

日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. 14

2020年4月



 JASPO

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

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

吉浦誠海, 河添 仁[†], 鈴木小夜, 横山雄太, 地引 綾, 中村智徳

Masami Yoshiura, Hitoshi Kawazoe[†], Sayo Suzuki, Yuta Yokoyama, Aya Jibiki, Tomonori Nakamura

Evaluation of the Pharmaceutical Stability of Original and Generic Injections of Gemcitabine in Combination with Dexamethasone

Abstract

Gemcitabine-induced venous pain occurs via a peripheral vein and remains a clinically unresolved issue. According to previous studies on epirubicin and oxaliplatin, the use of dexamethasone, which provides an anti-inflammatory effect and pH adjustment, is a treatment option. The aim of this study was to investigate the pharmaceutical stability of original and generic injections of gemcitabine in combination with dexamethasone. We evaluated the concentration, pH, and visual changes in the appearance of 11 injections, including a lyophilized and a liquid formulation of gemcitabine after mixing dexamethasone for up to 24 hours in natural saline as well as in 5% glucose solutions. Concentration and pH were measured using high-performance liquid chromatography and a pH meter, respectively. The concentration and pH of the mixed solutions did not change up to 24 hours in natural saline as well as in 5% glucose solutions. The pH of the liquid formulation of gemcitabine was slightly lower than that of the lyophilized formulation of gemcitabine diluted with natural saline as well as in 5% glucose solutions. In addition, there were no visual changes in the appearance of the mixed solutions up to 24 hours in natural saline as well as in 5% glucose solutions. These results showed that the pharmaceutical stability of all original and generic injections of gemcitabine was not affected by the combination with dexamethasone. This study suggests that original and generic injections of gemcitabine could be administered in a mixture with dexamethasone to reduce the possibility of gemcitabine-induced venous pain in clinical practice.

Key words

gemcitabine, venous pain, dexamethasone, generic injection, pharmaceutical stability

要旨和訳

ゲムシタビン誘発性血管痛は末梢静脈投与で生じ、临床上未解決のままとなっている。エピルビシンとオキサリプラチンにおける先行研究によれば、抗炎症作用と pH 調整目的にデキサメタゾンがオプションとなる。本研究の目的は、先発及び後発品のゲムシタビンとデキサメタゾン配合の製剤学的安定性を調査することであった。我々はデキサメタゾン配合後の凍結乾燥製剤及び液体製剤のゲムシタビン先発及び後発品 11 品目の濃度、pH 及び外観変化を生理食塩液及び 5% ブドウ糖液希釈において 24 時間後まで評価した。濃度と pH はそれぞれ高速液体クロマトグラフィーと pH メータで測定した。配合液の濃度及び pH は生理食塩液及び 5% ブドウ糖液希釈において 24 時間後まで変化しなかった。ゲムシタビンの液体製剤の pH は凍結乾燥製剤と比較して、生理食塩液及び 5% ブドウ糖液希釈においてわずかに低かった。さらに、生理食塩液及び 5% ブドウ糖液希釈において外観変化はなかった。これらの結果は、すべての先発及び後発品のゲムシタビンの製剤学的安定性はデキサメタゾン配合によって影響を受けなかった。本研究は、実臨床においてゲムシタビン誘発性血管痛の可能性を減らすために、先発及び後発品のゲムシタビンはデキサメタゾンと配合投与できることを示唆する。

[受付：2019 年 12 月 12 日 受理：2020 年 3 月 3 日]

慶應義塾大学薬学部 医療薬学・社会連携センター 医療薬学部門 Division of Pharmaceutical Care Sciences, Center for Social Pharmacy and Pharmaceutical Care Sciences, Keio University Faculty of Pharmacy

[†] Corresponding author

緒言

現在、国民の2人に1人はがんに罹患し、3人に1人はがんで死亡する時代となり、超高齢化社会の進展と相まって、がん医療の質的向上は重要性を増している¹⁾。そのため、安全で有効ながん薬物療法を提供する意義は大きい。中でも、抗がん剤に伴う副作用は患者 quality of life (QOL) を著しく低下させるため、副作用の予防及びマネジメントが重要となる。代謝拮抗薬であるゲムシタピンは乳がん、肺がん及び膵がんなど様々な固形がん単剤あるいは併用療法で広く用いられている²⁻⁴⁾。ゲムシタピンは制吐薬適正使用ガイドラインにおいて軽度催吐性リスクに分類され、デキサメタゾン単剤が推奨されている⁵⁾。そのため、実臨床において悪心・嘔吐が問題となることは少ない。一方、ゲムシタピン誘発性血管痛は高頻度で生じ、未解決の課題である⁶⁻¹²⁾。ゲムシタピン誘発性血管痛対策では、ゲムシタピン希釈液を生理食塩液から5%ブドウ糖液へ変更した有用性が報告されているが、効果は十分とは言えない⁶⁻⁸⁾。そのような中、後発品として液体製剤が発売された。液体製剤は従来の凍結乾燥製剤と比べて、調製時間の短縮及び抗がん剤曝露対策など利便性が向上している。ゲムシタピン誘発性血管痛は一般に低いpHや高い浸透圧が要因と推測されており、ゲムシタピンの製剤的特徴に起因すると考えられている^{7,12)}。しかしながら、後発品間における血管痛発現頻度は評価されておらず、その情報は乏しい¹⁰⁻¹²⁾。エピルビシンにおいて、液体製剤は従来の凍結乾燥製剤と比べて血管痛発現率が高く、凍結乾燥製剤へ採用を戻した薬剤師の介入が報告されている¹³⁾。一方、液体製剤の利便性を活かした薬学的介入も重要である。抗がん剤誘発性血管痛の先行

研究では、オキサリプラチン及びエピルビシンに対してデキサメタゾン配合の有用性が報告されている¹⁴⁻¹⁷⁾。デキサメタゾンはpH 7.0~8.5のアルカリ性であり、抗がん剤調製液のpHを上昇させることや、抗炎症作用によって血管痛を緩和する可能性が考えられる。しかしながら、ゲムシタピンにおいてデキサメタゾン配合時の安定性は不明であり、ゲムシタピンの治療効果への影響が懸念される。

そこで本研究では、ゲムシタピン誘発性血管痛対策の今後の臨床応用への一歩として情報提供を目的に、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ピン注射剤の製剤学的安定性を評価した。

方法

1. 対象製剤

ゲムシタピン注射剤の先発品及び後発品11種類を購入した。対象としたゲムシタピン注射剤一覧を表1に示す。各製剤は同一ロット番号を3バイアルずつ使用した。これらのうち、ゲムシタピン点滴静注液200 mg/5 mL「サンド」、ゲムシタピン点滴静注液200 mg/5.3 mL「ホスピーラ」及びゲムシタピン点滴静注液200 mg/5 mL「NK」は液体製剤であり、その他は凍結乾燥製剤であった。その他医薬品として、デカドロン®注射液6.6 mg (アスペンジャパン(株)、東京)、大塚生食注20 mL管及び大塚糖液5%20 mL管(大塚製薬工場(株)、徳島)を購入した。

2. 試薬

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 用として、標準品のゲムシタピン塩酸塩 (コスモ・バイオ

表1 対象としたゲムシタピン注射剤一覧

	ロット番号	製造販売業者等の氏名又は名称	住所
凍結乾燥製剤			
ジェムザール®注射用200 mg	D060559AA	日本イーライリリー(株)	神戸
ゲムシタピン点滴静注用200 mg「サワイ」	417Z01	沢井製薬(株)	大阪
ゲムシタピン点滴静注用200 mg「タイホウ」	8L73	大鵬薬品工業(株)	東京
ゲムシタピン点滴静注用200 mg「日医工」	KD2800	日医工ファーマ(株)	富山
ゲムシタピン点滴静注用200 mg「ホスピーラ」	GM11809A	ファイザー(株)	東京
ゲムシタピン点滴静注用200 mg「ヤクルト」	GEBECA	高田製薬(株)	埼玉
ゲムシタピン点滴静注用200 mg「NK」	Y80220	日本化薬(株)	東京
ゲムシタピン点滴静注用200 mg「TYK」	CF011	武田テバ薬品(株)	大阪
液体製剤			
ゲムシタピン点滴静注液200 mg/5 mL「サンド」	JD0390	サンド(株)	山形
ゲムシタピン点滴静注液200 mg/5.3 mL「ホスピーラ」	GL11905A	ファイザー(株)	東京
ゲムシタピン点滴静注液200 mg/5 mL「NK」	X80100	日本化薬(株)	東京

(株)、東京)、リン酸二水素ナトリウム(富士フイルム和光純薬(株)、東京)、リン酸(ナカライテスク(株)、京都)及びメタノール(HPLC用)(関東化学(株)、東京)を購入した。

3. サンプル調製

ゲムシタピンの凍結乾燥製剤は、12.25 mLの生理食塩液あるいは5%ブドウ糖液に溶解した後、デカドロン®注射液6.6 mg(デキサメタゾンリン酸エステルとして8 mg)から0.25 mLを加え、最終的に臨床濃度であるゲムシタピン16 mg相当量/mLのサンプルを調製した。ジェムザール®注射用200 mgの添付文書¹⁸⁾において、ゲムシタピン16 mg相当量/mL(生理食塩液)は平均的な体表面積から換算した投与量を100 mLに希釈した時の濃度(ゲムシタピン1600 mg相当量/100 mL生理食塩液)と記載があることから、本研究のサンプル濃度とした。また、ゲムシタピンは100 mLの希釈液に混注されることから、制吐療法としてのデキサメタゾンリン酸エステル8 mgを当該希釈液に配合することを想定した。一方、ゲムシタピンの液体製剤は、デカドロン®注射液0.25 mLを加え、全量を12.5 mLとなるように生理食塩液あるいは5%ブドウ糖液にて希釈してゲムシタピン16 mg相当量/mLのサンプルを調製した。大塚生食注100 mL瓶及び大塚糖液5%100 mL瓶(大塚製薬工場(株)、徳島)は100 mLプラボトルであり、容器内の空気は残したまま、混注できる薬液量(混注可能量)は15 mLとなる。ゲムシタピンの液体製剤1,600 mg相当量の薬液量は40~42.4 mLとなり、100 mLプラボトルへ混注する場合は薬液量に相当する生理食塩液あるいは5%ブドウ糖液をプラボトルから抜き取ってから、ゲムシタピン薬液量を混注する。すなわち、凍結乾燥製剤と同様に、液体製剤もゲムシタピン16 mg相当量/mLのサンプルが臨床濃度となる。なお、各サンプルは室温保存した。

4. ゲムシタピンの定量、pH測定及び外観変化

ゲムシタピン先発及び後発品11品目を対象に、上記各サンプルの配合直後、1、2、4、8及び24時間後のゲムシタピンの定量、pH測定及び外観変化を観察した。ゲムシタピンの定量方法は栗原らの報告を参考にした¹⁹⁾。HPLC装置はNexera-i LC-2040C 3D Plus(島津製作所(株)、京都)を用い、カラムはInertsil® C8(4.6×150 mm、5 µm、ジーエルサイエンス(株)、東京)を用いた。移動相として、緩衝液：メタノール=97:3を用いた。なお、緩衝液はリン酸二水素ナトリウム一水和物13.8 gを超純水1,000 mLに溶解後、濃リン酸にてpHを2.4~2.6に調整したものとした。移動相の流速は1.2 mL/min、カラム温度は40°Cとし、ゲムシタピンの検出

にはフォトダイオードアレイ検出器(LC-2030/2040 PDA Detector、島津製作所(株)、京都)を用いた。検出器の測定波長は274 nmとした。サンプルは10倍希釈後、試料注入量は1 µLとした。希釈には生理食塩液及び5%ブドウ糖液を用いた。この条件におけるゲムシタピンの保持時間は約3分であった。検量線の範囲はゲムシタピン濃度0.1~2 mg/mL(0.1、0.25、0.5、1、1.5及び2 mg/mLの6点)とし、絶対検量線法にて行い、生理食塩液あるいは5%ブドウ糖液の両者において、直線性が得られた($r^2=0.999$)。次に、pHメータ(LAQUAtwin-pH-22B、堀場製作所(株)、京都)を用いてpHを測定した。最後に、外観変化(色調及び結晶析出の確認)を肉眼で濁り、着色及び結晶の析出について観察した。

5. 統計解析

連続尺度は平均値±標準偏差で示す。対応のある2変量において、ピアソンの相関係数を算出した。解析にはStatMate®V for Windows(アトムス(株)、東京)を用いた。

結果

生理食塩液と5%ブドウ糖液にて希釈したサンプルの配合変化を表2と表3にそれぞれ示す。生理食塩液と5%ブドウ糖液の両者において、外観はすべての製剤で無色澄明であり、結晶析出はみられなかった。同様にpHはすべての製剤でほとんど変化はみられなかった。凍結乾燥製剤のpHの範囲は3.0~3.2であり、液体製剤のpHの範囲は2.6~2.8であった。濃度はゲムシタピン16 mg相当量/mLのサンプルを調製したが、配合直後のゲムシタピン濃度範囲は 14.8 ± 0.1 ~ 16.9 ± 0.2 mg/mLとばらつきがみられた。しかしながら、残存率は生理食塩液と5%ブドウ糖液の両者において、すべての製剤でほとんど変化はみられなかった。

考察

ゲムシタピンは、塩基性水溶液中において加水分解されることで α -アノマーを生成する²⁰⁾。この分解を防ぐため、ゲムシタピン塩酸塩製剤は生理食塩液に溶解した場合に酸性となるようpH調整剤が添加されている。患者に投与する際、これを希釈液に溶解するため、投与するまでの間にゲムシタピン濃度が低下する可能性が示されていたが、栗原らは用時溶解後、直ちに使用する実臨床ではゲムシタピンの分解による影響はほとんど生じないことを報告している¹⁹⁾。しかしながら、pH 7.0~8.5のデキサメタゾ

表2 生理食塩液にて希釈したサンプルの配合変化

観察時間(h)		配合直後	1	2	4	8	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	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.2±0.0	3.2±0.0	3.2±0.1	3.1±0.0	3.2±0.0	3.2±0.0
	濃度 (mg/mL)	16.6±0.1	16.6±0.2	16.2±0.5	16.6±0.1	16.9±0.1	16.8±0.2
	残存率(%)	100.0	100.0±0.9	98.1±2.8	100.0±0.8	101.8±0.6	101.5±1.1
ゲムシタピン点滴静注用200 mg 「サワイ」	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±0.0	3.2±0.1	3.2±0.0	3.2±0.0	3.1±0.0	3.1±0.0
	濃度 (mg/mL)	16.1±0.1	16.1±0.0	16.2±0.1	16.1±0.2	16.0±0.3	16.1±0.1
	残存率(%)	100.0	99.7±0.3	100.2±0.6	99.7±1.4	99.1±2.0	99.9±0.9
ゲムシタピン点滴静注用200 mg 「タイホウ」	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±0.0	3.2±0.0	3.2±0.0	3.2±0.0	3.2±0.0	3.2±0.0
	濃度 (mg/mL)	15.8±0.0	15.8±0.1	15.9±0.2	15.8±0.0	15.6±0.2	15.7±0.1
	残存率(%)	100.0	99.6±0.7	100.2±1.4	99.8±0.1	98.7±1.2	99.2±0.7
ゲムシタピン点滴静注用200 mg 「日医工」	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±0.0	3.1±0.0	3.1±0.0	3.1±0.0	3.1±0.0	3.1±0.0
	濃度 (mg/mL)	14.9±0.0	14.8±0.1	15.1±0.1	14.8±0.1	14.9±0.0	14.9±0.2
	残存率(%)	100.0	99.6±0.7	101.2±0.8	99.5±0.9	100.2±0.3	100.1±1.2
ゲムシタピン点滴静注用200 mg 「ホスピーラ」	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±0.0	3.2±0.1	3.2±0.0	3.2±0.1	3.2±0.1	3.2±0.1
	濃度 (mg/mL)	15.9±0.5	15.7±0.4	15.4±0.3	15.6±0.2	15.6±0.3	15.6±0.2
	残存率(%)	100.0	98.3±2.4	96.3±2.1	97.7±1.4	98.0±1.7	98.0±1.0
ゲムシタピン点滴静注用200 mg 「ヤクルト」	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±0.0	3.0±0.0	3.0±0.0	3.1±0.0	3.0±0.0	3.1±0.0
	濃度 (mg/mL)	15.9±0.1	15.8±0.1	15.8±0.1	15.8±0.2	15.8±0.1	15.8±0.1
	残存率(%)	100.0	99.2±0.5	99.0±0.7	99.2±1.3	99.0±0.3	99.3±0.8
ゲムシタピン点滴静注用200 mg 「NK」	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±0.0	3.2±0.0	3.2±0.0	3.2±0.0	3.2±0.0	3.2±0.0
	濃度 (mg/mL)	16.4±0.1	16.6±0.1	16.3±0.3	16.4±0.1	16.2±0.3	16.8±0.5
	残存率(%)	100.0	101.4±0.8	99.1±2.0	100.0±0.6	98.5±2.1	102.5±3.1
ゲムシタピン点滴静注用200 mg 「TYK」	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±0.0	3.2±0.0	3.2±0.1	3.2±0.0	3.2±0.0	3.2±0.0
	濃度 (mg/mL)	14.9±0.1	14.9±0.1	14.8±0.1	14.6±0.3	14.7±0.0	14.7±0.1
	残存率(%)	100.0	99.9±0.8	99.4±0.5	97.8±2.2	98.6±0.2	98.9±0.8
液体製剤							
ゲムシタピン点滴静注液 200 mg/5 mL「サンド」	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	2.6±0.1	2.6±0.0	2.7±0.0	2.6±0.0	2.6±0.0	2.7±0.0
	濃度 (mg/mL)	16.6±0.0	16.6±0.1	16.7±0.1	16.3±0.2	16.4±0.1	16.4±0.1
	残存率(%)	100.0	100.4±0.3	100.9±0.3	98.3±1.5	99.2±0.8	99.0±0.9
ゲムシタピン点滴静注液 200 mg/5.3 mL「ホスピーラ」	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	2.8±0.0	2.7±0.0	2.7±0.1	2.7±0.0	2.8±0.0	2.7±0.1
	濃度 (mg/mL)	15.9±0.1	15.9±0.1	15.9±0.1	15.7±0.2	16.0±0.1	15.8±0.1
	残存率(%)	100.0	100.5±0.7	100.1±0.5	99.1±1.0	100.6±0.9	99.4±0.5
ゲムシタピン点滴静注液 200 mg/5 mL「NK」	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	2.6±0.0	2.6±0.0	2.6±0.1	2.6±0.0	2.6±0.0	2.7±0.0
	濃度 (mg/mL)	15.9±0.1	16.0±0.1	15.9±0.1	16.0±0.0	16.0±0.2	15.8±0.1
	残存率(%)	100.0	100.9±0.9	100.4±0.9	100.6±0.2	100.6±1.2	99.5±0.9

n=3。平均値±標準偏差で示す。残存率は配合直後における各ゲムシタピン濃度の平均値を100%とした。

表3 5%ブドウ糖液にて希釈したサンプルの配合変化

観察時間(h)		配合直後	1	2	4	8	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	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.1±0.0	3.2±0.0	3.1±0.0	3.1±0.0	3.1±0.0	3.2±0.0
	濃度 (mg/mL)	16.9±0.2	16.6±0.2	17.1±0.2	16.8±0.1	16.7±0.1	16.7±0.2
	残存率 (%)	100.0	98.1±0.9	101.1±1.0	99.7±0.4	99.0±0.8	98.7±1.2
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	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.1±0.0	3.2±0.1	3.2±0.1	3.2±0.0	3.1±0.0	3.2±0.0
	濃度 (mg/mL)	16.3±0.2	16.1±0.2	16.3±0.2	16.1±0.1	16.1±0.2	16.2±0.1
	残存率 (%)	100.0	98.8±1.1	99.8±1.5	99.0±0.7	98.8±1.0	99.4±0.8
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	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.2±0.0	3.1±0.0	3.2±0.1	3.2±0.0	3.1±0.0	3.1±0.0
	濃度 (mg/mL)	15.8±0.2	15.9±0.0	15.5±0.7	15.7±0.1	15.9±0.2	15.7±0.0
	残存率 (%)	100.0	100.6±0.3	98.3±4.4	99.5±0.3	100.3±1.2	99.4±0.3
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	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.1±0.0	3.0±0.0	3.1±0.0	3.1±0.0	3.1±0.0	3.1±0.0
	濃度 (mg/mL)	15.1±0.3	15.1±0.1	15.0±0.4	15.2±0.2	15.1±0.2	15.2±0.4
	残存率 (%)	100.0	100.3±0.8	99.3±2.4	100.4±1.3	100.2±1.6	100.9±2.4
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	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.2±0.0	3.2±0.0	3.2±0.0	3.2±0.0	3.2±0.1	3.2±0.0
	濃度 (mg/mL)	15.7±0.1	16.0±0.3	15.6±0.1	15.8±0.2	15.8±0.0	15.9±0.2
	残存率 (%)	100.0	101.8±2.0	98.9±0.5	100.4±1.6	100.5±0.1	101.3±1.3
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	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.0±0.1	3.0±0.0	3.0±0.0	3.0±0.0	3.0±0.0	3.0±0.1
	濃度 (mg/mL)	16.0±0.1	15.9±0.2	15.8±0.2	15.9±0.3	16.0±0.3	15.9±0.1
	残存率 (%)	100.0	99.6±1.4	98.9±1.3	99.7±1.9	100.1±1.7	99.4±0.5
ゲムシタビン点滴静注用200 mg 「NK」	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±0.1	3.2±0.0	3.2±0.0	3.2±0.0	3.1±0.0	3.2±0.0
	濃度 (mg/mL)	16.6±0.2	16.5±0.1	16.5±0.2	16.5±0.1	16.6±0.2	16.4±0.2
	残存率 (%)	100.0	99.3±0.8	99.5±1.0	99.4±0.6	100.1±1.2	99.1±1.3
ゲムシタビン点滴静注用200 mg 「TYK」	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±0.0	3.2±0.1	3.1±0.0	3.1±0.0	3.2±0.0	3.2±0.0
	濃度 (mg/mL)	14.8±0.1	14.7±0.1	14.8±0.2	14.5±0.3	14.8±0.2	14.7±0.2
	残存率 (%)	100.0	99.3±0.5	100.0±1.3	98.0±2.1	100.0±1.3	99.5±1.2
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	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	2.7±0.1	2.6±0.1	2.6±0.1	2.6±0.0	2.6±0.0	2.6±0.0
	濃度 (mg/mL)	16.4±0.0	16.5±0.2	16.5±0.1	16.8±0.1	16.2±0.2	16.4±0.1
	残存率 (%)	100.0	100.5±1.5	100.3±0.5	102.3±0.9	98.9±1.2	99.5±0.5
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	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	2.7±0.0	2.7±0.1	2.8±0.1	2.7±0.0	2.7±0.0	2.7±0.0
	濃度 (mg/mL)	15.9±0.0	16.0±0.1	15.9±0.1	15.8±0.1	15.6±0.4	15.8±0.1
	残存率 (%)	100.0	100.7±0.4	100.0±0.3	99.1±0.7	97.9±2.4	99.5±0.3
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	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	2.6±0.0	2.6±0.0	2.6±0.0	2.6±0.0	2.6±0.0	2.6±0.0
	濃度 (mg/mL)	15.8±0.1	16.0±0.1	16.0±0.0	16.0±0.1	15.9±0.1	16.0±0.1
	残存率 (%)	100.0	101.1±0.7	101.0±0.1	101.0±0.5	100.6±0.3	100.7±0.5

n=3。平均値±標準偏差で示す。残存率は配合直後における各ゲムシタビン濃度の平均値を100%とした。

ンを配合することによって、投与するまでのわずかな間でのゲムシタピン濃度低下が懸念される。そこで本研究では、デキサメタゾン配合後24時間以内におけるゲムシタピンの製剤学的安定性の検討を行った。

本結果では、先発品を含む8種類の凍結乾燥製剤及び3種類の液体製剤について、生理食塩液と5%ブドウ糖液の両者でデキサメタゾン配合後24時間以内における濃度及び外観の点で顕著な変化は観察されなかった。デキサメタゾン配合直後からのゲムシタピン濃度推移において、統計学的有意性ではなく、臨床的有用性が重要であり、統計解析は行わなかった。仮に、統計学的に有意な差はみられなかったとしても、配合直後からの残存率が95%以下へ低下した場合は临床上問題があると考えられる。室温保存下において、ゲムシタピンをデキサメタゾンと配合した24時間以内では製剤学的に安定であり、ゲムシタピンの分解による影響はほとんどないと考えられた。

一方、ゲムシタピンにデキサメタゾンを配合することで、希釈液のpH上昇を期待していたが、デキサメタゾン配合によりpHは上昇しなかった。また、ゲムシタピン液体製剤は凍結乾燥製剤と比べて、さらに低いpHであった。先行研究において、液体製剤は凍結乾燥製剤よりも血管痛発現率が有意に高いことが報告されており¹²⁾、低いpHが血管痛の主な原因だと考えられているが十分な検討はなされていない。先行研究において、酸性の強いオキサリプラチン及びエピルビシンに対して、デキサメタゾン配合によってpHを上昇させることに成功していた¹⁴⁻¹⁷⁾。本結果が先行研究と異なる理由の一つとして、オキサリプラチンとエピルビシン調製液の臨床濃度はそれぞれ0.4~0.5 mg/mL (130 mg/m²の投与量で体表面積1.6 m²の投与量を500 mLに希釈した場合と85 mg/m²の投与量で体表面積1.6 m²の投与量を250 mLに希釈した場合)と2.9 mg/mL (90 mg/m²の投与量で体表面積1.6 m²の投与量を50 mLに希釈した場合)であり、ゲムシタピン調製液の臨床濃度(16 mg/mL)より希釈率が高いことが考えられる。

研究限界として、第一に、デキサメタゾン配合前の濃度及びpHを測定していない点がある。しかしながら、本研究の目的はデキサメタゾン配合後のゲムシタピンの製剤学的安定性を検討することであった。今回の結果から、ゲムシタピンの製剤学的安定性が担保されたため、今後ゲムシタピン誘発性血管痛対策に有益な情報をもたらすことが期待される。インタビューフォームや製薬会社が情報提供する各種薬剤とゲムシタピン配合変化試験においても、液体製剤同士の場合は配合前のデータはなく、配合直後をベースラインとして、外観、pH及び残存率を測定するのが一般的であった。ジェムザール®の配合変化試験²¹⁾において、デキサメタゾン配合後

の外観、pH及び残存率は本研究結果と同様であり、製剤学的安定性に問題なかった。第二に、保存条件について、散光下の照度の測定を行っていない。ゲムシタピンは室温白色蛍光灯下(3,000 lux)にて安定であるため、散光下と暗所でゲムシタピンの分解に違いは見られないと考えられる²¹⁾。第三に、浸透圧の測定を行っていない。先行研究⁷⁾で、浸透圧の寄与は小さいという報告があるため、本研究では濃度とpHの推移について検討した。しかし、デキサメタゾン配合による浸透圧の変化については検討されていないため、今後の検討が必要である。最後に、ゲムシタピン16 mg相当量/mLのサンプルを調製したが、配合直後のゲムシタピン濃度範囲は14.8±0.1~16.9±0.2 mg/mLとばらつきがみられた原因は、HPLCの測定誤差及びサンプル調製手技の影響と考える。

本研究により、デキサメタゾン配合後のゲムシタピン調製液の製剤学的安定性を確認することができたので、臨床研究に向けた展開が可能になると考える。デキサメタゾン配合によって、オキサリプラチン及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は期待できると考える。さらに、デキサメタゾン配合によって、制吐療法としてのデキサメタゾン前投与15分を短縮できることから患者点滴時間の減少や看護師の点滴繋ぎ替えが減るという臨床的有用性及び効率性向上もある。臨床研究において、自覚的症状の血管痛はvisual analog scaleやPainVision® PS-2100²²⁾(ニプロ(株)、大阪)によって評価し、ゲムシタピンの投与量、温罨法及び性別などの交絡因子を調製した解析¹²⁾を行う必要があると考える。

以上より、全てのゲムシタピン製剤でデキサメタゾン配合後24時間以内における外観、pH及び残存率に著変なかったことから、ゲムシタピンの治療効果に影響しないことが期待される。

謝辞

本研究の一部は日本臨床腫瘍薬学会2018年度JASPOがん研究助成を受けて実施した。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 厚生労働省2018年人口動態統計月報年計(概数)の概況, <https://www.mhlw.go.jp/toukei/>

- saikin/hw/jinkou/geppo/nengai18/index.html (2019年11月10日アクセス)
- 2) Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, Rolski J, Melemed AS, Reyes-Vidal JM, Sekhon JS, Simms L, O' Shaughnessy J: Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment, *J Clin Oncol* 2008; 26(24): 3950–3957.
 - 3) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, Nishiwaki Y, Saijo N, Ariyoshi Y, Fukuoka M: Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan, *Ann Oncol* 2007; 18(2): 317–323.
 - 4) Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, Matsumoto I, Kaneoka Y, Shimizu Y, Nakamori S, Sakamoto H, Morinaga S, Kainuma O, Imai K, Sata N, Hishinuma S, Ojima H, Yamaguchi R, Hirano S, Sudo T, Ohashi Y; JASPAC 01 Study Group: Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial(JASPAC 01), *Lancet* 2016; 388(10041): 248–257.
 - 5) 日本癌治療学会編：制吐薬適正使用ガイドライン2015年10月第2版，金原出版，東京，21–32.
 - 6) 樋野光生他：塩酸ゲムシタビン投与中に起こる血管痛の評価とその対策，日本病院薬剤師会雑誌，2008; 44(5): 801–803.
 - 7) Nagai H, Kitano T, Nishimura T, Yasuda H, Nakata K, Takashima S, Kanai M, Matsumoto S, Mori Y, Kakudo Y, Sato H, Yamaguchi T, Kameno K, Kim YH, Mishima M, Yanagihara K: Use of glucose solution for the alleviation of gemcitabine-induced vascular pain: a double-blind randomized crossover study, *Support Care Cancer* 2013; 21(12): 3271–3278.
 - 8) Hosokawa A, Nakashima T, Ogawa Y, Kozawa K, Kiba T: Coadministration of 5% glucose solution relieves vascular pain in the patients administered gemcitabine immediately, *J Oncol Pharm Pract* 2013; 19(2): 190–192.
 - 9) 菅 幸生他：ゲムシタビン塩酸塩の経静脈投与による血管痛の危険因子の解析とNSAIDs・オピオイドによる予防効果の評価，医療薬学，2012; 38(3): 177–183.
 - 10) 佐藤雄己他：ゲムシタビンの後発医薬品間の調製効率および治療学的安全性の比較，癌と化学療法，2017; 44(4): 319–323.
 - 11) 遠藤征裕他：ゲムシタビン乾燥凍結製剤から液剤への切り替えによる血管痛についての検討，日本病院薬剤師会雑誌，2019; 55(1): 35–39.
 - 12) 宇根底亜希子他：ゲムシタビンによる血管痛の関連要因の検討，*Palliat Care Res* 2018; 13(2): 187–193.
 - 13) Nagata K, Egashira N, Yamada T, Watanabe H, Yamauchi Y, Oishi R: Change of formulation decreases venous irritation in breast cancer patients receiving epirubicin, *Support Care Cancer* 2012; 20(5): 951–955.
 - 14) 松山和代他：Oxaliplatin末梢投与における血管痛の原因と対策，癌と化学療法，2011; 38(3): 411–414.
 - 15) Hata T, Honda M, Kobayashi M, Toyokawa A, Tsuda M, Tokunaga Y, Takase K, Miyake M, Morita S, Nagata N, Sakamoto J, Gosho M, Mishima H: Effect of pH adjustment by mixing steroid for venous pain in colorectal cancer patients receiving oxaliplatin through peripheral vein: a multicenter randomized phase II study(APOLLO), *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76(6): 1209–1215.
 - 16) Kawazoe H, Sumikawa S, Nakauchi K, Yakushijin Y, Yamamoto Y, Watanabe Y, Tanaka A, Araki H: Preventive effect of pre-warming, hot compress, and pH adjustment in oxaliplatin-induced venous pain, *Int J Clin Pharm* 2017; 39(6): 1291–1297.
 - 17) Anami S, Masuda N, Nishikata M, Matsuyama K: Factors associated with phlebitis and venous pain due to intravenous injection of epirubicin hydrochloride, *Jpn J Pharm Health Care Sci* 2006; 32(11): 1105–1110.
 - 18) ジェムザール®添付文書，日本イーライリリー株式会社，2019年6月改訂（第17版）
 - 19) 榎原晶子他：注射用ゲムシタビン塩酸塩製剤の安定性に関する比較検討，医療薬学，2015; 41(8): 550–555.
 - 20) Anliker SL, McClure MS, Britton TC, Stephan EA, Maple SR, Cooke GG: Degradation chemistry of gemcitabine hydrochloride, a new antitumor agent, *J Pharm Sci* 1994; 83(5): 716–719.
 - 21) ジェムザール®インタビューフォーム，日本イーライリリー株式会社，2019年6月（第15版）
 - 22) Matsuoka T, Yoshida Y, Aisu N, Yamada T, Mogi A, Komono A, Sakamoto R, Kojima D, Yoshimatsu G, Kiyomi F, Kodama S, Hasegawa S: Evaluation of vascular pain in patients with colorectal cancer receiving peripheral venous chemotherapy with or without oxaliplatin, *Sci Rep* 2019; 9(1): 1819.