

{Jpn. J. Hosp. Pharm.
— 般 論 文 —
20(4) 294-301 (1994)}

家兎におけるアセトアミノフェン坐剤の途中排出後の薬物体内動態の変化†¹

田中嘉一, 小滝 一, 中村 均, 内野克喜, 澤田康文, 伊賀立二
東京大学医学部附属病院薬剤部†²

Change of Pharmacokinetic Behavior of Acetaminophen after Discharge of Suppository from Rectal in Rabbits†¹

YOSHIKAZU TANAKA, HAJIME KOTAKI, HITOSHI NAKAMURA,
KATSUYOSHI UCHINO, YASUFUMI SAWADA, TATSUJI IGA
Department of Pharmacy, University of Tokyo Hospital,
Faculty of Medicine, University of Tokyo†²

(Received September 29, 1993)
(Accepted February 28, 1994)

In an attempt to construct the rational use of suppositories, we developed an experimental method for the discharge of suppositories from rabbit rectum, and investigated the change of the pharmacokinetic behavior of the drug subsequent to discharge. Acetaminophen (ACA) was chosen as the model drug. The plasma concentration of ACA reached the maximum ($C_{\max}$: 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$) at 17 minutes after rectal administration of one commercially available suppository containing 100 mg of ACA. When the suppository was discharged from the rectum at 1 and 3 minutes after insertion using the pre-inserted device, the $C_{\max}$ decreased markedly (4.5 and 11 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively). However, the plasma concentration of ACA still increased even after discharge at 1 or 3 minutes after insertion, with their times required to reach the peak concentration being 7 and 9 minutes, respectively.

Developed for the pharmacokinetic analysis of the plasma concentration after the discharge of suppository from the rectum was a pharmacokinetic model involving the assumption that only the undissolved portion (solid) of the suppository was discharged from the rectum and the dissolved portion (solution) remained. Consequently, the observed plasma concentrations well coincided with the predicted values.

In conclusion, the experimental method employing the device for the artificial discharge of the suppository from the rectum should be a useful model for depicting suppository discharge from the rectum. Accordingly, the drug remaining in the rectum (dissolved portion) following the discharge of suppositories from the rectum should be considered.

Keywords—acetaminophen, suppository, rectal absorption, plasma concentration, discharge, device, pharmacokinetic model, rabbit

†¹ 本論文の一部は第3回病院薬学会(東京, 1993年7月)で発表.

†² 東京都文京区本郷7-3-1; 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 Japan

はじめに

坐剤を挿入すると、挿入が不十分であったり、また挿入が刺激となって便意を感じてしまい坐剤を排出してしまうことがある。このことに関して、山下¹⁾は坐剤の使用に関する患者の意識調査を行い、坐剤挿入時に困ったことのある患者の約半数において途中排出の経験があること、またその場合の対処法は患者によってさまざまであることを明らかにしている。この坐剤の途中排出に関しては、特に全身作用を目的とした坐剤では十分な臨床効果が得られなかったり、追加挿入を行ったために投与が過量になってしまうなどの懸念がある。したがって、坐剤の途中排出時の薬物体内動態を明らかにすることは、坐剤の適正使用法を構築する上で極めて重要である。

本研究では、坐剤を任意の時間に途中排出させるための器具を考案し、アセトアミノフェン(ACA)をモデル薬物として、途中排出時の体内動態の変動を家兎を用いて検討した。

実験方法

1. 試薬

ACA は和光純薬^(株)より購入し、市販のアンヒバ坐剤(ACA100mg/個を含有)は北陸製薬^(株)より購入した。1個当たりの重量は1gであった。7-(2-ヒドロキシエチル)テオフィリンは和光純薬^(株)より購入した。その他の試薬類は市販の特級品を使用した。

2. 坐剤の途中排出用の直腸内挿入器具

直腸内に挿入した坐剤を任意の時間に直腸内から取り出すための家兎用の器具を考案した(図1)。器具はプラスチック製の直径10mm、長

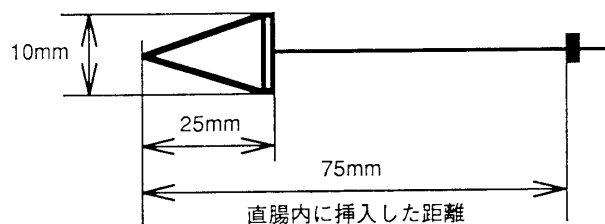


図1. 坐剤の固形部分のみを途中排出させるための直腸内挿入器具

さ25mmの円錐状からなり、これに取り出すためのナイロン製縫合糸(No.4)を1本つけた。

3. 動物実験

実験動物は白色雄性家兎(体重2.1~3.6kg)を使用した。

静脈内投与実験: ACA20mg/kgを家兎の耳静脈に瞬時に注射した後、反対側の耳静脈より2時間まで経時的に0.5mlずつ採血した。

直腸内投与実験: 上記の直腸内挿入器具を先端部が肛門から約75mmまで直腸内にゆっくりと挿入した。数分間器具が排出されないことを確認したのち、アンヒバ坐剤1個を直腸内に挿入し、2時間まで経時的に0.5mlずつ採血した。なお、坐剤の漏出を防ぐために、坐剤挿入直後に肛門をクリップで止めた。

坐剤の途中排出実験: 直腸内挿入器具を上記と同様に直腸内にゆっくりと挿入した。アンヒバ坐剤を1個挿入した後、1分または3分後に坐剤を直腸内から器具を利用して取り出した。血液の採取は器具を取り出した前後に経時的に行った。

実験には4羽の家兎を用い、上記の静脈内投与、直腸内投与および途中排出の各実験を1週間の間隔をあけて無作為に行った。また排出器具はすべての実験において同一のものを使用した。

4. 血漿中ACA濃度の測定

血漿中のACA濃度を西原²⁾の高速液体クロマトグラフ法(HPLC)を改良して測定した。すなわち、血漿試料0.1mlに1Mリン酸緩衝液(pH 6.8)0.1ml、内標準物質として用いた7-(2-ヒドロキシエチル)テオフィリン0.1ml(0.5μg)およびクロロホルム3mlを加え、その混液を10分間振盪した。遠心分離(1680g, 10分間)した後、有機相(約2.5ml)を別の試験管に移し、溶媒を減圧下で留去した。残渣に下記の移動相100μlを加えた後、その20μlをHPLCカラム(Nucleosil 5C₁₈, 25cm×4mmi.d., Macherey-Nagel Germany)に注入した。

HPLC装置に島津LC10AD(島津製作所製)を使用し、下記の条件で測定した。移動相: 水: アセトニトリル(91:9, v/v), 検出波長: 273nm, 流速: 1ml/min, カラム温度: 40°C。本法のACA

の定量下限は $0.25\mu\text{g/ml}$, $1\mu\text{g/ml}$ の濃度での変動係数は 4.5% ($n=4$) であった。

5. 体内動態パラメータの算出

直腸内投与後の血漿中 ACA 濃度の対数値を時間に対してプロットし、下記の式 1 を適用して動態パラメータを算出した。

$$C_p = \frac{kaFD}{\{Vd(ka - kel)\}} \{e^{-kel \cdot t} - e^{-ka \cdot t}\} \quad \dots\dots\dots (1)$$

ここで、 C_p は血漿中薬物濃度、 D は投与量、 t は投与後の時間、 ka は吸収速度定数、 kel は消失速度定数、 Vd はみかけの分布容積、 F は吸収率を表す。

kel は曲線末尾の直線部分の勾配より計算し、 ka は残差法により計算した³⁾。ついで、これらの値を初期値として、MULTI¹⁾ プログラムによる非線形最小自乗法によりフィッティングを行って求めた。血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) は、台形法により求めた最終測定点 (C_{final}) までの AUC と、(C_{final}/kel) により求めた C_{final} から無限時間までの AUC の和として算出した。 Vd/F は $[D/ka \cdot AUC_{0-\infty}]$ より計算した。

6. 血漿中薬物濃度のシミュレーション

図 2 に坐剤の途中排出時の血漿中 ACA 濃度のシミュレーションに用いた動態モデルを示す。モデル 1 は排便・下痢を想定して、坐剤の固形部分と溶解した坐剤がともに排出された場合を想定し、モデル 2 は坐剤の固形部分のみが排出された場合を想定している。このモデルにおいて、坐剤の固形部分は一定速度で溶解し、坐剤挿入後 6 分間で完全に溶液状態になると仮定した。また、薬物の吸収は坐剤が液状になってから起こると仮定し、吸収後の薬物の体内からの消失は 1-compartment model で表されるとした。

1) 坐剤の固形部分と溶液が同時に排出する場合の血漿中濃度のシミュレーション(モデル 1)

挿入した坐剤の固形部分と溶液が時間 $T(0 < T < 6 \text{ min})$ で同時に排出するまでの血漿中濃度 (C_{p1}) の推移は式 2 で表される (Appendix 参照)。

$$C_{p1} = \frac{k_0}{\{Vd \cdot kel(kel - ka)\}} \cdot \{(kel - ka) + ka \cdot e^{-kel \cdot t_1} - kel \cdot e^{-ka \cdot t_1}\} \quad \dots\dots\dots (2)$$

ここで k_0 は直腸内で坐剤が溶解する時のみかけの 0 次速度定数、 t_1 は坐剤の固形部分と溶液が同

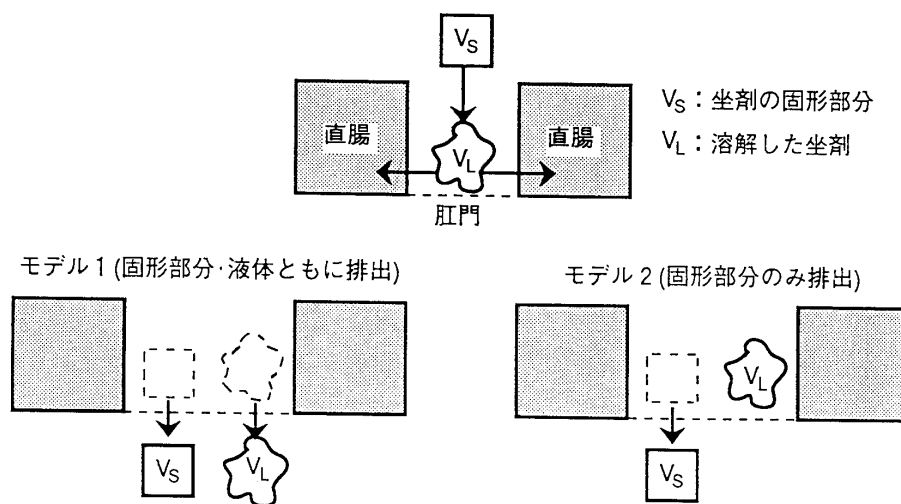


図 2. 坐剤の途中排出時の血中濃度の解析に用いた動態モデル

モデル 1 は坐剤の固形部分と溶解した坐剤がともに排出された場合を想定し、モデル 2 は坐剤の固形部分のみが排出された場合を想定している。

直腸内で坐剤は一定速度で溶解し、薬物の吸収は坐剤が液状になってから起こると仮定した。

吸収後の薬物の体内からの消失は 1-compartment model で表されるとした。

時排出する時間 T までの経過時間を表す。

時間 T 以後の血漿中濃度推移(Cp_2)は式3で表される(Appendix 参照)。

$$Cp_2 = CT \cdot e^{-kel \cdot t_2} \dots\dots\dots(3)$$

$$CT = [k_0 / \{Vd \cdot kel(kel - ka)\}] \{ (kel - ka) + ka \cdot e^{-kel \cdot T} - kel \cdot e^{-ka \cdot T} \} \dots\dots\dots(4)$$

t_2 は排出時間 T 以後の経過時間, CT は時間 T での血漿中濃度を表す。

坐剤を挿入して T 時間に固形部分と溶液が同時に排出された場合の血漿中濃度のシミュレーションは式2と3を用いて行った。

2) 坐剤の固形部分のみが排出する場合の血漿中濃度のシミュレーション(モデル2)

挿入した坐剤が時間 T ($0 < T < 6\text{min}$)で固形部分のみが排出されるまでの血漿中濃度推移(Cp)は式2で表される。時間 T 以後の血漿中濃度推移(Cp_3)は式5で表される(Appendix 参照)。

$$Cp_3 = [ka \cdot XT / \{Vd(ka - kel)\}] \cdot (e^{-kel \cdot t_2} - e^{-ka \cdot t_2}) + CT \cdot e^{-kel \cdot t_2} \dots\dots\dots(5)$$

$$XT = k_0 / ka (1 - e^{-ka T}) \dots\dots\dots(6)$$

t_2 は時間 T 以後の経過時間, XT は時間 T で直腸内の溶液中に残存している薬物量を表す。

結 果

1. 静脈内および直腸内投与後の血漿中濃度推移

図3にACAを静脈内投与した時の血漿中濃度推移とアンヒバ坐剤を2時間挿入した時の血漿中濃度推移を示す。静脈内投与の場合, ACAは血漿中から速やかに消失し, その消失半減期は約20分であった。一方, 坐剤投与の場合, ACAは挿入後の血漿中に速やかに現れ, 約17分後に最高濃度の $25\mu\text{g/ml}$ に達したのち減衰した。なお, 坐剤排出用器具を挿入せずに坐剤を投与した場合の血漿中ACA濃度推移は, 図3に示す血漿中濃度推移と同じであり坐剤排出用器具は血漿中濃度に影響を与えなかった。

2. 途中排出時の血漿中濃度推移

図4は坐剤挿入後1分および3分で坐剤を排出させた場合と, 排出させなかった場合(未排出)の血漿中ACA濃度を示している。未排出時のACAの $C_{\max}$ の値(平均 $25.0\mu\text{g/ml}$)に比べて, 1分で排出させた時の $C_{\max}$ は $4.5\mu\text{g/ml}$, また挿入後3分で坐剤を取り出したときの $C_{\max}$ は $11.1\mu\text{g/ml}$ であり, 途中排出時の $C_{\max}$ 値はいずれも明らかに低くなることがわかった。また, ACAのバイオアベイラビリティは, 未排出時の65.8%に比べて坐剤を1分で排出させた場合は14.2%, 3分後に排出させた場合は28.3%と小さくなった(表1)。しかし図4の挿入図中に示すように, 挿入後1分と3分で排出させたときの最高血漿中濃度到達時間($T_{\max}$)はそれぞれ7分と9分であり(図4中の挿入図, 表1), 血漿中濃度は

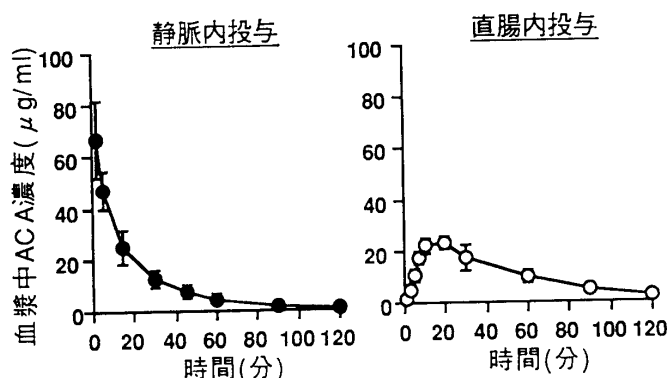


図3. 静脈内および直腸内投与後の家兎における血漿中アセトアミノフェン濃度推移
静脈内投与量: 20mg/kg
直腸内投与量: 100mg/head
データは4羽の家兎の平均値と標準偏差を表す。

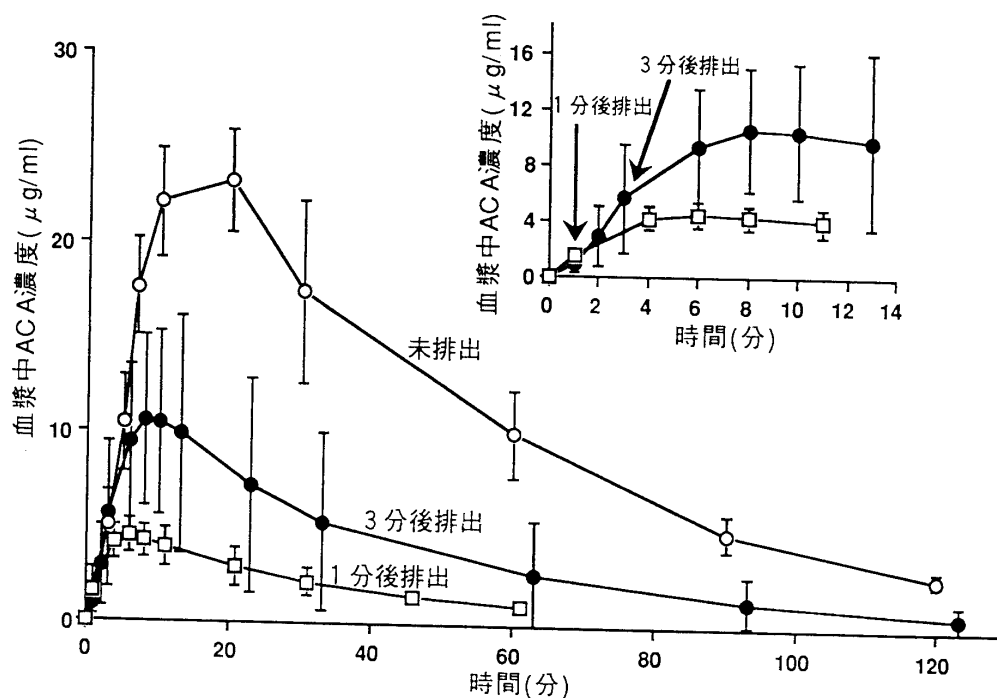


図 4. 直腸内挿入器具によりアセトアミノフェン坐剤（アンヒバ）を途中排出させたときの血漿中濃度推移

挿入図は投与後13分までのデータを拡大して示したもので、データは4羽の家兎の平均値と標準偏差を表す。

表 1. 坐剤挿入後のアセトアミノフェン（ACA）の体内動態パラメータ

パラメータ	未排出	1分後に排出	3分後に排出
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	25.0 ± 2.3	4.5 ± 0.9	11.1 ± 5.5
T_{max} (min)	17.3 ± 3.4	6.5 ± 1.0	9.3 ± 2.5
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)	23.1 ± 3.3	3.0 ± 0.9	8.1 ± 6.4
BA (%)	65.8 ± 13.3	14.2 ± 3.3	28.3 ± 14.7
kel (min^{-1})	0.0225 ± 0.0005		
ka (min^{-1})	0.177 ± 0.026		
Vd (ml/kg)	1063 ± 257		

BA：バイオアベイラビリティ。数字は4羽の家兎の平均値と標準偏差を表す。

坐剤排出後、直ちに血漿中濃度の低下が起こらず、さらに上昇することが観察された。

図5は器具により途中排出させたときの坐剤の固形部分の重量、すなわち直腸内に残留していた坐剤の固形部分の重量とバイオアベイラビリティの関係を示している。残留量とバイオアベイラビリティの間には、良好な負の相関関係($r=0.932$)が認められた。

3. 途中排出時における血漿中濃度のシミュレ

ーション

図6に途中排出時間と坐剤の固形部分の重量との関係を示す。直腸内から取り出した坐剤の固形部分の重量と時間との間には見かけ上良好な直線関係($r=0.939$)が認められた。また、挿入して5～6分後には固形物は見い出されなかった。坐剤の固形部分は一定速度で溶解し、坐剤挿入後6分間で完全に溶液状態になったとした仮定は、この知見に基づいている。図7にモデル1とモデル2

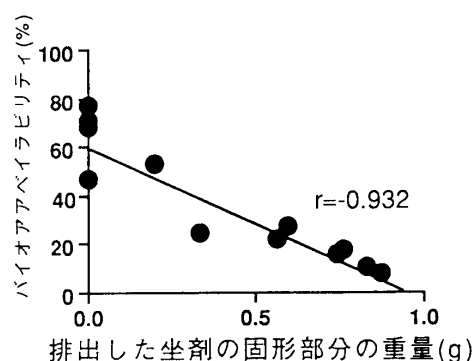


図 5. 排出した坐剤の固形部分の重量とアセトアミノフェンのバイオアベイラビリティとの関係

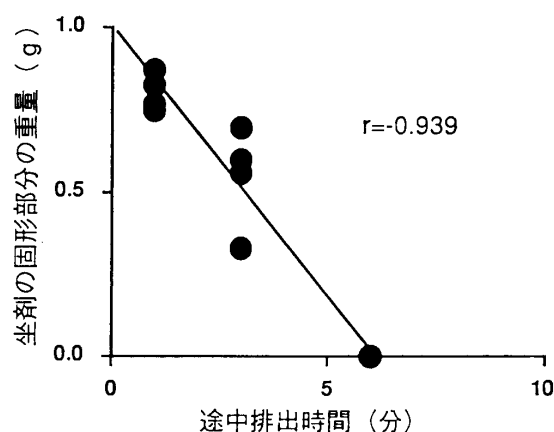


図 6. 途中排出時間と坐剤の固形部分の重量との関係

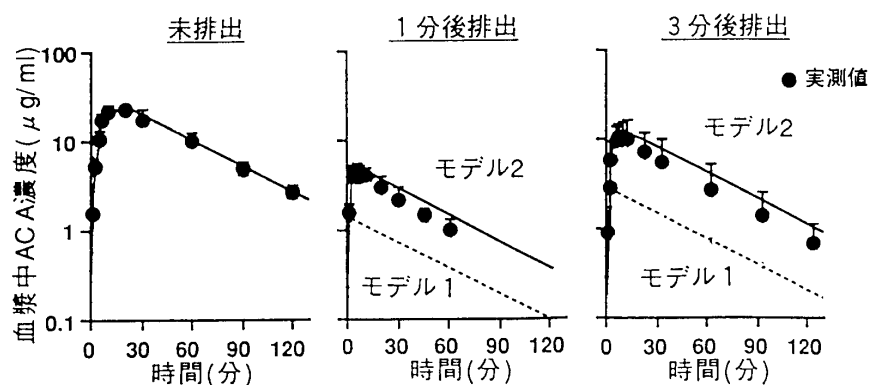


図 7. 坐剤の途中排出時におけるアセトアミノフェンの血漿中濃度のシミュレーション

黒丸は実測値を表す。計算は図2に示す動態モデルに基づいて行った。

($k_0=16667\mu\text{g}/\text{min}$, $k_a=0.177\text{min}^{-1}$, $k_{el}=0.0225\text{min}^{-1}$, $V_d=1063\text{ml}/\text{kg}$ の値を用いた。)

(図2)により計算した血漿中濃度のシミュレーション結果を示す。計算に用いた k_a , k_{el} および V_d の各パラメータの値は、表1に示す坐剤未排出時の血漿中 ACA 濃度データから得られた平均値を使用した。坐剤の固形部分と液状坐剤が共に排出するモデル1により計算した血漿中濃度は、排出が起こったのち直ちに低下した。しかし、坐剤の固形部分のみが途中排出するモデル2により計算した血漿中濃度は、排出後も上昇し、その後低下した。一方、本実験の結果から、坐剤を取り出した直後の ACA の血漿中濃度は1分後および3分後のいずれの場合にも更に上昇しており、モデル2による予測値と実測値はよく一致した。

考 察

本研究において考案した坐剤排出用器具を用いた実験系は、肛門内に挿入した坐剤の固形部分のみの途中排出モデルとして有用であることがわかった。

3分後に坐剤を排出した時の血漿中 ACA 濃度は、1分後に排出した時の血漿中濃度と比べて大きく変動した(図4)。図6に示すように3分後に排出した坐剤の排出量の変動が大きいこと、さらに図5に示すように排出した坐剤の固形部分の重量とバイオアベイラビリティとの間に良好な相関関係が認められたことから、3分後に坐剤を排出

した時の血漿中 ACA 濃度が大きく変動した主な原因として、坐剤の排出重量の変動が大きかったためと考えられる。本実験では投与順を無作為に割り付けているため、家兎の体重差により3分後に排出した時のみ血漿中 ACA 濃度が大きく変動したとは説明できない。

山下ら⁵⁾は静脈内投与後と直腸内投与後の血中濃度の報告値に基づいて、坐剤の肛門内必要保持時間および途中排出時の対処法について薬物動態論的な考察を行っている。その検討において、坐剤が排出した時点で直腸から薬物が吸収されないものと仮定して計算を行っている。しかし、本研究において見いだされたように、坐剤の途中排出直後の血漿中濃度は更に上昇する。したがって、途中排出時の血漿中濃度は、実際には坐剤の固形部分のみが排出された場合（モデル2）、あるいは排便や下痢などにより完全に坐剤が排出された場合（モデル1）に分けて議論する必要があると考えられる。

坐剤の途中排出直後の血漿中 ACA 濃度が更に上昇する現象は、坐剤の固形部分のみが排出された場合を想定したモデル（モデル2）によりよく説明できた。このことは排出後の薬物の直腸内蓄積を考慮する必要があることを示唆している。

今後、排便や下痢時の坐剤排出と、坐剤の固形部分のみの排出に分けて動物実験および臨床試験を行い、今回のシミュレーション結果との対応をとることにより、適正な服薬説明に活用して行くことが必要と考える。

結論として、1)今回考案した坐剤排出用器具は、坐剤の途中排出を想定したモデルとして有用であることがわかった。2)坐剤の途中排出の場合、排出後の一部薬物の直腸内蓄積を考慮する必要があることが示唆された。

Appendix

図2に示すモデル1と2において、坐剤を挿入してからT時間で排出するまでの固形坐剤中、溶解した坐剤中および体内の薬物量（各々X1, X2, X3とする）の時間変化は次式で表される。

$$\frac{dX_1}{dt_1} = -k_0 \dots\dots\dots 1$$

ただし、 $t=0$ のとき $X_1=D$

$$\frac{dX_2}{dt_1} = k_0 - k_a \cdot X_2 \dots\dots\dots 2$$

$$\frac{dX_3}{dt_1} = k_a \cdot X_2 - k_{el} \cdot X_3 \dots\dots\dots 3$$

ここで、 t_1 は排出する時間Tまでの経過時間、Dは投与量、 k_0 は固形坐剤が溶解する0次速度定数、 k_a は溶解した坐剤から吸収される一次速度定数、 k_{el} は体内から消失する一次速度定数を表す。

式1と2を解くと次式が得られる。

$$X_1 = D - k_0 \cdot t_1 \dots\dots\dots 4$$

$$X_2 = \frac{k_0}{k_a} (1 - e^{-k_a \cdot t_1}) \dots\dots\dots 5$$

式2と3をラプラス変換を行い、式6を得る。

$$X_3 = \frac{k_0}{k_{el}} \left(\frac{1}{S} - \frac{1}{S + k_{el}} \right) - \frac{k_0}{k_{el} - k_a} \left(\frac{1}{S + k_a} - \frac{1}{S + k_{el}} \right) \dots\dots\dots 6$$

式6をラプラス逆変換して式7を得る。

$$X_3 = \frac{k_0}{k_{el}(k_{el} - k_a)} \{ (k_{el} - k_a) + k_a \cdot e^{-k_{el} \cdot t_1} - k_{el} \cdot e^{-k_a \cdot t_1} \} \dots\dots\dots 7$$

坐剤が排出するまでの血漿中濃度(Cp1)は次式で表される。

$$Cp1 = \frac{k_0}{Vd \cdot k_{el}(k_{el} - k_a)} \{ (k_{el} - k_a) + k_a \cdot e^{-k_{el} \cdot t_1} - k_{el} \cdot e^{-k_a \cdot t_1} \} \dots\dots\dots 8$$

モデル1においてT時間以降の血漿中濃度(Cp2)の推移は次式で表される。

$$Cp2 = CT \cdot e^{-k_{el} \cdot t_2} \dots\dots\dots 9$$

t_2 は時間T以後の経過時間を表す。CTはT時間での血漿中濃度を表し、式8より算出できる。

モデル2における時間T以後の各コンパートメント中の薬物量の時間変化は次式で表される。

$$X_1 = 0 \dots\dots\dots 10$$

$$X_2 = XT \cdot e^{-k_a \cdot t_2} \dots\dots\dots 11$$

$$X_3 = \frac{k_a \cdot XT}{k_a - k_{el}} (e^{-k_{el} \cdot t_2} - e^{-k_a \cdot t_2}) + XT' \cdot e^{-k_a \cdot t_2} \dots\dots\dots 12$$

t_2 は時間T以後の経過時間、XTは時間Tのときの溶液中に存在する薬物量、XT'は時間Tのときの体内薬物量を表す。

XT'は式7において時間 $t_1=T$ のときの薬物量として求められることができる。また、XTは式5において時間 $t_1=T$ のときの薬物量として求められることができる(式13)。

$$XT = \frac{k_0}{k_a}(1 - e^{-k_a \cdot T}) \dots\dots\dots 13$$

時間T以後の血漿中濃度(Cp3)は式14で表される。

$$Cp3 = \frac{k_a \cdot XT}{Vd(k_a - k_{el})}(e^{-k_{el} \cdot t_2} - e^{-k_{at} \cdot t_2}) + CT \cdot e^{-k_{el} \cdot t_2}, \dots\dots\dots 14$$

引用文献

- 1) 山下佳子, 小滝 一, 渡辺ひさ恵, 山田安彦, 中村幸一, 澤田康文, 伊賀立二, 病院薬学, 20(1), 89-96 (1994).
- 2) 西原カズヨ, 幸田幸直, 齋藤侑也, 中川富士雄, 田村善藏, 病院薬学, 8, 211-214 (1982).
- 3) M. Gibaldi and D. Perrier, "Pharmacokinetics, 2nd ed.", Marcel Dekker Inc., N. Y., 1982, pp. 45-111.
- 4) K. Yamaoka, Y. Tanigawara, T. Nakagawa and T. Uno, *J. Pharmacobio. Dyn.*, 4, 879-885 (1981).
- 5) 山下佳子, 小滝 一, 山田安彦, 中村幸一, 澤田康文, 伊賀立二, 病院薬学, 19, 184-190 (1993).