

氏名	やじま りょう 矢島 領
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	博士甲 第 5045 号
学位授与の日付	平成 31 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	内服困難患者の疼痛管理を目指したプレガバリン坐剤の 基礎的研究
論文審査委員	(主査) 松元 一明 教授 (博士 (薬学)) (副査) 大谷 壽一 教授 (博士 (薬学)) 中村 智徳 教授 (博士 (薬学))

## 論文内容の要旨

### 【背景】

がん患者のうち、がんと診断された時点で約 30%の患者が痛みを経験し、進行がんにおいては 60~70%、終末期がん患者では 75%が持続的かつ耐え難い痛みを経験する。さらに、がんが進行すると、転移したがん細胞が神経組織を圧迫することにより引き起こされる神経障害性疼痛が現れる。プレガバリン (リリカ<sup>®</sup>) は神経障害性疼痛に適応を持つ鎮痛補助薬であり、がん治療の初期から終末期まで汎用される。しかしながら、プレガバリンはオピオイド薬や非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs)、アセトアミノフェンなどのがん性疼痛緩和薬と異なり、剤形が内服用固形剤に限られている。そのため、内服が困難になった終末期がん患者ではプレガバリンを中止せざるを得ないのが現状であり、内服困難患者においても投与可能なプレガバリン製剤の開発が切望されている。加えて、プレガバリンを中止した内服困難患者においても神経障害性疼痛に対する疼痛コントロールが行われているが、その治療の現状を調査した報告は存在しない。このような背景の下、本研究では、内服困難な終末期がん患者の疼痛管理の向上を目的とし、まず終末期がん患者における疼痛管理の現状とプレガバリンの使用実態について電子カルテを用いた後ろ向き調査研究を行った。さらに、内服困難患者へのプレガバリンの投与継続を可能とする簡便に作製可能なプレガバリン製剤の開発を目指し、プレガバリ

ン坐剤の院内製剤化へ向けた基礎的研究を行った。

## 1. 急性期病院における終末期がん患者のプレガバリンの使用実態

### 【目的】

急性期病院における終末期がん患者のプレガバリンの使用実態を明らかにする。

### 【方法】

日本医科大学付属病院に入院中の患者で、2013年4月1日から2015年10月31日までの間に、緩和ケア科が介入したがん患者のうち、入院中に死亡した患者183人を対象とした。診療録より後方視的に年齢、性別、入院期間、原発部位、骨転移の有無、緩和ケア科介入依頼理由、緩和ケア科介入時のPerformance Status、プレガバリン処方の有無について調査した。プレガバリンが処方されている患者については、プレガバリンの処方診療科、処方理由、初期用量、維持量、投与期間、体重、Cockcroft-Gaultの式より算出したクレアチニンクリアランス、プレガバリンが中止となっていた場合は中止理由、中止前後のオピオイドの投与量変化について調査した。本研究は日本医科大学付属病院倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：28-05-580）。

### 【結果・考察】

本研究の対象となった終末期がん患者のうちプレガバリンが処方された患者は38人(20.8%)であり、そのほとんどが緩和ケア科の医師が、「がんによる痛み・しびれ」を緩和する目的で処方していた。また、プレガバリン処方の有無による患者背景に差異はなかったものの、骨転移の患者にはプレガバリンを処方している割合が有意に高かった。この理由として、骨転移した腫瘍による神経圧迫または浸潤が起こった結果、神経障害性疼痛を引き起こし、プレガバリンが処方されたと考えられた。さらにプレガバリンの初期用量及び維持量を添付文書で推奨されている腎機能に応じた投与量と比較したところ、半数以上の患者において初期用量及び維持量ともに推奨用量未満で疼痛コントロール

ールが行われている実態が明らかとなった。加えて、プレガバリンのインタビューフォームには、副作用発現率は 64.5～82.9%と記載されているが、本研究における副作用発現率は 15.8%と低かった。これらの事実を考え合わせると、添付文書に記載されている推奨用量での投与量は副作用発現率が高くなるため、今までの経験と臨床症状、年齢や身体所見などの患者背景を考慮し、副作用発現を抑制したプレガバリン投与量による疼痛コントロールを行っている可能性が考えられた。

プレガバリン処方患者の処方継続状況を調査したところ、最終的にすべての終末期がん患者でプレガバリンの内服は中止されており、「内服困難」の理由による中止が 81.6%と大半を占めた。終末期がん患者においては、体力の低下や筋肉・神経の機能不全により内服が困難になるケースは少なくなく、このように内服が困難になった場合には内服用固形剤の剤形しかないプレガバリンによる神経障害性疼痛のコントロールは難しいと考えられた。さらに興味深いことに、肝・腎不全によりオピオイドが減量された患者を除き、プレガバリン中止後にほとんどの患者でオピオイド薬が増量されており、神経障害性疼痛に対する疼痛コントロールがオピオイド薬の投与量調節によって行われている可能性が示唆された。プレガバリンは、グルタミン酸等の神経伝達物質遊離を抑制することで鎮痛効果を発揮しオピオイド抵抗性の神経障害性疼痛に効果を示すこと、また、オピオイド抵抗性には、GABA やグルタミン酸等の神経伝達物質が関係していることが明らかとなっている。さらに、プレガバリンとオピオイド薬の併用投与は鎮痛効果を相乗的に増大させることも知られている。そのため、プレガバリンの内服中止は、神経障害性疼痛だけでなく、オピオイド抵抗性によって疼痛コントロールが不十分となり、結果的にオピオイドの使用量が増加したと考えられた。

以上より、プレガバリンはがん患者の疼痛管理に大きく寄与しており、プレガバリンの内服が困難になった場合、オピオイドの使用量を増量させることで疼痛管理が行われている現状が明らかとなった。したがって、終末期がん患者の疼痛コントロールによる

QOL の向上には内服困難時においても投与継続可能な新たなプレガバリン製剤の開発が必要であり、このことが緩和医療においてがん患者の疼痛管理に大きく貢献すると推察された。

## 2. プレガバリン坐剤の院内製剤化へ向けた基礎的研究

### 【目的】

内服困難時においても使用可能なプレガバリン坐剤を開発する。

### 【方法】

3 種類の親油性基剤 (ホスコ<sup>®</sup>H-15 (H-15) 、ホスコ<sup>®</sup>S-55 (S-55) 、ホスコ<sup>®</sup>E-75 (E-75)) を用い、6 種類のプレガバリン坐剤 (ホスコ<sup>®</sup>H-15 単独坐剤、S-55 単独坐剤、H-15:S-55=1:1 坐剤、H-15:S-55=2:1 坐剤、H-15:S-55=1:2 坐剤、S-55:E-75=2:1 坐剤) を作製した。本研究における動物実験は慶應義塾動物実験委員会において承認を得て実施した (承認番号 : 15088-(0)) および承認番号 : 17030-(0)) 。

溶出試験は、各プレガバリン坐剤からの溶出性を RDT-TAP (Reciprocating dialysis tube method with tapping) 法を用いて評価した。プレガバリン濃度は分光光度計で測定した。

体内動態試験では、まず Wistar/ST 系ラット (10 週齢) にプレガバリン (10 mg/kg) を経口投与またはプレガバリン坐剤 (H-15 単独坐剤、H-15:S-55=1:1 坐剤、H-15:S-55=2:1 坐剤、H-15:S-55=1:2 坐剤) を直腸投与した。次に投与 24 時間後まで経時的に頸静脈から採血を行い、高速液体クロマトグラフィーを用いて血漿中プレガバリン濃度を測定した。薬物濃度—時間曲線下面積 (AUC<sub>0-∞</sub>) はモーメント解析により算出した。

熱刺激に対する鎮痛効果は、Wistar/ST 雄性ラット (6 週齢) にプレガバリン (10 mg/kg) を経口投与または坐剤 (H-15:S-55=2:1 坐剤) を直腸投与し、Tail-Flick 法を用いて投与 24 時間後まで経時的に熱刺激に対する鎮痛効果を評価した。

安定性試験として、プレガバリン坐剤 (H-15:S-55=2:1 坐剤) を室温散乱光 (25～

30 °C)、室温遮光 (アルミホイルで被覆、25~30 °C)、冷所遮光 (アルミホイルで被覆、4 °C) の条件下で保存し、規定日に重量均一性試験、含量均一性試験を行った。重量均一性試験は、精密天秤で重量を測定することで評価した。含量均一性試験は、プレガバリン坐剤中に含まれているプレガバリン含量を定量することで評価した。

#### 【結果・考察】

溶出試験の結果、溶出開始 60 分後の各プレガバリン坐剤の溶出率は H-15 単独坐剤 ≒ H-15:S-55=2:1 坐剤 > H-15:S-55=1:1 坐剤 ≒ H-15:S-55=1:2 坐剤 > S-55 単独坐剤 ≒ S-55:E-75=2:1 坐剤であり、S-55 および E-75 の添加によりプレガバリンの溶出性が低下する傾向を示した。この理由として、S-55 は他の 2 つの基剤と異なり水酸基価が高いことで (水酸基数; S-55: 50~60、H-15 および E-75: <15)、主成分の乳化および分散特性を向上させる界面活性作用によりプレガバリンが基剤に保持され、溶出されるまでに時間を要したためと考えられた。また、E-75 は融点が 37~39°C であり、溶出試験液の温度 (37 ± 0.5°C) より高いため溶出しにくくなったことが要因として考えられた。

次に、溶出性の高かったプレガバリン坐剤 (H-15 単独坐剤、H-15:S-55=1:1 坐剤、H-15:S-55=2:1 坐剤、H-15:S-55=1:2 坐剤) 投与後の体内動態をラットにおいて検討した。その結果、すべてのプレガバリン坐剤において経口投与と比較して、最高血漿中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) は有意に延長した。 $AUC_{0-\infty}$  は、H-15:S-55=2:1 坐剤投与群において経口投与群と同等の値を示した一方で、その他のプレガバリン坐剤では有意に低かった。さらに、 $AUC_{0-\infty}$  が経口投与群と同等であった H-15:S-55=2:1 坐剤の鎮痛効果を経口投与群と比較した。両群の鎮痛効果の程度は、血漿中濃度推移の変化と同様の変化を示した。一般的に、坐剤に配合された薬物は、基剤が軟化融解したのち、直腸分泌液に放出・溶解され、pH 分配仮説に従い、受動輸送により直腸粘膜より吸収される。そのため、体内動態に用いた 4 種類のプレガバリン坐剤の *in vitro* における溶出性は高かったが、基剤の違いによって直腸粘膜を通過する過程においてプレガバリンの吸収性に違いが出た

と考えられた。

最後に、H-15:S-55=2:1 坐剤の安定性について検討を行った。冷所遮光 (4 °C) 条件下では 12 週間、重量・含量に変化はなく安定であった。プレガバリンカプセルのインタビューフォームには、室温散乱光下で 36 ヶ月安定と記載されているため、プレガバリン坐剤においても室温での長期安定性が期待されたが、室温散乱光下での安定性は 4 週間であった。これらの結果より、プレガバリン坐剤 (H-15:S-55=2:1 坐剤) は、冷所遮光下 (4 °C) で保存することが望ましいと考えられた。

#### 【結論】

プレガバリンは緩和医療においてオピオイド薬と同様にがん患者の疼痛管理に大きく寄与しており、終末期においてもプレガバリンの投与継続が望ましいと考えられた。しかしながら、内服困難患者においては内服用固形剤の剤形しかないプレガバリンによる疼痛コントロールは難しい現状が明らかとなった。この問題を受けて、内服困難患者でも使用可能なプレガバリン坐剤の作製を行ったところ、H-15:S-55=2:1 の組み合わせ比の基剤を用いたプレガバリン坐剤が溶出性、薬物動態、薬効、安定性において最も良好な結果を示した。以上、本研究は、緩和医療におけるプレガバリン内服の重要性と問題を明らかにするとともに、内服困難時に使用可能なプレガバリン坐剤の開発に向けた基盤情報を構築しており、今後の内服困難患者の疼痛管理に貢献すると考えられる。

## 論文審査結果の要旨

博士論文発表会は、平成 31 年 2 月 20 日（水）に、慶應義塾大学薬学部 1 号館マルチメディア講堂において、研究科委員会のメンバーなどの出席の下、学内公開の形で実施された。25 分間の口頭発表では、研究の背景並びに問題点、研究過程並びに研究成果が整然と提示された。その後の 15 分間の試問では、質問に対して概ね的確な応答がなされた。

申請者は、内服困難患者へのプレガバリンの投与継続を可能とする簡便に作製可能なプレガバリン製剤の開発を目指し、プレガバリン坐剤の院内製剤化へ向けた基礎的研究を行い、新たな知見を得た。

プレガバリンは神経障害性疼痛に適応を持つ鎮痛補助薬であり、がん治療の初期から終末期まで汎用されている。しかしながら、プレガバリンはオピオイド薬や NSAIDs、アセトアミノフェンなどのがん性疼痛緩和薬と異なり、剤形が内服用固形剤に限られている。そのため、内服が困難になった終末期がん患者ではプレガバリンを中止せざるを得ないのが現状であり、内服困難患者においても投与可能なプレガバリン製剤の開発が切望されていた。加えて、プレガバリンを中止した内服困難患者においても神経障害性疼痛に対する疼痛コントロールが行われているが、その治療の現状を調査した報告は存在しない。このような背景の下、申請者は、内服困難な終末期がん患者の疼痛管理の向上を目的とし、まず終末期がん患者における疼痛管理の現状とプレガバリンの使用実態について電子カルテを用いた後ろ向き調査研究を行った。さらに、内服困難患者へのプレガバリンの投与継続を可能とする簡便に作製可能なプレガバリン製剤の開発を目指し、プレガバリン坐剤の院内製剤化へ向けた基礎的研究を行った。

プレガバリンは緩和医療においてオピオイド薬と同様にがん患者の疼痛管理に大きく寄与しており、終末期においてもプレガバリンの投与継続が望ましいとことが明らかになった。この問題を受けて、内服困難患者でも使用可能なプレガバリン坐剤の作製を

行ったところ、H-15:S-55=2:1 の組み合わせ比の基剤を用いたプレガバリン坐剤が溶出試験、薬物動態試験 (ラット)、薬効試験 (ラット)、安定性試験において最も良好な結果を示した。

本研究において、緩和医療におけるプレガバリン内服の重要性と問題点を明らかにするとともに、内服困難時に使用可能なプレガバリン坐剤の開発に向けた基盤情報を構築しており、今後の内服困難患者の疼痛管理に貢献すると考えられる。これらの結果は、査読付き英文学術誌に掲載されている (論文目録参照)。

以上の経緯を踏まえ、博士論文発表会後に行われた薬学研究科委員会の合否判定会議で博士 (薬学) の学位を授与するに値するものであると評価され、学位を授与することが全員一致で決定された。



## 論文目録

### 1. 主論文に関する原著論文

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.

Yajima R, Matsumoto K, Yokono K, Watabe Y, Enoki Y, Taguchi K, Ise Y, Katayama S, Kizu J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of pregabalin suppositories based on pharmacological research. *J Pharm Pharmacol* (in press). doi:10.1111/jphp.13051.

### 2. 参考論文

Yajima R, Ise Y, Wako T, Katayama S, Kizu J. A retrospective study of risk factors for infection in cancer patients receiving specialist palliative care. *J Nippon Med Sch* 2013; 80: 481-485.

Yajima R, Imaoka F, Wako T, Kuroda Y, Matsumoto K, Kizu J, Katayama S. Basic Studies on the Stability of Flavored Oral Solutions of Rebamipide. *Yakugaku Zasshi* 2015; 135: 1397-1402.