後には胸部X線写真で間質性陰影の増強を認めたため、ステロイド療法を施行したところ、9日後に胸部 CT 上で間質性陰影の改善を認め、その後軽快した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与開始日</th> <th>63 日後</th> <th>65 日後</th> <th>70 日後</th> <th>81 日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球数(/mm³)</td> <td>5780</td> <td>4800</td> <td>5490</td> <td>9650</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>血小板数(×10⁴/mm³)</td> <td>32.1</td> <td>29.9</td> <td>43.8</td> <td>64.8</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Paco₂(Torr)</td> <td>38.4</td> <td>—</td> <td>35.1</td> <td>39.6</td> <td>36.4</td> </tr> <tr> <td>Pao₂(Torr)</td> <td>73.6</td> <td>—</td> <td>51.5</td> <td>68.9</td> <td>82.1</td> </tr> </tbody> </table>		投与開始日	63 日後	65 日後	70 日後	81 日後	白血球数(/mm ³)	5780	4800	5490	9650	—	血小板数(×10 ⁴ /mm ³)	32.1	29.9	43.8	64.8	—	Paco ₂ (Torr)	38.4	—	35.1	39.6	36.4	Pao ₂ (Torr)	73.6	—	51.5	68.9	82.1
	投与開始日	63 日後	65 日後	70 日後	81 日後																											
白血球数(/mm ³)	5780	4800	5490	9650	—																											
血小板数(×10 ⁴ /mm ³)	32.1	29.9	43.8	64.8	—																											
Paco ₂ (Torr)	38.4	—	35.1	39.6	36.4																											
Pao ₂ (Torr)	73.6	—	51.5	68.9	82.1																											
併用薬:ドセタキセル水和物、レノグラステム、スパルフロキサシン、パニペナム・ベタミプロン、塩酸ミノサイクリン																																

6. 「7. 相互作用 (1)併用禁忌とその理由」の項参照。

7. 国内臨床試験では、1 週間毎に血液検査を実施するように計画されていた。

高度の骨髄抑制や間質性肺炎などの重篤な有害事象の発症の予防又は早期の発見と適切な処置を行うためにも、十分な検査・観察を実施すること。また、これらの発症を疑わせる所見を認めた場合には、投与の中止を含め、本剤の使用について慎重に検討すること。

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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。]

(解説)

1. 「1. 警告内容とその理由」の項参照
2. 「1. 警告内容とその理由」の項参照
3. 「7. 相互作用 (1)併用禁忌とその理由」の項参照
4. 国内臨床試験で安全性評価対象例 481 例中本剤との因果関係が否定できない感染性の肺炎による死亡例が 1 例(0.2%)、偽膜性大腸炎を発症し敗血症の疑いによる死亡例が 1 例(0.2%)報告されている。

[表 7]にこれらの症例の経過を示す。

すでに重症感染症を合併している症例では、本剤による白血球減少、好中球減少などの骨髄抑制による感染症の増悪により致命的な経過をたどる可能性があるため、このような症例には本剤を投与しないこと。

[表 7](国内臨床試験症例)

性 年齢	PS 原疾患 ^{注)}	投与開始後 生存日数	死 因	経過等
男 70代	1 胃癌	60日	肺 炎	本剤800mg/m ² を6回投与し、3ヶ所のうち2ヶ所の肺転移が50%以上縮小した。白血球減少(2500/ μ L)及び発熱を認めたが、発現後それぞれ7日目、翌日には消失した。しかしながら、投与終了後18日目に肺炎にて死亡した。
男 70代	2 肺癌	60日	敗血症疑い	本剤800mg/m ² を5回投与。5回目投与後7日間、セファクロル、塩酸セフトリアムを肺炎のために使用。5回目投与6日後頃より下痢、発熱発現。糞便中クロストリジウム・ディフィシル毒素陽性で偽膜性大腸炎と診断。その翌日治験を中止し、乳酸菌製剤、タンニン酸アルブミン、塩酸バンコマイシンを投与。14日後、毒素は陰性化したものの下痢、発熱は改善せず、全身状態が悪化、敗血症疑い(血液培養陰性)にてその2日後に死亡。

注)胃癌は前期第Ⅱ相試験の症例。本剤の効能・効果は「非小細胞肺癌、腺癌、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. 国内臨床試験で安全性評価対象 481 例中、本剤との因果関係が否定できないアレルギー性の呼吸困難が 1 例 (0.2%) 報告されている〔表 8〕。

〔表 8〕(国内臨床試験症例)

性 年齢	原疾患	経過等
男 70代	肺癌	本剤1000mg/m ² を3回投与されたが、2回目投与日、3回目投与日とも投与終了後、3時間後に喘鳴を伴う呼吸困難が出現。コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、アミノフィリン投与にて翌日には消失。主治医により本剤との因果関係は「有り」と判定された。 治療前には喘息の既往がなかったことから、2コース以降の投与は中止された。

6. 「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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、副作用があらわ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。]

(解説)

- (1) 本剤の副作用として骨髄抑制作用が知られており、投与開始時に骨髄機能が抑制されている患者では、本剤の骨髄抑制作用が強く発現するおそれがある。
- (2) 本剤の副作用として間質性肺炎及び肺線維症が知られており、投与開始時に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では、副作用が強く発現するおそれがある。
- (3) 一般に肝機能障害を伴う患者では、副作用が強く発現するおそれがあるが、本剤投与例にて肝障害を発現した症例を解析した結果、肝転移、肝疾患等の既往又は合併症のある患者において肝機能の悪化が認められた。
- (4) 非小細胞肺癌を対象として実施した使用成績調査の結果、腎機能障害を合併している症例での副作用発現症例率は91.58%(87/95例)で、腎機能障害を合併していない症例における74.14%(1494/2015例)に対し有意に高かった。
- (5) 「9. 高齢者への投与」の項参照
- (6) 国内臨床試験で安全性評価対象481例中、本剤との因果関係が否定できない心筋梗塞が1例(0.2%)報告されている[表9]。また、国内市販後において、重篤な副作用として心筋梗塞を認めた症例が報告されている(「8. 副作用 (2)重大な副作用と初期症状 4)の解説参照」)。

[表9](国内臨床試験症例)

性 年齢	PS 原疾患	既往歴	経過等
男 70代	1 肺癌	狭心症	本剤投与前の心電図で、前壁中隔領域の陳旧性梗塞を示唆するも、確定的ではなかった。本剤1000mg/m ² を4回投与。4回目投与7日後心筋梗塞を発症し、心電図異常(ST上昇)及びLDH上昇(最悪値1,709IU/L)がみられた。硝酸イソソルビド、ニコランジルの処置を行い、約2週間後正常化した。心電図異常は急性心筋梗塞によるST上昇であったが、発作前日の心電図検査で大きな変化はなく、翌日外泊し自宅で胸痛発作を起こした。直接の因果関係はないと考えられるが、5-FU系薬剤での心筋梗塞の誘発の報告例もあるために、本剤との因果関係は不明とされている。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 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投与を中止し、他の適切な治療法に切り替えること。
- (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こと。

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 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。

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)、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDO_2)、肺拡散能力(DL_{CO})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こと。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こと。

- (3) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (4) 過敏症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) 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。
- (6) 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こと。
- (7) 卵巣癌、悪性リンパ腫に本剤を使用する際には、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)を熟読すること。

(解説)

- (1) 本剤の抗腫瘍効果は、非小細胞肺癌における国内後期第 II 相試験の成績から中央値として投与開始約 1 ヶ月後に認められたが、最長 82 日後に認められた症例もある。また、投与を累積することによって、本剤の用量規制因子である骨髄抑制が増悪する傾向は認められていない。したがって、本剤は単独使用時には比較的長期間の投与も可能な場合がある。しかしながら、漫然とした投与は行なうべきではなく、本剤の効果

が期待できない所見が確認された場合は投与を中止すべきである。

- (2) 1) 骨髄抑制(特に白血球減少、好中球減少及び血小板減少)は本剤の用量規制因子であり、非小細胞肺癌における国内後期第Ⅱ相試験では、白血球数 2000/ μ L 未満又は血小板数7万/ μ L 未満の場合、骨髄機能が回復するまで投与を延期するよう計画していた。

また、1回投与量を 1000mg/m² とした本剤の国内臨床試験は、すべて化学療法初回治療例を対象としており、前治療がある症例を対象とした国内臨床試験では1回投与量を 800mg/m² としていた。

- 2) 間質性肺炎等の肺毒性の早期発見と診断のためには、臨床症状を十分に観察し、定期的な胸部X線検査を実施する他、胸部CT検査、動脈血酸素分圧などの検査も有用と考えられる。

なお、異常が認められた場合は、ただちに適切な処置を行うこと。

- (3) 「2. 禁忌内容とその理由」の項参照

- (4) 「2. 禁忌内容とその理由」の項参照

- (5) 国内臨床試験で安全性評価対象 481 例中、本剤との因果関係が否定できない嗜眠が 1 例(0.2%)報告されている。外国で行われた臨床試験(6995 例)においては、本剤との因果関係の有無に関わらず発現した重篤な有害事象として傾眠が 184 例(2.6%)報告されている。

本剤の投与後には、自動車の運転、高所での作業など、危険を伴う作業には従事させないよう注意すること。

- (6) 「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

- (7) 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に関しては、国内臨床試験は実施せずに公知申請を行った。卵巣癌、悪性リンパ腫に本剤を使用する場合には、関連文献を参考のこと。関連文献は、「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)」で紹介されている。当該報告書は厚生労働省のホームページにて公開されており、以下に URL(2017 年 4 月現在)を記す。

卵巣癌 :

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0521-5f.pdf>

悪性リンパ腫 :

http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/dl/list120423-rep-II77.pdf

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

(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
胸部放射線照射	外国の臨床試験で本剤(1000mg/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。

(解説)

胸部放射線照射

胸部への放射線療法との同時併用は行わないこと。基礎実験において、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。また、外国の臨床試験で本剤(1000mg/m²/日を週1回放射線照射前に投与)と胸部の根治的放射線療法(2Gy/日を週5回)を6週間連続して併用した場合に、重篤な食道炎、肺臓炎などが発現し、死亡に至った症例が報告されている〔表10〕。その後も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ため、安全性を考慮し設定した。

〔表10〕(外国の試験成績)

対象	用法・用量 ^{注)}	症例数	試験結果	
			有効性	安全性
非小細胞肺癌 (Ⅲ _A 、Ⅲ _B 期)	ゲムシタピン: 1000mg/m ² /日 週1回×6週投与 (放射線照射前) 放射線: 2Gy/日(総量 60Gy) 週5回×6週照射	8例	放射線効果の増感作用(相互又は相乗効果)が認められた	重篤な副作用:7例 内訳: 死亡:1例(急性肺線維症、放射線食道炎、嚥下障害、体重減少) 生命を脅かすもの:4例 ・急性放射線肺臓炎 ・放射線食道炎、体重減少 ・放射線食道炎、嚥下障害、体重減少 ・放射線食道炎、嚥下障害、急性放射線肺臓炎 その他:2例(放射線によるもの) ・心窩部痛、食道炎のため入院 ・嘔吐、体重減少のため入院

注)非小細胞肺癌に対する本剤の用法・用量は週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。

(2) 併用注意とその理由

(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
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 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。

(解説)

腹部放射線照射

本剤と腹部放射線照射を同時併用する場合の至適用量は確立していない。

本剤と腹部放射線療法(体外照射)と同時併用する場合、本剤単独投与時よりも高度な副作用(好中球減少などの血液毒性、悪心・嘔吐、下痢、脱水、消化管障害、胆管炎など)が発現することがあるので、慎重に投与を行うこと。

なお、本剤と術中放射線照射との併用試験は実施されていないため、安全性及び至適用法・用量に関する情報は無い。

他の抗悪性腫瘍剤

多くの抗悪性腫瘍剤では白血球減少などの骨髄抑制が認められ、本剤も同様に骨髄抑制が認められることから、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、副作用が増強されるおそれがあるため、慎重に投与を行うこと。なお、併用投与に際しては減量を考慮に入れ、投与期間中及び投与後の患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、投与間隔の延長などの適切な処置を行う。

なお、尿路上皮癌に対しては、シスプラチンと併用した場合に、手術不能又は再発乳癌に対しては、パクリタキセルと併用した場合に有用性が示されているが、本剤とシスプラチン又はパクリタキセル以外の抗悪性腫瘍剤の併用における安全性及び有効性は確立されていない。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

<承認時>

本剤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。

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。

<再審査終了時>

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 2110 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 1581 例(74.9%)、238 例(100%)であり、副作用発現件数は 4974 件、4249 件であった。

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。

(解説)

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用 (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に、非小細胞肺癌承認時の国内臨床試験(第 I 相、前期第 II 相、後期第 II 相)の安全性評価対象例 318 例において認められた本剤の副作用と臨床検査値異常変動、非小細胞肺癌における使用成績調査の安全性評価対象例 2110 例における副作用と臨床検査値異常変動、非小細胞肺癌における製造販売後臨床試験[進行非小細胞肺癌患者を対象としたパクリタキセル、ゲムシタビン、ビノレルビンの市販後臨床試験(第Ⅲ相試験:FACS 研)の本剤とシスプラチン併用群の安全性評価対象例 151 例における副作用と臨床検査値異常、膀胱癌承認時の国内臨床試験(第 I 相)の安全性評価対象例 11 例において認められた副作用と臨床検査値異常変動、膀胱癌における使用成績調査の安全性対象例 855 例における副作用と臨床検査値異常変動、膀胱癌における製造販売後臨床試験(膀胱癌患者を対象とした市販後臨床試験)の安全性評価対象例 34 例における副作用と臨床検査値変動、胆道癌承認時の国内臨床試験(第 II 相)の安全性評価対象例 40 例において認められた副作用と臨床検査値異常

変動、尿路上皮癌承認時の国内臨床試験(第Ⅱ相)の安全性評価対象例 44 例において認められた副作用と臨床検査値異常変動、手術不能又は再発乳癌承認時の本剤及びパクリタキセル併用投与における国内第Ⅱ相試験の安全性評価対象例 56 例において認められた副作用と臨床検査値異常変動、並びに本剤単剤投与における国内第Ⅱ相試験の安全性評価対象例 62 例において認められた副作用と臨床検査値異常変動を示した。

なお、国内臨床試験が小規模であるため、添付文書、使用ガイド、「使用上の注意」の解説及びインタビューフォームに記載されていない有害事象の発現についても十分な注意が必要である。

全ての国内臨床試験において、本剤との因果関係が完全に否定できない死亡例が 9 例認められた。死因の内訳は、間質性肺炎 2 例〔表 3〕、感染性肺炎 1 例〔表 7〕、敗血症 2 例(敗血症性ショックとして〔表 1〕、敗血症疑いとして〔表 7〕)、急性呼吸不全 1 例及び腫瘍死 3 例であった。

非小細胞肺癌に関する使用成績調査において、本剤との因果関係が否定できない死亡例が 22 例に認められた。死因の内訳は、肺炎 6 件、腫瘍死 5 件、間質性肺炎 4 件、治療関連死 2 件、以下敗血症、貧血、慢性呼吸不全増悪、播種性血管内凝固症候群、肺出血、放射性肺臓炎、イレウス、多臓器不全及び腎不全が各 1 件であった(重複有)。

非小細胞肺癌に関する製造販売後臨床試験は上記 FACS 研のほか、「非小細胞肺癌患者を対象とした塩酸ゲムシタピンとシスプラチンとの併用パイロット試験」及び「非小細胞肺癌患者を対象としたジェムザールとタキソテールとの併用療法の忍容性の評価及び推奨用法用量の検討」を実施し、安全性評価対象全例(それぞれ 28 例と 40 例)に副作用が認められた。FACS 研を含む製造販売後臨床試験 3 試験では、本剤との因果関係が否定できない死亡は認められなかった。

膵癌に関する使用成績調査において、本剤との因果関係が否定できない死亡例が 2 例に認められた。死因の内訳は、間質性肺炎及び敗血症が各 1 例であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

発現頻度については、国内の本剤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。

- 1) **骨髄抑制**:白血球減少(72.6%、ただし、2000/ μ L 未満の減少は 17.5%)、好中球減少(69.2%、ただし、1000/ μ L 未満の減少は 32.1%)、血小板減少(41.4%、ただし、5 万/ μ 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%)]等があらわ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、休薬等適切な処置を行うこと。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。
- 2) **間質性肺炎(1.0%)**:間質性肺炎があらわ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行い、異常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。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。
- 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ので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **心筋梗塞(0.2%)**:心筋梗塞がみられることがある。
- 5) **うっ血性心不全**:うっ血性心不全があらわれることがある。
- 6) **肺水腫**:肺水腫があらわれることがある。
- 7) **気管支痙攣**:気管支痙攣があらわれることがある。
- 8) **成人呼吸促迫症候群(ARDS)**:成人呼吸促迫症候群(ARDS)があらわれることがある。
- 9) **腎不全**:腎不全があらわれることがある。
- 10) **溶血性尿毒症症候群(0.2%)**:溶血性尿毒症症候群があらわ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。
- 11) **皮膚障害(頻度不明)**:重篤な皮膚障害(紅斑、水疱、落屑等)があらわれることがある。
- 12) **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、黄疸があらわれることがある。
- 13) **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)があらわ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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

- 1) 「1. 警告内容とその理由」の項参照
- 2) 「1. 警告内容とその理由」の項参照
- 3) 「2. 禁忌内容とその理由」の項参照
- 4) 「5. 慎重投与内容とその理由」の項参照

[表 11]に国内にて市販後に報告された本剤との因果関係が否定できない心筋梗塞の 2 例を示す。

[表 11](国内市販後症例)

性・年齢 使用理由 一日投与量	副作用の発現状況、症状等の経過	
男・50 歳代 非小細胞肺癌 1600mg	投与開始約2年前 投与開始1年11カ月前 投与開始1年9カ月前 投与開始1年3カ月前 投与開始8カ月前 投与開始日 投与8日目 投与10日目(発現日) 投与32日目 投与34日目	非小細胞肺癌の患者。心筋梗塞、高血圧、糖尿病の既往なし。喫煙：10本/日、総コレステロール正常。 非小細胞肺癌発症。 カルボプラチン、パクリタキセル投与。 放射線療法施行(9日間)。 カルボプラチン、ドセタキセル水和物投与。 カルボプラチン、ドセタキセル水和物投与。 本剤1600mg、カルボプラチン投与。 労作時前胸部痛あったが放置。 自宅にて就眠中、深夜より前胸部痛出現。午前中に来院。前胸部痛は持続し、昼頃心電図にてⅢ、V1-5:QSパターン、Ⅲ、aVF、V1-5:ST上昇。 CK(CPK):2172IU/L、AST/ALT/LDH:175/45/551 IU/Lにて前壁心筋梗塞と診断。夕方より緊急心臓カテーテル検査(CAG)施行。前下行枝に完全閉塞を認め、これに対して経皮的冠動脈形成術(PCI)施行。 再度CAG施行し、同狭窄部位にステント留置。 退院。 出典：癌と化学療法：32(2)265-267,2005
合併症：なし		
併用薬(下線被疑薬)： <u>カルボプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル水和物</u> 、リン酸デキサメタゾンナトリウム、メトクロプラミド、塩酸グラニセトロン		
性・年齢 使用理由 一日投与量	副作用の発現状況、症状等の経過	
男・70 歳代 膀胱癌 (StageIVb) 1500mg	本剤開始日 投与開始2カ月後 (最終投与) 最終投与1日後 (発現日) 最終投与10日後 最終投与21日後	膀胱癌の患者。心筋梗塞の既往歴なし。約19年間高血圧の治療を行っていた(降圧薬の服用歴有)。 膀胱癌(StageIVb、PS1)に対し、本剤1500mg投与開始。 外来にて本剤1500mg投与。 深夜より胸痛出現。1時間30分後改善なく当院救急外来受診。心電図にて急性心筋梗塞が疑われ、循環器内科へ入院。心筋酵素測定、冠動脈造影法にて心筋梗塞(心内膜下、前壁)と診断。 抗凝固療法開始となる。 血栓吸引術、経皮的バルーン血管形成術/ステント留置にて改善。 心筋梗塞改善し、退院となる。 本剤再開。心筋梗塞再発なし
合併症：高血圧、糖尿病		
併用薬：塩酸オキシコドン、オメプラゾール、センノシド、アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン配合剤、塩酸グラニセトロン、ジクロフェナクナトリウム		

- 5) 国内臨床試験ではうっ血性心不全の報告はないが、外国の臨床試験(6995例)で、本剤との因果関係の有無に関わらず発現した重篤な有害事象として、うっ血性心不全が40例(0.6%)報告されている。
- 6) 国内臨床試験では肺水腫の報告はないが、外国の臨床試験(6995例)で、本剤との因果関係の有無に関わらず発現した重篤な有害事象として、肺水腫が52例(0.7%)報告されている。
- 7) 国内臨床試験では気管支痙攣の報告はないが、外国の臨床試験(6995例)で、本剤との因果関係の有無に関わらず発現した重篤な有害事象として、気管支痙攣が34例(0.5%)報告されている。
- 8) 国内臨床試験では成人呼吸促迫症候群(ARDS)の報告はないが、外国で本剤との因果関係の有無に関わらず発現した有害事象として、成人呼吸促迫症候群(ARDS)が報告されている。
- 9) 国内臨床試験では腎不全の報告はないが、外国の臨床試験(6995例)で、本剤との因果関係の有無に関わらず発現した重篤な有害事象として、腎不全が85例(1.2%)報告されている。
- 10) 国内臨床試験で安全性評価対象481例中、本剤との因果関係が否定できない溶血性尿毒症症候群が1例(0.2%)報告されている〔表12〕。

〔表12〕(国内臨床試験症例)

性・年齢 使用理由 一日投与量	副作用の発現状況、症状等の経過	
女性・50代 肝外胆管癌術後再発 1350mg	本剤投与開始 投与開始3日後 投与開始7日後 投与開始28日後 投与開始56日後 投与開始70日後 最終投与7日後(発現日) 発現2日後 発現4日後 発現22日後 発現32日後 発現60日後 発現179日後	虫垂炎の既往歴(約28年前)あり。 本剤1000mg/m ² 1コース目投与開始(3投1休1コース)。 赤血球数減少(332×10 ⁴ /μL)発現。 ヘモグロビン減少(9.6g/dL)発現。 本剤1000mg/m ² 2コース目投与開始。 本剤1000mg/m ² 3コース目投与開始。尿潜血陽性(1+)を発現。 本剤1000mg/m ² 最終投与。尿潜血陽性(3+)、血小板数減少(11.3万/μL)を発現。 血中クレアチニン増加(1.08mg/dL)が認められ、溶血性尿毒症症候群の疑いで、本剤の投与中止を決定し、入院(本剤の累積投与量:9,000mg/m ²)。 赤血球数減少(189×10 ⁴ /μL)、ヘモグロビン減少(6.3g/dL)、血小板数減少(7万/μL)は最低値となる。 血小板数減少(14.1万/μL)は、無処置で回復。 血中クレアチニン増加(1.55mg/dL)に悪化。 尿潜血陽性(1+)は軽快。 溶血性尿毒症症候群(疑い)は、赤血球MAP、新鮮凍結血漿による処置により、回復。 腫瘍死。
合併症:便秘症		
併用薬(被疑薬なし):ニザチジン、エカベトナトリウム、酸化マグネシウム、エトドラク、センノシド、プロチゾラム、ロキソプロフェンナトリウム、輸液用電解質液(開始液)		

- 11) 国内及び外国において重篤な皮膚障害(紅斑、水疱、落屑等)の報告がある。〔表13〕に国内にて市販

後に発現した本剤との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害のうちの1例を示す。

[表 13](国内市販後症例)

性・年齢 使用理由 一日投与量	副作用の発現状況、症状等の経過	
男・50歳代 膀胱癌 1400mg	本剤投与6週間前 本剤投与開始 <u>投与5日目(発現日)</u> 投与6日目 投与7日目 投与11日目 投与13日目	膀胱癌と診断 本剤 1400mg を投与。 右背部から右腋窩のそう痒感出現。 両背部から両上肢に発疹出現。ヒドロコルチゾン・クロタミトン配合剤を塗布。 皮膚科受診し、体幹左右対称に浮腫性播種性紅斑を認め、本剤による薬疹の可能性が高いと診断された。塩酸オロパタジン、フランカルボン酸モメタゾン軟膏投与(7日間)。 皮疹少し悪化した為、ベタメタゾン内服(3日間)。 皮疹は色素沈着を残しながら消退傾向となった。 ヘパリン類似物質が処方され、軽快
合併症: 閉塞性黄疸、胃炎		
併用薬(下線被疑薬): <u>ロキソプロフェンナトリウム</u> 、 <u>スルバクタムナトリウム・セフォペラゾナトリウム</u> 配合剤、テブレノン、ファモチジン、センソンド、塩酸ラモセトロン		

- 12) 国内において重篤な肝機能障害の報告がある。〔表 14〕及び〔表 15〕に国内にて市販後に報告された、本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害の 2 例を示す。

〔表 14〕(国内市販後症例)

性・年齢 使用理由 一日投与量	副作用の発現状況、症状等の経過					
男・50 歳代 肺大細胞癌 (StageIV) 1300mg	本剤投与開始 約1カ月前 本剤投与開始26日前 本剤投与開始日 投与7日後 <u>投与8日後(発現日)</u> 発現1日後 発現3日後 発現5日後 発現8日後 発現11日後 発現13日後 発現17日後	<p>肝疾患の既往歴なし。アルコール飲酒歴あり(日本酒3合/日)。 肺炎疑いに対する抗生剤治療中に、軽度の肝障害を発現。薬剤中止により改善。 精査にて、肺大細胞癌(large:T₃N₂M₁, stageIV)と診断される。 シスプラチン 135mg、ドセタキセル水和物 100mg投与。 本剤 1300mg、酒石酸ビノレルビン30mg投与。 本剤 1300mg、酒石酸ビノレルビン30mg最終投与。 血小板減少出現したため血小板輸血を開始。肝障害出現。AST(GOT):141、ALT(GPT):138、Al-P:436。 貧血に対し濃厚赤血球の輸血、白血球減少に対しG-CSFを投与。 AST(GOT):665、ALT(GPT):679、Al-P:668。 肝庇護剤投与開始。 本剤投与開始約1カ月前から投与されていたクラリスロマイシン中止。 AST(GOT):1290、ALT(GPT):1155、Al-P:502、T-Bil:11.5。 ウルソデオキシコール酸内服、新鮮凍結血漿の使用(計8単位)、ステロイドパルス療法(コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 1g/日)開始。 閉塞性黄疸は認められず、B型及びC型肝炎ウイルスマーカーは陰性。精査にて胆管拡張、肝腫瘍及び心不全は除外された。状態不良のため肝生検は実施せず。 ステロイドパルス療法終了。 ウルソデオキシコール酸内服困難となり中止。 早朝、肝不全の急激な進行により死亡。 剖検:無し 死因:肺癌および肝不全</p>				
検査項目	初回投与前日	<u>投与8日後 (発現日)</u>	発現3日後	発現7日後	発現8日後	発現10日後
AST(GOT)(IU/L)	13	141	665	1300	1290	1235
ALT(GPT)(IU/L)	18	138	679	1067	1155	1166
Al-P(IU/L)	593	436	668	455	502	575
T-Bil(mg/dL)	-	-	-	-	11.5	14.5
合併症:咽頭癌、高血圧						
併用薬(下線被疑薬): <u>酒石酸ビノレルビン</u> 、クラリスロマイシン						

[表 15](国内市販後症例)

性・年齢 使用理由 一日投与量	副作用の発現状況、症状等の経過					
男・70 歳代 非小細胞肺癌 1000mg (発現時)	本剤投与 178 日前 本剤投与開始日 投与 31 日後 投与 87 日後 投与 90 日後(発現日)	左下葉の扁平上皮癌(T ₂ N ₀ M ₀)に対し、ドセタキセル水和物単剤投与を3コース施行。 本剤 1200mg(二投一休1コース)投与開始。 本剤 1000mg(二投一休3コース)投与開始。 定期受診で上気道炎症状あり、ガチフロキサシン水和物 200mg 処方。 最終投与 10 日後、全身倦怠感強く来院。AST(GOT): 1460、ALT(GPT):1267 と肝機能異常認め、入院。肝庇護剤投与開始。全ての内服薬を中止。 胸部レントゲンでは左肺腫瘍と陳旧性結核を認めるのみ。CRP3.91 と軽度高値であったため、ホスホマイシンナトリウムの静注開始。 AST(GOT):252、ALT(GPT):758。 AST(GOT):20、ALT(GPT):21。肝機能障害回復。				
	発現 2 日後 発現 21 日後					
検査項目	初回投与 2 日前	投与開始 65 日後	投与 90 日後 (発現日)	発現 2 日後	発現 7 日後	発現 21 日後
AST (GOT) (IU/L)	19	25	1460	252	34	20
ALT (GPT) (IU/L)	8	19	1267	758	151	21
AI-P (IU/L)	232	231	337	246	192	251
合併症:高血圧、肺気腫、うつ病						
併用薬(被疑薬なし):アルファカルシドール、ベシル酸アムロジピン、ニコチン酸トコフェロール、プロマゼパム、トリアゾラム、ガチフロキサシン水和物						

- 13) 2012 年 11 月 30 日までに集積された安全性関連情報を評価した結果、企業中核データシートに可逆性後白質脳症症候群が追記され、日本においても薬剤起因の白質脳症として注意喚起することとなった。参考症例として可逆性後白質脳症症候群の国内症例報告 1 例を示す[表 16]。

[表 16](国内市販後症例)

性・年齢 使用理由 一日投与量	副作用の発現状況、症状等の経過	
男・50 歳代 筋層浸潤性膀胱癌 (Stage IV、T3N2M1) 1680mg	本剤投与開始 2 コース目 投与 85 日後 (2 コース終了 3 週間後) 投与 97 日後(発現日)	筋層浸潤性膀胱癌(ステージ IV、T ₃ N ₂ M ₁ 、PS2)の患者。肺転移、リンパ節転移、骨転移あり。 経尿道的膀胱腫瘍切除施行。病理診断:尿路上皮癌、組織学的異型度:G2-3、腫瘍深達度:pT2 術前補助療法として本剤 1680mg(4 週毎に Day1,8,15 投与 2 コース)、シスプラチン 44.2mg(4 週毎 Day1 投与 2 コース)投与開始。 CT で骨盤骨転移、リンパ節転移を認め手術延期となる。 全身倦怠感にて入院。入院時の意識レベルに問題は無かったが、臨床検査の結果、高カルシウム血症を認めた。血清アルブミンにて補正後の血清カルシウム値は 13.4mg/dL。 突然、発語・自動性を失い、半昏睡状態となった。意識レベルはグラスゴー・コーマスケール:E1V1M2 であったが、呼吸状態はほぼ正常。当初、高カルシウム血症、フェンタニルの過量及び頭蓋内の病変が疑われたが、血清カルシウム値は既に正常値の範囲内であり、また、フェンタニルのアンタゴニストの使用によっても、意識レベルは回復しなかった。 頭部 CT:後頭葉に左右対称性の低吸収域を確認。

	<p>発現 1 日後 発現 3 日後 発現 5 日後</p> <p>発現 14 日後</p> <p>発現 27 日後</p>	<p>MRI: fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像及び拡散強調画像にて、後頭葉の皮質下白質及び視床に左右対称性の融合性高密度所見を確認。主要な静脈洞及び深部大皮質下静脈を確認。</p> <p>フルクトース/グリセロール及び塩化フェニトイン投与。</p> <p>脳脊髄液検査: 問題なし。</p> <p>脳波: 異常基礎律動あり。後頭葉領域に異常波あり。</p> <p>血圧: 全体を通してほぼ正常。</p> <p>神経科医の診察後、可逆性後白質脳症候群と診断。</p> <p>半昏睡の数日後、患者状態は自発的に手足を動かせる程度まで徐々に改善したが、指示には従えず、意識は混濁状態であった。そのため、一時的に鎮静剤を投与。更に支持療法として頻繁な血圧のモニタリング、脳浮腫及びびらんかの予防として、抗浮腫剤、抗てんかん剤、脳保護剤投与。</p> <p>高次精神機能は殆ど損なうことなく家族ともよく話せるようになったが、会話は時々支離滅裂となることがあった。支持療法中、深部静脈血栓症による肺塞栓症発現。</p> <p>MRI: 後頭葉の異常所見は著しく回復したが、高密度所見は頭骨頭頂部及び視床で左右対称に残存。</p> <p>疾患進行により死亡。</p> <p>剖検: なし</p> <p>死因: 膀胱癌</p>
<p>合併症: 肺転移、リンパ節転移、骨転移</p>		
<p>併用薬(下線被疑薬): <u>シスプラチン</u>、<u>アミトリプチリン塩酸塩</u>、<u>ランソプラゾール</u>、<u>フェンタニル</u></p>		

(3) その他の副作用

(2) 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、投与中止等の適切な処置を行うこと。国内の本剤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、ALP 上昇	ビリルビン上昇、A/G 比低下 γ-GTP 上昇、ウロビリノ尿	
精神神経系		頭痛、めまい、不眠、知覚異常 ^{注3)}	嗜眠、しびれ
皮膚	発疹	脱毛 ^{注3)} 、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) ^{注1)} 、放射線照射リコール反応 ^{注1)} 、血小板増加	体重減少、尿糖陽性、好酸球増多、関節痛 ^{注3)} 、悪寒、味覚異常 ^{注3)} 、鼻出血、倦怠感 ^{注3)} 、浮腫、CRP 上昇、体重増加、疼痛 ^{注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

注1) 頻度不明

注2) 膀胱癌の臨床試験 11 例における発現頻度である

注3) 国内における本剤とバ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

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以下のとおりであった。

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

注)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

(解説)

尿路上皮癌の適応追加に際し、国内では本剤単剤投与による第Ⅱ相試験のみ実施し、本剤とシスプラチン併用療法(以下、GC 療法)を対象とした治験を実施していない。GC 療法を行う場合には、海外において局所進行又は遠隔転移のある尿路上皮癌の初回化学療法例を対象として実施された GC 療法と M-VAC 療法を比較した第Ⅲ相試験の結果³⁵⁾を十分に理解した上で実施する必要がある。下表に GC 群と M-VAC 群における主な副作用発現状況を示す。なお、添付文書には、M-VAC 及び GC 群のいずれかで 2%以上発現した副作用のうち、GC 群で認められたものを記載している。

局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌患者を対象としてゲムシタピンとシスプラチンとの併用投与とM-VAC療法を比較する無作為化第Ⅲ相試験³⁵⁾における主な副作用

項目	GC療法(%)		M-VAC療法(%)	
	グレード3	グレード4	グレード3	グレード4
血液毒性				
貧血	23.5	3.5	15.5	2.1
血小板減少	28.5	28.5	7.7	12.9
好中球減少	41.2	29.9	17.1	65.2
非血液毒性				
粘膜炎	1.0	0	17.7	4.2
悪心/嘔吐	22.0	0	19.2	1.6
脱毛	10.5	0	54.2	1.0
感染	2.0	0.5	9.9	5.2
下痢	3.0	0	7.8	0.5
肺毒性	2.5	0.5	2.6	3.1
血尿	4.5	0	2.3	0
便秘	1.5	0	2.6	0.5
出血	2.0	0	2.1	0
意識状態異常 (State of consciousness)	0.5	0	3.1	0.5
発熱	0	0	3.1	0

注)WHO 毒性基準により判定し、2%を超えた事象のみ記載。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

非小細胞肺癌承認時の国内臨床試験(第I相、前期第II相、後期第II相)において認められた副作用及び臨床検査値異常につき記載した。

非小細胞肺癌承認時国内臨床試験での副作用発現頻度一覧表

器官分類	副作用項目	評価例数	grade*別発現症例数				発現症例数 ()内は副作用の 発現症例率(%)	≥grade3の 発現症例数 ()内は副作用の 発現症例率(%)
			1	2	3	4		
一般的全身障害	発熱	318	47	53	1		101(31.8)	1(0.3)
	疲労感	318	51	31	11	4	97(30.5)	15(4.7)
	疼痛	318	2				2(0.6)	
	悪寒	318		1			1(0.3)	
	体温低下	318		1			1(0.3)	
	体重減少	318	6	2			8(2.5)	
	体重増加	318	1				1(0.3)	
	頭痛	318	1				1(0.3)	
	頭部ほてり感	318	1				1(0.3)	
呼吸器系障害	間質性肺炎	318	1	1	1	2	5(1.6)	3(0.9)
	呼吸困難	318		1	1	1	3(0.9)	2(0.6)
	息切れ	318	1				1(0.3)	
	PIE 症候群	318	1				1(0.3)	
	喘鳴	318	1				1(0.3)	
	咳嗽	318	1				1(0.3)	
	痰	318	1				1(0.3)	
消化管障害	食欲不振	318	72	46	20		138(43.4)	20(6.3)
	悪心・嘔吐	318	66	33	13		112(35.2)	13(4.1)
	下痢	318	3		1		4(1.3)	1(0.3)
	胃部不快感	318		1			1(0.3)	
	口角炎	318	1				1(0.3)	
	舌潰瘍	318	1				1(0.3)	
	便秘	318	1				1(0.3)	
皮膚・ 皮膚付属器障害	発疹	318	24	6	1		31(9.7)	1(0.3)
	そう痒感	318	2	1			3(0.9)	
	脱毛	318	3				3(0.9)	
循環器系障害	血圧低下	318		2			2(0.6)	
	血圧上昇	318	1	1			2(0.6)	
	狭心痛	318		1			1(0.3)	
	頻脈	318	6	1			7(2.2)	
	心電図異常	93			1		1(1.1)	1(1.1)
	心室性期外収縮	93		1			1(1.1)	
	発作性上室頻脈	93		1			1(1.1)	
抵抗機構障害	敗血症性ショック	318				1	1(0.3)	1(0.3)
筋・骨格系障害	関節痛	318	1	1			2(0.6)	
中枢・末梢神経系障害	知覚異常	318	1				1(0.3)	
視覚障害	眼底出血	318		1			1(0.3)	
泌尿器系障害	乏尿	318		1			1(0.3)	
自律神経系障害	動悸	318	1				1(0.3)	

* 日本癌治療学会「副作用の記載様式」に準ずる。ただし、本様式に規定されていない項目については、「0:なし、1:軽度、2:中等度、3:高度、4:極めて高度」の基準で判定。

非小細胞肺癌承認時国内臨床試験での臨床検査値異常変動発現頻度一覧表

分類	副作用項目	検査例数	grade*1別発現症例数				発現症例数 ()内は副作用の 発現症例率(%)	≥grade3の 発現症例数 ()内は副作用の 発現症例率(%)
			1	2	3	4		
血液検査	ヘマトクリット値減少	318	73	92	48	2	215(67.6)	50(15.7)
	赤血球減少	318	74	90	48	2	214(67.3)	50(15.7)
	ヘモグロビン減少	318	70	91	50	2	213(67.0)	52(16.4)
	白血球減少	318	63	108	39	1	211(66.4)	40(12.6)
	好中球減少	292	34	72	53	15	174(59.6)	68(23.3)
	単球増多	290	11	1			12(4.1)	
	単球減少	290	8				8(2.8)	
	リンパ球減少	293	7	1			8(2.7)	
	好酸球増多	290	5	2			7(2.4)	
	リンパ球増多	293	5	2			7(2.4)	
	好塩基球増多	289	3				3(1.0)	
	好中球増多	292	1		1		2(0.7)	1(0.3)
	白血球増多	318		1			1(0.3)	
	骨髄球出現*2	318	1				1(0.3)	
	血小板減少	318	48	26	11	6	91(28.6)	17(5.3)
	血小板増多	318	7	3			10(3.1)	
血液・生化学検査	ALT(GPT)上昇	316	68	36			104(32.9)	
	AST(GOT)上昇	315	66	25			91(28.9)	
	総ビリルビン上昇	312	6	1			7(2.2)	
	総ビリルビン低下	312	1				1(0.3)	
	γ-GTP 上昇*2	318	1				1(0.3)	
	LDH 上昇	311	21	6	1		28(9.0)	1(0.3)
	総蛋白低下	317	27	1			28(8.8)	
	Al-P 上昇	313	19	3	2		24(7.7)	2(0.6)
	アルブミン低下	292	21		1		22(7.5)	1(0.3)
	総 Ca 低下	260	6				6(2.3)	
	Na 低下	312	4				4(1.3)	
	K 上昇	313	4				4(1.3)	
	Cl 低下	313	3				3(1.0)	
	Cl 上昇	313	1				1(0.3)	
	K 低下	313	1				1(0.3)	
	A/G 比低下	151	2	1			3(2.0)	
	BUN 上昇	317	10	2			12(3.8)	
クレアチニン上昇	317	1	1			2(0.6)		
尿・糞便検査	血尿	275	6	1			7(2.5)	
	ウロビリן尿	279	2	1			3(1.1)	
	尿蛋白陽性	285	6				6(2.1)	
	尿糖陽性	285		1			1(0.4)	
	アセトン体出現*2	318		1			1(0.3)	
	糞便中クロストリジウム	318	1				1(0.3)	
	デフィシル毒素陽性*2							

*1: 日本癌治療学会「副作用の記載様式」に準ずる。ただし、本様式に規定されていない項目については、「0: なし、1: 軽度、2: 中等度、3: 高度、4: 極めて高度」の基準で判定。

*2: 検査項目ではなかったため、検査例数は安全性評価例数とした。

非小細胞肺癌における使用成績調査の安全性評価対象例 2110 例において認められた副作用及び臨床検査値異常につき記載した。

非小細胞肺癌を対象とした使用成績調査での副作用発現頻度一覧表

調査施設数	184	副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)	副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)
調査症例数	2110	代謝及び栄養障害	119 (5.64%)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	69 (3.27%)
副作用等の発現症例数	1581	高ナトリウム血症	1 (0.05%)	労作性呼吸困難	1 (0.05%)
副作用等の発現件数	4974	脱水	4 (0.19%)	低酸素症	2 (0.09%)
副作用等の発現症例率	74.93%	低血糖症	1 (0.05%)	咳嗽	3 (0.14%)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)	低アルブミン血症	1 (0.05%)	喀血	3 (0.14%)
感染症及び寄生虫症	75 (3.55%)	精神障害	10 (0.47%)	湿性咳嗽	1 (0.05%)
細菌性肺炎	1 (0.05%)	神経症	1 (0.05%)	しゃっくり	6 (0.28%)
ニューモシステイカニ感染	1 (0.05%)	抑うつ症状	1 (0.05%)	咽喉頭疼痛	1 (0.05%)
ニューモシステイカニ肺炎	2 (0.09%)	不眠症	8 (0.38%)	咽頭不快感	1 (0.05%)
白癬感染	1 (0.05%)	神経系障害	21 (1.00%)	上気道の炎症	3 (0.14%)
耳下腺炎	1 (0.05%)	頭痛	3 (0.14%)	喘鳴	1 (0.05%)
胃腸感染	1 (0.05%)	失調	1 (0.05%)	鼻出血	1 (0.05%)
感染性腸炎	1 (0.05%)	意識レベルの低下	2 (0.09%)	胃腸障害	224 (10.62%)
感染	12 (0.57%)	浮動性めまい	4 (0.19%)	胃腸出血	2 (0.09%)
術後感染	3 (0.14%)	味覚異常	3 (0.14%)	メレナ	3 (0.14%)
気道感染	1 (0.05%)	感覚減退	8 (0.38%)	大腸炎	1 (0.05%)
気管支炎	5 (0.24%)	末梢性ニューロパシー	2 (0.09%)	胃炎	3 (0.14%)
急性気管支炎	3 (0.14%)	眼障害	2 (0.09%)	腸炎	1 (0.05%)
気管支肺炎	3 (0.14%)	流涙増加	1 (0.05%)	下痢	22 (1.04%)
肺炎	27 (1.28%)	視力低下	1 (0.05%)	便秘	36 (1.71%)
肺感染	2 (0.09%)	耳及び迷路障害	2 (0.09%)	腸運動低下	1 (0.05%)
敗血症	4 (0.19%)	乗物酔い	1 (0.05%)	イレウス	3 (0.14%)
敗血症性ショック	2 (0.09%)	耳痛	1 (0.05%)	消化不良	9 (0.43%)
鼻咽頭炎	1 (0.05%)	心臓障害	11 (0.52%)	腹痛	2 (0.09%)
膀胱炎	1 (0.05%)	徐脈	1 (0.05%)	上部腹痛	1 (0.05%)
尿路感染	2 (0.09%)	頻脈	1 (0.05%)	胃不快感	2 (0.09%)
感染性静脈炎	1 (0.05%)	心房細動	2 (0.09%)	悪心	115 (5.45%)
単純ヘルペス	1 (0.05%)	上室性頻脈	2 (0.09%)	レッチング	18 (0.85%)
帯状疱疹	1 (0.05%)	動悸	3 (0.14%)	嘔吐	57 (2.70%)
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びボリーブを含む)	3 (0.14%)	急性心筋梗塞	1 (0.05%)	胃潰瘍	1 (0.05%)
悪性新生物進行	3 (0.14%)	不安定狭心症	1 (0.05%)	出血性胃潰瘍	3 (0.14%)
血液及びリンパ系障害	540 (25.59%)	心筋梗塞	1 (0.05%)	口唇炎	1 (0.05%)
貧血	404 (19.15%)	心不全	1 (0.05%)	口内炎	13 (0.62%)
骨髄抑制	78 (3.70%)	血管障害	33 (1.56%)	腹膜炎	1 (0.05%)
汎血球減少症	3 (0.14%)	ショック	2 (0.09%)	舌炎	1 (0.05%)
播種性血管内凝固	3 (0.14%)	起立性低血圧	1 (0.05%)	舌潰瘍	1 (0.05%)
血小板障害	1 (0.05%)	潮紅	1 (0.05%)	舌痛	1 (0.05%)
血小板減少症	44 (2.09%)	ほてり	1 (0.05%)	歯肉炎	1 (0.05%)
赤血球減少症	2 (0.09%)	血管障害	9 (0.43%)	肝胆道系障害	169 (8.01%)
好酸球増加症	1 (0.05%)	血管炎	14 (0.66%)	肝機能異常	113 (5.36%)
好中球増加症	1 (0.05%)	静脈炎	5 (0.24%)	肝細胞障害	6 (0.28%)
白血球減少症	64 (3.03%)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	69 (3.27%)	肝毒性	1 (0.05%)
発熱性好中球減少症	9 (0.43%)	喘息	1 (0.05%)	肝障害	49 (2.32%)
顆粒球減少症	1 (0.05%)	嚥下性肺炎	1 (0.05%)	皮膚及び皮下組織障害	118 (5.59%)
好中球減少症	45 (2.13%)	肺炎	3 (0.14%)	顔面浮腫	2 (0.09%)
免疫系障害	2 (0.09%)	肺気腫	1 (0.05%)	蕁麻疹	8 (0.38%)
アナフィキシー様反応	2 (0.09%)	間質性肺疾患	36 (1.71%)	皮膚炎	2 (0.09%)
代謝及び栄養障害	119 (5.64%)	肺浸潤	2 (0.09%)	アレルギー性皮膚炎	1 (0.05%)
食欲不振	101 (4.79%)	肺線維症	1 (0.05%)	湿疹	4 (0.19%)
食欲減退	15 (0.71%)	急性肺水腫	1 (0.05%)	薬剤性皮膚炎	10 (0.47%)
電解質失調	2 (0.09%)	急性呼吸窮迫症候群	1 (0.05%)	中毒性皮膚疹	1 (0.05%)
高カリウム血症	1 (0.05%)	胸水	1 (0.05%)	紅斑	9 (0.43%)
低カリウム血症	1 (0.05%)	気胸	2 (0.09%)	紅斑性皮膚疹	2 (0.09%)
		呼吸困難	3 (0.14%)	そう痒症	15 (0.71%)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例率 (%)	副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例率 (%)	副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例率 (%)
皮膚及び皮下組織障害	118 (5.59%)	全身障害及び投与局所様態	165 (7.82%)	臨床検査	1206 (57.16%)
そう痒性皮疹	6 (0.28%)	注射部位小水疱	1 (0.05%)	顆粒球数減少	5 (0.24%)
全身性そう痒症	1 (0.05%)	注射部位腫脹	1 (0.05%)	リンパ球数減少	1 (0.05%)
発疹	63 (2.99%)	熱感	1 (0.05%)	好中球数減少	403 (19.10%)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.05%)	発熱	106 (5.02%)	好中球数増加	15 (0.71%)
脱毛症	9 (0.43%)	無力症	1 (0.05%)	白血球数減少	816 (38.67%)
白血球破砕性血管炎	1 (0.05%)	疲労	5 (0.24%)	白血球数増加	15 (0.71%)
筋骨格系及び結合組織障害	21 (1.00%)	倦怠感	34 (1.61%)	好塩基球百分率増加	2 (0.09%)
結晶性関節症	1 (0.05%)	胸部不快感	2 (0.09%)	好酸球百分率増加	1 (0.05%)
関節痛	6 (0.28%)	異常感	1 (0.05%)	好中球百分率増加	2 (0.09%)
筋痛	7 (0.33%)	浮腫	3 (0.14%)	ALT 増加	128 (6.07%)
筋痙攣	1 (0.05%)	末梢性浮腫	2 (0.09%)	AST 増加	106 (5.02%)
筋緊張	1 (0.05%)	臨床検査	1206 (57.16%)	血中ビリルビン増加	1 (0.05%)
背部痛	1 (0.05%)	血圧低下	1 (0.05%)	肝機能検査値異常	3 (0.14%)
顔面痛	1 (0.05%)	血中乳酸脱水素酵素減少	4 (0.19%)	肝酵素上昇	7 (0.33%)
四肢痛	5 (0.24%)	血中乳酸脱水素酵素増加	81 (3.84%)	C-反応性蛋白増加	12 (0.57%)
腎及び尿路障害	23 (1.09%)	血中アルカホスファターゼ増加	36 (1.71%)	酸素飽和度低下	1 (0.05%)
腎障害	4 (0.19%)	白血球百分率数異常	1 (0.05%)	血中アルブミン減少	1 (0.05%)
腎機能不全	4 (0.19%)	INR増加	1 (0.05%)	血中クレアチン増加	23 (1.09%)
腎機能障害	14 (0.66%)	血小板数減少	519 (24.60%)	血中尿素増加	41 (1.94%)
血尿	1 (0.05%)	血小板数増加	66 (3.13%)	尿蛋白	1 (0.05%)
生殖系及び乳房障害	1 (0.05%)	ヘマトクリット減少	222 (10.52%)	血中カルシウム減少	1 (0.05%)
乳房痛	1 (0.05%)	ヘモグロビン減少	265 (12.56%)	血中カリウム増加	1 (0.05%)
全身障害及び投与局所様態	165 (7.82%)	ヘモグロビン増加	1 (0.05%)	体重減少	1 (0.05%)
注射部位紅斑	5 (0.24%)	赤血球数減少	240 (11.37%)	傷害、中毒及び処置合併症	5 (0.24%)
注射部位硬結	1 (0.05%)	好塩基球数減少	1 (0.05%)	放射線性肺臓炎	5 (0.24%)
注射部位疼痛	14 (0.66%)	好塩基球数増加	15 (0.71%)	外科及び内科処置	8 (0.38%)
注射部位静脈炎	9 (0.43%)	好酸球数減少	18 (0.85%)	脱毛術	8 (0.38%)
注射部位発疹	1 (0.05%)	好酸球数増加	42 (1.99%)		

MedDRA ver7.0J

非小細胞肺癌における製造販売後臨床試験[進行非小細胞肺癌を対象としたパクリタキセル、ゲムシタビン、ビンレルビンの市販後臨床試験(第Ⅲ相試験):以下、FACS 研]の本剤とシスプラチン併用群の安全性評価対象 151 例において認められた副作用及び臨床検査値異常につき記載した。

非小細胞肺癌における製造販売後臨床試験(FACS 研)での主な副作用発現頻度一覧表

器官別大分類*1	副作用項目*1	評価例数	発現症例数		≥grade*2の発現症例数	
			()内は副作用発現症例率(%)	()内は副作用発現症例率(%)	()内は副作用発現症例率(%)	()内は副作用発現症例率(%)
血液及びリンパ系障害	発熱性好中球減少症	151	3	(2.0%)	3	(2.0%)
代謝及び栄養障害	食欲不振	151	143	(94.7%)	88	(58.3%)
精神障害	不眠症	151	25	(16.6%)	2	(1.3%)
神経系障害	味覚異常	151	30	(19.9%)	2	(1.3%)
	頭痛	151	34	(22.5%)	5	(3.3%)
	運動障害	151	1	(0.7%)	0	(0.0%)
	感覚障害	151	19	(12.6%)	0	(0.0%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	しゃっくり	151	38	(25.2%)	10	(6.6%)
胃腸障害	便秘	151	80	(53.0%)	63	(41.7%)
	下痢	151	48	(31.8%)	13	(8.6%)
	悪心	151	140	(92.7%)	87	(57.6%)
	胃不快感	151	17	(11.3%)	0	(0.0%)
	口内炎	151	17	(11.3%)	2	(1.3%)
	嘔吐	151	113	(74.8%)	72	(47.7%)
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症	151	93	(61.6%)	23	(15.2%)
	発疹(Rash)	151	41	(27.2%)	28	(18.5%)
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	151	10	(6.6%)	0	(0.0%)
	筋痛	151	15	(9.9%)	0	(0.0%)
全身障害及び投与局所様態	疲労	151	42	(27.8%)	23	(15.2%)
	注射部位反応	151	56	(37.1%)	8	(5.3%)
	倦怠感	151	74	(49.0%)	30	(19.9%)
	浮腫	151	15	(9.9%)	7	(4.6%)
	発熱	151	24	(15.9%)	1	(0.7%)
臨床検査	ヘモグロビン減少	151	138*3	(91.4%)*3	41*3	(27.2%)*3
	好中球数減少	151	142*3	(94.0%)*3	95*3	(62.9%)*3
	血小板数減少	151	137*3	(90.7%)*3	53*3	(35.1%)*3
	赤血球数減少	151	136*3	(90.1%)*3	36*3	(23.8%)*3
	白血球数減少	151	137*3	(90.7%)*3	50*3	(33.1%)*3
	血小板数増加	151	45*3	(29.8%)*3	0*3	(0.0%)*3
	アラニン・アミトランスフェラーゼ増加	151	82	(54.3%)	21	(13.9%)
	アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	151	57	(37.7%)	13	(8.6%)
	血中アルブミン減少	151	65	(43.0%)	10	(6.6%)
	血中ビリルビン増加	151	23	(15.2%)	3	(2.0%)
	血中カルシウム減少	151	44	(29.1%)	14	(9.3%)
	血中クロール減少	151	69	(45.7%)	8	(5.3%)
	血中クロール増加	151	19	(12.6%)	0	(0.0%)
	血中クレアチニン増加	151	54	(35.8%)	10	(6.6%)
	血中乳酸脱水素酵素増加	151	51	(33.8%)	4	(2.6%)
	血中カリウム減少	151	42	(27.8%)	7	(4.6%)
	血中カリウム増加	151	41	(27.2%)	10	(6.6%)
	血中ナトリウム減少	151	68	(45.0%)	19	(12.6%)
	血中尿素減少	151	6	(4.0%)	0	(0.0%)
	血中尿素増加	151	89	(58.9%)	1	(0.7%)
	尿中蛋白陽性	151	68	(45.0%)	14	(9.3%)
	尿中ブドウ糖陽性	151	38	(25.2%)	6	(4.0%)
	総蛋白減少	151	84	(55.6%)	7	(4.6%)
	体重減少	151	53	(35.1%)	15	(9.9%)
	血中アルカリホスファターゼ増加	151	20	(13.2%)	1	(0.7%)

* 1: 治験責任医師又は治験分担医師が症例報告書に記載した有害事象名を、医薬規制用語集日本語版(MedDRA/J ver.6.1)の用語に読み替えて集計。

* 2: NCI-CTC Version 2.0, Jan.30, 1998 日本語訳 JCOG 版に従って判定。 * 3: grade3 以上の症例数

膀胱癌承認時の国内臨床試験(第I相)において認められた副作用及び臨床検査値異常につき記載した。

膀胱癌承認申請時国内臨床試験での副作用発現頻度一覧表

器官分類	副作用項目	評価例数	grade*別発現症例数				発現症例数 ()内は副作用の 発現症例率(%)	≥grade3の 発現症例数 ()内は副作用の 発現症例率(%)
			1	2	3	4		
一般的全身障害	発熱	11	1	2			3 (27.3)	2 (18.2)
	疲労感	11	2		2		4 (36.4)	
	胸部不快感	11	1				1 (9.1)	
	体重減少	11	1	1			2 (18.2)	
	頭痛	11	1				1 (9.1)	
呼吸器系障害	低酸素血(症)	11	2	2			4 (36.4)	
	高炭酸ガス血症	11	1				1 (9.1)	
	呼吸困難	11		1			1 (9.1)	
消化管障害	食欲不振	11	3	2	2	1	8 (72.7)	3 (27.3)
	悪心・嘔吐	11	6	3	1		10 (90.9)	
	口内炎	11	1				1 (9.1)	
	下痢	11	1	1			2 (18.2)	
	歯肉炎	11	1				1 (9.1)	
	皮膚・皮膚付属器障害	発疹	11		3			
視覚障害	眼脂	11	1				1 (9.1)	
循環器系障害	血圧上昇	11	3				3 (27.3)	
中枢・末梢神経系障害	めまい	11	1				1 (9.1)	
聴覚・前庭障害	耳鳴	11		1			1 (9.1)	
精神障害	不眠	11	1				1 (9.1)	

* 日本癌治療学会「薬物有害反応判定基準」に準ずる。ただし、本基準に規定されていない項目については、治験責任医師又は治験分担医師が重症度判定を行い、その後、症例検討委員会において重症度を再確認した。

膀胱癌承認時国内臨床試験での臨床検査値異常変動発現頻度一覧表

分類	副作用項目	検査例数	grade*別発現症例数				発現症例数 ()内は副作用の 発現症例率(%)	≥grade3の 発現症例数 ()内は副作用の 発現症例率(%)
			1	2	3	4		
血液検査	ヘモグロビン減少	11	3	3	1		7 (63.6)	1 (9.1)
	白血球減少	11	3	4	2	1	10 (90.9)	
	好中球減少	11		4	2	2	8 (72.7)	
	好酸球増多	11		1			1 (9.1)	
	血小板減少	11	3	3			6 (54.5)	
	血小板増多	11	1	3			4 (36.4)	
血液・生化学検査	CRP上昇	11	5				5 (45.5)	1 (9.1)
	ALT(GPT)上昇	11	4	1	1		6 (54.5)	
	AST(GOT)上昇	11	4	1	1		6 (54.5)	
	血清ビリルビン上昇	11		2			2 (18.2)	
	γ-GTP 上昇	11	4	3			7 (63.6)	
	LDH 上昇	11	5				5 (45.5)	
	総蛋白低下	11	3				3 (27.3)	
	Al-P 上昇	11	6	1			7 (63.6)	
	アルブミン低下	11	2				2 (18.2)	
	Na 低下	11	1	1			2 (18.2)	
	K 上昇	11	2				2 (18.2)	
	Cl 低下	11	1				1 (9.1)	
	尿・糞便検査	血尿	11	1				
尿蛋白陽性		11	2	1			3 (27.3)	
尿糖陽性		11	1	2			3 (27.3)	

* 日本癌治療学会「薬物有害反応判定基準」に準ずる。ただし、本基準に規定されていない項目については、治験責任医師又は治験分担医師が重症度判定を行い、その後、症例検討委員会において重症度を再確認した。

膵癌における使用成績調査の安全性評価対象例 855 例において認められた副作用及び臨床検査値異常につき記載した。

膵癌を対象とした使用成績調査での副作用発現頻度一覧表

調査施設数	126	副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)	副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)
調査症例数	855	血管障害	3 (0.35%)	皮膚及び皮下組織障害	52 (6.08%)
副作用等の発現症例数	444	四肢静脈血栓症	1 (0.12%)	発疹	27 (3.16%)
副作用等の発現件数	984	血管炎	1 (0.12%)	脱毛症	6 (0.70%)
副作用等の発現症例率	51.93%	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	14 (1.64%)	筋骨格系及び結合組織障害	2 (0.23%)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)	喘息	1 (0.12%)	筋肉痛	1 (0.12%)
感染症及び寄生虫症	13 (1.52%)	誤嚥性肺炎	1 (0.12%)	背部痛	1 (0.12%)
大腸菌性菌血症	1 (0.12%)	間質性肺疾患	6 (0.70%)	腎及び尿路障害	7 (0.82%)
腹部膿瘍	1 (0.12%)	胸膜炎	1 (0.12%)	急性腎不全	2 (0.23%)
感染	1 (0.12%)	呼吸困難	2 (0.23%)	腎機能障害	3 (0.35%)
肺炎	3 (0.35%)	咳嗽	1 (0.12%)	血尿	1 (0.12%)
胸膜感染	1 (0.12%)	しゃっくり	1 (0.12%)	排尿困難	1 (0.12%)
感染性胸水	1 (0.12%)	発声障害	1 (0.12%)	一般・全身障害及び投与部位の状態	66 (7.72%)
精巣炎	1 (0.12%)	胃腸障害	97 (11.35%)	発熱	40 (4.68%)
敗血症	2 (0.23%)	胃腸出血	2 (0.23%)	無力症	1 (0.12%)
鼻咽頭炎	1 (0.12%)	メレナ	1 (0.12%)	疲労	4 (0.47%)
肝膿瘍	1 (0.12%)	出血性胃炎	1 (0.12%)	倦怠感	21 (2.46%)
胆道感染	1 (0.12%)	食道炎	1 (0.12%)	全身健康状態低下	1 (0.12%)
血液及びリンパ系障害	88 (10.29%)	下痢	14 (1.64%)	浮腫	2 (0.23%)
貧血	38 (4.44%)	便秘	10 (1.17%)	末梢性浮腫	1 (0.12%)
汎血球減少症	6 (0.70%)	胃食道逆流性疾患	1 (0.12%)	胸痛	1 (0.12%)
骨髄機能不全	36 (4.21%)	過敏性腸症候群	1 (0.12%)	悪寒	1 (0.12%)
血小板減少症	8 (0.94%)	腹部膨満	1 (0.12%)	死亡	1 (0.12%)
白血球減少症	4 (0.47%)	腹痛	1 (0.12%)	臨床検査	278 (32.51%)
発熱性好中球減少症	1 (0.12%)	下腹部痛	1 (0.12%)	血圧低下	1 (0.12%)
好中球減少症	3 (0.35%)	上腹部痛	2 (0.23%)	血中アルカリホスファターゼ増加	6 (0.70%)
播種性血管内凝固	1 (0.12%)	悪心	63 (7.23%)	血小板数減少	119 (13.92%)
代謝及び栄養障害	42 (4.91%)	嘔吐	28 (3.27%)	血小板数増加	2 (0.23%)
食欲減退	40 (4.68%)	吐き戻し	1 (0.12%)	血中血小板減少	11 (1.29%)
脱水	2 (0.23%)	びらん性胃炎	2 (0.23%)	血中血小板増加	2 (0.23%)
精神障害	4 (0.47%)	痔核	1 (0.12%)	ヘマトクリット減少	11 (1.29%)
うつ病	1 (0.12%)	口腔内不快感	1 (0.12%)	ヘモグロビン減少	39 (4.56%)
錯覚	1 (0.12%)	口内炎	3 (0.35%)	赤血球数減少	16 (1.87%)
不眠症	2 (0.23%)	舌障害	1 (0.12%)	好酸球数増加	1 (0.12%)
神経系障害	9 (1.05%)	歯肉出血	1 (0.12%)	好中球数減少	52 (6.08%)
脳梗塞	1 (0.12%)	肝胆道系障害	34 (3.98%)	白血球数増加	187 (21.87%)
頭痛	2 (0.23%)	胆管炎	2 (0.23%)	白血球数増加	1 (0.12%)
浮動性めまい	1 (0.12%)	急性胆嚢炎	1 (0.12%)	アランアミノトランスフェラーゼ増加	7 (0.82%)
味覚異常	5 (0.58%)	胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.12%)	アスハラキナーゼ増加	5 (0.58%)
末梢性ニューロパチー	1 (0.12%)	肝機能異常	20 (2.34%)	血中ビリルビン増加	1 (0.12%)
耳及び迷路障害	2 (0.23%)	肝障害	11 (1.29%)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (0.94%)
難聴	1 (0.12%)	皮膚及び皮下組織障害	52 (6.08%)	肝機能検査異常	4 (0.47%)
耳鳴	1 (0.12%)	尋麻疹	7 (0.82%)	トランスアミンアーゼ上昇	1 (0.12%)
心臓障害	4 (0.47%)	湿疹	2 (0.23%)	肝酵素上昇	2 (0.23%)
狭心症	1 (0.12%)	薬疹	2 (0.23%)	C-反応性蛋白増加	7 (0.82%)
心筋梗塞	1 (0.12%)	紅斑	1 (0.12%)	血中クレアチニン増加	1 (0.12%)
急性心不全	1 (0.12%)	そう痒症	4 (0.47%)	血中尿素減少	1 (0.12%)
心膜炎	1 (0.12%)	そう痒性皮膚疹	9 (1.05%)	血中尿素増加	2 (0.23%)
血管障害	3 (0.35%)	全身性そう痒症	1 (0.12%)	腎機能検査異常	1 (0.12%)
血栓症	1 (0.12%)			胸部X線異常	1 (0.12%)
				血中カリウム増加	1 (0.12%)
				体重減少	2 (0.23%)
				傷害、中毒及び処置合併症	1 (0.12%)
				放射線胃腸炎	1 (0.12%)

膀胱癌の承認条件として実施した国内臨床試験(第I/II相)において、本剤及び5-FU併用時に認められた副作用及び臨床検査値異常につき記載した。

膀胱癌の承認条件として実施した国内臨床試験での副作用発現頻度一覧表

器官別大分類	副作用項目	評価例数	grade別発現症例数				発現症例数 ()内は副作用の 発現症例率(%)	≥grade3の 発現症例数 ()内は副作用の 発現症例率(%)
			1	2	3	4		
耳及び迷路障害	耳鳴	34	1				1 (2.9)	
胃腸障害	悪心	34	10	3	9		22 (64.7)	9 (26.5)
	嘔吐	34	7	4	2		13 (38.2)	2 (5.9)
	口内炎	34	8	2		1	11 (32.4)	1 (2.9)
	食道炎	34				1	1 (2.9)	1 (2.9)
	出血性胃潰瘍	34			1		1 (2.9)	1 (2.9)
	下痢	34	2	4			6 (17.6)	
	腹痛	34	1				1 (2.9)	
	口唇炎	34	1				1 (2.9)	
	歯肉出血	34	1				1 (2.9)	
	歯の脱落	34	1				1 (2.9)	
全身障害及び投与局所様態	疲労	34	13	3	1		17 (50.0)	1 (2.9)
	倦怠感	34	2		1		3 (8.8)	1 (2.9)
	注射部位反応	34	6	2			8 (23.5)	
	発熱	34	7				7 (20.6)	
	末梢性浮腫	34		2			2 (5.9)	
	胸痛	34	1	1			2 (5.9)	
	浮腫	34		1			1 (2.9)	
	注射部位紅斑	34	1				1 (2.9)	
	注射部位熱感	34	1				1 (2.9)	
	粘膜の炎症	34	1				1 (2.9)	
	口渇	34	1				1 (2.9)	
	注射部位腫脹	34	1				1 (2.9)	
	粘膜びらん	34	1				1 (2.9)	
感染症及び寄生虫症	感染	34			1		1 (2.9)	1 (2.9)
	ヘルペスウイルス感染	34	1				1 (2.9)	
臨床検査	体重減少	34	4	1			5 (14.7)	
代謝及び栄養障害	食欲不振	34	9	3	9	2	23 (67.6)	11 (32.4)
	食欲減退	34				1	1 (2.9)	1 (2.9)
筋骨格系及び結合組織障害	筋骨格硬直	34	1				1 (2.9)	
神経系障害	頭痛	34	2	1			3 (8.8)	
	浮動性めまい	34	1				1 (2.9)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咽喉頭疼痛	34	2				2 (5.9)	
	呼吸困難	34		1			1 (2.9)	
	しゃっくり	34		1			1 (2.9)	
	鼻出血	34	1				1 (2.9)	
皮膚及び皮下組織障害	発疹	34	5	8	1		14 (41.2)	1 (2.9)
	紅斑	34	4				4 (11.8)	
	そう痒症	34		2			2 (5.9)	
	湿疹	34		1			1 (2.9)	
	顔面浮腫	34		1			1 (2.9)	
	脱毛症	34	1				1 (2.9)	
血管障害	静脈炎	34	1	5			6 (17.6)	

膵癌の承認条件として実施した国内臨床試験での臨床検査値異常変動発現頻度一覧表

分類	副作用項目	検査例数	grade別発現症例数				発現症例数 ()内は副作用の 発現症例率(%)	≥grade3の 発現症例数 ()内は副作用の 発現症例率(%)
			1	2	3	4		
臨床検査	好中球数減少	34		6	16	3	25 (73.5)	19 (55.9)
	白血球数減少	34	7	13	8		28 (82.4)	8 (23.5)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	34	8	2	7		17 (50.0)	7 (20.6)
	血小板数減少	34	16	4	3		23 (67.6)	3 (8.8)
	γ-グルタミル・トランスフェラーゼ増加	34		1	3	3	7 (20.6)	3 (8.8)
	ヘモグロビン減少	34	10	12	2		24 (70.6)	2 (5.9)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	34	7	6	2		15 (44.1)	2 (5.9)
	血中アルカホスファターゼ増加	34		3	2	2	7 (20.6)	2 (5.9)
	血中ビリルビン増加	34	4			1	5 (14.7)	1 (2.9)
	血中尿酸増加	34					1 (2.9)	1 (2.9)
	血小板数増加	34	5	6			11 (32.4)	
	C-反応性蛋白増加	34	10				10 (29.4)	
	血中アルブミン減少	34	3	5			8 (23.5)	
	総蛋白減少	34	7	1			8 (23.5)	
	尿蛋白	34	6	1			7 (20.6)	
	赤血球数減少	34	3	3			6 (17.6)	
	白血球数増加	34	4	1			5 (14.7)	
	ヘマトクリット減少	34	5				5 (14.7)	
	血中尿素増加	34	3	1			4 (11.8)	
	血中塩化物減少	34	4				4 (11.8)	
	血中乳酸脱水素酵素増加	34		2	1		3 (8.8)	
	好中球数増加	34	2	2	1		3 (8.8)	
	血中クレアチニン減少	34	3				3 (8.8)	
	血中ナトリウム減少	34	3				3 (8.8)	
	血中尿素減少	34	3				3 (8.8)	
	血中カリウム増加	34	1	1			2 (5.9)	
	尿中ウロビリリン陽性	34	1	1			2 (5.9)	
	血中コレステロール減少	34	2				2 (5.9)	
	血中カリウム減少	34	2				2 (5.9)	
	血中コリンエステラーゼ減少	34					1 (2.9)	
	血中クレアチニン増加	34			1		1 (2.9)	
	尿中蛋白陽性	34			1		1 (2.9)	
	血中塩化物増加	34	1				1 (2.9)	
	血中乳酸脱水素酵素減少	34		1			1 (2.9)	
	ロイシンアミハプチダーゼ上昇	34	1				1 (2.9)	
	尿中ケトン体陽性	34	1				1 (2.9)	
	腎及び尿路障害	血尿	34	1	6		7 (20.6)	

胆道癌承認時の国内臨床試験(第Ⅱ相)において認められた副作用及び臨床検査異常につき記載した。

胆道癌承認時国内臨床試験での副作用発現頻度一覧表

器官別大分類*1	副作用項目*1	評価例数	grade*2別発現症例数				発現症例数 ()内は副作用の 発現症例率(%)	≥grade3の 発現症例数 ()内は副作用の 発現症例率(%)
			1	2	3	4		
血液及びリンパ系障害	溶血性尿毒症症候群	40				1	1(2.5)	1(2.5)
胃腸障害	便秘	40	1	2	3		6(15.0)	3(7.5)
	嘔吐	40	8	2	3		13(32.5)	3(7.5)
	悪心	40	13	6	2		21(52.5)	2(5.0)
	吐血	40				1	1(2.5)	1(2.5)
	下痢	40	6	1			7(17.5)	
	消化不良	40		1			1(2.5)	
	胃炎	40	1				1(2.5)	
	歯肉出血	40	2				2(5.0)	
	口内炎	40	2	1			3(7.5)	
全身障害及び 投与局所様態	疲労	40	13	1			14(35.0)	
	熱感	40	2				2(5.0)	
	倦怠感	40	4				4(10.0)	
	浮腫	40	2	1			3(7.5)	
	発熱	40	12	3			15(37.5)	
	悪寒	40	1				1(2.5)	
	口渇	40	1				1(2.5)	
肝胆道系障害	胆管炎	40		1			1(2.5)	
感染症及び 寄生虫症	胆道感染	40			1		1(2.5)	1(2.5)
	膀胱炎	40	1				1(2.5)	
	肺炎	40	1				1(2.5)	
	細菌感染	40		1			1(2.5)	
臨床検査	血圧上昇	40	1				1(2.5)	
	体重減少	40	2				2(5.0)	
	胆汁量増加	40		1			1(2.5)	
代謝及び栄養障害	食欲不振	40	15	3	3		21(52.5)	3(7.5)
	食欲減退	40				1	1(2.5)	1(2.5)
	脱水	40		1			1(2.5)	
筋骨格系及び 結合組織障害	背部痛	40		1			1(2.5)	
神経系障害	浮動性めまい	40	2		1		3(7.5)	1(2.5)
	味覚異常	40	3				3(7.5)	
	頭痛	40	4				4(10.0)	
	感覚減退	40	2				2(5.0)	
	嗜眠	40	1				1(2.5)	
精神障害	うつ病	40		1			1(2.5)	
呼吸器、胸郭及び縦 隔障害	咳嗽	40	1				1(2.5)	
	呼吸困難	40		1			1(2.5)	
	鼻出血	40	3				3(7.5)	
	嘔声	40	1				1(2.5)	
	咽喉頭疼痛	40	2				2(5.0)	
	胸水	40		1			1(2.5)	
皮膚及び皮下 組織障害	発疹*3	40	1	1	1		3(7.5)	1(2.5)
	脱毛症	40	5				5(12.5)	
	湿疹	40	1	1			2(5.0)	
	紅斑	40	1				1(2.5)	
	発疹	40	4				4(10.0)	
	そう痒症	40	3				3(7.5)	
	蕁麻疹	40		1			1(2.5)	
血管障害	高血圧	40	1		1		2(5.0)	1(2.5)
	出血性ショック	40				1	1(2.5)	1(2.5)

* 1: 治験責任医師又は治験分担医師が症例報告書に記載した有害事象名を、医薬規制用語集日本語版(MedDRA/J ver.6.1)の用語に読み替えて集計。

* 2: NCI-CTC Version 2.0, Jan.30, 1998 日本語訳 JCOG 版に従って判定。

* 3: 医師記載用語は「皮疹」であったが、* 1の分類により発疹と記載。

胆道癌承認時国内臨床試験での臨床検査値異常変動発現頻度一覧表

器官別大分類*	副作用項目*	評価例数	grade**2別発現症例数				発現症例数 ()内は副作用の 発現症例率(%)	≥grade3の 発現症例数 ()内は副作用の 発現症例率(%)
			1	2	3	4		
血液及びリンパ系障害	赤血球減少症	40	1				1(2.5)	
臨床検査	好中球数減少	40	5	13	10	2	30(75.0)	12(30.0)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	40	5	2	6		13(32.5)	6(15.0)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	40	3	2	4	1	10(25.0)	5(12.5)
	白血球数減少	40	3	22	5		30(75.0)	5(12.5)
	ヘモグロビン減少	40	11	10	3	1	25(62.5)	4(10.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	40	7	4	2		13(32.5)	2(5.0)
	血中ナトリウム減少	40			2		2(5.0)	2(5.0)
	赤血球数減少	40	1		2		3(7.5)	2(5.0)
	血中アルカリホスファターゼ増加	40	5	2	2		9(22.5)	2(5.0)
	リンパ球数減少	40			1		1(2.5)	1(2.5)
	尿潜血陽性	40			1		1(2.5)	1(2.5)
	血中アルブミン減少	40	6	1			7(17.5)	
	血中ビリルビン増加	40	3	2			5(12.5)	
	血中塩化物減少	40	2				2(5.0)	
	血中塩化物増加	40	1				1(2.5)	
	血中コレステロール増加	40	1				1(2.5)	
	血中クレアチニン増加	40	2	1			3(7.5)	
	血中ブドウ糖増加	40	1	1			2(5.0)	
	血中乳酸脱水素酵素増加	40	5	1			6(15.0)	
	血中カリウム減少	40	1				1(2.5)	
	血中カリウム増加	40	3	1			4(10.0)	
	血中尿素減少	40	2				2(5.0)	
	血中尿素増加	40	3				3(7.5)	
	血中尿酸増加	40	1				1(2.5)	
	C-反応性蛋白増加	40	3				3(7.5)	
	尿中ブドウ糖陽性	40	2				2(5.0)	
	ヘマトクリット減少	40	2				2(5.0)	
	ロイシンアミノペプチダーゼ ^上 昇	40	1				1(2.5)	
	好中球数増加	40	5				5(12.5)	
	血小板数減少	40	15	7			22(55.0)	
	総蛋白減少	40	8				8(20.0)	
	尿蛋白	40	1	1			2(5.0)	
	白血球数増加	40	5				5(12.5)	
血中ビリルビン減少	40	1				1(2.5)		
血小板数増加	40	12	10			22(55.0)		
尿中蛋白陽性	40		2			2(5.0)		
代謝及び栄養障害	高カリウム血症	40	1				1(2.5)	
	低血糖症	40		1			1(2.5)	
	低ナトリウム血症	40	1				1(2.5)	
腎及び尿路障害	血尿	40	2	4			6(15.0)	

* 1: 治験責任医師又は治験分担医師が症例報告書に記載した有害事象名を、医薬規制用語集日本語版(MedDRA/J ver.6.1)の用語に読み替えて集計。

* 2: NCI-CTC Version 2.0, Jan.30, 1998 日本語訳 JCOG 版に従って判定。

尿路上皮癌承認時の国内臨床試験(第Ⅱ相)において認められた副作用及び臨床検査値異常につき記載した。

尿路上皮癌承認時国内臨床試験での副作用発現件数一覧表

器官別大分類*1	副作用項目*1	評価例数	grade*2別発現症例数				発現症例数 ()内は副作用の 発現症例数(%)	≥grade3の 発現症例数 ()内は副作用の 発現症例数(%)
			1	2	3	4		
血液及びリンパ系障害	貧血	44			1		1 (2.3)	1 (2.3)
心臓障害	心嚢液貯留	44	1				1 (2.3)	
耳及び迷路障害	耳鳴	44	1				1 (2.3)	
眼障害	眼脂	44	1				1 (2.3)	
	光視症	44	1				1 (2.3)	
	霧視	44	1				1 (2.3)	
	黄疽眼	44	1				1 (2.3)	
胃腸障害	悪心	44	16	6	2		24 (54.5)	2 (4.5)
	嘔吐	44	9	4	1		14 (31.8)	1 (2.3)
	上部消化管出血	44			1		1 (2.3)	1 (2.3)
	便秘	44	2	5			7 (15.9)	
	下痢	44	4				4 (9.1)	
	口内炎	44	1	1			2 (4.5)	
	上腹部痛	44		1			1 (2.3)	
	腹部不快感	44	1				1 (2.3)	
全身障害及び投与局所様態	倦怠感	44	8	1	1		10 (22.7)	1 (2.3)
	発熱	44	15	5			20 (45.5)	
	疲労	44	12	2			14 (31.8)	
	注射部位反応	44	7				7 (15.9)	
	胸痛	44	3				3 (6.8)	
	悪寒	44	2				2 (4.5)	
	異常感	44	1				1 (2.3)	
	浮腫	44	1				1 (2.3)	
	疼痛	44	1				1 (2.3)	
	圧迫感	44	1				1 (2.3)	
	口渇	44	1				1 (2.3)	
感染症及び寄生虫症	蜂巣炎	44			1		1 (2.3)	1 (2.3)
	急性腎盂腎炎	44			1		1 (2.3)	1 (2.3)
	膀胱炎	44		1			1 (2.3)	
	原発性異型肺炎	44		1			1 (2.3)	
	鼻咽頭炎	44	1				1 (2.3)	
	足部白癬	44	1				1 (2.3)	
傷害、中毒及び処置合併症	処置後局所反応	44		1			1 (2.3)	
臨床検査	体重減少	44	4	4			8 (18.2)	
	体重増加	44	2				2 (4.5)	
	血圧低下	44	1				1 (2.3)	
	血圧上昇	44	1				1 (2.3)	
代謝及び栄養障害	食欲不振	44	10	8	4		22 (50.0)	4 (9.1)
	食欲減退	44	3				3 (6.8)	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	44	2	1			3 (6.8)	
	背部痛	44	2				2 (4.5)	
	殿部痛	44		1			1 (2.3)	
	関節炎	44	1				1 (2.3)	
	側腹部痛	44	1				1 (2.3)	
	筋攣縮	44	1				1 (2.3)	
	肩部痛	44	1				1 (2.3)	
神経系障害	頭痛	44	6				6 (13.6)	
	味覚異常	44	4				4 (9.1)	
	浮動性めまい	44	3				3 (6.8)	
	味覚減退	44	1				1 (2.3)	
	末梢性ニューロパシー	44	1				1 (2.3)	
	嗅覚錯誤	44	1				1 (2.3)	
	感覚障害	44	1				1 (2.3)	
精神障害	不眠症	44	1				1 (2.3)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	肺気腫	44			1		1 (2.3)	1 (2.3)
	低酸素症	44			1		1 (2.3)	1 (2.3)
	咳嗽	44	3				3 (6.8)	
	咯血	44	2				2 (4.5)	
	咽喉頭疼痛	44	2				2 (4.5)	
	呼吸困難	44		1			1 (2.3)	
	鼻出血	44	1				1 (2.3)	
	湿性咳嗽	44	1				1 (2.3)	
	アレルギー性鼻炎	44	1				1 (2.3)	
皮膚及び皮下組織障害	発疹	44	5	4	1		10 (22.7)	1 (2.3)
	そう痒症	44	4	3			7 (15.9)	
	脱毛症	44	5				5 (11.4)	
	多汗症	44	2				2 (4.5)	
	皮膚炎	44		1			1 (2.3)	
	乾皮症	44		1			1 (2.3)	
	紅斑	44	1				1 (2.3)	
	血管障害	潮紅	44	1				1 (2.3)
血管障害	ほてり	44	1				1 (2.3)	

* 1: 治験責任医師又は治験分担医師が症例報告書に記載した有害事象名を、医薬規制用語集日本語版 (MedDRA/J ver.9.0) の用語に読み替えて集計。

* 2: NCI-CTC Version 2.0, Jan.30, 1998 日本語訳 JCOG 版に従って判定。

尿路上皮癌承認時国内臨床試験での臨床検査値異常変動発現頻度一覧表

器官別大分類*1	副作用項目*1	評価例数	grade*2別発現症例数				発現症例数 ()内は副作用の 発現症例率(%)	≥grade3の 発現症例数 ()内は副作用の 発現症例率(%)	
			1	2	3	4			
臨床検査	好中球数減少	44	3	13	17	5	38(86.4)	22(50.0)	
	白血球数減少	44	3	25	9		37(84.1)	9(20.5)	
	ヘモグロビン減少	44	8	14	3	2	27(61.4)	5(11.4)	
	血小板数減少	44	22	11	3		36(81.8)	3(6.8)	
	血小板数増加	44	12	4	1		17(38.6)	1(2.3)	
	ALT(GPT)増加	44	8	5	1		14(31.8)	1(2.3)	
	赤血球数減少	44	1	9	1		11(25.0)	1(2.3)	
	γ-GTP 増加	44	6	4	1		11(25.0)	1(2.3)	
	血中 ALP 増加	44	5	1	1		7(15.9)	1(2.3)	
	肺機能検査値低下	44			1		1(2.3)	1(2.3)	
	AST(GOT)増加	44	14	4			18(40.9)		
	血中 LDH 増加	44	8	2			10(22.7)		
	血中アルブミン減少	44	5	2			7(15.9)		
	C-反応性蛋白増加	44	5	1			6(13.6)		
	総蛋白減少	44	6				6(13.6)		
	血中カリウム増加	44	3	2			5(11.4)		
	ヘマトクリット減少	44	1	2			3(6.8)		
	尿中蛋白陽性	44	1	2			3(6.8)		
	血中ビリルビン増加	44	3				3(6.8)		
	血中カルシウム減少	44	1	1			2(4.5)		
	血中ナトリウム減少	44	2				2(4.5)		
	血中尿素増加	44	2				2(4.5)		
	尿蛋白	44	2				2(4.5)		
	白血球数増加	44	2				2(4.5)		
	酸素飽和度低下	44		1			1(2.3)		
	AST(GOT)減少	44	1				1(2.3)		
	血中カルシウム増加	44	1				1(2.3)		
	血中クロール減少	44	1				1(2.3)		
	血中クロール増加	44	1				1(2.3)		
	血中クレアチニン増加	44	1				1(2.3)		
	血中 LDH 減少	44	1				1(2.3)		
	血中カリウム減少	44	1				1(2.3)		
	LAP 上昇	44	1				1(2.3)		
	好中球数増加	44	1				1(2.3)		
	PO ₂ 低下	44	1				1(2.3)		
	代謝及び栄養障害	低ナトリウム血症	44			1		1(2.3)	1(2.3)
		高カリウム血症	44	1				1(2.3)	
		低クロール血症	44	1				1(2.3)	

* 1: 治験責任医師又は治験分担医師が症例報告書に記載した有害事象名を、医薬規制用語集日本語版 (MedDRA/J ver.9.0) の用語に読み替えて集計。

* 2: NCI-CTC Version 2.0, Jan.30, 1998 日本語訳 JCOG 版に従って判定。

手術不能・再発乳癌承認時の国内臨床試験の本剤及びパクリタキセル併用時、又は本剤単剤投与時に認められた副作用及び臨床検査値異常につき記載した。

本剤及びパクリタキセル併用時に本剤単剤投与時又はパクリタキセル単剤投与時と比較して、血液毒性による副作用の発現が高率に認められた。

手術不能・再発乳癌承認時国内臨床試験の本剤及びパクリタキセル併用時に認められた副作用発現頻度一覧表(その1)

器官別大分類*1	副作用項目*1	評価例数	grade*2別発現症例数				発現症例数 ()内は副作用の 発現症例数(%)	≥grade3の発現症例数 ()内は副作用の 発現症例数(%)
			1	2	3	4		
感染症及び寄生虫症	蜂巣炎	56	1	2	0	0	3 (5.4)	0 (0)
	膀胱炎	56	0	2	0	0	2 (3.6)	0 (0)
	鼻咽頭炎	56	2	0	0	0	2 (3.6)	0 (0)
	胃腸炎	56	0	1	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	麦粒腫	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	黒子	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
免疫系障害	季節性アレルギー	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
代謝及び栄養障害	食欲不振	56	23	2	1	0	26 (46.4)	1 (1.8)
	食欲減退	56	0	1	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	高脂血症	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
精神障害	不眠症	56	8	1	0	0	9 (16.1)	0 (0)
	激越	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
神経系障害	感覚障害	56	9	3	1	0	13 (23.2)	1 (1.8)
	感覚鈍麻	56	17	3	0	0	20 (35.7)	0 (0)
	味覚異常	56	18	1	0	0	19 (33.9)	0 (0)
	頭痛	56	14	1	0	0	15 (26.8)	0 (0)
	末梢性ニューロパシー	56	7	6	0	0	13 (23.2)	0 (0)
	浮動性めまい	56	4	0	0	0	4 (7.1)	0 (0)
	知覚過敏	56	2	0	0	0	2 (3.6)	0 (0)
	体位性めまい	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	神経痛	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	神経毒性	56	0	1	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	嗅覚錯誤	56	0	1	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	末梢性運動ニューロパシー	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	坐骨神経痛	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	傾眠	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	血管迷走神経性失神	56	0	1	0	0	1 (1.8)	0 (0)
嗅神経障害	56	0	1	0	0	1 (1.8)	0 (0)	
眼障害	眼充血	56	3	0	0	0	3 (5.4)	0 (0)
	眼脂	56	2	0	0	0	2 (3.6)	0 (0)
	結膜出血	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	複視	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	眼瞼浮腫	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	流涙増加	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	霧視	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	耳及び迷路障害	耳鳴	56	0	1	0	0	1 (1.8)
心臓障害	動悸	56	2	0	0	0	2 (3.6)	0 (0)
	不整脈	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	心房細動	56	0	1	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	頻脈	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	心室性期外収縮	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
血管障害	血管障害	56	24	1	0	0	25 (44.6)	0 (0)
	ほてり	56	6	0	0	0	6 (10.7)	0 (0)
	潮紅	56	4	1	0	0	5 (8.9)	0 (0)
	血管炎	56	2	1	0	0	3 (5.4)	0 (0)
	高血圧	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咽喉頭疼痛	56	8	0	0	0	8 (14.3)	0 (0)
	咳嗽	56	5	1	0	0	6 (10.7)	0 (0)
	鼻出血	56	3	0	0	0	3 (5.4)	0 (0)
	鼻漏	56	3	0	0	0	3 (5.4)	0 (0)
	呼吸困難	56	2	0	0	0	2 (3.6)	0 (0)
	しゃっくり	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	湿性咳嗽	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)

*1: 治験責任医師又は治験分担医師が症例報告書に記載した有害事象名を、医薬規制用語集日本語版(MedDRA/J ver.10.0)の用語に読み替えて集計。

*2: CTCAE (有害事象共通用語規準) V3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に従って判定。

手術不能・再発乳癌承認時国内臨床試験の本剤及びパクリタキセル併用時に認められた副作用発現頻度
一覧表(その2)

器官別大分類*1	副作用項目*1	評価 例数	grade*2別発現症例数				発現症例数 ()内は副作用の 発現症例数(%)	≥grade3の発現症例数 ()内は副作用の 発現症例数(%)
			1	2	3	4		
胃腸障害	下痢	56	4	4	2	0	10 (17.9)	2 (3.6)
	悪心	56	24	3	0	0	27 (48.2)	0 (0)
	便秘	56	7	6	0	0	13 (23.2)	0 (0)
	嘔吐	56	10	3	0	0	13 (23.2)	0 (0)
	胃不快感	56	5	0	0	0	5 (8.9)	0 (0)
	腹部膨満	56	2	2	0	0	4 (7.1)	0 (0)
	腹痛	56	3	0	0	0	3 (5.4)	0 (0)
	口唇炎	56	3	0	0	0	3 (5.4)	0 (0)
	痔核	56	2	1	0	0	3 (5.4)	0 (0)
	上腹部痛	56	2	0	0	0	2 (3.6)	0 (0)
	消化不良	56	2	0	0	0	2 (3.6)	0 (0)
	口内炎	56	2	0	0	0	2 (3.6)	0 (0)
	胃炎	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	歯肉出血	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	歯肉腫脹	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	口の感覚鈍麻	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
皮膚及び皮下組織 障害	脱毛症	56	10	24	0	0	34 (60.7)	0 (0)
	発疹	56	7	8	0	0	15 (26.8)	0 (0)
	湿疹	56	11	1	0	0	12 (21.4)	0 (0)
	そう痒症	56	9	1	0	0	10 (17.9)	0 (0)
	紅斑	56	4	3	0	0	7 (12.5)	0 (0)
	全身性そう痒症	56	4	0	0	0	4 (7.1)	0 (0)
	手掌・足底発赤知覚不 全症候群	56	2	1	0	0	3 (5.4)	0 (0)
	多汗症	56	2	0	0	0	2 (3.6)	0 (0)
	中毒性皮疹	56	0	2	0	0	2 (3.6)	0 (0)
	薬疹	56	0	1	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	多形紅斑	56	0	1	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	爪の障害	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	丘疹	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	皮膚剥脱	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
顔面腫脹	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)	
蕁麻疹	56	0	1	0	0	1 (1.8)	0 (0)	
筋骨格系及び結合組織 障害	関節痛	56	15	7	1	0	23 (41.1)	1 (1.8)
	筋痛	56	15	3	1	0	19 (33.9)	1 (1.8)
	四肢痛	56	3	8	1	0	12 (21.4)	1 (1.8)
	背部痛	56	5	1	0	0	6 (10.7)	0 (0)
	筋力低下	56	2	2	0	0	4 (7.1)	0 (0)
	筋骨格痛	56	3	0	0	0	3 (5.4)	0 (0)
	重感	56	2	0	0	0	2 (3.6)	0 (0)
	筋骨格硬直	56	2	0	0	0	2 (3.6)	0 (0)
	骨痛	56	0	1	0	0	1 (1.8)	0 (0)
腎及び尿路障害	残尿	56	3	0	0	0	3 (5.4)	0 (0)
	排尿困難	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	膀胱炎様症状	56	0	1	0	0	1 (1.8)	0 (0)
生殖系及び乳房障害	月経困難症	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
全身障害及び投与局所 様態	倦怠感	56	26	7	1	0	34 (60.7)	1 (1.8)
	発熱	56	10	3	1	0	14 (25)	1 (1.8)
	疲労	56	7	0	0	0	7 (12.5)	0 (0)
	末梢性浮腫	56	6	0	0	0	6 (10.7)	0 (0)
	疼痛	56	2	3	0	0	5 (8.9)	0 (0)
	胸部不快感	56	4	0	0	0	4 (7.1)	0 (0)
	悪寒	56	4	0	0	0	4 (7.1)	0 (0)
	顔面浮腫	56	4	0	0	0	4 (7.1)	0 (0)
	浮腫	56	3	0	0	0	3 (5.4)	0 (0)
	口渇	56	2	0	0	0	2 (3.6)	0 (0)
	無力症	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	胸痛	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	異常感	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	酩酊感	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	全身性浮腫	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	宿酔	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
注射部位反応	56	0	1	0	0	1 (1.8)	0 (0)	
局所腫脹	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)	
傷害、中毒及び処置合併 症	アルコール中毒	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)

*1: 治験責任医師又は治験分担医師が症例報告書に記載した有害事象名を、医薬規制用語集日本語版(MedDRA/J ver.10.0)の用語
に読み替えて集計。

*2: CTCAE (有害事象共通用語規準) V3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に従って判定。

手術不能・再発乳癌承認時国内臨床試験の本剤及びパクリタキセル併用時に認められた臨床検査値異常
変動発現頻度一覧表

器官別大分類*	副作用項目*1	評価 例数	grade*2別発現症例数				発現症例数 ()内は副作用の 発現症例数(%)	≥grade3の発現症例数 ()内は副作用の 発現症例数(%)
			1	2	3	4		
臨床検査	好中球数減少	56	1	7	20	26	54 (96.4)	46 (82.1)
	白血球数減少	56	5	12	32	3	52 (92.9)	35 (62.5)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ 増加	56	12	23	7	0	42 (75)	7 (12.5)
	リンパ球数減少	56	4	17	4	3	28 (50)	7 (12.5)
	血小板数減少	56	27	7	5	0	39 (69.6)	5 (8.9)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラ ーゼ増加	56	24	8	4	0	36 (64.3)	4 (7.1)
	ヘモグロビン減少	56	17	22	3	0	42 (75)	3 (5.4)
	赤血球数減少	56	23	11	3	0	37 (66.1)	3 (5.4)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ 増加	56	10	4	1	0	15 (26.8)	1 (1.8)
	血中カリウム減少	56	8	0	1	0	9 (16.1)	1 (1.8)
	血中ナトリウム減少	56	3	0	1	0	4 (7.1)	1 (1.8)
	ヘマトクリット減少	56	32	0	0	0	32 (57.1)	0 (0)
	血中アルブミン減少	56	10	3	0	0	13 (23.2)	0 (0)
	血中アルカリホスファターゼ増加	56	10	1	0	0	11 (19.6)	0 (0)
	血小板数増加	56	7	3	0	0	10 (17.9)	0 (0)
	総蛋白減少	56	9	0	0	0	9 (16.1)	0 (0)
	尿中血陽性	56	7	1	0	0	8 (14.3)	0 (0)
	尿中蛋白陽性	56	4	3	0	0	7 (12.5)	0 (0)
	血中ビリルビン増加	56	5	1	0	0	6 (10.7)	0 (0)
	血中クレアチニン増加	56	6	0	0	0	6 (10.7)	0 (0)
	血中乳酸脱水素酵素増加	56	5	1	0	0	6 (10.7)	0 (0)
	血中尿素減少	56	6	0	0	0	6 (10.7)	0 (0)
	白血球数増加	56	5	0	0	0	5 (8.9)	0 (0)
	血圧上昇	56	3	1	0	0	4 (7.1)	0 (0)
	好中球数増加	56	4	0	0	0	4 (7.1)	0 (0)
	血中トリグリセリド増加	56	2	1	0	0	3 (5.4)	0 (0)
	C-反応性蛋白増加	56	2	1	0	0	3 (5.4)	0 (0)
	血中カルシウム減少	56	1	1	0	0	2 (3.6)	0 (0)
	血中コレステロール増加	56	1	1	0	0	2 (3.6)	0 (0)
	血中カリウム増加	56	1	1	0	0	2 (3.6)	0 (0)
	血中尿素増加	56	2	0	0	0	2 (3.6)	0 (0)
	クレアチンホスホキナーゼ減少	56	2	0	0	0	2 (3.6)	0 (0)
	尿中ブドウ糖陽性	56	0	2	0	0	2 (3.6)	0 (0)
	体重減少	56	2	0	0	0	2 (3.6)	0 (0)
	尿中白血球陽性	56	2	0	0	0	2 (3.6)	0 (0)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ 減少	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラ ーゼ減少	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	血中カルシウム増加	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	血中クロール減少	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	血中コリンエステラーゼ増加	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	血中クレアチニン減少	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	血中ブドウ糖増加	56	0	1	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	血中ナトリウム増加	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	ヘマトクリット増加	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	高比重リボ蛋白増加	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	低比重リボ蛋白増加	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	リンパ球数増加	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	体重増加	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	尿中ウロビリリン陽性	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)

*1: 治験責任医師又は治験分担医師が症例報告書に記載した有害事象名を、医薬規制用語集日本語版 (MedDRA/J ver.10.0) の用語に読み替えて集計。

*2: CTCAE (有害事象共通用語規準) V3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に従って判定。

手術不能・再発乳癌承認時国内臨床試験の本剤単剤投与時に認められた副作用発現頻度一覧表(その1)

器官別大分類*1	副作用項目*1	評価例数	grade*2別発現症例数					発現症例数 ()内は副作用の 発現症例数(%)	≥grade3の発現症例数 ()内は副作用の 発現症例数(%)	
			1	2	3	4	5			
感染症及び寄生虫症	感染	62	0	0	1	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	
	蜂巣炎	62	0	2	0	0	0	2 (3.2)	0 (0)	
代謝及び栄養障害	食欲不振	62	21	6	1	0	0	28 (45.2)	1 (1.6)	
	食欲減退	62	3	0	0	0	0	3 (4.8)	0 (0)	
	高カルシウム血症	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
精神障害	不眠症	62	2	1	0	0	0	3 (4.8)	0 (0)	
神経系障害	頭痛	62	15	4	0	0	0	19 (30.6)	0 (0)	
	浮動性めまい	62	5	0	0	0	0	5 (8.1)	0 (0)	
	味覚異常	62	5	0	0	0	0	5 (8.1)	0 (0)	
	感覚鈍麻	62	3	0	0	0	0	3 (4.8)	0 (0)	
	傾眠	62	1	1	0	0	0	2 (3.2)	0 (0)	
	体位性めまい	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
	知覚過敏	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
	神経毒性	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
	感覚障害	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
眼障害	眼充血	62	2	0	0	0	0	2 (3.2)	0 (0)	
	眼瞼炎	62	0	1	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
	複視	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
	流涙増加	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
	光視症	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
	涙道の炎症	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
耳及び迷路障害	耳鳴	62	0	2	0	0	0	2 (3.2)	0 (0)	
	回転性めまい	62	2	0	0	0	0	2 (3.2)	0 (0)	
心臓障害	動悸	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
血管障害	レイノー現象	62	0	0	1	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	
	四肢壊死	62	0	0	1	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	
	血管障害	62	24	0	0	0	0	24 (38.7)	0 (0)	
	血管炎	62	2	1	0	0	0	3 (4.8)	0 (0)	
	ほてり	62	2	0	0	0	0	2 (3.2)	0 (0)	
	潮紅	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
	静脈炎	62	0	1	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	急性呼吸不全	62	0	0	0	0	1	1 (1.6)	1 (1.6)	
	喘鳴	62	0	0	1	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	
	咳嗽	62	5	0	0	0	0	5 (8.1)	0 (0)	
	咽喉頭疼痛	62	4	0	0	0	0	4 (6.5)	0 (0)	
	胸水	62	2	0	0	0	0	2 (3.2)	0 (0)	
	呼吸困難	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
	鼻出血	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
	鼻閉	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
	鼻漏	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
胃腸障害	悪心	62	23	5	0	0	0	28 (45.2)	0 (0)	
	嘔吐	62	15	4	0	0	0	19 (30.6)	0 (0)	
	便秘	62	13	1	0	0	0	14 (22.6)	0 (0)	
	口内炎	62	10	0	0	0	0	10 (16.1)	0 (0)	
	下痢	62	8	0	0	0	0	8 (12.9)	0 (0)	
	上腹部痛	62	3	0	0	0	0	3 (4.8)	0 (0)	
	胃不快感	62	2	1	0	0	0	3 (4.8)	0 (0)	
	歯肉炎	62	2	0	0	0	0	2 (3.2)	0 (0)	
	腹痛	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
	齲歯	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
	口内乾燥	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
	消化不良	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
	痔核	62	0	1	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
	口唇腫脹	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
	食道痛	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
	口腔内不快感	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
	歯冠周囲炎	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
	皮膚及び皮下組織障害	発疹	62	9	8	0	0	0	17 (27.4)	0 (0)
		脱毛症	62	6	1	0	0	0	7 (11.3)	0 (0)
湿疹		62	4	2	0	0	0	6 (9.7)	0 (0)	
そう痒症		62	4	0	0	0	0	4 (6.5)	0 (0)	
色素沈着障害		62	2	0	0	0	0	2 (3.2)	0 (0)	
皮膚囊腫		62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
紅斑		62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	

*1: 治験責任医師又は治験分担医師が症例報告書に記載した有害事象名を、医薬規制用語集日本語版 (MedDRA/J ver.10.0) の用語に読み替えて集計。

*2: CTCAE (有害事象共通用語規準) V3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に従って判定。

手術不能・再発乳癌承認時国内臨床試験の本剤単剤投与時に認められた副作用発現頻度一覧表(その2)

器官別大分類*1	副作用項目*1	評価例数	grade*2別発現症例数					発現症例数 ()内は副作用の 発現症例数(%)	≥grade3の発現症例数 ()内は副作用の 発現症例数(%)
			1	2	3	4	5		
皮膚及び皮下 組織障害	紅い汗疹	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)
	爪の障害	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)
	手掌・足底発赤知覚 不全症候群	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)
	丘疹	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)
	皮膚剥脱	62	0	1	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)
	蕁麻疹	62	0	1	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)
	中毒性皮疹	62	0	1	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)
筋骨格系及び 結合組織障害	四肢痛	62	7	1	1	0	0	9 (14.5)	1 (1.6)
	背部痛	62	6	1	0	0	0	7 (11.3)	0 (0)
	筋骨格硬直	62	7	0	0	0	0	7 (11.3)	0 (0)
	関節痛	62	4	0	0	0	0	4 (6.5)	0 (0)
	筋痛	62	3	0	0	0	0	3 (4.8)	0 (0)
	筋骨格痛	62	2	0	0	0	0	2 (3.2)	0 (0)
	頸部痛	62	2	0	0	0	0	2 (3.2)	0 (0)
	顎痛	62	2	0	0	0	0	2 (3.2)	0 (0)
腎及び尿路障害	蛋白尿	62	1	1	0	0	0	2 (3.2)	0 (0)
	着色尿	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)
生殖系及び乳房 障害	乳房痛	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)
	性器出血	62	0	1	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)
全身障害及び 投与局所様態	倦怠感	62	24	2	1	0	0	27 (43.5)	1 (1.6)
	発熱	62	9	3	1	0	0	13 (21)	1 (1.6)
	疲労	62	13	1	0	0	0	14 (22.6)	0 (0)
	注射部位反応	62	4	1	0	0	0	5 (8.1)	0 (0)
	悪寒	62	3	0	0	0	0	3 (4.8)	0 (0)
	末梢性浮腫	62	3	0	0	0	0	3 (4.8)	0 (0)
	局所腫脹	62	2	0	0	0	0	2 (3.2)	0 (0)
	疼痛	62	2	0	0	0	0	2 (3.2)	0 (0)
	無力症	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)
	胸痛	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)
	顔面浮腫	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)
	注射部位内出血	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)
	浮腫	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)
	末梢冷感	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)
	腫脹	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)
圧痛	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)	
傷害、中毒及び処 置合併症	創合併症	62	0	1	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)
外科及び内科処 置	静脈カテーテル留置	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)
	中心静脈カテーテル 除去	62	1	0	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)

*1: 治験責任医師又は治験分担医師が症例報告書に記載した有害事象名を、医薬規制用語集日本語版 (MedDRA/J ver.10.0) の用語に読み替えて集計。

*2: CTCAE (有害事象共通用語規準) V3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に従って判定。

手術不能・再発乳癌承認時国内臨床試験の本剤単剤投与時に認められた臨床検査値異常変動発現頻度
一覧表

器官別 大分類*1	副作用項目*1	評価 例数	grade*2別発現症例数				発現症例数 ()内は副作用の 発現症例数(%)	≥grade3の発現症例数 ()内は副作用の 発現症例数(%)
			1	2	3	4		
臨床検査	好中球数減少	62	5	18	28	8	59 (95.2)	36 (58.1)
	白血球数減少	62	3	28	24	0	55 (88.7)	24 (38.7)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	62	21	14	7	0	42 (67.7)	7 (11.3)
	リンパ球数減少	62	6	11	3	0	20 (32.3)	3 (4.8)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	62	22	12	1	0	35 (56.5)	1 (1.6)
	血中アルカリホスファターゼ増加	62	11	1	1	0	13 (21.0)	1 (1.6)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	62	6	3	1	0	10 (16.1)	1 (1.6)
	血中乳酸脱水素酵素増加	62	7	0	1	0	8 (12.9)	1 (1.6)
	ヘモグロビン減少	62	26	18	0	0	44 (71)	0 (0)
	血小板数減少	62	34	7	0	0	41 (66.1)	0 (0)
	赤血球数減少	62	19	2	0	0	21 (33.9)	0 (0)
	ヘマトクリット減少	62	12	0	0	0	12 (19.4)	0 (0)
	尿中血陽性	62	10	1	0	0	11 (17.7)	0 (0)
	血中アルブミン減少	62	10	0	0	0	10 (16.1)	0 (0)
	尿中蛋白陽性	62	5	4	0	0	9 (14.5)	0 (0)
	総蛋白減少	62	7	0	0	0	7 (11.3)	0 (0)
	血小板数増加	62	4	3	0	0	7 (11.3)	0 (0)
	体重減少	62	3	2	0	0	5 (8.1)	0 (0)
	血中クロール増加	62	4	0	0	0	4 (6.5)	0 (0)
	ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	62	4	0	0	0	4 (6.5)	0 (0)
	血中カルシウム減少	62	2	1	0	0	3 (4.8)	0 (0)
	血中尿素増加	62	3	0	0	0	3 (4.8)	0 (0)
	体重増加	62	1	2	0	0	3 (4.8)	0 (0)
	白血球数増加	62	3	0	0	0	3 (4.8)	0 (0)
	尿中白血球陽性	62	3	0	0	0	3 (4.8)	0 (0)
	血中カリウム減少	62	2	0	0	0	2 (3.2)	0 (0)
	血中カリウム増加	62	1	1	0	0	2 (3.2)	0 (0)
	血圧上昇	62	2	0	0	0	2 (3.2)	0 (0)
	血中ナトリウム増加	62	2	0	0	0	2 (3.2)	0 (0)
	血中尿素減少	62	2	0	0	0	2 (3.2)	0 (0)
	尿中ウロビリリン陽性	62	2	0	0	0	2 (3.2)	0 (0)
	血中ビリルビン増加	62	1	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)
	血中カルシウム増加	62	1	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)
	血中クロール減少	62	1	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)
	血中クレアチニン増加	62	1	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)
	体温低下	62	0	1	0	0	1 (1.6)	0 (0)
	C-反応性蛋白増加	62	1	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)
	尿中ブドウ糖陽性	62	0	1	0	0	1 (1.6)	0 (0)
	好中球数増加	62	1	0	0	0	1 (1.6)	0 (0)

*1: 治験責任医師又は治験分担医師が症例報告書に記載した有害事象名を、医薬規制用語集日本語版 (MedDRA/J ver.10.0) の用語に読み替えて集計。

*2: CTCAE (有害事象共通用語規準) V3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に従って判定。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

高齢者/非高齢者別の主な副作用－胆道癌承認時の国内臨床試験(第Ⅱ相)

副作用名		20歳以上70歳未満(N=34)				70歳以上75歳未満(N=6)			
器官別分類	副作用項目	グレード1以上		グレード3以上		グレード1以上		グレード3以上	
		発現例数(例)	発現率(%)	発現例数(例)	発現率(%)	発現例数(例)	発現率(%)	発現例数(例)	発現率(%)
臨床検査	白血球数減少	26	76.5	4	11.8	4	66.7	1	16.7
	好中球数減少	25	73.5	10	29.4	5	83.3	2	33.3
	ヘモグロビン減少	20	58.8	3	8.8	5	83.3	1	16.7
	血小板数減少	20	58.8	0	0.0	2	33.3	0	0.0
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	13	38.2	6	17.6	0	0.0	0	0.0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	38.2	2	5.9	0	0.0	0	0.0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9	26.5	5	14.7	1	16.7	0	0.0
	血中アルカリホスファターゼ増加	8	23.5	2	5.9	1	16.7	0	0.0
	血中ビリルビン増加	5	14.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中クレアチニン増加	3	8.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血液及びリンパ系障害	溶血性尿毒症症候群	1	2.9	1	2.9	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	悪心	20	58.8	2	5.9	1	16.7	0	0.0
	嘔吐	12	35.3	3	8.8	1	16.7	0	0.0
全身障害及び投与局所様態	疲労	13	38.2	0	0.0	1	16.7	0	0.0
	発熱	10	29.4	0	0.0	5	83.3	0	0.0
代謝及び栄養障害	食欲不振	16	47.1	2	5.9	5	83.3	1	16.7

高齢者/非高齢者別の主な副作用－非小細胞肺癌承認時の国内臨床試験

副作用名		70歳未満(N=120)				70歳以上(N=84)			
器官別分類	副作用項目	グレード1以上		グレード3以上		グレード1以上		グレード3以上	
		発現例数(例)	発現率(%)	発現例数(例)	発現率(%)	発現例数(例)	発現率(%)	発現例数(例)	発現率(%)
臨床検査	ヘモグロビン減少	78	65.0	15	12.5	70	83.3	19	22.6
	血小板数減少	24	20.0	2	1.7	30	35.7	6	7.1
	好中球数減少	74	61.7	30	25.0	61	72.6	28	33.3
	赤血球数減少	79	65.8	15	12.5	69	82.1	20	23.8
	白血球数減少	75	62.5	9	7.5	64	76.2	13	15.5
	Al-P上昇	8	6.7	1	0.8	7	8.3	0	0.0
	GOT上昇	43	35.8	0	0.0	29	34.5	0	0.0
	GPT上昇	52	43.3	0	0.0	30	35.7	0	0.0
	γ-GTP上昇	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	総ビリルビン上昇	2	1.7	0	0.0	1	1.2	0	0.0
一般的全身障害	発熱	42	35.0	0	0.0	26	31.0	0	0.0
	疲労感	39	32.5	4	3.3	30	35.7	5	6.0
呼吸器系障害	間質性肺炎	1	0.8	1	0.8	4	4.8	2	2.4
消化器障害	悪心・嘔吐	50	41.7	5	4.2	29	34.5	3	3.6
	食欲不振	61	50.8	5	4.2	38	45.2	4	4.8

胆道癌承認時の第Ⅱ相試験での減黄処置の有無別の副作用(臨床検査値異常)

副作用名		減黄処置なし(N=26)				減黄処置あり(N=14)			
器官別分類	副作用項目	グレード1以上		グレード3以上		グレード1以上		グレード3以上	
		発現例数 (例)	発現率 (%)	発現例数 (例)	発現率 (%)	発現例数 (例)	発現率 (%)	発現例数 (例)	発現率 (%)
血液及びリンパ系障害	赤血球減少症	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	好中球数減少	19	73.1	8	30.8	11	78.6	4	28.6
	白血球数減少	18	69.2	3	11.5	12	85.7	2	14.3
	ヘモグロビン減少	17	65.4	3	11.5	8	57.1	1	7.1
	血小板数増加	13	50.0	0	0.0	9	64.3	0	0.0
	血小板数減少	12	46.2	0	0.0	10	71.4	0	0.0
	アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	11	42.3	2	7.7	2	14.3	0	0.0
	アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加	10	38.5	5	19.2	3	21.4	1	7.1
	総蛋白減少	8	30.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	7	26.9	3	11.5	3	21.4	2	14.3
	血中アルカリホスファ ターゼ増加	7	26.9	2	7.7	2	14.3	0	0.0
	血中アルブミン減少	6	23.1	0	0.0	1	7.1	0	0.0
	血中乳酸脱水素酵素増 加	6	23.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中ビリルビン増加	4	15.4	0	0.0	1	7.1	0	0.0
	血中クレアチニン増加	3	11.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中カリウム増加	3	11.5	0	0.0	1	7.1	0	0.0
	赤血球数減少	3	11.5	2	7.7	0	0.0	0	0.0
	白血球数増加	3	11.5	0	0.0	2	14.3	0	0.0
	血中尿素減少	2	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中尿素増加	2	7.7	0	0.0	1	7.1	0	0.0
	C-反応性蛋白増加	2	7.7	0	0.0	1	7.1	0	0.0
	ヘマトクリット減少	2	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	好中球数増加	2	7.7	0	0.0	3	21.4	0	0.0
	尿中蛋白陽性	2	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中塩化物増加	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中コレステロール増加	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中カリウム減少	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中尿酸増加	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ロイシンアミノペプチダ ーゼ上昇	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	尿蛋白	1	3.8	0	0.0	1	7.1	0	0.0
	血中ビリルビン減少	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	尿潜血陽性	1	3.8	1	3.8	0	0.0	0	0.0
	血中塩化物減少	0	0.0	0	0.0	2	14.3	0	0.0
血中ブドウ糖増加	0	0.0	0	0.0	2	14.3	0	0.0	
血中ナトリウム減少	0	0.0	0	0.0	2	14.3	2	14.3	
尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	0.0	2	14.3	0	0.0	
リンパ球数減少	0	0.0	0	0.0	1	7.1	1	7.1	
代謝及び栄養障害	高カリウム血症	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低血糖症	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低ナトリウム血症	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎及び尿路障害	血尿	5	19.2	0	0.0	1	7.1	0	0.0

胆道癌承認時の第Ⅱ相試験での減黄処置の有無別の副作用(自覚症状・他覚所見)

副作用名		減黄処置なし(N=26)				減黄処置あり(N=14)			
器官別分類	副作用項目	グレード1以上		グレード3以上		グレード1以上		グレード3以上	
		発現例数 (例)	発現率 (%)	発現例数 (例)	発現率 (%)	発現例数 (例)	発現率 (%)	発現例数 (例)	発現率 (%)
血液及びリンパ系障害	溶血性尿毒症症候群	1	3.8	1	3.8	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	悪心	14	53.8	1	3.8	7	50.0	1	7.1
	嘔吐	9	34.6	2	7.7	4	28.6	1	7.1
	下痢	4	15.4	0	0.0	3	21.4	0	0.0
	便秘	2	7.7	1	3.8	4	28.6	2	14.3
	口内炎	2	7.7	0	0.0	1	7.1	0	0.0
	歯肉出血	1	3.8	0	0.0	1	7.1	0	0.0
	吐血	1	3.8	1	3.8	0	0.0	0	0.0
	消化不良	0	0.0	0	0.0	1	7.1	0	0.0
全身障害及び投与局所様態	胃炎	0	0.0	0	0.0	1	7.1	0	0.0
	疲労	10	38.5	0	0.0	4	28.6	0	0.0
	発熱	10	38.5	0	0.0	5	35.7	0	0.0
	倦怠感	4	15.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	浮腫	3	11.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	熱感	0	0.0	0	0.0	2	14.3	0	0.0
	悪寒	0	0.0	0	0.0	1	7.1	0	0.0
肝胆道系障害	口渇	0	0.0	0	0.0	1	7.1	0	0.0
	胆管炎	0	0.0	0	0.0	1	7.1	0	0.0
感染症及び寄生虫症	肺炎	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膀胱炎	0	0.0	0	0.0	1	7.1	0	0.0
	細菌感染	0	0.0	0	0.0	1	7.1	0	0.0
	胆道感染	0	0.0	0	0.0	1	7.1	1	7.1
臨床検査	体重減少	2	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血圧上昇	0	0.0	0	0.0	1	7.1	0	0.0
	胆汁量増加	0	0.0	0	0.0	1	7.1	0	0.0
代謝及び栄養障害	食欲不振	14	53.8	1	3.8	7	50.0	2	14.3
	食欲減退	1	3.8	1	3.8	0	0.0	0	0.0
	脱水	0	0.0	0	0.0	1	7.1	0	0.0
筋骨格系及び結合組織障害	背部痛	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	頭痛	3	11.5	0	0.0	1	7.1	0	0.0
	浮動性めまい	2	7.7	0	0.0	1	7.1	1	7.1
	感覚減退	2	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	味覚異常	1	3.8	0	0.0	2	14.3	0	0.0
	嗜眠	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	うつ病	0	0.0	0	0.0	1	7.1	0	0.0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咽喉頭疼痛	2	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咳嗽	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	呼吸困難	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鼻出血	1	3.8	0	0.0	2	14.3	0	0.0
	胸水	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	嚔声	0	0.0	0	0.0	1	7.1	0	0.0
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症	5	19.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	湿疹	2	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	発疹	2	7.7	0	0.0	2	14.3	0	0.0
	紅斑	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	そう痒症	1	3.8	0	0.0	2	14.3	0	0.0
	発疹	1	3.8	0	0.0	2	14.3	1	7.1
	蕁麻疹	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管障害	高血圧	1	3.8	1	3.8	1	7.1	0	0.0
	出血性ショック	1	3.8	1	3.8	0	0.0	0	0.0

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

5. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

(解説)

国内臨床試験で安全性評価対象 481 例中、本剤との因果関係が否定できないアレルギー性の呼吸困難が1例(0.2%)報告されている。

9. 高齢者への投与

5. 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、慎重に投与すること。

(解説)

国内臨床試験において、高齢者(65歳以上)では骨髄抑制に伴う副作用の頻度及び程度が増強する傾向が認められている。高齢者では一般に生理機能の低下や代謝排泄の遅延が考えられることから、慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 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こと。妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[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) パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[「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。]

(解説)

- (1) ゲムシタピンは、マウスの雌では生殖能力への影響は認められなかったが、本剤 1.5mg/kg/日(mg/m²での人への投与量の約 1/200)を静脈内投与した場合に母体毒性が認められ、本剤 0.25mg/kg/日(mg/m²での人への投与量の約 1/1300)を静脈内投与した場合に胎児毒性もしくは胎児死亡が認められた。妊娠する可能性のある女性が本剤に曝露した場合、母体毒性のみならず胎児毒性も問題となることから、排卵までの期間及び薬の影響を受けやすい妊娠初期の期間に本剤の半減期や作用機序などを考慮して、本剤投与中及び本剤投与終了後、約6ヵ月間、適切な避妊をすることが推奨される。
- (2) 本剤 0.5mg/kg/日(mg/m²での人への投与量の約 1/700)をマウスの雄に腹腔内投与した場合、中等度から重症な低精子形成、生殖能力の減少及び着床の低下が認められた。
男性患者が本剤に曝露した場合、生殖器官移行による曝露が問題となることから、精子形成及び生殖器官への移行期間に本剤の半減期や作用機序等を考慮して男性患者のパートナーが妊娠する可能性がある場合には、本剤投与中及び本剤投与終了後、約3ヵ月間、適切な避妊をすることが推奨される。
- (3) ¹⁴C-ゲムシタピン塩酸塩を哺育中ラットに単回静脈内投与し、乳汁中放射能濃度を測定したところ、乳汁中への移行が認められた。

11. 小児等への投与

7. 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。]

(解説)

小児への使用経験がなく、安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

8. 適用上の注意

- (1) 本剤の 200mg パイアルは 5mL 以上、1g パイアルは 25mL 以上の生理食塩液に溶解して用いること。
- (2) 30 分間で点滴静脈内投与し、皮下、筋肉内には投与しないこと。
- (3) 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。
- (4) 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。

(解説)

(1)

(2) 臨床試験で皮下、筋肉内投与での経験がなく、安全性及び有効性が確立していない。

(3) 本剤を生理食塩液にて溶解したときの安定性試験成績に基づいて設定した。また、冷蔵庫保存又は凍結により結晶化する可能性がある。

(4) 外国で薬液が皮膚に付着し、アナフィラキシーショックを起こしたとの報告がある。

15. その他の注意

9. 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。

(解説)

マウスリンフォーマ細胞(L5178Y)を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異誘発試験において、変異原性を示し、また、雌雄マウスを用いた静脈内投与による小核試験では、小核を有する多染性赤血球の発生率が有意に増加した。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(3) 安全性薬理試験

一般薬理作用として一般症状・中枢神経系、自律神経及び平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系、水及び電解質代謝、その他に対する作用を検討し、下表の結果が得られた。

ゲムシタピン塩酸塩の一般薬理作用

試験項目	動物種 (n)	投与経路	投与量	試験成績	
一般症状・ 中枢神経系	1. 一般症状及び行動 ----- マウス (6)	i. v.	20, 60, 200 mg/kg	各用量で発声の増加	
	3, 10, 30, 100, 300 mg/kg		10 mg/kg 投与群で四肢の脱力		
	2. 自発運動量	マウス (8-10)	i. v.	20, 60, 200 mg/kg	(探索) 影響なし (常同) 影響なし
	3. 麻酔作用 (ヘキソバルビタール誘発睡眠時間)	マウス (8-10)	i. v.	3, 10, 30, 100, 300 mg/kg	影響なし
	4. 痙攣増強及び抗痙攣作用 (1) ヘンチレンテトラゾール誘発痙攣 ----- (2) 電撃痙攣	マウス (8-10)	i. v.	3, 10, 30, 100, 300 mg/kg	影響なし ----- 影響なし
	5. 鎮痛作用 (酢酸 writhing 法)	マウス (8-10)	i. v.	20, 60, 200 mg/kg	20 mg/kg 投与群で writhing 回数の減少
6. 体温	マウス (8-10)	i. v.	3, 10, 30, 100, 300 mg/kg	10, 30 及び 100 mg/kg 投与群で投与前値に対し下降したが、用量依存性なし	
自律神経 及び 平滑筋	1. 回腸への直接作用	モルモット回腸 (20)	<i>in vitro</i>	$10^{-9} \sim 10^{-4}$ M	基線張力に影響せず
	2. 回腸でのアセチルコリンとの相互作用	モルモット回腸 (4)	<i>in vitro</i>	10^{-4} M	アセチルコリンによる収縮反応に影響せず
	3. 回腸でのヒスタミンとの相互作用	モルモット回腸 (8)	<i>in vitro</i>	10^{-4} M	ヒスタミンによる収縮反応に影響せず
	4. 回腸でのセロトニンとの相互作用	モルモット回腸 (8)	<i>in vitro</i>	10^{-4} M	セロトニンによる収縮反応をわずかに抑制
	5. 回腸への直接作用	モルモット回腸 (7)	<i>in vitro</i>	$10^{-8} \sim 10^{-4}$ M	基線張力に影響せず
	6. 回腸でのブラジキニンとの相互作用	モルモット回腸 (12)	<i>in vitro</i>	10^{-4} M	ブラジキニンによる収縮反応に影響せず
	7. フィールド刺激した回腸への直接作用	モルモット回腸 (7)	<i>in vitro</i>	$10^{-8} \sim 10^{-4}$ M	基線張力に影響せず
	8. フィールド刺激した回腸でのアンジオテンシン I との相互作用	モルモット回腸 (12)	<i>in vitro</i>	10^{-4} M	アンジオテンシン I による収縮反応に影響せず
	9. 子宮への直接作用	エストロゲン処置 ラット子宮 (10)	<i>in vitro</i>	$10^{-8} \sim 10^{-4}$ M	基線張力に影響せず
	10. 子宮でのオキシトシンとの相互作用	エストロゲン処置 ラット子宮 (16)	<i>in vitro</i>	10^{-4} M	オキシトシンによる収縮反応に影響せず

試験項目		動物種 (n)	投与経路	投与量	試験成績
自律神経及び平滑筋	11. 輸精管への直接作用	ラット輸精管 (12)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁴ M	基線張力に影響せず
	12. 輸精管でのノルエピネフリンとの相互作用	ラット輸精管 (12)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ M	ノルエピネフリンによる収縮反応に影響せず
	13. フィールド刺激した輸精管への直接作用	ラット輸精管 (12)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁴ M	基線張力に影響せず
	14. 大動脈への直接作用	ラット大動脈 (7)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁴ M	基線張力に影響せず
	15. 大動脈でのセロトニンとの相互作用	ラット大動脈 (12)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ M	セロトニンによる収縮反応に影響せず
	16. 心房への直接作用	ラット心房 (10)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁴ M	(収縮力) 影響せず (心拍数) 影響せず
	17. 心房でのイソプロテレノールとの相互作用	ラット心房 (8)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ M	(収縮力) イソプロテレノールの収縮力増強反応に影響せず (心拍数) イソプロテレノールの心拍数亢進反応に影響せず
	18. 心房でのヒスタミンとの相互作用	ラット心房 (8)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ M	(心拍数) イソプロテレノールの心拍数亢進反応に影響せず
	19. 気管への直接作用	モルモット気管 (6)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁴ M	基線張力に影響せず
	20. 気管でのヒスタミンとの相互作用	モルモット気管 (11)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ M	ヒスタミンによる収縮反応に影響せず
	21. 胃底への直接作用	ラット胃底 (10)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁴ M	基線張力に影響せず
	22. 胃底でのカルバミルコリンとの相互作用	ラット胃底 (16)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ M	カルバミルコリンによる収縮反応に影響せず
呼吸・循環器系	1.心拍数	麻酔イヌ (3)	i. v.	0.15, 0.5, 1.5 mg/kg	影響なし
	2.平均動脈圧				影響なし
	3.心拍出量				影響なし
	4.末梢血管抵抗				影響なし
	5.一回拍出量				1.5 mg/kg投与群の投与後40分で28%の増加
	6.平均肺動脈圧				0.5 mg/kg投与群の投与後15及び30分で、それぞれ16%及び13%の下降
	7.肺毛細血管入圧				影響なし
	8.心電図 PR間隔、QRS時間 及びQTc間隔				PR間隔及びQTc 間隔に有意な影響なし QRS時間に明確な影響なし
	9.呼吸数及び毎分呼吸流量				影響なし
	10.大腿動脈血流量				影響なし
消化器系	1.腸管内輸送 (炭末輸送試験)	マウス (10)	i. v.	20, 60, 200 mg/kg	影響なし

試験項目		動物種 (n)	投与経路	投与量	試験成績
水 及 び 電 解 質 代 謝	1.尿量	ラット (7-8)	i. v.	20, 43.1, 92.7, 200 mg/kg	影響なし
	2.尿電解質 (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻)				影響なし
	3.血清及び尿中クレアチニン				血清クレアチニン濃度は、43.1 及び 92.7 mg/kg投与群でそれぞれ 10%及び 11%低下 尿中クレアチニンに影響なし
	4.血清及び尿浸透圧				影響なし
	5.クレアチニンクリアランス				影響なし
	6.浸透圧クリアランス				影響なし
	7.尿 pH				200 mg/kg投与群で 6%低下
その 他 の 作 用	1.溶血作用	イヌ (1) ----- サル (1)	<i>in vitro</i>	12.5 μM (3.3 μg/mL)	影響なし ----- 影響なし
	2.血清凝結作用	イヌ (1) ----- サル (1)	<i>in vitro</i>	0.5, 1.2, 4.2, 8.3 μM (0.1, 0.3, 1.1, 2.2 μg/mL)	影響なし ----- 影響なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

実験動物	1群あたりの匹数	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験結果
マウス (ICR)	♂♀ 5	静脈内	0, 500	LD ₀ : >500 mg/kg 特記所見: 500 mg/kg において死亡なし。 後肢脱力、脱毛、体重増加量の減少。臨床症状は 1 時間以内に回復。
ラット (F 344)	♀ 5 ♀ 5	静脈内	0, 16, 33, 70, 160 0, 45, 90, 180, 330	LD ₅₀ : 236mg/kg 特記所見: 身づくろいの減少、顕著な脱毛、紅涙、着色鼻汁、眼瞼下垂、後肢脱力、自発運動の減少、軟便、下痢、顔面腫脹、眼球褪色、削瘦、体重減少あるいは増加量の減少、肺及び消化管出血、脾臓肥大、胸腺萎縮。2 週間の観察期間中症状がみられた。
イヌ (ビーグル)	♂ 1 ♂ 1	静脈内	3, 12, 18, 24	LD ₀ : >24 mg/kg 特記所見: 異常便。好中球減少がみられたが、回復性のある変化であった。

(2) 反復投与毒性試験

実験動物	1群あたりの匹数	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験結果
マウス (B6C3F ₁)	♂♀ 15	3 カ月	腹腔内	0,1(連日) 5, 20(2 回/週) 40(1 回/週)	無毒性量: 連日投与時 <1mg/kg/日、間欠投与時 40mg/kg/週(120mg/m ² /週) 特記所見: 1mg/kg 連日投与群にて赤血球数減少、白血球数減少。
マウス (CD-1)	♂♀ 20 + ♂♀ 10 (回復試験)	6ヵ月+2ヵ月 回復試験	腹腔内	0(2 回/週) 0.5(連日) 5(2 回/週) 40(1 回/週)	無毒性量: 連日投与時 <0.5mg/kg/日、間欠投与時 40mg/kg/週(120mg/m ² /週) 特記所見: 0.5mg/kg 連日投与群にて死亡率増加、体重増加抑制、リンパ球数減少。 回復性: いずれの変化も 2 カ月の回復期間後に回復の傾向を示し、可逆性の変化であった。
マウス (CD-1)	♂♀ 10 + ♂♀ 5 (回復試験)	6ヵ月+6週間 回復試験	腹腔内	0, 0.006, 0.06, 0.3 (連日)	無毒性量: 0.06mg/kg/日(0.18mg/m ² /日) 特記所見: 0.3mg/kg 投与群にて体重増加抑制。 回復性: いずれの変化も 6 週間の回復期間後に回復の傾向を示し、可逆性の変化であった。
イヌ (ビーグル)	♂♀ 4	3 カ月	静脈内	0.1(連日) 0, 1.5(2 回/週) 3.0(1 回/週)	無毒性量: 連日投与時 <0.1mg/kg/日、間欠投与時 3mg/kg/週(60mg/m ² /週) 特記所見: 0.1mg/kg 連日投与群にて赤血球数減少。
イヌ (ビーグル)	♂♀ 3 又は 4 + ♂♀ 2 (回復試験)	6ヵ月+6週間 回復試験	静脈内	0, 0.004, 0.04 0.2(連日) 3.0(1 回/週)	無毒性量: 連日投与時 0.04mg/kg/日(0.8mg/m ² /日)、間欠投与時 3mg/kg/週(60mg/m ² /週) 特記所見: 0.2mg/kg 連日投与群にて赤血球数減少。 回復性: 血液学的検査値の変動は、6 週間の回復期間経過後も回復しなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

試験項目	実験動物	1群あたりの匹数	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	試験結果
受胎能及び着床までの初期発生に関する試験	マウス (B6C3F ₁)	♂ 20 ♀ 18~20	♂: 交配前10週間及び交配中投与 ♀: 無処置	腹腔内	♂: 0, 0.05, 0.5(連日) ♂: 3.5, 10(1回/週)	無毒性量: (親動物) 連日投与時 0.05mg/kg/日 (0.15mg/m ² /日)、間欠投与時<3.5mg/kg/週 (胎児) 連日投与時 0.5mg/kg/日 (1.5mg/m ² /日)、間欠投与時<3.5mg/kg/週 特記所見: (親動物) 0.5mg/kg/日連日投与群にて精巣重量減少、精子形成不全。3.5又は10mg/kg/週の間欠投与群にて精巣重量減少、精子形成不全。 (胎児) 間欠投与各群にて胎児死亡率増加、奇形胎児のみられた腹数増加。
	マウス (CD-1)	♀ 25	交配前から妊娠6日まで連日投与	静脈内	0, 0.05, 0.25, 1.50	無毒性量: (親動物) 0.25mg/kg/日 (0.75mg/m ² /日) (胎児) 0.25mg/kg/日 (0.75mg/m ² /日) 特記所見: (親動物) 1.5mg/kg/日投与群にて体重増加抑制、脾臓重量増加。 (胎児) 1.5mg/kg/日投与群にて着床後死亡率増加、生存率低下、矮小体胎児数/腹(%)及び小奇形胎児数/腹(%)増加。
胚・胎児発生に関する試験	マウス (CD-1)	♀ 20 (分娩観察) + ♀ 25 (催奇形性観察)	妊娠6日から15日まで連日投与	静脈内	0, 0.05, 0.25, 1.50	無毒性量: (親動物) 0.05mg/kg/日 (0.15mg/m ² /日) (胎児) 0.25mg/kg/日 (0.75mg/m ² /日) 特記所見: (親動物) 1.5mg/kg/日投与群にて体重増加抑制、脾臓重量の増加、0.25mg/kg投与群にて赤血球数減少、脾臓重量の増加。 (胎児) 1.5mg/kg/日投与群にて着床後死亡率増加、生存率低下、体重低下、矮小体胎児数/腹(%)の増加、奇形胎児数/腹(%)の増加。
	ウサギ (NZホワイト)	♀ 20	妊娠6日から18日まで連日投与	静脈内	0, 0.0015, 0.005, 0.1	無毒性量: (親動物) 0.005mg/kg/日 (0.08mg/m ² /日) (胎児) 0.005mg/kg/日 (0.08mg/m ² /日) 特記所見: (親動物) 0.1mg/kg/日投与群にて赤血球数減少。 (胎児) 0.1mg/kg/日投与群にて体重の低下、奇形及び小奇形胎児数/腹(%)の増加、奇形及び小奇形胎児の見られた腹数(%)、着床後死亡率の増加、生存率低下。
出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験	マウス (CD-1)	♀ 25	妊娠15日から分娩20日まで連日投与	静脈内	0, 0.05, 0.25, 1.50	無毒性量: (親動物) 0.05mg/kg/日 (0.15mg/m ² /日) (出生児) 0.25mg/kg/日 (0.75mg/m ² /日) 毒性所見: (親動物) 0.25mg/kg/日投与群にて赤血球数減少、脾臓重量増加。1.5mg/kg/日投与群にて体重増加抑制、赤血球数減少、脾臓重量増加。 (出生児) 1.5mg/kg/日投与群にて発育・分化の遅延、体重の低下。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性

- ① ゲムシタピン塩酸塩を単独で、あるいは卵白アルブミンと投与しても、ハートレー系アルビノモルモットにおいて、能動的全身アナフィラキシー(ASA)試験で感知し得る抗体産生は誘起されないことが示された。
- ② ゲムシタピン塩酸塩を単独で、あるいは卵白アルブミンとともに投与した場合、受動的皮膚アナフィラキシー(PCA)試験で抗体産生は誘起されないことが示された。

2) 変異原性

試験項目	試験系	処理濃度または投与量	試験結果
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌	(非代謝活性化法及び代謝活性化法) 125, 250, 500, 1000, 2000 μ g/プレート	陰性
復帰突然変異試験	大腸菌	(非代謝活性化法及び代謝活性化法) 250, 500, 1000, 2000, 5000 μ g/プレート	陰性
染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞	(非代謝活性化法) 0.005, 0.01, 0.03 μ g/mL	陰性
		(代謝活性化法) 0.04, 0.07, 0.1 μ g/mL	
小核試験	マウス(ICR)(Hsd:ICR) ♂♀ 5	0, 0.1875, 0.375, 0.75mg/kg/日(静脈内)、2日間	陽性
不定期DNA合成試験	ラット肝細胞	0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000 μ g/mL	陰性
遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞	(非代謝活性化法及び代謝活性化法) 0.001, 0.005, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06 μ g/mL	陽性
姉妹染色分体交換試験	ハムスター(チャイニーズ) ♀ 3	3.125, 6.25, 12.5, 25, 50mg/kg/日(腹腔内)	陰性

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤： ジェムザール注射用 200mg、ジェムザール注射用 1g

劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分： ゲムシタピン塩酸塩 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

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。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照。

患者向医薬品ガイド：有り

（日本イーライリリー 医療関係者向け製品情報提供ポータルサイト：www.lillymedical.jp へ掲載）

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

注射剤 200mg： 1 バイアル

注射剤 1g： 1 バイアル

7. 容器の材質

	バイアル	ゴム栓	シール	キャップ
ジェムザール注射用 200mg ジェムザール注射用 1g	ガラス	ブチルゴム	アルミニウム	ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分： ジェムシタビン点滴静注用 200mg「サンド」/ジェムシタビン点滴静注用 1g「サンド」、他

同効薬： 非小細胞肺癌 イリノテカン塩酸塩水和物、シスプラチン、ビンデシン硫酸塩、ネダプラチン、ドセタキセル水和物、パクリタキセル、ビノレルビン酒石酸塩、他

膵癌 フルオロウラシル、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム、ドキシソルビシン塩酸塩、マイトマイシン C、他

胆道癌 テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム、テガフル・ウラシル、ドキシソルビシン塩酸塩、シタラビン

尿路上皮癌 エピルビシン塩酸塩、ピラルビシン、メトレキサート*、ビンブラスチン硫酸塩*、ドキシソルビシン塩酸塩*、シスプラチン*、他

*4 剤併用療法(M-VAC 療法)として承認されている

手術不能又は再発乳癌

パクリタキセル、ドセタキセル水和物、ビノレルビン酒石酸塩、カペシタビン、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム、他

がん化学療法後に増悪した卵巣癌

シスプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル水和物、イリノテカン塩酸塩水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、他

再発又は難治性の悪性リンパ腫

フルダラビンリン酸エステル、リツキシマブ、イリノテカン塩酸塩水和物、カルボプラチン、他

9. 国際誕生年月日

1995 年 1 月 12 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日:2001 年 8 月 31 日

承認番号:21300AMY00405(ジェムザール注射用 200mg)

21300AMY00404(ジェムザール注射用 1g)

11. 薬価基準収載年月日

2001 年 9 月 7 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

- 効能・効果追加 : 膵癌 2001年4月4日
効能・効果追加 : 胆道癌 2006年6月15日
効能・効果追加 : 尿路上皮癌 2008年11月25日
効能・効果追加 : 手術不能又は再発乳癌 2010年2月5日
用法・用量追加 : 手術不能又は再発乳癌の場合の用法用量 2010年2月5日
効能・効果追加 : がん化学療法後に増悪した卵巣癌 2011年2月23日
効能・効果追加 : 再発又は難治性の悪性リンパ腫 2013年2月21日
用法・用量追加 : 非小細胞肺癌の場合の用法用量 2019年6月18日

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

非小細胞肺癌について、再審査申請を行った結果、2008年10月3日、薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

膵癌について、再審査申請を行った結果、2018年3月29日、カテゴリ1(医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。)との再審査結果を得た。

14. 再審査期間

- 非小細胞肺癌 : 1999年3月12日～2005年3月11日(終了)
膵癌 : 2001年4月4日～2011年4月3日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ジェムザール注射用 200mg	1091465010102	4224403D1030	640454013
ジェムザール注射用 1g	1091472010102	4224403D2037	640454012

17. 保険給付上の注意

ジェムザール注射用 200mg 及び 1g の保険適用上の取扱い

本剤は緊急時に十分な対応が可能な医療施設において、癌化学療法に十分な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使用した場合に限り算定するものであること。

付 記

製造販売承認年月日、薬価基準収載年月日について

本剤は 1999 年 3 月 12 日に「ジェムザール注」として承認番号「21100AMY00096」で輸入承認(当時)を取得し、1999 年 8 月 13 日に薬価基準収載された。その後、2000 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号厚生省医薬安全局長通知「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき販売名に含量表示を含めることとし、2001 年 8 月 31 日に「ジェムザール注射用 200mg」及び「ジェムザール注射用 1g」として、それぞれ承認番号「21300AMY00405」及び「21300AMY00404」で輸入承認(当時:現 製造販売承認)を取得し、2001 年 9 月 7 日に薬価収載された。

XI. 文献

1. 引用文献

- | | 文献請求番号 |
|--|------------|
| 1) 福岡 正博 他: 癌と化学療法, 23, 1825, 1996 | (ONC03574) |
| 2) 横山 晶 他: 癌と化学療法, 23, 1681, 1996 | (ONC03572) |
| 3) 福岡 正博 他: 癌と化学療法, 23, 1813, 1996 | (ONC03573) |
| 4) 田口 鐵男 他: 癌と化学療法, 23, 1011:1996 | (ONC03103) |
| 5) Hertel, L. W. et al.: Cancer Research, 50, 4417, 1990 | (ONC03154) |
| 6) Heinemann, V. et al.: Cancer Research, 48, 4024, 1988 | (ONC03538) |
| 7) Huang, P. et al.: Cancer Research, 51, 6110, 1991 | (ONC06051) |
| 8) Gandhi, V. et al.: Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII, Part A, 125, 1991 | (ONC01658) |
| 9) Huang, P. et al.: Seminars in Oncology, 22(4), Suppl II, 19, 1995 | (ONC04946) |
| 10) Heinemann, V. et al.: Molecular Pharmacology, 38, 567, 1990 | (ONC00232) |
| 11) Shewach, D. S. et al.: Molecular Pharmacology, 42, 518, 1992 | (ONC01684) |
| 12) Heinemann, V. et al.: Cancer Research, 52, 533, 1992 | (ONC01045) |
| 13) Bouffard D. Y. et al.: Anti-cancer Drugs, 2, 49, 1991 | (ONC03307) |
| 14) T, Veronique. W. et al.: Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII, Part A, 57, 1991 | (ONC01629) |
| 15) Ban, J. et al.: Biochemical and Biophysical Research Communications, 184(2), 551, 1992 | (ONC02735) |
| 16) Hanauske, A. et al.: Anti-cancer Drugs, 3, 143, 1992 | (ONC01688) |
| 17) Schultz, R. M. et al.: Oncology Research, 5, 223, 1993 | (ONC05794) |
| 18) Kristjansen P. et al.: Ann. Oncol., 4, 157, 1993 | (ONC04521) |
| 19) 藤田 昌英他.: 癌と化学療法, 21(4), 517, 1994 | (ONC01620) |
| 20) 藤田 史子他.: 癌と化学療法, 21(15), 2595, 1994 | (ONC04785) |
| 21) Esumi, Y. et al.: Xenobiotica, 24, 957, 1994 | (ONC03853) |
| 22) Okusaka, T. et al.: Br. J. Cancer, 103, 4, 469, 2010 | (ONC14157) |
| 23) Okada. S. et al.: Jpn. J. Clin. Oncol., 31, 1, 7, 2001 | (ONC08126) |
| 24) Rothenberg. M. L. et al.: Ann. Oncol., 7, 347, 1996 | (ONC03815) |
| 25) Burris, H. A. et al.: J. Clin. Oncol., 15, 6, 2403, 1997 | (ONC04638) |
| 26) Okusaka T. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol., 57, 5, 647, 2006 | (ONC12002) |
| 27) T J O' Rourke, et al.: Eur. J. Cancer, 30A, 417, 1994 | (ONC04136) |
| 28) Elizabeth A P et al.: Invest. New Drugs, 10, 165, 1992 | (ONC04139) |
| 29) J L Abbruzzese et al.: J. Clin. Oncol., 9, 3, 491, 1991 | (ONC03212) |
| 30) A. B. Sandler et al.: J. Clin. Oncol. 18, 1, 122, 2000 | (ONC07863) |
| 31) Kunikane, H. et al.: Int. J. Clin. Oncol., 6, 284, 2001 | (ONC08402) |
| 32) Matsui, K. et al.: Jpn. J. Clin. Oncol. 35, 4, 181, 2005 | (ONC11237) |
| 33) Ohe, Y. et al.: Ann. Oncol. 18, 317, 2007 | (ONC12623) |
| 34) Akaza H. et al.: Jpn. J. Clin. Oncol., 37, 3, 201, 2007 | (ONC12579) |
| 35) Maase, H. et al.: J. Clin. Oncol. 17, 17, 3068, 2000 | (ONC08624) |
| 36) Okusaka, T. et al.: J. Clin. Oncol. 36, 9, 557, 2006 | (ONC12343) |
| 37) Aogi K. et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 67, 5, 1007, 2011 | (ONC30002) |
| 38) Suzuki Y. et al.: Jpn. J. Clin. Oncol., 39, 11, 699, 2009 | (ONC13897) |

- 39) Allouache D. et al.: BMC Cancer, 5, 151, 1, 2005 (ONC13611)
- 40) Albain K. S. et al.: J. Clin. Oncol., 26, 24, 3950, 2008 (ONC13333)
- 41) Poole C. J. et al.: Int. J. Gynecol. Cancer, 16, 507, 2006 (ONC13051)
- 42) Khoo K. S. et al.: Eur. J. Cancer, 42, 12, 1797, 2006 (ONC13917)
- 43) Blackstein M. et al.: Oncology, 62, 2, 2002 (ONC08812)
- 44) Spielmann M. et al.: Oncology, 60, 303, 2001 (ONC09715)
- 45) Feher O. et al.: Ann. Oncol., 16, 6, 899, 2005 (ONC13916)
- 46) Poole CJ. et al.: Ann. Oncol., 7, Suppl 5, 72, 1996 (ONC07126)
- 47) Thatcher N. et al.: Lancet Oncol., 16, 7, 763, 2015 (ONC31173)
- 48) Watanabe S. et al.: Lung Cancer., 129, 55, 2019 (ONC31172)
- 49) Cardenal F. et al.: J. Clin. Oncol., 17, 1, 12, 1999 (ONC06660)
- 50) Scagliotti GV. et al.: J. Clin. Oncol., 26, 21, 3543, 2008 (ONC13302)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

日本における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能・効果】

非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫

【用法・用量】

- 膵癌、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の場合
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。
- 非小細胞肺癌の場合
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の場合
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。

効能・効果	国名	主な国の用法・用量の概略
非小細胞肺癌	米国、フランス、イギリス、ドイツ、イタリア、オランダ、スウェーデン、デンマーク、フィンランド、ベルギー、ハンガリー、ポルトガル、オーストリア、中国、韓国、メキシコ他	<p><米国> 28日サイクル：ゲムシタビン 1000mg/m²を1, 8, 15日目に30分かけて点滴静注し、シスプラチン 100mg/m²を1日目のゲムシタビン投与後に静注する。 21日サイクル：ゲムシタビン 1250mg/m²を1, 8日目に30分かけて点滴静注し、シスプラチン 100mg/m²を1日目のゲムシタビン投与後に静注する。</p> <p><イギリス> (単剤投与) ゲムシタビン 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。 (併用投与) 28日サイクル：ゲムシタビン 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。 21日サイクル：ゲムシタビン 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。 シスプラチンは、3週又は4週に1回 75-100mg/m²を投与する。</p>
膵癌	米国、フランス、イギリス、ドイツ、イタリア、オランダ、スウェーデン、デンマーク、フィンランド、ベルギー、ハンガリー、ポルトガル、オーストリア、中国、韓国、メキシコ他	<p><米国、フランス、イギリス、ドイツ> ゲムシタビン 1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を7週間連続投与し、8週目は休薬する。その後のコースは週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。</p>
胆道癌	チリ、メキシコ、タイ、ウクライナ他	<p>(単剤投与) ゲムシタビン 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。 (CDDP との併用) シスプラチン 70mg/m²を21日サイクルの1日目に点滴静注後、ゲムシタビン 1250mg/m²を1, 8日目に点滴静注する。</p>

尿路上皮癌	フランス、イギリス、ドイツ、イタリア、オランダ、スウェーデン、デンマーク、フィンランド、ベルギー、ハンガリー、ポルトガル、オーストリア、韓国、メキシコ他	<p><イギリス> ゲムシタピン 1000mg/m²を 28 日サイクルの 1, 8, 15 日目に 30 分かけて点滴静注し、シスプラチン 70mg/m²を 1 日目のゲムシタピン投与後又は 2 日目に静注する。</p> <p><フランス、ドイツ> ゲムシタピン 1000mg/m²を 28 日サイクルの 1, 8, 15 日目に 30 分かけて点滴静注し、シスプラチン 70mg/m²を 2 日目に静注する。</p>
乳癌	米国、フランス、イギリス、ドイツ、イタリア、オランダ、スウェーデン、デンマーク、フィンランド、ベルギー、ハンガリー、ポルトガル、オーストリア、韓国、メキシコ他	<p><米国、フランス、イギリス、ドイツ> パクリタキセル 175mg/m²を 21 日サイクルの 1 日目に 3 時間かけて点滴静注後、ゲムシタピン 1250mg/m²を 1, 8 日目に 30 分かけて点滴静注する。</p>
卵巣癌	米国、フランス、イギリス、ドイツ、オランダ、スウェーデン、デンマーク、フィンランド、ベルギー、ハンガリー、ポルトガル、メキシコ他	<p><米国、フランス、イギリス、ドイツ、デンマーク、ハンガリー> ゲムシタピン 1000mg/m²を 21 日サイクルの 1, 8 日目に 30 分かけて点滴静注し、カルボプラチン AUC4.0mg/mL/min を 1 日目のゲムシタピン投与後に静注する。</p>
子宮頸部癌	メキシコ、チリ、タイ、ロシア他	<p>(GDDP との併用) シスプラチン 70mg/m²を 21 日サイクルの 1 日目に点滴静注後、ゲムシタピン 1250mg/m²を 1, 8 日目に点滴静注する。</p> <p>(放射線との併用) シスプラチン 40mg/m²とゲムシタピン 125mg/m²を点滴静注し、週 1 回投与を 6 週間連続投与し、1~2 時間後に骨盤部照射 1.8Gy/日、5 日間/週を 6 週間連続し、計 50.4Gy 照射する。</p>

以上の各国における、全ての商品名、発売会社、剤形、含量は以下のとおりである。

商品名：GEMZAR、発売元：Eli Lilly、剤形：注射剤、含量：ゲムシタピンとして 200mg/バイアル、1g/バイアル

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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こと。妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[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) パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[「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。]

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D (2019年6月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

米国の添付文書における妊娠・授乳の記載は以下のとおりである。なお、FDA では、2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類(A/B/C/D/×の表記:旧カテゴリー)の表記を終了した。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019 年 5 月)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on animal data and its mechanism of action, GEMZAR can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [<i>see Clinical Pharmacology (12.1)</i>]. There are no available data on the use of GEMZAR in pregnant women. In animal reproduction studies, gemcitabine was teratogenic, embryotoxic, and fetotoxic in mice and rabbits (<i>see Data</i>).</p> <p>Advise pregnant women of the potential risk to a fetus [<i>see Use in Special Populations (8.3)</i>].</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriages in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20% respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Gemcitabine is embryotoxic in mice. Daily dosing of gemcitabine to pregnant mice increased the incidence of fetal malformation (cleft palate, incomplete ossification) at doses of 1.5 mg/kg/day [approximately 0.005 times the 1000 mg/m² clinical dose based on body surface area (BSA)]. Gemcitabine was embryotoxic and fetotoxic in rabbits. Daily dosing of gemcitabine to pregnant rabbits resulted in fetotoxicity (decreased fetal viability, reduced litter sizes, and developmental delays) and increased the incidence of fetal malformations (fused pulmonary artery, absence of gall bladder) at doses of 0.1 mg/kg/day (approximately 0.002 times the 1000 mg/m² clinical dose based on BSA).</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information regarding the presence of GEMZAR or its metabolites in human milk, or their effects on the breastfed infant or on milk production. Due to the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from GEMZAR, advise women not to breastfeed during treatment with GEMZAR and for at least one week following the last dose.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p><u>Pregnancy Testing</u></p> <p>Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating GEMZAR [<i>see Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p> <p><u>Contraception</u></p> <p>GEMZAR can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [<i>see Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p> <p><i>Females</i></p> <p>Because of the potential for genotoxicity, advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with GEMZAR and for 6 months after the final dose of GEMZAR.</p> <p><i>Males</i></p> <p>Because of the potential for genotoxicity, advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with</p>

	<p>GEMZAR and for 3 months after the final dose [<i>see Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p> <p><u>Infertility</u> <i>Males</i> Based on animal studies, GEMZAR may impair fertility in males of reproductive potential [<i>see Nonclinical Toxicology (13.1)</i>]. It is not known whether these effects on fertility are reversible.</p>
--	---

(2) 小児等への投与に関する情報

日本における使用上の注意「小児等への投与」に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SPC とは異なる。

【使用上の注意】「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。]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017年9月)	<p>Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of Gemzar have not been established in pediatric patients. The safety and pharmacokinetics of gemcitabine were evaluated in a trial in pediatric patients with refractory leukemia. The maximum tolerated dose was 10 mg/m²/min for 360 minutes weekly for three weeks followed by a one-week rest period. The safety and activity of Gemzar were evaluated in a trial of pediatric patients with relapsed acute lymphoblastic leukemia (22 patients) and acute myelogenous leukemia (10 patients) at a dose of 10 mg/m²/min administered over 360 minutes weekly for three weeks followed by a one-week rest period. Patients with M1 or M2 bone marrow on Day 28 who did not experience unacceptable toxicity were eligible to receive a maximum of one additional four-week course. Toxicities observed included bone marrow suppression, febrile neutropenia, elevation of serum transaminases, nausea, and rash/desquamation. No meaningful clinical activity was observed in this trial.</p>
英国の SPC (2014年6月)	<p><i>Paediatric population (< 18 years)</i></p> <p>Gemcitabine is not recommended for use in children under 18 years of age due to insufficient data on safety and efficacy.</p>

XIII. 備考

その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

日本イーライリリー 医療関係者向け製品情報提供ポータルサイト：www.lillymedical.jp

最新の添付文書、患者向医薬品ガイド、インタビューフォームの他、添付文書改訂のお知らせ、
製剤写真、患者用注意文書や製品 Q&Aなどを掲載

Lilly