[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
— 一般論 —
19(4) 303 — 309 (1993)

塩酸モルヒネ末または水溶液充填中空坐剤の調製と評価^{1,2}

松本宜明*†³, 渡辺善照†³, 山本郁生†³, 谷田部聡子†³, 石井恭子†³,
松本光雄†³, 山根 健†⁴, 鈴木康生†⁴, 浅利 遙†⁴, 久家隆司†⁵,
坪内慎二†⁶, 多田昭博†⁶, 全田 浩†⁶

昭和薬科大学薬剤学†³

東邦大学医学部附属大橋病院第二麻酔科学†⁴, 同薬剤部†⁵

信州大学医学部附属病院薬剤部†⁶

Preparation and Evaluation of Hollow-type Suppositories Containing Morphine Hydrochloride Powder or Solution†^{1,2}

YOSHIAKI MATSUMOTO*†³, YOSHITERU WATANABE†³, IKUO YAMAMOTO†³,
SATOKO YATABE†³, KYOKO ISHII†³, MITSUO MATSUMOTO†³,
KEN YAMANE†⁴, YASUO SUZUKI†⁴, HARUKA ASARI†⁴, TAKASHI KUGE†⁵,
SHINJI TSUBOUCHI†⁶, AKIHIRO TADA†⁶, HIROSHI ZENDA†⁶

Department of Pharmaceutics, Showa College of Pharmaceutical Sciences†³

Second Department of Anesthesiology, Toho University, School of Medicine†⁴

Department of Pharmacy, Toho University Ohashi Hospital†⁵

Department of Pharmacy, Shinshu University Hospital†⁶

(Received March 1, 1993)
(Accepted April 9, 1993)

The bioavailability of morphine following rectal administration of a hollow-type suppository containing morphine hydrochloride (10mg) in different-added forms was evaluated in patients under general anesthesia during operation. The hollow-type suppositories were prepared using Witepsol H-15, a suppository containing 1% morphine solution (morphine solution, 10mg/ml) or 10% morphine powder diluted with lactose (morphine powder, 100mg) in its cavity. The plasma concentration of morphine and its metabolite, morphine-3-glucuronide (M-3-G), were determined.

The mean C_{max} and AUC of morphine following rectal administration of the hollow-type suppository containing morphine solution were higher than those obtained from the suppository containing morphine powder, whereas the mean C_{max} and AUC of M-3-G were lower than those following administration of the suppository containing morphine powder. The mean AUC ratio of M-3-G to morphine following administration of the morphine-powder containing suppository was three times larger than that of the suppository containing morphine solution. The hollow-type suppository containing morphine solution or powder could thus be useful for the pain control of patients with cancer.

These findings suggest that the hollow-type suppository containing morphine powder or solution, which could be adjusted to specific individual dosages, constitutes a useful clinical application for the cancer patient from the viewpoint of enhancing the quality of life.

Keywords—rectal morphine absorption; morphine-3-glucuronide; first-pass elimination hollow-type suppository; surgical operation

緒 言

近年、痛疼痛、術後疼痛、慢性疼痛などの疼痛管理において、簡便な坐剤による治療が注目され、治療手段^{2,3)}として多く用いられている。1992年塩酸モルヒネ坐剤⁴⁾が市販され、多くの施設で使用されている。著者らは、中空坐剤を用いた塩酸モルヒネ坐剤を今まで多く院内製剤⁵⁾として使用している。一方、塩酸モルヒネの中空坐剤中空部への充填方法は施設により異なり、塩酸モルヒネ水溶液⁵⁾または塩酸モルヒネ-乳糖10倍散で調製⁶⁾を行っている。本研究では周術期における塩酸モルヒネ水溶液または塩酸モルヒネ-乳糖10倍散充填坐剤投与後のモルヒネおよびその代謝物 morphine-3-glucuronide (M-3-G) の体内動態を調べ比較した。さらに水溶液充填坐剤の症例について検討を行った。

実 験 の 部

1. 試料

塩酸モルヒネ末または注射液は武田薬品工業、乳糖は吉田製薬から購入した。坐剤基剤 (Witepsol H-15 (H-15)) はミツバ貿易から供与されたものを用いた。M-3-G は九州大学から、塩酸ナロルフィンは大日本製薬から譲渡されたものを用いた。その他の試薬は市販特級試薬を用いた。

2. 坐剤の調製

紡錘型 (2.1g, 中空部容積 0.5cm³) または砲弾型 (2.1g, 中空部容積 1cm³) の中空坐剤は、中空部形成用アダプターを装着した金属製坐剤成形器を使用して先の報告⁷⁾に準じて調製した。塩酸モルヒネ水溶液を用いる場合は1回の投与量を

蒸留水に溶解したものまたは注射液 (10mg/ml) を用い、中空部容積 0.5 または 1cm³ の坐剤に充填した。塩酸モルヒネをあらかじめ乳糖で10倍散に予製した粉末を紡錘型中空坐剤に充填 (塩酸モルヒネ-乳糖10倍散充填) した。

3. 周術期患者

東邦大学医学部附属大橋病院において婦人科または整形外科手術が施行された ASA 分類 I または II で貧血を認めない患者 8 例を Table 1 に示す。術中採血は先の報告⁸⁾と同様に行った。すなわち全身麻酔は笑気-酸素-エンフルレン (GOE), イソフルエン (GOI) またはセボフルエン (GOS) で行い、患者には麻酔補助の目的で坐剤の投与および術中採血を行うことを口頭で説明し承諾を得た。全身麻酔導入直後、坐剤 1 個を示指-遠位-関節まで挿入し経時的に採血を行った。

4. 入院患者

信州大学医学部附属病院に入院していた患者 4 名を Table 2 に示す。

5. 血漿中モルヒネ濃度測定

血漿中からの塩酸モルヒネおよび M-3-G の測定方法は、Svensson の報告⁹⁾に準じた。すなわち、SEP-PAKtC18 (Waters Chromatography Div. Millipore) を用い、メタノール、試料血漿 0.5ml を加え、内部標準物質に塩酸ナロルフィン (2.5μg/50μl) を添加し、蒸留水および 5 % アセトンで処理した。70% メタノールで溶出した液を窒素ガス気流下 60°C で蒸発乾固後、移動相 200μl に溶解し、50μl を高速液体クロマトグラフ (HPLC) に注入し測定した。

6. HPLC 測定条件

移動相は 10mM [NaH₂PO₄(pH 2.1)+1mM SDS]: CH₃CN(3:1) を用い、カラムは TSK gel ODS-120T (150×4.6mm i.d., 東ソー) を用い、カラム温度 40°C で HPLC 用送液ユニット (LC-6A, 島津製作所) により流速 1ml/min とし、電気化学検出器 (ECD, +0.8V, 島津製作所) および紫外分光光度検出器 (SPD, 210nm, 島津製作所) を用いて測定した。モルヒネの測定限界は、1ng/ml, M-3-G は、30ng/ml であった。データ処理装置 (クロマトパック C-R4A, 島津

†1 本報を「中空坐剤の製剤学的評価 (第17報)」¹⁾ とする。

†2 本研究の一部は第2回日本病院薬学会年会 (東京, 1992年7月) で発表。

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

†4,5 東京都目黒区大橋2-17-6; 2-17-6, Ohashi, Meguro-ku, Tokyo, 153 Japan

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

Table 1. Patient Characteristics

Case No.	Age	Sex	Body Weight (kg)	Operation	General Anesthesia
1	59	M	61	Total gastrectomy	GOS
2	66	F	64	Cholecystectomy	GOE
3	40	F	44	Hysterectomy	GOI
4	38	F	53	Hysterectomy	GOS
5	49	F	60	Mastectomy	GOI
6	51	F	45	Tympanoplasty	GOS
7	43	F	50	Mastectomy	GOS
8	68	F	40	Hysterectomy	GOI

Table 2. Patient Characteristics and Plasma Concentrations after Morphine Administration

Case	Age	Sex	Body Weight (kg)	Diagnosis	Administration ^{a)}	One Dose (mg)	Daily Dose (mg/day)	Sampling Time after Administration	Plasma morphine Conc. (ng/ml)
A	66	M	64	Prostatic cancer	Suppository	10	40	1	37
								3	14
B	63	F	46	Uterine cancer	Suppository	50	200	1	177
								3	169
C	65	M	50	Colon cancer	Oral	50	100	1	23
					Suppository	20	80	3	24
D	58	F	35	Esophagus cancer	Oral	180	360	3	19
					Suppository	40	160	3	80

a) Suppository: Hollow-type suppository containing morphine solution

Oral: Sustained-release tablet

製作所)を用いピーク高さを測定し内部標準を用いてモルヒネ濃度を算出した。

7. データ解析

最高血漿中濃度 (C_{max}), C_{max} に到達するまでに要する時間 (t_{max}) は投与後の血漿中濃度-時間曲線から求めた。モルヒネおよび M-3-G の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{mo0-2} , AUC_{3G0-2}) はそれぞれの血漿中濃度-時間曲線の 0 から 2 時間までを台形則に従い算出した。

統計学的解析は分散分析を行った後 Dunnett

法により有意差を検定した $p < 0.05$ の場合を有意差ありと判定した。

結果および考察

1. 塩酸モルヒネ水溶液充填坐剤投与後の血漿中濃度

Fig. 1 に周術期(症例 1-4)における塩酸モルヒネ 10mg 注射液充填坐剤投与後の血漿中濃度-時間曲線を示す。これらの坐剤投与後のモルヒネ体内動態パラメータを Table 3 に示す。

モルヒネは投与後15分から検出され、平均 C_{max} は 39ng/ml 、平均 t_{max} は 41min 、平均 AUC_{mo0-2} は $38\text{h}\cdot\text{ng/ml}$ を示した。塩酸モルヒネを注射液のまま充填した坐剤においてモルヒネの吸収は認められた。

信州大学医学部附属病院では塩酸モルヒネ水溶液充填中空坐剤をこれまで多く用いている⁵⁾。信州大学医学部附属病院における末期癌患者において、塩酸モルヒネ水溶液を充填した中空坐剤を用いた症例および血漿中モルヒネ濃度を Table 2 に示す。症例Aは1回 10mg 、1日4回の投与で、モルヒネの血漿中濃度は投与後1時間で 37ng/ml 、3時間で 14ng/ml を示した。1回の投与量が 50mg の症例Bでは、投与後1時間で 177ng/ml 、3時間で 169ng/ml を示した。市販徐放錠から坐剤へ変更した症例CおよびDの場合、投与量は減量でき、血漿中濃度は高く認められ、臨床効果はほぼ同等またはそれ以上であることが明らかとなった。Konishi ら¹⁰⁾ により癌患者における経口投与後と直腸投与後の血漿中モルヒネ濃度は大きく異なることが報告されているが、Ellison ら¹¹⁾ の報告と同様に、本研究における直腸投与後の血漿中モルヒネ濃度は経口投与に比べ高いことが明らかとなった。さらに、経口投与からモルヒネ-乳糖10倍散を充填した中空坐剤に変更した場合、投与量が減量できた報告¹²⁾と同様な結果と考えられる。1回の投与量において市販坐剤の用量 ($10, 20\text{mg}$) を大きく越える高投与量が必要な場合、中空坐剤は中空部に充填する塩酸モルヒネ量を容易に増量することができる製剤として有用と考えられる。

2. 塩酸モルヒネ-乳糖10倍散充填坐剤投与後の血漿中濃度

周術期 (症例5-8) における塩酸モルヒネ-乳糖10倍散充填坐剤投与後の血漿中濃度-時間曲線を Fig. 2 に示す。坐剤投与後のモルヒネ体内動態パラメータを Table 4 に示す。

周術期における塩酸モルヒネ-乳糖10倍散充填坐剤投与後は水溶液充填と異なり、モルヒネは投与後15分では検出されなかったが、45分以降から検出された。しかし、症例7においてはモルヒネ

は検出されなかった。

本研究における粉末充填の平均 AUC_{mo0-2} は $20\text{h}\cdot\text{ng/ml}$ を示し、水溶液に比べ低い値となったが、著者らが報告した¹²⁾ プロンプトン液 ($15-240\text{mg}/100\text{ml}$) 投与から塩酸モルヒネ-乳糖10倍散充填中空坐剤に変更した症例において、塩酸モルヒネの投与量を約 $1/3$ に減量でき、十分な臨床効果が認められている。一方、ウサギにおける坐剤へのモルヒネの添加形態の比較¹⁾ において、モルヒネ原末を充填した場合、水溶液 ($10\text{mg}/0.5\text{ml}$) に比べ生物学的利用能が高いことを認めている。このことは各坐剤より局所の粘膜表面に存在する少量の直腸内液中に塩酸モルヒネが溶出する場合、原末の方が粉末量の多い10倍散よりもモルヒネの溶出が速いためモルヒネの局所濃度が投与初期には高くなるためと考えられる。さらに周術期は、筋弛緩薬の併用および体位の動きが少ないことに留意する必要があると考えられる。

3. 塩酸モルヒネ-乳糖10倍散または水溶液充填坐剤における M-3-G 体内動態の比較

モルヒネの主な代謝物にはグルクロン酸抱合体の M-3-G および活性代謝物の morphine-6-glucuronide (M-6-G)¹³⁾ があるが、本研究では粉末充填坐剤と水溶液充填坐剤投与後における AUC_{mo0-2} が異なることから血漿中にモルヒネおよび M-6-G に比べ著しく多く検出される M-3-G について測定した。血漿中 M-3-G 濃度-時間曲線を Fig. 1 または 2 にそれぞれ併記した。これらの体内動態パラメータを Table 3 または 4 に併記した。

坐剤投与後の M-3-G の C_{max} および AUC_{3G0-2} はモルヒネに比べ著しく大きく認められたことから、周術期においてモルヒネの血漿中濃度が低いことは、モルヒネの直腸における吸収不全ではなく大部分のモルヒネが代謝を受けていることが明らかとなった。水溶液充填の場合、投与後15分においてモルヒネまたは M-3-G のいずれかは認められた。水溶液充填坐剤の速い吸収は、塩酸プロプラノロール水溶液充填坐剤¹⁴⁾ においても同様に認め、坐剤側壁の基剤の一部が融解すれば、中空部にある薬物の水溶液は直ちに放出され

Fig. 1. Plasma Concentration-Time Curves of Morphine and M-3-G following Rectal Administration of Hollow-Type Suppository Containing Morphine Hydrochloride Solution in Patients (No. 1-4) under General Anesthesia during Surgical Operation

Key: ●, morphine; ■, M-3-G.

Table 3. Pharmacokinetic Parameters of Morphine and M-3-G following Rectal Administration of Hollow-Type Suppository Containing Morphine Solution

Case No.	Morphine			M-3-G			AUC ratio M-3-G/Morphine
	Cmax (ng/ml)	tmax (min)	AUC _{M0-2} (h·ng/ml)	Cmax (ng/ml)	tmax (min)	AUC _{3G-2} (h·ng/ml)	
1	32	30	25	2740	30	738	30
2	50	45	51	899	90	1130	22
3	14	60	20	1101	90	1461	73
4	60	30	57	1086	60	1166	20
mean	39	41	38	1082	68	1124	36
±S.E.	10	7.2	9.2	70	14	148	12

Fig. 2. Plasma Concentration-Time Curves of Morphine and M-3-G following Rectal Administration of Hollow-Type Suppository Containing Morphine Hydrochloride Solution in Patients (No. 5-8) under General Anesthesia during Surgical Operation

Key: ●, morphine; ■, M-3-G.

Table 4. Pharmacokinetic Parameters of Morphine and M-3-G following Rectal Administration of Hollow-Type Suppository Containing Morphine Powder

Case No.	Morphine			M-3-G			AUC ratio M-3-G/Morphine
	Cmax (ng/ml)	tmax (min)	AUC ₀₋₂ (h·ng/ml)	Cmax (ng/ml)	tmax (min)	AUC ₃₋₂ (h·ng/ml)	
5	17	60	17	1614	45	1990	117
6	27	120	19	4066	120	3632	191
7	-	-	-	1832	45	2214	-
8	20	45	23	959	45	1500	65
mean	21	75	20	2118	64	2334	124
±S.E.	3.0	23	1.8	675	14	458	36

ると考えられる。

モルヒネは大きく初回通過効果を受けていると考えられることから、モルヒネの AUC_{mo0-2} と M-3-G の AUC_{3G0-2} の比を Table 3 または 4 に併記した。水溶液充填坐剤投与後の AUC の比は、経口投与後における Osborne らの報告の値¹³⁾に比べ小さい値を示した。このことは水溶液充填坐剤は経口投与に比べ初回通過効果をより回避するものと考えられる。塩酸モルヒネ-乳糖10倍散充填坐剤の AUC の比は、水溶液投与に比べ有意に大きな値が得られた。一般に初回通過効果の大きい薬物の代謝は、肝臓を通過する速度および濃度に左右される。直腸において塩酸モルヒネ-乳糖10倍散充填坐剤からの溶出は水溶液に比べ遅いと考えられ、肝臓での代謝を大きく受けたものと思われる。これらのことから、直腸における坐剤への薬物の添加形態は、生物学的利用能を大きく変動する要因となるものと考えられる。

謝辞 M-3-G を譲渡して頂きました九州大学薬学部、小栗一太教授、塩酸ナロルフィンを譲渡して頂きました大日本製薬株式会社ならびに Witepsol 基剤を提供して頂きましたミツバ貿易株式会社に深く感謝致します。

引用文献

- 1) (第16報): Y. Matsumoto, Y. Watanabe, I. Yamamoto and M. Matsumoto, *Biol. Pharm. Bull.*, **16**, 150-153 (1993).
- 2) 佐藤 尚, 植木邦治, 福野剛樹, 水内義明, 大久

- 保利之, 仲野登喜子, 漆畑 一, 鈴木文行, 越川芳一, 水口公信, 医療, **36**, 1237-1241 (1989).
- 3) 木船陽子, 森谷栄司, 竹下八州男, 河島 進, 病院薬学, **17**, 414-420 (1991).
- 4) 水口公信, 武田文和, 平賀一陽, 臨床医薬, **6**, 2639-2655 (1990).
- 5) 坪内慎二, 多田昭博, 勝山善彦, 全田 浩, 関弘, 松本宜明, 渡辺善照, 松本光雄, 病院薬学, **18**, 633-637 (1992).
- 6) 松本宜明, 中尾照男, 湯浅宏美, 赤井清紀, 渡辺善照, 鈴木由美, 松本光雄, 診断と治療, **79**, 1717-1722 (1991).
- 7) 渡辺善照, 松本宜明, 松本光雄, 薬局, **40**, 1599-1602 (1989).
- 8) 大坂麻里枝, 三鍋敦子, 浅利 遙, 松本宜明, 渡辺善照, 松本光雄, 臨床麻酔, **15**, 1037-1040 (1991).
- 9) J. O. Svensson, *J. Chromatogr.*, **375**, 174-178 (1986).
- 10) M. Konishi, H. Hashimoto, *J. Pharm. Sci.*, **79**, 379-383 (1990).
- 11) N. M. Ellison, G. O. Lewis, *Clinical Pharmacology*, **3**, 614-617 (1984).
- 12) Y. Matsumoto, Y. Watanabe, N. Hori, M. Matsumoto, F. Iizuka, N. Hino, S. Tsuyuki, K. Morioka and T. Okura, *Yakuzaigaku*, **50**, 53-57 (1990).
- 13) R. Osborne, S. Joel, D. Trew, M. Slevin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **47**, 12-19 (1990).
- 14) Y. Watanabe, Y. Matsumoto, K. Baba and M. Matsumoto, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **9**, 526-531 (1986).