高齢者におけるケトプロフェン坐剤の代謝の研究

小林 美苗^{*1} 松木 茂樹^{*1} 新井 重紀^{*1}
柴田 久雄^{*1} 久保 博昭^{*2}

(受付: 1990年2月16日) (特別掲載)

Metabolism of Ketoprofen Following Single Rectal Dosage in Elderly Subjects

Minae KOBAYASHI^{*1} Shigeki MATSUKI^{*1} Shigenori ARAI^{*1}
Hisao SHIBATA^{*1} and Hiroaki KUBO^{*2}

^{*1} Division of Clinical Pharmacology, Kitasato University East Hospital, 2-1-1 Asamizodai, Sagami-hara 228, Japan

^{*2} School of Pharmaceutical Science, Kitasato University

Ketoprofen, a non-steroidal anti-inflammatory drug, was given to 7 elderly subjects at a single rectal dose of 75 mg. Any abnormalities were not seen in clinical and physical findings.

Serum GOT and GPT were slightly elevated in one subject, and serum urea was a little increased in two subjects. Besides these, no abnormalities of clinical and physical findings were indicated.

We found that ketoprofen had a wide safety region even in elderly subjects. The maximum concentration of ketoprofen in plasma was reached at 0.5-2.0 hr.

The urinary excretion of total ketoprofen (unchanged plus conjugated) during 72 hr after administration was $35.82 \pm 6.25\%$ of dose, and approximately 97% of the urinary total ketoprofen in the form of glucuronide. Cumulative urinary excretion (% dose) of the elderly subjects was lower than that of adults, and its clearance of the elderly was also lower.

The half-life in the plasma of the elderly subjects was 1.54 ± 0.35 hr, which was not different from the half-life of healthy adult subjects. This result shows that elderly subjects are capable of metabolizing ketoprofen as effectively as healthy adult subjects.

Key words: ketoprofen, elderly subjects, ketoprofen glucuronide, drug metabolism, suppository

^{*1} 北里大学東病院臨床薬理試験部
〒228 相模原市麻溝台 2-1-1

^{*2} 北里大学薬学部薬品分析学教室

はじめに

Ketoprofen は非 steroid 系抗炎症薬で、この経

口製剤を用いると、消化管障害が多くみられる。これを回避する目的で坐剤が臨床的に使用されている。健康人を対象とした経口用製剤と坐剤用製剤の体内動態は、生物学的にはほぼ同じであると報告されている¹⁾。健康人に ketoprofen 坐剤を投与すると尿中排泄量のほぼ 70% が代謝物として排泄される²⁾。さらに、動物実験における抗炎症作用、鎮痛作用の効果は、経口投与と坐剤投与とも、ほぼ同等であると報告されている³⁾。

今回、ketoprofen の直腸坐剤を用いて、老人でも健康人と同様に ketoprofen を代謝する能力があるかどうかを調べるため、高齢者での pharmacokinetics (とくに消失半減期) を検討したので報告する。

なお、本試験は北里大学東病院臨床試験審査委員会の承認のもとに、1989 年 6 月から 8 月にかけて北里大学東病院臨床薬理試験部において行った。

方 法

1. 薬 剤

Ketoprofen 75 mg を含有する直腸坐剤を用いた。基剤は硬化油で、坐剤の軟化点は 33°C である (ローヌ・プーラン社, Lot No. 9BAC)。

2. 被験者

被験者 7 名は年齢 65 歳から 75 歳の男性老人で、下記の項目を検査したのちに医師が被験者として適切であると認めた。

- (1) 理学的検査 (体温, 血圧, 脈拍, 心電図)
- (2) 一般臨床検査 (尿検査, 血液検査)
- (3) 上部消化管造影
- (4) 腹部超音波検査
- (5) 腫瘍マーカー検査
- (6) 問診, 聴打診

ただし、高血圧症を有している場合にも、医師の判断により、対象に含めることとした。被験者の状態を Tab. 1 に示す。また、所定の同意書により試験参加の同意を得てから、この臨床試験を行った。

3. 試験方法

① 薬剤投与方法

本試験に臨む前の 3 日間およびまた試験中は他剤の休薬を実施することが望ましいが、医師が併用薬の服用を必要とする場合に限り、被験者は従来より使用している薬剤を服用した。

② 試験計画

薬剤投与前日に、被験者を当施設に入院させ、投与後 72 時間まで経過観察し、入院期間中、以

Tab. 1 Background of Volunteers

Volunteer No.	Age (yr)	Height (cm)	Weight (kg)	Other drugs*
1	66	158.0	52.2	Dipyridamole Benzbromarone Nifedipine Disopyramide
2	76	157.7	57.8	Methyldopa Metoprolol tartrate Trichlormethiazide Spironolactone
3	71	158.7	68.8	
4	72	153.9	49.0	
5	65	159.3	65.2	
6	71	161.5	56.0	
7	65	156.0	58.0	Kallidinogenase Probuco

* Drugs co-administered with ketoprofen

progress time(hrs)	pre	0	0.5	1.0	2.0	4.0	6.0	8.0	12.0	24.0	36.0	48.0	60.0	72.0
administration		▲												
subjective symptoms	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
medical exam.	○			○				○		○		○		○
temperature	○									○		○		○
blood pressure & pulse	○			○	○		○		○	○	○	○	○	○
laboratory check(urine)	○													○
(blood)	○													○
ECG	○													○
U.G.I	○													○
concentration(plasma)	○		○	○	○	○	○	○	○	○				
concentration(urine)		←		0~6			→← 6~12	→←12→←	→←12→←	24~48	→← 48~72	→		
								~24						

Fig. 1 Time schedule table.

下の検査を行った (Fig. 1).

1) 臨床観察と血圧, 脈拍, 体温

経時的に, 被験者に対しアンケート形式による自覚症状のチェック, 診察, 血圧・脈拍・体温の測定を行った。

2) 一般臨床検査

Ketoprofen 坐剤投与前と投与後 72 時間の 2 回, 血液検査 (WBC, RBC, Hb, Ht, HCV, MCHC, PLT), 生化学検査 (total protein, protein fraction, GOT, GPT, ALP, BUN, creatinine, K, Ca, I. P), および尿検査 (比重, pH, protein, glucose, urobilinogen, bililubin, ketone body, nitrate) を行った。

3) Creatinine clearance

投与前と, 投与後 2 回, 24 時間 creatinine clearance test を行った。

4) 12 誘導心電図

投与前と投与後 72 時間に心電図を検査した。

5) 上部消化管造影

投与後 1 週間以内に上部消化管造影を施行し, 薬剤の消化管への影響の有無を確認した。

6) 薬物学的検査

Fig. 1 で示すように経時的に採血し, ketoprofen の血中濃度を測定した。また, 尿中 ketoprofen 未変化体および抱合体を測定するため, 経時的に蓄尿した。Ketoprofen の血中および尿中濃度測定は R. A. Upton らの方法⁴⁾により, 高速液体クロマトグラフィーによって測定した。

4. 薬物速度論解析と方法

Ketoprofen の pharmacokinetics parameter を求めるにあたっては佐々木ら⁵⁾の非線形最小二乗法による one compartment open model (血管外投与への適用)を用い, 初期値はコンピュータによる

残差法により求めた。この初期値をアルゴリズム-シンプレックス法にあてはめ収束した。

結 果

1. 臨床観察

被験者の 1 人に投与前から胸部に重苦しさの訴えがあった。その他の被験者には特記すべき症状は認められなかった。

2. 自覚症状のチェック

被験者 1 名に頭痛が認められた。

3. 血圧, 脈拍, 体温, 心電図

被験者の中には, 早朝の血圧がやや高めを示したものの血圧に変動が見られたものがいたが, 脈拍, 体温には異常な変動は認められなかった。心電図は, いずれも正常範囲内の変動であった。

4. 一般臨床検査 (Tab. 2)

血液一般検査において, 7 名中 6 名の MCH が, 投与前, 投与後ともやや高かった。血液生化学検査において, 投与後に GOT 47 IU/l, GPT 40 IU/l と軽度の上昇が 1 名に認められた。また, 投与後に BUN の上昇 (20 IU/l, 23 IU/l) が 2 名に認められた。その他の検査項目では特に異常は見られなかった。

5. Creatinine clearance test (Tab. 2)

投与前後での値はすべて正常で生理的な範囲内の変化であった。

6. 上部消化管造影

投与前後とも, 注目すべき異常は認められなかった。

7. 薬物動態について

坐剤投与後の ketoprofen の血中濃度推移を Fig. 2 に示す。血中濃度は, 投与後 30 分から 2

Tab. 2 General Laboratory Data

Item	Normal range	No. 1		No. 2		No. 3		No. 4		No. 5		No. 6		No. 7	
		pre	72hs	pre	72hs	pre	72hs	pre	72hs	pre	72hs	pre	72hs	pre	72hs
CBC															
WBC $\times 10^4$	4.0-10.0	6.7	8.8	5.6	6.1	5.6	5.9	4.3	3.7	6.4	8.2	5.6	5.9	6.0	5.9
RBC $\times 10^6$	4.00-5.50	4.22	4.26	4.51	4.57	4.61	4.57	4.04	4.18	4.11	3.95	4.60	4.50	4.77	4.84
Hb	11.5-16.5	14.0	13.7	15.3	15.7	15.3	15.3	14.1	14.4	12.2	11.8	15.1	15.0	16.1	15.8
Ht	36.0-50.0	39.4	40.3	45.8	46.5	44.2	44.7	40.5	41.6	37.7	36.5	43.8	43.6	46.0	46.6
MCV	85-95	93	95	102	102	96	98	100	100	92	92	95	97	96	96
MCH	27.0-32.0	33.2	32.2	33.9	34.4	33.2	33.5	34.9	34.4	29.7	29.9	32.8	33.3	33.8	32.6
MCHC	30.0-35.0	35.5	34.0	33.4	33.8	34.6	34.2	34.8	34.6	32.4	32.3	34.5	34.4	35.0	33.9
PLT $\times 10^4$	15.0-35.0	21.7	23.2	20.7	21.0	15.4	15.7	18.9	19.6	23.8	23.9	17.8	20.4	19.7	21.1
Serum															
Total protein	6.5-8.5	7.5	8.1	6.7	7.3	6.8	6.9	5.9	6.2	7.3	7.1	7.2	6.9	7.0	6.7
Protein	1.5-2.4	1.6	1.4	1.8	1.7	2.0	2.1	2.0	2.0	1.5	1.6	1.6	1.6	2.0	2.0
fraction	60.9-70.9	61.7	58.5	64.2	62.7	67.1	67.4	67.2	66.8	59.9	60.8	61.8	61.6	66.7	67.2
$\alpha 1$ -Glob	1.8-2.9	1.9	2.0	2.5	2.5	2.5	2.5	2.3	2.4	2.4	2.6	2.3	2.5	1.9	2.2
$\alpha 2$ -Glob	4.9-8.3	7.0	9.9	7.3	8.0	6.2	5.8	6.5	6.9	8.9	8.6	6.8	7.6	8.6	9.0
β -Glob	7.7-12.1	20.5	21.2	9.6	10.9	10.1	11.6	10.0	11.5	11.3	12.0	10.0	10.1	10.0	10.3
γ -Glob	10.5-19.9	8.9	8.4	16.4	15.9	14.1	12.7	14.0	12.4	17.5	16.0	19.1	18.2	12.8	11.3
GOT	8-28	13	25	14	17	25	47	23	21	16	17	18	16	17	25
GPT	3-35	11	10	7	13	23	40	13	14	8	10	10	12	19	26
ALP	73-248	154	151	100	111	152	169	177	183	282	276	269	266	128	129
BUN	5-19	13	18	12	20	14	19	17	17	19	23	12	15	16	17
CRTN	0.5-1.3	0.9	1.0	0.9	1.0	0.5	0.7	0.7	0.7	0.9	1.0	0.5	0.6	0.7	0.8
K	3.4-4.8	3.9	5.7	3.6	3.6	3.8	3.7	3.9	4.1	4.2	4.0	3.7	3.8	3.9	4.0
Ca	8.3-10.3	8.6	9.1	8.8	9.5	8.2	8.6	8.1	8.4	8.4	8.7	8.2	8.3	9.0	9.0
I.P	2.5-4.7	2.8	3.1	3.4	3.3	2.4	3.3	3.0	2.9	2.8	2.9	2.4	3.0	3.2	2.9
Urine															
specific gravity		1.019	1.103	1.010	1.013	1.013	1.018	1.020	1.016	1.017	1.010	1.020	1.015	1.020	1.018
pH		6	6	6	6	7	6	6	6	6	5	7	6	6	6
protein		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
glucose		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urobilinogen		$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
Bilirubin		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ketone body		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nitrate		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Creatinine clearance		107.0	84.0	103.0	87.6	168.0	128.0	139.0	143.0	96.1	103.0	176.0	175.0	111.0	137.0

時間にピークに達し、以後、速やかに消失し、投与後 24 時間では全例が痕跡程度のレベルであった。おのおの血中濃度から算出した pharmacokinetics parameter を Tab. 3 に示す。次に、坐剤投与後の採尿時間ごとについての、ketoprofen 未

Fig. 2 Plasma concentration after administration of ketoprofen.

Tab. 3 Pharmacokinetic Data of Ketoprofen after Single Rectal Administration of Ketoprofen 75mg

Volunteer No.	K_a	K_e	C_{max} observed	C_{max} predicted	T_{max} observed	T_{max} predicted	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ integration	AUC predicted	V_d	$t_{2/1}$	Clearance
	hr ⁻¹	hr ⁻¹	μg/ml	μg/ml	hr	hr	μg·hr/ml	μg·hr/ml	l/kg	hr	ml/min/kg
A	7.90	0.444	3.25	3.33	0.50	0.286	9.12	8.90	0.190	1.56	0.843
B	0.947	0.387	4.57	2.48	1.0	1.60	14.6	11.8	0.163	1.79	0.631
C	0.777	0.676	3.35	2.43	2.0	1.38	10.5	9.14	0.121	1.03	0.821
D	19.3	0.401	4.55	4.72	0.5	0.204	13.6	12.5	0.146	1.69	0.598
E	6.62	0.614	6.82	8.23	1.0	0.396	17.3	17.1	0.0714	1.13	0.434
F	19.9	0.473	6.58	6.77	0.5	0.192	16.5	15.7	0.101	1.46	0.479
G	1.27	0.330	3.03	2.68	1.0	1.43	13.1	13.0	0.174	2.10	0.576
mean	8.10	0.476	4.59	4.38	0.93	0.80	13.5	12.6	0.138	1.54	0.627
SD	7.74	0.116	1.45	2.14	0.50	0.59	2.75	2.83	0.039	0.35	0.144

Fig. 3 Cumulative excreted amounts of total (unchanged plus conjugated) and unchanged ketoprofen in urine after administration of ketoprofen. ○: total (unchanged plus conjugated), ●: unchanged.

変化体の尿中排泄量の累積量と総 ketoprofen (未変化体+抱合体) 尿中排泄量の累積量を Fig. 3 に示す。その結果、ketoprofen の排泄は速やかで投与後 6 時間以内にその大部分が排泄され、尿中回収率は $35.82 \pm 6.25\%$ であることが判明した。また、グルクロン酸抱合体の排泄量は総排泄量の 97% を示した。

竹内ら¹⁾の健康成人男子の pharmacokinetics parameter を、今回試験した高齢者の parameter の対象にした (Tab. 4)。

考 察

1. 臨床薬理学的症状

今回の試験で ketoprofen による自他覚症状はまったく認められなかったが、坐剤であるため、投

Tab. 4 Pharmacokinetic Data of Ketoprofen after Single Rectal Administration of Ketoprofen (75 mg). Results are mean $\pm$ SD.

Parameters	units	elder	adult ¹⁾
K_a	hr ⁻¹	8.10 ± 7.74	2.24 ± 0.287
K_e	hr ⁻¹	0.476 ± 0.116	0.551 ± 0.044
C_{max} observed	μg/ml	4.59 ± 1.45	5.23 ± 0.89
predicted	μg/ml	4.38 ± 2.14	4.75 ± 1.01
T_{max} observed	hr	0.93 ± 0.50	1.50 ± 0.13
predicted	hr	0.80 ± 0.59	0.88 ± 0.10
V_d	l/kg	0.138 ± 0.0039	0.152 ± 0.02
$t_{2/1}$	hr	1.54 ± 0.35	1.29 ± 0.09
Clearance	ml/min/kg	0.627 ± 0.144	1.25 ± 0.128
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$	μg·hr/ml	13.5 ± 2.75	14.50 ± 2.28
Total $[Xu]_{0 \rightarrow \infty}$	% of dose	35.82 ± 6.85	69.54 ± 4.81

与時、投与局部の不快感を訴えた者はいた。

被験者の中には高血圧症の現病歴をもつ人も含まれていたため、血圧が高値を示す場合もあったが、降圧剤を投与した後には血圧も安定した。高年齢者を被験者として、臨床薬理試験を実行するには、併用薬を完全に休薬するのは、危険であるので、その薬物による妨害を受けない測定法が必要となるが、今回は R. A. Upton らの HPLC 法⁴⁾で ketoprofen を夾雑物から分離できた。

臨床検査値において、投与後 BUN が正常範囲を越えた例が2例あり、GOT、GPT 値の上昇する例が1例認められた。いずれも軽度の上昇であり、他の検査項目では変化が認められず、試験中の環境の変化による一過性の変動と思われる。とくに、高年齢者では、日常とかけ離れた環境におかれた場合、さまざまな影響を受けやすいと考えられる。

2. 体内動態について

Ketoprofen の血中濃度のピークは平均で投与後1時間であり、そのうち全例中3例が30分であったことから、高齢者においても速やかに吸収される薬剤であり健康成人男子の吸収パターンと変わらない。しかし、吸収速度定数は被験者間のばらつきが大きい。これは、坐剤の挿入位置により、吸収速度に相違が生じたものと考えられる。しかし、最高血中濃度、排泄速度定数、AUC、そして消失半減期はほぼ一定した値を示し、いったん体内に吸収された ketoprofen は通常のパターンを示すことがうかがえる。坐剤は肝での first pass effect を考える必要がないので、高齢者も成人と同じように薬効を示すと考えられる。

Tab. 4 は竹内ら¹⁾の健康成人での pharmacokinetics parameter 値と今回のわれわれの高年齢者での値を比較したものである。 C_{max} 、 T_{max} 、 V_d 、 $T_{1/2}$ 、AUC は両者ではほぼ同等であったのに対し、clearance, total (Xu) には著しい相違がみられた。

薬物の生物学的半減期は薬物の代謝過程の酸化過程と関連があり（すなわち、薬物の酸化過程が活性化されると消失半減期は短くなる）、老人においては代謝過程のグルクロン酸抱合は変化しないが酸化の低下は著しい⁶⁾。そのことが老人の消

失半減期が長くなる理由の一つであると考えられている。しかし、ketoprofen は酸化過程を経ずに、グルクロン酸抱合される薬物である^{7,8)}。このことは薬物の消失過程、すなわち半減期を検討すれば解明できることである。すでに報告されている成人男子での半減期は非常に短く、また酸化を受けずにグルクロン酸抱合を受けていることが示されている。今回検討した高齢者の半減期は成人のとはほぼ同等の値が得られた。つまり、ketoprofen は酸化されることなく抱合されるので酸化能力の低い高齢者でも成人と同じ速度で血中から消失したと考えられる。すなわち、高齢者でも酸化能力の低下を考慮することなく、成人と同じように ketoprofen を代謝する能力をもっていることが考えられる。

一方、尿中への ketoprofen の排泄は、成人男子の回収率 69.5% の文献値と比べると、老人は 35.8% と著しく低い。これは高年齢者の clearance 値 (0.627 ml/min/kg) が成人の clearance 値 (1.25 ml/min/kg) の約半分という結果とよく一致する。このことは ketoprofen が、まだ排泄されずに体内に残っているのか、または、年齢とともに代謝機構が変化し、今回測定したものの以外の代謝物へ移行している可能性も考えられる。動物実験によると動物種により代謝が異なり、糞中への排泄が多い動物も認められている⁹⁾。しかし、石崎ら²⁾の報告ではヒトでの ketoprofen の排泄ルートはグルクロン酸抱合が主で、総 ketoprofen (未変化体+抱合体)の尿中回収率は $89.37 \pm 6.52\%$ と高く、ヒトでの排泄経路は尿中が主であることがわかる。

今回施行した高齢者の creatinine clearance は正常範囲であるので今回の被験者の腎機能の低下は著しくないと考えられる。しかし、高齢者の場合、腎糸球体濾過、腎血流量の減少から、薬物を排泄する能力が劣り、その結果、尿中回収率が低下したと考えられる。水島¹⁰⁾は老年者における鎮痛剤としては、short acting の薬剤を推奨し、かつ腎機能の低下した患者では投与量は臨床容量の2/3程度に抑えるべきだと述べている。今回、ketoprofen の尿中排泄の 97% がグルクロン酸抱

合体なので、代謝過程のみに限定すれば、効率よくグルクロン酸抱合をうけていることがわかる。しかし、尿中回収率の低さの理由は不明である。また、今回の研究は、高齢者といっても年齢層が60歳代から70歳代におよんでいる。そのため、肝機能や腎機能の影響を受けやすい高齢者については60歳代と70歳代の違いは大きく、したがって、今回の研究に限らず、薬物の体内動態を考える上で年齢層のわずかな違いはときに留意すべきであると思われる。

高年齢化が進む時勢、老人に対する薬剤の投与方法については、まださまざまな問題が残されており、臨床においても試行錯誤で投与量や投与方法を決めていることも多いと思われる。

今回の高齢者を対象とした臨床薬理試験は安全性や耐薬性の面から、また pharmacokinetics の面から高年齢層の投与量、投与間隔を決定するために、また高齢者の代謝の違いを明らかにするために必要であると思われる。

まとめ

高齢者での ketoprofen 坐剤の安全性、体内動態を検討した結果、ketoprofen は臨床的には、高齢者にとっても安全性のある薬剤であることがわかった。また、生物学的半減期が成人とほぼ同等であり、成人と同じようにグルクロン酸抱合が消失速度を決定する主因子であることがわかった。しかし、ketoprofen の clearance の低下とそれに伴ったと思われる尿中への回収率の低下が認められることから、腎疾患のある場合や、多回投与では

注意が必要と思われた。

本研究にあたっては、北里大学病院坐剤研究会委員長の八代公夫教授に多大なるご意見を載いたことを、ここに記して深謝いたします。

文 献

- 1) ロース・プーラン社：Ketoprofen 75 mg 含有坐剤の ketoprofen 75 mg 経口剤との生物学的同等性に関する検討。社内資料。
- 2) Ishizaki, T., Sasaki, T., Suganuma, T. et al.: Pharmacokinetics of ketoprofen following single oral, intramuscular and rectal doses and after repeated oral administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **18**: 407-414 (1980).
- 3) 平松保造, 田村洋平, 前川啓子ほか：Ketoprofen 坐剤の抗炎症及び鎮痛作用—経口投与との比較—。基礎と臨床, **16**: 1232-1238 (1982).
- 4) Kitano, O. and Shuji, A.: Highly sensitive determination of ketoprofen in human serum and urine and its application to pharmacokinetic study. *J. Chromatogr.*, **345**: 419-424 (1985).
- 5) 佐々木富男, 石崎高志, 菅沼利之ほか：抗炎症薬ケトプロフェンの生体内動態。リウマチ, **21**: 277-289 (1981).
- 6) 中島光好, 橋本久邦：薬物動態の個体による差。ファルマシアレビュー, **8**: 37-48 (1982).
- 7) Drs, M. K. and Susan, R.: NSAIDs. *Therapaeia*, 19-21 (1983).
- 8) Walter, F. K.: Pharmacokinetic profile of ketoprofen in elderly subjects. Review of abstract and discussion.
- 9) ロース・プーラン社：サル及びイヌにおける2-(3-ベンゾイルフェニル)プロピオン酸の移動の動力学的研究。社内資料。
- 10) 水島 裕：老年者における鎮痛・抗炎症剤の使い方。医学と薬学, **19**: 77-81 (1988).