

健仕注射液 38 毫克/毫升

Gemmis Injection 38 mg/ml

Gemmis (Gemcitabine HCl) 是一種具有抗腫瘤作用之核苷酸類似物，其化學式為 $C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$ ，分子量為 299.66。

Gemcitabine HCl 為 2'-deoxy-2',2'-difluorocytidine monohydro- chloride (β 型異構物)。

Gemcitabine HCl 為白色固體，可溶於水，微溶於甲醇，幾乎不溶於乙醇或極性有機溶媒。

【成分】

每 mL 含 38 mg 之 Gemcitabine HCl，每小瓶 6.0 毫升或 30.0 毫升；每小瓶含有 Gemcitabine HCl 228 mg 或 1140 mg，即每小瓶含 Gemcitabine 200 mg 或 1000 mg。

【適應症】

非小細胞肺癌、胰臟癌、膀胱癌。Gemcitabine 與 paclitaxel 併用，可使用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌患者。用於曾經使用含鉑類藥物(PLATINUM-BASED)治療後復發且間隔至少 6 個月之卵巢癌，作為第二線治療。

非小細胞肺癌

Gemcitabine 併用 Cisplatin 是治療無法手術、局部晚期(第 IIIa 期或第 IIIb 期)或有轉移(第 IV 期)之非小細胞肺癌之第一線治療用藥。Gemcitabine 用於緩和治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成人病患。

胰臟癌

Gemcitabine 是治療局部惡化性(無法手術治療之第 II 期或第 III 期)或有轉移(第 IV 期)之胰臟腺癌之第一線治療用藥，Gemcitabine 亦可用於曾接受過 5-FU 治療之病患。

膀胱癌：轉移性泌尿道移行上皮細胞癌(TCC of the urothelium)

Gemcitabine 併用 cisplatin 是治療第四期(局部晚期或轉移)轉移性泌尿道移行上皮細胞癌(TCC of the urothelium)之第一線治療用藥。

【劑量與給藥方式】(本藥限由醫師使用)

Gemcitabine HCl 僅供靜脈輸注使用。

成人

使用單一藥物：

胰臟癌—Gemcitabine 用法為 1000 mg/m^2 的劑量以 30 分鐘靜脈輸注，每週 1 次連續給予，最多 7 週(或直到毒性大到必須降低劑量或停止使用)接著休息 1 週。後續給藥週期應為連續 3 週，每週給藥 1 次，第 4 週休息。

劑量調整—劑量的調整應該依據病患產生之血液毒性的嚴重程度(參見警語)。女性與老年人之清除率較低，且女性較無法繼續後續之給藥週期(參見人體藥物動力學與注意事項)。使用 Gemcitabine 時，病患應於每次給藥前測量全血球計數(CBC)，包括白血球分類與血小板數目，若發現骨髓有受抑制現象發生，應依據「劑量調整表」調整劑量或暫停給藥。

表一 「劑量調整表」

| 顆粒性白血球之絕對值 ($\times 10^6/\text{升}$) | 血小板數目 ($\times 10^6/\text{升}$) | 全劑量之百分比 (%) |
|---------------------------------------|----------------------------------|-------------|
| $\geq 1,000$ | 且 $\geq 100,000$ | 100 |
| 500-999 | 或 50,000-99,000 | 75 |
| < 500 | 或 $< 50,000$ | 暫停給藥 |

腎功能與肝功能，包括轉胺酶與血清肌酐，應在開始治療前檢測，之後並應定期檢測。有顯著腎臟或肝臟功能不全之病患，使用 Gemcitabine 應要非常小心，因臨床試驗資料尚不足以提供這些病患明確的建議劑量。

完成整個治療週期的病患，若顆粒性白血球絕對值(AGC)超過 $1,500 \times 10^6/\text{升}$ ，且血小板數目之最低點超過 $100,000 \times 10^6/\text{升}$ ，以及非血液性毒性不超過 WHO 分級第一級，則後續治療週期可將劑量調高 25%。如果病患仍可耐受此增加劑量之週期，亦即顆粒性白血球絕對值(AGC)超過 $1,500 \times 10^6/\text{升}$ ，且血小板數目之最低點超過 $100,000 \times 10^6/\text{升}$ ，以及非血液性毒性不超過 WHO 分級第一級，則後續治療週期可將劑量調高 20%。

併用其他藥物：(依文獻記載)

非小細胞肺癌—有兩種治療方式已被研究過，但哪一種方式最為適當尚未

決定(參見臨床試驗)。以 4 週為一週期的治療方式，每 28 天的第 1、8、15 天給予 Gemcitabine 1000 mg/m^2 ，靜脈輸注 30 分鐘；第 1 天輸注完 Gemcitabine 之後再靜脈給予 cisplatin 100 mg/m^2 。以 3 週為一週期的治療方式，每 21 天的第 1、8 天給予 Gemcitabine 1250 mg/m^2 ，靜脈輸注 30 分鐘；第 1 天輸注完 Gemcitabine 之後再靜脈給予 cisplatin 100 mg/m^2 。Cisplatin 的使用方法與水份補充，請參見其藥品仿單。

劑量調整—Gemcitabine 與 cisplatin 均可能必須依據血液毒性做劑量調整。Gemcitabine 的劑量調整是依據給藥當天的顆粒性白血球與血小板的數目決定。每次使用 Gemcitabine 時，病患應於每次給藥前測量全血球計數(CBC)，包括白血球分類與血小板數目，若發現骨髓受抑制現象發生，應依據「劑量調整表」調整劑量或暫停給藥。Cisplatin 的劑量調整方式請參照製造藥廠之藥品仿單。

一般而言，發生嚴重(第 3 級或第 4 級)的非血液毒性時，除了掉髮與噁心嘔吐之外，Gemcitabine 併用 cisplatin 的治療應依據醫師之判斷，決定暫停給藥，或降低 50% 的劑量。與 cisplatin 併用時，應小心監測病患之血清中 creatinine、鉀、鈣、鎂的濃度(第 3/4 級的血清 creatinine 毒性，併用時的發生率為 5%，cisplatin 單一藥物治療時為 2%)。

乳癌—以 21 天為 1 週期，於第 1、8 天靜脈輸注 Gemcitabine (1250 mg/m^2) 30 分鐘，第 1 天輸注 Gemcitabine 前，應先輸注 paclitaxel (175 mg/m^2) 3 小時。每次投藥前，應測量病患之全血球數(CBC)，包括不同血球的數目。每一療程開始前，需確定病患之顆粒性白血球絕對值(AGC) $\geq 1,500 \times 10^6/\text{升}$ ，且血小板數 $\geq 100,000 \times 10^6/\text{升}$ 。

劑量調整—病患可能因血液毒性而須調整 Gemcitabine 劑量。Gemcitabine 的劑量調整是依據給藥當天(第 8 天)的顆粒性白血球與血小板數目。若發現骨髓抑制，應依據下表之基準調整 Gemcitabine 劑量。

表二 第 8 天調降 Gemcitabine 劑量之基準
適用於 Gemcitabine 併用 Paclitaxel 組

| 顆粒性白血球之絕對值 ($\times 10^6/\text{升}$) | 血小板數目 ($\times 10^6/\text{升}$) | 全劑量之百分比 (%) |
|---------------------------------------|----------------------------------|-------------|
| ≥ 1200 | 且 75,000 | 100 |
| 1000-1199 | 或 50,000-75,000 | 75 |
| 700-999 | 且 50,000 | 50 |
| < 700 | 或 $< 50,000$ | 暫停給藥 |

一般而言，若發生嚴重(第 3、第 4 級)非血液毒性，掉髮及噁心嘔吐除外，應依據處方醫師診斷決定停用或降低 50% 劑量。Paclitaxel 的劑量調整方式請參照其藥品仿單。

卵巢癌—以 21 天為一週期，於第 1、8 天靜脈輸注 Gemcitabine (1000 mg/m^2) 30 分鐘。第一天輸注 Gemcitabine 後，再靜脈輸注 Carboplatin AUC 4。每次投藥前，應測量病患之全血球數(CBC)，包括不同血球的數目。每一療程開始前，需確定病患之顆粒性白血球絕對值(AGC) $1500 \times 10^6/\text{升}$ ，且血小板數 $100,000 \times 10^6/\text{升}$ 。

劑量調整—於療程中，因血液毒性而需調整 Gemcitabine 劑量是依據給藥當天(第 8 天)的顆粒性白血球與血小板數目。若發生骨髓抑制，應依據表三之基準調整 Gemcitabine 劑量。

表三 第 8 天調降 Gemcitabine 劑量之基準
適用於 Gemcitabine 併用 Carboplatin 組

| 顆粒性白血球之絕對值 ($\times 10^6/\text{升}$) | 血小板數目 ($\times 10^6/\text{升}$) | 全劑量之百分比 (%) |
|---------------------------------------|----------------------------------|-------------|
| 1500 | 且 100,000 | 100 |
| 1000-1499 | 且/或 75,000-99,999 | 50 |
| < 1000 | 且/或 $< 75,000$ | 暫停給藥 |

一般而言，若發生嚴重(第 3、4 級)非血液毒性，噁心嘔吐除外，應依據處方醫師之診斷決定暫停給藥或降低 50% 劑量。Carboplatin

劑量之調整，請參閱其藥品仿單。

於繼續治療的療程，Gemcitabine 併用 Carboplatin 的劑量調整乃依據觀察到的毒性反應。若發生下列血液毒性，Gemcitabine 的劑量應調降為 800 mg/m^2 ，於第 1、8 天輸注：

- 顆粒性白血球之絕對值 $< 500 \times 10^6/\text{升}$ 超過 5 天
- 顆粒性白血球之絕對值 $< 100 \times 10^6/\text{升}$ 超過 3 天
- 發熱性嗜中性白血球減少症
- 血小板數 $< 25,000 \times 10^6/\text{升}$

● 因毒性導致療程延遲超過一週

於繼續治療的療程，若起始劑量已調降，但上述毒性反應仍復發，Gemcitabine 的劑量應調為 800 mg/m²，僅於第 1 天輸注。

膀胱癌：轉移性泌尿道移行上皮細胞癌 (TCC of the urothelium)—以 28 天為 1 週期，每週期的第 1、8、15 天給予 Gemcitabine 1000 mg/m²，靜脈輸注 30 分鐘，每週期的第一天輸注完 Gemcitabine 之後再靜脈給予 cisplatin 70 mg/m²。定義此 4 週週期為 1 個治療療程。Cisplatin 的使用方法與水份補充，請參見其藥品仿單。

劑量調整—請參考非小細胞肺癌之劑量調整。

Gemcitabine 亦可在門診施打。

藥物交互作用：

非小細胞肺癌病患併用 Gemcitabine (第 1 天與第 8 天輸注 1250 mg/m²) 與 cisplatin (第 1 天輸注 75 mg/m²)，Gemcitabine 清除率於第 1 天為 128 L/hr/m²，於第 8 天為 107 L/hr/m²。Cisplatin 於此試驗中之清除率為 3.94 mL/min/m²，半衰期為 134 小時。(參見注意事項—藥物交互作用)。分析轉移性乳癌病患之試驗結果顯示，平均而言，Gemcitabine 僅些微或不影響 paclitaxel 的藥物動力學(清除率及半衰期)，paclitaxel 僅些微或不影響 Gemcitabine 的藥物動力學。非小細胞肺癌病患之試驗結果顯示，與單一藥物治療比較，Gemcitabine 併用 carboplatin 不影響 Gemcitabine 或 carboplatin 之藥物動力學。然而，由於較寬的信賴區間與較少的病患人數，仍有可能發生病患間的差異。

【禁忌症】

對 Gemcitabine 過敏的病人禁用本藥 (參見不良反應—過敏反應)。

【警語】(依文獻記載)

注意—輸注時間超過 60 分鐘，或 1 週給藥多於 1 次，毒性會增加 (參見臨床試驗)。

血液—Gemcitabine 會抑制骨髓的功能，臨床表現為白血球過低、血小板過低及貧血 (參見不良反應)，而骨髓抑制通常是限制劑量之毒性。治療期間應監測病人是否出現骨髓抑制之現象，並建議劑量調整，請見劑量與給藥方式。

肺臟—使用 Gemcitabine 曾有肺毒性報告。若發生嚴重肺毒性，應立即停止 Gemcitabine 治療，並給予適當之支持療法 (參見不良反應—使用單一藥物及上市後經驗—肺臟)。

腎臟—投與一次或多次 Gemcitabine 後，曾有尿毒症候群(HUS)和/或腎衰竭的報告。已停止治療，卻仍因腎衰竭導致死亡或需要透析的案例極少。大部分腎衰竭案例致死的原因為 HUS(參見不良反應—使用單一藥物及上市後經驗—腎臟)。

肝臟—嚴重肝毒性包括肝衰竭與死亡極少發生於單獨使用 Gemcitabine 或併用它種具潛在肝毒性藥物之病患 (參見不良反應—使用單一藥物及上市後經驗—肝臟)。

懷孕—懷孕分級 D，孕婦施打 Gemcitabine 會對胎兒造成傷害。依文獻記載，給予小白鼠 1.5 毫克/公斤/天的劑量時 (約為人類以毫克/平方公尺為劑量單位時建議劑量的 1/200)，對胎兒具有毒性，會造成畸胎 (裂頸與骨骼形成不全)；給兔子 0.1 毫克/公斤/天的劑量時 (約為人類以毫克/平方公尺為劑量單位時建議劑量的 1/600)，對胎兒具有毒性，會造成畸胎 (肺動脈融合與沒有膽囊)。

其胚胎毒性的特徵為：能養活的胎兒減少、每胎的活胎數目減少、發育遲緩等。Gemcitabine 未曾以孕婦做過研究。若病患在懷孕期間使用 Gemcitabine，或用藥期間懷孕，應告知病患對胎兒可能造成危險。

【注意事項】(依文獻記載)

一般—接受 Gemcitabine 治療之病患，應由有使用化學治療藥物經驗之醫師密切監測。大多數不良反應均為可逆的，且無需停藥，雖然劑量可能需要暫停或減量，女性，尤其是老年女性，較不會繼續下一個治療週期。

實驗室檢驗—使用 Gemcitabine 之病患，應於每次給藥前做全血檢查 (CBC)，包括白血球分類與血小板的數目。若發現骨髓抑制之現象，應考慮暫停或減量給藥 (參見劑量與給藥方式)。開始治療前應評估肝、腎功能，以後則定期檢查。

致癌性、基因突變性與對生育力的傷害

依據文獻記載，Gemcitabine 尚未以長期的動物實驗評估其致癌性。Gemcitabine 在一小鼠淋巴瘤的體外定量分析 (L5178Y) 中，誘發前項突變。在一小鼠微細胞核的體內定量分析中，具基因切斷性。用 Ames、體內的 sister chromatid exchange、及體外 chromosomal aberration 定量分析法

試驗時，Gemcitabine 呈陰性反應；此外，體外試驗也不會造成非預期之 DNA 合成。小鼠腹腔注射 0.5 mg/kg/day 的劑量時 (約為人類以毫克/平方公尺為劑量單位時，使用建議劑量的 1/700)，對生殖能力影響為：精子生成作用中度至重度的降低、生育力降低、著床率降低。母鼠的生育力不受影響，但當靜脈給予 1.5 mg/kg/day 的劑量時 (約為人類以毫克/平方公尺為劑量單位時，使用建議劑量的 1/200)，出現對母鼠之毒性；給予 0.25 mg/kg/day 的劑量時 (約為人類以毫克/平方公尺為劑量單位時，使用建議劑量的 1/1300)，出現胎兒毒性或胚胎之死亡。

懷孕—懷孕危險級數 "D"，參見警語。

授乳之母—依文獻記載，尚未得知 Gemcitabine 及其代謝物是否會分泌於乳汁中，但基於許多藥物皆會分泌於乳汁，且 Gemcitabine 可能會對授乳嬰兒造成嚴重不良反應，母親應被告知，並根據藥物對母親的重要性與對嬰兒的可能危險性，決定應停止授乳或停止用藥。

老年病患—依文獻記載，年齡會影響 Gemcitabine 的清除率 (參見臨床藥理學)，然而無證據顯示 65 歲以上之病患需要特別調整劑量 (亦即異於劑量與給藥方式部分所給的建議)。根據資料，以單一藥物治療的 979 名病患的安全性資料庫資料顯示，65 歲以下及以下的病患，其不良反應發生率相近。第 3/4 級的血小板過低症較常見於老年病患。

性別—依文獻記載，性別會影響 Gemcitabine 的清除率，女性清除率較男性低 (參見臨床藥理學)。根據資料，單一藥物治療的安全性資料庫資料中 (979 名病患)，並無證據顯示女性需要特別調整劑量 (亦即異於劑量與給藥方式部分所給的建議)。大致上使用 Gemcitabine 單一藥物進行的試驗中，男女不良反應的發生率相近，但女性 (尤其是老年女性) 較不會繼續下一個治療週期，也較易發生第 3/4 級中性白血球過低及/或血小板過低的情況。

兒童病患—依文獻記載，Gemcitabine 對於兒童病患的療效尚未確立。以第一期臨床試驗評估 Gemcitabine 治療頑固性白血病兒童病患之療效。該試驗決定 Gemcitabine 之最大耐受劑量為 10 mg/m²/min，注射 360 分鐘，一週一次，連續三週，接著休息一週。又以第二期臨床試驗評估 Gemcitabine 治療復發性急性淋巴細胞白血病 (22 位病患) 及急性骨髓性白血病 (10 位病患) 之療效。本試驗之投與劑量為 10 mg/m²/min，注射 360 分鐘，一週一次，連續三週，接著休息一週。毒性報告包括骨髓抑制、發熱性嗜中性白血球減少症、血清 transaminase 上升、噁心、皮膚起疹/脫屑。這些毒性報告相似於成人發生的毒性報告。於第二期臨床試驗中未發現有意義的臨床效用。

肝功能或腎功能不全之病患—依文獻記載，曾有肝功能或腎功能不全病人使用 Gemcitabine 時應謹慎，因臨床試驗資料尚不足以提供這些病患明確的建議劑量。對於現患有肝轉移的病患，或曾有肝炎、酒精中毒或肝硬化病史的病患，投與 Gemcitabine 可能導致潛在的肝功能不全加劇。

藥物交互作用—依文獻記載，Gemcitabine 未曾進行過藥物交互作用之研究。Gemcitabine 與 cisplatin 併用的藥動學資料，參見臨床藥理學—藥物交互作用。

放射線治療—依文獻記載，Gemcitabine 與治療劑量之放射線併用時之安全有效療法尚未確定。和放射線治療毒性相關的典型組織傷害形式已經有報告和同時併用或非同時併用 Gemcitabine 有關。

非同時併用(放射線與 Gemcitabine 治療間隔 7 天以上)—資料分析顯示，除了放射線記憶反應(radiation recall)之外，於放射線治療前或治療後 7 天以上投與 Gemcitabine，並未增加毒性反應。臨床資料建議，於放射線治療急性反應緩解後，或放射線治療至少一週後，可開始投與 Gemcitabine。

同時併用(放射線與 Gemcitabine 治療同時併用，或少於或等於 7 天)—臨床前試驗及臨床試驗皆顯示 Gemcitabine 具增加放射線敏感度的能力 (radiosensitizing activity)。此多模式治療之毒性與許多不同的因素有關。包括 Gemcitabine 劑量、Gemcitabine 投與頻率、放射線劑量、放射治療技術、標的組織及標的區域。一個單一試驗，對於非小細胞肺癌病患，同時投與 Gemcitabine 1000mg/m² 與胸部放射線治療，連續六週，病患發生嚴重而顯著的毒性，及可能危及生命的口腔黏膜炎，特別為食道炎或肺炎，這些毒性尤其容易發生於接受大範圍放射線治療之病患 (中位治療體積 4795cm³)。數個臨床試驗已被執行，這些試驗建議併用放射線與較低劑量 Gemcitabine，病患可有預期且較不嚴重之毒性反應。然而，Gemcitabine 併用治療劑量之放射線治療，對於所有癌症的最佳安全治療方式尚未被確立。

【使用單一藥物不良反應】(依文獻記載)

Gemcitabine，不論是單獨使用或是與其他抗腫瘤藥物併用，已被廣泛的用於不同之惡性腫瘤。

使用 Gemcitabine 時，主要限制劑量毒性為骨髓抑制作用，因為血液毒性需要調整劑量時，請參見「劑量與給藥方式」部份。

表四的數據為依據文獻，979 名接受 Gemcitabine 單一藥物治療多種不同惡性腫瘤之病患，用法為每週給藥一次，每次輸注時間為 30 分鐘，Gemcitabine 的起始劑量 800-1250 mg/m²。表中同時包括五個胰臟癌臨床試驗資料。兩組之間所有等級之不良反應與嚴重不良反應（WHO 分級第 3 或 4 級）的發生率相似。根據單一藥物治療的安全性資料庫中，大約 10% 使用 Gemcitabine 之病患因不良反應而停藥；在胰臟癌之比較性試驗中，因不良反應而停藥之比例，在 Gemcitabine 組為 14.3%，5-FU 組則為 4.8%。

不論原因，表四列出所有依 WHO 分級之實驗室檢查項目。至少有 10% 的病人發生的非實驗室檢查事項，不論原因，列在表四或討論如下；輸注時外漏、過敏、心血管方面，及腎臟、肺臟以及感染大分類下的特定項目除外。表五列出在 Gemcitabine 與 5-FU 用於胰臟癌的比較性試驗中所出現與表四相同之所有不良反應，不論發生率多少。

表四 使用 Gemcitabine 單一藥物之病患出現依 WHO 分級之不良反應：WHO 分級（發生率%）

| | 所有病患 ^a | | | 胰臟癌病患 ^b | | | 停藥率 (%) ^c |
|---------------------------|-------------------|-------|-------|--------------------|-------|-------|----------------------|
| | 所有等級 | 第 3 級 | 第 4 級 | 所有等級 | 第 3 級 | 第 4 級 | |
| 實驗室檢查^d | | | | | | | |
| 血液方面 | | | | | | | |
| 貧血 | 68 | 7 | 1 | 73 | 8 | 2 | <1 |
| 白血球過低 | 62 | 9 | <1 | 64 | 8 | 1 | <1 |
| 中性白血球過低 | 63 | 19 | 6 | 61 | 17 | 7 | - |
| 血小板過低 | 24 | 4 | 1 | 36 | 7 | <1 | <1 |
| 肝臟方面 | | | | | | | |
| ALT | 68 | 8 | 2 | 72 | 10 | 1 | |
| AST | 67 | 6 | 2 | 78 | 12 | 5 | |
| Alkaline | 55 | 7 | 2 | 77 | 16 | 4 | |
| 腎臟方面 | | | | | | | |
| Phosphatase | | | | | | | |
| 膽紅素 | 13 | 2 | <1 | 26 | 6 | 2 | <1 |
| 非實驗室檢查^e | | | | | | | |
| 噁心嘔吐 | 69 | 13 | 1 | 71 | 10 | 2 | <1 |
| 疼痛 | 48 | 9 | <1 | 42 | 6 | <1 | <1 |
| 發燒 | 41 | 2 | 0 | 38 | 2 | 0 | <1 |
| 皮膚起疹 | 30 | <1 | 0 | 28 | <1 | 0 | <1 |
| 呼吸困難 | 23 | 3 | <1 | 10 | 0 | <1 | <1 |
| 便秘 | 23 | 1 | <1 | 31 | 3 | <1 | 0 |
| 腹瀉 | 19 | 1 | 0 | 30 | 3 | 0 | 0 |
| 出血 | 17 | <1 | <1 | 4 | 2 | <1 | <1 |
| 感染 | 16 | 1 | <1 | 10 | 2 | <1 | <1 |
| 掉髮 | 15 | <1 | 0 | 16 | 0 | 0 | 0 |
| 口炎 | 11 | <1 | 0 | 10 | <1 | 0 | <1 |
| 嗜睡 | 11 | <1 | <1 | 11 | 2 | <1 | <1 |
| 感覺異常 | 10 | <1 | 0 | 10 | <1 | 0 | 0 |

分級按照世界衛生組織（WHO）之規定

^aN=699-974；所有有實驗室或非實驗室檢查數據之病患

^bN=161-241；所有有實驗室或非實驗室檢查數據之胰臟癌病患

^cN=979

^d不論引起的原因

^e表中包括所有病人發生率≥10%之非實驗室檢驗數據。約 60% 之病患，其非實驗室檢驗數據是經評估可能與藥物有關後才予以分級。

表五 使用 Gemcitabine 與 5-FU 用於胰臟癌之比較試驗中出現依 WHO 分級之不良反應：WHO 分級（發生率%）

| | Gemcitabine 組 ^a | | | 5-FU 組 ^b | | |
|--------------------------|----------------------------|-------|-------|---------------------|-------|-------|
| | 所有等級 | 第 3 級 | 第 4 級 | 所有等級 | 第 3 級 | 第 4 級 |
| 實驗室檢查^c | | | | | | |
| 血液方面 | | | | | | |
| 貧血 | 65 | 7 | 3 | 45 | 0 | 0 |
| 白血球過低 | 71 | 10 | 0 | 15 | 2 | 0 |
| 中性白血球過低 | 62 | 19 | 7 | 18 | 2 | 3 |
| 血小板過低 | 47 | 10 | 0 | 15 | 2 | 0 |
| 肝臟方面 | | | | | | |
| ALT | 72 | 8 | 2 | 38 | 0 | 0 |
| AST | 72 | 10 | 2 | 52 | 2 | 0 |
| Alkaline | 71 | 16 | 0 | 64 | 10 | 3 |

Phosphatase

| | | | | | | |
|---------------------------|----|----|---|----|---|---|
| 膽紅素 | 16 | 2 | 2 | 25 | 6 | 3 |
| 腎臟方面 | | | | | | |
| 蛋白尿 | 10 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| 血尿 | 13 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| BUN | 8 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 |
| Creatinine | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 非實驗室檢查^d | | | | | | |
| 噁心嘔吐 | 64 | 10 | 3 | 58 | 5 | 0 |
| 疼痛 | 10 | 2 | 0 | 7 | 0 | 0 |
| 發燒 | 30 | 0 | 0 | 16 | 0 | 0 |
| 皮膚起疹 | 24 | 0 | 0 | 13 | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 6 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| 便秘 | 10 | 3 | 0 | 11 | 2 | 0 |
| 腹瀉 | 24 | 2 | 0 | 31 | 5 | 0 |
| 出血 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| 感染 | 8 | 0 | 0 | 3 | 2 | 0 |
| 掉髮 | 18 | 0 | 0 | 16 | 0 | 0 |
| 口炎 | 14 | 0 | 0 | 15 | 0 | 0 |
| 嗜睡 | 5 | 2 | 0 | 7 | 2 | 0 |
| 感覺異常 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |

分級按照世界衛生組織（WHO）之規定

^aN=58-63；所有有實驗室或非實驗室檢查數據之 Gemcitabine 組病患

^bN=61-63；所有有實驗室或非實驗室檢查數據之 5-FU 組病患

^c不論引起的原因

^d非實驗室檢驗數據是經評估可能與藥物有關後才予以分級。

血液方面—依據文獻，在胰臟癌的試驗中，骨髓抑制作用為使用 Gemcitabine 時主要限制劑量的毒性，但只有<1% 病患因貧血、白血球過低、或血小板過低而停藥。19% 的病患須輸注紅血球，敗血症的發生率低於 1%，任何原因引起之瘀點或輕微出血占 16%，小於 1% 的病患須輸注血小板。接受 Gemcitabine 治療期間，應監測病患骨髓受抑制之情況，並依據血液毒性程度調整劑量或停藥（參見劑量與給藥方式）。

腸胃道方面—依據文獻，噁心與嘔吐經常出現（69%），但通常為輕微至中等程度，只有<15% 的病患發生嚴重之噁心與嘔吐症狀（WHO 分級第 3/4 級）。亦有 19% 的病患腹瀉的情況，11% 有口炎的情況發生。

肝臟方面—依據文獻，約有 70% 的病患使用 Gemcitabine 時出現一或兩種血清 transaminase 暫時性上升之現象，然而無證據顯示長期使用 Gemcitabine 或總累積劑量較高時，會增加肝毒性。

腎臟方面—依據文獻，常見輕微之蛋白尿或血尿。2429 名使用 Gemcitabine 的病患中有 6 名（0.25%）出現溶血性-尿毒症候群（HUS）的臨床症狀，其中 4 名於用藥期間發生，其餘 2 名則在給藥後立即發生。當病人出現貧血及微血管病變性溶血之症狀時，如膽紅素或 LDH 上升、網狀細胞增多、嚴重血小板過低、及/或腎衰竭（血清 creatinine 或 BUN 上升），應考慮是否為 HUS，應立即停藥。即使停藥後，腎功能也可能無法恢復，因而可能需要透析。

發燒—依據文獻，發燒的總發生率為 41%，相較於感染的 16% 發生率，顯示 Gemcitabine 可能會引起沒有臨床感染症狀的發燒。發燒常伴隨其他類感冒症候群的症狀，通常輕微且可控制。

皮膚起疹—依據文獻，30% 的病患有此現象。疹子多出現在軀幹與四肢，情況輕微或中等，表徵為斑狀或細顆粒狀之搔癢性斑丘疹，13% 的病患伴隨搔癢感。

肺功能方面—依據文獻，23% 的病患伴隨呼吸困難的症狀，嚴重呼吸困難的發生率為 3%。呼吸困難可能是原有疾病造成。如肺癌（40%）或其他惡性腫瘤的肺部表徵。呼吸困難偶而會伴隨支氣管痙攣（<2%）。少數報告指出，肺間質毒性伴隨藥物引起之肺炎，與 Gemcitabine 之使用有關。使用 Gemcitabine 時曾出現少例不明原因之肺水腫，偶為嚴重情況，此時應立即停藥，並給予適當之支持療法。

水腫—依據文獻，水腫（13%）、週邊水腫（20%）、與全身性水腫（<1%）均曾發生，小於 1% 的病患因水腫而停藥。

類感冒症候群—依據文獻，約有 19% 的病患出現類感冒症候群，常見症狀包括有：發燒、無力、食慾不振、頭痛、咳嗽、發冷、肌肉疼痛等。發燒與無力常單獨發生。失眠、鼻炎、盜汗與不舒服則不常發生。少於 1% 的病患因類感冒症候群而停藥。

感染—依據文獻，16% 的病患出現感染情況，敗血症極少發生（<1%）。

掉髮—依據文獻，15% 的病患出現掉髮情況，症狀通常輕微。

神經毒性—依據文獻，輕微感覺異常的發生率為 10%，嚴重感覺異常的發生率<1%。

輸注時外漏—依據文獻，4%的病患發生與注射部位相關之不良反應，無注射部位壞死的報告。Gemcitabine 並非發泡劑。

過敏反應—依據文獻，少於 2%的病患發生支氣管痙攣的現象，類過敏反應極少發生。對 Gemcitabine 過敏之病患不應使用此藥（參見使用禁忌）。

心血管方面—依據文獻，2%的病患因心血管方面的不良反應而停藥，如心肌梗塞、腦血管病變、心律不整及高血壓。這些病患多數均有心血管疾病之病史。

【併用藥物後之不良反應】（依文獻記載）

併用它種藥物於非小細胞肺癌—依據文獻，在 Gemcitabine 併用 cisplatin 與 cisplatin 單一藥物的比較試驗中，併用組的 Gemcitabine 有 35%調整劑量，cisplatin 有 17%調整劑量；cisplatin 單一藥物組則有 6%。併用組有超過 90%的病患須調整劑量，cisplatin 單一藥物組則為 16%。因為可能由藥物引起之不良反應而停藥的比例在併用組為 15%，cisplatin 組為 8%。在 Gemcitabine 併用 cisplatin 與 Etoposide 併用 cisplatin 的比較試驗中，Gemcitabine 併用 cisplatin 組的 Gemcitabine 有 20%調整劑量，cisplatin 有 16%調整劑量；Etoposide 併用 cisplatin 組的 Etoposide 有 20%調整劑量，cisplatin 有 15%調整劑量。在完成一個以上治療週期的病患中，Gemcitabine 併用 cisplatin 組有 81%的病患需調整劑量，Etoposide 併用 cisplatin 組則為 68%。因為可能由藥物引起之不良反應而停藥的比例，在 Gemcitabine 併用 cisplatin 組為 14%，Etoposide 併用 cisplatin 組為 8%。骨髓抑制作用的發生頻率，在 Gemcitabine 併用 cisplatin 時（~90%）較使用 Gemcitabine 單一藥物時（~60%）來得高。在 Gemcitabine 併用 cisplatin 時，因血液毒性必須調整 Gemcitabine 劑量的情況，較需要調整 cisplatin 劑量的情況為多。

表六為 Gemcitabine 併用 cisplatin 與 cisplatin 單一藥物用於非小細胞肺癌的比較試驗之安全性資料。這試驗採用 NCI 常見毒性準則（Common Toxicity Criteria）。併用組發生較多的骨髓抑制毒性，包括 4 個（1.5%）可能與治療有關之死亡病例，其中 3 個死亡病例伴隨感染，另外一例則是伴隨與全血球過低及感染之腎衰竭。Cisplatin 組無死亡病例。併用組有 9 個發熱性中性白血球過低的病例，在 cisplatin 組則有 2 例。較多併用組之病患須要輸注紅血球與血小板。

表六 Gemcitabine 併用 cisplatin 與使用 cisplatin 單一藥物用於非小細胞肺癌之比較試驗中出現依 CTC 分級之不良反應：CTC 分級（發生率%）

| | Gemcitabine 加 cisplatin 組 ^a | | | Cisplatin 組 ^b | | |
|---------------------------|--|-----|-----|--------------------------|-----|-----|
| | 所有等級 | 第3級 | 第4級 | 所有等級 | 第3級 | 第4級 |
| 實驗室檢查^c | | | | | | |
| 血液方面 | | | | | | |
| 貧血 | 89 | 22 | 3 | 67 | 6 | 1 |
| 輸注紅血球 ^d | 39 | | | 13 | | |
| 白血球過低 | 82 | 35 | 11 | 25 | 2 | 1 |
| 中性白血球過低 | 79 | 22 | 35 | 20 | 3 | 1 |
| 血小板過低 | 85 | 25 | 25 | 13 | 3 | 1 |
| 輸注血小板 ^d | 21 | | | <1 | | |
| 淋巴球 | 75 | 25 | 18 | 51 | 12 | 5 |
| 肝臟方面 | | | | | | |
| 轉胺 | 22 | 2 | 1 | 10 | 1 | 0 |
| 鹼性磷酸 | 19 | 1 | 0 | 13 | 0 | 0 |
| 腎臟方面 | | | | | | |
| 蛋白尿 | 23 | 0 | 0 | 18 | 0 | 0 |
| 血尿 | 15 | 0 | 0 | 13 | 0 | 0 |
| 肌酸 | 38 | 4 | <1 | 31 | 2 | <1 |
| 其他實驗室檢查 | | | | | | |
| 血糖過高 | 30 | 4 | 0 | 23 | 3 | 0 |
| 血鎂過低 | 30 | 4 | 3 | 17 | 2 | 0 |
| 血鈣過低 | 18 | 2 | 0 | 7 | 0 | <1 |
| 非實驗室檢查^e | | | | | | |
| 噁心 | 93 | 25 | 2 | 87 | 20 | <1 |
| 嘔吐 | 78 | 11 | 12 | 71 | 10 | 9 |
| 掉髮 | 53 | 1 | 0 | 33 | 0 | 0 |
| Neuro motor | 35 | 12 | 0 | 15 | 3 | 0 |
| 便秘 | 28 | 3 | 0 | 21 | 0 | 0 |
| Neuro hearing | 25 | 6 | 0 | 21 | 6 | 0 |
| 腹瀉 | 24 | 2 | 2 | 13 | 0 | 0 |
| Neuro sensory | 23 | 1 | 0 | 18 | 1 | 0 |
| 感染 | 18 | 3 | 2 | 12 | 1 | 0 |
| 發燒 | 16 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 |
| Neuro cortical | 16 | 3 | 1 | 9 | 1 | 0 |
| Neuro mood | 16 | 1 | 0 | 10 | 1 | 0 |
| 局部 | 15 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| 神經性頭痛 | 14 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 |

| | | | | | | |
|------|----|---|---|----|---|---|
| 口炎 | 14 | 1 | 0 | 5 | 0 | 0 |
| 出血 | 14 | 1 | 0 | 4 | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 12 | 4 | 3 | 11 | 3 | 2 |
| 低血壓 | 12 | 1 | 0 | 7 | 1 | 0 |
| 皮膚起疹 | 11 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |

分級按照常見毒性準則（CTC），表中包括兩組中發生率 10%之不良反應。

^aN=217-253；所有有實驗室或非實驗室檢查數據之 Gemcitabine 併用 cisplatin 組病患。每 28 天之第 1、8、15 天給予 Gemcitabine 1000mg/m²，第 1 天給予 cisplatin 100mg/m²

^bN=213-248；所有有實驗室或非實驗室檢查數據之 cisplatin 組病患。每 28 天之第 1 天給予 cisplatin 100mg/m²

^c不論引起之原因

^d曾接受輸注的病患百分比。輸注比例不屬於 CTC 分級之項目。

^e非實驗室檢驗數據是經評估可能與藥物有關後才予以分級。

骨髓抑制毒性較常出現於併用組，在 4 個可能與治療有關之死亡病例中，均有骨髓抑制現象。併用組有 4%的敗血症發生率，cisplatin 組則有 1%。併用組有 21%須輸注血小板，cisplatin 組則<1%。併用組有 14%的出血情況，cisplatin 組則為 4%，然而嚴重的出血情況極為少見。併用組有 39%須輸注紅血球，cisplatin 組則為 13%。此數據顯示持續併用 Gemcitabine 與 cisplatin 可能造成蓄積性貧血。

併用組在使用止吐劑後仍噁心嘔吐的發生率（78%）稍高於 cisplatin 組（71%）。在使用 Gemcitabine 單一藥物的試驗中，噁心嘔吐的發生率較低（58-69%）。併用組發生的腎功能不正常、血鎂過低、neuromotor、neurocortical 及 neurocerebellar 毒性的發生率均高於 cisplatin 組。Neurohearing 毒性的發生率則兩組相近。

併用組有 7 名（3%）發生第 3 級以上之心律不整，cisplatin 組只有 1 名（<1%）發生。併用組中 1 個第 4 級心律不整病例，同時有低血鎂與低血鉀的情況。表七的數據為 135 名非小細胞肺癌病患以 Gemcitabine 併用 cisplatin（前併用組）與 Etoposide 併用 cisplatin（後併用組）比較的試驗數據，其不良反應之 WHO 分級與表五相同。前併用組有 1 個（1.5%）可能與治療有關之腎衰竭伴隨發熱性中性白血球過低所導致之死亡病例。後併用組則無與治療有關之死亡病例，第四級中性白血球過低的總發生率前併用組低於後併用組（28%對 56%）。第 3 級貧血與第 3/4 級血小板過低現象較常發生於前併用組，第 3/4 級噁心嘔吐亦較常發生於此組。在前併用組 7%的病患因發熱性中性白血球過低而住院，在後併用組則為 12%。Gemcitabine 劑量須要調降的病患比須要調降 Etoposide 劑量的病患多了兩倍以上，這可能可以解釋兩組間中性白血球過低與發熱性中性白血球過低發生率的差異。前併用組有 3%的類感冒症候群出現，另一組則無。前併用組有 8 名（12%）病患產生水腫，後併用組只有 1 名（2%）。

表七 Gemcitabine 併用 cisplatin 與使用 Etoposide 併用 cisplatin 於非小細胞肺癌之比較試驗中出現依 WHO 分級之不良反應：WHO 分級（發生率%）

| | Gemcitabine 加 Cisplatin 組 ^a | | | Etoposide 加 Cisplatin 組 ^b | | |
|-----------------------------|--|-----|-----|--------------------------------------|-----|-----|
| | 所有等級 | 第3級 | 第4級 | 所有等級 | 第3級 | 第4級 |
| 實驗室檢查^c | | | | | | |
| 血液方面 | | | | | | |
| 貧血 | 88 | 22 | 0 | 77 | 13 | 2 |
| 輸注紅血球 ^d | 29 | | | 21 | | |
| 白血球過低 | 86 | 26 | 3 | 87 | 36 | 7 |
| 中性白血球過低 | 88 | 36 | 28 | 87 | 20 | 56 |
| 血小板過低 | 81 | 39 | 16 | 45 | 8 | 5 |
| 輸注血小板 ^d | 3 | | | 8 | | |
| 肝臟方面 | | | | | | |
| ALT | 6 | 0 | 0 | 12 | 0 | 0 |
| AST | 3 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 |
| Alkaline | 16 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 |
| Phosphatase | | | | | | |
| 膽紅素 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎臟方面 | | | | | | |
| 蛋白尿 | 12 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 |
| 血尿 | 22 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 |
| BUN | 6 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 |
| Creatinine | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| 非實驗室檢查^{e,f} | | | | | | |
| 噁心、嘔吐 | 96 | 35 | 4 | 86 | 19 | 7 |
| 發燒 | 6 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| 皮膚起疹 | 10 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 1 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 |
| 便秘 | 17 | 0 | 0 | 15 | 0 | 0 |
| 腹瀉 | 14 | 1 | 1 | 13 | 0 | 2 |
| 出血 | 9 | 0 | 3 | 3 | 0 | 3 |
| 感染 | 28 | 3 | 1 | 21 | 8 | 0 |
| 掉髮 | 77 | 13 | 0 | 92 | 51 | 0 |
| 口炎 | 20 | 4 | 0 | 18 | 2 | 0 |

| | | | | | | |
|------|----|---|---|----|---|---|
| 嗜睡 | 3 | 0 | 0 | 3 | 2 | 0 |
| 感覺異常 | 38 | 0 | 0 | 16 | 2 | 0 |

分級按照世界衛生組織 (WHO) 之規定

^aN=67-69; 所有有實驗室或非實驗室檢查數據之 Gemcitabine 併用 cisplatin 組病患; 每 21 天之第 1、8 天給予 Gemcitabine 1250mg/m², 第 1 天給予 cisplatin 100mg/m²

^bN=57-63; 所有有實驗室或非實驗室檢查數據之 Etoposide 併用 cisplatin 組病患; 每 21 天之第 1 天給予 cisplatin 100mg/m², 每 21 天之第 1、2、3 天給予 Etoposide 100mg/m²。

^c不管引起之原因

^d曾接受輸注的病患百分比。輸注比例不屬於 CTC 分級之項目。

^e非實驗室檢驗數據是經評估可能與藥物有關後才予以分級。

^f未收集疼痛之數據

併用它種藥物於乳癌—依據文獻, 在 Gemcitabine 併用 paclitaxel 與 paclitaxel 單一藥物的比較試驗中, 併用組的 Gemcitabine 有 8% 調降劑量, paclitaxel 有 5% 調降劑量; paclitaxel 組則有 2% 調降劑量。併用組的 Gemcitabine 有 7% 的投藥次數因故省略, paclitaxel 有 <1% 的投藥次數因故省略; paclitaxel 組亦有 <1% 的投藥次數因故省略。因不良反應而停藥的病患人數, 在併用組為 18 人 (7%), paclitaxel 組為 12 人 (5%)。試驗中或停用試驗藥物 30 天內, 發生 2 例可能與藥物有關的死亡病例, 併用組與 paclitaxel 組各一例。

表八為 Gemcitabine 併用 paclitaxel 組與 paclitaxel 組治療乳癌之安全性資料, 包含發生率 ≥10% (所有等級) 的不良反應。

表八 在 Gemcitabine 併用 paclitaxel 或 paclitaxel 單一藥物治療乳癌的比較試驗中出現之不良反應^a CTC 分級 (發生率%)

| | Gemcitabine 併用 Paclitaxel 組 (N=262) | | | Paclitaxel 組 (N=259) | | |
|---------------------------|--|-------|-------|-------------------------|-------|-------|
| | 所有等級 | 第 3 級 | 第 4 級 | 所有等級 | 第 3 級 | 第 4 級 |
| 實驗室檢查^b | | | | | | |
| 血液方面 | | | | | | |
| 貧血 | 69 | 6 | 1 | 51 | 3 | <1 |
| 嗜中性白血球過低 | 69 | 31 | 17 | 31 | 4 | 7 |
| 血小板過低 | 26 | 5 | <1 | 7 | <1 | <1 |
| 白血球過低 | 21 | 10 | 1 | 12 | 2 | 0 |
| 肝臟方面 | | | | | | |
| ALT | 18 | 5 | <1 | 6 | <1 | 0 |
| AST | 16 | 2 | 0 | 5 | <1 | 0 |
| 非實驗室檢查^c | | | | | | |
| 掉髮 | 90 | 14 | 4 | 92 | 19 | 3 |
| 神經病變-感覺神經 | 64 | 5 | <1 | 58 | 3 | 0 |
| 噁心 | 50 | 1 | 0 | 31 | 4 | 0 |
| 疲勞 | 40 | 6 | <1 | 28 | 1 | <1 |
| 肌肉疼痛 | 33 | 4 | 0 | 33 | 3 | <1 |
| 嘔吐 | 29 | 2 | 0 | 15 | 2 | 0 |
| 關節痛 | 24 | 3 | 0 | 22 | 2 | <1 |
| 腹瀉 | 20 | 3 | 0 | 13 | 2 | 0 |
| 厭食 | 17 | 0 | 0 | 12 | <1 | 0 |
| 神經病變-運動神經 | 15 | 2 | <1 | 10 | <1 | 0 |
| 口腔炎/咽喉炎 | 13 | 1 | <1 | 8 | <1 | 0 |
| 發燒 | 13 | <1 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| 便秘 | 11 | <1 | 0 | 12 | 0 | 0 |
| 骨骼疼痛 | 11 | 2 | 0 | 10 | <1 | 0 |
| 其他疼痛 | 11 | <1 | 0 | 8 | <1 | 0 |
| 皮膚起疹/脫屑 | 11 | <1 | <1 | 5 | 0 | 0 |

^a分級根據常見毒性準則 (CTC) 第二版。(包含所有等級, 且發生率 10%)

^b不管引起之原因

^c非實驗室檢驗數據是經評估可能與藥物有關後才予以分級。

下列為發生於任一治療組, 發生率 1-10% (所有級數), 與臨床相關的不良反應。括弧內表示第 3 級與第 4 級不良反應的發生率 (Gemcitabine 併用 paclitaxel 組與 paclitaxel 組): 發熱性嗜中性白血球減少症 (5.0% vs. 1.2%), 感染 (0.8% vs. 0.8%), 呼吸困難 (1.9% vs. 0), 及抗體性或過敏原性過敏反應 (0 vs. 0.8%)。

65 歲以下及以下的病患, 其實驗室與非實驗室檢查的不良反應發生率幾無差異。

併用它種藥物於卵巢癌—依文獻記載, Gemcitabine 併用 carboplatin 組與

carboplatin 組的比較試驗中, 併用組的 Gemcitabine 有 10.4% 調降劑量, carboplatin 有 1.8% 調降劑量; carboplatin 組則有 3.8% 調降劑量。併用組的 Gemcitabine 有 13.7% 的投藥次數因故省略, carboplatin 有 0.2% 的投藥次數因故省略; carboplatin 組則有 0% 投藥次數因故省略。

表九為 Gemcitabine 併用 carboplatin 組與 carboplatin 組治療卵巢癌之安全性資料, 包括發生率 10% (所有等級) 的不良反應。二組間因不良反應而終止治療的比例無差異。併用組與單一治療組分別為 10.9% 與 9.8%。

表九 在 Gemcitabine 併用 carboplatin 或 carboplatin 單一藥物治療卵巢癌的比較試驗中出現之不良反應^a CTC 分級 (發生率%)

| | Gemcitabine 併用 Carboplatin 組(N=175) | | | Carboplatin 組 (N=174) | | |
|---------------------------|--|-------|-------|--------------------------|-------|-------|
| | 所有等級 | 第 3 級 | 第 4 級 | 所有等級 | 第 3 級 | 第 4 級 |
| 實驗室檢查^b | | | | | | |
| 血液方面 | | | | | | |
| 貧血 | 86 | 22 | 6 | 75 | 9 | 2 |
| 紅血球輸注 ^c | 38 | | | 15 | | |
| 嗜中性白血球過低 | 90 | 42 | 29 | 58 | 11 | 1 |
| 白血病 | 86 | 38 | 5 | 70 | 6 | <1 |
| 血小板過低 | 78 | 30 | 5 | 57 | 10 | 1 |
| 血小板輸注 ^c | 9 | | | 3 | | |
| 非實驗室檢查^d | | | | | | |
| 掉髮 | 49 | 0 | 0 | 18 | 0 | 0 |
| 神經病變-感覺神經 | 30 | 1 | 0 | 27 | 2 | 0 |
| 噁心 | 69 | 4 | 0 | 61 | 2 | 0 |
| 疲勞 | 39 | 2 | <1 | 29 | 2 | 0 |
| 嘔吐 | 42 | 3 | 0 | 33 | 1 | <1 |
| 腹瀉 | 15 | 2 | 0 | 8 | 0 | 0 |
| 厭食 | 16 | <1 | 0 | 8 | 0 | 0 |
| 口腔炎/咽喉炎 | 21 | <1 | 0 | 12 | 0 | 0 |
| 便秘 | 30 | 5 | 0 | 24 | 2 | 0 |

^a分級根據常見毒性準則 (CTC) 第二版。(包含所有等級, 且發生率 10%)

^b不管引起之原因是否與藥物有關

^c曾接受輸注的病患百分比。輸注不屬於 CTC 分級之項目。血液輸注包括紅血球輸注及全血輸注。

^d非實驗室檢驗數據是經評估可能與藥物有關後才予以分級。

除了表九所列之血液輸注, 骨髓抑制亦需使用造血類藥物。併用組需投與造血類藥物的頻率較單一治療組高 (顆粒性白血球生長因子: 23.6% 及 10.1%; 紅血球生成素: 7.3% 及 3.9%)。

下列為發生於任一治療組, 經醫師判斷可能與藥物有關, 發生率 1-10% (所有級數), 與臨床相關的不良反應。括弧內表示第三級與第四級不良反應的發生率 (Gemcitabine 併用 carboplatin 組與 carboplatin 組): AST 或 ALT 上升 (0 vs. 1.2%), 呼吸困難 (1.1% vs. 1.7%), 發熱性嗜中性白血球減少症 (1.1% vs. 0), 出血反應 (1.7% vs. 0), 過敏反應 (2.3% vs. 2.9%), 運動神經病變 (0.6% vs. 0) 及皮膚起疹/脫屑 (0.6% vs. 0)。

65 歲以下及以下的病患, 其實驗室與非實驗室檢查的不良反應發生率無差異。

併用它種藥物於膀胱癌 [轉移性泌尿道移行上皮細胞癌 (TCC of the urothelium)]—依據文獻, Gemcitabine 併用 cisplatin 組與 MVAC 組的比較試驗, 63% Gemcitabine 併用 cisplatin 組治療的病患無須調整劑量, MVAC 組則為 37%。因治療引起不良反應而停藥之比例, Gemcitabine 併用 cisplatin 組為 8%, MVAC 組為 12%。治療相關的死亡比例, Gemcitabine 併用 cisplatin 組為 1%, MVAC 組為 3%。

這二個臨床試驗中, 血液毒性為最常發生的實驗室檢查毒性。第 3/4 級嗜中性白血球減少症的發生率, Gemcitabine 併用 cisplatin 組少於 MVAC 組 (71% vs. 82%); 第 4 級嗜中性白血球減少症的發生率, Gemcitabine 併用 cisplatin 組明顯少於 MVAC 組 (30% vs. 65%)。第 3/4 級貧血的發生率, Gemcitabine 併用 cisplatin 組高於 MVAC 組 (27% vs. 18%)。第 3/4 級血小板減少症的發生率, Gemcitabine 併用 cisplatin 組高於 MVAC 組 (58% vs. 21%)。於任一試驗組, 皆沒有第 4 級出血報告, 僅少數第 3 級出血報告 (<2%)。以 Gemcitabine 併用 cisplatin 組治療的 943 個療程中, 51 名病患 (25%) 需輸注紅血球, 37 名病患 (18%) 需輸注血小板。以 MVAC 組治療的 792 個療程中, 28 名病患 (14%) 需輸注紅血球, 17 名病患 (8%) 需輸注血小板。

在一個第二期非隨機選取、治療轉移性泌尿道移行上皮細胞癌 (TCC of the urothelium) 的臨床試驗中，當以 100 mg/m² 劑量 cisplatin 與 Gemcitabine 併用時，臨床上發生顯著血液毒性。(參見臨床研究欄)。

表十為 405 名第四期轉移性泌尿道移行上皮細胞癌 (TCC of the urothelium) 病患以 Gemcitabine 併用 cisplatin 組或 MVAC 組隨機治療的試驗數據，其不良反應之 WHO 分級與表五相同，也包括 NCI 常見毒性準則 (Common Toxicity Criteria) 分級的 Neuro Hearing 不良反應。

表十 以 Gemcitabine 併用 cisplatin 組或 MVAC 組治療轉移性泌尿道移行上皮細胞癌 (TCC of the urothelium) 比較臨床試驗不良反應依 WHO 分級 (發生率%)

| | Gemcitabine 併用 cisplatin 組 ^a | | | MVAC 組 ^b | | |
|----------------------------|---|-------|-------|---------------------|-------|-------|
| | 所有等級 | 第 3 級 | 第 4 級 | 所有等級 | 第 3 級 | 第 4 級 |
| 實驗室檢查^c | | | | | | |
| 血液方面 | | | | | | |
| 貧血 | 94 | 24 | 4 | 86 | 16 | 2 |
| 紅血球輸注 ^d | 25 | | | 14 | | |
| 白血球減少症 | 92 | 44 | 7 | 93 | 46 | 18 |
| 嗜中性白血球過低 | 91 | 41 | 30 | 89 | 17 | 65 |
| 血小板減少症 | 86 | 29 | 29 | 46 | 8 | 13 |
| 血小板輸注 ^d | 18 | | | 8 | | |
| 肝臟方面 | | | | | | |
| ALT | 29 | 1 | 0 | 28 | 2 | 0 |
| AST | 30 | 1 | 0 | 28 | 2 | 0 |
| Alkaline Phosphatase | 17 | 2 | 1 | 19 | 1 | 0 |
| 膽紅素 | 5 | 0 | 0 | 8 | 1 | 0 |
| 腎臟方面 | | | | | | |
| 蛋白尿 | 9 | 0 | 0 | 14 | 1 | 0 |
| 血尿 | 18 | 5 | 0 | 21 | 2 | 0 |
| BUN | 36 | 1 | 0 | 37 | 0 | 0 |
| Creatinine | 24 | 0 | 0 | 23 | 1 | 0 |
| 非實驗室檢查^e | | | | | | |
| 噁心嘔吐 | 78 | 22 | 0 | 86 | 19 | 2 |
| 發燒 | 21 | 0 | 0 | 30 | 3 | 0 |
| 皮膚起疹 | 23 | 0 | 0 | 16 | 0 | 1 |
| 呼吸困難 | 28 | 3 | 1 | 21 | 3 | 3 |
| 便秘 | 38 | 2 | 0 | 39 | 3 | 1 |
| 腹瀉 | 24 | 3 | 0 | 34 | 8 | 1 |
| 出血 | 23 | 2 | 0 | 15 | 2 | 0 |
| 感染 | 24 | 2 | 1 | 47 | 10 | 5 |
| 脫髮 | 61 | 11 | 0 | 89 | 54 | 1 |
| 口炎 | 20 | 1 | 0 | 66 | 18 | 4 |
| 嗜睡 | 17 | 1 | 0 | 30 | 3 | 1 |
| 感覺異常 | 26 | 1 | 0 | 25 | 1 | 0 |
| Neuro Hearing ^f | 19 | 2 | 0 | 14 | 2 | 1 |

分級按照世界衛生組織 (WHO) 之規定

^a N=191-200; 所有以 Gemcitabine 併用 cisplatin 組治療病患之實驗室或非實驗室檢查數據; 以 28 天為一週期，每週期的第 1、8、15 天給予 Gemcitabine 1000mg/m²，每週期的第 2 天給予 cisplatin 70mg/m²。

^b N=186-194; 所有以 MVAC 組治療病患之實驗室或非實驗室檢查數據; 以 28 天為一週期，每週期的第 1、15、22 天給予 methotrexate 30mg/m²，每週期的第 2、15、22 天給予 vinblastin 3mg/m²，每週期的第 2 天給予 doxorubicin 30mg/m² 及 cisplatin 70mg/m²。

^c 不論引起的原因。

^d 需要輸注病患的百分比。

^e 非實驗室檢驗數據是經評估可能與藥物有關後才予以分級。

^f 依 NCI 常見毒性準則 (Common Toxicity Criteria) 分級。

【過量】(依文獻記載)

目前尚無 Gemcitabine 過量使用時之解毒劑，當病患疑似用藥過量的情況時，應監測其血球數目，必要時應給予支持性治療。依據文獻，在一個數名病患的 Phase I 試驗，每 2 週給予 30 分鐘靜脈輸注高達 5700 mg/m² 的單一劑量時，主要的毒性：有骨髓抑制、感覺異常及嚴重皮膚起疹。

【上市後經驗】(依據文獻)

下列不良反應經確認發生於 Gemcitabine 核准上市後。這些不良反應發生於 Gemcitabine 單獨使用後或 Gemcitabine 併用其他藥物使用後。列舉以下不良反應仍依據：不良反應之嚴重性、報導頻率、或可能與 Gemcitabine 有關。

心血管方面—充血性心臟衰竭與心肌梗塞極少發生。心律不整，即先天性上心室功能顯著亦極少發生。

血管疾病—被報告的週邊血管炎與血管壞疽之臨床表徵極少發生。

皮膚—在沒有藥品滲出的情況下，蜂窩組織炎與非嚴重性注射部位不良反應極少發生。嚴重皮膚反應，包括脫皮、水泡型皮膚疹，極少發生。

肝臟—肝功能指數，包括 AST、ALT、GGT(gamma-glutamyl transferase)、

alkaline phosphatase、膽紅素的上升極少發生。嚴重肝毒性包括肝衰竭與死亡極少發生於單獨使用 Gemcitabine 或併用其他種具潛在肝毒性藥物之病患。肺臟—曾投與一次或多次 Gemcitabine 治療之各種惡性腫瘤病患，極少發生肺實質性毒性包括間質性肺炎、肺纖維化、肺水腫及成人呼吸窘迫症候群 (adult respiratory distress syndrome; ARDS)。有些病患於最後一次投與 Gemcitabine 後二星期發生肺臟症狀。已停止治療，卻仍因呼吸衰竭與死亡的案例極少。

腎臟—投與一次或多次 Gemcitabine 後，曾有尿毒症候群 (HUS) 和/或腎衰竭的報告。已停止治療，卻仍因腎衰竭導致死亡或需要透析的案例極少。大部份腎衰竭案例致死的原因為 HUS。

受傷、中毒及因程序引起之併發症—曾有放射線記憶反應 (radiation recall reaction) 的報告。(參閱注意事項欄之放射線治療)

【臨床藥理學】(依文獻記載)

Gemcitabine 具有細胞週期專一性，主要是殺死正進行 DNA 合成 (S-期) 的細胞，同時經由 G1/S 交接期來阻斷細胞的進化。Gemcitabine 在細胞內經由 nucleoside kinases 代謝成具活性的 diphosphate (dFdCDP) 與 triphosphate (dFdCTP) nucleoside，Gemcitabine 殺細胞的活性的得自於此二活性代謝物抑制 DNA 合成的共同作用。首先，Gemcitabine diphosphate 抑制 ribonucleotide 還原酶，此酵素負責催化 DNA 合成所須之 deoxynucleoside triphosphates 之生成反應，此抑制作用使 deoxynucleosides 的濃度降低，包括 dCTP。其次 Gemcitabine triphosphate 與 dCTP 競爭併入 DNA，細胞內 dCTP 濃度降低 (經由 diphosphate 的作用) 強化 Gemcitabine triphosphate 併入 DNA 的效果 (自我加強作用)。當 Gemcitabine nucleotide 併入 DNA 後，只能再容許 1 個 nucleotide 加入增長中的 DNA 螺旋，加上後，DNA 更進一步的合成也被抑制。DNA polymerase epsilon 無法移除 Gemcitabine nucleotide 及修復增長中的 DNA 螺旋 (masked chain termination)。在 CEM T 淋巴細胞中，Gemcitabine 引發 internucleosomal DNA 的分段，此為造成細胞死亡的特徵之一。

依據文獻，Gemcitabine 在體外實驗中顯示與 cisplatin 的加成活性與劑量有關。Cisplatin 不影響 Gemcitabine triphosphate 的蓄積或 DNA 雙股螺旋的斷裂。在體內實驗中，Gemcitabine 與 cisplatin 併用可對抗異體移植的 LX-1 與 CALU-6 人體肺癌細胞，但對異體移植 NCI-H460 與 NCI-H520 的細胞幾無作用，Gemcitabine 在異體移植 Lewis 鼠肺的癌細胞中與 cisplatin 有加成作用。在給 cisplatin 前 4 小時給予 Gemcitabine 可產生最大之交互作用。

【人體藥物動力學】(依文獻記載)

依據文獻記載，以五名接受放射線標定過藥物之單次劑量：1000 毫克/平方公尺/30 分鐘輸注的病人進行 Gemcitabine 分佈研究。1 週內 92-98% 的劑量被收回，幾乎全由尿液回收。其中 Gemcitabine (<10%) 與不具活性的 uracil 代謝物 2'-deoxy-2',2'-difluorouridine (dFdU) 佔了排出劑量之 99%，血漿中亦發現 dFdU 代謝物。Gemcitabine 與血漿蛋白的結合可忽略。

Gemcitabine 的藥物動力學，根據文獻報告以 353 名患有不同腫瘤的病患進行評估，其中 2/3 為男性。由接受不同療程、每週給藥定期休息的給藥方式短時間輸注 (<70 分鐘) 與長時間輸注 (70-285 分鐘) 病人的數據得到 Gemcitabine 的藥物動力學參數。總劑量在 500-3600 毫克/平方公尺之間。Gemcitabine 的藥物動力學為線性、二室模式。合併分析單次劑量與多次劑量的族群動力學顯示，Gemcitabine 的分佈體積顯著受到輸注時間與性別的影響；廓清率受年齡與性別的影響。因為病人特性或是輸注時間不同導致之廓清率與分佈體積與廓清率的差異，造成半衰期與血漿濃度的變化。表十一顯示不同年齡、不同性別的典型病人在短時間輸注後，Gemcitabine 的血漿清除率與半衰期。

表十一 Gemcitabine 在典型病患體內之清除率與半衰期

| 年齡 | 男性清除率 (公升/小時/平方公尺) | 女性清除率 (公升/小時/平方公尺) | 男性半衰期* (分鐘) | 女性半衰期* (分鐘) |
|----|-----------------------|-----------------------|----------------|----------------|
| 29 | 92.2 | 69.4 | 42 | 49 |
| 45 | 75.7 | 57.0 | 48 | 57 |
| 65 | 55.1 | 41.5 | 61 | 73 |
| 79 | 40.7 | 30.7 | 79 | 94 |

*短時間輸注 (<70 分鐘) 之藥物半衰期

依據年齡與性別差異，短時間輸注的半衰期為 32-94 分鐘，長時間輸注的半衰期為 245-638 分鐘，反應出較長的輸注時間會增加分佈體積。不論給予任何劑量，女性與老年病患皆因較低的廓清率而有較高的濃度。

分佈體積隨著輸注時間的延長而增加，顯示當輸注時間短於 70 分鐘時，分佈體積為 50 升/平方公尺，顯示當輸注時間短時，Gemcitabine 尚未廣泛分佈至組織內；輸注時間長時，分佈體積增加至 370 升/平方公尺，反應出 Gemcitabine 在組織內慢慢達到平衡狀態。

輸注停止後 30 分鐘，dFdU（非活性代謝物）可達到最高血中濃度，然後不再經過其他生物轉化作用，直接由尿液排出體外。每週給藥一次時代謝物不會蓄積在體內，但其排除決定於腎臟清除率，因此當腎功能降低時，代謝物可能蓄積在體內。

顯著的腎臟或肝臟功能不全，對於 Gemcitabine 在體內分佈的影響未被評估過。

活性代謝物 Gemcitabine triphosphate 可自周邊血液中之單核球細胞萃取出來，其末期半衰期介於 1.7-19.4 小時之間

【臨床研究】（依文獻記載）

卵巢癌—依文獻記載，一個隨機分組第三期臨床試驗，研究 Gemcitabine 治療 356 位晚期(advanced) 卵巢癌病患的療效，這些病患皆曾接受第一線含鉑藥物(PLATINUM-BASED)治療，並於 6 個月後復發。病患隨機分組接受治療組或對照組治療。治療組療程為：以 21 天為一週期，於第 1、8 天輸注 Gemcitabine 1000mg/m²，第一天輸注 Gemcitabine 後，再輸注 Carboplatin 劑量 AUC4。對照組療程為：以 21 天為一週期，於第 1 天輸注單一藥物 carboplatin 劑量 AUC5。本試驗之主要試驗終點為疾病無進展存活期(progression free survival,PFS)。

表十二為病患之基本資料。增加 Gemcitabine 於 Carboplatin 之治療組，且顯著且有統計意義的改善疾病無進展存活期(PFS)及總體反應率，如表十三及圖一。二組皆有約 75% 病患於完成試驗後接受更後續的化療。二組間之總體存活率無顯著差異。

生活品質(QOL)—本試驗以 EORTC QOL-C30 及 QLQ-OV28 評量生活品質。QLQ-C30 為經過驗證，專評估癌症病患生活品質之工具，包括評估精神功能，疾病症狀與毒性。QLQ-OV28 為經過驗證，專門用來評估卵巢癌病患上述的生活品質之工具。生活品質於二組間無顯著差異。

表十二 Gemcitabine 併用 Carboplatin 組與 Carboplatin 組治療卵巢癌—基本資料與臨床特性

| | Gemcitabine/Carboplatin | Carboplatin |
|--|-------------------------|-------------|
| 隨機病患數目 | 178 | 178 |
| 年齡中位數, 年 | 59 | 58 |
| 範圍 | 36-78 | 21-81 |
| 治療前 ECOG 體能狀況 0-1 ^a | 94% | 95% |
| 病情程度 | | |
| 可評估(Evaluable) | 7.9% | 2.8% |
| 雙方位可測量(Dimensionally Measurable) | 91.6% | 95.5% |
| Platinum 治療後至疾病惡化的期間(PFI) ^b | | |
| 6-12 月 | 39.9% | 39.9% |
| >12 月 | 59.0% | 59.6% |
| 第一線治療用藥 | | |
| Platinum-taxane 合併治療 | 70.2% | 71.3% |
| Platinum-non-taxane 合併治療 | 28.7% | 27.5% |
| Platinum 單一治療 | 1.1% | 1.1% |

^a 共 9 位病患(Gemcitabine 併用 Carboplatin 組 5 位, Carboplatin 組 4 位)未紀錄治療前 ECOG 體能狀況。(ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group 美國東岸癌症臨床研究合作組織)

^b 共 3 位病患(Gemcitabine 併用 Carboplatin 組 2 位, Carboplatin 組 1 位), 其 PFI 小於 6 個月。

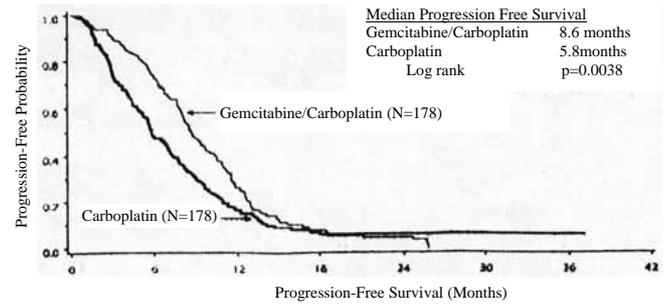
表十三 Gemcitabine 併用 Carboplatin 組與 Carboplatin 組治療卵巢癌—療效分析結果

| | Gemcitabine/Carboplatin (178 位) | Carboplatin (178 位) | |
|--------------------------------|---------------------------------|---------------------|----------|
| 疾病無進展存活期 | | | |
| 中位數(95%信賴區間),月 | 8.6(8.0,9.7) | 5.8(5.2,7.1) | p=0.0038 |
| 危險比率(95%信賴區間) | 0.72(0.57,0.90) | | |
| 總體存活率 | | | |
| 中位數(95%信賴區間),月 | 18.0(16.2,20.3) | 17.3(15.2,19.3) | p=0.8977 |
| 危險比率(95%信賴區間) | 0.98(0.78,1.24) | | |
| 校正後 ^a 危險比率(95%信賴區間) | 0.86(0.67,1.10) | | |
| 總體反應率 ^b | | | |
| CR | 47.2% | 30.9% | p=0.0016 |
| PR+PRNM | 14.6% | 6.2% | p=0.0092 |
| SD | 32.6% | 24.7% | |
| | 38.2% | 38.8% | |

^a 依病患體能狀況，腫瘤位置，Platinum 治療後至疾病惡化的期間校正。

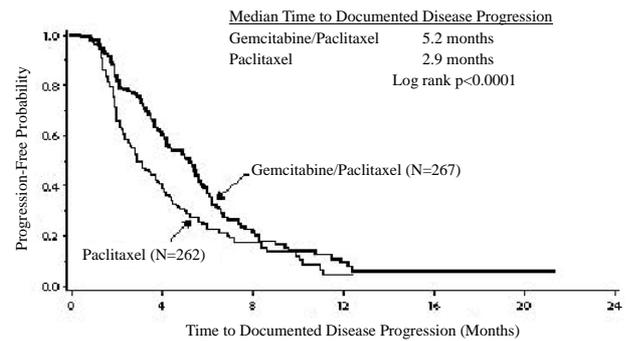
^b 由試驗醫師評估。

圖一 Kaplan-Meier 疾病無進展存活曲線。Gemcitabine 併用 Carboplatin 組與 Carboplatin 組治療卵巢癌(N=356)



乳癌—依文獻記載，一個多中心、隨機選取第三期臨床試驗(529 名病患)的數據證實 Gemcitabine 併用 paclitaxel 可作為曾接受 anthracycline 輔助治療或術前化療的乳癌病患的治療用藥(禁用 anthracycline 的病人不在此限)。治療療程為：以 21 天為一週期，於第 1、8 天輸注 Gemcitabine 1250 mg/m²，第一天輸注 Gemcitabine 前，應先輸注 paclitaxel 175 mg/m²。對照組療程為：以 21 天為一週期，僅於第一天投與 paclitaxel 175 mg/m²。圖二與表十四之資料顯示，Gemcitabine 併用 paclitaxel 組，相較於 paclitaxel 單獨治療組，對病程惡化前之時間、總體反應率，具有顯著統計意義的改善。另外，根據其存活時間的期中分析，Gemcitabine 組亦有改善存活時間的趨勢。

圖二 Kaplan-Meier 存活曲線 (Gemcitabine 併用 Paclitaxel 組與 Paclitaxel 組於治療 529 位乳癌病人)



表十四 Gemcitabine 併用 Paclitaxel 組與 Paclitaxel 組於治療乳癌之比較

| | Gemcitabine/Paclitaxel | Paclitaxel | |
|--|------------------------|--------------------|----------|
| 病患數目 | 267 | 262 | |
| 年齡中位數, 歲 | 53 | 52 | |
| 範圍 | 26-83 | 26-75 | |
| 轉移性疾病 | 97.0% | 96.9% | |
| KPS 指數 ^a ≥90 | 70.4% | 74.4% | |
| 腫瘤數 | | | |
| 1-2 | 56.6% | 58.8% | |
| ≥3 | 43.4% | 41.2% | |
| 內臟性疾病 | 73.4% | 72.9% | |
| 曾接受 anthracycline 治療到病程惡化前之時間 ^b | | | |
| 中位數(95%信賴區間), 月 | 5.2 (4.2, 5.6) | 2.9 (2.6, 3.7) | p<0.0001 |
| 危險比率 (95%信賴區間) | 0.650 (0.524, 0.805) | | p<0.0001 |
| 總體反應率 ^b (95%信賴區間) | 40.8% (34.9, 46.7) | 22.1% (17.1, 27.2) | p<0.0001 |

^a Karnofsky Performance Status

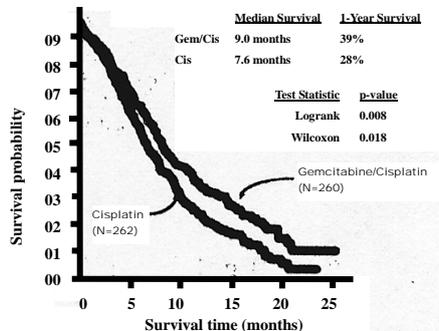
^b 這些結果乃根據試驗前訂定之規則計算，顯示研究人員與獨立審議委員 (Independent Review Committee) 對試驗結果之評估一致。

非小細胞肺癌(NSCLC)—依文獻記載，兩個隨機選取的臨床試驗(657 名病患)數據，證實 Gemcitabine 併用 cisplatin 可作為局部晚期或有轉移之非小細胞肺癌之第一線用藥。

Gemcitabine 併用 cisplatin 與單獨使用 cisplatin 的比較—此試驗在歐洲、美國與加拿大進行，共有 522 名患有無法以手術治療之第 IIIa、IIIb 或 IV 期非小細胞肺癌且以前未曾接受過化學治療之病患參與。以 28 天為一週期，每週期的第 1、8、15 天給予 Gemcitabine 1000 mg/m²，每週期的第 1 天給予 cisplatin 100 mg/m²。單一藥物 cisplatin 組則在每一以 28 天為一週期中的第 1 天給予 cisplatin 100 mg/m²。主要研究目的為存活時間。表十五為病患之基本資料。發現此二組腺癌病患在組織學方面不均衡，cisplatin 組為 48%，Gemcitabine 併用 cisplatin 組為 37%。

下圖(圖三)為 Kaplan-Meier 存活曲線。Gemcitabine 併用 cisplatin 組的中位存活期為 9.0 個月,相較於 cisplatin 單一藥物組的 7.6 個月(Logrank p=0.008, two-sided)。比較到病程惡化前之時間長短的中位時間, Gemcitabine 併用 cisplatin 組為 5.2 個月, cisplatin 單一藥物組為 3.7 個月(Logrank p=0.009, two-sided)。Gemcitabine 併用 cisplatin 組的客觀反應率為 26%, cisplatin 單一藥物組為 10%(Fisher's Exact p<0.0001, two-sided)。兩組的反應持續時間並無差異。

圖三 Kaplan-Meier 存活曲線
(Gemcitabine 併用 cisplatin-NSCLC 組(N=522))



表十五 Gemcitabine 併用 Cisplatin 於非小細胞肺癌之隨機選擇性試驗

| 試驗組別 | 每 28 天為一週期 ^a | | 每 21 天為一週期 ^b | |
|--------------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------|
| | Gemcitabine/ Cisplatin | Cisplatin | Gemcitabine/ Cisplatin | Cisplatin/ Etoposide |
| 病患數目 | 260 | 262 | 69 | 66 |
| 男性 | 182 | 186 | 64 | 61 |
| 女性 | 78 | 76 | 5 | 5 |
| 年齡中位數, 歲 | 62 | 63 | 58 | 60 |
| 範圍 | 36-88 | 35-79 | 33-76 | 35-75 |
| 第 IIIa 期 | 7% | 7% | N/A | N/A |
| 第 IIIb 期 | 26% | 23% | 48% | 52% |
| 第 IV 期 | 67% | 70% | 52% | 49% |
| 治療前之 KPS 指數 ^c | 41% | 44% | 45% | 52% |
| 70-80 | | | | |
| 治療前之 KPS 指數 ^c | 57% | 55% | 55% | 49% |
| 90-100 | | | | |
| 存活期中位數, 月 | 9.0 | 7.6 | 8.7 | 7.0 |
| (95%信賴區間)月 | 8.2, 11.0 | 6.6, 8.8 | 7.8, 10.1 | 6.0, 9.7 |
| 到病程惡化前之時間中位數, 月 | 5.2 | 3.7 | 5.0 | 4.1 |
| (95%信賴區間)月 | 4.2, 5.7 | 3.0, 4.3 | 4.2, 6.4 | 2.4, 4.5 |
| 客觀反應率 | 26% | 10% | 33% | 14% |
| | | P<0.0001 ^d | | P=0.01 ^d |
| | | P=0.008 | | P=0.18 |
| | | P=0.009 | | P=0.015 |

^a 28 天為一週期: Gemcitabine 併用 Cisplatin 組- Gemcitabine 1000 mg/m² 每 28 天之第 1、8、15 天給予, cisplatin 100 mg/m² 第 1 天給予; Cisplatin 單一藥物組- cisplatin 100 mg/m² 每 28 天的第 1 天給予。

^b 21 天為一週期: Gemcitabine 併用 Cisplatin 組- Gemcitabine 1250 mg/m² 每 21 天之第 1、8 天給予, cisplatin 100 mg/m² 第 1 天給予; Etoposide 併用 Cisplatin 組- cisplatin 100 mg/m² 每 21 天的第 1 天給予, etoposide 100 mg/m² 每 21 天的第 1、2、3 天給予。

^c Karnofsky Performance Status

^d 客觀反應率的 p 值使用 binominal proportions 之 2-sided Fisher's exact test 分析差異, 其他 p 值用 the Logrank test 分析到某事件發生之總時間差異

N/A: Not applicable

Gemcitabine 加 cisplatin 與 etoposide 加 cisplatin 的比較—第二個, 多中心, 隨機選取, 以 135 名患有第 IIIb 或第 IV 期之非小細胞肺癌病人進行的試驗。每 21 天為一週期, 在每週期的第 1、8 天給予 Gemcitabine 1250 mg/m², 第 1 天給予 cisplatin 100 mg/m²。或是每一以 21 天為一週期中的第 1、2、3 天靜脈給予 etoposide 100 mg/m², 第 1 天給予 cisplatin 100 mg/m²(見表十五)。

兩組間存活時間之長短無顯著差異(Logrank p=0.18, two-sided)。Gemcitabine 加 cisplatin 組的中位存活期為 8.7 個月, etoposide 加 cisplatin 組的中位存活期為 7.0 個月。比較到病程惡化前之時間長短, Gemcitabine 加 cisplatin 組為 5.0 個月, etoposide 加 cisplatin 組為 4.1 個月(Logrank p=0.015, two-sided)。Gemcitabine 加 cisplatin 組的客觀反應率為 33%,

etoposide 加 cisplatin 組為 14% (Fisher's Exact p=0.01, two-sided)。

生活品質(QOL)—生活品質為上述兩個隨機選取試驗的共同的次要研究目標。在第一個試驗中, 使用 FACT-L 測量生活品質, 評估身體、社交、情感與功能性的健全及肺癌之症狀。在第二個試驗中, 使用 EORTC QLQ-C30 與 LC13 測量生活品質, 評估身體與心理的功能, 以及與肺癌及其治療相關的症狀。在這二個試驗當中, 生活品質於試驗組與對照組之間, 無顯著之差異。

胰臟癌—依文獻記載, 兩個臨床試驗的數據評估了 Gemcitabine 用於局部晚期或轉移性胰臟癌病患之效果。第一個試驗比較 Gemcitabine 與 5-FU 用於未曾接受過化學治療之病患的療效, 第二個試驗研究 Gemcitabine 用於曾接受過 5-FU 或含 5-FU 之療法治療之胰臟癌病患的療效。兩個試驗中, 在第一個治療週期時給予 Gemcitabine 1000 mg/m², 做 30 分鐘的靜脈輸注, 每週一次, 最多 7 週(或直到毒性大至需要暫停用藥一次), 接著休息一週。後續給藥週期為每週給藥一次, 連續 3 週, 第 4 週休息。

這兩個試驗的主要有效性參數為"臨床效益反應"(Clinical Benefit Response), 此參數是依據止痛藥用量、疼痛強度、身體狀況(PS)與體重的變化作為對臨床改善的一種評量, 在這兩個試驗的設計階段, 就已事先對這些變數的改善做好定義。若下列任一情況發生, 則病患被視為有臨床有效性反應:

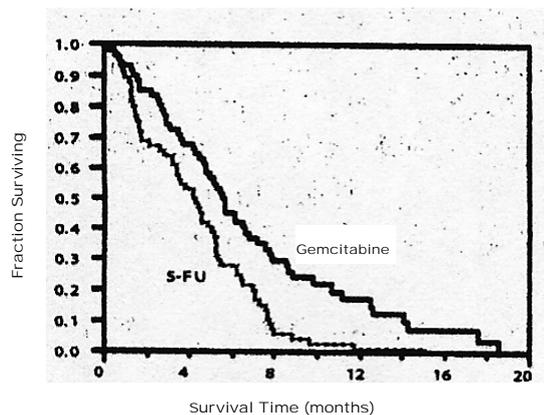
1) 病患之疼痛強度降低(疼痛評估卡)、或止痛藥用量減少 50%、或身體狀況(Karnofsky 狀況表)的評分增加 20 分, 持續至少四週以上, 且其他參數均無惡化現象。持續性惡化現象定義為: 在開始治療後的 12 週內, 連續四週的疼痛強度增加、止痛藥用量上升、或身體狀況評分降低 20 分。

或

2) 病患之前述三種參數均維持穩定, 且體重有顯著且持續增加之情況(持續 4 週以上體重增加 7%), 且並非是體液蓄積造成之結果。

第一個為多中心(美國與加拿大的 17 個地區)、前瞻性、單盲設計、兩組、且為隨機選取的試驗。此試驗比較 Gemcitabine 與 5-FU 用於未曾接受過化學治療之局部晚期或轉移性胰臟癌病患的療效。5-FU 每週一次, 600 mg/m², 靜脈輸注 30 分鐘。試驗結果請參見下表(表十六)。相較於 5-FU 組, Gemcitabine 組的病患在臨床效益反應、存活期、到病程惡化前之時間方面, 有統計意義之改善。下圖(圖四)為 Kaplan-Meier 存活曲線。兩組均無可確定之腫瘤反應率。

圖四 Kaplan-Meier 存活曲線 (胰臟癌)



表十六 Gemcitabine 與 5-FU 用於胰臟癌之比較

| | Gemcitabine | 5-FU | |
|------------------------------|-------------|------------|----------------------|
| 病患數目 | 63 | 63 | |
| 男性 | 34 | 34 | |
| 女性 | 29 | 29 | |
| 年齡中位數 | 62 歲 | 61 歲 | |
| 範圍 | 37-79 | 36-77 | |
| 病程為第四期 | 71.4% | 76.2% | |
| 治療前之 KPS 指數 ^a ≤70 | 69.8% | 68.3% | |
| 臨床效益反應率 | 22.2% | 4.8% | |
| | (N=14) | (N=3) | P=0.004 ^c |
| 存活期 | | | P=0.0009 |
| 中位數 | 5.7 月 | 4.2 月 | |
| 6 個月之可能性 ^b | (N=30) 46% | (N=19) 29% | |

| | | |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|
| 9 個月之可能性 ^b | (N=14) 24% | (N=4) 5% |
| 1 年之可能性 | (N=9) 18% | (N=2) 2% |
| 範圍 | 0.2-18.6 月 | 0.4-15.1+ ^d 月 |
| 中位數之 95% 信賴區間 | 4.7-6.9 月 | 3.1-5.1 月 |
| 到病程惡化前之時間 | P=0.0013 | |
| 中位數 | 2.1 月 | 0.9 月 |
| 範圍 | 0.1+ ^d -9.4 月 | 0.1-12.0+ ^d 月 |
| 中位數之 95% 信賴區間 | 1.9-3.4 月 | 0.9-1.1 月 |

^a Karnofsky Performance Status

^b Kaplan-Meier 估計值

^c N=病患數目

^d 最後一次就診病情無惡化；仍存活

^e 臨床效益性反應率的 p 值使用 binominal proportions 之 2-sided test 分析差異，其他 p 值用 the Logrank test 分析到某事件發生之總時間差異。

Gemcitabine 組病患中有 14 名達到臨床效益反應，5-FU 組則有 3 名。Gemcitabine 組中有一名病患其三種基本參數皆有改善(疼痛強度、止痛藥用量與身體狀況(PS))。Gemcitabine 組中 11 名病患在身體狀況穩定之狀況下，止痛藥用量及/或疼痛強度有改善，5-FU 組則有 2 名。Gemcitabine 組中 2 名病患在身體狀況改善下，止痛藥用量或疼痛強度有改善。5-FU 組 1 名病患在止痛藥用量及疼痛強度穩定之狀況下，身體狀況有改善。兩組中均無依據體重增加的規定而達到臨床效益性反應的病患。第二個為多中心(美國與加拿大共 17 個醫學中心)、開放性之試驗，研究 Gemcitabine 用於 63 名曾接受過 5-FU 或含 5-FU 之療法治療之晚期胰臟癌病患的療效。此試驗顯示 27% 的臨床效益性反應與 3.9 個月之中位存活期。

其他臨床試驗—若 Gemcitabine 給藥每週多於一次，或輸注時間大於 60 分鐘時，會產生毒性。一個評估 Gemcitabine 最大耐受劑量(Maximum tolerated dose, MTD)的 phase I 試驗，連續 5 天每天給藥，發現在劑量超過 10 mg/m² 後就會產生顯著之低血壓與嚴重類似感冒症候群之症狀，這些症狀的發生率與嚴重度與所給劑量有關。其他 phase I 試驗發現每週給藥兩次時，最大耐受劑量分別為 65 mg/m²(30 分鐘輸注)與 150 mg/m²(5 分鐘一次注射)，劑量限制毒性為血小板過低與類感冒症候群，尤其是無力感。一個評估 Gemcitabine 最大耐受輸注時間的 phase I 試驗發現，當每週的劑量 300 mg/m²，以 270 分鐘或更久的時間輸注時，臨床上會出現明顯的毒性：骨髓抑制作用。Gemcitabine 的半衰期受輸注時間長短影響(參見臨床藥理學)，一週給藥多於一次，或輸注時間超過 60 分鐘時，毒性隨之增加(參見警語)。在一個單一藥物的試驗中，當 Gemcitabine 以 1000 mg/m² 的劑量連續 6 週給藥，同時以胸部放射線治療非小細胞肺癌病患時，會出現嚴重且可能致命之食道炎與肺炎，尤其是接受大量放射線之病患。如何恰當、安全的併用 Gemcitabine 與放射線療法尚未被確定(參見注意事項)。

膀胱癌[轉移性泌尿道移行上皮細胞癌 (TCC of the urothelium)]—依文獻記載，一個隨機選取、多中心的第三期臨床試驗(405 名第四期轉移性泌尿道移行上皮細胞癌(TCC of the urothelium)病患)與二個第二期臨床試驗的數據，證實 Gemcitabine 併用 cisplatin 可作為第四期(局部晚期或轉移)轉移性泌尿道移行上皮細胞癌(TCC of the urothelium)之第一線用藥。

第三期隨機選取臨床試驗的主要目的，為比較第四期(局部晚期或轉移)轉移性泌尿道移行上皮細胞癌(TCC of the urothelium)病人之存活期，病人分別以 Gemcitabine 併用 Cisplatin 組治療，或以併用 methotrexate、vinblastine、doxorubicin、cisplatin (MVAC)組治療。病人未曾接受過全身性化學治療。病人隨機以下列注射療程之一治療：

- 1) 以 28 天為一週期，每週期的第 1、8、15 天給予 Gemcitabine 1000 mg/m²，每週期的第 2 天給予 cisplatin 70 mg/m²。
- 2) 以 28 天為一週期，每週期的第 1、15、22 天給予 methotrexate 30 mg/m²，每週期的第 2、15、22 天給予 vinblastin 3 mg/m²，每週期的第 2 天給予 doxorubicin 30 mg/m² 及 cisplatin 70 mg/m²。

此試驗之次要研究目的包括：一年存活率、病程惡化前之時間、反應率、反應持續時間、毒性反應及生活品質的改善。下表(表十七)為病人之基本資料。

表十七 Gemcitabine 併用 Cisplatin 組 vs. MVAC 組於轉移性泌尿道移行上皮細胞癌 (TCC of the urothelium) 之隨機臨床試驗

| 試驗組別 | Gemcitabine 併用 Cisplatin 組 | MVAC 組 |
|----------|----------------------------|----------|
| 病患數目 (%) | N=203 | N=202 |
| 男性 | 160 (79) | 160 (79) |
| 女性 | 43 (21) | 42 (21) |
| 年齡中位數, 歲 | 63 | 63 |

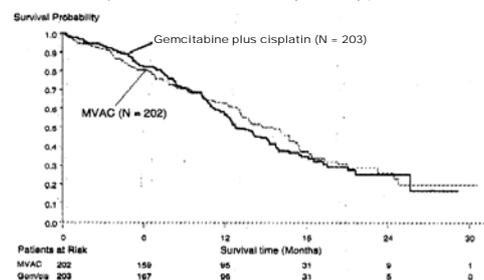
| 範圍 | 34-83 | 38-83 | |
|-------------------------|-----------|-----------|---------------------|
| 疾病分期 (%) | | | |
| 第四期 | 203 (100) | 202 (100) | |
| T4b only | 16 (8) | 19 (9) | |
| 轉移性 (M1) | 141 (69) | 127 (63) | |
| 內臟性 | 99 (49) | 93 (46) | |
| KPS 指數 ^a (%) | | | |
| 60-80 | 90 (45) | 92 (48) | |
| 90-100 | 109 (55) | 101 (52) | |
| 存活期 | N=203 | N=202 | |
| 中位數, 月 | 12.8 | 14.8 | P=0.55 |
| (95% 信賴區間) 月 | 12.0-15.3 | 13.2-17.2 | |
| 1 年存活率 (%) | 56.9 | 62.4 | |
| 病程惡化前之時間 | | | |
| 中位數, 月 | 7.4 | 7.6 | P=0.84 |
| (95% 信賴區間) 月 | 6.0-8.1 | 6.7-9.1 | |
| 腫瘤反應率 (%) | N=164 | N=151 | |
| 總反應率 | 49.4 | 45.7 | P=0.51 ^b |
| 完全 | 12.2 | 11.9 | |
| 部分 | 37.2 | 33.8 | |
| 穩定病況 | 33.5 | 32.5 | |
| 反應持續時間 | | | |
| 中位數, 月 | 9.6 | 10.7 | P=0.48 |
| (95% 信賴區間) 月 | 8.0-10.8 | 9.4-12.6 | |
| 到治療失敗的時間 | | | |
| 中位數, 月 | 5.8 | 4.6 | P=0.14 |
| (95% 信賴區間) 月 | 4.9-6.6 | 3.7-5.3 | |

^a Karnofsky Performance Status

^b 腫瘤反應率的 p 值使用 binominal proportions 之 2-sided Pearson Chi-square test 分析差異，其他 p 值用 the Logrank test 分析到某事件發生之總時間差異

(圖五)為 Kaplan-Meier 存活曲線。Gemcitabine 併用 cisplatin 組的中位存活期為 12.8 個月，相較於 MVAC 組的 14.8 個月(Logrank p=0.55)。比較病程惡化前之時間長短的中位時間，Gemcitabine 併用 cisplatin 組為 7.4 個月，MVAC 組為 7.6 個月(Logrank p=0.84)。Gemcitabine 併用 cisplatin 組的總反應率為 49.4%，相較於 MVAC 組的 45.7% (Chi-square p=0.51)。Gemcitabine 併用 cisplatin 組的中位反應持續時間為 9.6 個月，相較於 MVAC 組的 10.7 個月。比較到治療失敗的時間，Gemcitabine 併用 cisplatin 組為 5.8 個月，MVAC 組為 4.6 個月(Logrank p=0.139)。於 Gemcitabine 併用 cisplatin 組，有顯著較多的病人獲得持續病況的改善，相較於 MVAC 組(76% vs. 60%, p=0.001)。於 Gemcitabine 併用 cisplatin 組，有顯著較多的病人體重增至基準體重以上，相較於 MVAC 組(27% vs. 12%, p=0.001)。

圖五 Kaplan-Meier 存活曲線 (Gemcitabine 併用 Cisplatin 組 vs. MVAC 組治療膀胱癌之臨床試驗(N=405))



根據以下耐受度的討論及下表(表十八)所示，Gemcitabine 併用 cisplatin 組相較於 MVAC 組有較佳的耐受性。Gemcitabine 併用 cisplatin 組的病人，可接受的療程次數中位數為 6 次；MVAC 組的病人，則可接受的療程次數中位數為 4 次。Gemcitabine 併用 cisplatin 組，有顯著較少的嗜中性白血球減少引起之敗血症發生，相較於 MVAC 組(1% vs. 11.9%, p<0.001)。Gemcitabine 併用 cisplatin 組，有較少因發熱性嗜中性白血球減少症而需住院照護的案例，相較於 MVAC 組[9 個住院案例(33 天) vs. 49 個住院案例(272 天)]。Gemcitabine 併用 cisplatin 組的病人，較 MVAC 組，較少病人需要的白血球生長激素(colony-stimulating factors)(6% vs. 20%)。Gemcitabine 併用 cisplatin 組的病人，相較於 MVAC 組，較少發生第 3/4 級脫髮(11% vs. 55%)。第 3/4 級噁心嘔吐，於兩治療組的發生率皆約 20%。第 3/4 級口腔黏膜炎，於 Gemcitabine 併用 cisplatin 組的發生率為 1%，於 MVAC 組為

22%(p=0.001)。

表十八 Gemcitabine 併用 Cisplatin 組 vs. MVAC 組於隨機試驗之耐受性比較

| 試驗組別 | Gemcitabine 併用 Cisplatin 組 | MVAC 組 | |
|--------------------|-------------------------------|--------|---------|
| (人數) | (203) | (202) | |
| 治療療程中位數 | 6 | 4 | |
| 總治療療程 | 943 | 792 | |
| 嗜中性白血球減少症 (%) | | | |
| 第 3 級 | 41 | 17 | |
| 第 4 級 | 30 | 65 | |
| 嗜中性白血球減少引起之敗血症 (%) | 1 | 11.9 | P<0.001 |
| 發熱性嗜中性白血球減少症 | | | |
| 住院照護 ^a | 9 | 49 | |
| 住院天數 ^b | 33 | 272 | |
| 白血球生長激素 (%) | 6 | 20 | |
| 脫髮 (%) | | | |
| 第 3/4 級 | 11 | 55 | |
| 口腔黏膜炎 (%) | | | |
| 第 3/4 級 | 1 | 22 | P=0.001 |
| 噁心嘔吐 (%) | | | |
| 第 3/4 級 | 22 | 21 | |

^a 病患因發熱性嗜中性白血球減少症住院照護。

^b 因發熱性嗜中性白血球減少症住院照護天數。

生活品質(QOL)—使用 EORTC QLQ-C30 測量生活品質，評估身體與心理功能，以及與膀胱癌及其治療相關的症狀。二試驗組皆顯示對疼痛與情緒有改善。於 MVAC 組病人疲勞感加重，而於 Gemcitabine 併用 cisplatin 組則未改變。於其他評估指標，二試驗組皆維持相當的生活品質。

進一步佐證的臨床試驗—一個非隨機選取的第二期臨床試驗，以 Gemcitabine 併用 cisplatin 治療 46 名未接受治療的第四期(轉移)泌尿道移行上皮細胞癌(TCC of the urothelium)病患，證實 Gemcitabine 併用 cisplatin 可作為此疾病之治療用藥。其療程以 28 天為一週期，每週期的第 1、8、15 天給予 Gemcitabine 1000 mg/m²，每週期的第 1 天給予 cisplatin 75 mg/m²。首批 11 名病患於第 1 天使用 cisplatin 100 mg/m²，但此 11 名病患發生第 3/4 級嗜中性白血球減少症(100%)與血小板減少症(73%)，故將 cisplatin 劑量降至 75 mg/m²。此試驗反應率為 41%，中位存活期為 14.3 個月。另一個第二期臨床試驗[31 名第四期(局部晚期或轉移)泌尿道移行上皮細胞癌(TCC of the urothelium)的病患]，使用相同療程，為隨機選取的臨床試驗。此試驗反應率為 57%，中位存活期為 12.6 個月。這二個臨床試驗之總體毒性反應，與第三期隨機臨床試驗之報告相似。

【使用/處理說明】(依文獻記載)

給藥時，可以直接使用或建議以不含防腐劑之 0.9% 生理食鹽水注射液作為稀釋液，最低濃度可低於至 0.1 mg/ml。Gemcitabine 為澄清無色液體，溶液酸鹼值為 2.0-2.5。給藥前，應以眼睛檢視溶液中是否有異物或是變色現象，若有異物或是變色現象，不可施打此溶液。配置後之溶液在控制室溫下(攝氏 20-25 度)可維持穩定 24 小時。丟棄未用完之剩餘藥液。配置後之 Gemcitabine 溶液不可冷藏，因為可能會形成結晶。

使用 Gemcitabine 溶液時，應非常謹慎，建議戴手套處理。若此溶液接觸到皮膚或黏膜，請立即使用肥皂與清水徹底清洗皮膚，或是以大量清水沖洗黏膜。雖然在動物實驗中未觀察到急性的皮膚刺激性毒性，3 隻實驗兔中有 2 隻因經皮吸收而出現與藥物相關之全身毒性(死亡、活動力低、鼻有滲出液、呼吸短促)。

應考慮遵照抗癌藥物的適當處理與棄置程序。

【包裝】 每 mL 含 38 mg 之 Gemcitabine HCl，每小瓶 6.0 毫升或 30.0 毫升，僅供單次使用。

【儲存】 儲存於攝氏 2°C~8°C，不可冷凍。

【有效期】 請見藥品外包裝及瓶身標示。

【製造廠】  台灣東洋藥品工業股份有限公司

【廠址】 桃園縣中壢市中華路一段 838 號

【公司地址】 台北市南港區園區街 3-1 號 3 樓

【電話】 0800086288