2025 年 10 月改訂（第 20 版）

日本標準商品分類番号
87 4229

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤
注射用ゲムシタビン塩酸塩

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	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・販売開始年月日	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 販売開始年月日 : 1999 年 8 月 23 日
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 日本イーライリリー医薬情報問い合わせ窓口 TEL 0120-360-605 医療関係者向けホームページ：medical.lilly.com/jp

本 IF は 2025 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要
－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

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）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り，製薬企業の医薬情報担当者（以下，MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，IFと略す）が誕生した．1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け，IF記載様式，IF記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第3小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた．IF記載要領 2008 以降，IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった．最新版のＩＦは，医薬品医療機器総合機構（以下，ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，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・検討している．2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，「IF記載要領 2018」が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

2．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し，医師・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造販売又は販売に携わる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．IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，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の提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

3．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは，PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5．臨床成績」や「XII．参考資料」，「XIII．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り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いただきたい．IFは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には医薬品，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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない．販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，MR等

へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目　　次

Ⅰ. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMPの概要 3

Ⅱ. 名称に関する項目 4
1. 販売名 4
2. 一般名 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名（命名法）又は本質 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 5

Ⅲ. 有効成分に関する項目 6
1. 物理化学的性質 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法 7

Ⅳ. 製剤に関する項目 8
1. 剤　形 8
2. 製剤の組成 8
3. 添付溶解液の組成及び容量 9
4. 力価 9
5. 混入する可能性のある夾雑物 9
6. 製剤の各種条件下における安定性 9
7. 調製法及び溶解後の安定性 10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 11
9. 溶出性 15
10. 容器・包装 15
11. 別途提供される資材類 15
12. その他 15

Ⅴ. 治療に関する項目 16
1. 効能又は効果 16
2. 効能又は効果に関連する注意 16
3. 用法及び用量 17
4. 用法及び用量に関連する注意 18
5. 臨床成績 19

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 51
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 51
2. 薬理作用 51

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 61
1. 血中濃度の推移 61
2. 薬物速度論的パラメータ 64
3. 母集団（ポピュレーション）解析 64
4. 吸収 65
5. 分布 65
6. 代謝 67
7. 排泄 67
8. トランスポーターに関する情報 68
9. 透析等による除去率 68
10. 特定の背景を有する患者 68
11. その他 68

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 69
1. 警告内容とその理由 69
2. 禁忌内容とその理由 74
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 75
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 75
5. 重要な基本的注意とその理由 76
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 78
7. 相互作用 81
8. 副作用 83
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 114
10. 過量投与 114

11. 適用上の注意 114
12. その他の注意 114

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 115
1. 薬理試験 115
2. 毒性試験 118

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 121
1. 規制区分 121
2. 有効期間 121
3. 包装状態での貯法 121
4. 取扱い上の注意 121
5. 患者向け資材 121
6. 同一成分・同効薬 121
7. 国際誕生年月日 121
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 121
9. 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 121
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 122
11. 再審査期間 122
12. 投薬期間制限に関する情報 122
13. 各種コード 122
14. 保険給付上の注意 122

ⅩⅠ. 文献 123
1. 引用文献 123
2. その他の参考文献 124

ⅩⅡ. 参考資料 125
1. 主な外国での発売状況 125
2. 海外における臨床支援情報 126

ⅩⅢ. 備考 128
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 128
2. その他の関連資料 128

略語表

略語	略語内容
ALT	アラニントランスアミナーゼ
ara-C	シタラビン
ARDS	成人呼吸促迫症候群
ASA	能動的全身アナフィラキシー
CR	著効
dCTP	デオキシシチジン三リン酸
dCMPデアミナーゼ	デオキシシチジレートデアミナーゼ
dCyd	デオキシシチジン
dFdCMP	ゲムシタビン一リン酸
dFdCDP	ゲムシタビン二リン酸
dFdCTP	ゲムシタビン三リン酸
dFdU	デオキシジフルオロウリジン
DLF	投与量規制因子
DLT	投与量規制毒性
G-CSF	顆粒球コロニー形成刺激因子
GC療法	ジェムザールとシスプラチン併用療法
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
ILS	生存時間延長
KPS	患者の一般状態を表す指標
MST	生存期間中央値
MTD	最大耐量
MTT	臭化3-[4,5-ジメチルチアゾール-2 イル]-2,5-ジフェニルテトラゾリウム
M-VAC療法	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
NC	不変が4週間以上継続したもの
PCA	受動的皮膚アナフィラキシー
PD	進行
PIE	肺好酸球浸潤
PR	有効
QOL	生活の質
奏効率	腫瘍縮小効果の解析対象例に対する奏効例(CR及びPR例)の割合

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、膵癌に対して、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膵癌に対する臨床効果が確認されたため、2001 年 4 月に膵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及び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。(「Ⅵ. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)

(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。(「Ⅵ. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(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 分以上かけて行うと、副作用が増強した例が報告されている。」(「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照)

(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。(「Ⅴ. 5. (4)検証的試験」の項参照)

(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 ヵ月であり、既存品に比べ有意に優れていた。(「Ⅴ. 5. (4)検証的試験」の項参照)

(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 ヵ月であった。(「Ⅴ. 5. (3)用量反応探索試験」の項参照)

(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 ヵ月であった。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 ヵ月であった。(「Ⅴ. 5. (3)用量反応探索試験」、「Ⅴ. 5. (4)検証的試験」の項参照)

(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 ヵ月であった。(「Ⅴ. 5. (3)用量反応探索試験」、「Ⅴ. 5. (4)検証的試験」の項参照)

(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。(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」、「Ⅷ. 8. (2) その他の副作用」の項参照)

(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%)、重度の皮膚障害、肝機能障害、黄疸、白質脳症が認められている。(「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

膵癌に対して、1996 年に希少疾病用医薬品の指定を受け、2001 年 4 月に膵癌の治療薬として承認された。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及び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。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

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）

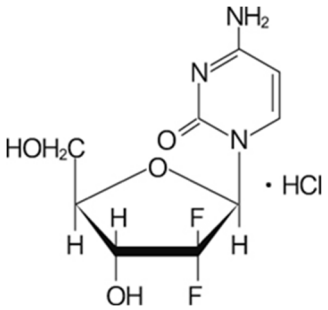
Gemcitabine Hydrochloride（JAN）、gemcitabin（INN）

(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： $C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$

分子量： 299.66

5. 化学名(命名法)又は本質

和　名: (+)-2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロシチジン一塩酸塩

2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロ-シチジン一塩酸塩(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)

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℃

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℃/90%RH で 14 日間）。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 237℃（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 ヵ月	変化なし
加速試験		40℃	75%RH	暗所	無色透明ガラス瓶（密栓）	1,3,6 ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度	65℃	―	暗所	無色透明ガラス瓶（密栓）	1,3,6 ヵ月	変化なし
	湿度	25℃	75%RH	暗所	無色透明ガラス瓶（開栓）	1,3,6 ヵ月	変化なし
		40℃	75%RH	暗所	無色透明ガラス瓶（開栓）	1.3.6 ヵ月	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	変化なし

測定項目：性状、純度試験、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法（KBr 錠剤法）、定性反応

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

用時溶解して用いる注射剤(凍結乾燥製剤)

(2) 製剤の外観及び性状

外観:無色透明ガラスバイアル

性状:白色の軽質の塊又は粉末

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

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

約 3(ゲムシタビン 40mg 相当量/mL(生理食塩液))

2) 溶解時の浸透圧比(生理食塩液に対する比):

約 2(ゲムシタビン 16mg 相当量/mL(生理食塩液))

約 3(ゲムシタビン 40mg 相当量/mL(生理食塩液))

3) 溶解時の比重 : 1.03g/mL (20℃及び 25℃、ゲムシタビン 40mg 相当量/mL(生理食塩液))

(5) その他

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ジェムザール注射用 200mg	ジェムザール注射用 1g
有効成分	1 バイアル中 ゲムシタビン塩酸塩 228mg (ゲムシタビンとして 200mg)	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)
添加剤	D-マンニトール 200mg 無水酢酸ナトリウム 12.5mg pH 調節剤 適量	D-マンニトール 1000mg 無水酢酸ナトリウム 62.5mg pH 調節剤 適量

(2) 電解質等の濃度

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

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 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。

6. 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 ともに 39 ヵ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	変化なし
						1g	変化なし

測定項目：性状、純度試験、含量等

(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 ともに 6 ヵ月間安定であった。

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	変化なし
						1g	変化なし

測定項目：性状、純度試験、含量等

(3) 60℃、暗所（無色透明ガラスバイアル）

注射用 200mg、注射用 1g ともに 6 ヵ月間安定であった。

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℃	－	暗所	無色透明ガラスバイアル	1,3,6 ヵ月	200mg	類縁物質の増加が認められた
						1g	類縁物質の増加が認められた

測定項目：性状、純度試験、含量等

(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	変化なし
						1g	変化なし

測定項目：性状、純度試験、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

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（ゲムシタビン濃度：40mg/mL）は、25℃・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（ゲムシタビン濃度：40mg/mL）	25℃	暗所	無色透明ガラスバイアル	1,2,3,7 日	3 日間保存後まで変化なし
	室温	白色蛍光灯(3,000lux)		1,2,3,7 日	同上

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

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：10mg/mL）150mL に表中各量の輸液を加え、25℃、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 及びゲムシタビンの残存率を調べた。

ゲムシタビンの残存率は、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）6.00（24 時間後）	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	3.24	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）6.25（24 時間後）	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	3.19	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）5.57（24 時間後）	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	4.06	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）5.42（24 時間後）	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	4.08	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）5.47（24 時間後）	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	4.35	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）5.09（24 時間後）	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	4.04	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）4.74（24 時間後）	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	3.96	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）4.70（24 時間後）	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	3.97	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）6.69（24 時間後）	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	4.17	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）4.38（24 時間後）	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	3.15	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）5.92（24 時間後）	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	4.06	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）4.63（24 時間後）	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	3.18	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）4.38（24 時間後）	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	3.16	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）4.25（24 時間後）	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	3.15	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）4.12（24 時間後）	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	3.05	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) 5.96 (24 時間後)	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	3.22	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) 4.46 (24 時間後)	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	3.03	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) 4.05 (24 時間後)	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	3.21	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) 3.30 (24 時間後)	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	3.08	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)と試験薬剤又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 1.8m^2 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又は混濁を認めた。

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
ブリプラチン注 (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
ブレオ注射用 （ブ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 （ビンブラスチン硫酸塩）	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
オンコビン注射用 （ビ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	−	−	−
注射用メソトレキセート*[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
水溶性プレドニン*[2] （プ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 （塩酸メトクロプラミド）	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
ノバミン筋注 （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
ゾビ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 （ビダラビン）	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ビ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。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

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。

(2) 包装

ジェムザール注射剤 200mg ： 200mg[1 バイアル]

ジェムザール注射剤 1g ： 1g[1 バイアル]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈胆道癌、尿路上皮癌〉

5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈手術不能又は再発乳癌〉

5.2 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈がん化学療法後に増悪した卵巣癌〉

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

（解説）

5.1 国内臨床試験又は国際共同試験において、胆道癌及び尿路上皮癌では術後補助療法としての本剤の使用経験はなく、有効性及び安全性は確立していない。

5.2 国内臨床試験において、手術不能又は再発乳癌では術前・術後薬物療法としての本剤の使用経験はなく、有効性及び安全性は確立していない。

5.3 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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<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>

通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000mg/m^2を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<非小細胞肺癌>

通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000mg/m^2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/m^2を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬を 1 コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。

<手術不能又は再発乳癌>

通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1250mg/m^2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。

(解説)

本剤の 200mg バイアルは 5mL 以上、1g バイアルは 25mL 以上の生理食塩液に溶解して用いること。(「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照)

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<u>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及び用量</u>

本剤 1250mg/m^2(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 ヵ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/m^2(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/m^2(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治験でも対照群として採用されている。

以上のことから、本用法及び用量は、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。

<u>手術不能又は再発乳癌に対する本剤の用法及び用量</u>

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及び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[1)]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/m^2、パクリタキセル 100mg/m^2）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 [2]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/m^2 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/m^{2}を day1 に併用投与する投与法が推奨用法及び用量となった。

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 [3]では、本剤 1250mg/m^2、パクリタキセル 175mg/m^2 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[4]で、本剤 1000mg/m^2 及びパクリタキセル 175mg/m^2 投与群、本剤 1250 mg/m^2 及びパクリタキセル 175mg/m^2 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/m^2 及びパクリタキセル 175mg/m^2 とした。

以上より、手術不能又は再発乳癌における用法及び用量は、本剤 1250mg/m^{2}を day1 及び 8 に 2 週連続投与、3 週目を休薬とすることと決定した。なお、患者の状態により適宜減量する。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する使用上の注意 〈尿路上皮癌〉 7.1 「17. 臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で投与方法を選択すること。[17.1.6 参照] 〈手術不能又は再発乳癌〉 7.2 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。[17.1.7、17.1.8 参照]

（解説）

7.1

7.2 再発又は転移性乳癌を対象とした国内第Ⅱ相試験、外国第Ⅲ相試験で用いた本剤とパクリタキセル 175mg/m^2 併用投与及び国際共同第 III 相試験で用いたペムブロリズマブ 200mg と本剤及びカルボプラチン AUC 2mg・min/mL 相当量 併用投与以外の用法及び用量での安全性及び有効性は確立していない。

5. 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
MB22[4)]	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
MB21[5)]	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
S024[6)]	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
JHQG[3)]	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
JHFV[2)]	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
S197[7)]	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[8)]	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
JHDG[9)]	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
JHBZ[10)]	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

◇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又は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

本用法及び用量は平成 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　ー: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
JFCC[11]	第Ⅲ相(海外)	扁平上皮非小細胞肺癌患者	◎	◎	ー	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
JFCM[12]	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
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)
JHBR[13]	第Ⅲ相(海外)	局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者	○	○	ー	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
JMDB[14]	第Ⅲ相(海外)	局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者	○	○	ー	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

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

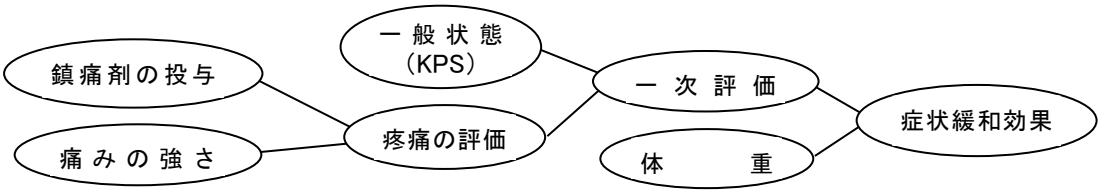
第Ⅰ相試験として、各種悪性腫瘍患者 29 例に対して 60mg/m^2 から段階的に 1000mg/m^2 まで増量し、週 1 回 3 週連続静注した。その結果、1 回 1000mg/m^2 が最大耐量(MTD)であり、主な副作用、いわゆる用量規制因子(DLF)は骨髄抑制で、特に白血球減少、好中球減少及び血小板減少であった [15)]。

膵癌患者を対象とした第Ⅰ相試験では膵癌患者を対象として、レベル 1 及びレベル 2 の 2 つの用法及び用量を用いた。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 [16)]。

＜*症状緩和効果(Clinical Benefit Response)＞

本剤の膵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 [17)]、②週 2 回投与を 3 週連続する試験 [18)]、③週 1 回投与を 3 週連続する試験 [19)]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。

注)本剤の用法及び用量は、1 回 1000mg/m^2 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[2)]。
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/m²）	パクリタキセル投与量（mg/m²）	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ニ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及び用量を推奨用量と決定した。

注）本剤の用法及び用量は、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。

(3) 用量反応探索試験

＜非小細胞肺癌：前期第Ⅱ相試験[20)]＞

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)本剤の用法及び用量は、1 回 1000mg/m^2 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。

＜胆道癌：国内第Ⅱ相試験[21)]＞

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

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同無対照試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>胆道癌患者（40 例）</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>(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</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>(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がある症例
等</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>・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）</td></tr>
<tr><td>結果</td><td><u>有効性</u>
＜腫瘍縮小効果＞
抗腫瘍効果
<table>
<tr><td>評価対象例数</td><td>CR</td><td>PR</td><td>NC</td><td>PD</td><td>NE</td><td>奏効例数</td><td>奏効率(%)</td><td>95%信頼区間</td></tr>
<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>
</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）</td></tr>
</table>

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

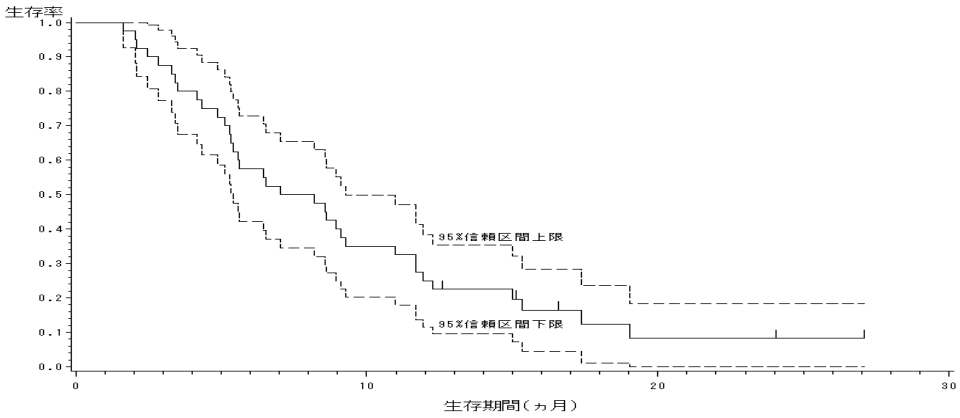
部位別抗腫瘍効果

部位	評価対象部位数	CR	PR	MR	NC	PD	NE	奏効部位（ヵ所）	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）	安全性 本治験で認められた有害事象のうち、比較的よ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。

＜尿路上皮癌：国内第Ⅱ相試験[22)]＞

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	(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 (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 (3) 測定可能病変を少なくとも 1 つ有する患者 (4) Performance Status（PS）が 0～2 の症例 (5) 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患者 (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 (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 (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 (5) 妊婦、授乳中及び妊娠の可能性がある症例 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	・有効性： 主要評価項目：抗腫瘍効果（奏効率） 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） ・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

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

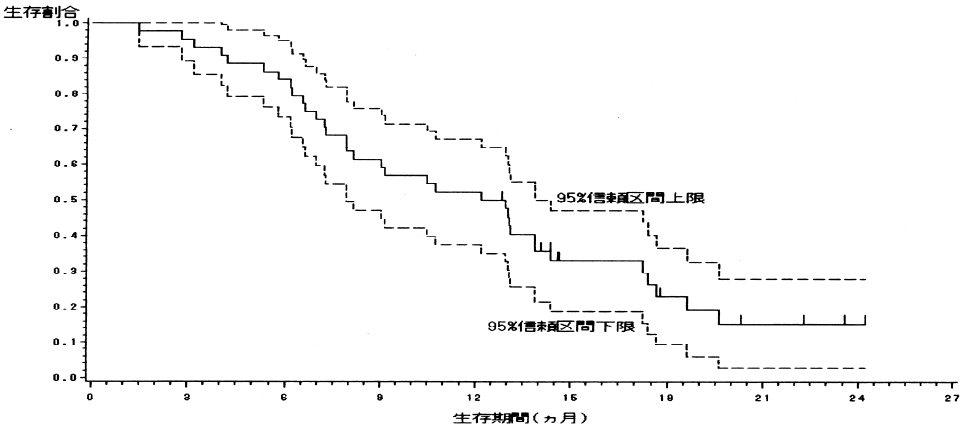
原発巣別抗腫瘍効果

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（MB22 試験）[4)]

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 1250 mg/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 (%)	Long SD (%)	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 ヵ月 （1.47～3.17）	4.70 ヵ月 （3.77～4.73）
最小値	1.2 ヵ月	1.2 ヵ月
最大値	5.8 ヵ月	7.3 ヵ月

＜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 ヵ月目の 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）本剤の用法及び用量は、1 回 1250mg/m^2 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。

② ゲムシタビン単独投与試験（MB21 試験）[5)]

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、ゲムシタビンを週 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、ゲムシタビン 1000mg/m^2（レベル 1）及び 1250 mg/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

有効性

＜腫瘍縮小効果＞

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。

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 (%)	Long SD (%)	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

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）	5 例	5 例
中央値 （95%信頼区間）	3.30 ヵ月 （1.23～14.43）	10.07 ヵ月 （5.43～13.80）
最小値	1.2 ヵ月	4.5 ヵ月
最大値	14.4 ヵ月	13.8 ヵ月

＜無増悪期間（TTP）＞

	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 ヵ月目の Progression Free Probability	33.3%	30.3%

安全性

＜副作用/臨床検査値異常の発現頻度＞

レベル 1

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。

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。

レベル 2

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。

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。

注）本剤の用法及び用量は、1 回 1250mg/m^2 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[23)]＞

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、ゲムシタビン 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

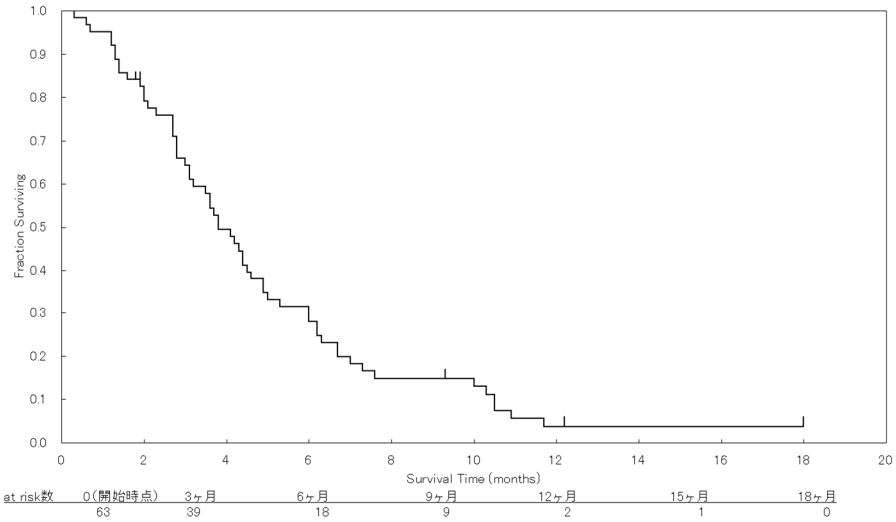
＜腫瘍縮小効果＞

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）

＜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 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。

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。

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）	－	－	－

+：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

安全性

＜臨床検査値異常変動＞

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。

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%）

＜自他覚所見＞

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。

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%）］

注）本剤の用法及び用量は、1 回 1000mg/m^2 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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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[24) 25)]＞

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がある症例 (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／㎡）	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	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。

② 比較試験

（外国データ）

＜膵癌：海外第Ⅲ相試験[26)]＞

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 StageⅡ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	10

＜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 ヵ月、5-FU 群では 4.4 ヵ月と、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）。

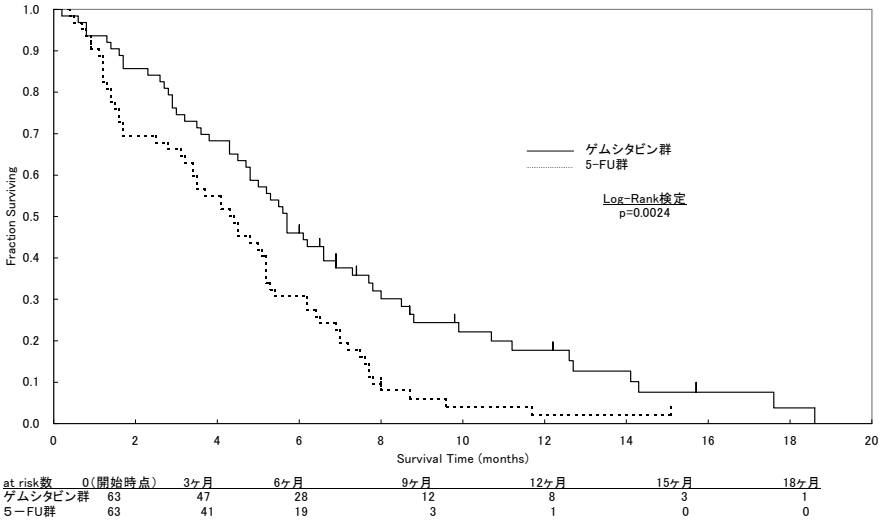


図. 生存曲線（Kaplan-Meier plot）

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 ヵ月	4.4 ヵ月	p=0.0024	p=0.0086
6 ヵ月生存率	46%	31%		
9 ヵ月生存率	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 ヵ月、5-FU 群では 0.9 ヵ月で、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 ヵ月であったのに対し、症状緩和効果の有効例では 3.7 ヵ月と 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 ヵ月（0.1+～13.3）	0.9 ヵ月（0.1～12.0＋）	p=0.002	p=0.0001	3.7 ヵ月	1.6 ヵ月
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[27]＞

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

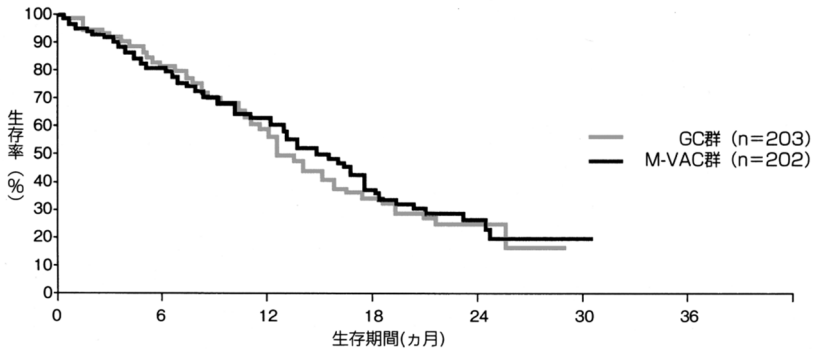
結果

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 ヵ月	14.8 ヵ月	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 ヵ月	7.6 ヵ月	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（ヵ月）	7.4	7.6
無増悪の割合（%）		
6 ヵ月以上	62.9%	59.7%
9 ヵ月以上	37.5%	43.4%
12 ヵ月以上	25.8%	30.9%

奏効期間

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

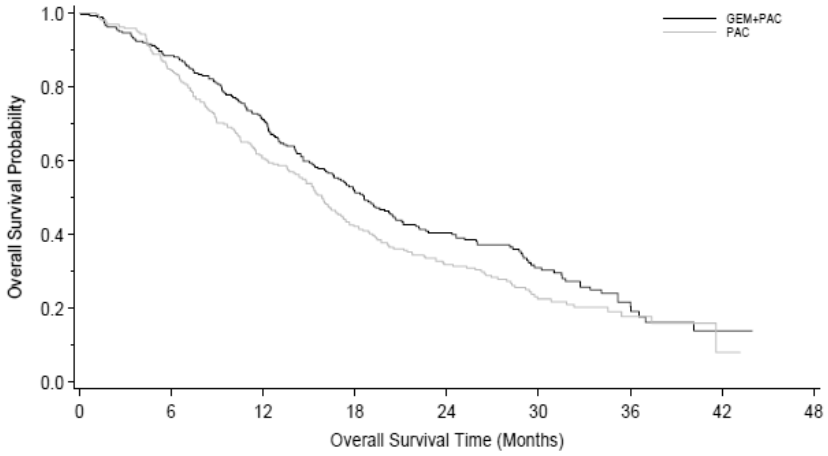
結果（続き）	<u>安全性</u> 以下のようにGC併用投与の忍容性はM-VAC療法に比べて良好であった。 ・GC群は、M-VAC群に比べて投与コース数の中央値が大きかった。 ・治験薬の毒性による死亡率は、M-VAC群（2.5%）に比べてGC群（1%）で低かった。 ・M-VAC 群における好中球減少性敗血症の発現頻度は有意に高かった（M-VAC 群 11.9%、GC 群 1%、p<0.001）。また、発熱性好中球減少症、グレード3又は4の感染症の発現頻度についてもM-VAC群で高く、M-VAC群の患者はGC群に比べてG-CSFの処置を多く必要とした。 ・M-VAC群におけるグレード3又は4の粘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。 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。 ・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。

＜手術不能又は再発乳癌：海外第Ⅲ相試験（JHQG 試験）[3)]＞

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。

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化、非盲検、実薬対照、群間比較試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>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、パクリタキセル単独療法群（T 群）263 例）</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>(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、かつ病変が治癒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</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>(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 ヵ月以内の心筋梗塞の患者
等</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td><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>パクリタキセル単独療法（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。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td><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、治験後の後治療
<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</td></tr>
<tr><td>結果</td><td><u>有効性</u>
＜生存期間＞
生存期間中央値は、GT 群 18.6 ヵ月（95%信頼区間：16.6～20.7 ヵ月）、T 群 15.8 ヵ月（95%信頼区間：14.4～17.4 ヵ月）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>
<tr><td></td><td>GT 群</td><td>T 群</td></tr>
<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 ヵ月</td><td>15.8 ヵ月</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>
</table></td></tr>
</table>

結果（続き）



略語： GEM+PAC＝ゲムシタビン・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 ヵ月	3.52 ヵ月
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 ヵ月	3.42 ヵ月
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＞

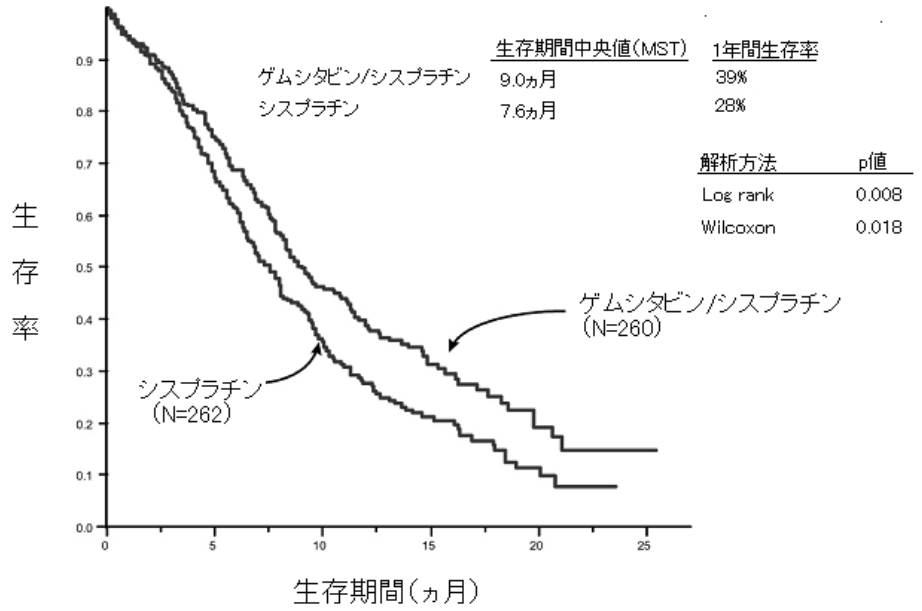
	GT 群	T 群
例数	110	69
奏効期間（中央値）	9.89 ヵ月	8.44 ヵ月
ハザード比 （95%信頼区間）	0.81 （0.59, 1.12）	
ログランク検定	P 値＝0.2047	

結果（続き）	安全性 ＜自他覚所見＞ 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。 ＜臨床検査値異常変動＞ 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。

（参考：外国データ）

＜非小細胞肺癌：海外第Ⅲ相試験[28)]＞

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 ヵ月、CDDP 群 7.6 ヵ月(p=0.008：logrank)であった。



2） 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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. 8.副作用」の項参照。

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として以下 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/m^2 を Day1 及び Day8 に、シスプラチン 80 mg/m^2 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 [29]。

・ 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及び用量を検討し（ステップ 1）、その後、推奨用法及び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及び用量は「21 日を 1 コースとして、本剤 1000 mg/m^2 を Day1 及び Day8 に 30 分かけて点滴静注し、ドセタキセル 50 mg/m^2 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 [30]。

・ 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/m^2 Day1 及び Day8）とシスプラチン（80 mg/m^2 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 [31]。

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

＜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1000 mg/m^2、シスプラチン 25 mg/m^{2}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 1,000 mg/m^{2}を Day 1、Day 8 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[32]。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・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（Step 1）では、ゲムシタビン 1000mg/m^2（4 週間を 1 コースとして、Day 1、Day 8 及び Day 15 投与）と 5-FU 400mg/m^{2}又は 500mg/m^2（4 週間を 1 コースとして、Day 1-5 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/m^2（Day 1、Day 8 及び Day 15 投与）と 5-FU 400mg/m^2（Day 1-5 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[33]。

(7) その他

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[/μL]* 中央値(範囲)	最低値[/μL]* 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。

国際共同第 III 相試験(KEYNOTE-355 試験)[34)]

転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の乳癌患者 847 例(日本人 87 例を含む)を対象に、ペムブロリズマブ 200mg 3 週間間隔投与+化学療法(本剤[3 週を 1 コースとし、本剤 1000mg/m^{2}を各コースの 1 日目、8 日目に投与]及びカルボプラチン、パクリタキセル又は nab-パクリタキセル)の併用療法[注 2)]の有効性及び安全性が、プラセボ+化学療法(本剤及びカルボプラチン、パクリタキセル又は nab-パクリタキセル)の併用療法[注 3)]を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、本剤及びカルボプラチン、パクリタキセル又は nab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択した。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまでペムブロリズマブの投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間(PFS)及び全生存期間(OS)とされ、ペムブロリズマブ+化学療法の併用療法はプラセボ+化学療法の併用療法と比較して、PD-L1 陽性(CPS [注 1)]≧10)の患者 323 例(日本人 28 例を含む)において PFS を有意に延長した(表及び図)。

PD-L1 陽性(CPS≧10)のペムブロリズマブ＋本剤及びカルボプラチンが併用投与された患者における安全性解析対象例 125 例中 122 例(97.6%)(日本人 14 例中 14 例を含む)に副作用が認められた。主な副作用(20%以上)は、貧血 75 例(60.0%)、悪心 64 例(51.2%)、好中球減少症 63 例(50.4%)、好中球数減少 44 例(35.2%)、疲労 42 例(33.6%)、血小板数減少 41 例(32.8%)、血小板減少症 40 例(32.0%)、白血球減少症 35 例(28.0%)、ALT 増加 35 例(28.0%)、嘔吐 30 例(24.0%)、白血球数減少 30 例(24.0%)及び AST 増加 27 例(21.6%)であった。

注 1):PD-L1 を発現した細胞数(腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球)を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値

表. 有効性成績（KEYNOTE-355 試験）

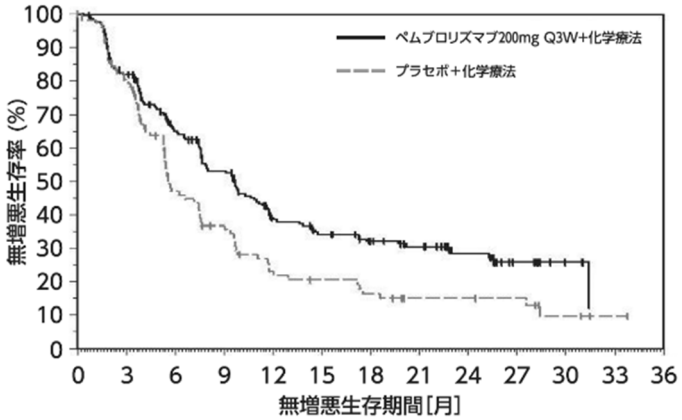
［PD-L1 陽性（CPS≧10）の患者］

		ペムブロリズマブ 200mg Q3W +化学療法[注 2)] （220 例）	プラセボ +化学療法[注 3)] （103 例）
PFS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	9.7 （7.6, 11.3）	5.6 （5.3, 7.5）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P 値§	0.65 （0.49, 0.86） 0.0012	―

†：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ+化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3 週間間隔投与

注 2） ペムブロリズマブ 200mg Q3W（各コースの 1 日目に投与）と以下の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用した［本剤 1000mg/m^2 及びカルボプラチン AUC 2 mg・min/mL 相当量（1 コース 21 日間、各コースの 1、8 日目に投与）、パクリタキセル 90mg/m^2（1 コース 28 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与）又は nab-パクリタキセル 100mg/m^2（1 コース 28 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与）］。

注 3） プラセボ Q3W（各コースの 1 日目に投与）と以下の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用した［本剤 1000mg/m^2 及びカルボプラチン AUC 2 mg・min/mL 相当量（1 コース 21 日間、各コースの 1、8 日目に投与）、パクリタキセル 90mg/m^2（1 コース 28 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与）又は nab-パクリタキセル 100mg/m^2（1 コース 28 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与）］。



at risk数													
ペムブロリズマブ200mg Q3W+化学療法	220	173	122	96	63	52	44	37	25	12	5	0	0
プラセボ+化学療法	103	80	41	30	18	15	12	8	8	7	3	1	0

図. PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-355 試験）

［PD-L1 陽性（CPS≧10）の患者］

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（一般名）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること

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[35)]。

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[35)]。

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[35)]。

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[36)]。

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[^{3}H]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[37)]。

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[37)]。

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[38)]。

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[37)]。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[39]。

4) リボヌクレオチドリダクターゼに対する影響（*in vitro*）

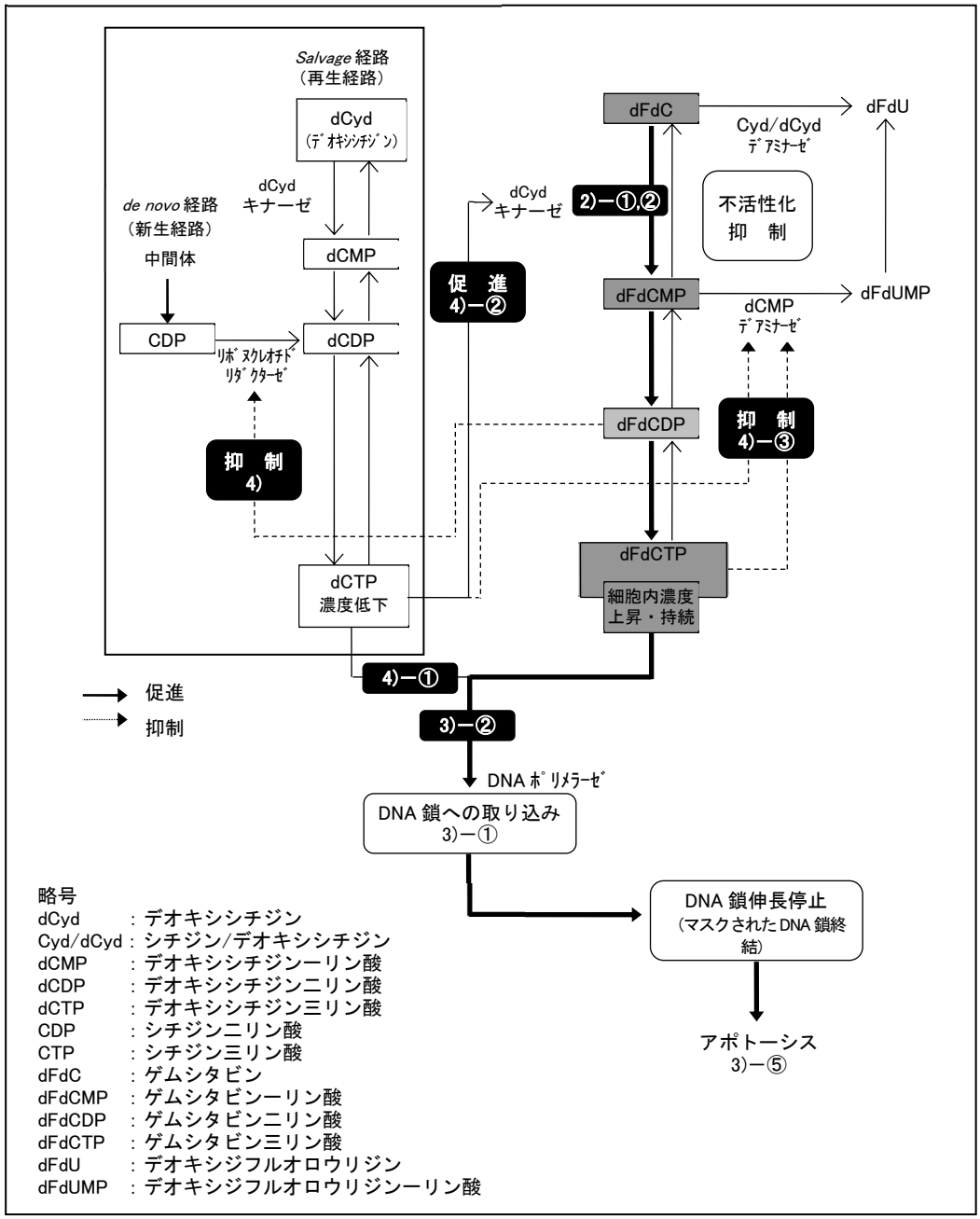
dFdCDP は、DNA 合成のためのデオキシヌクレオチド三リン酸の産生反応を触媒するリボヌクレオチドリダクターゼを抑制し、デオキシヌクレオチド全般の濃度、特に dCTP 濃度を減少させると考えられている[38) 40)]。これにより以下の「自己増強作用(self- potentiation)」が考えられる。

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[37]、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[41]、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[35]、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[42]。

ゲムシタビン塩酸塩の作用機序



略号
dCyd　：デオキシシチジン
Cyd/dCyd：シチジン/デオキシシチジン
dCMP　：デオキシシチジン一リン酸
dCDP　：デオキシシチジン二リン酸
dCTP　：デオキシシチジン三リン酸
CDP　：シチジン二リン酸
CTP　：シチジン三リン酸
dFdC　：ゲムシタビン
dFdCMP　：ゲムシタビン一リン酸
dFdCDP　：ゲムシタビン二リン酸
dFdCTP　：ゲムシタビン三リン酸
dFdU　：デオキシジフルオロウリジン
dFdUMP　：デオキシジフルオロウリジン一リン酸

(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[35) 43)] 並びにコロニー形成[43)]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[35) 43)]

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[43)]

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 IC_{50} 値を示した[44) 45)]。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[46)]。

各種固形腫瘍細胞に対する増殖抑制作用(48 時間処理)[44)]

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[44)]	6	UM-SCC-14C 頭頸部癌細胞[44)]	2
WiDr ヒト結腸癌細胞[44)]	10	UM-SCC-22B 頭頸部癌細胞[44)]	0.6
A2780 ヒト卵巣癌細胞[44)]	0.6	OVCRA-3 ヒト卵巣癌細胞[44)]	0.6

各種固形腫瘍細胞に対する増殖抑制作用[45)]

細胞タイプ	IC_{50}(nM)	処理時間
OVCR-5 ヒト卵巣癌細胞[44)]	25	6 日間
3924A ラット肝癌細胞[45)]	22	7 日間
PANC-1 ヒト膵癌細胞[45)]	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 [46]

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 [47]

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}（μg/mL）		
	MIA PaCa-2	PANC-1	CCRF-CEM
ドキソルビシン	0.929 ± 0.071	0.583 ± 0.046	0.027 ± 0.002
シスプラチン	4.050 ± 0.442	2.038 ± 0.087	0.361 ± 0.024
5-FU	19.133 ± 0.867	1.312 ± 0.137	2.656 ± 0.224
ゲムシタビン	0.019 ± 0.001	0.015 ± 0.001	0.007 ± 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±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 IC_{50} 値は、他の癌細胞における IC_{50} 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

薬剤名 / 細胞株	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。
IC_{50} 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 IC_{50} 値は、他の癌腫(非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌)における IC_{50} 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。
IC_{50} 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 4μg/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(4μg/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 [35)]

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[35)]

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[35)]

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, 150mg/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 [48) 49)]

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 [50)]

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 [50)]

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[47)]

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[47)]

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

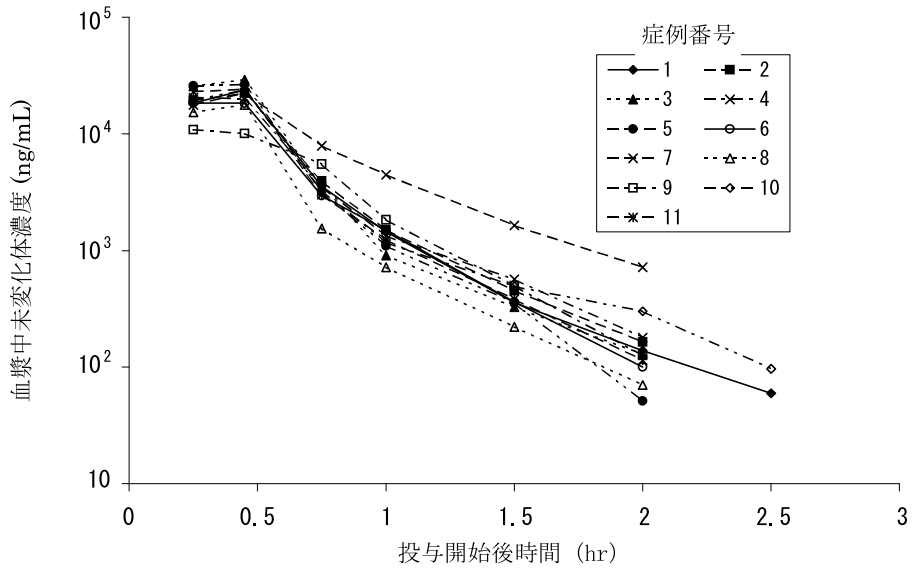
1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

膵癌患者 11 例に本剤 1 回 1000 mg/m^{2}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。



膵癌患者 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($t_{1/2\alpha}$)	3.1	±	2.0(min)
β相の消失半減期($t_{1/2\beta}$)	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($AUC_{0-\infty}$)	12100	±	2227(ng・hr/mL)

(3) 中毒域

該当資料なし

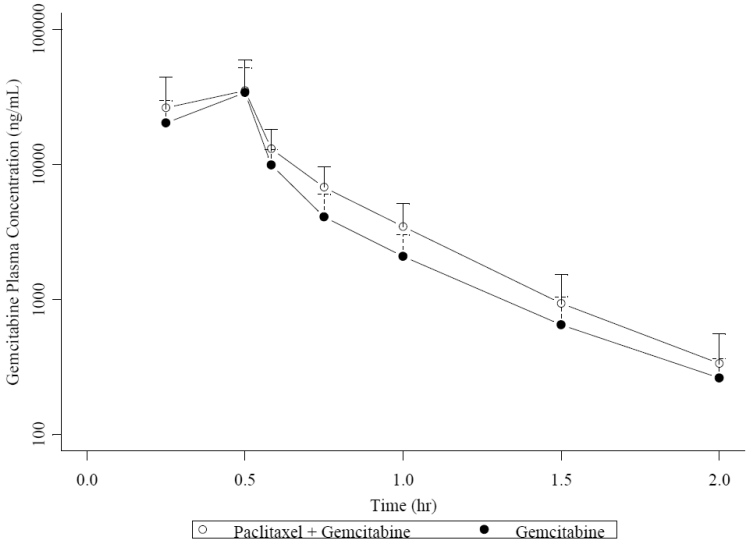
(4) 食事・併用薬の影響

＜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/m^2 に基準化、算術平均値＋標準偏差）

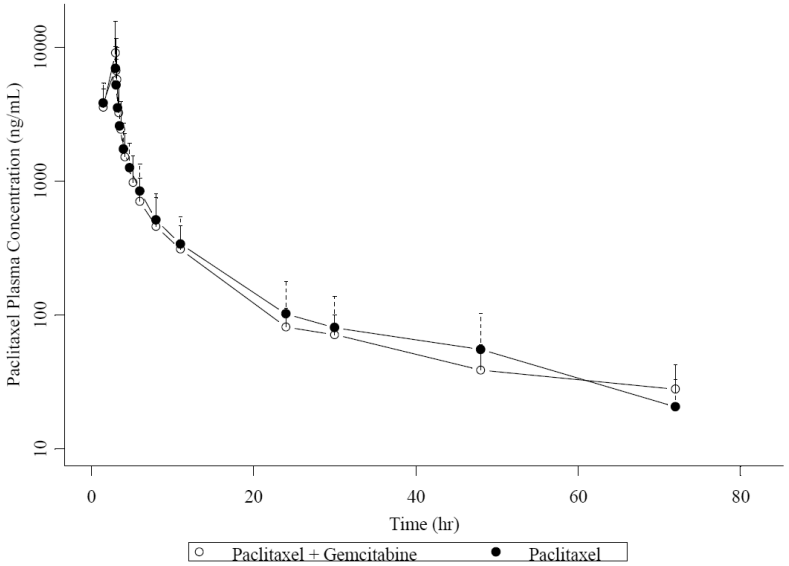
薬物動態パラメータ	GEM+PTX 併用投与 （A 群 1 日目：15 例）	GEM 単独投与 （A 群 8 日目：13 例）
C_{max}（ng/mL）*	33500±18700	30300±10200
$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）*	19100±9300	16900±4670
CL（L/h/m^2）	76.4±27.3	78.7±19.9
V_{ss}（L/m^2）	17.4±9.44	15.9±10.1
$t_{1/2}$（h）	0.276±0.0531	0.318±0.103

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/m^2 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。



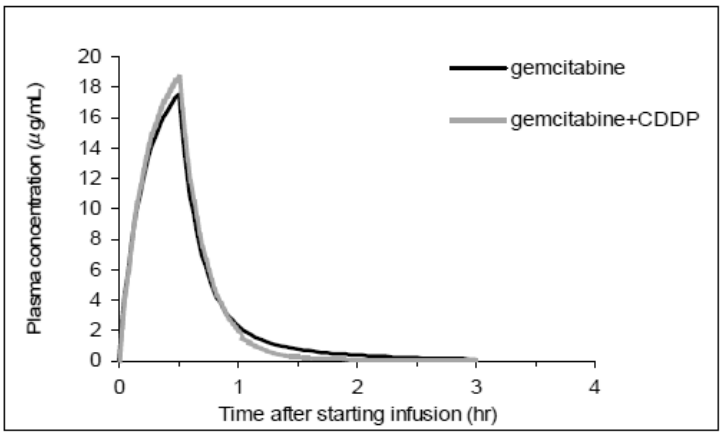
パクリタキセル単独投与時（13 例）又はゲムシタビン併用投与時（16 例）の血漿中パクリタキセル濃度推移
（パクリタキセル投与量を 175mg/m^2 に基準化、算術平均値＋標準偏差）

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
$AUC_{0-\infty}$（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/m^2 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/m^2 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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

膵癌患者 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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

85.6±17.8 L/hr/m^2

(5) 分布容積

8.80±7.49 L/m^2（中心コンパートメント）

6.95±2.26 L/m^2（末梢コンパートメント）

(6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

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。

(2) パラメータ変動要因

＜患者背景（性・年齢など）の影響＞

非小細胞肺癌患者 45 例に本剤 1 回 800～1250mg/m^2 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/m^2 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） （女性）	 97.5 L/hr 33.2 L/hr
消失半減期（$t_{1/2}$） （男性） （女性）	 19.7 min（15～27 min） 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/m^2 投与時の血漿中濃度時間下面積（$AUC_{0-\infty}$）は血漿クリアランス（CL）から、5347.6ng・hr/mL・m^2 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。

4. 吸収

該当しない

5. 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 ^{14}C－ゲムシタビン塩酸塩 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変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。

(6) 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[51)]。

6. 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(CYP 等)の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

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。

7. 排泄

進行性癌患者 5 例に ^{14}C－ゲムシタビン塩酸塩 1000mg/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。

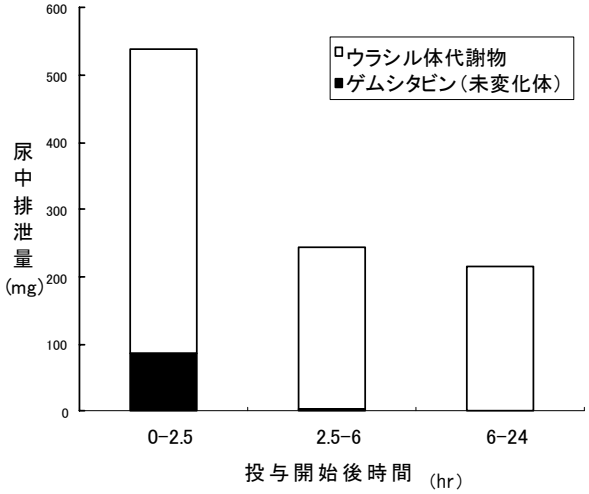
(参考)

国内膵癌患者 11 例において、本剤 1000mg/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ビ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。ゲムシタビ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ビ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。



尿中ゲムシタビン及びウラシル体代謝物の平均排泄量

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 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

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 週 1 回投与を 30 分間点滴静注により行うこと。外国の臨床試験において、週 2 回以上あるいは 1 回の点滴を 60 分以上かけて行うと、副作用が増強した例が報告されている。

1.3 「2.禁忌」、「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。

1.4 高度な骨髄抑制のある患者には投与しないこと。骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例が報告されている。[2.1、2.4、11.1.1 参照]

1.5 胸部単純 X 線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者には投与しないこと。間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。[2.2、11.1.2 参照]

1.6 放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。外国の臨床試験において、本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。[2.3、10.1 参照]

1.7 投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査(血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等)を、また、定期的に胸部 X 線検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。[8.2、9.2、9.3.1、11.1.9、11.1.10、11.1.12 参照]

(解説)

1.1 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。

1.2 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/m^2 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/m^2)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。

1.3 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。

1.4 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。

	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：ブロチゾラム、センノシド

1.5 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と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と判定されている。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/CS（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、コース間で休薬期間延長。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）

<table>
<tr><th>性
年齢</th><th>原疾患
［合併症］</th><th>投与開始後
生存日数
死　因</th><th>経過等</th></tr>
<tr><td>男
70代</td><td>非小細胞
肺癌
［高血圧］</td><td>104日
間質性肺炎</td><td>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週目休薬を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。
<table>
<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>
<tr><td>白血球数(/mm^3)</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(×10^4/mm^3)</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>Pao$_2$(Torr)</td><td>78.7</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td><td>50.9</td><td>－</td></tr>
<tr><td>Paco$_2$(Torr)</td><td>41.0</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td><td>34.9</td><td>－</td></tr>
<tr><td>Sao$_2$(%)</td><td>96.1</td><td>69</td><td>94
(O_2 4L＊)</td><td>－</td><td>89.5
(O_2 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>
</table>
＊酸素マスクによる吸入</td></tr>
<tr><td colspan="4">併用薬：ナプロキセン、塩酸ベニジピン</td></tr>
</table>

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)

<table>
<tr><th>性
年齢</th><th>原疾患
[合併症]</th><th>経過等</th></tr>
<tr><td>男
70 代</td><td>非小細胞肺癌</td><td>投与開始前に胸部 CT 上で軽度の肺線維化あり。本剤 600mg/m^2(週1回投与を2週連続し、3週目は休薬。これを1コースとして投与を繰り返す)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。
<table>
<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>
<tr><td>白血球数(/mm^3)</td><td>5780</td><td>4800</td><td>5490</td><td>9650</td><td>－</td></tr>
<tr><td>血小板数(×10^4/mm^3)</td><td>32.1</td><td>29.9</td><td>43.8</td><td>64.8</td><td>－</td></tr>
<tr><td>Pa$_{CO_2}$(Torr)</td><td>38.4</td><td>－</td><td>35.1</td><td>39.6</td><td>36.4</td></tr>
<tr><td>Pa$_{O_2}$(Torr)</td><td>73.6</td><td>－</td><td>51.5</td><td>68.9</td><td>82.1</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td colspan="3">併用薬:ドセタキセル水和物、レノグラスチム、スパルフロキサシン、パニペネム・ベタミプロン、塩酸ミノサイクリン</td></tr>
</table>

1.6 「Ⅷ. 7. (1)併用禁忌とその理由」の項参照

1.7 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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 高度な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。］［1.4、2.4、11.1.1 参照］

2.2 胸部単純 X 線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者［症状が増悪し、致命的となることがある。］［1.5、11.1.2 参照］

2.3 胸部への放射線療法を施行している患者［1.6、10.1 参照］

2.4 重症感染症を合併している患者［感染症が増悪し、致命的となることがある。］［1.4、2.1、11.1.1 参照］

2.5 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

（解説）

2.1 「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照

2.2 「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照

2.3 「Ⅷ. 7. (1)併用禁忌とその理由」の項参照

2.4 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ので、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/μL）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、塩酸セフォチ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。本剤の効能又は効果は「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」。

2.5　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。

2.6 「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 腫瘍の明らかな増大、新病変の出現等、病態の進行が認められた場合には投与を中止し、他の適切な治療法に切り替えること。

8.2 骨髄抑制、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査(血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等)を、また、定期的に胸部 X 線検査を行うこと。[1.7、8.2.1、8.2.2、8.3、9.1.1、9.1.2、9.2、9.3.1、11.1.1、11.1.2、11.1.9、11.1.10、11.1.12 参照]

8.2.1 骨髄抑制

本剤の投与にあたっては、白血球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与当日の白血球数が2000/μL 未満又は血小板数が 7 万/μL 未満であれば、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。また、前治療により、骨髄機能が低下している患者では、骨髄抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では投与量を適宜減量し、臨床検査値に十分注意すること。本剤を週 1 回 3 週連続投与した場合、白血球数及び好中球数の最低値は投与開始平均約 2～3 週間後にあらわれ、最低値発現日から約 1 週間で回復する。[8.2、8.3、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2.2 間質性肺炎等の肺毒性

本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸状態、咳及び発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に胸部 X 線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部 CT 検査、動脈血酸素分圧(PaO_2)、肺胞気動脈血酸素分圧較差($A-aDO_2$)、肺拡散能力(DLco)などの検査を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.2 参照]

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

8.4 本剤投与時に傾眠が認められることがあるので、このような症状が発現しないことが確認されるまで、自動車の運転等は行わないように注意すること。

〈卵巣癌、悪性リンパ腫〉

8.5 関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書:ゲムシタビン塩酸塩(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)

8.1 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ヵ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。

8.2.1 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/μL 未満又は血小板数7万/μL 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/m^2 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/m^2 としていた。

8.2.2 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。

8.3 「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

8.4 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。

8.5 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）」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(2025 年 6 月現在)を記す。
卵巣癌 ：
https://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0521-5f.pdf
悪性リンパ腫 ：
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/kaihatsuyousei/dl/list120423-rep-II77.pdf

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者(高度を除く)

[8.2、8.2.1、8.3、11.1.1 参照]

9.1.2 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴のある患者

間質性肺炎等の重篤な肺毒性を起こすことがある。[8.2、8.2.2、11.1.2 参照]

9.1.3 心筋梗塞の既往のある患者

心筋梗塞がみられることがある。[11.1.4 参照]

(解説)

9.1.1 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。

9.1.2 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。

9.1.3 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。(「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状　11.1.4」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。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

副作用があらわれやすくなることがある。[1.7、8.2 参照]

(解説)

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。

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害(肝転移、肝炎、肝硬変等)、アルコール依存症の既往又は合併のある患者

肝機能の悪化を引き起こすことがある。[1.7、8.2、11.1.12 参照]

(解説)

9.3.1 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)生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には生殖器に対する影響を考慮すること。動物実験(マウス、ウサギ)において、生殖毒性(先天性異常、胚胎発育、妊娠経過、周産期発育あるいは生後発育に対する影響等)が報告されている。

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

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

(解説)

9.4.1 「Ⅷ. 6. (5)妊婦」の項参照

9.4.2 本剤 0.5mg/kg/日(mg/m^2 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、避妊ガイダンスを勘案し、避妊期間及び男性における避妊方法の詳細を設定した。本剤投与中及び最終投与後 3 ヵ月間適切な避妊をすることが推奨される。

9.4.3 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、避妊ガイダンスを勘案し、避妊期間の詳細を設定した。本剤投与中及び最終投与後 6 ヵ月間適切な避妊をすることが推奨される。

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(マウス、ウサギ)で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。[2.6、9.4.3 参照]

(解説)

ゲムシタビンは、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/m^2 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/m^2 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。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦 授乳を避けさせること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

（解説）

^{14}C－ゲムシタビ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。

(7)小児等

9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

小児への使用経験がなく、安全性は確立していない。

(8)高齢者

9.8 高齢者 骨髄抑制等の副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。

（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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
胸部放射線照射 ［1.6、2.3 参照］	外国の臨床試験で本剤(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/m^2/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	用法及び用量[注)]	症例数	試験結果	
			有効性	安全性
非小細胞肺癌（ⅢA、ⅢB期）	ゲムシタビン： 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及び用量は週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

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
腹部放射線照射	腹部放射線療法(体外照射)と同時併用する場合、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及び用量に関する情報はない。

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

11. 副作用

次の副作用[注 3)]があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

白血球減少(72.6%、ただし、2000/μL 未満の減少は 17.5%)、好中球減少(69.2%、ただし、1000/μL 未満の減少は 32.1%)、血小板減少(41.4%、ただし、5 万/μL 未満の減少は 4.2%)、貧血[ヘモグロビン減少(66.5%、ただし、8.0g/dL 未満の減少は 13.1%)、赤血球減少(52.6%)]等があらわれることがある。なお、高度な白血球減少に起因したと考えられる敗血症による死亡例が報告されている。[1.4、2.1、2.4、8.2、8.2.1、8.3、9.1.1 参照]

11.1.2 間質性肺炎(1.0%)

間質性肺炎の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。[1.5、2.2、8.2、8.2.2、9.1.2 参照]

11.1.3 アナフィラキシー(0.2%)

呼吸困難、血圧低下、発疹等の症状があらわれることがある。

11.1.4 心筋梗塞(0.2%)

[9.1.3 参照]

11.1.5 うっ血性心不全(頻度不明)

11.1.6 肺水腫(頻度不明)

11.1.7 気管支痙攣(頻度不明)

11.1.8 成人呼吸促迫症候群(ARDS)(頻度不明)

11.1.9 腎不全(頻度不明)

[1.7、8.2、11.1.10 参照]

11.1.10 溶血性尿毒症症候群(0.2%)

血小板減少、ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、BUN 上昇、LDH 上昇を伴う急速なヘモグロビン減少等の微小血管症性溶血性貧血の兆候が認められた場合には、投与を中止すること。腎不全は投与中止によっても不可逆的であり、透析療法が必要となることもある。[1.7、8.2、11.1.9 参照]

11.1.11 重度の皮膚障害(頻度不明)

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、紅斑、水疱、落屑等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.12 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST、ALT、Al-P の上昇等の重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[1.7、8.2、9.3.1 参照]

11.1.13 白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)(頻度不明)

高血圧、痙攣、頭痛、視覚異常、意識障害等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）

11.1.1 「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照

11.1.2 「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照

11.1.3 「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

11.1.4 「Ⅷ. 6. (1)合併症・既往歴等のある患者」の項参照

11.1.5 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。

11.1.6 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。

11.1.7 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。

11.1.8 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。

11.1.9 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。

11.1.10 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 11〕。

〔表 11〕（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		虫垂炎の既往歴（約 28 年前）あり。
	本剤投与開始	本剤 1000mg/m^2 1コース目投与開始（3 投1休1コース）。
	投与開始 3 日後	赤血球数減少（332×10^4/μL）発現。
	投与開始 7 日後	ヘモグロビン減少（9.6g/dL）発現。
	投与開始 28 日後	本剤 1000mg/m^2 2コース目投与開始。
	投与開始 56 日後	本剤 1000mg/m^2 3コース目投与開始。尿潜血陽性（1+）を発現。
	投与開始 70 日後	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。
	最終投与 7 日後（発現日）	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）。
	発現 2 日後	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。
	発現 4 日後	血小板数減少（14.1 万/μL）は、無処置で回復。
	発現 22 日後	血中クレアチニン増加（1.55mg/dL）に悪化。
	発現 32 日後	尿潜血陽性（1+）は軽快。
	発現 60 日後	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。
	発現 179 日後	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、ブロチゾラム、ロキソプロフェンナトリウム、輸液用電解質液（開始液）		

11.1.11 国内及び外国において重度の皮膚障害[中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、紅斑、水疱、落屑等]の報告がある。〔表 12〕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度の皮膚障害のうちの 1 例を示す。

〔表 12〕(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 膵癌 1400mg	本剤投与6週間前 本剤投与開始 投与 5 日目(発現日) 投与 6 日目 投与 7 日目 投与 11 日目 投与 13 日目	膵臓癌と診断 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):ロキソプロフェンナトリウム、スルバクタムナトリウム・セフォペラゾナトリウム配合剤、テプレノン、ファモチジン、センノシド、塩酸ラモセトロン		

11.1.12 国内において重篤な肝機能障害の報告がある。〔表 13〕及び〔表 14〕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 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 肺大細胞癌 (StageⅣ) 1300mg		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)。
	本剤投与開始 約1ヵ月前	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。
	本剤投与開始26日前	精査にて、肺大細胞癌(large:$T_3N_2M_1$、stageⅣ)と診断される。
	本剤投与開始日	シスプラチン 135mg、ドセタキセル水和物 100mg投与。
	投与7日後	本剤 1300mg、酒石酸ビノレルビン30mg投与。
	投与8日後(発現日)	本剤 1300mg、酒石酸ビノレルビン30mg最終投与。
	発現1日後	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。
	発現3日後	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。
	発現5日後	肝庇護剤投与開始。 本剤投与開始約1ヵ月前から投与されていたクラリスロマイシン中止。
	発現8日後	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、肝腫瘤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。
	発現11日後	ステロイドパルス療法終了。
	発現13日後	ウルソデオキシコール酸内服困難となり中止。
	発現17日後	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

検査項目	初回投与前日	投与８日後 (発現日)	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):酒石酸ビノレルビン、クラリスロマイシン

〔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・70 歳代 非小細胞肺癌 1000mg (発現時)	本剤投与 178 日前	左下葉の扁平上皮癌($T_2N_0M_0$)に対し、ドセタキセル水和物単剤投与を3コース施行。
	本剤投与開始日	本剤 1200mg(二投一休1コース)投与開始。
	投与 31 日後	本剤 1000mg(二投一休3コース)投与開始。
	投与 87 日後	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。
	投与 90 日後(発現日)	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。
	発現 2 日後	AST(GOT):252、ALT(GPT):758。
	発現 21 日後	AST(GOT):20、ALT(GPT):21。肝機能障害回復。

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
Al-P (IU/L)	232	231	337	246	192	251
T-Bil (mg/dL)	0.4	−	0.5	0.6	−	−

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、ブロマゼパム、トリアゾラム、ガチフロキサシン水和物

11.1.13 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 15〕。

〔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・50 歳代 筋層浸潤性 膀胱癌 (Stage IV、 T3N2M1) 1680mg		筋層浸潤性膀胱癌(ステージ IV、$T_3N_2M_1$、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
	本剤投与開始	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。
	2 コース目	CT で骨盤骨転移、リンパ節転移を認め手術延期となる。
	投与 85 日後 (2 コース終了 3 週間後)	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。
	<u>投与 97 日後(発現日)</u>	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。 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。
	発現 1 日後	フルクトース/グリセロール及び塩化フェニトイン投与。
	発現 3 日後	脳脊髄液検査:問題なし。
	発現 5 日後	脳波:異常基礎律動あり。後頭葉領域に異常波あり。 血圧:全体を通してほぼ正常。 神経科医の診察後、可逆性後白質脳症症候群と診断。 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、脳浮腫及びてんかんの予防として、抗浮腫剤、抗てんかん剤、脳保護剤投与。
	発現 14 日後	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。 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。
	発現 27 日後	疾患進行により死亡。 剖検:なし 死因:膀胱癌
合併症: 肺転移、リンパ節転移、骨転移		
併用薬(下線被疑薬): <u>シスプラチン</u>、アミトリプチリン塩酸塩、ランソプラゾール、フェンタニル		

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

副作用分類	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
循環器		頻脈、血圧上昇	血圧低下、狭心痛、動悸、心室性期外収縮、発作性上室頻拍、心電図異常(ST上昇)	
呼吸器		呼吸困難、高炭酸ガス血症[注1)]、低酸素血、咳嗽	PIE(肺好酸球浸潤)症候群、喘鳴、喀痰、息切れ	
腎臓	総蛋白低下、電解質異常、アルブミン低下	BUN 上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇	乏尿	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	下痢、便秘、口内炎、胃部不快感	歯肉炎	
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇	ビリルビン上昇、A/G 比低下、γ-GTP 上昇、ウロビリン尿		
精神神経系		頭痛、めまい、不眠、知覚異常[注2)]	嗜眠、しびれ	
皮膚	発疹	脱毛[注2)]、そう痒感	蕁麻疹	
注射部位		注射部位反応(静脈炎、疼痛、紅斑)		
血管障害		末梢性血管炎[注2)]	末梢性壊疽	
その他	疲労感、発熱、血小板増加	体重減少、尿糖陽性、好酸球増多、関節痛[注2)]、悪寒、味覚異常[注2)]、鼻出血、倦怠感[注2)]、浮腫、CRP 上昇、体重増加、疼痛[注2)]、ほてり、胸部不快感	眼底出血、体温低下、耳鳴り、眼脂、無力症、顔面浮腫	インフルエンザ様症状(倦怠感、無力症、発熱、頭痛、悪寒、筋痛、発汗、鼻炎等)、放射線照射リコール反応

注 1)膵癌の臨床試験 11 例における発現頻度である。
注 2)国内における本剤とパクリタキセルとの併用投与の臨床試験においては 30%以上の頻度で認められている。
注 3)国内の本剤単独投与の臨床試験において認められた副作用の発現頻度を記載した。

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 [27]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ビ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[27]における主な副作用

	GC 療法(%)		M-VAC 療法(%)	
項目	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。

◆副作用頻度一覧表等

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)	
	ウロビリン尿	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)	
	ディフィシル毒素陽性*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
調査症例数	2110
副作用等の発現症例数	1581
副作用等の発現件数	4974
副作用等の発現症例率	74.93%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)
感染症及び寄生虫症	75 (3.55%)
細菌性肺炎	1 (0.05%)
ﾆｭｰﾓｼｽﾃｨｽｶﾘﾆ感染	1 (0.05%)
ﾆｭｰﾓｼｽﾃｨｽｶﾘﾆ肺炎	2 (0.09%)
白癬感染	1 (0.05%)
耳下腺炎	1 (0.05%)
胃腸感染	1 (0.05%)
感染性腸炎	1 (0.05%)
感染	12 (0.57%)
術後感染	3 (0.14%)
気道感染	1 (0.05%)
気管支炎	5 (0.24%)
急性気管支炎	3 (0.14%)
気管支肺炎	3 (0.14%)
肺炎	27 (1.28%)
肺感染	2 (0.09%)
敗血症	4 (0.19%)
敗血症性ショック	2 (0.09%)
鼻咽頭炎	1 (0.05%)
膀胱炎	1 (0.05%)
尿路感染	2 (0.09%)
感染性静脈炎	1 (0.05%)
単純ﾍﾙﾍﾟｽ	1 (0.05%)
帯状疱疹	1 (0.05%)
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)	3 (0.14%)
悪性新生物進行	3 (0.14%)
血液及びリンパ系障害	540 (25.59%)
貧血	404 (19.15%)
骨髄抑制	78 (3.70%)
汎血球減少症	3 (0.14%)
播種性血管内凝固	3 (0.14%)
血小板障害	1 (0.05%)
血小板減少症	44 (2.09%)
赤血球減少症	2 (0.09%)
好酸球増加症	1 (0.05%)
好中球増加症	1 (0.05%)
白血球減少症	64 (3.03%)
発熱性好中球減少症	9 (0.43%)
顆粒球減少症	1 (0.05%)
好中球減少症	45 (2.13%)
免疫系障害	2 (0.09%)
ｱﾅﾌｨﾗｷｼｰ様反応	2 (0.09%)
代謝及び栄養障害	119 (5.64%)
食欲不振	101 (4.79%)
食欲減退	15 (0.71%)
電解質失調	2 (0.09%)
高カリウム血症	1 (0.05%)
低カリウム血症	1 (0.05%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)
代謝及び栄養障害	119 (5.64%)
高ナトリウム血症	1 (0.05%)
脱水	4 (0.19%)
低血糖症	1 (0.05%)
低アルブミン血症	1 (0.05%)
精神障害	10 (0.47%)
神経症	1 (0.05%)
抑うつ症状	1 (0.05%)
不眠症	8 (0.38%)
神経系障害	21 (1.00%)
頭痛	3 (0.14%)
失調	1 (0.05%)
意識レベルの低下	2 (0.09%)
浮動性めまい	4 (0.19%)
味覚異常	3 (0.14%)
感覚減退	8 (0.38%)
末梢性ﾆｭｰﾛﾊﾟｼｰ	2 (0.09%)
眼障害	2 (0.09%)
流涙増加	1 (0.05%)
視力低下	1 (0.05%)
耳及び迷路障害	2 (0.09%)
乗物酔い	1 (0.05%)
耳痛	1 (0.05%)
心臓障害	11 (0.52%)
徐脈	1 (0.05%)
頻脈	1 (0.05%)
心房細動	2 (0.09%)
上室性頻脈	2 (0.09%)
動悸	3 (0.14%)
急性心筋梗塞	1 (0.05%)
不安定狭心症	1 (0.05%)
心筋梗塞	1 (0.05%)
心不全	1 (0.05%)
血管障害	33 (1.56%)
ショック	2 (0.09%)
起立性低血圧	1 (0.05%)
潮紅	1 (0.05%)
ほてり	1 (0.05%)
血管障害	9 (0.43%)
血管炎	14 (0.66%)
静脈炎	5 (0.24%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	69 (3.27%)
喘息	1 (0.05%)
嚥下性肺臓炎	1 (0.05%)
肺臓炎	3 (0.14%)
肺気腫	1 (0.05%)
間質性肺疾患	36 (1.71%)
肺浸潤	2 (0.09%)
肺線維症	1 (0.05%)
急性肺水腫	1 (0.05%)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.05%)
胸水	1 (0.05%)
気胸	2 (0.09%)
呼吸困難	3 (0.14%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	69 (3.27%)
労作性呼吸困難	1 (0.05%)
低酸素症	2 (0.09%)
咳嗽	3 (0.14%)
喀血	3 (0.14%)
湿性咳嗽	1 (0.05%)
しゃっくり	6 (0.28%)
咽喉頭疼痛	1 (0.05%)
咽頭不快感	1 (0.05%)
上気道の炎症	3 (0.14%)
喘鳴	1 (0.05%)
鼻出血	1 (0.05%)
胃腸障害	224 (10.62%)
胃腸出血	2 (0.09%)
メレナ	3 (0.14%)
大腸炎	1 (0.05%)
胃炎	3 (0.14%)
腸炎	1 (0.05%)
下痢	22 (1.04%)
便秘	36 (1.71%)
腸運動低下	1 (0.05%)
イレウス	3 (0.14%)
消化不良	9 (0.43%)
腹痛	2 (0.09%)
上部腹痛	1 (0.05%)
胃不快感	2 (0.09%)
悪心	115 (5.45%)
レッチング	18 (0.85%)
嘔吐	57 (2.70%)
胃潰瘍	1 (0.05%)
出血性胃潰瘍	3 (0.14%)
口唇炎	1 (0.05%)
口内炎	13 (0.62%)
腹膜炎	1 (0.05%)
舌炎	1 (0.05%)
舌潰瘍	1 (0.05%)
舌痛	1 (0.05%)
歯肉炎	1 (0.05%)
肝胆道系障害	169 (8.01%)
肝機能異常	113 (5.36%)
肝細胞障害	6 (0.28%)
肝毒性	1 (0.05%)
肝障害	49 (2.32%)
皮膚及び皮下組織障害	118 (5.59%)
顔面浮腫	2 (0.09%)
蕁麻疹	8 (0.38%)
皮膚炎	2 (0.09%)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.05%)
湿疹	4 (0.19%)
薬剤性皮膚炎	10 (0.47%)
中毒性皮疹	1 (0.05%)
紅斑	9 (0.43%)
紅斑性皮疹	2 (0.09%)
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 (%)
皮膚及び皮下組織障害	118 (5.59%)
そう痒性皮疹	6 (0.28%)
全身性そう痒症	1 (0.05%)
発疹	63 (2.99%)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.05%)
脱毛症	9 (0.43%)
白血球破砕性血管炎	1 (0.05%)
筋骨格系及び結合組織障害	21 (1.00%)
結晶性関節症	1 (0.05%)
関節痛	6 (0.28%)
筋痛	7 (0.33%)
筋痙攣	1 (0.05%)
筋緊張	1 (0.05%)
背部痛	1 (0.05%)
顔面痛	1 (0.05%)
四肢痛	5 (0.24%)
腎及び尿路障害	23 (1.09%)
腎障害	4 (0.19%)
腎機能不全	4 (0.19%)
腎機能障害	14 (0.66%)
血尿	1 (0.05%)
生殖系及び乳房障害	1 (0.05%)
乳房痛	1 (0.05%)
全身障害及び投与局所様態	165 (7.82%)
注射部位紅斑	5 (0.24%)
注射部位硬結	1 (0.05%)
注射部位疼痛	14 (0.66%)
注射部位静脈炎	9 (0.43%)
注射部位発疹	1 (0.05%)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例率 (%)
全身障害及び投与局所様態	165 (7.82%)
注射部位小水疱	1 (0.05%)
注射部位腫脹	1 (0.05%)
熱感	1 (0.05%)
発熱	106 (5.02%)
無力症	1 (0.05%)
疲労	5 (0.24%)
倦怠感	34 (1.61%)
胸部不快感	2 (0.09%)
異常感	1 (0.05%)
浮腫	3 (0.14%)
末梢性浮腫	2 (0.09%)
臨床検査	1206 (57.16%)
血圧低下	1 (0.05%)
血中乳酸脱水素酵素減少	4 (0.19%)
血中乳酸脱水素酵素増加	81 (3.84%)
血中ｱﾙｶﾘﾎｽﾌｧﾀｰｾﾞ増加	36 (1.71%)
白血球百分率数異常	1 (0.05%)
INR増加	1 (0.05%)
血小板数減少	519 (24.60%)
血小板数増加	66 (3.13%)
ﾍﾏﾄｸﾘｯﾄ減少	222 (10.52%)
ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ減少	265 (12.56%)
ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ増加	1 (0.05%)
赤血球数減少	240 (11.37%)
好塩基球数減少	1 (0.05%)
好塩基球数増加	15 (0.71%)
好酸球数減少	18 (0.85%)
好酸球数増加	42 (1.99%)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例率 (%)
臨床検査	1206 (57.16%)
顆粒球数減少	5 (0.24%)
リンパ球数減少	1 (0.05%)
好中球数減少	403 (19.10%)
好中球数増加	15 (0.71%)
白血球数減少	816 (38.67%)
白血球数増加	15 (0.71%)
好塩基球百分率増加	2 (0.09%)
好酸球百分率増加	1 (0.05%)
好中球百分率増加	2 (0.09%)
ALT 増加	128 (6.07%)
AST 増加	106 (5.02%)
血中ビリルビン増加	1 (0.05%)
肝機能検査値異常	3 (0.14%)
肝酵素上昇	7 (0.33%)
C－反応性蛋白増加	12 (0.57%)
酸素飽和度低下	1 (0.05%)
血中ｱﾙﾌﾞﾐﾝ減少	1 (0.05%)
血中ｸﾚｱﾁﾆﾝ増加	23 (1.09%)
血中尿素増加	41 (1.94%)
尿蛋白	1 (0.05%)
血中カルシウム減少	1 (0.05%)
血中カリウム増加	1 (0.05%)
体重減少	1 (0.05%)
傷害、中毒及び処置合併症	5 (0.24%)
放射線性肺臓炎	5 (0.24%)
外科及び内科処置	8 (0.38%)
脱毛術	8 (0.38%)

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、ビノ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 ( )内は副作用発現症例率(%)		≧grade*2 の発現症例数 ( )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	(91.4%)	41*3	(27.2%)*3
	好中球数減少	151	142	(94.0%)	95*3	(62.9%)*3
	血小板数減少	151	137	(90.7%)	53*3	(35.1%)*3
	赤血球数減少	151	136	(90.1%)	36*3	(23.8%)*3
	白血球数減少	151	137	(90.7%)	50*3	(33.1%)*3
	血小板数増加	151	45	(29.8%)	0*3	(0.0%)*3
	ｱﾗﾆﾝ･ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	151	82	(54.3%)	21	(13.9%)
	ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	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

膵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。

膵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)	
	疲労感	11	2		2		4 (36.4)	2(18.2)
	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)	1(9.1)
	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			3 (27.3)	
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。

膵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)	3(27.3)
	好中球減少	11		4	2	2	8 (72.7)	4(36.4)
	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)	
	ALT(GPT)上昇	11	4	1	1		6 (54.5)	1(9.1)
	AST(GOT)上昇	11	4	1	1		6 (54.5)	1(9.1)
	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				1 (9.1)	
	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
調査症例数	855
副作用等の発現症例数	444
副作用等の発現件数	984
副作用等の発現症例率	51.93%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)
感染症及び寄生虫症	13 (1.52%)
大腸菌性菌血症	1 (0.12%)
腹部膿瘍	1 (0.12%)
感染	1 (0.12%)
肺炎	3 (0.35%)
胸膜感染	1 (0.12%)
感染性胸水	1 (0.12%)
精巣炎	1 (0.12%)
敗血症	2 (0.23%)
鼻咽頭炎	1 (0.12%)
肝膿瘍	1 (0.12%)
胆道感染	1 (0.12%)
血液及びリンパ系障害	88 (10.29%)
貧血	38 (4.44%)
汎血球減少症	6 (0.70%)
骨髄機能不全	36 (4.21%)
血小板減少症	8 (0.94%)
白血球減少症	4 (0.47%)
発熱性好中球減少症	1 (0.12%)
好中球減少症	3 (0.35%)
播種性血管内凝固	1 (0.12%)
代謝及び栄養障害	42 (4.91%)
食欲減退	40 (4.68%)
脱水	2 (0.23%)
精神障害	4 (0.47%)
うつ病	1 (0.12%)
錯覚	1 (0.12%)
不眠症	2 (0.23%)
神経系障害	9 (1.05%)
脳梗塞	1 (0.12%)
頭痛	2 (0.23%)
浮動性めまい	1 (0.12%)
味覚異常	5 (0.58%)
末梢性ﾆｭｰﾛﾊﾟﾁｰ	1 (0.12%)
耳及び迷路障害	2 (0.23%)
難聴	1 (0.12%)
耳鳴	1 (0.12%)
心臓障害	4 (0.47%)
狭心症	1 (0.12%)
心筋梗塞	1 (0.12%)
急性心不全	1 (0.12%)
心膜炎	1 (0.12%)
血管障害	3 (0.35%)
血栓症	1 (0.12%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)
血管障害	3 (0.35%)
四肢静脈血栓症	1 (0.12%)
血管炎	1 (0.12%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	14 (1.64%)
喘息	1 (0.12%)
誤嚥性肺炎	1 (0.12%)
間質性肺疾患	6 (0.70%)
胸膜炎	1 (0.12%)
呼吸困難	2 (0.23%)
咳嗽	1 (0.12%)
しゃっくり	1 (0.12%)
発声障害	1 (0.12%)
胃腸障害	97 (11.35%)
胃腸出血	2 (0.23%)
メレナ	1 (0.12%)
出血性胃炎	1 (0.12%)
食道炎	1 (0.12%)
下痢	14 (1.64%)
便秘	10 (1.17%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.12%)
過敏性腸症候群	1 (0.12%)
腹部膨満	1 (0.12%)
腹痛	1 (0.12%)
下腹部痛	1 (0.12%)
上腹部痛	2 (0.23%)
悪心	63 (7.23%)
レッチング	1 (0.12%)
嘔吐	28 (3.27%)
吐き戻し	1 (0.12%)
びらん性胃炎	2 (0.23%)
痔核	1 (0.12%)
口腔内不快感	1 (0.12%)
口内炎	3 (0.35%)
舌障害	1 (0.12%)
歯肉出血	1 (0.12%)
肝胆道系障害	34 (3.98%)
胆管炎	2 (0.23%)
急性胆嚢炎	1 (0.12%)
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.12%)
肝機能異常	20 (2.34%)
肝障害	11 (1.29%)
皮膚及び皮下組織障害	52 (6.08%)
蕁麻疹	7 (0.82%)
湿疹	2 (0.23%)
薬疹	2 (0.23%)
紅斑	1 (0.12%)
そう痒症	4 (0.47%)
そう痒性皮疹	9 (1.05%)
全身性そう痒症	1 (0.12%)

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	52 (6.08%)
発疹	27 (3.16%)
脱毛症	6 (0.70%)
筋骨格系及び結合組織障害	2 (0.23%)
筋肉痛	1 (0.12%)
背部痛	1 (0.12%)
腎及び尿路障害	7 (0.82%)
急性腎不全	2 (0.23%)
腎機能障害	3 (0.35%)
血尿	1 (0.12%)
排尿困難	1 (0.12%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	66 (7.72%)
発熱	40 (4.68%)
無力症	1 (0.12%)
疲労	4 (0.47%)
倦怠感	21 (2.46%)
全身健康状態低下	1 (0.12%)
浮腫	2 (0.23%)
末梢性浮腫	1 (0.12%)
胸痛	1 (0.12%)
悪寒	1 (0.12%)
死亡	1 (0.12%)
臨床検査	278 (32.51%)
血圧低下	1 (0.12%)
血中ｱﾙｶﾘﾎｽﾌｧﾀｰｾﾞ増加	6 (0.70%)
血小板数減少	119 (13.92%)
血小板数増加	2 (0.23%)
ヘマトクリット減少	11 (1.29%)
ヘモグロビン減少	39 (4.56%)
赤血球数減少	16 (1.87%)
好酸球数増加	1 (0.12%)
好中球数減少	52 (6.08%)
白血球数減少	187 (21.87%)
白血球数増加	1 (0.12%)
ｱﾗﾆﾝｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	7 (0.82%)
ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	5 (0.58%)
血中ビリルビン増加	1 (0.12%)
γ-ｸﾞﾙﾀﾐﾙﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	8 (0.94%)
肝機能検査異常	4 (0.47%)
ﾄﾗﾝｽｱﾐﾅｰｾﾞ上昇	1 (0.12%)
肝酵素上昇	2 (0.23%)
C－反応性蛋白増加	7 (0.82%)
血中クレアチニン増加	1 (0.12%)
血中尿素減少	1 (0.12%)
血中尿素増加	2 (0.23%)
腎機能検査異常	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%)

MedDRA ver15.0J

膵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。

膵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)
	ﾍﾙﾍﾟｽｳｲﾙｽ感染	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ｾﾞ増加	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-ｸﾞﾙﾀﾐﾙﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	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)
	ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	34	7	6	2		15 (44.1)	2 (5.9)
	血中ｱﾙｶﾘﾎｽﾌｧﾀｰｾﾞ増加	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	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	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ｾﾞ減少	34		1			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)	
	ﾛｲｼﾝｱﾐﾉﾍﾟﾌﾟﾁﾀﾞｰｾﾞ上昇	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）	
	嗄声	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*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	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)	
	黄疸眼	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)	
	末梢性ﾆｭｰﾛﾊﾟｼｰ	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)	
	喀血	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	44	1				1 (2.3)	
	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)	0 (0)
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*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	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)
	高比重リポ蛋白増加	56	1	0	0	0	1 (1.8)	0 (0)
	低比重リポ蛋白増加	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)
	皮膚嚢腫	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	紅色汗疹	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)
	頚部痛	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 1	2	3	4	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(%)
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。

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）			
		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	
器官別分類	副作用項目	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）			
		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	
器官別分類	副作用項目	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
	胃炎	0	0.0	0	0.0	1	7.1	0	0.0
全身障害及び投与局所様態	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
	口渇	0	0.0	0	0.0	1	7.1	0	0.0
肝胆道系障害	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
	嗄声	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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の 200mg バイアルは 5mL 以上、1g バイアルは 25mL 以上の生理食塩液に溶解して用いること。

14.1.2 溶解後は速やかに投与すること。溶液を冷蔵庫に保存すると結晶が析出することがあるので、保存する場合でも室温（15～30℃）で保存し、24 時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。

14.1.3 皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

（解説）

14.1.1

14.1.2 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。

14.1.3 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。

12. その他の注意

（1） 臨床使用に基づく情報

設定されていない

（2） 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

変異原性試験のうち、マウスリンフォーマ細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。[9.4.2、9.4.3 参照]

（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。

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」の項参照

(2) 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。

ゲムシタビ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 (10)	i. v.	20, 60, 200 mg／kg	各用量で発声の増加
		マウス (6)		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 (ﾍｷｿﾊﾞﾙﾋﾞ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) ﾍﾟﾝﾁﾚﾝﾃﾄﾗｿﾞｰﾙ誘発痙攣	マウス (8－10)	i. v.	3, 10, 30, 100, 300 mg／kg	影響なし
	(2) 電撃痙攣				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)	*in vitro*	10^{-9}～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)	*in vitro*	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)	*in vitro*	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)	*in vitro*	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)	*in vitro*	10^{-8}～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)	*in vitro*	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)	*in vitro*	10^{-8}～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)	*in vitro*	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)	*in vitro*	10^{-8}～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)	*in vitro*	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)	*in vitro*	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)	*in vitro*	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)	*in vitro*	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)	*in vitro*	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)	*in vitro*	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)	*in vitro*	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)	*in vitro*	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)	*in vitro*	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)	*in vitro*	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)	*in vitro*	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)	*in vitro*	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)	*in vitro*	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)	*in vitro*	12.5 μM (3.3 μg／mL)	影響なし
		サル (1)			影響なし
	2. 血清凝結作用	イヌ (1)	*in vitro*	0.5, 1.2, 4.2, 8.3 μM (0.1, 0.3, 1.1, 2.2 μg／mL)	影響なし
		サル (1)			影響なし

(3) 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、削痩、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 ヵ月	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 ヵ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 ヵ月	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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 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2週間から妊娠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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性

① ゲムシタビン塩酸塩を単独で、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 ゲムシタビン塩酸塩を単独で、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	処理濃度又は投与量	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, 2000μg/ﾌﾟﾚｰﾄ	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, 5000μg/ﾌﾟﾚｰﾄ	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, 0.03μg/mL	陰性
		（代謝活性化法） 0.04, 0.07, 0.1μg/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, 1000μg/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, 0.06μg/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: ゲムシタビン塩酸塩 劇薬

2. 有効期間

3 年(安定性試験結果に基づく)

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:あり、くすりのしおり:なし

(日本イーライリリー 医療関係者向けウェブサイト:medical.lilly.com/jp へ掲載)

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

1995 年 1 月 12 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ジェムザール注射用 200mg	2001年8月31日	21300AMY00405	2001年9月7日	1999年8月23日
ジェムザール注射用 1g	2001年8月31日	21300AMY00404	2001年9月7日	1999年8月23日

9. 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

効能又は効果追加 :膵癌 2001 年 4 月 4 日

効能又は効果追加 :胆道癌 2006 年 6 月 15 日

効能又は効果追加 :尿路上皮癌 2008 年 11 月 25 日

効能又は効果追加 :手術不能又は再発乳癌 2010 年 2 月 5 日

用法及び用量追加 :手術不能又は再発乳癌の場合の用法及び用量 2010 年 2 月 5 日

効能又は効果追加 :がん化学療法後に増悪した卵巣癌 2011 年 2 月 23 日
効能又は効果追加 :再発又は難治性の悪性リンパ腫 2013 年 2 月 21 日
用法及び用量追加 :非小細胞肺癌の場合の用法及び用量 2019 年 6 月 18 日

10. 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、カテゴリー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。

11. 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)

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	HOT(13桁)番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算処理システム用コード	個別医薬品コード(YJ コード)
ジェムザール注射用 200mg	1091465010102	4224403D1030	640454013	4224403D1030
ジェムザール注射用 1g	1091472010102	4224403D2037	640454012	4224403D2037

14. 保険給付上の注意

該当しない

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)	Poole CJ. et al.: Ann. Oncol., 7, Suppl 5, 72, 1996	(ONC07126)
2)	Poole C. J. et al.: Int. J. Gynecol. Cancer,16, 507, 2006	(ONC13051)
3)	Albain K. S. et al.: J. Clin. Oncol., 26, 24, 3950, 2008	(ONC13333)
4)	Aogi K. et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 67, 5, 1007, 2011	(ONC30002)
5)	Suzuki Y. et al.: Jpn. J. Clin. Oncol., 39, 11, 699, 2009	(ONC13897)
6)	Allouache D. et al.: BMC Cancer, 5, 151, 1, 2005	(ONC13611)
7)	Khoo K. S. et al.: Eur. J. Cancer, 42, 12, 1797, 2006	(ONC13917)
8)	Blackstein M. et al.: Oncology, 62, 2, 2002	(ONC08812)
9)	Spielmann M. et al.: Oncology, 60, 303, 2001	(ONC09715)
10)	Feher O. et al.: Ann. Oncol., 16, 6, 899, 2005	(ONC13916)
11)	Thatcher N. et al.: Lancet Oncol., 16, 7, 763, 2015	(ONC31173)
12)	Watanabe S. et al.: Lung Cancer., 129, 55, 2019	(ONC31172)
13)	Cardenal F. et al.: J. Clin. Oncol., 17, 1, 12, 1999	(ONC06660)
14)	Scagliotti GV. et al.: J. Clin. Oncol., 26, 21, 3543, 2008	(ONC13302)
15)	田口 鐵男 他:癌と化学療法, 23, 1011:1996	(ONC03103)
16)	Okada. S. et al.:Jpn. J. Clin. Oncol., 31, 1, 7, 2001	(ONC08126)
17)	T J O' Rourke, et al.:Eur. J. Cancer, 30A, 417, 1994	(ONC04136)
18)	Elizabeth A P et al.:Invest. New Drugs, 10, 165, 1992	(ONC04139)
19)	J L Abbruzzese et al.:J. Clin. Oncol., 9, 3, 491, 1991	(ONC03212)
20)	福岡 正博 他:癌と化学療法, 23, 1813, 1996	(ONC03573)
21)	Okusaka T. et al.:Cancer Chemother. Pharmacol., 57, 5, 647, 2006	(ONC12002)
22)	Akaza H.et al.: Jpn. J. Clin. Oncol., 37, 3, 201, 2007	(ONC12579)
23)	Rothenberg. M. L. et al.:Ann. Oncol., 7, 347, 1996	(ONC03815)
24)	福岡 正博 他:癌と化学療法, 23, 1825, 1996	(ONC03574)
25)	横山 晶 他:癌と化学療法, 23, 1681, 1996	(ONC03572)
26)	Burris, H. A. et al.:J. Clin. Oncol., 15, 6, 2403, 1997	(ONC04638)
27)	Maase, H. et al.: J. Clin. Oncol. 17, 17, 3068, 2000	(ONC08624)
28)	A. B. Sandler et al.:J. Clin. Oncol. 18, 1, 122, 2000	(ONC07863)
29)	Kunikane, H. et al.: Int. J. Clin. Oncol., 6, 284, 2001	(ONC08402)
30)	Matsui, K. et al.: Jpn. J. Clin. Oncol. 35, 4, 181, 2005	(ONC11237)
31)	Ohe, Y. et al.: Ann. Oncol. 18, 317, 2007	(ONC12623)
32)	Okusaka, T. et al.: Br. J. Cancer, 103, 4, 469, 2010	(ONC14157)
33)	Okusaka, T. et al.: J. Clin. Oncol. 36, 9, 557, 2006	(ONC12343)
34)	Cortes, J. et al.: Lancet, 396, 1817, 2020	(ONC31184)
35)	Hertel, L. W. et al.:Cancer Research, 50, 4417, 1990	(ONC03154)
36)	Heinemann, V. et al.:Cancer Research, 48, 4024, 1988	(ONC03538)
37)	Huang, P. et al.:Cancer Research, 51, 6110, 1991	(ONC06051)
38)	Gandhi, V. et al.:Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII, Part A, 125, 1991	(ONC01658)

39) Huang, P. et al.:Seminars in Oncology, 22(4), Suppl II, 19, 1995 (ONC04946)
40) Heinemann, V. et al.:Molecular Pharmacology, 38, 567, 1990 (ONC00232)
41) Shewach, D. S. et al.:Molecular Pharmacology, 42, 518, 1992 (ONC01684)
42) Heinemann, V. et al.:Cancer Research, 52, 533, 1992 (ONC01045)
43) Bouffard D. Y. et al.:Anti-cancer Drugs, 2, 49, 1991 (ONC03307)
44) T, Veronique. W. et al.:Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII, Part A, 57, 1991 (ONC01629)
45) Ban, J. et al.:Biochemical and Biophysical Research Communications, 184(2), 551, 1992 (ONC02735)
46) Hanauske, A. et al.:Anti-cancer Drugs, 3, 143, 1992 (ONC01688)
47) Schultz, R. M. et al.:Oncology Research, 5, 223, 1993 (ONC05794)
48) Kristjansen P. et al.:Ann. Oncol., 4, 157, 1993 (ONC04521)
49) 藤田 昌英他.:癌と化学療法, 21(4), 517, 1994 (ONC01620)
50) 藤田 史子他.:癌と化学療法, 21(15), 2595, 1994 (ONC04785)
51) Esumi, Y. et al.:Xenobiotica, 24, 957, 1994 (ONC03853)

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

日本における効能又は効果、用法及び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

【用法及び用量】

<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>

通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000mg/m^2を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<非小細胞肺癌>

通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000mg/m^2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/m^2を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬を 1 コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。

<手術不能又は再発乳癌>

通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1250mg/m^2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。

主な外国における承認状況（2025 年 10 月時点）

国名	欧州（フランス）
販売名	GEMZAR
会社名	Eli Lilly and Company
承認年月	1995年5月（初回承認）
剤形	注射剤
含量	ゲムシタビンとして200mg/バイアル、1000mg/バイアル
効能又は効果	尿路上皮癌 シスプラチンとの併用投与 　局所進行性又は転移性の尿路上皮癌 膵癌 　局所進行性又は転移性の膵癌患者 非小細胞肺癌 シスプラチンとの併用投与 　局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌患者 単剤投与 　高齢又はパフォーマンスステータス2の非小細胞肺癌患者 卵巣癌 カルボプラチンとの併用投与 　プラチナ製剤ベースの化学療法施行後、6ヵ月以降に再発が認められた局所進行性又は転移性の上皮性卵巣癌患者 乳癌 パクリタキセルとの併用投与 　術前又は術後化学療法施行後に再発した切除不能な局所再発性又は転移性の乳癌患者
用法及び用量	尿路上皮癌 　ゲムシタビン1000mg/m^{2}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/m^{2}を1日目のゲムシタビン投与後又は2日目に静注する。 膵癌 　ゲムシタビン1000mg/m^{2}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。 非小細胞肺癌 　（単剤投与） 　ゲムシタビン1000mg/m^{2}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） 　ゲムシタビン1250mg/m^{2}を21日サイクルの1，8日目に30分かけて点滴静注し、シスプラチン75-100mg/m^{2}を3週に1回投与する。 卵巣癌 　ゲムシタビン1000mg/m^{2}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日目のゲムシタビン投与後に静注する。 乳癌 　パクリタキセル175mg/m^{2}を21日サイクルの1日目に3時間かけて点滴静注後、ゲムシタビン1250mg/m^{2}を1，8日目に30分かけて点滴静注する。

※米国では販売終了

2. 海外における臨床支援情報

＜妊婦に関する海外情報＞

本邦の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には生殖器に対する影響を考慮すること。動物実験（マウス、ウサギ）において、生殖毒性（先天性異常、胚胎発育、妊娠経過、周産期発育あるいは生後発育に対する影響等）が報告されている。

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

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（マウス、ウサギ）で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。[2.6、9.4.3 参照]

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

また、オーストラリア分類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。

	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.

＜小児等への投与に関する情報＞

本邦の小児等への投与に関する記載は以下のとおりであり、欧州の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
欧州の SPC （2023 年 11 月）	*Paediatric population (< 18 years)* Gemcitabine is not recommended for use in children under 18 years of age due to insufficient data on safety and efficacy.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

（1） 粉砕

該当しない

（2） 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. 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　医療関係者向けウェブサイト：medical.lilly.com/jp

最新の添付文書、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