Pharmacokinetics of Morphine Suppository (ANPEC®) alone or Combined with Diclofenac Sodium Suppository

Kazuaki Hiraga¹, Takashi Nishino¹, Nobuko Yokokawa¹, Takashi Tan²
and Satoshi Arakawa²

¹Department of Anesthesiology, National Cancer Center Hospital and ²Department of Fundamental
Pharmaceutics, Pharmaceutical Research Laboratories, Dainippon
Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan

(Received 23 April 1992)

Abstract

The combination of morphine and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can relieve pain in cancer patients without impact on consciousness. In the present study, the pharmacokinetics of morphine combined with a NSAID was investigated with a morphine suppository (ANPEC®, 10 mg, prepared with fatty base Witapsol H-15) from Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd. and diclofenac sodium suppository (also prepared with fatty base).

Breast cancer patients admitted to National Cancer Center Hospital were enrolled and divided into two groups. One group was administered 10 mg of ANPEC® (AN₁₀ group, 10 patients) alone and another group was administered 10 mg of ANPEC® and 50 mg of conventional diclofenac sodium suppository (AN₁₀+Vol group, 8 patients). Blood samples were obtained in volumes of 2 ml at 0.5, 1, 2, 4, 6 and 8 hrs after administration. Plasma concentrations of unchanged morphine, morphine-6-glucuronide and morphine-3-glucuronide were measured using high performance liquid chromatography (HPLC).

The following results were obtained: (1) Mean plasma concentrations of unchanged morphine in the AN₁₀+Vol group tended to be higher than those in the AN₁₀ group. (2) C_{max} and AUC of unchanged morphine in the AN₁₀+Vol group were 30.4 ng/ml and 87.5 ng·h/ml, respectively, showing higher values compared with those in AN₁₀ group (23.4 ng/ml and 72.0 ng/ml). T_{1/2}(K_{e1}) and T_{max} were comparable in both groups.

The accelerated absorption and increased bioavailability of morphine observed upon combination of the drugs (AN₁₀+Vol group) were judged to be the result of advanced permeability of rectal mucosa

due to application of the NSAID. Suppressed absorption of morphine ($C_{\max}$; 7.3 ng/ml, AUC; 26 ng · h/ml) has been reported with the combination of ANPEC® 10 mg and conventional indomethacin suppository prepared with hydrophilic base. Careful consideration is therefore required in the treatment of cancer pain with morphine and NSAIDs in combination since some interaction is apparent between drug and/or base and morphine.

Key Words : morphine suppository, NSAIDs, pharmacokinetics of morphine

塩酸モルヒネ坐剤（アンペック 10 mg 坐剤®），アンペック 10 mg 坐剤®とジクロフェナク坐剤
同時投与後のモルヒネの体内動態

平賀 一陽¹ 西野 卓¹ 横川 陽子¹ 丹 孝司² 荒川 敏²

¹国立がんセンター病院 麻酔科

²大日本製薬株式会社製品研究所 基礎薬剤研究部

はじめに

進行した癌患者の 70 % に発生する持続性で、しかも高度の癌疼痛に対する除痛法の 1 つとして、モルヒネ経口投与が推奨されている¹⁾。しかし、癌患者は癌そのものや癌治療による副作用のため、多くの機能を失っていくのが一般的で、モルヒネ内服の吸収にも影響を与える可能性がある。とくに、消化器系の癌患者では、内服したモルヒネが吸収されない病態^{4,6)}が起り、経口投与しているモルヒネが除痛効果を示さない可能性がある。このように、癌自体の病態、抗癌剤・放射線治療やモルヒネの副作用である嘔気・嘔吐時、さらに突然の激痛時などでは経口不能なことも多く、そのような場合モルヒネを直腸内に投与すると、経口投与と同様な鎮痛効果を得ることができる²⁾ので、モルヒネ坐剤の開発が望まれていた。

一方、癌のすべての痛みにモルヒネが鎮痛効果を示すわけではなく、とくに骨転移の痛みには非ステロイド系抗炎症鎮痛薬 (Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs 以下、NSAIDs と略す) が著明な除痛効果を示す^{3,13)}ので、モルヒネと NSAIDs が併用されることが多い。さらに、癌疼痛にモルヒネと末梢受容レベルでの鎮痛作用を示す NSAIDs を併用すると、意識が清明な除痛状態が得られる^{3,4)}ので、インドメタシン 50 mg 配合モルヒネ 10 mg 坐剤 (以下、

M+Ind) を製剤し、臨床使用してきた。

しかし、モルヒネと NSAIDs を併用した場合、モルヒネ薬物動態に影響を与える可能性があり、吸収が促進されれば、強力な除痛効果が得られる可能性がある。実際に、当院の薬剤部で院内製剤化したモルヒネ 10 mg 坐薬 (油脂性基剤のウイテプゾール W-35 を使用、以下 M 群) より、インドメタシン 50 mg 配合モルヒネ 10 mg 坐剤 (同様の基剤を使用、M+Ind 群) のほうがモルヒネの $C_{\max}$, AU が高く、臨床的にも除痛効果が強力であることをすでに報告した²⁾。

また、大日本製薬株式会社で開発し、市販された塩酸モルヒネ坐剤 (油脂性基剤のウイテプゾール H-15 を使用、アンペック坐剤®) 10 mg の $C_{\max}$, AUC, 消失半減期 $T_{1/2}$ (K_{el}), $T_{\max}$ は M 坐剤より高く、M+Ind 坐剤とほぼ同じ値を示すこと、すなわちアンペック坐剤®の生物学的利用能が高いことも報告した⁵⁾。

癌疼痛治療には、NSAIDs が併用されることが多いので、アンペック®と市販のインドメタシン坐剤 (親水性基剤の PEG を使用) 併用時のモルヒネの体内動態を検討した結果、モルヒネの吸収は有意に低下し、生物学的な利用能も有意に低下することを報告した⁶⁾。今回、アンペック坐剤®と油脂性基剤のジクロフェナクナトリウム坐剤を同時に併用した時のモルヒネの体内動態を検討したので、報告する。

Table 1 Pharmacokinetic parameters of morphine and M-6-G after single rectal administration of ANPEC® alone and combination with diclofenac sodium suppository

Morphine	N	$T_{1/2}$ (K_{el})	T_{max} (h)	C_{max} (ng/ml)	AUC (ng·h/ml)	AUC (%)
AN ₁₀ group	10	2.66	1.6	23.4	72.0	100
AN ₁₀ + Vol group	8	1.60	1.4	30.1	87.5	121.5

M-6-G	N	$T_{1/2}$	T_{max}	C_{max}	AUC	AUC (%)
AN ₁₀ group	10	3.59	3.6	31.9	149.2	100
AN ₁₀ + Vol group	8	2.08	2.9	35.7	154.3	103.4

AN₁₀ group : ANPEC®(morphine 10 mg suppository using Witepsol H-15)AN₁₀ + Vol group : ANPEC®+Diclofenac Sodium 50 mg Suppository **Fig. 1** Mean plasma concentration-time profiles of morphine, M-6-G and M-3-G after single rectal administration of ANPEC® alone and combination with diclofenac sodium suppository.

○ : ANPEC®+Diclofenac Sodium Suppository (n=8)

● : ANPEC® (n=10)

Each point represents the mean $\pm$ S. E.

試験製剤

アンペック坐剤®は大日本製薬で開発、製造されたもの（油脂性基剤のウイテプゾール H-15 を使用して製剤化されたモルヒネ坐剤）を用い、1 剤中に塩酸モルヒネとして 10 mg が含有されている。なお、セル回転試験法によるアンペック坐剤®のモルヒネの 50% 放出時間は、pH 7.3 リン酸緩衝液の試験液を用い、 $37 \pm 0.1^\circ\text{C}$ の条件下で行ったとき、約 30 分であった。

対象・試験方法

国立がんセンター入院中の乳癌患者（60 歳以下、65 kg 以下）で、血中濃度採血を本人に充分説明し、同意が得られた 18 例である。症例の内訳は、麻酔導入後にアンペック坐剤®（10 mg）だけ（以下、AN₁₀ 群と略す）を注腸した 10 例、またはアンペック坐剤®（10 mg）と同時に市販のジクロフェナクナトリウム 50 mg 坐剤（以下、AN₁₀ + Vol 群と略す）を注腸した 8 例である。坐剤注腸投与 0.5, 1, 2, 4, 6,

8時間後に各々2 mlを採血した。採血した血液は遠心分離により血漿を得、濃度測定まで -20°C にて保存した。なお、本試験は国立がんセンターの倫理委員会の承認を得て行った。

測定法・速度論的解析法

血漿中の未変化体モルヒネ、代謝産物で薬理活性が強いといわれる Morphine-6-glucuronide (M-6-G)、および主代謝物である Morphine-3-glucuronide (M-3-G) を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で測定した。本 HPLC は Svensson の方法¹⁰⁾ を一部改良した Tan ら¹¹⁾ の方法によった。

定常状態下での血漿中濃度の速度論的解析はモルヒネと代謝物 M-6-G、M-3-G のそれぞれの吸収相(代謝物については上昇相)と消失相からなる非線形最小二乗法¹⁴⁾ (MULTI 2 プログラム) にて求めた。最高血漿中濃度 ($C_{\max}$) および最高血漿中濃度到達時間 ($T_{\max}$)、吸収開始までの時間 (τ) は実測値を、血漿中濃度・時間曲線下面積 AUC は台形法で求めた。

結 果

1) AN_{10} 群、 $\text{AN}_{10} + \text{Vol}$ 群の未変化体モルヒネ、M-6-G、M-3-G の平均血漿中濃度の時間推移を Fig. 1 に示した。 $\text{AN}_{10} + \text{Vol}$ 群の未変化体モルヒネの平均血漿中濃度は2時間値まで AN_{10} 群に比して高い傾向を示したが、両群間に有意差は認められなかった。M-6-G、M-3-G の平均血漿中濃度はどの測定時間でも両群間に有意差がなかった。

2) AN_{10} 群、 $\text{AN}_{10} + \text{Vol}$ 群の代表的パラメーターの平均値を Table 1 に示した。 $C_{\max}$ と AUC を両群で比較すると、有意差は認められなかったが、 $\text{AN}_{10} + \text{Vol}$ 群の M、M-6-G とともに、 AN_{10} 群に比して、高い値を示した。 $T_{1/2} (K_{e1})$ 、 $T_{\max}$ とともに両群間ではほぼ近似した値であった。

考 察

癌疼痛にモルヒネは強力な鎮痛効果を示すが、癌のすべての痛みにもモルヒネだけで十分な鎮痛効果を

得ることは困難である。骨転移の痛みなどには NSAIDs が著明な除痛効果を示す^{3,13)} ので、モルヒネと NSAIDs を併用することが多い。モルヒネと NSAIDs を併用した場合、モルヒネ薬物動態に影響を与える可能性^{1,2,7)} があり、吸収が促進されれば、強力な鎮痛効果が期待できたり、モルヒネの過量による副作用発現の危険性もある。モルヒネ経口投与時に NSAIDs を併用したときの薬物動態の報告⁹⁾ はあるが、モルヒネ坐剤と NSAIDs を併用したときの血漿中モルヒネの研究^{1,2)} が少ないので、市販された塩酸モルヒネ坐剤のアンペック® 坐剤とジクロフェナクナトリウム坐剤を同時に併用したときの薬物動態を研究した。

その結果、両群間に有意差はなかったが、 AN_{10} 群に比して $\text{AN}_{10} + \text{Vol}$ 群の血漿中モルヒネ濃度は高い傾向を示した。ラットの摘出直腸を各種の NSAIDs で灌流した実験で、NSAIDs は直腸の透過性を高めるとの報告⁹⁾ があり、私たちの結果はジクロフェナクナトリウムの直腸粘膜の透過性亢進作用のため、モルヒネの吸収が促進されたことが考えられた。一方、モルヒネ内服患者にジクロフェナクナトリウム 75 mg を併用してもモルヒネの薬物動態に影響を与えないとの Conno らの報告¹¹⁾ は、ジクロフェナクナトリウム 75 mg を2回/日静注で併用したときの結果であり、直腸粘膜に直接ジクロフェナクナトリウムを作用させたものでないので、私たちの結果と異なった原因であると推察される。

単味のモルヒネ 10 mg 坐薬より、インドメタシン 50 mg 配合モルヒネ 10 mg 坐剤のほうが、モルヒネの $C_{\max}$ (それぞれ、6.2, 22.4 ng/ml)、AUC (それぞれ、69.3, 48.8 ng・h/ml) が有意に高かった²⁾ が、今回のジクロフェナクナトリウム坐剤の併用の結果は有意差がなかった。その原因は、NSAIDs の直腸透過性はインドメタシンがジクロフェナクナトリウムに比べ約2倍強力であることを報告している⁹⁾ ように、NSAIDs の種類に起因すると考えられる。実際に、NSAIDs の代表的な副作用である胃腸障害(胃部不快感・食欲不振など)は“ H_2 -ブロッカーを投与しても、なお胃腸障害が出現する時は直腸内投与、

最終的には静脈内投与が薦められている^{7,12)}ように、直接接触する胃粘膜 NSAIDs 濃度が血中の NSAIDs 濃度より異常に高いことに起因している。

アンペック®坐剤とインドメタシン坐剤を併用すると、血漿中モルヒネは有意に低い値⁷⁾を示した。その理由としては、油性基剤のモルヒネ坐剤と親水性基剤のインドメタシン坐剤の併用のために、直腸内の水分がインドメタシン坐剤の溶解に使用された結果、モルヒネの溶解が不十分になることが考えられた。モルヒネが吸収されるためには、水に溶解する必要がある。実際に PEG 基剤のインドメタシン坐剤併用時のモルヒネ放出性の遅延が観察された。この遅延は PEG あるいは基剤中の添加物として含まれている界面活性剤などの基剤によるものと推察された。

油脂性基剤を使用しているジクロフェナクナトリウム坐剤をアンペック®と併用し、血漿濃度を調べた結果、AN₁₀群に比して AN₁₀+Vol 群の血漿中モルヒネ濃度は高い傾向を示した。その理由としては、油性基剤のモルヒネ坐剤と油性基剤のジクロフェナクナトリウム坐剤の併用は、直腸内の水分がジクロフェナクナトリウム坐剤の溶解に使用されないの、モルヒネの溶解が充分になり、ジクロフェナクナトリウムの直腸粘膜の透過性亢進作用のため、モルヒネの吸収が促進されたことが考えられた。実際に油性基剤のジクロフェナクナトリウム坐剤併用時のモルヒネ放出性の促進が観察された。

乳癌手術の前にアンペック®坐剤を単回投与したときのその後の薬物動態の変化⁹⁾は、臨床で癌患者にアンペック®坐剤を繰り返し投与したときの値⁸⁾と類似していた。一般的には単回投与時の血漿中モルヒネ濃度は繰り返し投与時のそれより低い値を示す。手術前に下剤、浣腸を行い、腸管が洗浄されていた状態であったこと、麻酔により代謝が低下していたことなどが組合わさり、単回投与と繰り返し投与時のモルヒネの薬物動態が類似したと推測される。したがって、癌疼痛を有する患者にアンペック®坐剤を繰り返し投与したときにも、今回の結果と同じ現象が起こることが予測される。

おわりに

油性基剤 (ウイテプゾール H-15) 使用のアンペック®坐剤と市販のジクロフェナクナトリウム坐剤 (油性基剤) を同時に併用すると、モルヒネの吸収が促進し、生物学的な利用能も増加する傾向が明らかになった。このように、薬物や基剤とモルヒネの間にはなんらかの相互作用が示唆され、臨床で取り扱いに注意が必要である。

文 献

- 1) Conno, F. D., Ripamonti, C., Ventafridda, V. and Panerai, A. E., Diclofenac doses not modify morphine bioavailability in cancer patients, *Pain.*, **48**(1992) 401-402.
- 2) 平賀一陽, 横川陽子, 大黒正夫: 図説臨床「癌」シリーズ No. 26 終末期癌患者ケアの実際. 山村雄一・杉村 隆監修, 第3章5, 麻薬の直腸内投与による癌性疼痛の治療, メジカルビュー社, 東京, 1988, pp. 62-70.
- 3) 平賀一陽, 横川陽子, 西野 卓, 杉森邦夫, 宇津木誠, 高地 明, 下田 司: 各種進行癌患者の疼痛に対する静注用アスピリン (Venopirin®) 接点点滴投与の臨床, *Medical Postgraduates*, **27**(1989) 39-49.
- 4) 平賀一陽, 保江千春: 癌性疼痛治療の現状と問題点. 太田和雄監修, 漆崎一朗編集, 癌看護に求めるもの—医師と看護婦との対話—, 癌と化学療法社, 東京, 1990, pp. 87-104.
- 5) 平賀一陽, 西野 卓, 横川陽子: AN-631 (塩酸モルヒネ坐剤) 投与後のモルヒネの体内動態, 第10回日本臨床麻酔学会総会発表, 1990年11月, 横浜.
- 6) 平賀一陽, 西野 卓, 横川陽子, 保江千春, 荒木英爾, 和田佳子, 尾懸隆嘉, 小西雅治: 癌性疼痛に対するモルヒネ濃度と除痛効果, *医療*, **44**(1990) 1265-1272.
- 7) 平賀一陽, 西野 卓, 横川陽子, 石川輝彦, 田中敦子, 丹 孝司, 荒川 敏: AN-631 (塩酸モルヒネ坐剤, アンペック®), AN-631 とインドメタシン 50mg 坐剤投与後のモルヒネの体内動態, *臨床薬理*, **23**(1992) 84-85.
- 8) 水口公信, 武田文和, 平賀一陽: 塩酸モルヒネ坐剤 (AN-631) 投与後の癌患者におけるモルヒネ体内動態, *臨床医薬*, **6**(1990) 2639-2655.
- 9) Nakanishi, K., Ogata, A., Masada, M. and Adai, T., Effect of nonsteroidal Anti-

- inflammatory drugs on the permeability of the rectal mucosa, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**(1984) 1956-1966.
- 10) Svensson, J-O., Determination of morphine, morphine-6-glucuronide and nor-morphine in plasma and urine with high-performance liquid chromatography and electrochemical detection, *J. Chromatogr.*, **375**(1989) 174-178.
 - 11) Tan, T., Kuramoto, M., Takahashi, T., Characteristics of the gastrointestinal absorption of morphine in rats, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**(1989) 168-173.
 - 12) Ventafridda, V., Fochi, C., Deconno, D. and Sganzerla, E., Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of pain in cancer, *Br. J. Clin. Pharmac.*, **10**(1981) 343s-346s.
 - 13) World Health Organization Cancer Pain Relief. WHO, Geneva, 1986. (武田文和訳, 世界保健機関編: がんの痛みからの解放, 金原出版, 東京, 1987.)
 - 14) 山岡 清, 谷川原祐介, MULTI 2(BAYES): 薬物血中濃度モニタリングのための Population Pharmacokinetics 入門 (堀 了平監修), 薬業時報社, 東京, pp. 103-131, 1988.

Address for correspondence: Kazuaki Hiraga, M. D., Department of Anesthesiology, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104, Japan.
Telephone: 03-3542-2511