

プレガバリン中空型坐剤の院内製剤化に向けた 製剤学的特性およびウサギを用いた生物学的同等性の評価

村田 勇^{*1}, 櫻井利成¹, 秋本純矢¹, 熱田直也¹, 新井成俊², 井上 裕¹, 金本郁男¹
城西大学薬学部医薬品安全性学研究室¹, 小川赤十字病院薬剤部²

Characterization of Pharmaceutical Properties of a Pregabalin Powder Containing Hollow-type Suppositories and Bioequivalence Study of the Pharmacokinetics in Rabbits

Isamu Murata^{*1}, Toshinari Sakurai¹, Junya Akimoto¹, Naoya Atsuta¹,
Narutoshi Arai², Yutaka Inoue¹ and Ikuo Kanamoto¹

Laboratory of Drug Safety Management, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Science, Josai University¹,
Department of Pharmacy, Japanese Red Cross Ogawa Hospital²

〔 Received February 8, 2019 〕
〔 Accepted April 12, 2019 〕

Patients with cancer often report a lower quality of life due to neuropathic pain, which is difficult to manage because resistance to opioids often develops. Pregabalin (PGB) is recommended as an adjuvant analgesic for neuropathic cancer-related pain; however, PGB administration is currently limited to the oral route. We examined the pharmaceutical properties of a PGB hollow-type suppository for hospital use and assessed bioequivalence through examination of the pharmacokinetic parameters in rabbits.

The suppositories were prepared using melting (m-) and hollow (h-) methods with bases of polyethylene glycol (P), Witepsol H-15 (H), or Witepsol S-55 (S), yielding the following combinations: m-P, m-H, m-S, h-P, h-H, and h-S. Pharmaceutical properties, namely hardness, dispersibility, long-term stability, and drug release, were measured for each combination and were compared for orally administered (po) drugs and hollow-type suppositories.

Sufficient hardness was demonstrated for all h-suppositories compared with m-suppositories. The release rate of PGB was higher from h-suppositories than from m-suppositories, particularly the h-S group, and bioavailability was similar in the h-S and po groups. The h-S group exhibited significant pathological changes compared with the h-H group. To reduce injury from the repeated administration of suppositories, an S:H blending ratio of 1:1 significantly reduced the pathological changes.

Hollow-type suppositories may be useful as they are pharmaceutically stable and, when used with an S-base, able to deliver the same effects as orally administered drugs. The suppository was shown to be effective and is a promising clinical treatment owing to the enhanced convenience when used in hospitals.

Key words — pregabalin, hollow type, suppository, cancer-related neuropathic pain, pharmacokinetics

緒 言

がん性疼痛は、日中の大半に痛みを感じる持続痛と一過性の痛みの増強があり、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

*〒350-0295 埼玉県坂戸市けやき台1-1

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、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 受容体拮抗薬などの鎮痛補助薬⁴⁾ が使用されているが、推奨して使用されている抗痙攣薬および抗うつ薬に限っても、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十分に確立されていないのが現状である。

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。近年、服用の際に唾液で溶かして服用を可能にした口腔内崩壊錠が発売されたが、プレガバリンの経口投与を中止した患者の 80% 以上が経口摂取困難⁵⁾ であったことを鑑みると、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、⁶⁾ 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。PGB 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。

近年、我々は経口投与が困難な患者のがん性疼痛の補助療法のために錠剤を内包する坐剤を考案した。^{1,7)} PGB の口腔内崩壊錠は、一般的な錠剤と比べて柔らかい特徴があることに加え、錠剤内包型坐剤は、錠剤内包部の硬度が著しく低下するためカプセル製剤の利用を考えた。我々は、渡辺らが報告した粉末を封入可能にした中空型坐剤⁸⁻¹⁰⁾ によって、脱カプセルした PGB を封入することに着目した。

本研究は、薬剤を充填した中空型坐剤を用いて PGB の新たな院内製剤の開発を目的に、製剤学

的特徴並び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 PGB は、リリカ® カプセル 150 mg (ファイザー(株), 東京) を脱カプセルしたプレガバリン粉末 (PGBp) を使用した。坐剤の基剤は、ウィテプゾール H-15 (H-15; 丸石製薬(株), 大阪), ウィテプゾール S-55 (S; 丸石製薬(株)), ポリエチレングリコール (polyethylene glycol: PEG) 1540 (富士フイルム和光純薬(株), 大阪) および PEG 6000 (富士フイルム和光純薬(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. PGBp を用いた溶融法による従来型坐剤の調製方法

水溶性基剤の PEG 6000 および PEG 1540 を重量比 3 : 1 の割合で配合した混合物 (P) は、70°C で融解させ PGBp 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 (150 mg 含有) となるように調製した (PGBp 含有 PEG 坐剤 : m-P) 一方、油脂性基剤の H-15 および S-55 は、50°C で融解させ PGBp 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 (150 mg 含有) となるように調製した (PGBp 含有 H-15 坐剤 : m-H および PGBp 含有 S-55 坐剤 : m-S)。なお、各製剤はコンテナにシリンジを用いて PGBp 含有基剤を注入後、室温で 1 日固化させた後、試験に供するまで冷暗所に保存した。

3. PGBp を中空型坐剤内に充填した粉末充填型坐剤の調製方法

中空型坐剤の作製は、コンテナ内に 1.7 mL の融解させた坐剤基剤 (PEG, H-15, S-55), 50% S (混合比 H-15 : S-55 = 1 : 1) および 10% S (混合比 S-55 : H-15 = 1 : 9) をシリンジによって充填した後に中空部成形用プラグをさし込み成型した。中空部成形用プラグを抜き取った後に PGBp を中

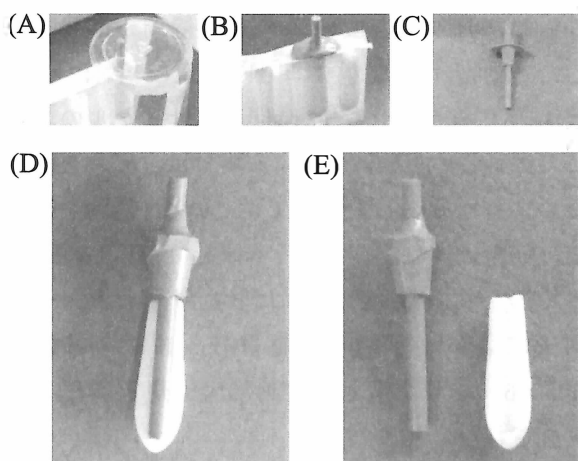


Fig 1 Preparation of hollow-type suppository

(A) Fix the hollow forming rod to center and then fill the 2.2 mL container with melted base (1.7 mL), (B) after step A, fill the container with the impression material, (C) pull out the hollow-forming rod, (D) set on the suppository, (E) complete the hollow-forming rod and hollow-type suppository formation.

Table 1 Composition of various pregabalin preparations

Group	Method for Preparation	Drug	Suppository Base
m-P	Melting method type suppositories	PGBp	P
m-H			H
m-S			S
h-P	P		
h-H	H		
h-S	S		
h-50% S	S : H (1 : 1)		
h-10% S	S : H (1 : 9)		

PGBp: pregabalin powder encapsulated by LYRICA® Capsules 150 mg, m-: melting method-type suppositories, h-: hollow-type suppositories, P: polyethylene glycol 6000/1540 (3/1), H: Witepsol H-15, S: Witepsol S-55, 50%S: the base prepared by S and H (containing ratio 1 : 1 (w/w)), 10%S: the base prepared by S and H (containing ratio 1 : 9 (w/w)).

空部に充填し、中空部の開放部に融解した基剤を注入し封をした。中空部成形用プラグ¹⁰⁾は、以下のとおりで作製した：歯科用ビニルシリコン印象材（ジーシーエクザハイフレックス®・インジェクションタイプ、ジーシー（株）、東京）のベースペーストとキャタリストペーストを練和紙上に等長に押し出し、均一色になるまで手早く練和した。練和した印象材は、ただちにプラスチックシリンジ（ジーシープラスチックシリンジ®, ジーシー（株））に充填し、中空部の径に相当する内径（6 mm）を有するガラス管中へ印象材を注入した。乾燥させた印象材は、ガラス管より引き抜いて中

空部成形用プラグとした。次に、コンテナ内に中空部成形用プラグをコンテナ先端（3 mm）程度の位置に固定後（Fig 1 A）、融解した基剤（1.7 mL）を流し込み静置させて冷却した。基剤が固まった後、練和した印象材をコンテナ上部に注入し（Fig 1 B）、固化後に不要な部分を取り除いて完成させた。（Figs 1 C, D and E）。なお、それぞれの調製した坐剤は、Table 1 に示した。

4. 実験 1 製剤学および物理学的評価

(1) HPLC 測定用のためのサンプル誘導体化

サンプル中 PGB 濃度の測定は、1-fluoro-2,4-dinitrobenzene (FDNB) による誘導体化を行い、高速液体クロマトグラフィー（high performance liquid chromatography: HPLC）を用いて測定した。¹⁾ 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）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。

(2) HPLC 測定条件

HPLC 条件は以下に示す通りである。¹⁾ 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 5, 30, 75, 150, 300, 500 および 750 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。バリデーションの結果は、放出試験サンプル（クオリティーコントロール：30 および 100 μ g/mL）の真度が、98.2 および 100.1%，精度が 1.2 および 1.2%，血漿サンプル（クオリティーコントロール：30 および 300 μ g/mL）の真度が、95.4 および 98.5%，精度が 2.7 および 1.9% であった。なお、

測定の実験および結果の解析は、スマートクロム ((株)ケーワイエテクノロジーズ, 東京) を用いて行った。

(3) 坐剤の硬度試験

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。坐剤の硬度は、坐剤先端部から先端部、中間部および尾部に分けて測定し、変形もしくは割れた際の値とした。

(4) 坐剤の長期安定性試験

長期安定性試験は、常温 ($25 \pm 3^{\circ}\text{C}$, $60 \pm 5\%$ 相対湿度) によって実施した。常温条件は、インキュベータ M-260F ((株)タイテック, 名古屋) 内に塩化コバルト六水和物を過飽和となるまで蒸留水に溶解させたものを遮光したデシケーター下部に設置した。保存3および6カ月が経過したそれぞれの坐剤は、0.1M リン酸緩衝液とメタノール混液 (1:1) 40 mL (40°C) によって5分間の攪拌後に遠心分離 (4°C , 5,000 rpm, 5 min) し、得られた上清を $0.45 \mu\text{m}$ フィルターでろ過して HPLC にて測定した。

(5) 坐剤の放出試験

坐剤放出試験は、Itoh らの報告¹¹⁾ に従い、reciprocating dialysis tube (RDT) 法を用いた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, 富士フィルム和光純薬(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に、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 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, 上下運動 30 rpm/min の条件下で行った。測定サンプルは 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5 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 PGBp 単独 (PGB 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。

7. 実験2 薬物動態学的評価のための動物実験

(1) 動物

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 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 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: H24014 および H25096) された城西大学動物実験規定に従って実施された。

(2) 実験デザイン

実験は 6 匹のウサギを用い、すべてのウサギを経口 (per os: po), 直腸内 (intrarectal: ir) および注腸 (enema: en) 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ー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。

(3) po および en 投与のための PGBp 懸濁液調製および投与方法

po および en 投与群の薬液は、倉田式経管投薬法 Ver.2 の簡易懸濁法に従い、10 mL のシリンジ内に脱カプセルした PGBp (150 mg) を入れ、約 55°C の温湯 6 mL で溶解させて PGB 懸濁液とした。¹¹⁾ po および en 投与は、PGBp 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) を用いて胃内または直腸内へ緩徐に注入した。ir 投与は、m-S, h-P, h-H, h-S, h-SH11, h-SH19 とした。ウサギは、背位に固定して薬物投与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。

(4) 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。採血の時間は、po, ir および en 群ともに薬物投与後 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 540 分に行った。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 , 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。なお, 採血時間は投与後の肛門部の自然脱落の前までとした。

(5) 薬物動態学的解析

薬物動態 (pharmacokinetic PK) 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。バイオアベイラビリティ (bioavailability: BA) 値は, 経口投与時の相対的な変化として算出した。最大血中濃度 (maximum drug concentration: C_{\max}) および最大血中濃度到達時間 (time to maximum drug concentration: T_{\max}) 値を算出し, 薬物動態学的な特徴を評価した。

8. 実験 3 油脂性基剤の長期投与を目的とした有効性の評価

(1) 直腸の病理組織学的評価および薬物動態学的評価

ウサギに 4 種類 (h-H, h-S, h-50%S および h-10%S) の坐剤を 1 日 1 回 1 週間連続投与した。最終日前日に絶食し, 最終日は解剖の 3 時間前に坐剤を投与した。解剖後, 迅速に直腸を摘出し, 肛門部から 5 部位 (5 cm 毎) に切り分けた。切り分けた組織は, 10% 中性緩衝ホルマリン (富士フイルム和光純薬(株)) によって固定した。パラフィンブロック作製, 薄切作成, ヘマトキシリンエオジン (HE) 染色, 組織学的評価は, (株) 新組織化学研究所 (東京) (試験番号: 14N0350 および 14N0618) に依頼した。なお, PGB 血中濃度の測定並びに BA 値の算出は実験 2 の方法に従った。

9. 統計学的処理

データは, 平均 \pm 標準誤差で表記した。2 群間の比較に *t*-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。長期安定性試験結果は, 0 カ月を基準とし Dunnett's test を実施した。なお $P < 0.05$ を有意差ありと判断した。

結 果

1. 製剤学的特徴

調製した中空型坐剤の硬度は, h-P, h-H および h-S 群の先端部, 中間部および尾部が 3.2~3.7, 4.1~5.5 および 3.8~4.5 kg であり, 溶融法で調製したそれぞれの坐剤の硬度と比べて 32~49% に著しく減じた (Figs 2 A, B and C)。長期安定性試験において, 溶融法で調製した坐剤は, 0 カ月後と比較して 3 カ月後には 10.7~11.7%, 6 カ月後には 11.5~14.7% 著しく減じた。一方, 中空型坐剤は, 0 カ月後と比較して 3 カ月後には 3.4~7.8%, 6 カ月後には 3.7~5.7% に減じたが, 溶融法で調製基剤に比して h-P, h-H および h-S 群の 6 カ月後の PGB 含有率は, 有意に高かった (Fig 2 D)。

RDT 法による坐剤からの PGB 放出率を Fig 3 に示した。溶融法で作製した坐剤の放出率は, PGBp 群と比較してすべての基剤群において有意に低く, 特に m-S 群は 360 分後の放出率が $16.0 \pm 1.8\%$ にとどまり m-P および m-H 群と比較しても著しく低かった (Fig 3 A)。中空型坐剤の放出率は, h-P および h-H 群が溶融法と同等の放出率を示した (Figs 3 B, C and D)。一方, h-S 群の放出率 ($73.6 \pm 1.7\%$, at 360 min) は PGBp, h-P および h-H 群に比べて著しく低いものの, m-S 群と比較して 4.6 倍の放出率 (at 360 min) を示した (Figs 3 B and E)。

2. ウサギによる PK パラメータの特徴

溶融法は, 基剤との相互作用を高めて吸収性を低下させることが予想されたため, 動物実験は基剤からの放出性が改善された中空型坐剤のみを実施した。なお, 基剤の影響を検討するために PGBp 懸濁液を直腸内に注入した en 群を設けた。

中空型坐剤の血中濃度および PK パラメータは Fig 4 および Table 2 に示した。中空型坐剤の h-P および h-H 群の血中濃度推移は, en 群と同等な推移を示したが po 群に比べて著しく低かった。一方, h-S 群は, po 群と比べて 60 分値までは著しく低いものの, 90 分以降は同等であり, en, h-P および h-H 群と比較して著しく高かった (Fig 4)。PK パラメータにおいて, h-P および h-H 群は,

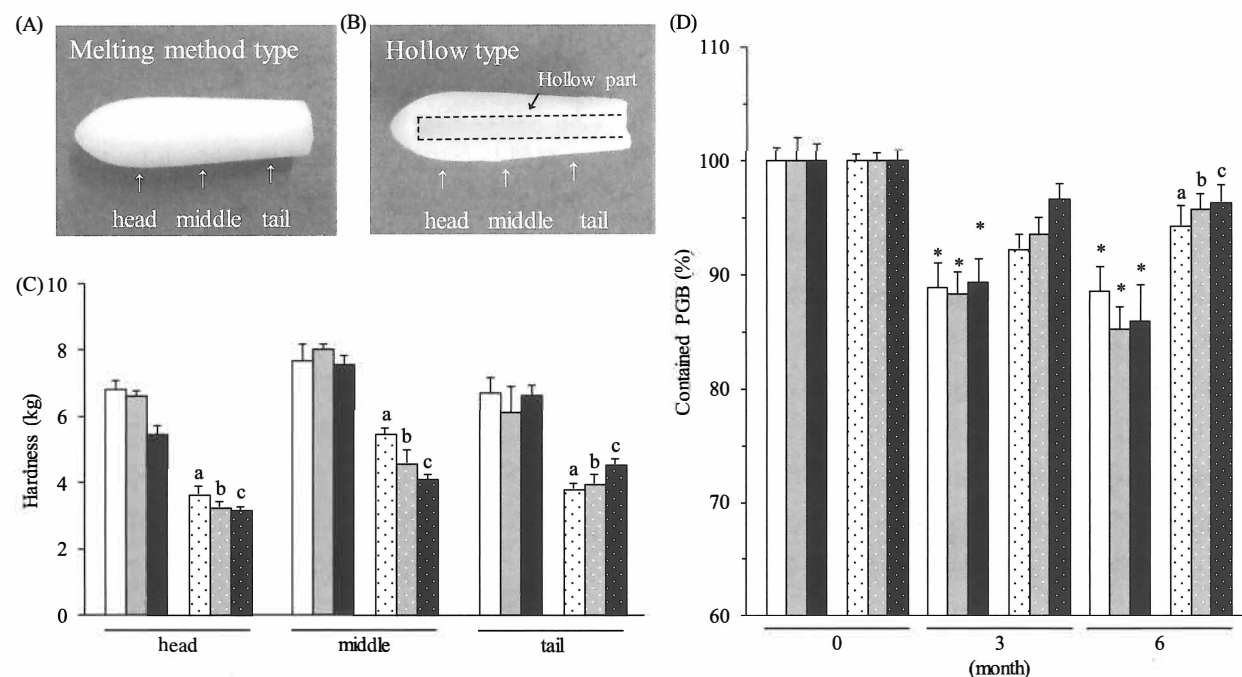


Fig 2 Hardness and stability tests of PGB suppositories

(A) Measurement point of melting method-type suppository, (B) measurement point on hollow-type suppository, (C) hardness of PGB suppositories, (D) stability test of PGB suppositories (at $25^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ and $60\% \pm 5\%$). The values shown are the mean \pm SEM. \square m-P, \square m-H, \blacksquare m-S, \square h-P, \blacksquare h-H, \blacksquare h-S group. a: $P < 0.05$ vs m-P, b: $P < 0.05$ m-H, c: $P < 0.05$ vs m-S (*t*-test) and * $P < 0.05$ vs 0 month (Dunnett's test). PGBp: pregabalin powder encapsulated by LYRICA® Capsules 150 mg, m-: melting method-type suppositories, h-: hollow-type suppositories, P: polyethylene glycol 6000/1540 (3/1), H: Witepsol H-15, S: Witepsol S-55.

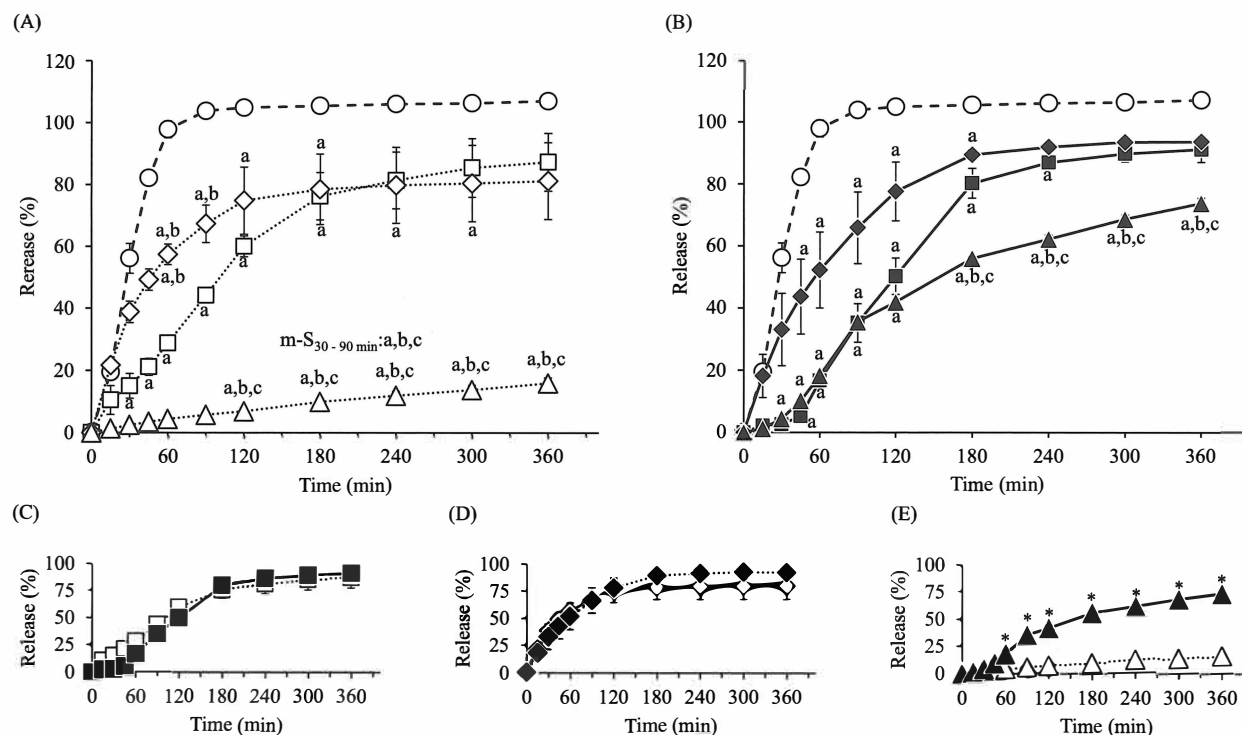


Fig 3 Release profile of PGBp suppositories

(A) melting method-type suppository, (B) hollow-type suppositories, (C) suppository base P, (D) suppository base H, (E) suppository base S. The values shown are the mean \pm SEM. \circ PGBp, \square m-P, \diamond m-H, \triangle m-S, \blacktriangle h-S groups. a: $P < 0.05$ vs PGBp, b: $P < 0.05$ vs P, c: $P < 0.05$ H (Tukey-Kramer test), and * $P < 0.05$ (*t*-test). PGBp: pregabalin powder encapsulated by LYRICA® Capsules 150 mg, m-: melting method-type suppositories, h-: hollow type suppositories, P: polyethylene glycol 6000/1540 (3/1), H: Witepsol H-15, S: Witepsol S-55.

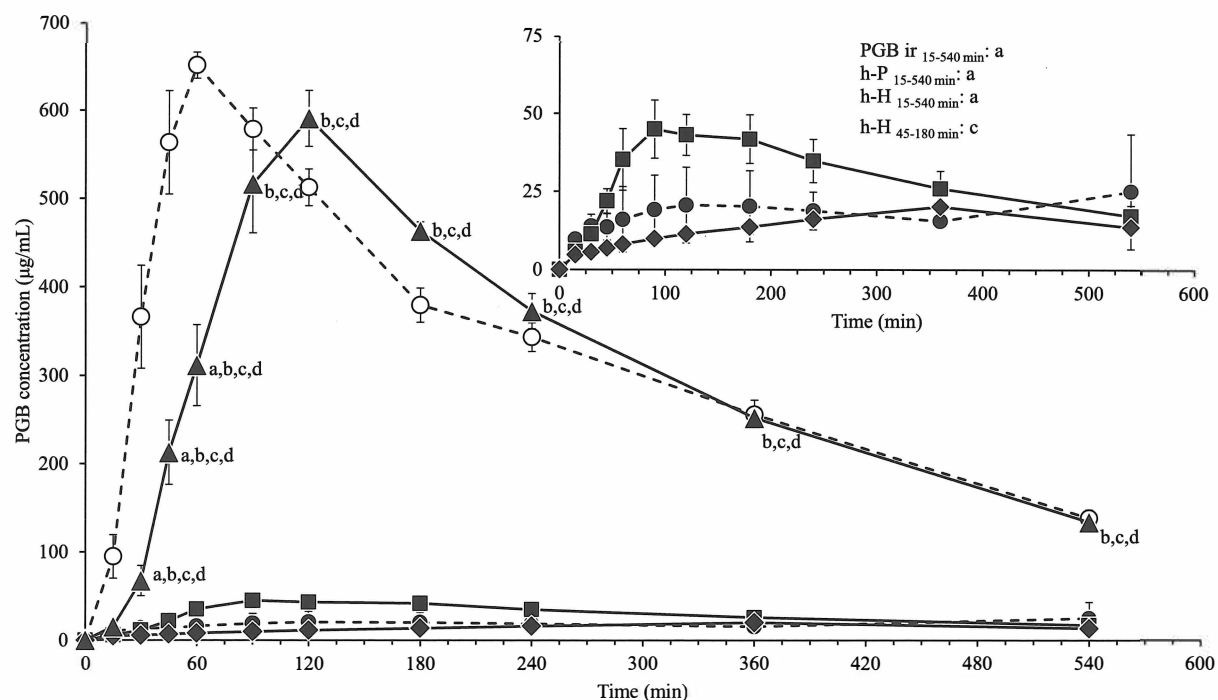


Fig 4 Plasma concentration profile of PGB from sequential sampling in rabbits

The values are shown as the mean \pm SEM. \circ - \circ po, \bullet - \bullet en, \blacksquare - \blacksquare h-P, \blacklozenge - \blacklozenge h-H, \blacktriangle - \blacktriangle h-S groups. a: $P < 0.05$ vs po, b: $P < 0.05$ vs en, c: $P < 0.05$ h-P, and d: $P < 0.05$ vs h-H (Tukey-Kramer test). PGBp: pregabalin powder encapsulated by LYRICA® Capsules 150 mg, po: per oral, en: enema, m-: melting method-type suppositories, h-: hollow-type suppositories, P: polyethylene glycol 6000/1540 (3/1), H: Witepsol H-15, S: Witepsol S-55.

Table 2 Pharmacokinetic parameters of PGB in rabbit

	BA (%)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (min)
po	100	680 ± 23	65 ± 6
en	6 ± 1	44 ± 12 ^{a)}	450 ± 90 ^{a)}
h-P	11 ± 2	65 ± 8 ^{a)}	141 ± 18 ^{a), b)}
h-H	7 ± 1	24 ± 5 ^{a)}	321 ± 25 ^{a)}
h-S	103 ± 7 ^{b), c), d)}	713 ± 28 ^{b), c), d)}	106 ± 10 ^{a), b), d)}

Values are shown as the mean \pm SEM (respectively $n = 6$), a) $P < 0.05$ vs po, b) $P < 0.05$ vs ir group, c) $P < 0.05$ vs h-P group and d) $P < 0.05$ vs h-H group (Tukey-Kramer test). PGBp: pregabalin powder encapsulated by LYRICA® Capsules 150 mg, po: peroral, en: enema, h-: hollow-type suppositories, P: polyethylene glycol 6000/1540(3/1), H: Witepsol H-15, S: Witepsol S-55, BA: bioavailability, C_{max} : maximum drug concentration, T_{max} : time to maximum drug concentration.

po 群に比べて BA および C_{max} 値が著しく低く T_{max} 値が著しく高かったが、h-S 群の BA, C_{max} および T_{max} 値は、po 群と近似した。

3. 坐剤の連続使用による直腸粘膜の傷害性の特徴

中空型坐剤の臨床使用を想定して S-55 基剤の直腸粘膜傷害性を軽減する目的で H 基剤を 50 または 90% 配合して 1 週間連続投与後の直腸粘膜

の病理組織学的検討や血中濃度推移の変化によって有効性について検討した。なお、配合比率の検討では油脂性基剤のみを実施し水溶性基剤の PEG 基剤は実施しなかった。

h-S 群の肛門部～5 cm までの病理学的所見は、h-H に比べて潰瘍性病変はないものの、粘膜上皮の剥離および平坦化、陰窩の萎縮および粘膜固有層の炎症細胞浸潤（多核形白血球）が多く観察された。これらの病変は 20～25 cm 部位では軽微となる傾向が示された。また、h-H、h-50%S および h-10%S は、粘膜上皮の剥離および平坦化、陰窩の萎縮は認められず、粘膜固有層の炎症細胞浸潤も極軽微であり、直腸粘膜障害に特徴的な差は観察されなかった（Fig 5）。一方、h-50%S および h-10%S 群の BA 値は、配合比率に応じて h-S 群より低下した。加えて、傷害性が観察されない h-50%S 群は、 T_{max} が h-S 群と同等であっても C_{max} 値が 70% 程度に低下した ($496 \pm 35 \mu\text{g/mL}$, $P < 0.05$, Fig 6)。

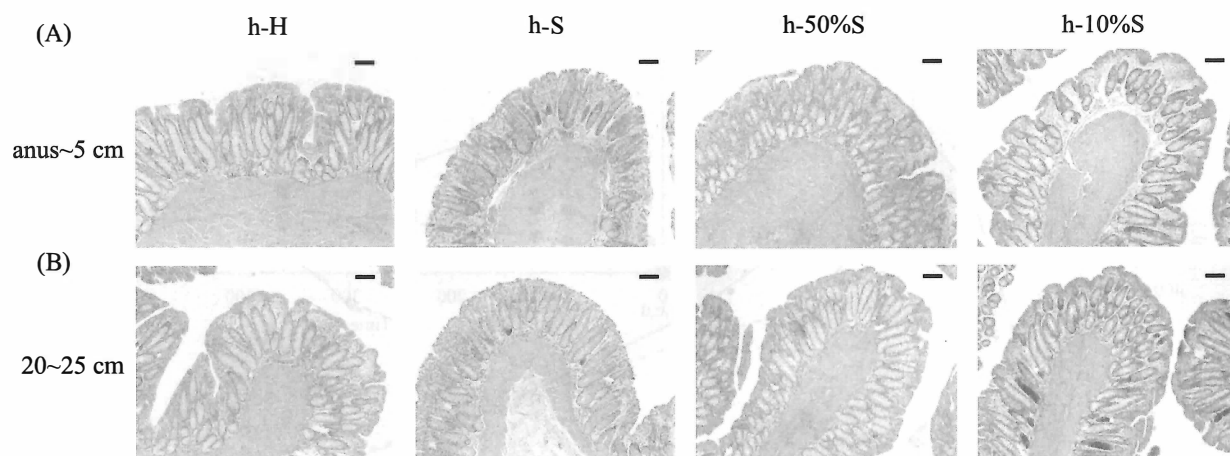


Fig 5 Histopathological findings on the rectum after repeated administration of each suppository
Histopathological findings (A) from the anus to 5 cm and (B) from 20 cm to 25 cm after 7 days. Scale bar = 10 μ m.

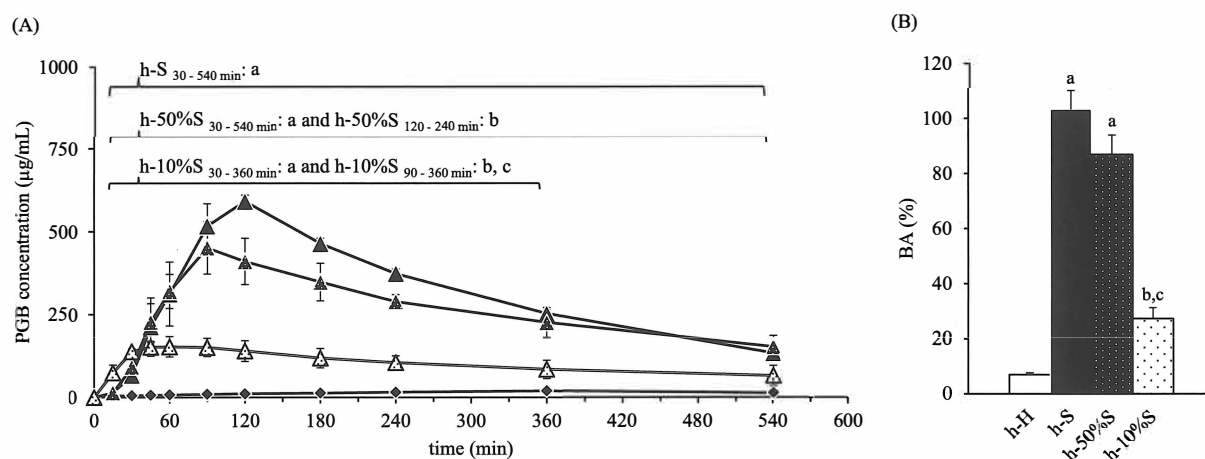


Fig 6 Plasma concentration and bioavailability after rectal administration of PGB suppositories

(A) Plasma concentration profile of PGB and (B) bioavailability of each suppository. The values shown are the mean \pm SEM. \blacklozenge h-H, \blacktriangle h-S, \blacktriangleleft h-50%S, \blacktriangleright h-10%S groups. a: $P < 0.05$ h-H, b: $P < 0.05$ vs h-S, and c: $P < 0.05$ vs h-50%S group (Tukey-Kramer test).

考 察

本研究は、PGBの直腸内投与を可能とする院内製剤として中空型坐剤を考案し、調製法の検討を製剤学的側面から評価し、生物学的同等性並びに長期使用に向けた直腸粘膜傷害の評価により有効性について評価した。

中空型坐剤は、硬度が市販されている坐剤の範囲内 ($2-20 \text{ kg/cm}^2$)¹²⁾ であることから内空を有した形状で基剤厚が薄くなっているにもかかわらず、挿入時の中折れの心配はないと考えられた。興味深いことに、中空型坐剤で調製すると長期保存性が溶融法に比べて高まることが明らかになった。これは、

リリカカプセルの無包装状態の6カ月保存の含量 (リリカカプセルインタビューフォーム, 2018年4月改定, <https://pfizerpro.jp/documents/if/lyr/lyr01if.pdf>, 2019年1月10日) に類似することから、基剤との混合を行わないことが含量の安定性に寄与したと考えられた。

ヒトの直腸内液は平均して3 mL程度でこの内液はpH 7~8とされている。¹³⁾ 主薬が基剤から放出される特徴や主薬の溶解性は非常に重要である。我々は、RDT試験によって基剤からPGBの放出性を評価したところ、その放出性が調製方法の差異にかかわらず $H > P > S$ 基剤の順で放出される結果となった。ただし、S基剤は中空型坐

剤の調製によって放出率が著しく高まることが観察されたが、この現象はPGBが水溶性薬物であることと溶融法によってPGBを基剤に均一にすることで基剤への分配を高め、特にS基剤に含まれる非イオン性界面活性剤¹⁴⁾がS基剤への分配を高めたことが放出性を低下させたと考えられ、中空型坐剤は、内部の特徴的な空洞構造によってS基剤の界面活性剤の影響を受けにくくなったことが、PEGやH基剤と同様の放出性により裏付けられた。¹⁾ 故に、中空型坐剤は製剤学的観点から従来の溶融法に比べて保存性に優れ、主薬と基剤の相互作用を軽減できる特徴を有し、空洞構造に充填可能であれば用量の変更も容易であり粉末、液体にかかわらず投与できると考えられた。

一方、直腸における薬物吸収は一般に受動拡散によって行われ、pH-分配仮説に従う。¹⁵⁾ しかし、プレガバリンの酸塩基解離定数(pKa)は4.2(カルボキシル基由来)および10.6(アミノ基由来)、分配係数は 4.57×10^{-2} (1-オクタノール/緩衝液pH7.4)であり(リリカカプセルインタビューフォーム, 2018年4月改定, https://p.fizpr.jp/documents/if/1_yr/1lifpr01, 2019年1月10日), Schanker¹⁶⁾ やKakemiら¹⁷⁾によれば、pKa 4.3以上の物質は直腸や結腸から吸収されやすいが、脂溶性薬物でないため、受動拡散による膜透過を介した薬物の吸収はきわめて少ないと考えられる。興味深いことに、油脂性基剤のH基剤の直腸内投与は、PGB溶液を注腸した群と同様であったにもかかわらず(Fig. 4), S基剤の直腸内投与は、PGBの経口投与と同等であった。これは経口投与の場合、PGBのような水溶性成分が小腸粘膜を通過して吸収される過程は、胆汁成分によるミセル化による吸収(経細胞経路)、腸粘膜細胞間隙路および小腸における複数のアミノ酸輸送系^{18, 19)}によって吸収される。小腸の上皮細胞の形態学的特徴と酷似する直腸細胞²⁰⁾においても、h-H坐剤に細胞間隙路を拡張して吸収促進させるカプリン酸ナトリウムや滞留性を増加させるアルギン酸ナトリウムを添加してもBAが変化しなかった(data not shown)。加えて、先に述べたように直腸内の分泌液が非常に少ないことは、溶出した主薬は高濃度で存在することから添加物の影響を強く受け

る。故に、界面活性剤が直腸粘膜に作用し、膜の透過性が亢進したために高い吸収率が得られたと考えられた。

S基剤は吸収が高い特徴がある一方で、直腸粘膜傷害性がしばしば懸念される。我々は、1週間連続投与による傷害性について評価した結果、S基剤の連続投与は明らかな粘膜傷害を起こしていた(Fig 5)。坐薬製剤に広く使用されているH基剤のような低い直腸粘膜傷害性をS基剤に実現するために、S基剤へH基剤を配合させるとS基剤とH基剤1:1の配合比が、BAを損なわずに細胞障害性を回避して利用できることを明らかにした(Figs 5 and 6)。ただし、ウサギを使用した実験であるため、ヒトにおいても同様のBAが得られるとは限らない。²¹⁾ 今後はヒトにおける投与試験を行い、有用性、安全性および利便性を評価したうえで臨床に供する必要があると考えられた。

以上のことから、PGB中空型坐剤は、脱カプセルしたPGB粉末を封入することで、製剤学的に安定した使用が可能だけでなく、S基剤を用いることで経口投与と同等なBAが得られた。さらに、S基剤とH基剤を1:1の配合比とすることによって直腸粘膜の傷害性を回避した長期投与を可能とし、患者個々に合わせた用量調節ができるなど、臨床使用上の利便性が高い院内製剤であった。

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。

引用文献

- 1) 新井成俊, 村田 勇, 芦口亜梨奈, 西山大青, 井上裕, 木村昌行, 金本郁男, ガバベ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, 医療薬学, 2015, **41**, 861-869.
- 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, 長槽 巧, 成田 年, 西岡弘晶, 野村基雄, 浜野 淳, 林 章敏, 林 糸り子, 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, 東京, 2014, pp78-83.
- 5) Yajima R, Matsumoto K, Ise Y, Suzuki N, Yokoyama Y, Kizu J, Katayama S, Pregabalin prescription for terminally ill cancer patients receiving specialist palliative care in an acute hospital, *J Pharm Health Care Sci*, 2016, **2**, 29. doi: 10.1186/s40780-016-0063-6.
- 6) 村西昌三, “坐剤：製剤から臨床応用まで”, 南山堂, 東京, 1985, pp6-45.
- 7) 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, *YAKUGAKUZASSHI*, 2015, **135**, 1049-1055.
- 8) 渡辺善照, 松本光雄, 中空坐剤の製剤学的評価 (第1報) 油性中空坐剤からの Brilliant FCF の放出特性, *YAKUGAKUZASSHI*, 1984, **104**, 479-484.
- 9) Watanabe Y, Matsumoto Y, Baba K, Matsumoto M, Pharmaceutical evaluation of hollow-type suppositories. IV. Improvement of bioavailability of propranolol in rabbits after rectal administration, *J Pharmacobio-Dyn*, 1986, **9**, 526-531.
- 10) 金本郁男, 石塚安治, 堀越 勇, ビニルシリコン製プラグを用いた中空坐剤の調製方法, *Jpn J Hosp Pharm*, 1991, **17**, 265-269.
- 11) 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, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2006, **64**, 393-398.
- 12) 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.
- 13) 村西昌三, “坐剤：製剤から臨床応用まで”, 南山堂, 東京, 1985, pp141-142.
- 14) 江島 昭, 立沢政義, 緒方宏泰, 青柳信男, 鹿庭なほ子, 松田りえ子, 油脂性基剤の経時的変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.
- 15) 木村聰城郎, 薬物吸収制御因子の解析と吸収改善, *YAKUGAKUZASSHI*, 2009, **129**, 911-923.
- 16) Schanker LS, Absorption of drugs from the rat colon, *J Pharmacol Exp Ther*, 1959, **126**, 283-290.
- 17) Kakemi K, Arita T, Muranishi S, Absorption and excretion of drugs. XXV. On the mechanism of rectal absorption of sulfonamides, *Chem Pharm Bull*, 1965, **13**, 861-869.
- 18) Piyapolrungronj N, Li C, Bockbrader H, Liu G, Fleisher D, Mucosal uptake of gabapentin (neurontin) vs. pregabalin in the small intestine, *Pharm Res*, 2001, **18**, 1126-1130.
- 19) Jezyk N, Li C, Stewart BH, Wu X, Bockbrader HN, Fleisher D, Transport of pregabalin in rat intestine and Caco-2 monolayers, *Pharm Res*, 1999, **16**, 519-526.
- 20) 村西昌三, “坐剤：製剤から臨床応用まで”, 南山堂, 東京, 1985, pp149-150.
- 21) 戸谷治雅, 陸 寿一, 加藤敬香, 杉本治良, 山崎勝, 鎌田 皎, セファロチンおよびゲンタマイシンの直腸吸収に及ぼす非イオン性界面活性剤の影響, 日本化学療法学会雑誌, 1983, **31**, 634-638.