[Jpn. J. Hosp. Pharm.
— 一般論 —
18(4) 338—342 (1992)]

中空坐剤の病院薬局製剤への応用 I

バルプロ酸坐剤^{†1}

坪内慎二^{†2}, 多田昭博^{†2}, 勝山善彦^{†2}, 全田 浩^{†2}, 塩原久生^{†3}, 関 弘^{†4},
大嶋秀一^{†5}, 本郷一博^{†5}, 小林茂昭^{†5}, 松本宜明^{†6}, 渡辺善照^{†6}, 松本光雄^{†6}

信州大学医学部附属病院薬剤部^{†2}, 昭和伊南総合病院薬剤部^{†3}

豊科赤十字病院薬剤部^{†4}, 信州大学医学部脳神経外科学^{†5}

昭和薬科大学薬剤学^{†6}

Application of Hollow Type Suppository to Pharmaceutical Preparation in Hospital I. Valproic Acid Suppository^{†1}

SHINJI TSUBOUCHI^{†2}, AKIHIRO TADA^{†2}, YOSHIHIKO KATSUYAMA^{†2},

HIROSHI ZENDA^{†2}, HISAO SHIOHARA^{†3}, HIROSHI SEKI^{†4},

SHUICHI OSHIMA^{†5}, KAZUHIRO HONGOU^{†5}, SHIGEAKI KOBAYASHI^{†5},

YOSHIAKI MATSUMOTO^{†6}, YOSHITERU WATANABE^{†6}, MITSUO MATSUMOTO^{†6}

Department of Pharmacy, Shinshu University Hospital^{†2}

Department of Pharmacy, Showa-inan General Hospital^{†3}

Department of Pharmacy, Toyoshina Red Cross Hospital^{†4}

Department of Neurosurgery, Shinshu University School of Medicine^{†5}

Department of Pharmaceutics, Showa College of Pharmaceutical Sciences^{†6}

(Received September 11, 1991)
(Accepted December 2, 1991)

The evaluation of valproic acid (VPA) hollow type suppository was carried out by a comparison between rectal and oral administration of VPA in 3 healthy volunteers and 10 patients. The oral dosage form was used as tablet or syrup of sodium valproate (VPA-Na) and a hollow type suppository containing VPA in the form of oily liquid was used for the rectal administration. A single oral dose of VPA-Na 7mg/kg or a single rectal dose of VPA 6.02mg/kg was administered to 3 healthy volunteers by a cross over study, respectively. The peak serum concentration (C_{max} ; $45.24 \pm 4.84 \mu\text{g/ml}$) was reached within 1.7 hours after oral administration, while it was reached at 3.09 hours in the case of rectal administration (C_{max} ; $41.28 \pm 1.21 \mu\text{g/ml}$). The areas under the curve of serum concentration (AUC) after oral and rectal administration were $887.76 \pm 182.03 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ and $1021.14 \pm 200.70 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectively. Therefore, relative bioavailability (AUC rectal/AUC oral $\times 100$) was 115%. In patients after neurosurgical operation, relative bioavailability was over 88%. These data suggested that VPA was efficiently absorbed from the human rectum after the administration of hollow type suppository. Thus, it was concluded that VPA hollow type suppository could be useful for prophylaxis and management of seizure, especially for the patients who were not able to ingest the oral preparations.

Keywords—valproic acid; hollow type suppository; rectal administration; rectal absorption; relative bioavailability; prophylaxis of seizure; management of seizure

はじめに

バルプロ酸ナトリウム (VPA-Na) は、他の抗てんかん薬に比べて比較的半減期が短いため定常状態の濃度に速く達し、作用スペクトルの広い薬剤である。製剤としては、現在、錠剤、細粒剤、シロップ剤のみが市販されているが、経口投与のできない患者には使用することができない欠点がある。臨床的に、例えば脳神経外科術後、脳損傷等でけいれん症状を伴う場合に、覚醒状態でなく経口投与のできない患者に対しては、抗けいれん剤の非経口的投与が必要となるが、現在、非経口投与のできる薬剤は少ない。松本、渡辺¹⁾らは、バルプロ酸 (VPA) および VPA-Na の中空坐剤についてウサギを用いた実験を行い、これらの中空坐剤は従来の坐剤に比べ吸収率が良好であると報告している。

そこで今回、我々は、脳神経外科術後患者に対して VPA の中空坐剤を応用することを目的として、これらの坐剤の調製を行い、健常人および患者においてその有用性について検討を行った。

実験の部

1. 使用薬剤

坐剤の基剤は、Witepsol H-15 (ホスコ H-15, 丸石製薬) を用い、充填する VPA は、和光純薬製の市販品を用いた。

経口剤は、市販のデパケン錠 (100mg 錠, 200mg 錠), シロップ剤 (50mg/ml) [協和発酵] を用いた。

2. 中空坐剤の調製

坐剤は、渡辺、松本²⁾らの報告に準じて重さ 3g 用の紡錘型の坐剤成形器を使用して調製した。中空部の容積は約 0.5ml である。調製後、冷蔵庫に一夜保存したものに用時 VPA を充填して使用した。

3. 血清中濃度測定

バルプロ酸の血清中濃度測定は、ダイナボット社製の蛍光偏光免疫測定法 (FPIA 法, TDX バルプロ酸アッセイ) にて行った。

4. 健常人への投与と採血

健常人男子 (年齢 25~38 歳, 体重 63~80kg) 3 名に、デパケンシロップ (VPA-Na 7.00mg/kg) および VPA 坐剤 (VPA-Na 7.00mg/kg に相当する VPA 6.02mg/kg) を CROSS-OVER 法により投与を行った。投与間隔は、1 週間以上あけた。採血は、投与後 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 24 時間と計 12 回行った。採血した血液は、3000×g で約 10 分間遠心分離を行い、その血清を濃度測定まで -20°C で保存した。

5. 患者への投与と採血

けいれんの治療または予防のために VPA-Na を服用していた脳神経外科患者 10 名に対して手術前日にデパケン錠または、シロップ (200~400mg) の投与後、0, 4, 8 時間目、または 0, 8, 12 時間目に採血を行った。VPA 坐剤 (347mg) の投与は手術当日または術後 1 日目に行い、採血は経口投与と同様に行った。

6. 薬物速度論的解析

1) 健常人 3 名の薬物速度論的解析

健常人投与時の薬物速度論的解析は、(1) 式に示した 1 コンパートメントモデルにより求めた。

$$C = \frac{Ka \cdot RBA \cdot D}{Vd(Ka - Kel)} (e^{-kel \cdot t} - e^{-ka \cdot t}) \dots (1)$$

計算は、12 回の採血点の濃度を全自動血中濃度解析プログラム³⁾に入力することにより求めた。相対的バイオアベイラビリティ (RBA) は、経口投与時、坐剤投与時の AUC の比より求めた。なお、式中 Ka は吸収速度定数、Kel は消失速度定数、D は投与量、Vd は分布容積を表している。

2) 患者 10 名の薬物速度論的解析

†1 本報は、日本薬学会第 110 年会 (札幌, 1990 年 8 月) で発表。

†2,5 長野県松本市旭 3-1-1; 3-1-1, Asahi, Matsumoto, Nagano, 390 Japan

†3 長野県駒ヶ根市赤穂 3230; 3230, Akou, Komagane, Nagano, 399-41 Japan

†4 長野県南安曇郡豊科町豊科 5685; 5685, Toyoshina, Toyoshina-machi, Minamiazumi-gun, Nagano, 399-82 Japan

†6 東京都町田市東玉川学園 3-3165; 3-3165, Higashitamagawagakuen, Machida, Tokyo, 194 Japan

患者投与時の薬物速度論的解析は、以下に示すように求めた。内服時の RBA を 100% とし、経口投与時と坐剤投与時の計 6 回の採血点の濃度を (2) 式に代入し、Vd, Kel および坐剤の RBA を求めた。

$$C = C_0 e^{-kel \cdot t} + \frac{Ka \cdot RBA \cdot D}{Vd(Ka - Kel)} \times (e^{-kel \cdot t} - e^{-ka \cdot t}) \dots (2)$$

計算には、山岡らの開発した非線形最小二乗法プログラム (MULTI)⁴⁾ を使用した。

結 果

1. 健常人での薬物速度論的解析

健常人 3 名での経口剤と坐剤との薬物速度論的パラメーターを Table 1 に示し、VPA 濃度推移の 1 例を Fig. 1 に示した。シロップ剤では、投与後 30~60 分で吸収は終わっているのに対し、

坐剤では、2~3 時間と吸収が遅く最高血中濃度 (C_{max}) もシロップ剤では、 $45.24 \pm 4.84 \mu\text{g/ml}$ に対し、坐剤では $41.28 \pm 1.21 \mu\text{g/ml}$ であった。AUC はシロップ剤で平均 $887.76 \pm 182.03 (\mu\text{g} \cdot \text{h/ml})$ 、坐剤で平均 $1021.14 \pm 200.70 (\mu\text{g} \cdot \text{h/ml})$ であり、坐剤の RBA は 115% であったが、その差は統計的には有意ではなかった。

2. 脳神経外科患者での薬物速度論的解析

患者 10 名の速度論的パラメーターを Table 2 に示した。RBA は、平均 88% と良好な結果であった。その中の患者 B の場合の濃度推移を Fig. 2 に示した。患者 B の坐剤の RBA は 111.7% と良好な結果であった。

考 察

現在、けいれん予防の目的で使用できる非経口製剤は限られており、それぞれ欠点を有してい

Table 1. Pharmacokinetic Parameters of Valproic Acid in 3 Healthy Volunteers after Oral and Rectal Administration

Oral Administration							Rectal Administration							
AGE	SEX	Vd (l/kg)	Ka (h ⁻¹)	Kel (h ⁻¹)	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (hr)	AUC (μg·h/ml)	Vd (l/kg)	Ka (h ⁻¹)	Kel (h ⁻¹)	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (hr)	AUC (μg·h/ml)	RBA (%)
A	38 M	0.164	1.236	0.039	38.40	4.20	1100.21	0.158	1.307	0.038	40.09	2.99	1260.98	115
B	32 M	0.139	6.312	0.056	48.82	0.40	907.44	0.149	0.968	0.048	39.91	3.29	1032.67	114
C	26 M	0.133	3.806	0.091	48.52	0.48	655.64	0.128	0.919	0.075	43.83	2.99	769.77	117
Mean		0.145	3.785	0.062	45.24	1.69	887.76	0.145	1.065	0.054	41.28	3.09	1021.14	115
±SD		0.013	2.072	0.022	4.84	1.77	182.03	0.013	0.173	0.016	1.21	0.14	200.70	1.25

Oral VPA Na dose (mg/kg)=7mg/kg Rectal VPA dose (mg/kg)=6.02mg/kg RBA(%)=AUC(rectal)/AUC(oral)×100

Fig. 1. Valproic Acid Serum Concentration after Oral and Rectal Administration in Healthy Volunteer B

Table 2. Pharmacokinetic Parameters of Valproic Acid in 10 Patients after Oral and Rectal Administration

	Oral	Oral and Rectal		Rectal		
	Dose (mg)	Vd (l/kg)	Kel (h ⁻¹)	Dose (mg)	RBA* (%)	SS**
A	400	0.202	0.068	347	116	0.783
B	400	0.236	0.052	347	112	0.470
C	400	0.190	0.037	347	111	0.124
D	400	0.190	0.103	347	110	0.073
E	400	0.291	0.042	347	107	10.82
F	200	0.152	0.068	347	88	0.480
G	400	0.160	0.065	347	72	1.013
H	400	0.176	0.104	347	59	2.311
I	400	0.182	0.067	347	52	0.956
J	400	0.181	0.064	347	49	6.917
Mean		0.196	0.067		88	
±SD		0.038	0.021		26	

*RBA; Relative bioavailability

**SS; Residual sum of squares

Fig. 2. Valproic Acid Serum Concentration after Oral and Rectal Administration in Patient B

る。すなわち、ジアゼパム注は、けいれん発作を抑えるためには有効であるが、予防的投与には適さない。フェノバルビタール（注射剤、坐剤）は、半減期が長く定常状態に達するまでに時間がかか

り、早期に治療効果を求める場合には大量の負荷投与が必要である。また、臨床使用するには血圧低下、呼吸抑制等の問題がある。

フェニトインナトリウム注射剤は、1)アルカリ

性が強い血管障害性が強く、2) 注入速度が速いと血圧が低下するため、5～10分かけて血圧モニターを見ながら徐々に投与する必要がある、3) 中性、酸性では水に不溶性のため注入前後に生食等で三方活栓、ラインを洗浄する必要がある。また、4) 以上の操作を1日2～3回繰り返すため、感染の原因になるおそれがあり、さらに5) 投与初期より有効濃度を得るためには比較的大量の Loading dose を用いる必要があるが Michaelis-Menten 型 kinetics をとるため、至適濃度を早期に得ることは困難である、などの欠点を有している。以上の点より非経口剤としての VPA 坐剤の開発は有意義であると考えられる。

VPA, VPA-Na の非経口製剤については、既にいくつかの報告がされている⁵⁻⁸⁾。F. Moolenaar および F.J.E. Vajda らは、坐剤が経口投与時とほぼ同等の吸収率を示しその有用性を報告している。しかしながら、従来型の坐剤は製剤的に問題がある。すなわち、VPA-Na は吸湿性であり、保存中に強度の劣化がみられるとされており、また、VPA の坐剤は VPA が油状であることより、Witepsol-H15 のみと VPA の混合では、融点、強度の劣化が考えられる。Witepsol E-85 等との混合でそれらを調節することは可能であるが、数種の VPA 含有量各々に対して混合比を設定する必要がある。中空坐剤においてこのような点の考慮が必要でないことは、実際の病院製剤ではメリットであると考えられる。VPA を使用した理由は、1) VPA-Na は吸湿性が高いために、使用する量を正確に秤量することが実際の製剤では困難であること、2) 臨床例の投与量は 400～500mg となることが多く中空部の容積 0.5 ml には VPA-Na 原末またはその水溶液の形で充填することができないことである。

坐剤の RBA は、健常人では3名、術後患者では10名中5名が100%以上の値を示した。VPA 中空坐剤の吸収率が極めて良好であることは、経口投与時の first pass effect が回避できるこ

とを示している。しかし、今回の症例の中で RBA が40～60%と悪い患者が3例観察された。担当看護婦によれば、人工呼吸下で喀たんを取り除くため気管内吸引を行う時、一般的にその刺激により咳をすると同時に少量の排便を伴うことがあり、坐剤投与時には、その際、坐薬基剤と思われる油状のものが排出される場合があると報告をうけているが、今回の症例でこのような現象があったかどうかは確認していない。また、術前の浣腸が十分に行われていたかどうか確認されていない。

なお、手術の侵襲および麻酔薬の使用により血流の低下、消化管蠕動運動の変化により RBA の減少が起きていることも考えられるが、現在、明確な理由については不明である。今後、このような吸収率の悪い症例については、原因の詳細な検討を行いたいと考えている。今回、開発した VPA 中空坐剤は、患者の体重、年齢や TDM を行うことにより投与量の調節が容易であり、臨床的にも使い易いことより、現在本院ではルーチンに使用され患者治療に有用性を発揮している。

引用文献

- 1) Y. Watanabe, Y. Tone, S. Nishihara and M. Matsumoto, *J. Pharmacobio-Dyn.*, 9, 953-961 (1986).
- 2) 渡辺善照, 松本宜明, 松本光雄, 薬局, 40, 1599-1602 (1989).
- 3) 山岡 清, 谷川原祐介著, “マイコンによる薬物速度論入門”, 南江堂, 東京, 1986, p. 162-178.
- 4) 山岡 清著, “マイコンによる薬物体内動態解析法”, 南江堂, 東京, 1982, p. 92-94.
- 5) F. Moolenaar, W.J. Greving, and T. Hui-zinga, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 17, 309-315 (1980).
- 6) F.J.E. Vajda, G.W. Mihaiy, J.L. Miles. (Hons), G.A. Donnan, and P.F. Bladin, *Neurology*, 28, 897-899 (1978).
- 7) J. Thorpy, *Neurology*, 30, 1113-1114 (1980).
- 8) J.C. Cloyd and R.L. Kriel, *Neurology*, 31, 1348-1352 (1981).