エプタゾシン直腸投与のための最適剤形の検討

金本郁男・高松茂樹・足立伊佐雄・堀越 勇^{*1)}、小泉 保^{*2)}*Studies on the optimum dosage form for rectal administration of eptazocine*

Three kinds of eptazocine hydrobromide (EP) suppositories were prepared by fusion method: oleaginous-base conventional type (C-type), oleaginous hollow type (H-type) and polyethylene glycol type (PEG-type). Release tests *in vitro* were carried out according to Muranishi's method, and rectal absorptions of EP contained in three kinds of suppositories were investigated using four rabbits. The release rate of EP from H-type was larger than those from the other two kinds of suppositories in early phase, whereas the cumulative release percentage from PEG-type showed the highest value at 300 min. In the rectal absorption studies, the maximum plasma concentration (C_{max}) of PEG-type was about a fourth of those of the other suppositories. And the other two kinds of oleaginous base suppositories gave significantly shorter T_{max} (the time to reach C_{max}) than that of PEG-type. The mean bioavailability of C-type, H-type and PEG-type was 61.1%, 36.6% and 18.2% respectively.

These results suggest that C-type and H-type may be put to good use as a rectal dosage form of EP.

Ikuo Kanamoto・Shigeki Takamatsu・
Isao Adachi・Isamu Horikoshi^{*1)},
Tamotsu Koizumi^{*2)}

key words: eptazocine hydrobromide,
suppository, rectal administration,
bioavailability, oleaginous base

癌性疼痛や術後疼痛の除痛もしくは緩解のために使用される臭化水素酸エプタゾシン (EP) は、オピオイドレセプターの μ アンタゴニスト、 κ アゴニストとして作用する拮抗性鎮痛剤であり、鎮痛効果はペンタゾシンとほぼ同等で、呼吸抑制が少

なく、精神作用がみられない特徴を有している^{1~4)}。現在、臨床で使用されているのは注射剤のみであるが、癌性疼痛で悩む患者の在宅療法を考えた場合、使用の簡便さが要求されるため、注射剤以外の剤形が望まれる。

筆者らは、EP 溶液を経口投与したときのバイオアベイラビリティ (BA) が 6.3%、直腸投与したとき 27% であり、直腸投与が有望な投与経路であることを報告した⁵⁾。今回は、EP 直腸投与時の最適剤形を検索する目的で、従来モルヒネ坐剤などの基剤として繁用されている油脂性基剤 (ウイテプゾール H-15 と E-75) からなる坐剤と、ウイテプゾールを用いた中空坐剤および水溶性基剤のポリエチレングリコールを使用した坐剤、以上 3 種の EP 坐剤を調製し、*in vitro* での放出試験と家兎に投与した際の吸収挙動に関する実験を行った。

方 法

(1) 試薬と薬剤

EP および内部標準物質である EP の N-メチル重水素標識化合物 (N- CD_3) は、日本医薬品工業株式会社提供のものを用いた。その他の試薬は、すべて市販の特級品を使用した。

(2) 坐剤基剤

ウイテプゾール H-15、E-75 (丸石製薬) およびポリエチレングリコール (PEG) 300、1540 4000、(和光純薬工業) は、それぞれ市販品をそのまま使用した。

(3) 坐剤の調製

実験に使用した 3 種類の坐剤、すなわち従来より使用されている油脂性坐剤 (以下 C-type と略)、同坐剤に中空部を設け、主薬を充填する中空坐剤 (以下 H-type と略)⁶⁾、および水溶性のポリエチレングリコールを基剤とする坐剤 (以下 PEG-

^{*1)}Department of Hospital Pharmacy and ^{*2)}Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toyama Medical and Pharmaceutical University, 2630, Sugitani, 930-01, Japan ^{*1)}富山医科薬科大学附属病院薬剤部, ^{*2)}富山医科薬科大学薬学部

表 1 Formula of suppositories

mixing ratio (%)	formula		
	conventional type	hollow type	PEG type
witepsol E-75	50		
witepsol H-15	50	100	
PEG 1500			25
PEG 4000			75

type と略)の組成を表 1 に示す。

C-type はウイテプゾールを 40~45°C で加温融解し、これにメノウ乳鉢で微粉碎した EP を加えて均一に混和し、懸濁状態とした。これを容量 0.9 ml のプラスチックコンテナ(カナエ(株))に分注し、室温で約 1 時間放置して固化成形させ、1 個当り EP 30 mg を含有する坐剤を調製した。

H-type は、ウイテプゾールを加温融解後その 1.7 ml を容量 2.25 ml のプラスチックコンテナに注入し、これに中空坐剤成形用プラグ⁷⁾を装着して室温で約 1 時間放置後、プラグを引き抜き、成形された中空部分(容量 0.3 ml)に濃度 150 mg/ml の EP 溶液を 0.2 ml 充填し、残部の窪みに基剤を充填して中空部分を封じ、室温でさらに約 1 時間放置し、固化成形した。

PEG-type は、PEG 1500 と PEG 4000(1:3)の混合物を 50~60°C で加温融解し、微粉碎した EP を加え均一に混和後、容量 0.9 ml のプラスチックコンテナに注入し、室温で約 1 時間放置して固化成形し、1 個当り EP 30 mg を含有する坐剤を調製した。なお PEG 1500 は、PEG 1540 と 300 の等量を混合して調製した。すべての坐剤は調製後ただちに 4°C 以下の冷蔵庫内に保管した。

(4) *in vitro* 放出試験

村西らの方法⁸⁾に従い、坐剤放出試験器(富山産業, TMS-103)を用いて行った。放出相には 0.1 M リン酸緩衝液(pH 7.4)300 ml を入れ、マグネチックスターラーを用い 100 rpm で攪拌し温度を 37±0.1°C とした。坐剤放出セル内に 3 ml のリン酸緩衝液を満たし、坐剤投入後は 25 rpm で攪拌した。坐剤投入後、経時的に放出液を 1 ml ずつ採取し、同量の液をその都度補充した。

(5) 動物実験

実験は 48 時間絶食の雄性家兎(日本白色種、体重:2.9~3.5 kg) 4 羽を 1 群としたクロスオーバー法に従って行い、各実験は 1 週間以上の間隔を設け繰り返して行った。静脈内投与は、家兎の一方の耳静脈より EP 溶液(30 mg/3 ml)を one shot で投与した。直腸投与は、家兎に坐剤 1 個を挿入し、ただちに肛門をクリップで挟んで坐剤の漏出を防いだ。血液は投与前および投与後の各時間に耳静脈より 2 ml ずつ採取し、ただちに 4°C, 3,000 rpm, 10 min 遠心して血漿を分離し、-40°C で凍結保存し分析に供した。

(6) 放出試験液および血漿中 EP 濃度の定量

放出試験液および血漿中 EP 濃度は、前報⁹⁾に従いガスクロマトグラフィー・マススペクトロメトリ法で測定した。

(7) データ解析

EP 投与後の血漿中濃度データからモーメント法⁹⁾によりモデルに依存しないパラメータとして最高血中濃度(C_{max})、 C_{max} に到達する時間(T_{max})、血漿中濃度曲線の終末部分における生体内半減期($T_{1/2}$)、平均滞留時間(MRT)、血漿中濃度曲線下面積(AUC)およびバイオアベイラビリティ(BA)を求めた。AUC は、台形公式により算出した。また、静脈内投与と直腸投与の血漿中濃度データを用い、デコンボリューション法¹⁰⁾により累積薬物吸収率を算出した。有意差検定は Student's paired t-test を用い、危険率 5% 以下の場合を有意差ありとした。

結 果

(1) *in vitro* 放出試験

H-type 坐剤は実験開始後 10 分で急速に EP の放出がみられ、30 分後における放出率は、H-type > C-type > PEG-type の順であった。しかし、300 分後の放出率の値は PEG-type がもっとも高かった(図 1)。

(2) 坐剤投与後の血漿中 EP 濃度

PEG-type 坐剤は、H-type や C-type と比較して C_{max} が約 1/4 であり、 T_{max} は約 3 倍に遅延し、BA が 18.2% と EP 溶液を直腸投与した時の BA(27%)⁵⁾よりも低かった。H-type 坐剤の T_{max} は 3 種類の坐剤の中でもっとも短く、 C_{max} はもっ

図 1 Release of eptazocine from three kinds of suppositories by Muranishi's method
○ : C-type (n=5), △ : H-type (n=4), □ : PEG-type (n=4). Each point represents the mean of 4~5 experiments.

図 2 Plasma levels of eptazocine after rectal administration in rabbits
○ : C-type, △ : H-type, □ : PEG-type. Each point represents the mean $\pm$ SE of 4 rabbits.

表 2 Pharmacokinetic parameters of eptazocine after rectal and intravenous administration in rabbits

parameters	rectal administration			i. v (n=4)
	C-type (n=4)	H-type (n=4)	PEG-type (n=4)	
C_{max} (μ g/ml)	0.349 ± 0.229	$0.371 \pm 0.190^*$	0.093 ± 0.030	
T_{max} (min)	$16.0 \pm 10.7^*$	$12.8 \pm 5.5^*$	40.8 ± 14.2	
$T_{1/2}$ (min)	136.0 ± 14.5	161.1 ± 25.0	132.1 ± 16.5	68.5 ± 11.1
MRT (min)	171.3 ± 32.9	150.2 ± 20.8	155.0 ± 37.2	72.9 ± 6.4
AUC (μ g $\cdot$ min/ml)	$40.1 \pm 18.1^*$	24.8 ± 12.7	13.0 ± 8.5	67.9 ± 13.3
BA (%)	$61.1 \pm 27.9^*$	36.6 ± 18.1	18.2 ± 9.2	100

Each value represents the mean $\pm$ SD

* : Significantly different from PEG-type ($P < 0.05$).

とも高かった。しかし、投与後 20 分以降の血漿中 EP の消失は速やかであり、BA は 36.6% と EP 溶液を投与した時の BA と大差なかった。これに対し、C-type 坐剤では、 C_{max} が H-type よりわずかに低かったものの、 T_{max} が 16 分と比較的はやく、 C_{max} 到達以降の血漿中 EP の消失は H-type より遅くなり、BA が平均 61.1% と 3 種類の坐剤中でもっとも良好な値を示した (図 2, 表 2)。

(3) 累積吸収率の時間的推移

H-type 坐剤では投与後 10 分、PEG-type では 60 分で吸収がほぼ終了したのに対し、C-type でははじめ急速に吸収され、さらに 480 分まで持続的な吸収が認められた (図 3)。

図 3 Cumulative absorption-time profile of eptazocine after rectal administration in rabbits
○ : C-type, △ : H-type, □ : PEG-type. Each point represents the mean of 4 rabbits.

考 察

注射剤以外の EP の投与剤形設計上のポイントは、① 皮下または筋肉内注射時にみられるような発汗などの副作用を発現させない程度に最高血中濃度を低く抑える¹¹⁾こと、② ヒトでの生体内半減期が約 100 分¹²⁾で、筋注時の効果持続時間が 3～4 時間と短いので、これを延長すること、③ 肝臓での代謝を受けやすいので初回通過代謝を回避する投与経路とすること、④ 在宅療法に適した剤形であること、の以上四つである。これらの条件を満たしうる剤形は坐剤である。

EP は、分子量や物理化学的諸性質がモルヒネに近似しているため、油脂性基剤は臨床的に使用されているモルヒネ坐剤と同じものとし、さらに水溶性基剤の坐剤との比較も行った。その結果、PEG-type の坐剤は、放出試験で 300 分までの放出率が 92.5%と良好であることが確認された。しかし、*in vivo* 吸収実験では C_{max} や BA の値が低く、EP の基剤としては不適當であることが判った。この *in vitro* の放出性と相反する *in vivo* の結果については、他の水溶性薬物での報告¹³⁾と同様に、*in vivo* では直腸内液が高濃度の PEG 溶液となるので、直腸上皮細胞への EP の分配が低下したためであろうと考えられる。H-type 坐剤の *in vitro* 放出試験の結果、基剤の融解と同時に EP の迅速な放出が確認され、渡辺らの報告⁶⁾している水溶性物質の中空坐剤における放出挙動と同様の結果となった。しかし、放出セルと放出相の間に人工膜を介在させたため、pH 7.4 での油水分配係数(n-オクタノール/水の比)が 2.6 の EP は、基剤から放出後は、セル内で基剤中に分配されるため、60 分以降は C-type と同様の持続放出が観察されたと考えられる。一方、*in vivo* 実験における BA 値は EP 溶液の直腸投与時の値と大差なかった。これは、累積吸収率が投与後 10 分以降はほとんど変化していないことから(図 3)、急速に放出された EP の一部は直腸下部から吸収され速やかに血漿中 EP 濃度を上昇させたものの、直腸上部への EP 溶液の拡散がはやく、初回通過代謝を受けたと考えられる。C-type の坐剤では放出試験で基剤の融解と同時に EP 放出がはじまり、300 分まで持続的な放出が観察された。この放出挙動は *in vivo* の実験においても同様に起きている

ことが、累積吸収率の時間推移から推察される。さらに基剤の拡散は、H-type 坐剤から放出された EP 溶液のように急速には起こらなかったため、初回通過代謝を回避して良好な BA が得られたものと考えられる。投与後速やかに最高血中濃度に達したこと、また MRT の値からもわかるように血漿中 EP 濃度の持続性がよいことなど 3 種類の坐剤の中でもっともすぐれていた。

以上より、EP を直腸投与するための坐剤基剤としては、油脂性基剤のほうが水溶性基剤よりすぐれており、ウイテプゾール H-15 と E-75 の等量混合の従来型の坐剤は、EP の直腸投与剤形として臨床応用可能であることが確認された。さらに、より速やかな除痛効果の発現を期待する場合や、坐剤 1 個ごとの用量の変更が必要な場合は油脂性中空坐剤が有用と考えられる。

本研究に用いた EP の供与と測定をしていただいた日本医薬品工業株式会社に深謝いたします。

文 献

- 1) 森岡恭彦, 跡見 宏, 柏井昭良・他: エプタゾシンの術後疼痛に対する臨床評価—ペンタゾシンを対象薬とした二重盲検比較試験—. Clin. Eval. 13: 791-812, 1985.
- 2) 森岡恭彦, 富山次郎, 土屋周二・他: 二重盲検法による新鎮痛剤エプタゾシンとペンタジンの癌性疼痛に対する鎮痛効果の比較. 薬理と治療 10: 6853-6871, 1982.
- 3) 岡部達士郎, 山内民男, 吉田 修: 癌性疼痛に対するエプタゾシン長期投与例—耐性および依存性の観察—. 薬理と治療 10: 6039-6044, 1982.
- 4) 田村智昭, 小川純子, 谷口登志悦, 脇 功巳: 中枢性鎮痛薬 Eptazocine のモルモット回腸, マウス輸精管標本におけるオピオイド受容体サブタイプ選択的作用. 日薬理誌 95: 41-46, 1990.
- 5) 金本郁男, 小泉 保, 堀越 勇: エプタゾシンの経口および直腸投与時の体内動態. 薬剤学 50: 31-34, 1990.
- 6) 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 Blue FCF の放出特性. 薬学雑誌 104: 479-484, 1984.
- 7) 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. 病院薬学 17: 265-269, 1991.
- 8) 村西昌三, 大久保洋子, 瀬崎 仁: 坐剤からの薬物放出試験器の試作と試験. 薬剤学 39: 1-7, 1979.
- 9) Yamaoka, K., Nakagawa, T., Uno, T.: Statistical moments in pharmacokinetics. J. Pharmacokinet. Biopharm. 6: 547-558, 1978.

- 10) 花野 学・編：ファーマコキネティクス—演習による理解—入門編。南江堂，東京，1987，p 186-192.
- 11) 小川貫山，野上祐喜，宮村靖子，亀田繁雄，辻 俊一・他：新鎮痛剤 1-1,4-Dimethyl-10-hydroxy-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1,6-methano-1*H*-4-benzazonine Hydrobromide(1-ST-2121)の生体内運命(第3報)マウス，ラット，ウサギ，イヌ，サルおよびヒトにおける吸収，排泄および代謝について。薬学雑誌 100：967-972, 1980.
- 12) 増田純一，巖 康秀，木山秀哉，高 日和，松島 誠・他：肛門疾患手術後疼痛に対する硬膜外エブタゾシンの鎮痛効果。臨床麻酔 14：645-649, 1990.
- 13) 浜本好子，黄 崇智，町田良治，永井恒司：乳牛への適用を目的とした水溶性基剤と油脂性基剤によるキニジンおよび硫酸キニジンの坐剤。薬剤学 48：70-74, 1988.