

[Jpn. J. Hosp. Pharm.]  
16(5) 269-276 (1990)

## シスプラチン坐剤の調製とその薬剤学的性質<sup>†1</sup>

平田 勲<sup>†2</sup>, 岡田耕二<sup>†2</sup>, 水野政直<sup>†2</sup>, 小島 治<sup>†3</sup>, 高橋俊雄<sup>†3</sup>

京都府立医科大学附属病院薬剤部<sup>†2</sup>

京都府立医科大学附属病院第一外科<sup>†3</sup>

## Preparation of Cisplatin Suppositories and Its Pharmaceutical Properties<sup>†1</sup>

ISAO HIRATA<sup>†2</sup>, KOJI OKADA<sup>†2</sup>, MASANAO MIZUNO<sup>†2</sup>,

OSAMU KOJIMA<sup>†3</sup>, TOSHIO TAKAHASHI<sup>†3</sup>

Department of Pharmacy, Kyoto Prefectural University of

Medicine, Attached Hospital<sup>†2</sup>, First Department of Surgery<sup>†3</sup>

(Received April 23, 1990)

Cisplatin suppositories were prepared with polyethylene glycol bases (PEG 1500, PEG 4000). The suppository released swiftly almost 100% of cisplatin within 90 minutes. On single intravenous administration to rabbits, blood levels of platinum decreased in a bi-exponential manner; the half lives of the  $\alpha$ - and  $\beta$ -phase were 0.31 hours and 43.86 hours, respectively. On rectal administration of cisplatin suppository, the plasma concentration curve of platinum showed two-compartment model including the first-order absorption process. The absolute bioavailability of cisplatin suppository ( $AUC_{suppo.}^{0-48} / AUC_{i.v.}^{0-48} \times 100\%$ ) was 24.5%.

**Keywords**—cisplatin suppository; witepsol bases; polyethylene glycol bases; release tests; rectal administration; plasma concentration; bioavailability; organ distribution

### はじめに

近年, 多くの抗癌剤が開発され, 癌細胞に対してすぐれた効果をもつ薬剤もあるが, 同時に, 正常細胞にも強い障害を及ぼすため臨床的に投与が制限されたり, ときには副作用のため患者の予後に重大な影響を与えることがある。そこで, 既存の抗癌剤を癌の主病巣や転移巣にできるだけ選択的に投与し, 正常細胞への薬剤の分布をおさえるよう工夫することにより副作用を小さくして癌化

学療法の効果増強を図ろうとする試みがなされるようになった<sup>1-3)</sup>。

シスプラチンはすぐれた抗腫瘍作用をもち, 現在市販製剤として注射剤が臨床に適用されている。一方では他の抗癌剤同様, 正常細胞障害性もあり, 特に腎臓や消化器系に対する副作用が問題となっている<sup>4)</sup>。そこで直腸癌に適用する目的でシスプラチン坐剤の調製を試みた。また家兎を用いて, シスプラチン注射液静注後と坐剤直腸内投与後の血中動態及び臓器内分布の比較検討を行った。

### 実験の部

#### 1. 試料

シスプラチン末 (ブリストル・マイヤーズ提供)

<sup>†1</sup> 第11回日本病院薬剤師会近畿学術大会(大阪市, 1990年1月)で発表。

<sup>†2,3</sup> 京都市上京区河原町広小路465; 465, Hirokoji, Kawaramachi, Kamikyo-ku, Kyoto, 602 Japan

ウイテプゾールH15 (ホスコH-15<sup>®</sup>, 丸石製薬)  
 ウイテプゾールE75 (ホスコE-75<sup>®</sup>, 丸石製薬)  
 ウイテプゾールE85 (ミツバ貿易提供)

大豆レンチン末 (ナカライテスク)

ポリエチレングリコール400, 1500, 4000, 6000

(ナカライテスク), シスプラチン注射液 (ブ  
 リプラチン注<sup>®</sup>, ブリストル・マイヤーズ)

その他の使用した試薬はすべて市販特級品とし  
 た。

## 2. 坐剤の調製

シスプラチン末を微細化し, その 150mg をビ  
 ーカーに秤取し, ポリエチレングリコール 400  
 15.0g に溶液する。これに温浴上で約 60°C にて  
 溶解した基剤 (PEG1500 と PEG4000 の混合物)  
 を徐々に加え, スターラ上で約 60°C に温めなが  
 ら混合攪拌を続け, 全量 36.0g とし均質とする。  
 坐剤 1 個分の重量 1.20g を電子天秤で読みとりな  
 がら注射器でプラスチックコンテナに分注し, 冷  
 却して成形する。成形した坐剤は 10°C 以下に保  
 存する。

本実験に用いたシスプラチン坐剤の処方を示し  
 た。

| Rp. シスプラチン末          | シスプラチン坐<br>剤 1 個の処方 | 1 回の調製<br>量(30個分) |
|----------------------|---------------------|-------------------|
| ポリエチレングリ<br>コール 400  | 5mg                 | 150mg             |
| ポリエチレングリ<br>コール 1500 | 500mg               | 15.00g            |
| ポリエチレングリ<br>コール 4000 | 95mg                | 2.85g             |
|                      | 600mg               | 18.00g            |
|                      | 1,200mg             | 36.00g            |

## 3. 溶解時間の測定<sup>5)</sup>

坐剤の溶解時間は坐剤 1 個を以下の 3 条件下の  
 生理食塩液 (37.0±0.1°C) 中に静置する試験管  
 法により測定した。

A 法) 内径 1.55cm, 長さ 10cm の試験管に生  
 理食塩液 5ml

B 法) 内径 3cm, 長さ 10cm の試験管に生理  
 食塩液 20ml

C 法) 内径 4.5cm, 長さ 6cm の試験管に生理  
 食塩液 20ml

溶解時間の判定は坐剤が溶解または溶解して原  
 形をとどめなくなるまでの時間とした。それぞれ  
 3 回測定し, 平均値を算出した。

## 4. 坐剤の重量偏差及び含量均一性試験<sup>6~8)</sup>

調製した坐剤 1 ロット 30 個のうち, 無作為に 10  
 個を抽出しプラスチックコンテナを除去し, それ  
 ぞれの重量を測定した。また, 坐剤 1 個中のシス  
 プラチン含量を HPLC 法で測定した。

## 5. 放出試験<sup>5,8,9)</sup>

坐剤の放出試験は村西らの方法に従い, 坐剤放  
 出試験器 (富山産業 TMS-103) で行った。放出  
 相は 37.0±0.1°C に保った生理食塩液 300ml を  
 用い, 100rpm で攪拌した。セル底部にはミリポ  
 アフィルター (SSWP 04700, pore size 3μm)  
 を装着し, 膜を介して放出相へ移行するシスプラ  
 チン量を測定した。セル内に生理食塩液 3.0ml を  
 入れ, セル相と放出相との液面が同一となるよう  
 に固定した。試験坐剤をセル内に投入後, ただち  
 に 25rpm で攪拌し, 一定時間ごとに放出相から  
 5.0ml の試料を採取した。この際 5.0ml の生理  
 食塩液を放出相に加えて液量補正を行った。

## 6. 動物実験<sup>4,7,10)</sup>

実験動物は 24 時間絶食させた雄性家兎 (6 週齢,  
 体重約 2.0kg) を用いた。血液は耳介静脈より 1  
 回 2.0ml 採取した。

### 1) 静脈内単回投与

シスプラチン注射液 (ブリプラチン注<sup>®</sup>) 5mg  
 を耳介静脈より注入した。採血は投与後, 10分,  
 30分, 1 時間, 2 時間, 6 時間, 24 時間, 48 時間,  
 72 時間で行った。

### 2) 坐剤直腸内投与<sup>11~13)</sup>

シスプラチン坐剤 1 個 (シスプラチン 5mg 含  
 有) を直腸内に投与し, 薬物の漏出を防ぐため粘  
 着テープを肛門に貼付し, クリップで肛門をはさ  
 んだ。採血は投与後, 10分, 20分, 30分, 1 時  
 間, 2 時間, 6 時間, 24 時間, 48 時間, 72 時間  
 で行った。

### 3) 組織・臓器内分布<sup>4)</sup>

坐剤挿入 1 時間後における肝, 腎, 小腸, 直腸,  
 肛門内のプラチナ量 μg/g(wet) を測定した。

7. 定量法<sup>4)</sup>

## 1) 坐剤中シスプラチンの定量

シスプラチン坐剤1個を生理食塩液を加えて溶解し、正確に50mlとする。別にシスプラチン標準品5mgを50mlの生理食塩液に溶解し、これらを下記のHPLC条件で試験する。

測定機器：日本分光 HPLC オートサンプラーシステム、検出器（日本分光 875-UV）

カラム：Shodex OHpak B-804

移動相：生理食塩液、流量：1ml/min

注入量：30 $\mu$ l、検出波長：210nm

## 2) 放出試験の試料液中シスプラチンの定量

放出試験で得た溶液をそのまま使用する。標準液は1)の標準液2mlをとり、生理食塩液を加えて20mlとする。HPLC条件は1)と同じ。

## 3) 血漿中プラチナ濃度の測定

採取した血液をヘパリン処理後、3000rpmで10分間遠心分離し、得られた血漿200 $\mu$ lを0.2% Triton X-100溶液で2倍に希釈し、この5 $\mu$ lを加熱して原子化し、原子吸光スペクトルフォトメーターで265.95nmの吸収を測定した。あらかじめ125~10000ng/mlの標準液を用いて作成した標準曲線よりプラチナ濃度を求めた。本法における最小測定可能濃度は30~100ng/mlである。

測定機器：原子吸光計（Varian Techtron AA-40）、フレイムレス・アトマイザー（Varian Techtron GTA-96）

## 4) 組織・臓器内プラチナ量の測定

摘出した組織・臓器はいずれもそれらの0.2gを精秤し、ケルダールフラスコに入れ、ガラスビーズ1~2個、70%過塩素酸1.5~2.0ml、硝酸15~20mlを加え加熱した。フラスコ内の液が1.5~2.0ml程度になったとき、加熱を止め放冷後再び硝酸を15~20ml加え加熱する。フラスコ内の液がそれ以上減少しなくなった時点で放冷する。フラスコ内の溶液を1%塩酸液で共洗いしながら、ピペットでメスフラスコに移しメスアップする。よく混和したのち、原子吸光法でプラチナ量を測定する。測定機器は3)と同じ。

## 結果及び考察

1. 坐剤の調製<sup>14)</sup>

ウイテプゾールを基剤とし、大豆レシチンを分散補助剤として加え、熔融法でシスプラチン坐剤（1個中シスプラチン5mg含有）を試作した。調製した坐剤1ロット30個のうち10個を無作為に抽出し、HPLC法で坐剤中のシスプラチン含量を測定した。その結果、シスプラチン含量のバラツキが大きく+20%以上のものが2個（6.02mgと6.06mg）あった。この主な原因はシスプラチン末の比重が非常に大きいことと、粒子径のバラツキが考えられる。そこでシスプラチン末をジメチルホルムアミド（DMF）またはジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解しポリエチレングリコールを基剤として坐剤を調製した。これら坐剤中のシスプラチン含量を同様に測定した。その結果、DMFを溶媒に用いて調製したシスプラチン坐剤及びDMSOを溶媒に用いて調製したシスプラチン坐剤双方とも、坐剤中のシスプラチン含量が極度に低下していた。DMSOについては、シスプラチンの構造中のCl基やNH<sub>3</sub>基にMe<sub>2</sub>SOが置換して、シスプラチンを分解することが報告されている<sup>17)</sup>。次にポリエチレングリコール400にシスプラチンが約10mg/ml溶けることに着目し、溶媒にポリエチレングリコール400を用いて坐剤を調製した。

2. 熔融時間の測定<sup>5)</sup>

結果をTable 1に示す。試験管の直径、その中に入れる生理食塩液の量によって熔融時間に大きな差異が認められた。ヒトの直腸は内径1.5~3.5cm、長さ10~15cm、直腸内液約3mlでA)法に最も近い。しかし、直腸内圧や収縮弛緩運動が存在するので、この結果をそのままヒトにあてはめて考えることはできない。

3. 坐剤の重量偏差及び含量均一性試験<sup>6~8)</sup>

結果をTable 2に示す。坐剤中のシスプラチン含量は全体に5mgをオーバーしていた。また坐剤重量とシスプラチン含量との間に比例関係が成立しなかった。この原因は若干の秤量誤差とHPLC法による測定限界並びに調製法に起因す

Table 1. Dissolution Time of Cisplatin Suppositories

(A, B, C, n=3)

|   | diameter<br>(cm) | length<br>(cm) | physiological saline<br>(ml) | dissolution time<br>mean $\pm$ S.D.<br>(min) | C.V.  |
|---|------------------|----------------|------------------------------|----------------------------------------------|-------|
| A | 1.55             | 10             | 5                            | 329.1 $\pm$ 3.4                              | 0.010 |
| B | 3                | 10             | 20                           | 110.2 $\pm$ 1.8                              | 0.016 |
| C | 4.5              | 6              | 20                           | 38.1 $\pm$ 0.2                               | 0.005 |

Table 2. Weights and CDDP Contents of Suppositories

| Suppositories   | Weight (g)        | Content (mg)    |
|-----------------|-------------------|-----------------|
| NO. 1           | 1.212             | 5.57            |
| 2               | 1.202             | 5.66            |
| 3               | 1.200             | 5.12            |
| 4               | 1.213             | 5.60            |
| 5               | 1.209             | 5.66            |
| 6               | 1.251             | 5.73            |
| 7               | 1.219             | 5.57            |
| 8               | 1.179             | 5.33            |
| 9               | 1.211             | 5.37            |
| 10              | 1.201             | 5.63            |
| mean $\pm$ S.D. | 1.210 $\pm$ 0.018 | 5.52 $\pm$ 0.19 |
| C.V.            | 0.015             | 0.03            |

と思われる。調製法ではシスプラチン末の溶解性を増すため、溶媒のポリエチレングリコール400を増量することを考えてみたい。

#### 4. 坐剤からのシスプラチンの放出<sup>5,8)</sup>

*in vitro* 放出試験の結果を Fig. 1 に示す。基剤からのシスプラチンの放出は速やかに行われ、90分後にはほぼ100%放出された。村西らは、アンピシリン坐剤からの主薬の放出量と時間の平方根の間には lag time を伴って直線関係が成立することを報告している<sup>9)</sup>。Fig. 2 は放出率を時間の平方根に対してプロットし直したものである。ここで、60分までの4点から回帰直線を求め、Fig. 2

に示したように直線  $Y=12.64X-5.14$  を得た。シスプラチン坐剤の場合にも良好な直線関係が成立した。

#### 5. 動物実験<sup>7,12)</sup>

本坐剤は直腸癌への使用を目的とし、直腸粘膜周辺に滞留しその組織や細胞内へ浸透し抗癌効果を発揮する局所作用を期待するものであるが、直腸から吸収されて体循環に入った後、直腸に循環されて効果を発揮する全身作用も一部考えられる。しかし、直腸からの吸収率が高くなるにつれて副作用の発現頻度も増してくると思われる。そこで家兎についてシスプラチン単回静注と坐剤直腸内投与後の血中動態及び臓器内分布の比較検討

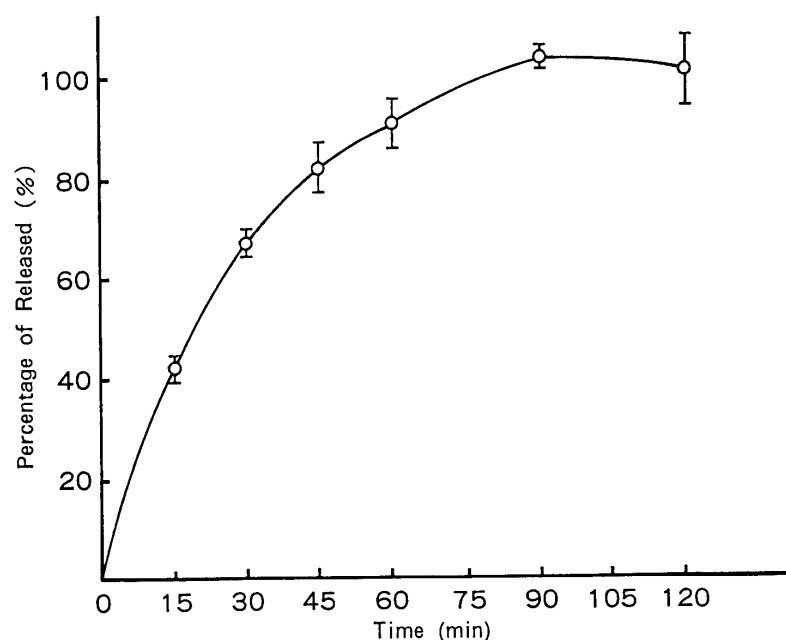


Fig. 1. Release Profiles of Cisplatin from Suppositories in 300ml of Physiological Saline

Rotation speed, 25rpm (inside), 100rpm (outside); temperature, 37.0°C; membrane, Millipore SSWP.

Each point represents the mean  $\pm$  S.D. of 3 experiments.

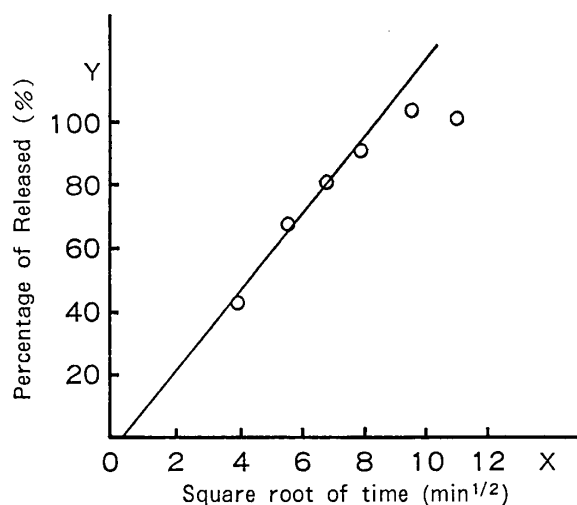


Fig. 2. Release Profiles of Cisplatin from Suppositories

Each point represents the mean of 3 experiments.

The line is regression line  
( $Y = 12.64X - 5.14$ )

を行った。

静注後の血漿中濃度曲線は Fig. 3 に示すように典型的な二相性を示し、 $\alpha$  相の半減期は約18分で急激に消失し、 $\beta$  相の半減期は約44時間で緩慢

な消失を示した。坐剤投与後の血漿中濃度曲線は Fig. 4 に示すように、一次吸収過程のある2-コンパートメントモデルにあてはまり、比較的速やかに吸収され  $T_{max}$  は41.4分であった。Table 3 に示すように48時間後の AUC 比較によるバイオアベイラビリティ (吸収率,  $F$ ) は24.52%であった<sup>15,16)</sup>。

また Table 4 に臓器内分布の比較を示したが、坐剤投与の場合、直腸に有意に高く分布しており、肝、腎、小腸への分布は軽減されていた。以上の結果よりシスプラチン坐剤は腎や消化器系に対する副作用が軽減され、直腸癌への新しい投与経路になると考えられる。

最近、シスプラチンは生体液中で安定ではなく存在状態が変化することが明らかにされ、それらを区別して定量する方法も報告<sup>18)19)</sup>されているが、血漿中濃度及び組織・臓器内シスプラチン量の測定は原子吸光法を用い、プラチナ量を測定しシスプラチン量に換算した。

Table 3. Bioavailability of Cisplatin Suppositories

|        | C <sub>max</sub><br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | T <sub>max</sub><br>(min) | AUC <sup>0→48</sup><br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ) | Bioavailability (F)<br>(%) |
|--------|------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------|
| I.V.   |                                          |                           | 32.22                                                    | 100.00                     |
| Suppo. | 0.748                                    | 41.4                      | 7.90                                                     | 24.52                      |

Table 4. Organ Distribution of Platinum at 60 Minutes following Single Intravenous and Rectal Administration of 10mg Cisplatin to the Rabbit

| Organ           | Platinum(calculated as CisPlatin, $\mu\text{g/g wet}$ ) |        |
|-----------------|---------------------------------------------------------|--------|
|                 | I.V.                                                    | Suppo. |
| liver           | 8.49                                                    | 0.32   |
| kidney          | 18.76                                                   | 0.63   |
| small intestine | 7.47                                                    | 2.00   |
| rectum          | 2.75                                                    | 7.03   |
| anus            | 4.28                                                    | 13.52  |

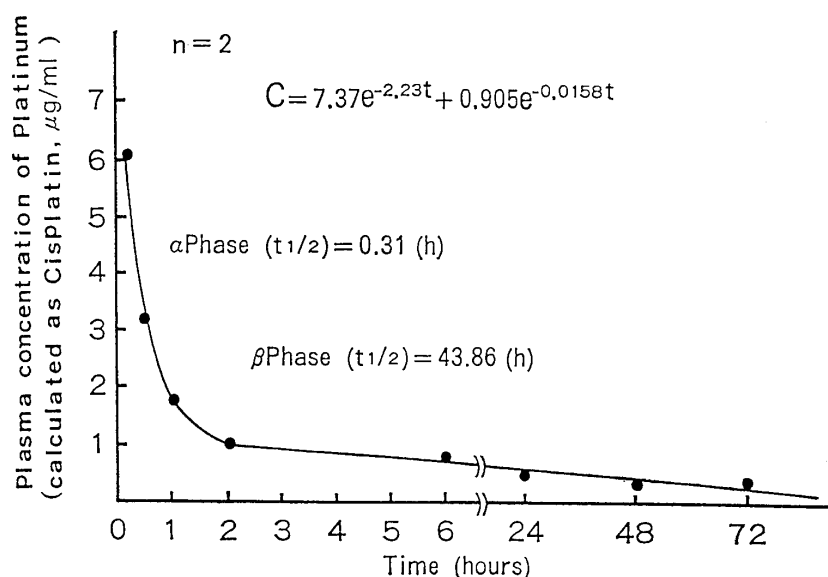


Fig. 3. Plasma Concentration Curve of Platinum after Following Single Intravenous Administration of 5mg Cisplatin  
Each point represents the mean of 2 rabbits.

## 結 語

シスプラチンは比重が非常に大きく、また坐剤

化するのに適切な溶媒が見つからないということであった。今回、溶媒にポリエチレングリコール400を用い、基剤にはポリエチレングリコール1500

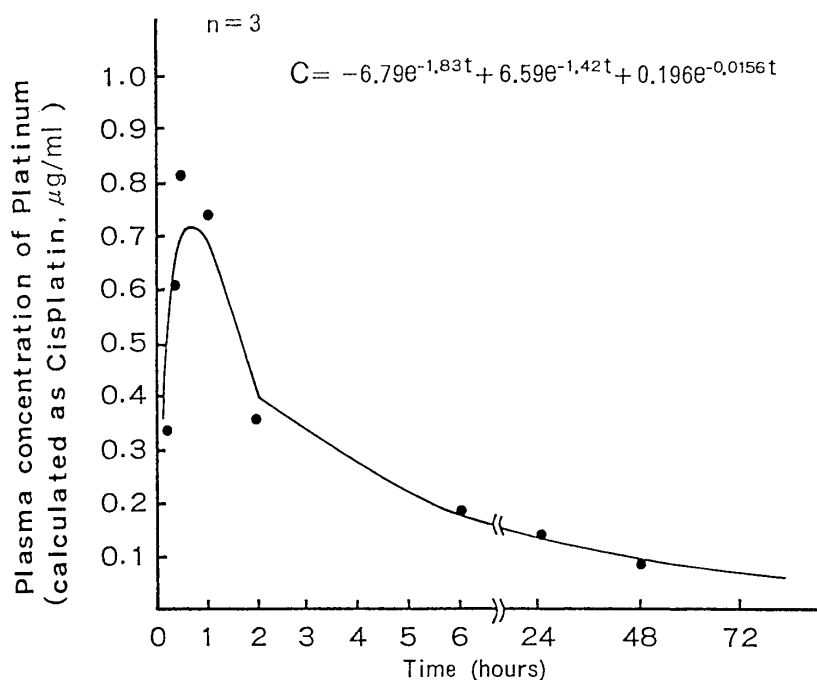


Fig. 4. Plasma Concentration Curve of Platinum after Rectal Administration of 5mg Cisplatin  
Each point represents the mean of 3 rabbits.

及び4000を使ったが、なお調製法に改良の余地が残されている。また、ウイテプゾールを基剤としたシスプラチン坐剤の調製も試みたいと考えている。最適な溶媒の探索並びに粒子径のバラツキの改善（注射剤を凍結乾燥して得た粉末は粒子径が細かくそろっているという報告もある<sup>20)</sup>）、最適な分散剤（界面活性剤、吸収促進剤）の添加等が残された課題である。それらと抗腫瘍効果及び副作用軽減との関係を追求していくことが重要である。

**謝辞** シスプラチン末の提供並びに HPLC 法、原子吸光法による定量をお願いしたブリストル・マイヤーズ株式会社に深謝します。

#### 引用文献

- 1) 高橋俊雄, 他, 臨床外科, **43**, “DDS を利用した癌治療”, 1988.
- 2) 水島 裕, 谷内 昭, 瀬崎 仁編, “ターゲティング療法”, 医薬ジャーナル社, 1985.
- 3) 瀬崎 仁, 編, “ドラッグデリバリーシステム”, 南江堂, 1986.
- 4) 加藤 俊, 太田和雄, 新島端夫編, “シスプラチン—その臨床応用”, 協和企画通信, 1983.
- 5) 森川則文, 樋口和子, 武山正治, 薬剤学, **47**, 116-118 (1987).
- 6) 菅原和信, 長岡英世, 大滝和幸, 石川 修, 薬剤学, **43**, 45-48 (1983).
- 7) 田部和久, 山本克己, 吉田聡子, 伊藤壮一, 山崎 勝, 澤ノ井政美, 病院薬学, **14**, 328-334 (1988).
- 8) 中原 裕, 岡田敏史, 伊阪 博, 薬剤学, **46**, 277-281 (1986).
- 9) 村西昌三, 大久保洋子, 瀬崎 仁, 薬剤学, **39**, 1-7 (1979).
- 10) 田畑博文, 岩本洋子, 森本一洋, 森坂勝昭, 薬剤学, **47**, 142-146 (1987).
- 11) 中村恭子, 吉山友二, 小林輝明, 朝長文弥, 病院薬学, **15**, 176-180 (1989).
- 12) 森山祐輔, 猪爪信夫, 岩奥玲子, 中野眞汎, 薬剤学, **47**, 148-153 (1987).
- 13) 杉岡信幸, 岡田耕二, 井原憲彦, 野坂和人, 水野政直, 薬剤学, **47**, 39-41 (1987).
- 14) 村西昌三, 編, “坐剤—製剤から臨床臨床応用まで”, 南山堂, 1985.
- 15) 山岡 清, 谷川原祐介, “マイコンによる薬物速度論入門”, 南江堂, 1984.
- 16) 高田寛治, “薬物動態学—基礎と応用”, 薬業時報社, 1987, p.51-76, 135-170.
- 17) S. John, S. Kerrison, Peter J. Sadler, *J. C. S. Chem. Comm.*, **22**, August, 861-863 (1977).

- 18) 緒方宏泰, 第3回クリニカルファーマシーシンポジウム (1990).
- 19) Ryoichi Kizu, Kazuichi Hayakawa, Motoichi Miyazaki, *Biomedical Chromatography*, 3, 14-19 (1989).
- 20) 佐藤静生, 花田勝美, 鈴木真理子, 帷子康雄, 西日皮膚, 47, 665-670 (1985).

健保適用

# アレルギー性疾患 慢性肝疾患に……

■グリチルリチン製剤

## 強力ネオミノファーゲンシー

●作用  
抗アレルギー作用, 抗炎症作用, 解毒作用, インターフェロン誘起作用, および肝細胞障害抑制・修復促進作用を有します。

●用法・用量 1日1回, 1管(2ml, 5ml, または20ml)を皮下または静脈内に注射。  
症状により適宜増減。  
慢性肝疾患には, 1日1回, 40mlを静脈内に注射。年齢, 症状により適宜増減。

●適応症  
アレルギー性疾患(喘息, 蕁麻疹, 湿疹, ストロフルス, アレルギー性鼻炎など)。食中毒。薬物中毒, 薬物過敏症, 口内炎。  
慢性肝疾患における肝機能異常の改善。

健保略称 強ミノC

包装 20ml10管・30管, 5ml5管・50管, 2ml10管・100管  
※使用上の注意は, 製品の添付文書をご参照下さい。

●内服療法には **グリチロン** 錠二号

包装 1000錠, 5000錠

会社 会社 ミノファーゲン製薬本舗 営業本部 〒107 東京都港区赤坂8-10-22 TEL(402)6201