

## 後発品の適正使用に向けたゲムシタビン液体製剤誘発血管痛の基礎および臨床研究

**【要旨】** ゲムシタビン液体製剤が及ぼす血管痛への影響を臨床データで検証し、血管痛対策として、デキサメタゾン配合後のゲムシタビン水溶液の製剤学的安定性を検証した。愛媛大学医学部附属病院において、2015 年 1 月～2017 年 7 月にゲムシタビンが末梢投与された患者 141 名における延べ 1150 コースの投与を対象に、電子カルテを後方視的に調査した。血管痛発現は 115 コースであった。一般化推定方程式を用いた多変量ロジスティック回帰分析の結果、ゲムシタビン液体製剤は凍結乾燥製剤と比べ有意に血管痛を生じた（調整オッズ比: 12.43, 95%信頼区間: 5.61–27.51;  $P < 0.001$ ）。*In vitro* 実験として、ゲムシタビン凍結乾燥製剤および液体製剤 11 品目を対象に、デキサメタゾン配合後の外観変化、pH および残存率を評価した。pH および残存率は 24 時間後までほとんど変化なく、外観は無色澄明で結晶析出はみられなかった。

**【キーワード】** ゲムシタビン, 血管痛, 後発品, 液体製剤, 凍結乾燥製剤

**【背景】** 本邦において抗がん剤の抹消投与時に、血管痛は臨床上的の問題となる。血管痛の発現は患者にとって生活の質（QOL）を低下させ、治療継続の妨げになるリスクがある（*Jpn J Clin Oncol* 2004; *Support Care Cancer* 2012&2013）。近年、ゲムシタビン後発品として液体製剤が発売された。液体製剤は凍結乾燥製剤と比べて、調製時間の短縮および抗がん剤曝露対策など利便性が向上している。しかし一方で、後発品間における血管痛の発現頻度はほとんど評価されておらず、その情報は乏しかった（*Palliat Care Res* 2018; 癌と化学療法 2017; 日本病院薬剤師会雑誌 2019）。そのような中、愛媛大学医学部附属病院では 2016 年 4 月にゲムシタビンを凍結乾燥製剤から液体製剤へ採用薬を切り替えたが、患者からの血管痛の訴えが急増し、医師および看護師からの要望で元の凍結乾燥製剤へ採用薬を戻したという経緯があった。同じゲムシタビンでも、凍結乾燥製剤と液体製剤で血管痛の発現頻度は異なる可能性が考えられた。

一方、抗がん剤に伴う血管痛対策として、オキサリプラチンとエピルビシンにおい

でデキサメタゾン配合の有用性の報告がある (*Jpn J Pharm Health Care Sci* 2006; *Cancer Chemother Pharmacol* 2015). しかしながら, デキサメタゾン配合後のゲムシタビン水溶液の製剤学的安定性は不明であり, ゲムシタビンの治療効果への影響も懸念された.

**【目的】** 後発品であるゲムシタビン液体製剤の適正使用に繋げることを目的に, ゲムシタビン液体製剤が及ぼす血管痛への影響を臨床データで検証し, 血管痛対策として, デキサメタゾン配合後のゲムシタビン水溶液の製剤学的安定性を検証した.

**【方法】** 愛媛大学医学部附属病院において, ゲムシタビン凍結乾燥製剤と液体製剤の採用薬の切り替え前後を含む 2015 年 1 月~2017 年 7 月の電子カルテを後方視的に調査した. ゲムシタビンが末梢投与された 141 症例の延べ 1150 コースを評価対象とした. 血管痛発現の有無を目的変数として, 一般化推定方程式を用いた多変量ロジスティック回帰分析を行った.

*In vitro* 実験として, ゲムシタビン凍結乾燥製剤および液体製剤 11 品目を対象に, 生理食塩液および 5%ブドウ糖液にて希釈したゲムシタビン 16 mg 相当量/mL サンプルを調製し, デキサメタゾン 0.066 mg 相当量/mL 配合後のゲムシタビンの外観変化, pH および残存率を評価した.

**【結果】** 血管痛は 49 症例の延べ 115 コースで生じた (10.0%). 血管痛は初回~19 コースまでに多く発現した. 一般化推定方程式を用いた多変量ロジスティック回帰分析の結果, 年齢が若い, コース数が少ない, ゲムシタビン投与量が多い, ゲムシタビンの液体製剤および 5%ブドウ糖液製品がプラボトルであることが有意な血管痛の危険因子として抽出された (表 1).

*In vitro* 実験の結果, 生理食塩液にて希釈したゲムシタビン水溶液において, pH および残存率は 24 時間後までほとんど変化なく, 外観は無色澄明で結晶析出はみられなかった (表 2). 5%ブドウ糖液にて希釈した場合も, 同様に pH および残存率は 24 時間後までほとんど変化なく, 外観は無色澄明で結晶析出はみられなかった (data not shown).

表 1. ゲムシタビン誘発性血管痛と各因子との関係

因子		調整オッズ比	95%信頼区間	P 値
年齢 (10 歳)		0.75	(0.57–0.98)	0.037
性別	女性	0.98	(0.49–1.98)	0.956
	男性	1		
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	≥25	0.69	(0.33–1.44)	0.319
	<25	1		
コース数 (1 コース)		0.96	(0.92–0.99)	0.023
ゲムシタビン投与量 (100 mg)		1.25	(1.11–1.40)	<0.001
鎮痛薬の使用	あり	0.58	(0.28–1.23)	0.157
	なし	1		
痛みをマスクする合併症	あり	1.38	(0.76–2.50)	0.292
	なし	1		
ゲムシタビン製剤	液体製剤	12.43	(5.61–27.51)	<0.001
	凍結乾燥製剤	1		
5%ブドウ糖液製品	ソフトバッグ	0.39	(0.21–0.74)	0.004
	プラボトル	1		
温罨法	あり	0.99	(0.55–1.78)	0.964
	なし	1		

*Clin Ther* 2020 より引用一部改変. 一般化推定方程式を用いた多変量ロジスティック回帰分析.

表 2. 生理食塩液にて希釈したゲムシタビンとデキサメタゾンとの配合変化

観察時間 (時間)		配合直後	24
凍結乾燥製剤			
ジェムザール®注射用 200 mg	外観	無色澄明	無色澄明
	pH	3.2 ± 0.0	3.2 ± 0.0
	残存率 (%)	100.0	101.5 ± 1.1
ゲムシタビン点滴静注用 200 mg 「サワイ」	外観	無色澄明	無色澄明
	pH	3.2 ± 0.0	3.1 ± 0.0
	残存率 (%)	100.0	99.9 ± 0.9
ゲムシタビン点滴静注用 200 mg 「タイホウ」	外観	無色澄明	無色澄明
	pH	3.2 ± 0.0	3.2 ± 0.0
	残存率 (%)	100.0	99.2 ± 0.7
ゲムシタビン点滴静注用 200 mg 「日医工」	外観	無色澄明	無色澄明
	pH	3.1 ± 0.0	3.1 ± 0.0
	残存率 (%)	100.0	100.1 ± 1.2
ゲムシタビン点滴静注用 200 mg 「ホスピーラ」	外観	無色澄明	無色澄明
	pH	3.2 ± 0.0	3.2 ± 0.1
	残存率 (%)	100.0	98.0 ± 1.0
ゲムシタビン点滴静注用 200 mg 「ヤクルト」	外観	無色澄明	無色澄明
	pH	3.0 ± 0.0	3.1 ± 0.0
	残存率 (%)	100.0	99.3 ± 0.8
ゲムシタビン点滴静注用 200 mg 「NK」	外観	無色澄明	無色澄明
	pH	3.2 ± 0.0	3.2 ± 0.0
	残存率 (%)	100.0	102.5 ± 3.1
ゲムシタビン点滴静注用 200 mg 「TYK」	外観	無色澄明	無色澄明
	pH	3.2 ± 0.0	3.2 ± 0.0
	残存率 (%)	100.0	98.9 ± 0.8
液体製剤			
ゲムシタビン点滴静注液 200 mg/5 mL 「サンド」	外観	無色澄明	無色澄明

	pH	2.6 ± 0.1	2.7 ± 0.0
	残存率 (%)	100.0	99.0 ± 0.9
<hr/>			
ゲムシタビン点滴静注液 200 mg/5.3 mL 「ホスピーラ」	外観	無色澄明	無色澄明
	pH	2.8 ± 0.0	2.7 ± 0.1
	残存率 (%)	100.0	99.4 ± 0.5
<hr/>			
ゲムシタビン点滴静注液 200 mg/5 mL 「NK」	外観	無色澄明	無色澄明
	pH	2.6 ± 0.0	2.7 ± 0.0
	残存率 (%)	100.0	99.5 ± 0.9
<hr/>			

日本臨床腫瘍薬学会雑誌 2020 より引用一部改変. 平均値 ± 標準偏差で示す (n = 3).

残存率は配合直後における各ゲムシタビン 16 mg 相当量/mL サンプルの濃度の平均値を 100%とした.

**【考察】** エピルビシンの液体製剤は凍結乾燥製剤と比べて血管痛を有意に増加させることが報告されている (*Support Care Cancer* 2012). ゲムシタビンはエピルビシンと同様に、液体製剤の pH は凍結乾燥製剤と比較して低い. 両液体製剤に共通する低い pH が血管痛を誘発する原因と考えられる. 後発品の選定において、ゲムシタビン誘発性血管痛を回避するためには、ゲムシタビンの液体製剤よりも凍結乾燥製剤が適していると考えられる.

ゲムシタビンの投与時間は添付文書上 30 分と規定されており、24 時間までの製剤学的安定性が示されたことで、デキサメタゾン配合は臨床応用が可能であると考えられた. デキサメタゾン配合によって、オキサリプラチンおよびエピルビシンのように低い pH を上昇させることに成功しなかったが、デキサメタゾンによる抗炎症作用が血管痛を緩和させる可能性は期待できると考える.

**【今後の展望】** ゲムシタビン水溶液においてデキサメタゾン配合後の製剤学的安定性が示されたことから、ゲムシタビンの治療効果への影響はないと判断した. 後発品であるゲムシタビン液体製剤の適正使用に向けて、デキサメタゾン配合による血管痛の軽減効果を検証する第 II 相試験を計画している.

### **【本研究に関する成果報告】**

#### **学会発表**

- 河添 仁, 吉浦誠海, 横山雄太, 地引 綾, 鈴木小夜, 中村智徳, 後発品の適正使用に向けたゲムシタビン液体製剤誘発性血管痛対策の基礎検討. 日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2020.

#### **論文掲載**

- 吉浦誠海, 河添 仁, 鈴木小夜, 横山雄太, 地引 綾, 中村智徳, デキサメタゾン配合後における先発及び後発品のゲムシタビン注射剤の製剤学的安定性の評価. 日本臨床腫瘍薬学会雑誌 2020; 14: 1-7.
- 河添 仁, 中村智徳, がん化学療法に伴う有害反応の回避あるいは軽減を目的とした臨床薬学的研究の取り組みと臨床アウトカム. 医療薬学 2020; 46: 467-480.