

平成 30 年度 博士論文研究

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

講座名 薬効解析学講座

指導教員 松元 一明 教授

担当教員 田口 和明 専任講師

81555090 矢島 領

目次

1. 序論	4
【第1章】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	9
1. 背景・目的	9
2. 方法	10
2-1. 対象患者	10
2-2. 倫理的配慮	10
2-3. 調査項目	10
2-4. 統計解析	11
3. 結果	12
3-1. 患者背景	12
3-2. プレガバリンの処方状況	13
3-3. プレガバリンの初期用量および維持量	14
3-4. プレガバリンの中止理由	15
3-5. プレガバリンの中止後のオピオイド薬の投与量変化	16
4. 考察	18

【第2章】プレガバリン坐剤の院内製剤化へ向けた基礎的研究	21
1. 目的	21
2. 方法	23
2-1. 溶出試験	23
2-1-1. 実験材料	23
2-1-2. 坐剤作製（プレガバリン坐剤 10 個分）	24
2-1-3. 溶出試験方法	25
2-2. ラットにおける体内動態試験	26
2-2-1. 実験材料	26
2-2-2. 実験動物	27
2-2-3. ラット用坐剤の作製（ストロー1 本分）	27
2-2-4. 体内動態解析	27
2-3. 熱刺激に対する有効性の評価	29
2-3-1. 実験材料	29
2-3-2. 熱刺激に対する有効性の評価方法	30
2-4. 安定性試験（重量均一性試験および含量均一性試験）	31
2-4-1. 実験材料	31
2-4-2. プレガバリン坐剤の作製	31

2-4-3. 安定性試験方法	31
2-5. 統計解析	32
3. 結果	33
3-1. 溶出試験	33
3-2. ラットにおける体内動態試験	34
3-2-1. HPLC の精度評価	34
3-2-2. ラットにおけるプレガバリンの体内動態解析	34
3-3. 熱刺激に対するプレガバリン坐剤の鎮痛効果	36
3-4. 安定性試験	36
4. 考察	38
総括	41
参考文献	44
謝辞	50

序論

国立がん研究センターがん対策情報センターの統計報告によると日本人の 2 人に 1 人ががんに罹患し、男性では 4 人に 1 人、女性では 6 人に 1 人が「がん」が原因で死亡しており、その割合は年々増加している¹⁾。がん患者は、化学療法や放射線療法、さらにはがん細胞の浸潤・転移による疼痛、栄養不良、全身状態の悪化、感染症などの影響から quality of life (QOL) が低下することが知られている。そのため、がん患者の QOL 向上は重要ながん治療の一環であり、なかでも緩和医療は苦痛軽減対策の中心的な役割を担っている。

世界保健機構 (WHO) の緩和医療の定義は、「緩和医療は、生命を脅かす疾患による問題に直面する患者とその家族に対して、痛みやその他の身体的、心理的、社会的な問題、さらにスピリチュアル (宗教的、哲学的なところや精神、霊魂、魂) な問題を早期に発見し、的確な評価と処置を行うことによって、苦痛を予防し、和らげることで、QOL (人生の質、生活の質) を改善する行為である。」となっており、緩和医療は、患者と家族が可能な限り人間らしく快適な生活を送れるような全人的苦痛軽減を目的としている²⁾。

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ており、進行がんにおいては60～70%、終末期がんでは75%の患者が痛みを経験する。その痛みは持続的な痛みに加え、50%は中度から高度、30%は高度から耐え難い痛

みであり^{3,4)}、オピオイド薬や非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）などの鎮痛薬に加え、抗うつ薬、抗けいれん薬、ステロイド薬等の鎮痛補助薬が疼痛緩和目的で使用される^{5,6)}（Table 1）。さらに、進行がんや終末期がんの患者は疼痛などの肉体的苦痛にとどまらず、精神的苦痛に対する訴えが多いことから、近年では、がん初期から化学療法に並行し緩和医療ががん治療の一部として行われている（Fig. 1）。

Table 1 緩和目的に使用される薬剤例

薬剤	
鎮痛薬	アセトアミノフェン、NSAIDs、オピオイド薬
鎮痛補助薬	抗うつ薬、抗不整脈薬、抗けいれん薬、NMDA受容体拮抗薬、中枢性筋弛緩薬、ベンゾジアゼピン系抗不安薬、Bone-modifying agents、ステロイド薬等

文献5,6より一部改変

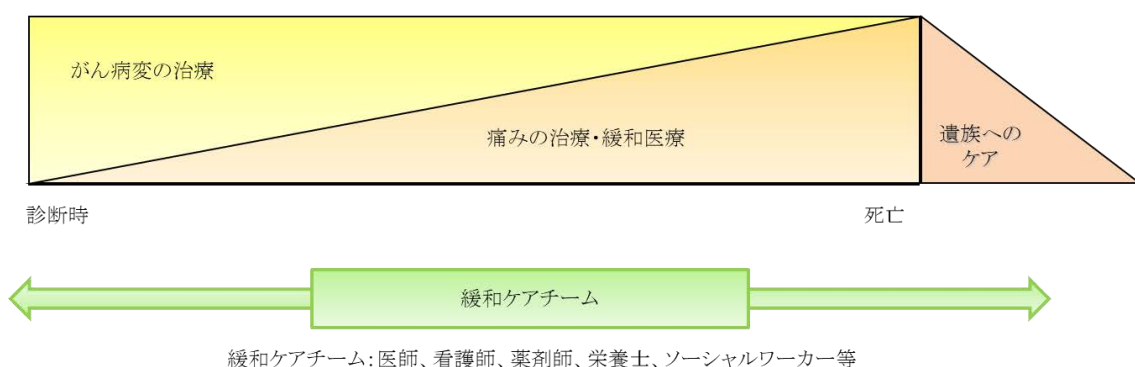


Fig. 1 がん緩和医療の関わり

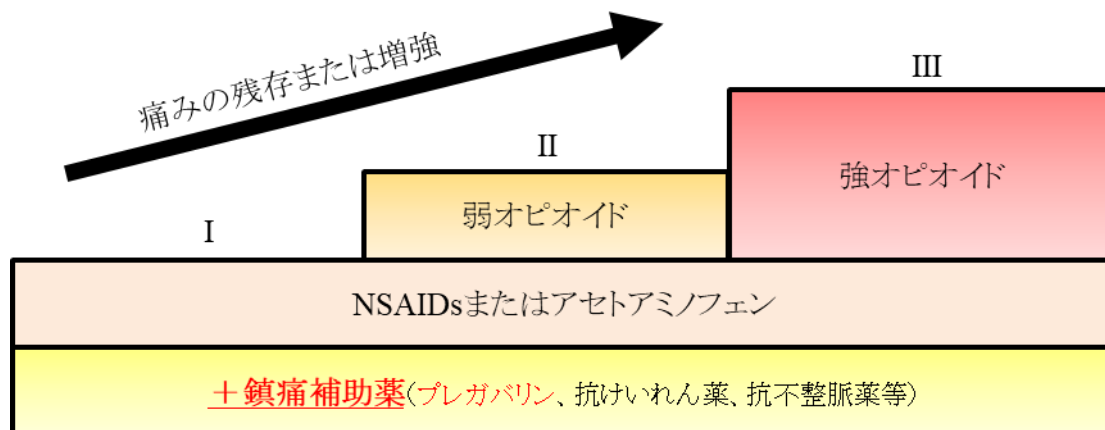


Fig. 2 WHO 三段階の除痛ラダー

緩和医療を受ける患者における疼痛の軽減には、オピオイド薬による薬物療法の基本となる WHO 方式がん疼痛治療法の三段階の除痛ラダーをもとに薬剤が選択され (Fig. 2)、この WHO 方式がん疼痛治療法によって 70~90%が痛みから解放される⁷⁾。しかしながら、残りの 10~20%は除痛が不十分であり⁸⁾、その理由の一つとしてオピオイド抵抗性の神経障害性疼痛が挙げられる⁹⁾。神経障害性疼痛とは体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる疼痛と定義され、単一の疾患を指すものではなく、多くの痛みの訴えを含む疾患である¹⁰⁾。特に、がんが進行すると様々な部位に転移し、がん細胞が神経組織を圧迫するとピリピリする電撃痛などの特徴的な痛みとなって現れる^{11,12)}。実際に、日本人の終末期がん患者におけるがんによる直接的な神経障害性疼痛の罹患率は 18.6%と報告されている¹³⁾。これまでの神経障害性疼痛の治療薬としては、抗う

つ薬や抗けいれん薬などの鎮痛補助剤が使用されてきたが、近年、神経障害性疼痛に適応を持つプレガバリン（リリカ®）が神経障害性疼痛薬物治療法ガイドラインの第一選択薬として位置づけられ、汎用されている（Fig. 3）^{10）}。



Fig. 3 プレガバリンの構造式および製品

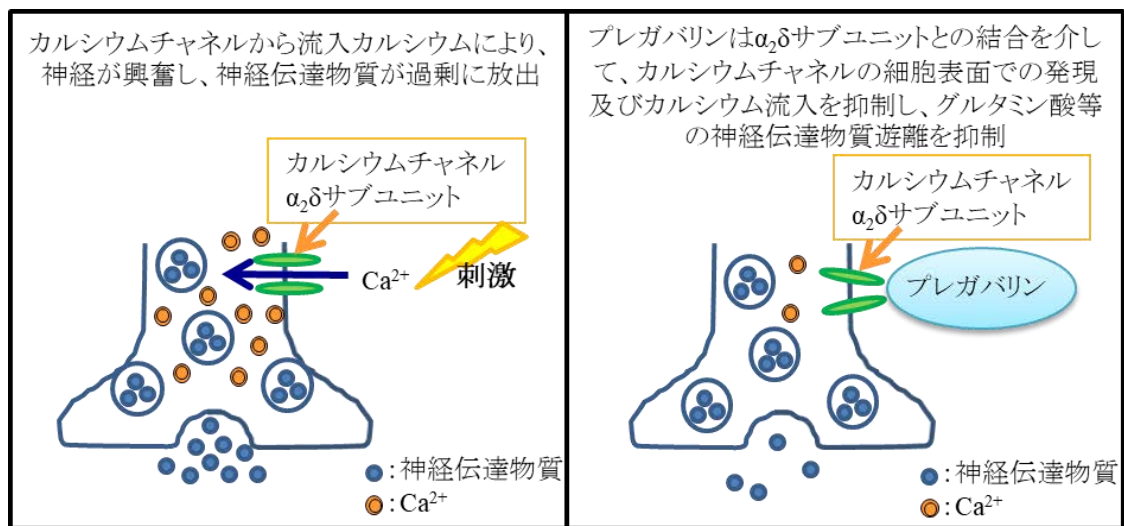


Fig. 4 プレガバリンの作用メカニズム

プレガバリンは中枢神経系において電位依存性カルシウムチャネルの機能に

対し補助的な役割をもつ $\alpha_2\delta$ サブユニットとの結合を介して、カルシウムチャネルの細胞表面での発現及びカルシウム流入を抑制し、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作用を発揮する。さらに、プレガバリンの鎮痛作用には下行性疼痛調節系のノルアドレナリン経路及びセロトニン経路に対する作用も関与していることが示唆されている (Fig. 4)¹⁴⁻¹⁷⁾。プレガバリンの鎮痛効果は従来の鎮痛補助薬よりも高く、神経障害性疼痛治療は向上したものの、プレガバリンはオピオイド薬や NSAIDs とは異なり、注射剤や貼付剤、坐剤等の剤形がないため、終末期がん患者などが内服困難になった場合、プレガバリンを中止せざるを得ないのが現状である。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と推測されるが、プレガバリン中止後にどのように疼痛コントロールを行っているかは不明である。

以上より、本研究では、プレガバリン内服困難患者の疼痛管理の向上を目的として、まず終末期がん患者における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い、治療の現状について明らかにした。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。以下に、得られた知見を詳述する。

【第1章】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

1. 背景・目的

がん患者は、がんと診断された時点から終末期まで疼痛を含め精神的・肉体的苦痛を経験する。これらがん患者の疼痛管理は、オピオイドや NSAIDs などの鎮痛薬による薬物療法を基本とした「WHO 方式がん疼痛治療法」の三段階の除痛ラダーをもとに行われている。しかしながら、がんの終末期にはオピオイド抵抗性の神経障害性疼痛を訴える患者も多く、抗うつ薬や抗けいれん薬などの鎮痛補助剤による神経障害性疼痛のコントロールも行われている。

神経障害性疼痛に適応を持つプレガバリン（リリカ®）は「WHO 方式がん疼痛治療法」の三段階の除痛ラダーにおいて早期から終末期まで使用される鎮痛補助剤である。しかしながら、その剤形は内服用固形剤（カプセル、錠剤）に限られており、内服困難になった場合、プレガバリンを中止せざるを得ないのが現状である。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い。このような内服困難ながん患者においてもプレガバリンによる神経障害性疼痛治療は必要であるが、プレガバリン中止後にどのように疼痛コントロールが行われているかは明らかになっていない。そこで本章では、終末期がん患者におけるプレガバリンの使用実態について調査し、治療の現状について明らかにした。

2. 方法

2-1. 対象患者

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終末期がん患者のうち、入院中に死亡した患者を対象とした。

2-2. 倫理的配慮

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）。患者情報は患者毎にデータを収集し、番号によって符号化し、個人を特定できないようにした。研究終了後、機密書類はシュレッダーなどを用い復元不可能な状態にして廃棄し、電子的情報はハードディスクから完全に消去した。

2-3. 調査項目

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、プレガバリンの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 (Ccr)、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。なお、プレガバリン中止前後のオピオイドの投与量変化については、プレガバリンの消失半減期を考慮して、中止後 4 日以上生存した患者を対象とした。初期用量（1 日投与量）および維持量（1 日投与量）については、添付文書の初期用量および維持量と比較した（Table 2）。

Table 2 腎機能に応じたプレガバリンの推奨 1 日投与量

Ccr (mL/min)	Ccr ≥ 60	60 > Ccr ≥ 30	30 > Ccr ≥ 15	Ccr < 15
初期用量	150 mg	75 mg	50 mg	25 mg
維持量	300 mg	150 mg	75 mg	50 mg

2-4. 統計解析

患者背景に関する結果には Mann-Whitney の U 検定と χ^2 検定を用いた。危険率 5%未満の場合 ($P < 0.05$) を有意差ありと判定した。統計解析ソフトは SPSS 20.0 for Windows Base System を用いた。

3. 結果

3-1. 患者背景

緩和ケアチームが介入し、調査期間中に死亡した終末期がん患者は 183 人で、そのうちプレガバリンを使用した患者は 38 人（20.8%）であった。プレガバリンの処方の有無による患者背景を Table 3 に示す。年齢、性別、Performance Status、入院期間に両群間で差は認められなかったが、骨転移がある患者では、プレガバリンが処方されている割合が有意に高かった（Table 3）。

Table 3 患者背景

	プレガバリンの処方		P value
	あり	なし	
対象患者 (人)	38	145	
年齢 (歳、SD)	65.7 (13.8)	66.7 (10.5)	0.914 ^{a)}
男性 (人、%)	19 (50.0)	96 (66.2)	0.089 ^{b)}
入院期間 (日、SD)	43.8 (49.4)	38.0 (39.0)	0.668 ^{a)}
原発部位 (人)			
消化器	8	61	
胆肝臓	2	40	
泌尿器	11	14	
肺	2	9	
子宮・卵巣	3	8	
頭頸部	1	5	
血液	3	3	
乳腺	1	2	
その他	7	3	
骨転移あり (人、%)	22 (57.9)	47 (32.4)	0.014 ^{b)}
緩和ケア科依頼理由 ^{c)}			
痛み	35	128	
呼吸困難	1	13	
倦怠感	2	6	
吐き気	0	2	
その他	0	4	
Performance Status (SD)	3.3 (0.6)	3.3 (0.7)	0.829 ^{a)}

SD : 標準偏差 (Standard Deviation)

^{a)} Mann-Whitney の U 検定、^{b)} χ^2 検定、^{c)} 重複あり

3-2. プレガバリンの処方状況

プレガバリン使用患者 38 人中 25 人が、緩和ケア科から処方されていた。また、処方理由は 38 人中 33 人が、「がんによる痛み・しびれ」のために処方され

ていた (Table 4)。

Table 4 プレガバリン処方診療科及び処方理由

処方診療科	人数 (人)
緩和ケア科	25
主科	8
整形外科	3
他院からの持参	2
処方理由	人数 (人)
がんによる痛み・しびれ	33
抗がん薬治療によるしびれ	1
放射線治療後のしびれ	1
帯状疱疹後のしびれ	1
繊維筋痛症に伴う痛み	1
不明	1

3-3. プレガバリンの初期用量および維持量

添付文書で推奨されているプレガバリンの腎機能別の初期用量 (1日投与量) と実際に患者に投与された量を比較したところ、推奨用量より少量で開始された割合は、 $Ccr (mL/min) \geq 60$ 群で 61.1%、 $60 > Ccr (mL/min) \geq 30$ 群で 69.2%、 $30 > Ccr (mL/min) \geq 15$ 群で 66.7%、 $Ccr (mL/min) < 15$ 群で 0.0%、全体で 62.9% であり、半数以上が推奨用量未満で開始されていた。同様に維持量も比較した結果、維持量が推奨用量未満であった割合は、 $Ccr (mL/min) \geq 60$ 群で 91.7%、 $60 > Ccr (mL/min) \geq 30$ 群で 70.0%、 $30 > Ccr (mL/min) \geq 15$ で 0.0%、 $Ccr (mL/min)$

<15 群で 100.0%、全体で 72.2%であり、推奨維持量より少量で投与されていた (Table 5)。

Table 5 腎機能別プレガバリンの初期用量および維持量 (人数)

Ccr (mL/min)	Ccr \geq 60	60>Ccr \geq 30	30>Ccr \geq 15	Ccr<15
初期用量				
150 mg	7	2	0	0
75 mg	5	2	1	0
50 mg	2	2	0	0
25 mg	4	7	2	1
維持量				
300 mg	1	3	0	0
250 mg	1	0	0	0
225 mg	2	0	0	0
150 mg	4	3	1	0
100 mg	0	1	0	0
75 mg	3	4	2	0
50 mg	0	1	0	0
25 mg	1	8	0	1

3-4. プレガバリンの中止理由

最終的にすべてのプレガバリン使用患者が内服を中止しており、そのうち、内服困難の理由による中止が 31 人 (81.6%) であった (Table 6)。また、副作用による中止例は 6 人であった。

Table 6 プレガバリンの中止理由

中止理由	人数 (人)
内服困難	31
副作用 (眠気)	2
副作用 (腎機能悪化のため)	2
副作用 (複視)	1
副作用 (吐き気)	1
内服薬の数を減らすため	1

3-5. プレガバリンの中止後のオピオイド薬の投与量変化

内服困難が理由でプレガバリンが中止になった患者 31 人のうち、中止後 4 日以上生存した患者は 23 人であった。Fig. 5 にプレガバリン中止前後のオピオイド薬の投与量変化を示す。プレガバリンが中止となる 3 日前から中止までにオピオイド薬の投与量が増量となっていた患者は 3 人、等量であった患者は 20 人であった。中止後 24 時間のオピオイド薬の投与量変化として、痛みが増悪し、24 時間以内にオピオイド薬を増量した患者は 7 人、等量であった患者は 6 人、状態悪化のために減量した患者は 9 人であった。また、オピオイド薬を中止した患者は 1 人であった。この患者のカルテには、放射線治療の効果で痛みがなくなってきたおり、NSAIDs 静注薬のみで管理する旨が記載されていた。

さらに、中止後 24 時間と 72 時間のオピオイド量を比較したところ、23 人中 12 人 (52.1%) がオピオイド薬を増量していた。さらに、中止後 72 時間において増量していた 12 人のうち、中止後 72 時間と比較して 12 人中 8 人 (66.7%)

の最終的なオピオイド薬の投与量が増量されていた。最終的に中止前よりもオピオイド薬の量を増量していた患者は23人中13人(56.5%)であった(Table 7)。

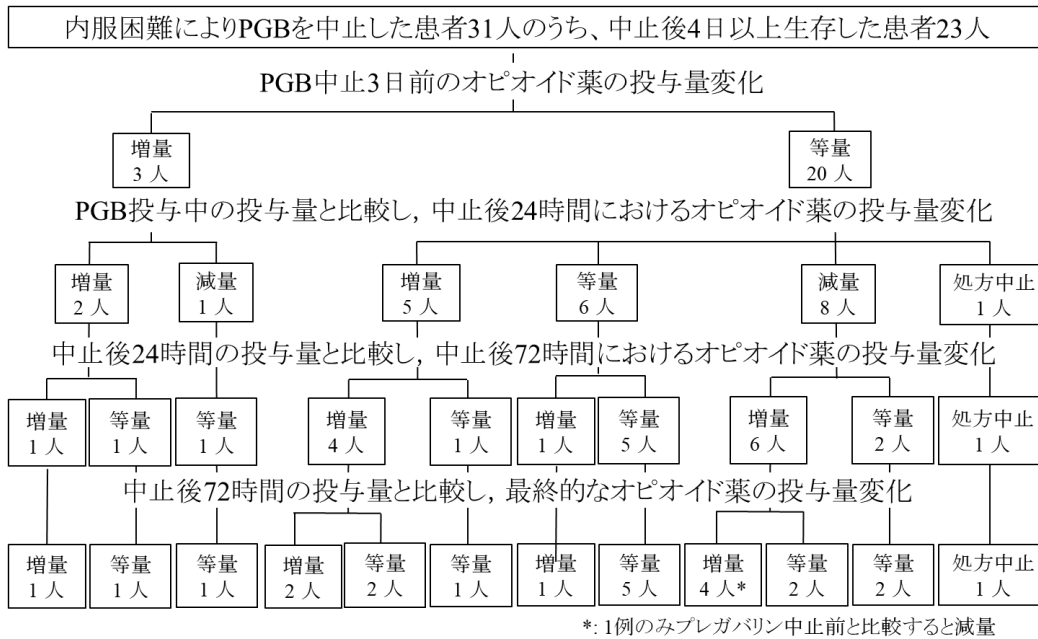


Fig. 5 内服困難者におけるプレガバリン中止前後のオピオイド薬の投与量変化

Table 7 プレガバリン中止前のオピオイド薬投与量と最終投与量の比較

オピオイド薬	人数 (人)
増量	13
等量	5
減量	4
投与中止 (NSAIDs 静注薬のみで管理)	1

4. 考察

本研究の対象となった183人のうち神経障害性疼痛に適応がある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。Haradaらは、日本人の終末期がん患者におけるがんによる直接的な神経障害性疼痛の罹患率は18.6%であると報告しており、本研究結果の妥当性を支持している¹³⁾。さらに、骨転移の患者にはプレガバリンを処方している割合が多くなっていた（Table 3）。神経障害性疼痛を呈する病態の一つとして、腫瘍による神経圧迫または浸潤による神経障害、脊髄腫瘍、脳腫瘍、神経腫などがある。そのため、骨転移により周囲の神経への圧迫や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。

本研究における投与量は、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、初期用量、維持量ともに推奨用量未満で疼痛コントロールが行われている割合が高かった（Table 5）。Hirakataらの神経障害性疼痛におけるプレガバリンの処方状況について調査した研究によると、プレガバリン発売開始当初（2010年）は腎機能に応じて添付文書に記載されている推奨の初回用量や維持量で投与されていたが、その投与量は年々減少し、近年では推奨用量未満で疼痛コントロールが行われることが多くなっていると報告している¹⁸⁾。その理由と

して、年齢や身体所見や副作用発現の懸念から投与量を減らしているとHirakataらは考察している。本研究においてもプレガバリン内服患者の年齢、身体所見、原発部位など個人差が非常に大きかった (Table 3)。さらに興味深いことに、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。これらを総合的に考えると、添付文書に記載されている推奨用量での投与は副作用発現率が高くなるため、医師が自らの経験と臨床症状、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投与量により疼痛コントロールを行っている可能性が考えられた。

終末期がん患者において、プレガバリンは最終的にすべての患者で内服は中止されていた。その主な理由は「内服困難」であり (Table 6)、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、プレガバリン中止後 24 時間において、疼痛増悪のためにオピオイド薬が増量された患者は 7 人おり、さらに経時的に増量された症例も認められた (Fig. 5)。最終的にプレガバリン中止前よりも半数以上 (56.5%) 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現状が明らかとなった (Table 7、Fig. 5)。一方、プレガバリン中止後 24 時間

において、オピオイド薬が減量された 9 人の減量理由は、肝・腎不全が認められたためであった (Fig. 5)。オピオイド抵抗性のメカニズムの詳細については未だ明らかになっていないが、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¹⁹⁻²¹⁾、オピオイドと GABA との相互作用によってオピオイド抵抗性を示すことが報告されている^{22,23)}。本研究の対象患者は神経障害性疼痛に対してプレガバリンが処方されており、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ている。オピオイド抵抗性の神経障害性疼痛に効果を示すプレガバリンが²⁴⁾、内服困難により中止せざるを得ない状況となり、疼痛コントロール不良となったことからオピオイド薬が増量されたと考えられる。また、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結果、オピオイド薬の消費量を減少させることが報告されており²⁵⁻²⁹⁾、プレガバリンの併用効果が得られなくなったこともオピオイド薬の投与量増加の一因と考えられる。

本章の結果より、終末期がん患者の疼痛コントロールによる QOL 向上には内服困難時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、プレガバリンの剤形は内服用固形剤に限られている。そこで次章では、プレガバリンの新たな剤形の開発に向けた基礎的研究を行った。

【第2章】プレガバリン坐剤の院内製剤化へ向けた基礎的研究

1. 目的

前章において終末期がん患者の疼痛コントロールによる QOL 向上のために、内服困難時においても継続可能なプレガバリンの新たな剤形の開発が必要であると考えられた³⁰⁾。内服困難患者に投与可能な剤形として注射剤や貼付剤、坐剤などが知られている。坐剤を用いた直腸投与は、非侵襲的な非経口投与の 1 つであり、初回通過効果を回避し、薬剤によっては即効性が期待される。さらに、静脈内投与とは異なり、投与時に無菌操作を必要としないため、在宅医療においても簡便に坐剤を投与することが可能である。したがって、坐剤は、乳児、高齢者、および終末期のような経口困難患者に対する投与剤形として汎用性が高い。坐剤が全身作用を示すためには、直腸で基剤から薬物が容易に溶出され、直腸粘膜から吸収されて静脈に移行する過程を経る必要があるため、基剤の選択及びその配合比率は坐剤開発における根幹となる。以前、Matsumoto らは坐剤基剤として「ホスコ[®]H-15」、「ホスコ[®]S-55」、「ホスコ[®]E-75」を用いてオランザピン坐剤の作製を行い、内服困難な終末期の患者の症状（せん妄または吐き気および嘔吐）を改善することに成功している³¹⁾。

そこで本章では、「ホスコ[®]H-15」、「ホスコ[®]S-55」、「ホスコ[®]E-75」の 3 種類の基剤配合を変えることで 6 種類のプレガバリン坐剤を作製し、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を行った。

2. 方法

2-1. 溶出試験

2-1-1. 実験材料

<試薬>

リリカ [®] カプセル 25 mg	ファイザー
(S)-pregabalin 50 mg	TORONTO RESEARCH CHEMICALS INC
ホスコ [®] H-15 500 g	丸石製薬株式会社
ホスコ [®] S-55 500 g	丸石製薬株式会社
ホスコ [®] E-75 500 g	丸石製薬株式会社
リン酸二水素カリウム 500 g 特級	和光純薬工業株式会社
リン酸水素二カリウム 500 g 特級	和光純薬工業株式会社
0.1 M 塩酸 500 mL	関東化学株式会社
0.1 M 水酸化ナトリウム 500 mL	関東化学株式会社
クロロホルム (特級) 500 mL	関東化学株式会社
ホウ酸 500 g	和光純薬工業株式会社
塩化カリウム 500 g	和光純薬工業株式会社
4-Chloro-7-nitrobenzofurazan 5 g	sigma-aldrich
1N 水酸化カリウム 500 mL	関東化学株式会社

メタノール

関東化学株式会社

<使用機器・使用器具>

理研式坐剤溶出試験器 HZ-21D

宮本理研工業株式会社

透析膜（生化学用ダイアライシス

メンブランサイズ 27)

和光純薬工業株式会社

島津紫外可視分光光度計 UV-1800

島津製作所

坐剤コンテナ 2.25 cc×15 個 10 枚

丸石製薬株式会社

2-1-2. 坐剤作製（プレガバリン坐剤 10 個分）

温浴の温度を 45 °C に設定し、乳棒と乳鉢を温めた。各種ホスコ® を 100 mL ビーカーに Table 8 に示す割合で全量が 24.75 g になるように秤量し、温浴で融解した。13 カプセルのリリカ® カプセル 25 mg を秤量皿に脱カプセルした後に、リリカ® 粉末を乳鉢に移し、微粉化した。ホスコ® を含む 100 mL ビーカーの中にリリカ® 粉末を少量ずつ添加し、均一になるまでスターラーを用いて攪拌した。シリンジで坐剤コンテナに 2.00 g ずつ分注した。また、用いた 3 種類のホスコ® の特徴を Table 9 に示す。

Table 8 プレガバリン坐剤の基剤組成

基剤	割合
ホスコ [®] H-15	単独 (H-15)
ホスコ [®] S-55	単独 (S-55)
ホスコ [®] H-15 : ホスコ [®] S-55	1:1 (H-15:S-55=1:1)
ホスコ [®] H-15 : ホスコ [®] S-55	2:1 (H-15:S-55=2:1)
ホスコ [®] H-15 : ホスコ [®] S-55	1:2 (H-15:S-55=1:2)
ホスコ [®] S-55 : ホスコ [®] E-75	2:1 (S-55:E-75=2:1)

Table 9 試験に用いた油脂性基剤の概要³²⁾

	ホスコ [®] H-15	ホスコ [®] S-55	ホスコ [®] E-75
融点	33.5～35.5 °C	33.5～35.5 °C	37～39 °C
凝固点	32～36 °C	29～32 °C	32～36 °C
比重	0.95～0.98	0.95～0.98	0.95～0.98
水酸基価	<15	50-60	<15
備考	<p>融点と凝固点の差が小さいため、コンテナに充填後は速やかに固化し主薬の沈降を起こさない。急冷するとひび割れを生じることがあるので、室温放冷後、冷却する必要あり。利用範囲が広く最も一般的な基剤。</p> <p>配合する主薬の分散性に優れ、乳化性がある。臙坐剤にも使用が可能。</p> <p>体温よりも高い融点を示すので、他のタイプの坐剤基剤と配合することにより融点の調整に好適であるほか、融点降下作用のある主薬を配合する場合に使用される。</p>		

2-1-3. 溶出試験方法

RDT-TAP (Reciprocating dialysis tube method with tapping) 法を用いて行った^{33,34)}。

Table 10 に溶出試験の条件を示した³⁵⁾。経時的に溶出試験液を 350 μL 採取し、

300 μL のホウ酸緩衝液 (pH9.5)、100 μL の 5 mg/mL NBD-Cl 溶液 (溶媒はメタ

ノール) を加え、混合し、温浴 (80 °C) で 10 分間加温した。さらに 0.1 N の塩酸 300 μL を加え、混合し、混合物を 10 分間冷却した。次にクロロホルムを 5 mL 加え、混合後、分光光度計によりクロロホルム層の吸光度 (測定波長は 460 nm) を測定した。溶出率は以下の式より算出した。

$$\text{溶出率 (\%)} = \frac{\text{採取液中のプレガバリン量 (mg)}}{25 \text{ mg (坐剤の含有量)}} \times 100$$

Table 10 溶出試験条件

液温	37 ± 0.5 °C
液量	900 mL
採取時間	180 分後まで 30 分ごと
上下運動数	30 rpm
測定波長	460 nm
採取液量	350 μL
溶出試験液	0.05 M リン酸緩衝液 (pH7.0)
透析膜	セルロースチューブ 27/32
使用器具	坐剤溶出試験器

2-2. ラットにおける体内動態試験

2-2-1. 実験材料

< 試薬 >

2-1-1. 実験材料に準ずる。

2-2-2. 実験動物

Wistar/ST系雄性ラットは三協ラボサービス株式会社（東京、日本）より購入して使用した。ラットは、室温・温度を一定に保った12時間サイクルの部屋にて自由摂水下で数日間順化させた後に実験に使用した。本研究は、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)）。

2-2-3. ラット用坐剤の作製（ストロー1本分）

各種ホスコ[®]を100 mL ビーカーに Table 8 に示す割合で全量が 5.715 g になるように秤量し、温浴で融解した³⁶⁻³⁹⁾。18 カプセルのリリカ[®]カプセル 25 mg を秤量皿に脱カプセルした。秤量したホスコ[®]を溶解した後、リリカ[®]粉末を少量ずつ添加し、スターラーを用いて均一になるまで攪拌した。均一になったホスコ[®]とリリカ[®]粉末の混合物の全量をストローに流しいれた。固化後、テープで封入した。

2-2-4. 体内動態解析

Wistar/ST系雄性ラット（10週齢）の頸静脈にカテーテルを留置した。水に溶解したプレガバリンを経口投与（10 mg/kg）またはプレガバリン坐剤を直腸投与

(10 mg/kg) した。坐剤は肛門から0.5 cmの位置に配置した⁴⁰⁾。投与24時間後まで経時的に留置カテーテルより血液 (500 μ L) を採取し、3000 rpm、10分間遠心分離を行い血漿を得た。ラット血漿50 μ Lに200 μ Lのホウ酸緩衝液 (pH9.5) と10 mg/mLのNBD-CL溶液 (溶媒はメタノール:アセトニトリル=1:1) を100 μ L加え、混合し、温浴 (80 $^{\circ}$ C) で10分間加温した。さらに0.1 Nの塩酸200 μ Lを加え、混合し、混合物を10分間冷却した。次にクロロホルム5 mLを加え、混合後、3000 rpm、5分間遠心分離した。クロロホルム層を採取し、40 $^{\circ}$ Cで30分間蒸発乾固を行った。移動相を50 μ L加え、再度溶解後、20 μ Lを高速液体クロマトグラフィー (HPLC) に注入した。 HPLC条件はTable 11に示した⁴¹⁾。

Table 11 HPLC 条件

ポンプ	LC-20AD (SHIMADZU)
蛍光検出器	RF-10AXL (SHIMADZU)
分析カラム	STR ODS-M 150 mmL \times 4.6 mm i.D.
ガードカラム	COSMOSIL Packed Column 3C18-MS- II 4.6 mm \times 10 mm
オートサンプラー	SIL-20A (SHIMADZU)
検出波長	励起 460 nm 蛍光 558 nm
カラム温度	45 $^{\circ}$ C
流速	1.5 mL/min
注入量	20 μ L
移動相	0.05 M リン酸緩衝液 (pH4.9) : メタノール=62:38

得られた血漿中濃度をもとにモーメント解析を行い、薬物動態パラメーターを算出した。

2-3. 熱刺激に対する有効性の評価

2-3-1. 実験材料

<試薬>

2-1-1. 実験材料に準ずる。

<使用機器・使用器具>

TAIL FLICK ANALGESIA METER MK-330 B 室町機械株式会社

2-3-2. 熱刺激に対する有効性の評価方法

熱刺激に対する有効性の評価には Tail-Flick 法を用いた⁴²⁾。Wistar/ST 系雄性ラット（6 週齢）にプレガバリンを投与する 10 分前に袋状のタオルを用いて固定し、反応時間が約 5 秒となるように BEAM 強度を調節した（Fig. 6）。



Fig. 6. TAIL FLICK ANALGESIA METER

経口投与群に 10 mg/kg のプレガバリンを内服させ、坐剤投与群には、10 mg/kg の投与量でプレガバリン坐剤を直腸投与した。投与 24 時間後まで経時的に、熱刺激を与えたときに示す尾の反応時間を測定した。なお、長時間照射による尾皮膚表面の損傷を防ぐ為、最大照射時間は 15 秒とした。プレガバリン投与後の経過時間ごとの MPE（Maximum Possible Antinociceptive Effect:鎮痛効果）は、以下の式より算出した。

Tt: 薬剤投与後 t 分の反応時間（秒）

$$MPE(\%) = \frac{Tt - T_0}{Z_0 - T_0} \times 100$$

T₀: 薬剤投与直前の反応時間（秒）

Z₀: 最大照射時間（15 秒）

2-4. 安定性試験（重量均一性試験および含量均一性試験）

2-4-1. 実験材料

<試薬>

2-1-1. 実験材料に準ずる。

<使用機器・使用器具>

2-1-1. 実験材料に準ずる。

2-4-2. プレガバリン坐剤の作製

2-1-2. 坐剤作製に準じ、プレガバリン坐剤 80 個を作製した。

2-4-3. 安定性試験方法

プレガバリン坐剤を室温散乱光 (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) の条件下において保存した。作製直後、1 週後、2 週後、4 週後、8 週後、12 週後に重量均一性試験、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 25 mg 中に含まれているプレガバリン含量を測定することによって行った。100 mL のメスフラスコに坐剤 1 個を

入れ、温浴（70 °C）で融解し、65 °Cの精製水 80 mL を添加した。転倒混和（1回/1秒、5分間）後、基剤が固化するまで1時間氷冷した。常温の精製水で100 mLにメスアップし、再度転倒混和（1回/1秒、1分間）した。上澄み1.0 mLをシリンジに取り、0.45 μmのメンブランフィルターを用いてろ過した。ろ液40 μLに、200 μLのホウ酸緩衝液（pH9.5）、100 μLの5 mg/mL NBD-Cl溶液（溶媒はメタノール）を加え、混合し、温浴（80 °C）で10分間加温した。さらに0.1 Nの塩酸200 μLを加え、混合し、混合物を10分間冷却した。次にクロロホルムを5 mL加え、混合後、分光光度計によりクロロホルム層の吸光度（測定波長は460 nm）を測定した。

2-5. 統計解析

C_{\max} （最高血漿中濃度）、 T_{\max} （最高血漿中濃度到達時間）、 $AUC_{0-\infty}$ （薬物濃度-時間曲線下面積）及び重量および含量の統計学的有意差の検出には一元配置分散分析、Tukey-Kramer 多重比較検定を用いた。

3. 結果

3-1. 溶出試験

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 坐剤の溶出試験結果を Fig.7 に示す。H-15 単独坐剤と H-15:S-55=2:1 坐剤のプレガバリン溶出は速く、試験開始 60 分後で約 90%が溶出していた (Fig. 7)。最終測定時間である 180 分後での溶出率は、H-15 単独坐剤は $98.6 \pm 3.2\%$ 、S-55 単独坐剤は $47.1 \pm 11.8\%$ 、H-15:S-55=1:1 坐剤は $92.7 \pm 2.7\%$ 、H-15:S-55=2:1 坐剤は $99.6 \pm 5.9\%$ 、H-15:S-55=1:2 坐剤は $89.6 \pm 8.5\%$ 、S-55:E-75=2:1 坐剤は $62.5 \pm 5.4\%$ であり、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 坐剤の 4 種類が良好な溶出性を示した (Fig. 7)。

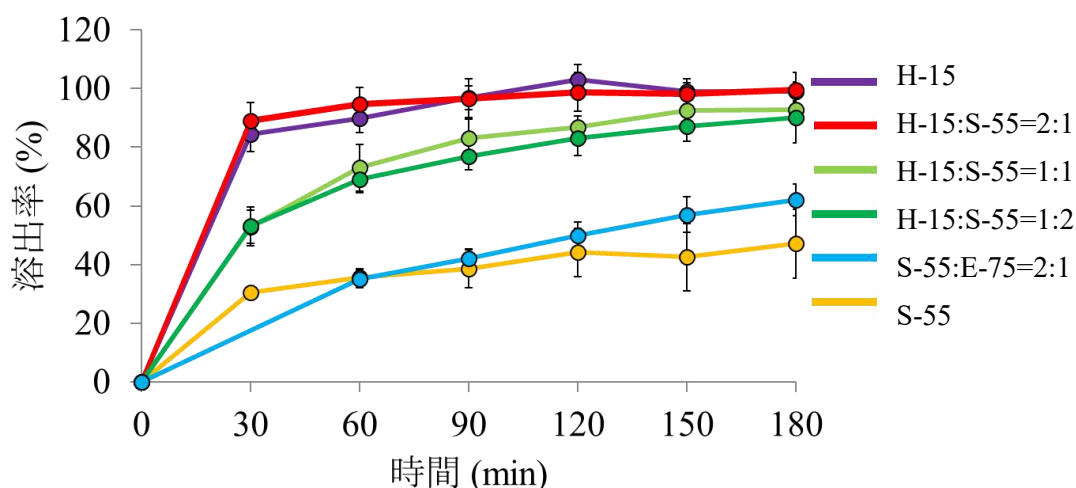


Fig. 7 各種プレガバリン坐剤の溶出率 (Mean \pm S.D., n=6)

3-2. ラットにおける体内動態試験

3-2-1. HPLC の精度評価

Fig. 8 にラット血漿添加におけるプレガバリンの HPLC クロマトグラムを示す。保持時間 30.6 分にプレガバリンのピークが確認され、プレガバリンの検量線(0.1 ~25 µg/mL) は良好な直線性 ($R^2=0.999$) を示した。また、ラット血漿添加におけるプレガバリンの回収率は 94.7%であり、再現性としてプレガバリンの日内変動および日間変動の変動係数 (C.V) は 5%以下であった。

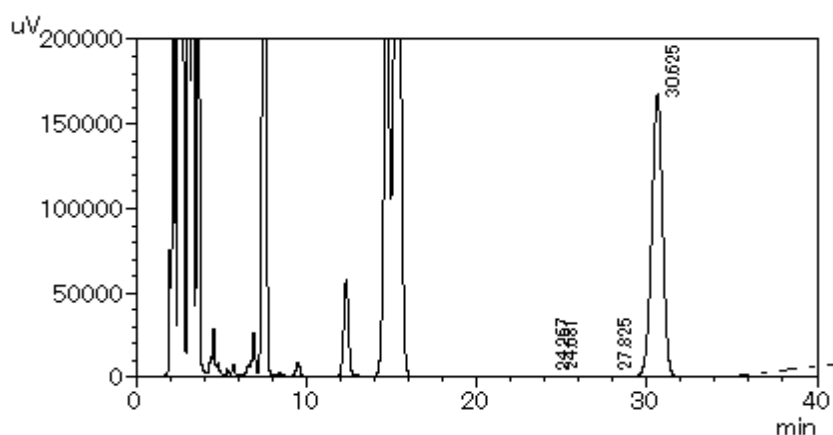


Fig. 8 プレガバリンのラット血漿中クロマトグラム

3-2-2. ラットにおけるプレガバリンの体内動態解析

Fig.7 に示した溶出試験の結果から溶出性が良好であった 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 坐剤の体内動態試験を行った。対照群はプレガバリン経口投与群とした。得られた結果を Fig. 9 に示

す。経口投与群では 0.3 hr で C_{max} に達し、その値は $12.1 \pm 0.6 \mu\text{g/mL}$ であった。一方、すべてのプレガバリン坐剤群では経口投与群と比較して、 C_{max} は有意に低く、 T_{max} は有意に延長した (Table 12)。また、 $AUC_{0-\infty}$ は、H-15 単独坐剤、H-15:S-55=1:1 坐剤、H-15:S-55=1:2 坐剤投与群は経口投与群より有意に低値を示したが、H-15:S-55=2:1 坐剤投与群では経口投与群と同等の値を示した (Table 12)。

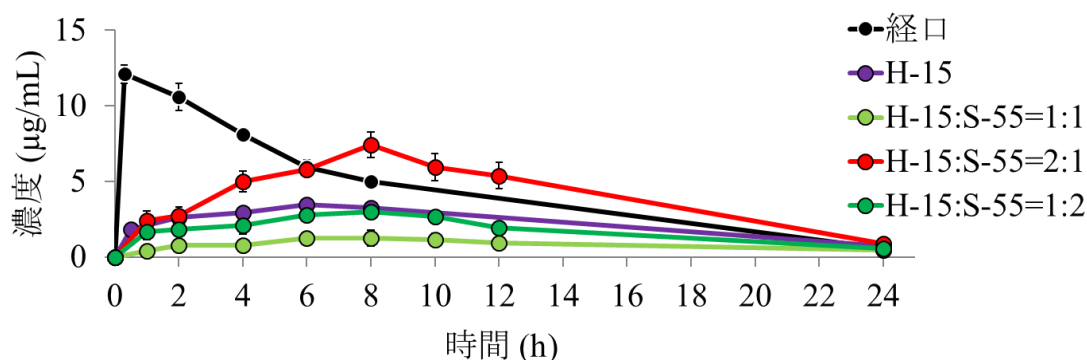


Fig. 9 ラットにおけるプレガバリン経口投与及びプレガバリン坐剤の血漿中濃度推移 (Mean \pm S.D., n=3-4)

Table 12. プレガバリン経口投与および坐剤の薬物動態パラメーター

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
経口	12.1 ± 0.6	0.3 ± 0.0	112.0 ± 3.7
H-15 単独坐剤	$3.6 \pm 0.3^{**}$	$6.7 \pm 0.5^{**}$	$60.5 \pm 5.8^{**}$
H-15:S-55=1:1 坐剤	$1.3 \pm 0.5^{**}$	$7.3 \pm 0.9^{**}$	$19.9 \pm 4.4^{**}$
H-15:S-55=2:1 坐剤	$6.9 \pm 1.1^{**}$	$7.5 \pm 0.9^{**}$	103.4 ± 6.7
H-15:S-55=1:2 坐剤	$3.0 \pm 0.2^{**}$	$7.5 \pm 0.9^{**}$	$40.8 \pm 1.8^{**}$

Mean \pm S.D., n=3-4

** $P < 0.01$ vs. 経口

3-3. 熱刺激に対するプレガバリン坐剤の鎮痛効果

H-15:S-55=2:1坐剤投与群のAUC_{0-∞}は経口投与群と同等であったため、H-15:S-55=2:1坐剤は経口投与と同等の薬理効果が期待できる。そこで次に、Tail-Flick法を用いてプレガバリン経口投与群とH-15:S-55=2:1坐剤投与群の鎮痛効果を比較した。その結果、プレガバリン経口投与群とH-15:S-55=2:1坐剤投与群の鎮痛効果（MPE）は、それぞれ0.5 hr（73.4 ± 21.8%）と8 hr（59.8 ± 17.9%）で最大値を示した（Fig. 10）。さらに、Fig. 9で示した血漿中濃度推移の結果を反映するように、T_{max}とMPEのピーク時間はほぼ一致した。

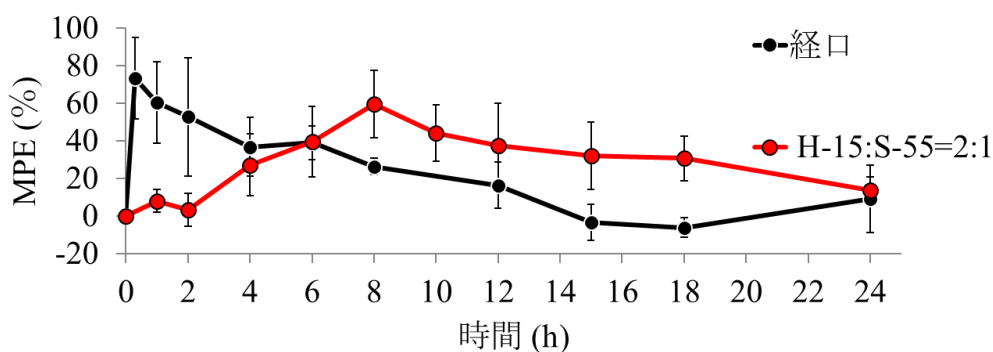


Fig. 10. Tail-Flick 法を用いた鎮痛効果の測定 (Mean ± S.D., n=3-6)

3-4. 安定性試験

H-15:S-55=2:1 坐剤の室温散乱光下（25～30 °C）、室温遮光下（アルミホイルで被覆、25～30 °C）、冷所遮光下（アルミホイルで被覆、4 °C）の条件下における 12 週間の安定性試験（重量均一性試験、含量均一性試験）を行った。その結

果、12 週間にわたって重量はどの条件においても有意な変化は見られなかった (Fig. 11)。一方、プレガバリン含量は室温散乱光下では 8 週間後、室温遮光下では 12 週間後において有意な低下を示し、冷所遮光下では 12 週の間、含量の変化はなかった (Fig. 12)。

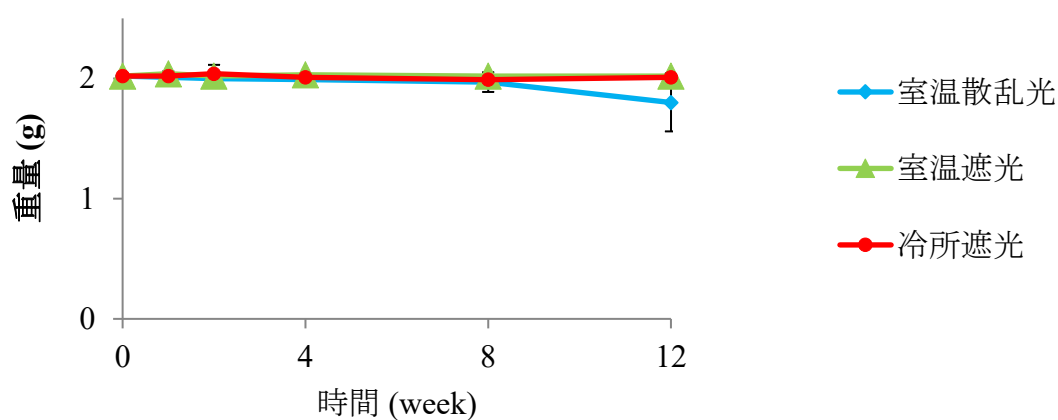


Fig. 11. 重量均一性試験 (Mean \pm S.D., n=3)

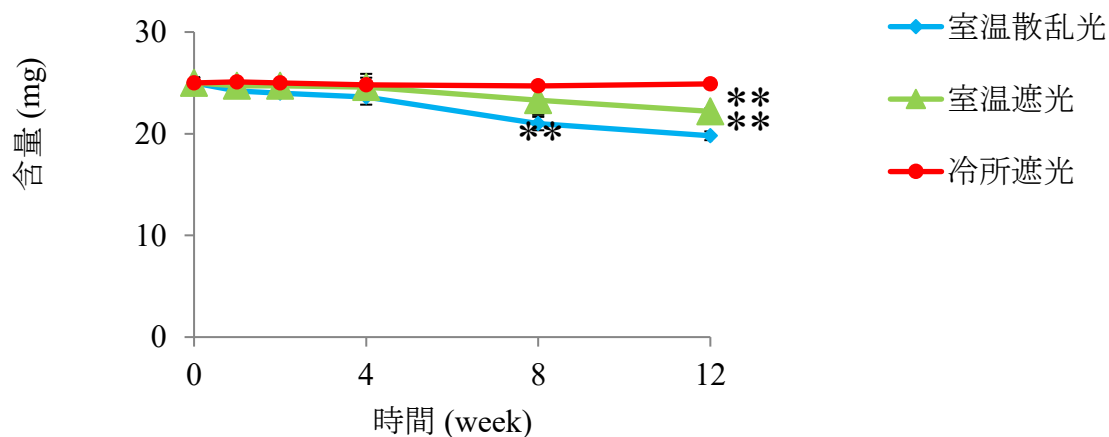


Fig. 12. 含量均一性試験 (Mean \pm S.D., n=3) ** $P < 0.01$ vs. 0 week

4. 考察

院内製剤は病院で独自に作製される製剤であり、医師からの要望に基づいて、院内の倫理委員会等の手続きを経て薬剤師が作製している。「病院薬局製剤事例集」⁴³⁾に院内製剤の多くの例が記載され、実際にロゼックス®ゲルなど市販化に結びついた医薬品もある。坐剤を作製するにあたり、基剤には大きく分けて親油性基剤と水溶性基剤がある。水溶性基剤の代表例はマクロゴールやポリエチレングリコールなどであるが、これらの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ため、粘膜の萎縮および炎症が起こり、潰瘍が生じるとの報告がある⁴⁴⁾。そのため、プレガバリン坐剤を頻回に使用することが予想される終末期がん患者には不向きと考え、本研究では水溶性基剤は使用しなかった。一方、本研究で使用した親油性基剤のホスコ®は、「病院薬局製剤事例集」に記載されている坐薬の基剤として臨床において広く使用されている。

坐剤の *in vitro* 溶出試験では生理学的条件でシミュレートすることが重要である。そこで本研究では、直腸の生理条件を反映した RDT-TAP 法を用いて検討を行った^{45,46)}。その結果、溶出開始 60 分後の各坐剤の溶出率は 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 の添加割合が増加するとプレガバリンの溶出性が低下すると推察された。Table 9 に示したように、S-55 と H-15 および E-75 の水酸基価は異なっており、S-55 は 50~60、H-15 および E-75 は 15 以下である。S-55 は他の 2 つの基剤と異なり水酸基価が高いことで、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を示した結果として、プレガバリ

ンは基剤に保持され、溶出されるまでに長時間を要したと考えられた。また、E-75 を含む坐剤の溶出性が低いのは、E-75 の融点は 37~39 °C であり、溶出試験液の温度 (37 ± 0.5 °C) より高いため E-75 を含む基剤自体が溶出しにくかったことが要因として考えられた。

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、受動輸送により直腸粘膜より吸収され、その吸収は pH 分配仮説におおむね一致するといわれている⁴⁴⁾。そのため、坐剤の吸収に大切なのは坐剤を分泌液に溶解しやすくするための工夫（水溶性）と分泌液から直腸粘膜を通過させるための工夫（脂溶性）の相反する側面から製剤設計を行う必要がある⁴⁴⁾。体内動態に用いたすべてのプレガバリン坐剤は、溶出試験において 3 時間以内に約 100% のプレガバリンが溶出されていたが (Fig.7)、各プレガバリン坐剤の血漿中濃度推移の結果は溶出試験から予想される結果と異なっていた。その理由として、溶出試験結果は坐剤から直腸分泌液への溶出性を反映しており、直腸粘膜からの吸収過程は加味されていない。そのため、基剤の違いによって分泌液から直腸粘膜を通過する過程におけるプレガバリンの吸収性に違いが出たと考えられた。また、プレガバリンは水溶性でシステム L アミノ酸トランスポーター (LAT) の基質であることが示され^{47,48)}、哺乳動物では LAT が結腸に比べ小腸で多く発現していることが報告されている⁴⁷⁾。そのため経口投与時は LAT を介して、直腸投与時は受動拡散により吸収され、経口投与時と比べ、H-15:S-55=2:1 坐剤の直腸投与時の T_{max} が有意に延長した可能性が考えられた。さらに、H-15:S-55=2:1 坐剤は経口投与時と同等の $AUC_{0-\infty}$ を示し、血漿中

濃度に相関した鎮痛効果を示した (Fig. 9, 10)。そのため、H-15:S-55=2:1 坐剤は内服困難時におけるプレガバリン坐剤として有望であり、これらの結果から今後ヒトへの応用が期待される。

基剤となるホスコ[®]が冷所保存であるためプレガバリン坐剤も冷所保存が望ましいが、実臨床の状態を想定した場合、処方後自宅へ持ち帰ることや常温での長期保存が考えられる。そこで、3 条件下 (室温散乱光下 (25~30 °C)、室温遮光下 (アルミホイルで被覆、25~30 °C)、冷所遮光下 (アルミホイルで被覆、4 °C)) で安定性試験を行った。その結果、冷所遮光 (4 °C) で 12 週間、重量・含量に変化はなく安定であった (Fig. 11, 12)。一方、プレガバリンカプセルのインタビューフォームによると、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。この理由として、坐剤基剤がプレガバリンと何らかの化学反応を引き起こした可能性が考えられる。しかしながら、我々が知る限り基剤とプレガバリンの化学反応に関する報告はないことから、今後、詳細な検討が必要である。以上より、本研究で作製したプレガバリン坐剤 (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。

総括

日本で唯一神経障害性疼痛に適応を持つプレガバリンは、WHO方式がん疼痛治療法で三段階の除痛ラダーにも示されているように緩和医療において必要に応じて早期から終末期まで使用されている。オピオイド薬やNSAIDs、アセトアミノフェン製剤などは注射剤や坐剤など多岐に渡る剤形の製剤が販売されているため、患者の状態に合わせて製剤を使い分け、疼痛コントロールができる。しかしながら、プレガバリンは内服用固形薬の剤形に限られており、内服困難患者の疼痛コントロールに苦慮しているのが現状である。本研究では、内服困難患者に対するプレガバリンの処方実態を明らかにし、その問題点を解決する方法を提示した。今回得られた知見を要約し以下に列記する。

1. 終末期がん患者におけるプレガバリンの使用実態を調査した結果、プレガバリンが処方されているすべての患者において、最終的に処方中止されており、その主な理由は「内服困難」であった。プレガバリン中止後、半数以上の患者でオピオイド薬を増量することで、疼痛コントロールが行われており、繰り返しオピオイド薬を増量する患者もいた。
2. 内服困難患者において円滑な疼痛コントロールを継続するために、投与継続可能なプレガバリンの新たな剤形が必要であると考え、坐剤を用いた直腸投与の可能性を検討した。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は良好なプレガバリン溶出性を示し、ラットにおいて経口投与時と同等の $AUC_{0-\infty}$ ならびに熱刺激に対する鎮痛効果を示した。

また、冷所遮光下（4℃）で12週間安定であった。

以上、本研究より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か
ん患者の疼痛コントロールに寄与し、患者の QOL 向上に重要な役割を果たして
いることが明らかとなった。さらに、内服困難患者の QOL 向上のために 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を作製し、その有
用性や安定性などの基盤情報を構築した。今後、プレガバリン坐剤の臨床応用
を目指し、特定臨床研究として健常成人にプレガバリン坐剤の投与を行い、ヒ
トでの有効性について検討を行いたい。

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（申請者が著者である、主論文に関する原著論文以外の論文）

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(6): 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(12): 1397–1402.

参考文献

1. 国立がん研究センターがん対策情報センター. 「最新がん統計」:
〈<http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/pub/statistics01.html>〉, (2018年10月3日アクセス).
2. 日本緩和医療学会ホームページ. 〈<http://jspm.ne.jp>〉, (2018年10月3日アクセス).
3. 新井成俊 他. 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. 医療薬学 2015; 41: 861–869.
4. Coyle N et al. Character of terminal illness in the advanced cancer patients: pain and other symptoms during the last four weeks of life. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5: 83–93.
5. 日本緩和医療学会 編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン. 金原出版. 東京. 2014. pp.42–83.
6. 国立がんセンター中央病院薬剤部 編. オピオイド薬によるがん疼痛緩和. 第2版. エルゼビア・ジャパン. 東京. 2006. pp.64–66.
7. 武田和文 編. がんの痛みからの解放-WHO方式がん疼痛治療法-. 第2版. 金原出版. 東京. 2008. pp.16–19.
8. 伊勢馬場 他. 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. 日病薬誌 2010; 46: 1381–1385.
9. 日本緩和医療学会企画委員会 編. 臨床緩和医療薬学. 真興交易医書出版. 東京. 2008. pp.78–92.

10. 日本ペインクリニック学会 編. 神経障害性疼痛薬物治療法ガイドライン.
真興交易医書出版. 東京. 2016. pp.18.
11. Vadalouca A et al. Pharmacological treatment of neuropathic cancer pain: a comprehensive review of the current literature. *Pain Pract* 2012; 12: 219–251.
12. Satija A et al. Breast cancer pain management-a review of current & novel therapies. *Indian J Med Res* 2014; 139: 216–225.
13. Harada S et al. The prevalence of neuropathic pain in terminally ill patients with cancer admitted to a palliative care unit: A prospective observational study. *Am J Hosp Palliat Care* 2016; 33: 594–598.
14. リリカ®カプセル25mg 75mg 150mg 医療用医薬品インタビューフォーム.
ファイザー. 2014年9月改訂（第8版）.
15. Kavoussi R. Pregabalin: From molecule to medicine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16: S128–133.
16. Dooley DJ et al. Preferential action of gabapentin and pregabalin at P/Q-type voltage-sensitive calcium channels: inhibition of K⁺-evoked [3H]-norepinephrine release from rat neocortical slices. *Synapse* 2002; 45: 171–190.
17. Bauer CS et al. The increased trafficking of the calcium channel subunit $\alpha 2\delta$ -1 to presynaptic terminals in neuropathic pain is inhibited by the $\alpha 2\delta$ ligand pregabalin. *J Neurosci* 2009; 29: 4076–4088.
18. Hirakata M et al. Pregabalin Prescription for Neuropathic Pain and Fibromyalgia: A Descriptive Study Using Administrative Database in Japan. *Pain Research and Management* 2018; 2018: 2786151 doi: 10.1155/2018/2786151

19. Defeudis FV. Gamma-aminobutyric acid-ergic analgesia: implications for gamma-aminobutyric acid-ergic therapy for drug addictions. *Drug and Alcohol Depend* 1984; 14: 101–101.
20. Ma J, Pan ZZ. Contribution of brainstem GABA_A synaptic transmission to morphine analgesic tolerance. *Pain* 2006; 122: 163-173.
21. Hull LC et al. Reversal of morphine analgesic tolerance by ethanol in the mouse. *J Pharm Exp Ther* 2013; 345: 512–519.
22. Hara K et al. The interaction of antinociceptive effects of morphine and GABA receptor agonists within the rat spinal cord. *Anesth Analg* 1999; 89: 422–427.
23. Rashvand M et al. GABA_A receptors are involved in the analgesic effects of morphine microinjected into the central nucleus of the amygdala. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2014; 41: 338–344.
24. Hasanein P, Shakeri S. Pregabalin role in inhibition of morphine analgesic tolerance and physical dependency in rats. *Eur J Pharmacol* 2014; 742: 113–117.
25. Freedman BM et al. Pregabalin has opioid-sparing effects following augmentation mammoplasty. *Aesthet Surg* 2008; 28: 421–424.
26. Gajraj NM. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesth Analg* 2007; 105: 1805–1815.
27. Wang Y et al. Morphine and pregabalin in the treatment of neuropathic pain. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2017; 13: 1393–1397.
28. Dauri M et al. Gabapentin and pregabalin for the acute post-operative pain management. A systematic-narrative review of the recent clinical evidences. *Curr Drug Targets* 2009; 10: 716–733.

29. Meymandi MS et al. Gabapentin action and interaction on the antinociceptive effect of morphine on visceral pain in mice. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 129–134.
30. Yajima R et al. Pregabalin prescription for terminally ill cancer patients receiving specialist palliative care in an acute hospital. *J Pharm Health Care Sci* 2016; 2: 29.
31. Matsumoto K et al. Pharmaceutical studies on and clinical application of olanzapine suppositories prepared as a hospital preparation. *J Pharm Health Care Sci* 2016; 2: 20.
32. ホスコ[®]H-15 E-75 S-55 添付文書. 丸石. 2005年4月改訂 (第3版) .
33. 辰見明俊 他. 錠剤の粉碎末を原料とした院内製剤プレドニゾン坐剤の放出制御. *薬学雑誌* 2008; 128: 641–648.
34. 黒田裕子 他. 溶出性・分割性からみた市販アセトアミノフェン坐剤の比較. *医療薬学* 2015; 41: 714–721.
35. Onal A, Sagirli O. Spectrophotometric and spectrofluorimetric methods for the determination of pregabalin in bulk and pharmaceutical preparation. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2009; 72: 68–71.
36. Takatori T et al. Evaluation of sustained release suppositories prepared with fatty base including solid fats with high melting points. *Int J Pharm* 2004; 278: 275–282.
37. Kim JY, Ku YS. Enhanced absorption of indomethacin after oral or rectal administration of a self-emulsifying system containing indomethacin to rats. *Int J Pharm* 2000; 194: 81–89.
38. Sakai M et al. Increased bioavailability of tacrolimus after rectal administration in rats. *Biol Pharm Bull* 2004; 27: 1480–1482.

39. 芝田信人 他. 院内製剤リファンピシン坐剤の直腸吸収改善を目的とした製剤学的検討. *医療薬学*2004; 30: 574–583.
40. Kamiya A, Ogata H. Rectal absorption of nitroglycerin in the rat: avoidance of first-pass metabolism as a function of rectal length exposure. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1982; 77: 621–624.
41. Martin B et al. Simultaneous determination of gabapentin, pregabalin, vigabatrin, and topiramate in plasma by HPLC with fluorescence detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2014; 962: 82–88.
42. D'Amour FE, Smith DL. A method for determining loss of pain sensation. *J Pharmacol Exp Ther* 1941; 72: 74–79.
43. 日本病院薬剤師会 編. 病院薬局製剤事例集. 薬事日報社. 東京. 2013. pp.173–181.
44. 小林輝明 他. 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.
45. Yamazaki M et al. Modification of the dialysis membrane method for drug release from suppository. *Pharm Res* 1993; 10: 927–929.
46. Itoh S et al. Reciprocating dialysis tube method: periodic tapping improved in vitro release/dissolution testing of suppository. *Eur J Pharm Biopharm* 2006; 64: 393–398.
47. Jezyk N et al. Transport of pregabalin in rat intestine and caco-2 monolayers. *Pharm Res* 1999; 16: 519–526.

48. Takahashi Y et al. Transport of Pregabalin Via L-Type Amino Acid Transporter 1 (SLC7A5) in Human Brain Capillary Endothelial Cell Line. *Pharm Res* 2018; 35: 246 doi: 10.1007/s11095-018-2532-0.

謝辞

本研究の遂行にあたり御懇厚なる御指導を賜りました恩師、慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座の松元 一明教授、特定非営利活動法人 薬学共用試験センター 木津 純子先生に深甚な謝意を表します。

本研究に対し有益なるご助言を戴きました慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座の田口 和明専任講師、榎木 裕紀助教に深謝致します。

社会人大学院生として、ともに薬効解析学講座で学んだ佐村 優氏ならびに坂本 靖宜氏、薬効解析学講座の皆様深く感謝申し上げます。

ご助言、ご教示を賜り、終始心温かく見守ってくださった日本医科大学附属病院薬剤部の片山 志郎先生、伊勢 雄也先生に心からの感謝の意を表します。また、日々ご協力を戴き、終始本研究の維持に多大なる御尽力を賜った日本医科大学附属病院薬剤部の矢島 羽奈氏をはじめ、職員の方々に心から感謝の意を表します。