

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

村田 勇,^{*,a} 新井成俊,^b 福島愛史,^a 斎藤亜津子,^a
井上 裕,^a 木村昌行,^a 金本郁男^a

Study of Preparation and Utility of Suppository Containing Carbamazepine Tablet for Hospital Use in Rabbits

Isamu Murata,^{*,a} Narutoshi Arai,^b Aishi Fukushima,^a Astuko Saito,^a
Yutaka Inoue,^a Masayuki Kimura,^a and Ikuo Kanamoto^a

^aLaboratory of Drug Safety Management, Faculty of Pharmaceutical Science, Josai University; 1-1 Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0295, Japan; and ^bDepartment of Pharmacy, Saitama International Medical Center; 1397-1 Yamane, Hidaka, Saitama 350-1298, Japan.

(Received January 16, 2015; Accepted May 17, 2015)

Cancer patients often report a decreased quality of life due to cancer-related pain, especially neuropathic pain, which is difficult to manage and often develops resistance to morphine. Thus a supplementary analgesic can play an important role in the treatment of cancer-related pain. Carbamazepine (CBZ), for example, can be effective, but only if the patient can take medication orally because it is limited to oral administration. In this study we investigated the efficacy of a suppository containing CBZ tablet in hospital preparations. We selected a base for the suppository of either polyethylene glycol (P), Witepsol VOSCO[®] H-15 (H), or Witepsol VOSCO[®] S-55 (S). Six to eight *in vitro* and *in vivo* groups were divided randomly based on route of administration and treatment: intravenous (*i.v.*), *per os* (*p.o.*), and intrarectal administration (*i.r.*) (composed of CBZ powder and tablet formulations, CBZp and CBZt) prepared in either a base of P, H, or S (CBZp/P, CBZp/H, CBZp/S, CBZt/P, CBZt/H, and CBZt/S). The hardness levels of the CBZt suppository group were significantly lower than the CBZp suppository group. The drug release profiles of the CBZt suppository group were high in order of P, H, and S; there were no significant differences between these groups and the CBZp suppository group. The maximum drug concentration time levels of the CBZt suppository group significantly increased compared with the *p.o.* group. These two groups had equivalent maximum drug concentration and bioavailability levels. These results suggest that a suppository containing CBZ tablet can be useful for hospital preparations.

Key words—carbamazepine (CBZ); suppository; cancer-related neuropathic pain; pharmacokinetics

緒 言

わが国における死亡総数は増加傾向にあり、中でも悪性新生物の死亡率は増加の一途をたどり、死亡総数に対する割合は30%となった。¹⁾ がん患者は、病期のいかにかわらず痛みを伴い、病状の進行によりその出現頻度が75%²⁾にもなることから痛みはQOLの低下に強く係わる重要な因子である。世界保健機関(World Health Organization; WHO)は、WHO 3段階除痛ラダーを制定し、がんの痛みから

の解放のためにモルヒネ経口投与を中心とした薬物療法を示した。³⁾ しかしながら、がん性疼痛には、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛及び交感神経が関与した疼痛などの痛みの要因が混在している。さらに持続期間においても、急性、持続性及び間欠的な痛みに分けられ、多様な種類が存在している。⁴⁾ 特に、神経因性疼痛は、腫瘍による神経圧迫や癒着が原因となって起こることから疼痛コントロールが非常に難しく、がん性疼痛を訴える患者の40–70%がこの神経因性疼痛を有した状態にあり、多くの患者がその痛みを苦しんでいる。そして、末梢や中枢神経を含む組織の傷害が完全に治癒したにもかかわらず激しい痛みの持続や異痛症が出現したりする。これらの痛みは、モルヒネを含むあらゆるオピオイド

^a城西大学薬学部医薬品安全性学研究室、^b埼玉医科大学国際医療センター薬剤部

*e-mail: ismurata@josai.ac.jp

に抵抗性を示すことから、鎮痛補助薬の使用は、神経因性の疼痛緩和において重要な役割を担っている。

カルバマゼピン (carbamazepine; CBZ) は、末梢神経における電位依存性 Na チャネルの機能を抑制して鎮痛効果を示し、⁵⁾ 神経因性疼痛やその鎮痛補助薬としてその有効性が多数報告されている。⁶⁻⁸⁾ CBZ の投与剤形は、錠剤及び散剤の経口剤形のみである。終末期のがん患者は、経口での薬剤投与が困難なことが多い。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や急激な全身的副作用が起り難いだけでなく、⁹⁾ がん治療患者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であり、局所のみならず速やかに全身作用が期待できる。しかしながら、基剤によっては薬物の分布に影響を及ぼすだけでなく、吸収にばらつきが生じる欠点を有している。また、院内製剤化を行うためには、容易に含量が均一な製剤を調製可能であることが求められている。さらに、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。

われわれは、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^{10,11)} を用いて CBZ の新たな院内製剤の開発を目的に、CBZ 錠を内包した坐剤の特徴を検討することとした。

材料と方法

1. 試薬 主薬である CBZ は、CBZ 原末 (CBZ powder; CBZp, 和光純株式会社) 及び CBZ 錠剤 (CBZ tablet; CBZt, テグレトール[®]錠 200 mg, ノバルティスファーマ株式会社) 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) 1540 (PEG1540: 和光純薬株式会社), PEG 4000 (和光純薬株式会社), ウィテプゾール ホスコ[®]H-15 (H-15; 丸石製薬株式会社) 及びウィテプゾール ホスコ[®]S-55 (S-55; 丸石製薬株式会社) を使用した。その他の試薬は、すべて特級品を使用した。

2. CBZp を用いた融解法による坐剤調製 油脂性基剤による調製は、H-15 及び S-55 をともに

Table 1. Composition of Various Carbamazepine Preparations

Group	Method for preparation	Drug	Suppository base
CBZp/P			PEG
CBZp/H	melting method type	CBZp	H-15
CBZp/S			S-55
CBZt/P			PEG
CBZt/H	tablet containing type	CBZt	H-15
CBZt/S			S-55

CBZp: carbamazepine reagent powder, CBZt: Tegretol[®] (carbamazepine) tablet, PEG: polyethylene glycol 4000/1540 (3/1), H-15: Witepsol VOSCO[®] H-15, S-55: Witepsol VOSCO[®] S-55.

50°C で融解させ CBZp を 200 mg 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 となるように CBZp 含有 H-15 坐剤 (CBZp/H) 及び CBZp 含有 S-55 坐剤 (CBZp/S) を作製した。一方、水溶性基剤の調製は、PEG4000 及び PEG1540 を重量比 3:1 の割合で配合した混合物 (PEG) を 70°C で融解させ CBZp を加えて 10 分間攪拌混和し、CBZp 含有 PEG 坐剤 (CBZp/P) を作製した。なお、各製剤は、モールドに注入後、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. CBZt を用いた融法による錠剤を内包した坐剤調製 CBZt を内包した坐剤調製は、前述の融解法によって調製した基剤の PEG, H-15 及び S-55 をモールドに 1/3 程度注入し、半割した CBZt の 2 片を挿入して残りの基剤によって全量 2.2 mL に調整し、CBZt 含有 PEG 坐剤 (CBZt/P), CBZt 含有 H-15 坐剤 (CBZt/H) 及び CBZt 含有 S-55 坐剤 (CBZt/S) を調製した。

なお、それぞれの調製した坐剤は、Table 1 に示した。

4. 坐剤放出試験及びカルバマゼピンの定量 坐剤放出試験は、坐剤放出試験機 (TMS-103, 富山産業社製) を用いた。試験方法は取り扱い説明書に準拠した。試験条件は、試験液をリン酸緩衝液 (pH 7.4), 試験液温度: 37 ± 0.5°C, 放出相内試験液量: 300 mL, セル相内試験液量: 7 mL, ロッド回転数: 25 rpm, スターラー回転数: 100 rpm の条件にて行った。測定サンプルは、0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7 及び 24 時間後に採取し、採取後は直ちに同量の試験液を補充した。

サンプル中のカルバマゼピンは、分光光度計 (UV2500, 島津製作所) を用いて、測定波長 258 nm にて検量線法にて算出した。なお、測定波長はサンプル中のスペクトル解析によって得られた最大吸収波長を用いた。

5. 坐剤硬度測定 硬度の測定は、モンサント型錠剤用硬度計 (ミナトメディカル社製) を使用し、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、これを坐剤硬度とした。硬度単位は N (ニュートン) で表した。

6. 実験動物 日本白色雄性 JW/CSK ウサギ (10 週齢, 1.7-2.1 kg) は、日本エスエルシー株式会社より購入した。動物は、室温 $23 \pm 3^\circ\text{C}$ 及び相対湿度 $55 \pm 15\%$ 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 24 時間前より絶食させて異常のみられない動物を実験に用いた。なお、本研究で使用されるすべての実験動物は、城西大学生命科学研究センターによって承認された動物用ガイドラインに従って実施された。

7. 薬物動態学的解析のための動物実験デザイン 調製した坐剤の有効性を評価するために、家兎は、静脈内 (intravenous; *i.v.*)、経口 (*per os*; *p.o.*) 及び直腸内投与 (intrarectal; *i.r.*) 群に分けた。投与薬物の調製は以下の通りに行った。なお、1 匹のウサギを *i.v.*, *p.o.* 及び *i.r.* 群に分けて無作為の順に実験し、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。

i.v. 群に投与する薬物は、押田式ウサギ固定器 (夏目製作所) を用いてウサギを固定し、右耳介静脈から CBZp をプロピレングリコール-蒸留水-エタノール混液 (2:2:1) で溶解¹²⁾して 10 mg/mL の注射溶液に調製し、CBZ 溶液を 20 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。

p.o. 群に投与する薬液は、倉田式経管投薬法 Ver. 2 の簡易懸濁法¹³⁾に従い、10 mL のシリンジ内に半割した CBZt の 2 片を入れ、約 55°C の温湯 6 mL で懸濁させた溶液とし、その溶液を室温に放冷した後に経口ゾンデ [Nelaton Catheter 10, 牧口ゴム (株)] を用いて胃内へ緩徐に注入した。

i.r. 群に投与する坐剤は、CBZt/P, CBZt/H 及び CBZt/S とした。家兎を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 時間で自然脱落した。

8. 血漿サンプルの採取 採血は、左耳介静脈よりヘパリンナトリウム (持田製薬) にてリンスしたシリンジを用いて薬物投与後 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6 及び 9 時間に行った。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 , 4000 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 による測定時まで -80°C で凍結保存した。

9. 血漿サンプルの調製方法 血漿サンプル調製は、サンプル (450 μL) に蒸留水 (50 μL) 及びパラヒドロキシ安息香酸メチル (internal standard; *i.s.*) アセトニトリル溶液 (0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 500 μL) を加えて混合攪拌した。その後、遠心分離 (4°C , 10000 \times g, 5 min) によって、除タンパク操作を行い上清を測定用サンプルとした。

10. HPLC 測定の条件 Shinoda らの報告¹⁴⁾を参考にして、移動相は、アセトニトリル/5 mM リン酸 2 水素カリウム緩衝液 (31:6 v/v)、カラムは、inertsil ODS 3 (4.6 mm \times 250 mm, ϕ 5 μm)、検出波長は 210 nm、カラム温度は 35°C 、流速は 1.0 mL/min 及び試料注入量は、20 μL の条件で測定した。なお、検量線は、1-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲を用いた。本法による定量限界は 0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 付近であった。

11. 薬物動態学的解析 薬物動態 (pharmacokinetics; PK) パラメータは、以下の項目を用いた。血漿中濃度曲線下面積 (area under the concentration-time curve; $\text{AUC}_{0-9\text{h}}$) は、台形法によって算出し、最高血中濃度到達時間 (time to maximum drug concentration; T_{max}) 及び最高血中濃度 (maximum drug concentration; C_{max}) 値は、測定ポイントから求めた。バイオアベイラビリティ (bioavailability; BA) 値は、以下の Eq. (1) を用いて算出した。なお、これらのパラメータは外挿せずに実測値から算出し、 $\text{AUC}_{0-9\text{h}}$ 値は、投与量によってノーマライズした。

$$\left\{ \frac{\text{AUC}_{po\ 0-9\text{h}}}{\text{AUC}_{iv\ 0-9\text{h}}} \times \frac{D_{iv}}{D_{po}} \right\} \times 100 \quad (1)$$

AUC; area under the concentration-time curve, *po*;

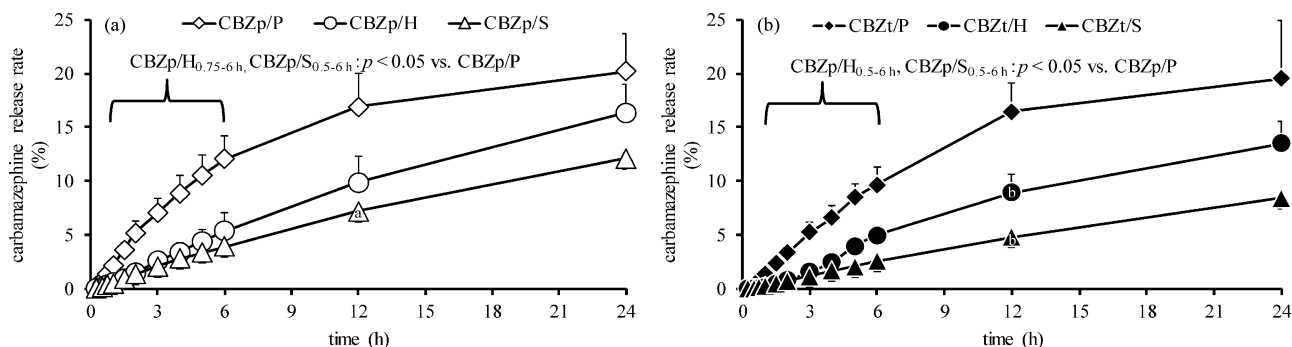


Fig. 1. Release Profile of CBZp and CBZt Suppositories

(a) CBZp suppository group, (b) CBZt suppository group. Values are shown as the mean \pm S.E.M. a: $p < 0.05$ vs. CBZp/P, b: $p < 0.05$ vs. CBZt/P (Tukey-Kramer test). CBZp: carbamazepine reagent powder, CBZt: Tegretol® (carbamazepine) tablet, P: polyethylene glycol 4000/1540 (3/1), H: Witepsol VOSCO® H-15, S: Witepsol VOSCO® S-55.

per os, *iv*; intravenous, D; dose of drug.

12. 統計学的処理 データは、平均値 \pm 標準誤差 (standard error of the mean; S.E.M) で表記した。2 群間の比較に *f*-test を実施後、*t*-test を行った。また、3 群間以上の比較は 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. 放出試験 調製した各 CBZ 坐剤の放出率を Fig. 1 に示した。なお、各坐剤の質量及び含量均一性に偏りはなかった (data not shown)。

CBZp/P 群は、6 時間後まで直線的な増加を示し、24 時間後には $20.0 \pm 3.5\%$ まで増加した ($R^2 = 0.9875$)。CBZp/H 及び CBZp/S 群の放出率は、実験期間中直線的に増加したが ($R^2 = 0.9836$ 及び 0.9847)、CBZp/P 群と比較して著しく低かった。また、これら 2 群間に顕著な違いは、観察されなかったが、CBZp/P 群と比較すると、CBZp/S 群のみが顕著に減少した [Fig. 1(a)]。一方、CBZt を内包した坐剤群は、CBZp によって調製した群と同様の放出傾向を示した [Fig. 1(b)]。

2. 硬度試験 各群の硬度測定の結果を Fig. 2 に示した。

原末を用いて調製した坐剤の硬度は、CBZp/H 群のみが顕著に低く、CBZp/P 及び CBZp/S 群は、ほぼ等しい値であった。一方、錠剤を内包した坐剤は、原末を用いて調製した坐剤と比較して同様の傾向を示し、特に H-15 及び S-55 基剤は、錠剤の内包によって硬度が顕著に低下した。

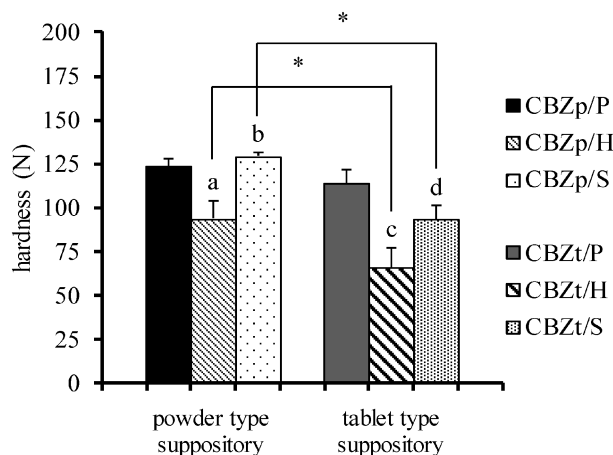


Fig. 2. Hardness of CBZ Suppository

Values are shown as mean \pm S.E.M. a: $p < 0.05$ vs. CBZp/P, b: $p < 0.05$ vs. CBZp/H, c: $p < 0.05$ vs. CBZt/P, d: $p < 0.05$ vs. CBZt/H (Tukey-Kramer test). * $p < 0.05$ (*t*-test). CBZp: carbamazepine reagent powder, CBZt: Tegretol® (carbamazepine) tablet, P: polyethylene glycol 4000/1540 (3/1), H: Witepsol VOSCO® H-15, S: Witepsol VOSCO® S-55.

3. *i.v.*, *p.o.* 及び *i.r.* 投与後の血漿中 CBZ 濃度プロファイルと薬物動態学的パラメータ 各投与部位における CBZ の血漿中濃度推移及び *p.o.* 群を基準とした濃度比の変化を Fig. 3, 薬物動態学的パラメータを Table 2 に示した。なお、放出試験の結果から錠剤を内包する坐剤は、原末と同様な推移を辿ったことから、動物実験は、CBZt 群に限定した。また、本検討では消失期を観察することができなかったことから、外挿による算出はせず実測データのみを用いて各種パラメータを算出した。

i.v. 群の血漿中 CBZ 濃度は、投与後 9 時間後にはほぼ検出限界となった ($0.6 \pm 0.02 \mu\text{g/mL}$)。 *p.o.* 群は、*i.v.* 群と比較して血中濃度が薬物投与後 60 分まで有意に低く、体内からの消失が穏やかであった。

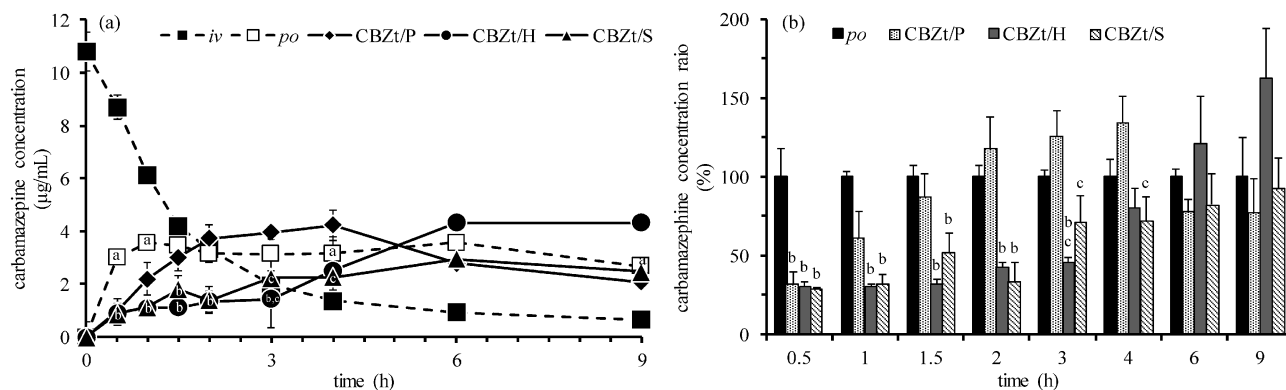


Fig. 3. Plasma Concentration Profile and Relative Concentration Ratio Change of Carbamazepine in Rabbit

(a) Plasma concentration profile of *i.v.*, *p.o.*, and CBZt suppository groups, (b) relative plasma concentration change of CBZt containing suppository groups against *p.o.* group. Values are shown as mean \pm S.E.M., a: $p < 0.05$ vs. *i.v.* (*t*-test), b: $p < 0.05$ vs. *p.o.*, c: $p < 0.05$ vs. CBZt/P (Tukey-Kramer test). CBZt: Tegretol® (carbamazepine) tablet, *i.v.*: intravenous, *p.o.*: *per os*, P: polyethylene glycol 4000/1540 (3/1), H: Witepsol VOSCO® H-15, S: Witepsol VOSCO® S-55.

Table 2. Pharmacokinetic Parameters of Carbamazepine in Rabbits

	AUC _{0-9h} · D ⁻¹ ($\mu\text{g} \times \text{h}/\text{mL}$) · mg ⁻¹	T _{max} (h)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	BA _{0-9h} (%)
<i>i.v.</i>	0.36 \pm 0.03			100.0
<i>p.o.</i>	0.13 \pm 0.01*	1.0 \pm 0.3	4.2 \pm 0.3	37.7 \pm 2.8
CBZt/P	0.16 \pm 0.02	4.0 \pm 0.6	4.5 \pm 0.7	38.6 \pm 6.4
CBZt/H	0.12 \pm 0.01	7.2 \pm 0.8 ^a	5.4 \pm 0.9 ^a	29.0 \pm 0.9
CBZt/S	0.11 \pm 0.01	5.0 \pm 1.5 ^a	3.4 \pm 0.8 ^a	34.4 \pm 7.8

Values are shown as the mean \pm S.E.M. * $p < 0.05$ vs. *i.v.* (*t*-test), ^a $p < 0.05$ vs. *p.o.* (Tukey-Kramer test). CBZt: Tegretol® (carbamazepine) tablet, *i.v.*: intravenous, *p.o.*: *per os*, P: polyethylene glycol 4000/1540 (3/1), H: Witepsol VOSCO® H-15, S: Witepsol VOSCO® S-55, AUC: Area under the concentration-time curve, D: dose of drug, T_{max}: Time to maximum drug concentration, C_{max}: Maximum drug concentration, BA: Bioavailability.

CBZt/P 群の血漿中 CBZ 濃度は、*p.o.* 群と比較して 0.5 時間のみが有意に低かったが、それ以降は同様な推移を示した。CBZt/H 及び CBZt/S 群の血漿中 CBZ 濃度は、*p.o.* 群及び CBZt/P 群に比べて低い推移を示したが、投与後 6 時間以降は *p.o.* 群と同程度であった [Figs. 3(a) and (b)].

CBZt/P 群の薬物動態学的パラメータは、*p.o.* 群と比較して顕著な変化は観察されなかった。CBZt/H 群は、*p.o.* 群と比較して AUC_{0-9h} 及び BA_{0-9h} 値はほぼ等しい値であったが、T_{max} 及び C_{max} 値が著しく上昇した。CBZt/S 群は、BA_{0-9h} 値に顕著な変化は観察されなかったが、*p.o.* 群と比べて T_{max} 値は増加するものの C_{max} 値は著しく低下した。加えて、AUC 値は *p.o.*、CBZt/P 及び CBZt/H 群と比べて有意に低下した。

考 察

本研究は、現場で使用が予想される基剤を用いて適切な基剤を選択し、本来の用法による薬物挙動と比較することでその有効性について検討した。

坐剤の挿入において中折れなどの重要な指標として、硬度が挙げられる。一般的な市販坐剤の硬度は 19.6 から 196 N まで様々である。¹⁵⁾ 今回調製した原末の坐剤は、94 から 129 N であり、錠剤を内包する坐剤は、87 から 122 N であった (Fig. 2)。今回測定した部位は、錠剤を内包したときに基剤厚が最も薄くなる部位で測定していることから、十分な硬度を有していると考えられた。しかしながら、水溶性基剤の硬度の低下率は 10% 程度であるにもかかわらず、油脂性基剤は共通して 30% 程度低下するため、基剤の種類によっては使用にあたり注意が必要となるかもしれない。

一般に、坐剤に配合された薬物は、体温あるいは直腸内液によって基剤が軟化、融解したのちに直腸分泌液に放出され、溶解してから受動拡散により直腸粘膜から吸収され、非イオン型の脂溶性薬物ほど吸収がよいと言われている。家兎は、直腸温がヒトに近い 40°C 付近である。PEG の融点は 40°C 以上であることから直腸温による軟化は起こらないと考えられるが、H-15 及び S-55 基剤の融点は、33.5–35°C 付近であり、坐剤挿入後に油脂性基剤は、直ちに軟化、融解するものと考えられた。本検討で使用した水溶性基剤の PEG の配合比は、Hidaka らの報告¹⁶⁾を参考に、現場における調製 (充填や取扱

い)の簡便性を重視して配合比を決定した。PEGは、直腸分泌液によって基剤が溶解して広く拡散する上、直腸下部から吸収されたCBZが全身循環に移行するため、経口投与時よりも速やかな吸収と高い血中濃度が観察されたと考えられた (Figs. 1 and 3)。加えて、CBZは分配係数(1-オクタノール/pH 7.4 リン酸緩衝液)が、57.9の脂溶性薬物であることから、水溶性基剤のPEGへの親和性は低い、油脂性基剤との親和性が高いことからH-15及びS-55の坐剤からの放出が抑制¹⁷⁾され、基剤中に薬物が留まったため血中濃度が低かったと考えられた。また、H-15に比較してS-55からの薬物放出が低下したのは、水酸基価の増加による粘弾性の増加によって主薬の放出性が低くなったためと考えられた。⁹⁾

*In vitro*試験の放出試験の結果から原末で調製した群とほぼ同等の推移を示したことから、錠剤の崩壊や分解に問題がないと考えられた。しかしながら、テグレート細粒を用いた坐剤では高い放出率を示していることから、¹⁴⁾直腸内の錠剤の残存性については今後検討しなければならない。また、単回投与では安全かつ経口投与に近い使用が可能と考えられるが、血中濃度プロファイルや T_{max} 値から推測すると坐剤投与は、徐放性を示し血中に滞留し易くなることから繰り返し投与の場合は、経口投与と同じ投与間隔での使用は避けるべきと考えられた。言い換えれば、CBZ坐剤は、放出特性を生かすことで投与回数が減るなどによって患者への負担を軽減できる可能性が考えられた。今後は、直腸内の錠剤の残存性について詳しく調べる必要があるだろう。

PEGのような水溶性基剤の場合、直腸内刺激性が問題となることから、がん治療などの鎮痛補助剤として使用する場合には長期使用を想定し難い。そこでわれわれは、油脂性基剤の薬物放出性並びに吸収性を改善するために、H-15及びS-55基剤に対して溶解補助剤の1%タウロコール酸ナトリウムを添加して放出挙動を検討した。しかしながら、それら調製した坐剤は、添加しない坐剤と比較して薬物放出性及び血中薬物濃度に変化は観察されなかった (data not shown)。

以上のことから、錠剤を内包した坐剤は、簡便な調製方法によって十分な硬度を有し、水溶性基剤で

は経口と似た特徴を有し、H-15やS-55基剤は、徐放性の特徴を有すると考えられる。また、坐剤を調製するにあたり、主薬の含有量が均一であることは大きな利点であり、迅速で簡便な多規格調製が正確にできる製剤である点で院内製剤としての有用性は高いと考えられた。

謝辞 本研究に携わりご協力並びにご尽力頂いた研究室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。

REFERENCES

- 1) Health, Labour and Welfare Statistics Association, "Kokumineisei no Doukou 2010/2011," Health, Labour and Welfare Statistics Association, Tokyo, 2010, p. 30.
- 2) Tsunetou S., "Saishinkanwairyogaku," Saishinigakusya, Osaka, 1999, pp. 11–18.
- 3) World Health Organization (WHO), "Cancer Pain Relief," 2nd ed., WHO, Geneva, 1996, pp. 12–37.
- 4) Japanese Society for Palliative Medicine, "Evidence-based Medicine ni Nottotta Gantoutsu Guideline," Shinko Trading Co., Ltd., Publication Department of Medical Books, Tokyo, 2000, pp. 5–9.
- 5) Gallagher R. M., *Clin. J. Pain*, **22**, S2–S8 (2006).
- 6) Unotoro J., Nonaka E., Yamamoto T., Takita N., Suzuki Y., *Journal of Japanese College of Surgeons*, **34**, 1102–1105 (2009).
- 7) Iseki M., Nakamura Y., Morita Z., *Nippon Yakurigaku Zasshi*, **128**, 326–329 (2006).
- 8) Kato J., *J. Nihon Univ. Med. Assoc.*, **69**, 170–175 (2010).
- 9) "Zazai Seizai kara Rinshououyoumade," ed. by Muranishi S., NANZANDO Co., Ltd., Tokyo, 1985.
- 10) Kanamoto I., Nomura K., Itoh T., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **24**, 150–155 (1998).
- 11) Kanamoto I., Zheng N. X., Ueno M., Koizumi T., Adachi I., Horikoshi I., *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **22**, 489–496 (1991).
- 12) Sumi M., Watari N., Naito H., Umezawa O., Kaneniwa N., *Yakugaku Zasshi*, **107**, 984–991 (1987).

- 13) Fujishima I., Kurata N., “Naifukuyaku Keikantouyo Handbook,” 2nd ed., Jiho, Inc., Tokyo, 2006.
- 14) Shinoda M., Akita M., Hasegawa M., Nadai M., Hasegawa T., Nabeshima T., *Biol. Pharm. Bull.*, **18**, 1289–1291 (1995).
- 15) Nakayama A., Sunada H., Okamoto H., Kondo H., Ohno Y., Ito M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **35**, 343–350 (2009).
- 16) Hidaka N., Suemura K., Aitomo T., Araki H., *Biol. Pharm. Bull.*, **29**, 705–708 (2006).
- 17) Yamashita C., *Yakuzaigaku*, **71**, 126–129 (2011).