

ガバペンチン坐剤の院内製剤化に向けた 薬物動態学的パラメータによる特徴づけ

新井成俊¹, 村田 勇^{*2}, 芦口亜梨奈², 西山大青², 井上 裕², 木村昌行², 金本郁男²
小川赤十字病院薬剤部¹, 城西大学薬学部医薬品安全性学講座²

Characterization of Pharmacokinetic Parameters for Hospital Preparation of a Suppository Containing Gabapentin Tablet

Narutoshi Arai¹, Isamu Murata^{*2}, Arina Ashiguchi², Taisei Nishiyama²,
Yutaka Inoue², Masayuki Kimura² and Ikuo Kanamoto²

Department of Pharmacy, Japanese Red Cross Ogawa Hospital¹,
Laboratory of Drug Safety Management, Faculty of Pharmaceutical Science, Josai University²

〔 Received July 16, 2015
Accepted October 9, 2015 〕

Cancer pain often causes a decreased quality of life in patients. Gabapentin (GBP) is recommended as a supplementary analgesic for cancer-related pain, and can be taken at all steps of the World Health Organization pain relief ladder. However, GBP treatment is limited to oral administration. Therefore, a new route of administration is required for cancer patients who are unable to take oral medications.

In this study, we demonstrate the preparation method and characterize the pharmacokinetics of a suppository containing GBP in tablet form. The suppository bases polyethylene glycol (P), Witepsol H-15 (H), and Witepsol S-55 (S) were compared to find the optimal base for the suppositories. We compared intravenous (*iv*), per os (*po*), and intrarectal (*ir*) administration of GBP powder and tablet formulations: (GBPp and GBPt) prepared in a base of P, H, or S (GBPp/P, GBPp/H, GBPp/S, GBPt/P, GBPt/H, and GBPt/S). The hardness of the GBPt group was significantly lower than that of the GBPp group. The drug-release profiles of the GBPt suppository groups were highest, in the order H, P, and S. The drug-release profile of the GBPt/S group was significantly higher than that of the GBPp/S group. The time to maximum drug concentration of the GBPt/S group was significantly increased compared with the *po*, GBPt/P, and GBPt/H groups. The GBPt/H group had similar pharmacokinetic parameters to the *po* group. These results suggest that a suppository containing GBP tablet is better than the conventional preparation method for hospital preparation.

Key words — gabapentin, suppository, cancer-related neuropathic pain, pharmacokinetics

緒 言

がん性疼痛はどの病期においても発生するが、進行がんにおいては60～70%、末期がんにおいては75%の患者が痛みを経験する。これら患者の痛みの治療にオピオイドを使用する場合、世界保健機構（World Health Organization: WHO）方式がん疼痛治療によって実施され、患者の70～90%が痛みから解放されている。しかしながら、

残りの10～20%の患者は、オピオイド鎮痛薬抵抗性の神経障害性疼痛などによって痛みの解消が困難な場合が報告されている。¹⁾ さらに病状や投与される多種多様な薬剤の影響は、経口摂取を困難にし、薬剤の種類または投与経路の変更を余儀なくされる。そのなかでオピオイド薬は、円滑な疼痛コントロールを続けるために持続静脈内投与や貼付剤が用いられるが、長期的な使用の有効性が明らかにされていないのが現状である。^{2,3)} 一方、

*〒350-0295 埼玉県坂戸市けやき台1-1

このような疼痛治療の場合は、抗うつ薬、抗痙攣薬、抗不整脈薬、ステロイド薬および N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬などの鎮痛補助薬⁴⁾が使用されている。これら薬剤は、コントロールが困難ながん性疼痛を持つ患者にとっては、WHO 方式がん疼痛治療の第1段階からすべての段階で使用が可能であることから良好な日常生活を送るうえで大きな一助となっている。

現在、がん性疼痛の管理に対する鎮痛補助薬の適切な使用方法については確立されていないのが現状であるが、全米総合がん情報ネットワークのガイドライン (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Adult Cancer Pain, Version 1.2015. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#pain, 2015 年 4 月 10 日) では、抗痙攣薬および抗うつ薬が第一選択薬として推奨されている。本邦において神経障害性疼痛に保険適用がある薬剤は、プレガバリン (pregabalin: PGB) のみである。しかしながら、保険適用外で経口投与のみの剤形ではあるが抗痙攣薬のガバペンチン (gabapentin: GBP) のがん性慢性痛および疼痛に対する鎮痛補助薬としての有効性は、無作為化比較試験や前後比較研究によって検証^{1,5-7)}されている。さらに GBP のがん患者の神経障害性疼痛に対する number need to treat (NNT) は 4.3 または 4.7 であり、⁸⁾ PGB の NNT (帯状疱疹後神経痛: 3.9, 糖尿病性神経障害性疼痛: 5.0, 中枢痛: 5.6)⁹⁾ に比べても GBP の有効性が明らかにされている。また、患者の疼痛治療の費用面の観点を鑑みると、GBP は PGB の半分以下の費用で開始または維持療法が可能であると考えられる。

経口投与が困難な患者に対して安全かつ簡便に投与できる非経口剤として有用な手段の開発は重要であるが、そのうち坐剤の直腸投与は、肝初回通過効果の回避が可能であり、¹⁰⁾ がん治療で問題となる嘔吐による薬剤の有効性減弱を回避できる有効な剤形として期待できる。坐剤の直腸投与は、用いる基剤の特性によっては薬物の放出や吸収過程にバラツキが生じるという欠点を有している。GBP を承認されている用法以外の投与経路で使用する場合は、院内製剤のクラス II に分類されることから、臨床使用にあたっては基礎研究による薬

物動態の特徴が明らかにされている必要がある。

我々は、調製の迅速・簡便性と主薬含量の正確性を併せ持つ坐剤として錠剤を内包した坐剤^{11,12)}を用いて GBP の新たな院内製剤の開発を目的に、薬物動態学的な特徴を検討し、院内製剤としての有用性について考察した。

方 法

1. 試薬

主薬である GBP は、GBP 原末 (GBP regent powder: GBPp, 東京化成工業(株), 東京) および GBP 錠剤 (GBP tablet: GBPt, ガバペン® 錠 400 mg, ファイザー(株), 東京) を使用した。坐剤の基剤は、ポリエチレングリコール (polyethylene glycol: PEG) 1,540 (和光純薬工業(株), 大阪), PEG 4,000 (和光純薬工業(株)), ウィテプゾール H-15 (H-15, 丸石製薬(株), 大阪) およびウィテプゾール S-55 (S-55, 丸石製薬(株)) を使用した。その他の試薬は、すべて特級品を使用した。

2. GBPp を用いた融解法による坐剤調製

水溶性基剤の PEG 4,000 および PEG 1,540 を重量比 3:1 の割合で配合¹³⁾した混合物は、70℃で融解させ GBPp を加えて 10 分間攪拌混和し、均一になった基剤をプラスチック製コンテナ (コンテナ, 丸石製薬(株)) に全量が 2.2 mL (400 mg 含量) となるように調製した (GBPp 含有 PEG 坐剤: GBPp/P)。一方、油脂性基剤の H-15 および S-55 は、50℃で融解させ GBPp を加えて 10 分間攪拌混和し、均一になった基剤をコンテナに全量が 2.2 mL (400 mg 含有) となるように調製した (GBPp 含有 H-15 坐剤: GBPp/H および GBPp 含有 S-55 坐剤: GBPp/S)。なお、各製剤は、コンテナにシリンジを用いて注入後、室温で一日固化させた後、試験に供するまで冷暗所に保存した。

3. GBPt を用いた溶融法による錠剤を内包した坐剤調製

GBPt を内包した坐剤は、前述の融解法によって PEG, H-15 および S-55 をコンテナに 1/3 程度注入し、半割した GBPt の 2 片 (400 mg) を中

Table 1 Composition of various gabapentin preparations

Group	Method for Preparation	Drug	Suppository Base
GBPp/P	melting method type	GBPp	PEG
GBPp/H			H-15
GBPp/S			S-55
GBPt/P	tablet containing type	GBPt	PEG
GBPt/H			H-15
GBPt/S			S-55

GBPp: gabapentin reagent powder, GBPt: GABAPEN[®] (gabapentin) tablet, P: polyethylene glycol 4,000/1,540 (3/1), H: Witepsol H-15, S: Witepsol S-55, PEG: polyethylene glycol 4,000/1,540 (3/1), H-15: Witepsol H-15, S-55: Witepsol S-55.

心に挿入して残りの基剤によって全量 2.2 mL に調製した (GBPt 含有 PEG 坐剤: GBPt/P, GBPt 含有 H-15 坐剤: GBPt/H および GBPt 含有 S-55 坐剤: GBPt/S)。

なお、それぞれの調製した坐剤組成は、Table 1 に示した。

4. 坐剤の硬度および含量均一性試験

坐剤の硬度は、モンサント型錠剤用硬度計 (ミナトメディカル(株), 東京) を用いて測定した。硬度の測定方法は、坐剤先端部から 1/3 の箇所を固定し、坐剤横方向に対する加圧により破壊されたときの応力を求めた。坐剤中の GBP 含量の均一性は、坐剤の溶解および抽出によって得られた抽出液を DISMIC[®] - 25AS045AN (アドバンテック東洋(株), 東京) によって濾過したものを測定した。なお、GBP 含量の測定方法は、後述するサンプル調製および高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography: HPLC) 測定の手順を経て算出した。

5. 坐剤放出試験およびサンプル採取

坐剤放出試験は、Itoh らの報告¹⁴⁾ に従って行った。Reciprocating dialysis tube (RDT) 法を用いて理研式坐剤溶出試験器 HZ-21D (宮本理研工業(株), 大阪) を使用した。20 cm に切った透析膜 (Dialysis Membrane Size 27, 和光純薬工業(株)) は、予め精製水に浸し、使用直前に 10 分間煮沸洗浄した後、フィルムスクイージーで水を切って調製した坐剤を 1 個入れ、ステンレス製クローサーで試験機内に締結した。試験液は 0.05 M リン酸緩衝液

(pH 7.4), 試験液温度 37 ± 0.5 °C, 上下運動 30 rpm/min の条件下で行った。測定サンプルは、0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4 および 6 時間後に採取し、採取後はただちに同量の試験液を補充した。なお、新たに GBPt 単独 (GBPt only) 群を設けることで基剤による影響についても検討した。

6. 動物実験

日本白色雄性 JW/CSK ウサギ (10 週齢, 2.1~3.0 kg) は、日本エスエルシー(株) (静岡) より購入した。動物は、室温 23 ± 3 °C および相対湿度 $55 \pm 15\%$ に維持された 12 時間明暗サイクルの環境にて飼育し、実験に使用する場合は、糞食を防ぐために首かせをした状態で約 24 時間絶食させた後に実験に供した。なお、本研究で使用されるすべての動物実験は、城西大学生命科学研究センターによって承認 (承認番号: H23069) された動物用ガイドラインに従って実施された。

7. 実験デザイン

実験は 5 匹のウサギを用い、すべてのウサギに対して静脈内 (iv), 経口 (po) および直腸内 (ir) 投与実験を無作為の順に行った。それぞれの実験処置は少なくとも 1 週間以上空けて実施した。これら薬物投与を行う前にブランクサンプルを採取し、薬物が検出されないことを確認して実施した。

8. iv および po 投与の薬物調製

iv 群に用いた薬液は、GBPp を生理食塩液で溶解して 100 mg/mL GBP 溶液に調製し、DISMIC[®] - 25AS020AN (アドバンテック東洋(株)) によって滅菌処理したものを用いた。po 群に投与する薬液は、倉田式経管投薬法 Ver2 の簡易懸濁法¹⁵⁾ に従い、10 mL のシリンジ内に半割した GBPt の 2 片 (400 mg) を入れ、約 55°C の温湯 6 mL で溶解させて GBPt 懸濁液とした。

9. iv, po および ir 投与方法

iv 投与は、押田式ウサギ固定器 ((株) 夏目製作所, 東京) を用いてウサギを固定し、右耳介静脈から GBP を 40 mg/kg 投与した。静脈内注入速度は 3 mL/min 以下で手動によって低速静注した。

po 投与は, GBPt 懸濁液を室温に放冷した後に経口ゾンデ (Nelaton Catheter 10, 牧口ゴム(株), 東京) を用いて胃内へ緩徐に注入した. *iv* 投与は, GBPp/P, GBPt/P, GBPt/H および GBPt/S とした. ウサギは, 背位に固定して坐剤を挿入した直後に瞬間接着剤を用いて肛門を閉じて薬物の漏出を防いだ. なお, 接着剤は約9時間以降に自然脱落した.

10. 血液サンプルの採取

採血は, 左耳介静脈よりヘパリンナトリウム注射液 (持田製薬(株), 東京) にてリンスしたシリンジを用いて行った. 採血は, *iv* 群が薬物投与後 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4 および 6 時間, *po* 群が薬物投与後 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4 および 6 時間, *ir* 群が薬物投与後 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6 および 9 時間行った. 採血量は 1.2 mL とし, 採血後に等量の生理食塩液を注入した. 採取した血液は, 速やかに遠心分離 (4°C, 4,000 rpm, 5 min) して, 上清をサンプルとした. 得られたサンプルは, HPLC ((株) 島津製作所, 京都) による測定時まで -80°C で凍結保存した.

11. サンプル調製方法

サンプル中 GBP 濃度の測定は, Jalalizadeh ら¹⁶⁾ および Souri ら¹⁷⁾ の報告を参考にした. サンプル中のガバペンチン濃度は, 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene (FDNB) による誘導体化を行い, HPLC を用いて測定した. 含量均一性および放出試験サンプルは, 以下のように処理した. サンプル (1 mL) は, アセトニトリル/水 (4:1) 混合溶液 (500 μ L) で 150 μ g/mL アムロジピンベシル酸塩溶液 (internal standard: IS), 0.25 M ホウ酸緩衝液 (pH 8.2) (A 液, 1 mL), 0.012 M FDNB アセトニトリル溶液 (B 液, 400 μ L) およびアセトニトリル (C 液, 3.6 mL) を加えて混合攪拌した. これら溶液は, 65°C で 10 分間反応 (遮光状態) をさせて, 冷却後に 1 M 塩酸 (D 液, 150 μ L) を加えて反応を停止させた.

血液サンプルは, 以下の通りに調製した. サンプル (500 μ L) は, 300 μ g/mL IS (500 μ L) および C 液を (600 μ L) 加え, 除タンパクのために遠心分離 (4°C, 10,000 \times g, 5 min) した. 得られ

た上清 (500 μ L) は, 0.25 M A 液 (200 μ L), 0.06 M B 液 (30 μ L) および C 液 (1.2 mL) を加えて混合攪拌した. これら反応溶液は, 65°C で 10 分間反応 (遮光状態) をさせて, 冷却後に D 液 (50 μ L) を加えて反応を停止させた. なお, 調製したそれぞれのサンプルは, ただちに HPLC 測定に供した.

12. HPLC 測定条件

HPLC 条件^{16, 17)} は以下に示す通りである. 移動相は, 50 mM リン酸二水素ナトリウム水溶液 / アセトニトリル (30:70 v/v), カラムは, inertsil ODS 3 (4.6 mm \times 250 mm, ϕ 5 μ m) (ジーエルサイエンス(株), 東京), 検出波長は 360 nm, カラム温度は 40°C, 流速は 0.6 mL/min および試料注入量は, 20 μ L の条件で測定を行った. なお, 検量線は, 放出試験サンプルが 10, 50, 100, 250 および 500 μ g/mL, 血漿サンプルが 0.1, 0.5, 1.0, 10, 25 および 50 μ g/mL の範囲を用いた. 本法による定量限界は 0.11 μ g/mL 付近であった. 測定のモニタリングおよび結果の解析は, スマートクロム ((株) ケーワイエーテクノロジー, 東京) を用いて行った.

13. 血漿中薬物動態学的パラメータ解析

薬物動態学的パラメータは, 以下の項目を用いた. 血漿中濃度-時間曲線下面積 (area under the concentration-time curve: AUC) 値は, 台形公式を用いて算出した. 平均滞留時間 (mean residence time: MRT) 値の算出において用いたモーメント曲線下面積 (area under the first moment curve: AUMC) 値は, 台形公式を用いて算出した. バイオアベイラビリティ (bioavailability: BA) 値は, 以下の式(1)を用いて算出した. 全身クリアランス (total body clearance: CL_{tot}), 最大血中濃度到達時間 (time to maximum drug concentration: T_{max}) および最大血中濃度 (maximum drug concentration: C_{max}) 値を算出し, 薬物動態学的な特徴を評価した.

$$\{AUC_{X, 0-\infty h} / AUC_{iv 0-\infty h} \times D_{iv} / D_X\} \times 100 \cdots \cdots (1)$$

X: *po*, GBPt/P, GBPt/H or GBPt/S

AUC: area under the concentration-time curve,

po: per os, *iv*: intravenous, D: dose of drug

14. 統計学的処理

データは、平均 ± 標準偏差 (standard deviation: SD) で表記した。2 群間の比較に *f*-test を実施後、Student's *t*-test を行った。また、3 群間以上の比較は分散分析 (analysis of variance: ANOVA) を行い各群の差異を評価し、群間の比較は Tukey-Kramer 検定を用いた。なお $P < 0.05$ を有意差ありと判断した。

結 果

1. 坐剤の硬度および含量均一性

調製法毎の硬度は、ほぼ等しい値であった。一方、基剤毎に比較した場合、GBPp 群の硬度に比してすべての GBPt 群の硬度は著しく低かった (GBPp/P 6.4 ± 3.0 , GBPp/H 6.4 ± 0.5 , GBPp/S 4.94 ± 0.66 , GBPt/P 3.4 ± 0.3 , GBPt/H 3.03 ± 0.8 および GBPt/S 3.0 ± 0.8 kg, $P < 0.05$)。各群の含量均一性は、調製法並びに基剤の違いによる顕著な差異が観察されなかった (GBPp/P 97.3 ± 2.3 , GBPp/H 99.9 ± 8.2 , GBPp/S 92.8 ± 3.2 , GBPt/P

97.0 ± 4.9 , GBPt/H 98.8 ± 1.2 および GBPt/S $98.5 \pm 8.0\%$)。

2. 放出試験

調製法毎の放出試験の結果は Fig 1, 基剤毎の放出試験の結果は Fig 2 に示した。

GBPp/P 群の GBP 放出率は、2 時間後まで直線的に上昇し ($R^2 = 0.9946$, $75.5 \pm 2.9\%$)、6 時間後には $90.6 \pm 3.0\%$ だった。GBPp/H 群の放出率は、1 時間後まで直線的に上昇し ($R^2 = 0.9087$, $93.9 \pm 7.9\%$)、6 時間後には $96.5 \pm 7.7\%$ だった。GBPp/S 群の放出率は、6 時間後まで直線的に上昇したが ($R^2 = 0.9017$)、GBPp/P および GBPp/H 群と比較して 6 時間値は著しく低かった (Fig 1A)。一方、GBPt 群の放出特性は、GBPp 群に類似した (Fig 1B)。GBPt only 群の放出率は、2 時間後まで直線的に上昇し ($R^2 = 0.9707$, $85.9 \pm 6.7\%$)、6 時間後には $99.2 \pm 2.5\%$ だった。GBPt 群の放出率は、GBPt only 群と比較して実験期間中の放出率が有意に低かった。GBPt/P 群の放出率は、0.75 時間まで穏やかに上昇し ($R^2 = 0.9266$, $1.8 \pm 0.2\%$)、

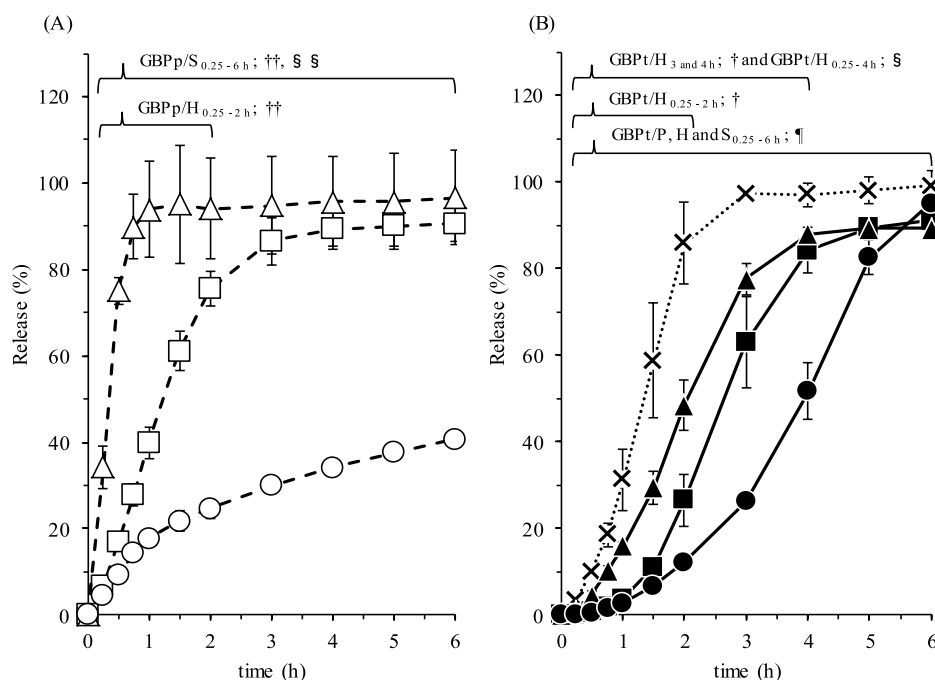


Fig 1 Release profile of GBPp and GBPt suppositories

(A) GBPp suppository group and (B) GBPt only and GBPt suppository group. Values are shown as the mean \pm SD (respectively $n = 5$), \square GBPp/P, \triangle GBPp/H, \circ GBPp/S, \times GBPt only, \blacksquare GBPt/P, \blacktriangle GBPt/H and \bullet GBPt/S groups, \dagger $P < 0.05$ vs GBPp/P group, \ddagger $P < 0.05$ vs GBPp/H group, \S $P < 0.05$ vs GBPp/S group, \P $P < 0.05$ vs GBPt only group, \dagger $P < 0.05$ vs GBPt/P group and \S $P < 0.05$ vs GBPt/H group (Tukey-Kramer test). GBPp: gabapentin reagent powder, GBPt: GABAPEN[®] (gabapentin) tablet, P: polyethylene glycol 4,000/1,540 (3/1), H: Witepsol H-15, S: Witepsol S-55.

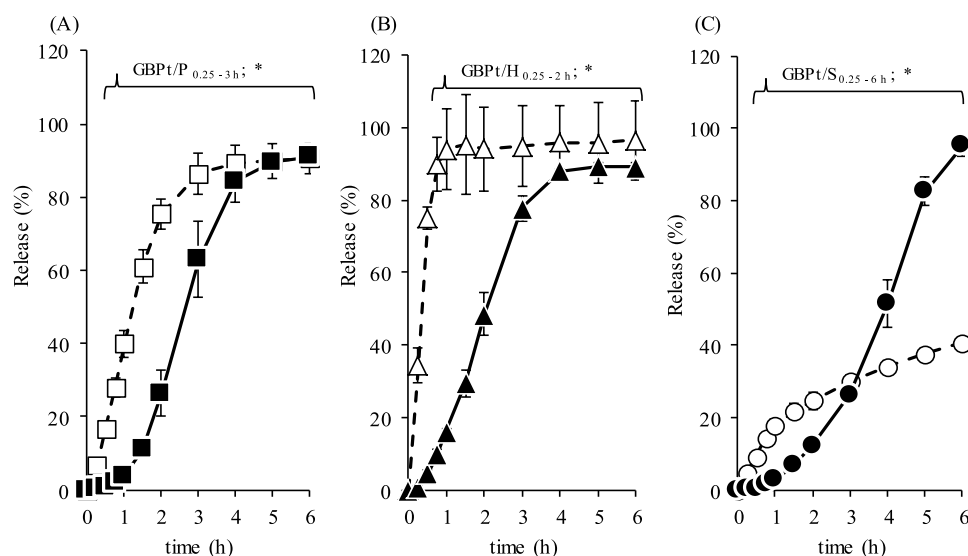


Fig 2 Release profile of the PEG, H-15 and S-55 type suppositories

(A) PEG type, (B) H-15 type and (C) S-55 type, Values are shown as the mean \pm SD (respectively $n = 5$), \square GBPt/P, \triangle GBPp/H, \circ GBPp/S, \times GBPt only, \blacksquare GBPt/P, \blacktriangle GBPt/H and \bullet GBPt/S groups, $*P < 0.05$ vs GBPp group (Student's t -test). GBPp: gabapentin reagent powder, GBPt: GABAPEN[®] (gabapentin) tablet, P: polyethylene glycol 4,000/1,540 (3/1), H: Witepsol H-15, S: Witepsol S-55.

4 時間までに急激に上昇して 2 相性を示した ($R^2 = 0.9866$, $84.3 \pm 3.9\%$). GBPt/P 群の放出率は, GBPp/P 群と比較すると 3 時間後まで有意に低かったが, 6 時間後にはほぼ等しい値を示した (Fig 2A). GBPt/H 群の放出率は, 4 時間後まで直線的に増加した ($R^2 = 0.979$, $88.0 \pm 0.4\%$). GBPt/H 群の放出率は, GBPp/H 群と比較すると 3 時間後まで有意に低かったが, 6 時間後にはほぼ等しい値を示した (Fig 2B). GBPt/S 群の放出率は, 2 時間後まで穏やかに上昇し ($R^2 = 0.9063$, $12.1 \pm 0.6\%$), GBPp/S 群と比較して, 3 時間までは有意に低いものの, それ以降は顕著に高かった (Fig 2C).

3. 動物実験

iv, *po* および *ir* 群の血漿中濃度推移を Fig 3, 血漿中濃度推移から算出した薬物動態学的パラメータを Table 2 に示した.

po 群の血漿中濃度は, *iv* 群に比べて 1 時間後まで有意に低く, 3 時間以降は有意に高かった (Fig 3A). 一方, GBPt/P 群は *po* 群に比較して 1.5 および 2 時間後の血中濃度が有意に高く, 最大で 3.4 ± 0.9 倍だった. GBPt/H 群は, *po* 群と比較して 0.75 および 1 時間後の血中濃度が高く, その後はほぼ等しい値で推移した. GBPt/S 群は, *po* 群と比較して 0.75~2 時間後まで有意に高く, 最大で 9.2 ± 0.5 倍だった. そして GBPt/S 群は, GBPt/P 群と比較しても 1~2 時間後まで有意に高かった (Fig 3B).

Table 2 Pharmacokinetic parameters of gabapentin in rabbit

	Dose	AUC _{0-∞h} ($\mu\text{g} \times \text{h/mL}$)	MRT (h)	BA (%)	CL _{tot} (L/h)	T _{max} (h)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	
<i>iv</i>	40 mg/ BW	242 \pm 40	3.0 \pm 0.2	100	0.41 \pm 0.07		134 \pm 18	
<i>po</i>	400 mg/body	376 \pm 51	4.8 \pm 0.2 *	41 \pm 13	0.70 \pm 0.28	3.5 \pm 0.7	41 \pm 5 *	
GBPt/P		409 \pm 248	4.0 \pm 0.6	45 \pm 32	0.78 \pm 0.54	1.5 \pm 0.0 #	60 \pm 17	
GBPt/H	400 mg/body	343 \pm 237	4.3 \pm 0.6	37 \pm 30	0.40 \pm 0.11	1.8 \pm 0.3 #	46 \pm 28	
GBPt/S		675 \pm 65 #, †, §	3.5 \pm 0.1 #	60 \pm 29 §	0.59 \pm 0.24	1.2 \pm 0.3 #	176 \pm 7 #, †, §	

Values are shown as the mean \pm SD (respectively $n = 5$), $*P < 0.05$ vs *iv* group (Student's t -test), $\#P < 0.05$ vs *po* group, $\dagger P < 0.05$ vs GBPt/P group and $\S P < 0.05$ vs GBPt/H group (Tukey-Kramer test). GBPt: GABAPEN[®] (gabapentin) tablet, P: polyethylene glycol 4,000/1,540 (3/1), H: Witepsol H-15, S: Witepsol S-55, *iv*: intravenous, *po*: peroral, BW: body weight, AUC: area under the concentration-time curve, MRT: mean residence time, BA: bioavailability, CL_{tot}: total body clearance, T_{max}: time to maximum drug concentration, C_{max}: maximum drug concentration.

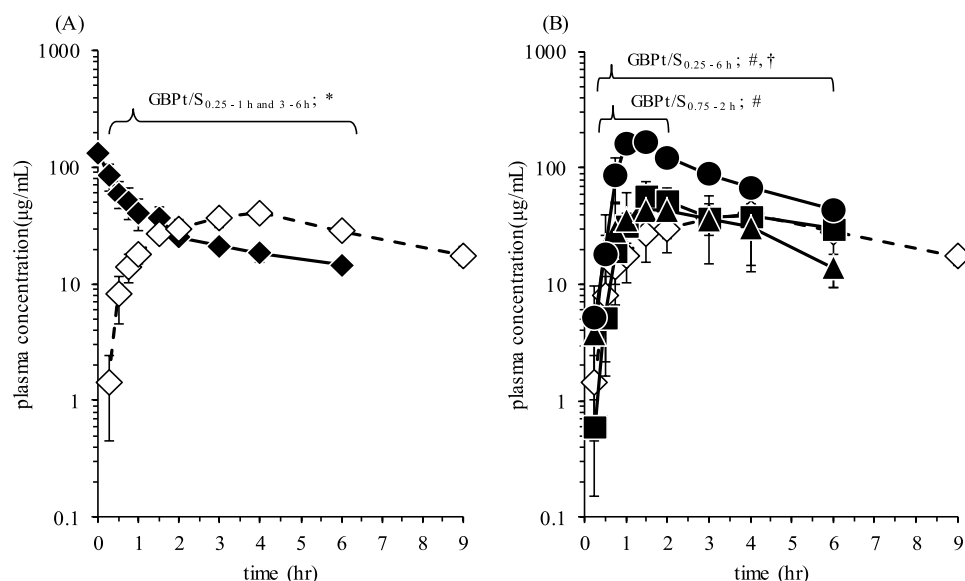


Fig 3 Plasma concentration profile of GBP by sequential sampling in rabbits(semi -log scale)

(A) *iv* and *po* groups and (B) *po*, GBPt suppository groups, Values are shown as the mean \pm SD (respectively $n = 5$), \blacklozenge *iv*, \diamond *po*, \blacksquare GBPt/P, \blacktriangle GBPt/H and \bullet GBPt/S groups, * $P < 0.05$ vs *iv* group (Student's *t*-test), # $P < 0.05$ vs *po* group, † $P < 0.05$ vs GBPt/P group and § $P < 0.05$ vs GBPt/H group (Tukey-Kramer test). GBPp: gabapentin reagent powder, GBPt: GABAPEN[®] (gabapentin) tablet, *iv*: intravenous, *po*: peroral, P: polyethylene glycol 4,000/1,540 (3/1), H: Witepsol H-15, S: Witepsol S-55.

po 群の薬物動態学的パラメータは、*iv* 群と比較して MRT 値のみ顕著に高かった。一方、GBPt/P、GBPt/H および GBPt/S 群は、*po* 群と比較して T_{max} 値のみが有意に低かった。GBPt/S 群は、*po*、GBPt/P および GBPt/H 群と比較して C_{max} 値が顕著に高かった。

考 察

坐剤の調製法や挿入時の中折れの重要な指標として含量均一性や硬度が挙げられる。調製した坐剤の含量均一性は顕著な差異が観察されなかったが、GBPt 群の硬度は GBPp 群に比べて約 40～50% 程度低下した。同様の方法で調製したカルバマゼピン錠 (carbamazepine: CBZt) 内包型坐剤の硬度低下は、約 10～30% 程度であった。¹³⁾ 本検討で用いた GBPt 400 mg は GBPt の規格中で最大であり、CBZt に比べても錠剤径等が大きいことから内包部の基剤が薄くなったことが要因と考えられた。とはいえ、最大の GBPt を用いても一般的な市販坐剤の硬度 (2～20 kg)¹⁸⁾ を維持できたことから、さらに錠剤径が小さい 200 や 300 mg の規格を使用しても均一かつ十分な硬度を有

する GBPt 内包型坐剤が調製できると考えられた。

GBP の含有形態にかかわらず H-15 > PEG > S-55 の順で GBP が坐剤から速やかに放出される結果となった。しかしながら、GBPt 群の放出性は GBPp 群と比べて 1～2 時間程度の遅れた放出特性を示した (Fig 2)。これは基剤の溶解に加えて、錠剤の崩壊並びに溶解の過程を経るためであると考えられた。興味深いことに、GBPt/S 群は GBPp/S 群と比較しても高い放出率を示した。S-55 基剤は、界面活性剤を含有している。¹⁹⁾ そして、放出率算出に使用した RDT 試験法は、透析膜を介して水系の溶媒中への薬物移行量を継続的に計測するものである。つまり GBPp/S 群は主薬と基剤を均一にした状態のため、水系の緩衝液中ではなく基剤中の保持性が高まり放出率が低下したと考えられた。言い換えれば、錠剤を内包させた坐剤の調製は、基剤と錠剤の相互作用を低下させる面で有効ではないかと考えられた。

in vivo 試験の結果から、経口投与と比較して水溶性基剤および油脂性基剤において速やかな血中移行性を観察した。水溶性基剤である PEG は、直腸粘膜の分泌液によって溶解し、GBP が直腸下部より吸収されることで、経口投与に比較して

約半分の時間で C_{max} 値に到達したと考えられた。一方の油脂性基剤の H-15 および S-55 は、水溶性基剤よりも早い 15 分値から薬物移行量が 2.8 ± 0.9 および 3.9 ± 2.1 倍に上昇した。H-15 基剤は、比較的経口投与に類似した特徴を有した。興味深いことに、S-55 基剤は、60 分後には薬物移行量が 9.2 ± 0.5 倍に上昇し、経口投与に比較して BA や C_{max} 値も顕著に高かった。油脂性基剤は直腸温度により速やかに基剤が熔融したことで GBP が放出されたと考えられるが、同じ油脂性基剤においても H-15 に比べ S-55 の血中移行性が高かった理由は、S-55 基剤の水酸化基が影響したかもしれない。村西によれば遊離水酸基が多くなる程に粘弾性が増加する¹⁰⁾ことが示されているが、H-15 および S-55 の水酸基価は、15 以下および 50~65 であり（ホスコ®医薬品添付文書第 3 版（2005））、粘度が 30 および 50 cP 程度である。¹⁰⁾つまり、S-55 基剤が融解した後も局所に留まったことが影響したと予想された。しかしながら、予備的試験において、錠剤を内包させた H-15 および S-55 基剤を投与後 6 時間後に肉眼的に観察したところ、直腸下部から上部までの広がりほぼ同等であった（data not shown）。一方で、Nian ら²⁰⁾や Kawashima ら²¹⁾は、S-55 基剤が H-15 基剤と比較して BA 値が高くなると報告した。我々の結果も同様に、GBP/S 群は GBP/H 群に比べて BA 値が高い傾向を示した（Table 2）。これは GBP の分配係数（1-オクタノール/水系溶媒, pH 4.0）が、0.066 の水溶性薬物であることから、S-55 基剤中に含まれる非イオン性界面活性剤が、主要薬物を乳化することで、薬物をミセルとして直腸粘膜移行性を高めたのではないかと推察された。しかしながら、本検討では GBP/S 群の急激な血中濃度の上昇については明らかにできなかった。

本検討で調製した錠剤内包型坐剤は、経口投与に比べて血中濃度の個体間バラツキを改善することができなかった。このことは、基剤の軟化や溶解および薬物放出といった坐剤本来の薬物吸収過程に錠剤の崩壊過程が加わったこと、錠剤の崩壊にはウサギの直腸分泌液に左右されるといった生物学的な要因が複雑に影響したと予想された。

最後に、GBP は腎排泄薬物であることから腎

機能が低下している患者の場合は、H-15 で調製した坐剤を使用して眩暈やふらつき等の副作用を回避すべきと考えられる。経口投与を行っていた患者の疼痛コントロールが良好であった場合において、薬物動態が経口投与と類似している H-15 基剤を選択することが有用であると考えられた。ただし、経口投与に類似しても PEG のような水溶性基剤は、直腸分泌液との親和性が高く、粘膜を直接刺激することによって粘膜の萎縮や炎症が引き起こされ潰瘍を発生させる²²⁾ことから、排便の増加だけでない有害事象を引き起こして使用者の QOL 低下を助長する可能性があることから鎮痛補助薬として長期使用することは想定しにくいと考えられた。一方、持続痛や突出痛の疼痛管理が不良で新たに GBP を使用する場合、H-15 基剤より S-55 基剤の選択が、高い血中濃度によって鎮痛効果を高めると考えられる。

まとめると、錠剤を内包させた坐剤の調製方法は、従来の坐剤調製法のように基剤に均一に混ぜて成型する必要がなくなることから、簡便に調製できるのではないかと考えられ、坐剤基剤との相互作用の大きい薬物に有効である剤形であると考えられた。今後は、患者に対して繰り返し投与や長期投与による安全面などの評価を行うことで、臨床使用をサポートできると考えられる。

謝 辞

本研究に携わりご協力並びにご尽力いただいた城西大学薬学部医薬品安全性学講座諸氏に感謝申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 伊勢馬場美香, 高橋瑞穂, 定本清美, がん性疼痛における神経障害性疼痛に対する鎮痛補助薬の使用実態と問題点の検討, 日本病院薬剤師会雑誌, 2010, **46**, 1381-1385.

- 2) Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ, Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety, *Pain*, 2004, **112**, 372-380.
- 3) Eriksen J, Sjøgren P, Bruera E, Ekholm O, Rasmussen NK, Critical issues on opioids in chronic non-cancer pain: an epidemiological study, *Pain*, 2006, **125**, 172-179.
- 4) 赤木 徹, 足立誠司, 荒井保典, 新幡智子, 有賀悦子, 池永昌之, 伊勢雄也, 伊関雅子, 今井堅吾, 梅田 恵, 大坂 巖, 大澤匡弘, 小笠原利枝, 岡本禎晃, 奥津輝男, 加賀谷肇, 風間郁子, 神谷浩平, 木下寛也, 栗山俊之, 億文秀也, 小杉寿文, 小原弘之, 小宮幸子, 佐藤恭子, 佐藤哲観, 四方 哲, 篠原明子, 志真泰夫, 清水わか子, 須賀昭彦, 鈴木勉, 鈴木正寛, 高瀬久光, 瀧川千鶴子, 田口奈津子, 田中俊行, 田村恵子, 長 美鈴, 坪田信三, 中川貴之, 永倉久泰, 中村祐紀子, 長櫓 巧, 成田年, 西岡弘晶, 野村基雄, 浜野 淳, 林 章敏, 林あり子, 久永貴之, 平川奈緒美, 廣岡佳代, 細谷治, 細矢美紀, 松田陽一, 松本陽一, 松本禎久, 八戸すず, 安田俊太郎, 山口敬介, 渡邊紘章, “がん疼痛の薬物治療に関するガイドライン”, 金原出版社, 東京, 2014, pp78-83.
- 5) 岡田雅邦, 新城拓也, がん患者の神経因性疼痛緩和にガバペンチンが著効した1例, 癌と化学療法, 2007, **34**, 1331-1333.
- 6) 今井堅吾, 池永昌之, 児玉智之, 終末期がん患者の神経障害性疼痛に対するガバペンチンの有効性と長期投与での安全性, *Palliative Care Research*, 2011, **6**, 101-108.
- 7) 馬場美華, 後明郁男, 神経障害性がん疼痛に対するガバペンチンの使用状況とその評価, *Palliative Care Research*, 2010, **5**, 219-226.
- 8) Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA, Gabapentin for acute and chronic pain, *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, CD005452.
- 9) Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ, Pregabalin for acute and chronic pain in adults, *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, CD007076.
- 10) 村西昌三, “坐剤：製剤から臨床応用まで”, 南山堂, 東京, 1985, pp6-45.
- 11) 金本郁男, 野村宏治, 伊藤利之, 徐放性モルヒネ錠内包坐剤投与によるモルヒネの患者血中濃度と鎮痛効果, 病院薬学, 1998, **24**, 150-155.
- 12) 金本郁男, 鄭 年新, 上野雅晴, 小泉 保, 足立伊佐雄, 堀越 勇, ウサギに3種類の坐剤を投与した際のモルヒネの体内動態, 臨床薬理, 1991, **22**, 489-496.
- 13) 村田 勇, 新井成俊, 福島愛史, 斎藤亜津子, 井上裕, 木村昌行, 金本郁男, カルバマゼピン錠内包型坐剤の調製及びウサギを用いた院内製剤としての有用性の評価, 薬学雑誌, 2015, **135**, 1049-1055.
- 14) Itoh S, Teraoka N, Matsuda T, Okamoto K, Takagi T, Oo C, Danny Kao H, Reciprocating dialysis tube method: periodic tapping improved in vitro release/dissolution testing of suppositories, *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, **64**, 393-398.
- 15) 藤島一郎, 倉田なおみ, “内服薬経管投与ハンドブック”, 第2版, じほう, 東京, 2006.
- 16) Jalalizadeh H, Souri E, Tehrani MB, Jahangiri A, Validated HPLC method for the determination of gabapentin in human plasma using pre-column derivatization with 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene and its application to a pharmacokinetic study, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, **854**, 43-47.
- 17) Souri E, Jalalizadeh H, Shafiee A, Optimization of an HPLC method for determination of gabapentin in dosage forms through derivatization with 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene, *Chem Pharm Bull*, 2007, **55**, 1427-1430.
- 18) 中山綾子, 砂田久一, 岡本浩一, 近藤東臣, 大野佑希子, 伊藤幹雄, 徐放性プロゲステロン膣坐剤－第2報：開発と評価－, 医療薬学, 2009, **35**, 343-350.
- 19) 江島 昭, 立沢政義, 緒方宏泰, 青柳伸男, 鹿庭なほ子, 松田りえ子, 油脂性基剤の経時的变化によるインドメサシン, アミノピリン, スルピリンの放出性への影響, 衛生試験所報告, 1983, **101**, 75-79.
- 20) Nian X, Sato H, Adachi I, Horikoshi I, Rectal Absorption of a New Thromboxane Synthetase Inhibitor, DP-1904, from Witepsol Suppositories in Rabbits, *Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Japan*, 1996, **56**, 85-91.
- 21) Kawashima S, Inoue Y, Shimeno T, Fujiwara H, Studies on sustained-release suppositories. III. Rectal absorption of morphine in rabbits and prolongation of its absorption by alginic acid addition, *Chem Pharm Bull*, 1990, **38**, 498-505.
- 22) 小林輝明, 吉山友二, 朝長文弥, 小林良江, 久保博昭, Piroxicamの直腸内投与に関する基礎的研究 ラットによる薬物動態学的検討, 北里医学, 1984, **14**, 349-358.