院内製剤レバミピド注腸剤の安定性試験と有効を示した臨床例

森 健*†¹, 宮田充樹†², 小宮山恵†¹, 大西正文†¹, 岡田 啓†¹

愛知医科大学附属病院薬剤部†¹

愛知医科大学消化器内科†²

Stability Study of a Rebamipide Rectal Suspension Enema and a Clinical Case Showing a Good Response

Takeshi Mori*†¹, Mitsuki Miyata†², Megumi Komiyama†¹,

Masafumi Ohnishi†¹ and Hiroshi Okada†¹

Department of Pharmacy, Aichi Medical University School of Medicine†¹

Department of Internal Medicine (Gastroenterology), Aichi Medical University School of Medicine†²

[Received June 29, 2002
Accepted January 25, 2003]

Rebamipide, an antiulcer drug, has been reported to possess an antioxidant effect and to restore the impairment of antioxidants in experimental colitis. Recently, a rebamipide rectal suspension enema has been investigated as one type of pharmacotherapy to treat ulcerative colitis (UC). This enema has been prepared in-house, but its stability has not yet been examined. In our hospital, we prescribe a drug for which its stability is unknown for only a short period. This enema could not be prescribed with other drugs that could be prescribed for a longer period. As a result, such patients have come to the hospital frequently, which makes the treatment regimen more difficult. We determined the contents of rebamipide contained in the enema using HPLC, and observed no significant changes after 5 weeks of storage, which thus made its longer-term prescription possible. We also experienced a patient with moderate rectal UC who encountered adverse effects related to steroid treatment. While tapering the dosage of steroids, we administered the rebamipide rectal suspension enema, and the patient responded well to the agent.

Keywords — rebamipide rectal suspension enema, stability test, HPLC, ulcerative colitis

はじめに

炎症性腸疾患の一つである潰瘍性大腸炎(UC)は、主として大腸の粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する原因不明のびまん性非特異性炎症¹⁾である。UCの主症状は、下痢、粘血便、腹痛、頻脈、発熱である。活動期にあるUCの軽症・中等症に対する薬物治療は、サラゾスルファピリジン(SASP)や5-amino salicylic acid

(5-ASA)が第一選択薬となる。中等症・重症には、副腎皮質ホルモン剤(ステロイド剤)などの経口あるいは直腸内投与を用いるが、寛解導入後も時期を置いて再燃を繰り返すことが知られている。再燃を繰り返しながら炎症範囲が肛門側へ進展し、難治化する例も少なくない。難治例では、ステロイド剤の大量静注療法が行われ、その無効例に対しては外科的療法に移行する場合がある。ステロイド剤は副作用も多く、ステロイド依存性、抵抗

*†^{1,2} 愛知県愛知郡長久手町岩作雁又21; 21, Yazako Karimata, Nagakute-cho, Aichi-gun, Aichi, 480-1195 Japan

性、離脱困難例などには新しい治療法が模索されている。

レバミピドは胃炎・胃潰瘍治療薬として広く臨床使用されているが、薬理作用の一つに活性酸素に対する作用、ヒドロキシラジカルの消去作用、多核白血球のスーパーオキシド産生抑制作用を有し^{2,3)}、1996年 Zea-Iriarte ら⁴⁾は、ラットの Trinitrobenzene sulphonate (TNBS) 腸炎において抗酸化機構異常の改善作用があることを見出した。一方 Makiyama ら⁵⁾は UC 患者に対して、レバミピド150mg と1.5%CMC-Na の懸濁液60mL を作製し、朝夕2回注腸した臨床的効果を報告し、また宮田ら⁶⁾も、同懸濁液にて臨床的有効性を報告している。

当院ではレバミピド注腸液を院内製剤として薬剤部で調製し、治療に供している。しかし製剤後の安定性については報告がないことから、今回われわれは高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法を用いてレバミピド注腸液の経時的な安定性試験を行い、知見を得たので報告する。また臨床応用例のうち、中等症直腸型 UC の治療に用いられていたステロイド剤で副作用が生じ、その離脱のためにレバミピド注腸療法を試み、有効であったと考えられた1症例を報告する。

実験方法

1. 材料

実験に使用したレバミピド(ムコスタ錠100)と生理食

表1. レバミピド注腸液の処方(1回分)

ムコスタ錠100	1.5錠(レバミピド150mg)
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.9g
生理食塩水	全量60mL
以上をオーエネマ60に充填し、1日2回直腸内投与する	

塩水は大塚製薬(株)より購入し、カルボキシメチルセルロースナトリウムはシグマ社より購入した。

2. ムコスタ注腸液の調製方法

注腸液の処方内容を表1に示した。調製は、生理食塩水にムコスタ錠100を加え、十分に分散するまで攪拌した。次にカルボキシメチルセルロースナトリウムを加えて攪拌し、生理食塩水を加え十分に攪拌した。この懸濁液を試験に供した。

3. 定量と操作条件

定量方法のフローチャートを図1に示した。試料溶液および標準溶液20 μ Lについて、内標準法によりレバミピドの含量を求めた。HPLC の操作条件を表2に示した。

4. 保存条件とサンプリング

保存条件は25℃・遮光、10℃・遮光の2条件とし、保存期間は5週間とした。サンプリングは、開始時、1週目、2週目、4週目、5週目とした。調製時の懸濁液を開始時分析試料とし、1週目以降のサンプリングは、懸濁液を十分に振とうしてから約50mL×3を採取し試料とした。この懸濁液を攪拌しながら試験用試料を採取した。

結果

1. レバミピド注腸液の外観

調製した液は白濁した懸濁液である。いずれの保存温度においても試験期間中、粒子が沈降した以外の変化は認められなかった。また、沈降した粒子は再分散性に優れていた。

図1. 定量方法のフローチャート

2. pH 測定結果

レバミピドの経時的 pH を図 2 に示した。試験期間中いずれの保存条件でも大きな変化はなかった。

3. 定量結果

経時的なレバミピドの含有量を図 3 に示した。開始時を 100% とし、残存率として示したが、いずれの保存条件

件においてもほとんど変化はみられず、試験期間中安定であった。

症 例 報 告

1. 症例

提示する症例は、33歳の女性で職業は事務員である。主訴は血便、腹痛であり、既往歴および家族歴に特記すべき事項はなかった。

2. 現病歴

平成 9 年 1 月頃より下腹部痛、下痢が出現し、近医に受診し感冒性腸炎と診断され、投薬を受けたが改善はみられず、2 月初めから血液付着便もみられるようになったため当科を受診した。精査の結果、中等症直腸型潰瘍性大腸炎と診断された。外来で 5-ASA を 2250mg/日投

表 2. HPLC の操作条件

検出器	紫外可視吸光度計 (254nm)
カラム	TSK gel ODS-80Ts 4.6X150mm
カラム温度	室温付近の一定温度
移動相	17%アセトニトリルを含むリン酸緩衝液
流量	保持時間が約20分になるように調整

図 2. レバミピド注腸液の pH 変化

図 3. 注腸液中におけるレバミピドの残存率

与したが改善はみられず、ステロイド注腸剤(ステロネマ)を加え症状は寛解状態となった。投薬開始後2カ月後より満月様顔貌、顔面・後背部に尋常性ざ瘡が出現した。3カ月後には無月経、血液検査上では高脂血症、糖尿病がみられステロイドの副作用と思われた。ステロネマの減量、経口ステロイドへの変更を試みたが症状が再燃し不可能であった。平成10年8月、ステロネマ継続中にも関わらず再燃(中等症)した。平成10年10月、副作用のためステロイドの中止を患者本人が強く望んだため、外科的治療、白血球除去療法、免疫抑制剤投与などの治療とともにレバミピド注腸療法の説明をした。レバミピド注腸に関しては、院内製剤による治験で、効果、副作用ともに不明である旨を特に強調した。患者はレバミピド注腸を希望し、治験に同意し入院となった。

3. 入院時現症

身長159cm、体重49.5kg、体温36.7度、意識は清明であった。血圧136/88mmHg、脈拍60/分・整、呼吸20/分。眼瞼結膜、眼球結膜には異常は認めなかった。胸部は聴打診上特に異常認めず、腹部は平坦・軟で腸雑音は軽度亢進を認めた。顔面は満月様で、後背部とともにざ瘡

が多数みられた。入院時検査所見を表3に示した。炎症所見ではCRP 0.93mg/dL、血沈1時間値15mmと上昇していたが、白血球数は正常であった。空腹時血糖153mg/dL、グリコHb-A1c 7.6%と糖尿病が、また総コレステロール287mg/dL、中性脂肪192mg/dLと高脂血症がみられ、これらはステロイドによる副作用と思われた。便潜血は生化学法、免疫法ともに陽性であった。便培養では特に腸炎起因菌は検出されなかった。

4. 注腸開始後の臨床経過

レバミピド注腸開始後の臨床経過を図4に示した。開始時点で症状は9週間継続していた。5-ASA、ステロネマは継続し、レバミピド注腸を開始した。投与開始直後より症状の改善がみられ、2週後にはCRPの陰性化がみられたためステロネマを中止したが再燃はみられず、血沈値も徐々に低下した。16週後には症状は消失し、白血球数、CRP値、血沈値も正常化し、寛解と判定した。催炎症性サイトカインであるIL-6は症状、炎症所見の改善に伴い低下したが、抗炎症性サイトカインであるTGF- β は相関しなかった。

開始前、投与8週後、16週後の内視鏡像を図5に示し

表3. 入院時開始時臨床検査成績

血液			生化学		
RBC	457	X104/ μ L	Na	147	mEq/L
Hb	13.2	g/dL	K	4.1	mEq/L
Ht	40.1	%	Cl	106	mEq/L
WBC	6700	/ μ L	Ca	8.8	mg/dL
stab	6*	%	BUN	11.6	mg/dL
seg	76*	%	Cre	0.58	mg/dL
lymp	13*	%	UA	2.9	mg/dL
mono	5	%	TB	0.78	mg/dL
eosino	0*	%	TP	6.3	g/dL
baso	0*	%	Alb	4	g/dL
Plt	26.4	X104/ μ L	AST	15	IU/L
免疫血清			ALT	18	IU/L
			GGTP	25	IU/L
			ALP	211	IU/L
			LDH	486*	IU/L
CRP	0.93*	mg/dL	CK	15*	IU/L
ESR	15*	mm,1h	AMY	89	IU/L
便潜血			Glu	156*	mg/dL
			T-chol	287*	mg/dL
			TG	192*	mg/dL
			Hb-A1c	7.6*	%
オルトトリジン法			(3+)		
グアヤック法			(3+)		
ヒトHb法			(+)		
尿			HLA typing	DRBI*1502*0405	
蛋白	(-)				
糖	(-)				
RBC	(-)				
WBC	(-)				
細菌	(-)				

*は当院の基準値から逸脱した検査値

た。開始前は粘膜面にびらんがみられ脆弱で易出血性であったが、開始8週後にはびらん消失、脆弱性も改善し、開始16週後には血管透見像も回復し、内視鏡的にも著効を示し寛解状態となっていた。

考 察

潰瘍性大腸炎は厚生労働省特定疾患に指定されている。原因が解明されていないこともあり、現在のところ根治療法は外科的に大腸を摘出する以外にない。UCの薬物療法の目的は、寛解への導入とその維持である。厚生労働省の研究班によってその治療指針が示され、重症度別に治療法が示されている。基本治療薬として5-ASA

やSASPおよびステロイド剤が使用されている。UCは活動期になるとさまざまなサイトカイン、ロイコトリエン、プロスタグランジン、フリーラジカル、血小板活性化物質PAF、プロテアーゼなどが産生される。基本治療薬は主に炎症性物質の産生の抑制を目的としている。寛解導入に用いられるステロイド剤には、感染症、糖尿病、皮膚萎縮などの安全性に問題もあることから、副作用が少なく、より安全に寛解導入に使用できる薬剤が求められている。また既存の治療法では寛解せず、慢性持続型の臨床経過を示す症例も存在し、治療の選択肢の拡大が望まれている。

牧山らは中等症以上の症例にレバミピド注腸療法を試

5-ASA	2250mg/日									
レバミピド注腸	150mgX2/日									
ベタメサタン注腸	1.975mg/日									
血便	3+	3+	2+	2+	2+	1+	-	-	-	-
		11月	12月	1月	2月	3月	4月	5月	6月	
WBC	X10 ³ /μL	6.7	6.2	7	6.5	3.8	4.2	4.4	3.9	
CRP	mg/dL	0.98	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
ESR	mm/h	15	14	13	8	5	6	5	6	
IL-6	pg/mL	2.1	1.4	3	0.9	0.8				
TGF-β1	ng/mL	10.6	5.27	20	60.6	8.97				

効果判定
寛解

症状が9週間継続していたため、5-ASA、ステロネマを継続したままレバミピド注腸を開始した。投与開始直後より症状の改善がみられ、2週後にはCRPの陰性化がみられたためステロネマを中止したが再燃はみられず、血沈値も徐々に低下した。血便も同様に低下し、2カ月後には陰性化した。16週後には症状は消失し、白血球数、CRP値、血沈値も正常化し、寛解と判定した。IL-6は症状、炎症所見の低下に伴い低下したが、TGF-βは相関しなかった。

図4. 臨床経過

図5. レバミピド注腸療法での内視鏡所見

開始前：粘膜面にびらんがみられ脆弱で易出血性であった

8 週後：びらん消失、脆弱性も改善

16 週後：血管透見度も回復、内視鏡的にも寛解状態となった

み、内視鏡所見から明らかな有効性反応を認めたと報告した⁷⁾。期待できる有効性は、①軽症～中等症の遠位大腸炎、②ステロイド離脱のための併用療法に認められる、としている。また抗酸化作用を有するレバミピドは、マウスにおける Dextran sulfate sodium (DDS) 腸炎⁸⁾や TNBS 腸炎⁴⁾を抑制することが明らかにされている。今回われわれは牧山らの報告^{5,7)}に従ってレバミピド注腸液を作製し、活動期の UC やステロイド剤の離脱に対し、レバミピド注腸療法を試み、宮田ら⁶⁾は今回提示した症例をはじめとし、多くの症例でその有効性を報告し、注目されている。レバミピドは経口投与しても吸収率は約10%と低く、その安全性はすでに確認されている。注腸投与では直接潰瘍面と高濃度で接することにより、動物実験で示された炎症部位でのフリーラジカル消去作用³⁾に加え、好中球の浸潤⁸⁾、粘膜内サブスタンス P 濃度の抑制⁹⁾、COX-2¹⁰⁾の発現誘導あるいは炎症性サイトカインの調節作用などが総合的に粘膜障害を防御すると考えられる。したがって本剤の注腸剤は、UC のステロイド療法の離脱に期待される新剤形の薬剤と考える。

一方、院内製剤は安全性、安定性が求められ、その品質管理は薬剤師の重要な責務である。医師からの院内製剤の申請に添付されている文献などは、製剤の調製法、臨床的有用性などについての記述はあるものの、製剤後の安定性のデータは少ない。レバミピドのインタビューフォームにも溶液中の安定性試験の記載はないが、原薬の36週までの安定性試験の結果から、非常に安定であることがうかがえた。今回われわれは、院内製剤の品質管理上、レバミピド注腸液の経時的な安定性試験を試み、5週間の期間においてその含有量に大きな変化はなく、安定性に問題がないことが示された。2週間投与を原則としていた投与日数も、5週間以内までに延長することができた。長期投与に伴い、注腸液は無菌操作で調製し、オーエネマ60(テイコク メディックス株)に1回投与量を充填し、安全性の確保に努めている。またオーエネマ60を使用することで注腸操作が簡便となり患者のQOLの向上にも寄与できたと考える。今後は経時的に無菌性、粘性の変化および分散性について検討を加える予定である。

引用文献

- 1) 朝倉均, 潰瘍性大腸炎の概念, 診断基準, 分類, 日本臨床, **57**, 2415-2419(1999).
- 2) M. Suzuki, S. Miura, M. Mori, A. Kai, H. Suzuki, D. Fukumura, M. Suematsu, M. Tsuchiya, Rebamipide, a novel antiulcer agent, attenuates *Helicobacter pylori* induced with neutrophil derived oxidants, *Gut*, **35**, 1375-1378(1994).
- 3) T. Yoshikawa, Y. Naito, T. Tanigawa, M. Kondo, Free radical scavenging activity of the novel anti-ulcer agent rebamipide studied electron spin resonance, *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **43**, 363-366(1993).
- 4) W.L. Zea-Iriarte, K. Makiyama, K. Goto, Y. Urata, I. Sekine, K. Hara, T. Kondo, Impairment of antioxidants in colonic epithelial cells isolated from Trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis rats. Protective effect of rebamipide, *Scand J. Gastroenterol*, **31**, 985-992(1996).
- 5) K. Makiyama, F. Takeshima, H. Kawasaki, W.L. Zea-Iriarte, Anti-inflammatory effect of rebamipide enema on proctitis type ulcerative colitis: A novel therapeutic alternative, *Am. J. Gastroenterol*, **95**, 1838-1839(2000).
- 6) 宮田充樹, 春日井邦夫, 各務伸一, 下部限局性潰瘍性大腸炎における Rebamipide 注腸療法の試み, “第88回日本消化器病学会総会抄録集”, 2002, S 5-10.
- 7) 牧山和也, 竹島史直, 潰瘍性大腸炎に対する Rebamipide(antioxidant)の注腸療法の試み, 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「難治性炎症性腸障害に関する調査研究」班, 分担研究報告書, 164-165(2000).
- 8) S. Kishimoto, K. Haruma, A. Tari, K. Sakurai, M. Nakano, Y. Nakagawa, Rebamipide, an antiulcer drug, Prevents DDS-induced colitis formation in rats, *Dig. Dis. Sci.*, **45**, 1608-1616(2000).
- 9) S. Kishimoto, K. Hayashi, K. Sakurai, Involvement of substance P in the anti-inflammatory effect of rebamipide against dextran sulfate sodium-induced rat colitis, *Gastroenterol*, **116**, A809(1999).
- 10) W.H. Sun, S. Tsuji, M. Tsuji, E.S. Gunawan, N. Kawai, A. Kimura, Y. Kakiuchi, M. Yasumaru, H. Iijima, Y. Okuda, Y. Sasaki, M. Hori, S. Kawano, Induction of cyclooxygenase -2 in rat gastric mucosa by rebamipide, a mucoprotective agent, *J. Pharmacol. Ex. Ther.*, **295**, 447-452(2000).