

留意し、投与当日の白血球数が2000/ μ L未満又は血小板数が7万/ μ L未満であれば、骨髓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、骨髓機能が低下している患者では、骨髓抑制が強あらわれることがあるので、これらの患者では投与量を適宜減量し、臨床検査値に十分注意すること。本剤を週1回3週連続投与した場合、白血球数及び好中球数の最低値は投与開始平均約2~3週間後にあらわれ、最低値発現日から約1週間で回復する。

2) 間質性肺炎等の肺毒性

本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸状態、咳及び発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧(Pao₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aD_{O₂})、肺拡散能力(DLco)などの検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休業等の適切な処置を行うこと。間質性肺炎等の肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。

(3) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。

(4) 過敏症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

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

3. 相互作用

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序
胸部放射線照射	外国の臨床試験で本剤(1000mg/m ² /日を週1回放射線照射前に投与)と胸部への根治的放射線療法(2Gy/日を週5回)を6週連続して併用した場合に、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。放射線照射を併用した場合の本剤の至適用量は確立されていないので、放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序
腹部放射線照射	腹部放射線療法(体外照射)と同時に併用する場合、重篤となる局所の合併症が発現することがある。なお、術中放射線照射と併用した際の本剤の安全性は確認されていない。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。
他の抗悪性腫瘍剤 アルキル化剤 代謝拮抗剤 抗生物質 アルカロイド等	骨髓抑制が増強されることがある。	両剤とも骨髓抑制を有している。

4. 副作用

国内で実施された本剤単独投与の臨床試験において発現した副作用及び外国の臨床試験において認められた有害事象(本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した項目)を国内と外国に分けて記載した。

<国内臨床試験成績(承認時)>

本剤単独投与の臨床試験における全投与例は394例であり、そのうち安全性評価対象は369例であった。これらにおいて、本剤との因果関係が完全に否定できない死亡例が、全投与

例394例中8例(2.0%)に認められた。8例の死因の内訳は、腫瘍死3例、間質性肺炎2例、感染性肺炎1例及び敗血症2例であった。

安全性評価対象369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、主なものは骨髓抑制[特に、白血球減少(68.0%)、好中球減少(61.8%)、赤血球減少(58.8%)、ヘモグロビン減少(66.4%)及び血小板減少(32.2%)]、食欲不振(45.5%)、悪心・嘔吐(40.1%)、ALT(GPT)上昇(33.5%)、発熱(32.2%)、疲労感(31.2%)、AST(GOT)上昇(30.1%)であった。^{1)~4), 6), 9)}

<外国臨床試験成績>

外国の臨床試験(6995例)において、本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した有害事象のうち、国内における臨床試験において認められなかった項目として、重大なものは、肺水腫(0.7%)、うっ血性心不全(0.6%)、腎不全(1.2%)、気管支痙攣(0.5%)であった。その他の項目として、無力症(18.7%)、浮腫[末梢浮腫(16.0%)、顔面浮腫(1.0%)、全身浮腫(0.3%)]、インフルエンザ様症状(7.3%)、傾眠(2.6%)、筋肉痛(7.2%)、鼻炎(1.1%)、発汗(3.1%)、不整脈(0.9%)が認められた。

(1) 重大な副作用

発現頻度については、国内の臨床試験において認められたものを記載した。

- 1) 骨髓抑制: 白血球減少(68.0%)、ただし、2000/ μ L未満の減少は13.0%)、好中球減少(61.8%)、ただし、1000/ μ L未満の減少は24.5%)、血小板減少(32.2%)、ただし、5万/ μ L未満の減少は4.6%)、貧血[ヘモグロビン減少(66.4%)、ただし、8.0g/dL未満の減少は15.4%)、赤血球減少(58.8%)]等があらわれることがあるので、血液学的検査を頻回に行い、異常が認められた場合には、減量、休業等適切な処置を行うこと。なお、高度な白血球減少に起因したと考えられる敗血症による死亡例が報告されている。
- 2) 間質性肺炎(1.4%): 間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。
- 3) アナフィラキシー様症状(0.3%): 呼吸困難等のアナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 心筋梗塞(0.3%): 心筋梗塞がみられることがある。
- 5) うっ血性心不全: うっ血性心不全があらわれることがある。
- 6) 肺水腫: 肺水腫があらわれることがある。
- 7) 気管支痙攣: 気管支痙攣があらわれることがある。
- 8) 成人呼吸促進症候群(ARDS): 成人呼吸促進症候群(ARDS)があらわれることがある。
- 9) 腎不全: 腎不全があらわれることがある。
- 10) 溶血性尿毒症症候群(0.3%): 溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、血小板減少、ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、LDH上昇を伴う急速なヘモグロビン減少等の微小血管症性溶血性貧血の兆候が認められた場合には、投与を中止すること。腎不全は投与中止によっても不可逆的であり、透析療法が必要となることもある。
- 11) 皮膚障害(頻度不明): 重篤な皮膚障害(紅斑、水疱、落屑等)があらわれることがある。
- 12) 肝機能障害、黄疸(頻度不明): AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等の重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

(2) その他の副作用

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

副作用分類	10%以上又は頻度不明	1~10%未満	1%未満
循環器		頻脈、血圧上昇	血圧低下、狭心痛、動悸、心室性期外収縮、発作性上室頻拍、心電図異常(ST上昇)
呼吸器	低酸素血症	呼吸困難、高炭酸ガス血症 ^{*)}	PIE(肺好酸球浸潤)症候群、喘鳴、咳嗽、喀痰、息切れ

副作用分類	10%以上又は頻度不明	1~10%未満	1%未満
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、菌肉炎
肝臓	γ-GTP上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、Al-P上昇	ビリルビン上昇、A/G比低下	ウロビリヌ尿
精神神経系		頭痛、めまい	知覚異常、不眠、嗜眠、しびれ
皮膚	発疹、蕁麻疹	脱毛、そう痒感	
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、末梢性壊疽		
その他	疲労感、倦怠感、無力症、発熱、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)、CRP上昇、放射線照射リコール反応	血小板増加、体重減少、尿糖陽性、好酸球増多	体重増加、関節痛、疼痛、悪寒、眼底出血、体温低下、ほてり、耳鳴り、眼脂、胸部不快感、味覚異常、鼻出血

注) 非小細胞肺癌に対する承認時までの臨床試験における検査実施症例数が不明であり、また胆道癌の臨床試験では検査が実施されなかったため、肺癌の臨床試験11例における発現頻度である。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(マウス、ウサギ)で催奇形作用が報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない。[使用経験がない。]

8. 適用上の注意

- (1) 30分間で点滴静脈内投与し、皮下、筋肉内には投与しないこと。
- (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。
- (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。

9. その他の注意

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

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 2コンパートメントモデル薬物動態解析

肺癌患者11例に本剤1回1000mg/m²を30分間かけて点滴静注し、高速液体クロマトグラフ(HPLC)法にて未変化体(ゲムシタピン)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ピンの血漿中濃度推移を以下の図に示した。

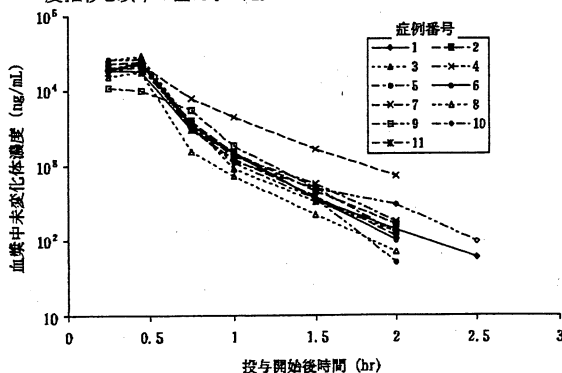


図 肺癌患者11例での血漿中未変化体濃度推移

算出された未変化体の薬物動態パラメータを以下に示した。

パラメータ	平均±標準偏差
血漿クリアランス(CL)	85.6±17.8(L/hr/m ²)
中心コンパートメントの分布容積(V ₁)	8.80±7.49(L/m ²)
末梢コンパートメントの分布容積(V ₂)	6.95±2.26(L/m ²)
コンパートメント間分布クリアランス(Q)	22.3±11.1(L/hr/m ²)
α相の消失半減期(t _{1/2α})	3.1±2.0(min)
β相の消失半減期(t _{1/2β})	18.9±4.0(min)
最高血漿中濃度(C _{max})	21865±4165(ng/mL)
血漿中濃度時間下面積(AUC _{0-∞})	12100±2227(ng·hr/mL)

(2) Population Pharmacokinetics解析

非小細胞肺癌患者45例に本剤1回800~1250mg/m²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population pharmacokinetics解析により検討した。その結果得られた未変化体の薬物動態パラメータを以下に示す。注)本剤の1回用量は1000mg/m²である。

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)	187L/hr<35.5%>
中心コンパートメントの分布容積(V ₁)	17.1L<69.4%>
末梢コンパートメントの分布容積(V ₂)	26.8L
コンパートメント間分布クリアランス(Q)	
	(男性) 97.5L/hr
	(女性) 33.2L/hr
消失半減期(t _{1/2})	
	(男性) 19.7min(15~27min)
	(女性) 40.9min(36~44min)
定常状態における分布容積(V _d)	46.1L(36.2~85.3L)

血漿クリアランスは非常に大きかった。未変化体の消失半減期は男性よりも女性で長かったが、いずれも1時間以内と速やかであり男女間の差は臨床的に有意ではないと考えられた。なお、1000mg/m²投与時の血漿中濃度時間下面積(AUC_{0-∞})は血漿クリアランス(CL)から、5347.6ng·hr/mL・m²と算出される。

(3) 外国での臨床試験におけるPopulation Pharmacokinetics解析

国内での成績とほぼ同様の結果であったが、外国における試験では血漿クリアランスが年齢によって影響を受けることが示唆されており、高齢者では血漿クリアランスが減少する傾向を認めた。しかしながら、血漿クリアランスは比較的高値のため、投与量を減じる必要はないものと考えられた。

2. 尿中排泄

進行性癌患者5例に¹⁴C-塩酸ゲムシタピン1000mg/m²を点滴静注した後、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、ゲムシタピ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。

3. 血漿中蛋白結合率⁹⁾

in vitroにおけるヒト血漿中蛋白結合率は約10%であった。

【臨床成績】*

◇非小細胞肺癌

1. 腫瘍縮小効果

本剤単独投与による非小細胞肺癌の化学療法初回治療例に対する後期第II相試験2試験(試験A及びB)における適格例での奏効率及び効果が認められるまでの期間は以下のとおりであった¹⁰⁾。

試験	適格例数	奏効例数 (奏効率:%)	効果が認められる ¹⁰⁾ までの期間[日] 中央値(範囲)
A	73	19 (26.0)	33(4~82)
B	67	14 (20.9)	34.5(20~76)
合計	140	33 (23.6)	34(4~82)

注) この場合、「投与開始後50%以上の腫瘍縮小に到達」の意味

以前に化学療法を受けたことのある非小細胞肺癌例における有効性については十分確認されておらず前期第II相試験での16例の検討においては、奏効例は認められなかった¹⁰⁾。

2. 骨髄抑制発現及び回復の期間

本剤の投与後に認められた白血球減少、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)	6700 (4200~23800)	2800 (700~3900)	17 (3~31)	7 (1~42)