

# 医薬品製剤の品質評価 I

## 抗てんかん薬バルプロ酸製剤の bioavailability の比較検討

全田 浩 伊藤 充 跡部 治  
多田 昭博

信州大学医学部附属病院薬剤部

### Quality Evaluation of Drug Preparations I Comparative Study on Bioavailability of Antiepileptic Drug, Valproic Acid Preparations

Hiroshi ZENDA, Mitsuru ITO, Osamu ATOBE  
and Akihiro TADA

*Department of Pharmacy, Shinshu University Hospital*

The quality of four sodium valproate preparations, a syrup and three fine granules, was evaluated by pharmaceutical property and bioavailability test. The pharmaceutical properties were examined by changes of weight and appearance of the samples and combined drugs which were mixed with other antiepileptic drugs under conditions of 75% and 92% relative humidity.

Bioavailability of the four preparations were tested in four healthy volunteers by measuring of pharmacokinetic parameters and these preparations were found to have no differences in bioavailability. *Shinshu Med. J.*, 32 : 479—486, 1984

(Received for publication June 14, 1984)

---

**Key words** : valproic acid preparation, bioavailability, drug plasma level, pharmacokinetic parameter

バルプロ酸製剤, 生物学的利用性, 薬物血中濃度, 薬物動態パラメーター

---

### I はじめに

バルプロ酸は各種てんかん治療薬として使用されており, 製剤としてはそのナトリウム塩が錠剤およびシロップ剤の形で永年用いられ, 最近になり細粒剤が発売された。抗てんかん薬は有効血中濃度が設定されていることより<sup>1)~4)</sup>, 正しい薬物療法を行うためにはそれぞれの製剤についてその bioavailability (生物学的利用性) を明らかにすることが必要である。そこで

今回, バルプロ酸ナトリウム製剤としてすでに市販されているシロップ剤および40%細粒剤と開発申請中の20%および40%細粒剤の4種類について製品間の製剤学的品質試験および bioavailability の差について比較検討したので報告する。

### II 実験の部

A 試料: 本実験に使用した試料は以下のものである。

DPA SY : シロップは 1ml 中バルプロ酸ナトリウム (以下 VPN と略) 50mg を含有する協和醸酵製デバケン® シロップ

HYS 400 : 市販細粒で 1g 中 VPN 400mg を含有するカネボウ薬品製ハイセレニン® 細粒

DPA 200 : 開発申請中の細粒で 1g 中 VPN 200mg を含有する協和醸酵製デバケン® 細粒200

DPA 400 : 開発申請中の細粒で 1g 中 VPN 400mg を含有する協和醸酵製デバケン® 細粒400

また、配合薬として使用したものは以下のものである。

Phenytoin (PHT) : 大日本製薬製アレビアチン®

Acetylpheneturide : 大日本製薬製クランポール® (APT)

Trimethadione : 大日本製薬製ミノアレビアチン® (TMD)

Primidone (PMD) : 大日本製薬製マイソリン®

Carbamazepine : テバガイギー社製テグレート® (CBZ)

Nitrazepam (NZP) : 塩野義製薬製ベンザリン®

Phenobarbital (PB) : 藤永製薬製

### B 製剤学的品質試験

#### 1 粒度分布

日本薬局方製剤総則、細粒剤の規格により、32号、150号、200号ふるいを用いて重量分布を調べた。なお、同一試料について3回試験し、その平均値を求めた。

#### 2 配合剤の吸湿による重量変化

単味およびAの試料の項に記載した配合薬を表1に示した合剤とし、それぞれを2種類の分包紙で分包し、下記の保存条件での吸湿率をその重量変化率で観察した。

$$\text{重量変化率 (\%)} = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100$$

W<sub>0</sub> : 0日後の重量

W<sub>t</sub> : t日後の重量

分包紙A : パラフィン紙片内側ポリエチレンラミネート (東京商会製自動分包機用)

分包紙B : ポリエチレン紙 (パイルパッカー分包機用)

保存条件 : 所定の相対湿度 (RH) に設定したデンケーターを電気恒温槽に入れ、その中に分包剤を保存。

30°C, 75% RH および 30°C, 92% RH

表1 配合剤成分量

No.	主 薬 (g)	配合薬 (g)
00	DPA 200 1.0	—
01	" 1.0	PHT 0.1
02	" 1.0	APT 0.4
03	" 1.0	TMD 0.5
04	" 1.0	PMD 0.5
05	" 1.0	CBZ 0.4
06	" 1.0	NZP 0.5
07	" 1.0	PB 0.4
10	DPA 400 1.0	—
11	" 1.0	PHT 0.1
12	" 1.0	APT 0.4
13	" 1.0	TMD 0.5
14	" 1.0	PMD 0.5
15	" 1.0	CBZ 0.4
16	" 1.0	NZP 0.5
17	" 1.0	PB 0.4
20	HYS 400 1.0	—
21	" 1.0	PHT 0.1
22	" 1.0	APT 0.4
23	" 1.0	TMD 0.5
24	" 1.0	PMD 0.5
25	" 1.0	CBZ 0.4
26	" 1.0	NZP 0.5
27	" 1.0	PB 0.4

PHT; Phenytoin, APT; Acetylpheneturide, TMD; Trimethadione, PMD; Primidone, CBZ; Carbamazepine, NZP; Nitrazepam, PB; Phenobarbital

表2 被験者リスト

No.	略 名	性	年齢(歳)	体重(kg)
1	A	M	26	56
2	I	M	29	62
3	K	M	28	60
4	H	M	31	85
平均			28.5	65.8

観察期間 : 0, 1, 3, 5, 7, 14, 28日間

なお、重量変化は試料、対照 (包装紙のみ) それぞれ三包作成し、その平均値の差をとった。

#### 3 配合剤の外観変化

表3 ラテン方格三元配置図

被験者	時 期			
	第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回
1	DPA 200	DPA SY	HYS 400	DPA 400
2	DPA 400	DPA 200	DPA SY	HYS 400
3	HYS 400	DPA 400	DPA 200	DPA SY
4	DPA SY	HYS 400	DPA 400	DPA 200

表4 各製剤の粒度分布

Sample ふるいの号数	DPA 200	DPA 400	HYS 400	JP X
No 32 on	0.53 (%)	1.60 (%)	0.08 (%)	≦ 5 (%)
No 150 on	95.05	95.81	88.45	≧ 75
No 200 on	3.50	2.48	8.38	
No 200 pass	0.92	0.11	3.09	≦ 10

2項の試験条件下における外観上の変化を観察し、下記の基準により判定した。

- ±: やや着色, ないしはわずかに凝集したもの
- +: 分包紙内全体が凝集したもの
- ++: 分包紙内全体が凝集し, 手で押すことによつてはじめて内包薬品がこわれるもの

### C Bioavailability

#### 1 被験者

表2に示す4名の健康成人男子を被験者とした。平均年齢28.5歳, 平均体重65.8kg。

#### 2 投与方法および採血

4製剤を同一条件で比較する必要があるので, 表3に示すラテン方格配置により2週間のウォッシュアウト期間をとり, 4回の試験を実施した。各回の試験では被験者がおのおのの製剤をVPNとして400mgを空腹時水100mlとともに経口服用した。採血は経時的に0, 1/4, 1/2, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36時間目に行った。薬物血中濃度の測定は日立705型自動分析器を用い, 酵素免疫法によりEMIT®キットを使用して行った。

## III 結 果

### A 製剤学的品質試験

#### 1 粒度分布

結果を表4に示したが, 試験した試料すべてが局方の規格に合格した。

#### 2 配合剤の吸湿による重量変化

結果を表5, 6, 7, 8に示した。75%RHの場合, A紙を用いて分包したものでは14日目, および28日目においてDPA400がHYS400に比し有意に吸湿による重量増加がみられた(表5)。92%RHの場合もA紙分包品では14日目のAPTとの配合剤を除いて, 14日目, 28日目ともにDPA400がHYS400に比して有意に吸湿による重量増加がみられた(表7)。B紙を用いた場合は72%RH, 92%RH条件いずれの場合も, DPA400とHYS400との間に吸湿による重量増加率にはほとんど差はみられなかった(表6, 8)。

#### 3 配合剤の外観変化

表5, 6, 7, 8中に前述した判定基準に従いa(++), b(+), c(±)の記号を入れて表示したが, 72%RH条件下ではA紙, B紙分包品ともにHYS400の方がDPA400に比し, 外観上の変化が多くみられ, 特にAPTとの配合剤は7日目から若干の変化がみられた。92%RH条件下でも72%RHの場合と同様な傾向がみられた。

なお, 変化のないものはそのまま無印とした。

### B Bioavailability

各製剤, 被験者ごとの経時的血中濃度変化および各製剤ごとの平均値を表9に示した。各時間ごとの測定値について, ラテン方格三元配置<sup>5)</sup>により被験者間の差, 服薬時間の差, 薬剤間の差を検討したが, これらの間には差は認められなかった。なお, 本解析は24,

表5 配合剤の吸湿による重量増加率(%) (75%RH, 30°C, 分包紙A) (Mean ± S. E.)

No	1	3	5	7	14	28
00	-0.54±0.091	2.49±0.020	2.89±0.072	3.66±0.128	6.25±0.018	8.20±0.146
01	0.30±0.023	1.86±0.078	3.38±0.060	4.51±0.109	5.82±0.117	7.53±0.107
02	0.12±0.023	1.36±0.035	2.29±0.032	3.27±0.082	4.34±0.205	5.70±0.046
03	-0.09±0.102	1.42±0.051	2.32±0.047	3.41±0.118	3.77±0.047	3.73±0.093
04	0.13±0.101	1.42±0.093	2.24±0.080	3.21±0.151	4.17±0.203	5.54±0.025
05	-0.02±0.062	2.45±0.067	2.89±0.090	4.17±0.110	5.69±0.037	7.29±0.101
06	0.11±0.059	1.97±0.049	2.38±0.067	3.40±0.111	4.41±0.012	5.79±0.013
07	-0.02±0.023	1.98±0.082	2.23±0.184	3.22±0.137	4.69±0.167	6.39±0.172
10	1.01±0.052	3.45±0.145	4.46±0.047	6.93±0.117	11.25±0.144*	17.52±0.194**
11	1.12±0.070	3.36±0.076	4.27±0.066	6.81±0.047	10.70±0.154**	16.51±0.091**
12	0.64±0.084	2.44±0.262	3.66±0.052	5.44±0.032	8.24±0.062**c)	11.95±0.184**b)
13	0.45±0.128	2.50±0.105	3.50±0.127	5.18±0.079	7.87±0.035**	10.27±0.088**
14	0.53±0.099	2.30±0.040	3.50±0.082	5.09±0.101	7.82±0.123**	12.80±0.126**
15	0.74±0.070	2.53±0.072	4.23±0.093	5.93±0.150	8.81±0.028**	14.43±0.006**
16	0.10±0.139	1.90±0.155	3.25±0.181	4.85±0.195	7.53±0.247**	12.35±0.253**
17	-0.10±0.105	1.55±0.052	2.82±0.105	4.51±0.069	7.27±0.032**	12.62±0.114**
20	0.10±0.206	2.27±0.093	4.64±0.179	6.25±0.191	9.74±0.404	13.92±0.373c)
21	0.73±0.084	2.37±0.060	4.62±0.066	5.78±0.203	8.98±0.172	12.90±0.067c)
22	0.47±0.207	1.91±0.224	3.66±0.225	4.60±0.240c)	6.12±0.185b)	9.38±0.180a)
23	0.45±0.021	2.10±0.137	3.50±0.034	4.45±0.025	6.17±0.048	7.79±0.285c)
24	0.18±0.050	1.98±0.035	3.31±0.108	4.52±0.062	6.51±0.127	10.04±0.185
25	0.58±0.049	2.61±0.012	3.39±0.039	5.50±0.095	7.37±0.046	11.36±0.057
26	0.36±0.023	2.19±0.060	3.26±0.048	4.57±0.067	6.09±0.030	9.38±0.166c)
27	0.14±0.000	1.84±0.146	2.95±0.135	4.42±0.092	5.74±0.118	9.66±0.111

No は表1の配合剤と同一番号, 分包紙A: 片内側ポリエチレンラミネートバラフィン紙  
 \* (p<0.05), \*\* (p<0.01) は DPA400 と HYS400 との比較, a(+), b(+), c(±) は外観変化

表6 配合剤の吸湿による重量増加率(%) (75%RH, 30°C, 分包紙B) (Mean ± S. E.)

No	1	3	5	7	14	28
00	0.97±0.093	1.84±0.102	2.42±0.122	3.35±0.164	5.71±0.288	8.05±0.260
01	0.31±0.133	1.07±0.112	1.92±0.174	2.28±0.141	3.95±0.140	6.22±0.122
02	-0.11±0.059	0.58±0.071	1.17±0.072	1.37±0.061	2.71±0.026	4.34±0.123
03	-0.09±0.059	0.36±0.126	0.95±0.037	1.13±0.012	2.00±0.027	3.21±0.074
04	0.27±0.067	0.56±0.075	1.48±0.095	1.62±0.084	3.42±0.052	4.60±0.077
05	0.27±0.020	0.83±0.018	1.74±0.106	2.28±0.035	4.30±0.087	5.77±0.134
06	0.29±0.040	0.78±0.019	1.48±0.054	1.99±0.055	3.75±0.131	4.96±0.140
07	0.20±0.019	1.33±0.201	1.38±0.312	1.94±0.305	4.13±0.365	5.42±0.374
10	0.45±0.108	2.05±0.450	2.33±0.725	3.42±0.722	8.16±1.704	13.04±2.340
11	0.70±0.174	3.58±0.767	5.39±1.464	6.73±1.480	12.63±1.983	17.23±1.023*
12	0.27±0.084	1.33±0.193	1.37±0.211	2.14±0.249	5.43±0.705	8.68±0.729a)
13	0.20±0.077	1.33±0.220	1.78±0.534	2.35±0.501	5.57±0.921	9.02±1.154
14	0.30±0.025	1.50±0.182	1.64±0.457	2.38±0.284	5.72±0.866	9.55±1.109
15	0.36±0.087	1.62±0.191	2.13±0.453	2.86±0.453	5.82±0.635	9.89±1.002
16	0.27±0.216	2.07±0.645	2.84±1.102	3.62±1.140	6.96±1.729	10.32±1.555
17	0.19±0.123	1.89±0.453	2.51±0.645	3.34±0.782	7.78±2.132	11.11±1.820
20	1.21±0.132	3.12±0.301	4.01±0.341	5.28±0.429	10.68±1.012c)	15.10±0.707c)
21	0.89±0.205	2.33±0.339	3.12±0.663	4.08±0.688	7.72±1.178	11.97±1.242
22	0.85±0.186	1.75±0.225	2.55±0.479	3.17±0.459c)	5.35±0.659a)	8.41±0.966a)
23	0.75±0.116	1.46±0.208	1.74±0.327	2.10±0.389	4.07±0.647	7.03±0.776b)
24	0.89±0.215	2.02±0.385	2.50±0.566	3.13±0.654	5.77±1.106	9.13±1.072
25	0.94±0.128	2.26±0.150	2.57±0.278	3.40±0.257	5.73±0.332	10.07±0.491
26	0.83±0.114	1.82±0.182	2.41±0.403	2.95±0.304	5.22±0.444	8.84±0.691
27	0.86±0.110	1.72±0.142	1.77±0.129	2.57±0.176	4.67±0.292	8.23±0.275

No は表1の配合剤と同一番号, 分包紙B: ポリエチレン紙  
 \* (p<0.05) は DPA400 と HYS400 との比較, a(+), b(+), c(±) は外観変化

バルプロ酸製剤の bioavailability の比較

表7 配合剤の吸湿による重量増加率 (%) (92%RH, 30°C, 分包紙A) (Mean ± S.E.)

No	1	3	5	7	14	28
00	1.60±0.058	3.66±0.124	4.09±0.104	6.32±0.106	8.05±0.402	12.08±0.178
01	1.54±0.035	3.58±0.080	4.04±0.197	5.55±0.284	8.58±0.097	10.45±0.337
02	0.67±0.070	1.79±0.133	2.67±0.015	4.20±0.107	5.84±0.110	7.63±0.174
03	0.98±0.044	2.22±0.010	2.37±0.067	3.40±0.041	3.31±0.259	2.82±0.410
04	0.83±0.196	1.18±0.454	2.61±0.086	4.08±0.066	5.73±0.130	7.56±0.066 <sup>c)</sup>
05	0.85±0.038	3.01±0.200	3.17±0.054	5.05±0.089	7.54±0.154	9.66±0.165
06	0.25±0.056	1.79±0.091	1.84±0.326	3.85±0.032	6.02±0.105	8.21±0.157
07	-0.05±0.023	1.56±0.054	1.73±0.072	3.46±0.131	6.25±0.144	7.14±2.048 <sup>c)</sup>
10	1.53±0.128	3.23±0.149	3.90±0.230	8.06±0.351	14.41±0.183**	21.77±0.384**
11	1.64±0.133	3.04±0.098	3.50±0.097	7.43±0.262	13.25±0.316**	20.68±0.122**
12	2.70±0.726	2.61±0.120	2.73±0.159	6.01±0.116	10.38±0.047	14.90±0.418** <sup>a)</sup>
13	1.35±0.089	2.38±0.090	2.44±0.069	5.11±0.131	7.90±0.265**	11.39±0.219**
14	1.26±0.119	2.48±0.081	2.59±0.116	5.91±0.055	10.12±0.107**	16.40±0.138**
15	1.27±0.009	3.19±0.096	3.12±0.015	6.66±0.085	11.31±0.122**	17.89±0.065**
16	1.00±0.111	2.38±0.161	2.43±0.078	5.63±0.043	10.16±0.064**	15.55±0.133**
17	1.00±0.168	2.47±0.050	2.26±0.522	6.01±0.201	10.69±0.343**	15.71±0.557**
20	0.89±0.006	3.19±0.108	3.55±0.050	6.45±0.475	12.32±0.132 <sup>c)</sup>	18.34±0.495
21	0.66±0.030	2.72±0.081	2.72±0.025	5.88±0.042	9.80±0.041	16.91±0.529 <sup>c)</sup>
22	0.73±0.064	2.62±0.113	2.58±0.069	4.75±0.220 <sup>c)</sup>	14.02±0.333** <sup>b)</sup>	13.38±0.330 <sup>a)</sup>
23	0.55±0.042	1.84±0.049	1.73±0.144	3.58±0.081	4.80±0.162 <sup>c)</sup>	7.12±0.324 <sup>c)</sup>
24	0.28±0.023	1.83±0.060	1.70±0.007	4.03±0.083	7.52±0.071	12.65±0.085
25	0.26±0.127	2.10±0.045	2.36±0.052	4.78±0.061	8.82±0.117	13.86±0.104
26	0.24±0.022	1.75±0.059	1.79±0.042	3.63±0.056	7.29±0.104	11.25±0.222 <sup>c)</sup>
27	0.52±0.026	2.01±0.070	2.06±0.140	3.78±0.221	7.85±0.159	12.93±0.143

No は表1の配合剤と同一番号, 分包紙A: 片内側ポリエチレンラミネートパラフィン紙

\* (p<0.05), \*\* (p<0.01) は DPA400 と HYS400 との比較, a(++), b(+), c(±) は外観変化

表8 配合剤の吸湿による重量増加率 (%) (92%RH, 30°C, 分包紙B) (Mean ± S.E.)

No	1	3	5	7	14	28
00	0.04±0.070	1.69±0.324	3.84±0.517	4.20±0.537	6.92±0.681	10.85±0.918
01	0.69±0.216	2.03±0.407	3.61±0.594	4.76±0.703	7.24±0.925	10.36±1.036
02	0.54±0.037	1.61±0.173	2.95±0.189	3.15±0.182	5.70±0.444	7.65±0.383
03	0.52±0.087	1.26±0.271	2.67±0.817	2.93±0.688	5.18±1.090	6.52±0.901
04	0.07±0.055	1.85±0.818	2.22±0.184	2.79±0.177	5.09±0.425	7.06±0.354
05	0.79±0.095	1.80±0.280	3.18±0.565	3.62±0.796	6.89±0.794	9.24±0.851
06	0.39±0.044	1.16±0.049	2.17±0.195	2.75±0.158	5.00±0.220	6.92±0.222
07	0.67±0.048	1.27±0.043	2.20±0.089	2.84±0.143	4.90±0.181	7.45±0.292
10	0.96±0.024	1.75±0.083	3.84±0.201	4.71±0.366	10.59±0.906	17.05±1.109
11	0.71±0.131	1.34±0.087	2.95±0.087	3.47±0.253	8.02±0.218	13.12±0.312
12	0.70±0.064	1.34±0.061	2.73±0.156	3.19±0.179	6.92±0.360	11.07±0.315 <sup>b)</sup>
13	0.70±0.085	1.64±0.361	3.90±1.047	4.53±1.155	8.87±1.678	12.48±1.553
14	0.63±0.065	1.46±0.102	2.72±0.262	3.22±0.240	7.11±0.638	11.78±0.864
15	0.99±0.193	2.53±0.448	5.57±1.788	6.59±1.997	11.90±3.361 <sup>#</sup>	16.51±2.361 <sup>#</sup>
16	0.66±0.143	1.29±0.234	3.32±0.533	4.29±0.826	9.27±1.789	13.68±1.723
17	0.26±0.129	1.19±0.238	3.15±0.367	3.70±0.507	7.25±0.617	11.72±1.139
20	0.83±0.136	2.79±0.530	5.63±1.156	6.17±1.365	12.73±2.173 <sup>c)</sup>	17.46±2.189
21	0.49±0.048	2.03±0.052	4.01±0.210	4.16±0.142	8.61±0.226	13.14±0.496
22	0.58±0.056	2.07±0.038	4.03±0.113	4.40±0.302	8.79±0.824 <sup>b)</sup>	12.33±0.756 <sup>b)</sup>
23	0.29±0.015	1.21±0.098	2.78±0.171	3.10±0.226	5.74±0.523	8.79±0.467 <sup>c)</sup>
24	1.08±0.121	1.67±0.160	3.37±0.363	3.73±0.380	7.30±0.748	10.84±0.976
25	1.29±0.013	1.90±0.028	3.72±0.089	4.23±0.041	7.99±0.304	12.17±0.180 <sup>c)</sup>
26	1.22±0.113	1.67±0.143	3.38±0.301	3.63±0.330	7.05±0.651	10.55±0.787
27	1.33±0.184	2.08±0.434	4.09±0.781	4.56±0.718	8.76±1.131	13.34±1.409

No は表1の配合剤と同一番号, 分包紙B: ポリエチレン紙

#; 不等分散により検定不能, a(++), b(+), c(±) は外観変化

表9 製剤ごとの各被験者の経時的血中濃度変化および平均値

試料	No	Vor	1/4hr	1/2hr	1hr	2hr	4hr	8hr	12hr	24hr	36hr
DPA 200	1	0.0	42.8	55.2	45.8	43.3	36.0	25.2	16.3	5.7	1.0
	2	0.0	57.0	57.5	44.5	36.8	26.5	14.4	7.5	3.4	—
	3	0.0	78.3	58.0	52.5	50.5	41.5	26.7	17.3	—	—
	4	0.0	28.1	22.0	20.2	23.3	16.9	12.1	8.9	—	—
	Mean	0.0	51.6	48.2	40.8	38.5	30.2	19.6	11.8	4.6	1.0
	SD	0.0	21.4	17.5	14.1	11.6	10.8	7.4	4.5	1.6	0.0
DPA 400	1	0.0	47.3	48.5	52.3	46.3	40.2	16.3	10.6	4.6	1.3
	2	0.0	67.1	34.0	30.4	24.8	26.6	19.5	11.4	2.7	—
	3	0.0	59.3	69.7	48.6	52.7	34.8	22.6	10.5	3.4	1.1
	4	0.0	37.0	39.5	35.7	31.0	18.3	18.7	14.5	—	—
	Mean	0.0	52.7	47.9	41.8	38.7	30.0	19.3	11.8	3.6	1.2
	SD	0.0	13.2	15.7	10.4	13.0	9.6	2.6	1.9	1.0	0.1
HYS 400	1	0.0	46.9	43.7	46.0	35.0	37.7	26.0	18.9	4.3	3.1
	2	0.0	49.7	42.5	37.3	30.7	23.7	22.8	21.0	—	—
	3	0.0	43.3	52.2	41.5	31.2	21.3	24.3	11.1	4.8	2.1
	4	0.0	36.8	39.0	33.2	38.3	26.7	14.8	16.6	4.3	1.7
	Mean	0.0	44.2	44.4	39.5	33.8	27.4	22.0	16.9	4.5	2.3
	SD	0.0	5.6	5.6	5.5	3.6	7.2	5.0	4.3	0.3	0.7
DPA SY	1	0.0	66.3	62.2	55.3	52.5	30.7	27.3	20.4	4.5	—
	2	0.0	34.5	40.0	41.0	40.0	24.8	14.8	9.2	4.1	—
	3	0.0	47.7	38.7	33.1	26.0	27.1	20.8	12.3	4.1	—
	4	0.0	47.5	40.5	47.8	40.0	29.3	17.9	12.2	5.0	1.8
	Mean	0.0	49.0	45.4	44.3	39.6	28.0	20.2	13.5	4.4	1.8
	SD	0.0	13.1	11.3	9.5	10.8	2.6	5.3	4.8	0.4	0.0
解析結果			N. S.	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.			

— : 未測定, N. S. : no significance

(単位 :  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

36時間値に欠落があるため、12時間目までの測定値に対して施行した。

つぎに各被験者ごとの経時的血中濃度変化から被験者ごとに血中濃度曲線下面積 (AUC), pharmacokinetic parameter (薬剤吸収速度定数 KA, 薬剤消失速度定数 KE, 体内分布容量 VD) を算出しラテン方格配置にしたがい表10に示した。

AUC の計算は山岡と谷川<sup>6)</sup>の開発したモーメント計算のマイコンプログラムを利用し、台形面積の和として最終測定時までの面積を求め、指数関数により外挿して  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  を求めた。また、one compart-

ment model を想定して各製剤について、被験者ごとの pharmacokinetic parameter を求めた。

この算出は、山岡と谷川<sup>7)</sup>のマイコンプログラム Automated Pharmacokinetic Analysis System (APAS) を使用し、回帰曲線を求めるアルゴリズムはシンプレックス法に統一し、初期値はグラフ法により自動的に読ませた。

AUC, KA, KE, VD についてラテン方格配置分散分析により解析した。

AUC については被験者間 (df=3), 時期間 (df=3), 薬剤間 (df=3) の不偏分散比がおのおの F =

表10 被験者毎の薬物動態パラメーターおよび AUC 計算値 (ラテン方格配置)

パラメーター	被験者	時 期			
		C1	C2	C3	C4
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ )	No 1	A 533.6	D 597.6	C 582.7	B 488.2
	2	B 378.3	A 366.3	D 388.7	C 650.4
	3	C 454.3	B 492.0	A 591.3	D 425.7
	4	D 471.8	C 459.6	B 438.3	A 291.0
KA ( $\text{hr}^{-1}$ )	No 1	A 7.3	D 52.7	C 46.0	B 6.5
	2	B 44.0	A 32.6	D 5.2	C 48.4
	3	C 12.8	B 11.0	A 51.6	D 45.7
	4	D 42.1	C 11.3	B 17.0	A 50.5
KE ( $\text{hr}^{-1}$ )	No 1	A 0.105	D 0.111	C 0.079	B 0.132
	2	B 0.145	A 0.194	D 0.144	C 0.085
	3	C 0.123	B 0.149	A 0.123	D 0.103
	4	D 0.114	C 0.093	B 0.103	A 0.091
VD (l)	No 1	A 7.44	D 6.18	C 8.52	B 6.90
	2	B 8.66	A 6.86	D 8.49	C 9.34
	3	C 8.54	B 6.05	A 5.94	D 9.83
	4	D 8.31	C 10.04	B 10.42	A 15.84

A ; DPA 200, B ; DPA 400, C ; HYS 400, D ; DPA SY

表11 各製剤の体内半減期 ( $T_{1/2}$ ), 最高血中濃度到達時間 ( $T_{max}$ )  
および最高血中濃度 ( $C_{max}$ )

試 料	$T_{1/2}$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$T_{max}$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
DPA 200	5.86 $\pm$ 1.73	0.248 $\pm$ 0.229	49.61 $\pm$ 17.68
DPA 400	5.35 $\pm$ 0.95	0.360 $\pm$ 0.201	49.58 $\pm$ 10.78
HYS 400	7.50 $\pm$ 1.36	0.266 $\pm$ 0.153	42.96 $\pm$ 3.54
DPA SY	5.97 $\pm$ 0.82	0.275 $\pm$ 0.289	48.49 $\pm$ 10.70

(Mean  $\pm$  S. D.)

1.11,  $F=0.11$ ,  $F=0.57$  で、いずれも有意差を認めなかった。

KA については被験者間 ( $df=3$ ), 時期間 ( $df=3$ ), 薬剤間 ( $df=3$ ) の不偏分散比がおのおの  $F=0.02$ ,  $F=0.15$ ,  $F=0.33$  で、いずれも有意差を認めなかった。

KEについては被験者間 ( $df=3$ ), 時期間 ( $df=3$ ), 薬剤間 ( $df=3$ ) の不偏分散比がおのおの  $F=2.89$ ,  $F=1.72$ ,  $F=2.29$  でいずれも有意差を認めなかった。

またVDについても被験者間 ( $df=3$ ), 時期間 ( $df=3$ ), 薬剤間 ( $df=3$ ) の不偏分散比がおのおの  $F=$

3.20,  $F=1.86$ ,  $F=0.32$  でいずれも有意差を認めなかった(いずれも残差の自由度  $df=6$ ,  $F_{0.05}(0.05)=4.76$ )。表11に求められた KA, KE, VD から算出した血中濃度半減期 ( $T_{1/2}$ ), 最高血中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ), 最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) を示した。なお  $T_{1/2}$ ,  $T_{max}$ ,  $C_{max}$  の3項目についてはすでに検定したKA, KE, VD の関数として導かれていることより解析を施す必要はないと考え行わなかった。

#### IV 考 察

バルプロ酸ナトリウムは薬剤自身が非常に吸湿性に

富むため、フィルムコート、糖衣などを施すことによって耐湿性を高めた錠剤や、防湿性を工夫した細粒剤などが発売されている。今回は小児科でかん患者治療に繁用されるシロップ剤 (DPA SY) および 40% 細粒剤 (HYS 400) と現在開発申請中の 20% ないし 40% 細粒剤 (DPA 200 と DPA 400) について、その製剤学的品質評価、特に湿度に対する特性と 4 種製剤の bioavailability について比較検討した。その結果、吸湿性の点では 75% ないし 92% RH とかなり苛酷な条件下ではあるが、40% 細粒剤において 14 日目以降では 10% ないしはそれ以上の重量増加率を示すものがあつた。したがって実際に製品として流通管理するためにはアルミによる分包など防湿の面について充分に考慮する必要があると考える。なお、同じ 40% 細粒剤では DPA 400 の方が HYS 400 に比べて片内側ポリエチレンラミネートパラフィン紙を用いた場合には吸湿による重量増加率が大きであつたが、外観上の変化で比較すると HYS 400 の方が、DPA 400 に比べていくつかの合剤品で変化がみられたことより総合的には両製剤の有劣はつけがたいものとする。

また、DPA SY, HYS 400, DPA 200 および DPA 400 の 4 製剤それぞれの AUC, KA, KE お

よび VD の値について有意差検定を行った結果、有意差は認められなかつたことよりこれら 4 製剤は生物学的に同等な製剤であるといえる。

今回本実験で得られた結果は錠剤と HYS 400<sup>8)</sup> および DPA SY と HYS 400<sup>9)</sup> との bioavailability の比較実験ともよく一致するものである。

## V 結 論

バルプロ酸ナトリウム製剤のうち市販シロップ剤デバケンシロップ<sup>®</sup>、40% 細粒剤ハイセレン細粒<sup>®</sup>、および開発申請中のデバケン<sup>®</sup> 細粒 200 (20%)、デバケン<sup>®</sup> 細粒 (40%) について成人男子健常人 4 名を用いてその bioavailability を比較検討した結果、これら 4 種の製剤間には bioavailability の差はないと結論した。

また 3 種の細粒剤は製剤学的検討においてもほとんど差はみられなかつた。

終わりに、本研究に御協力いただいた本薬剤部洞沢孝二、北沢光幸両氏、およびデータ解析に貴重な御助言をいただいた協和醸酵(株)秋山安氏に厚くお礼申し上げる。

## 文 献

- 1) Woodbury, D.M. Penry, J.K. and Pippenger, C.E. Ed. : Antiepileptic Drugs, 2nd ed., Raven Press, New York, 1982
- 2) Pippenger, C.E. Penry, J.K. and Kutt, H. Ed. : Antiepileptic Drugs : Quantitative Analysis and Interpretation, Raven Press, 1978
- 3) Richens, A. : Antiepileptic drugs : Clinical aspects. In : Richens, A. and Marks, V. (ed.), Therapeutic Drug Monitoring, pp.320-348, Churchill Livingstone, New York, 1981
- 4) 幸田幸直 : バルプロ酸. 田村善蔵, 堀岡正義編, 薬物血中濃度測定の実際, 改訂版, pp.253-267, 薬業時報社, 1984
- 5) 肥田野 直, 瀬谷正敏, 大川信明; 心理教育統計学. pp.228-231, 培風館, 東京, 1961
- 6) 山岡 清, 谷川原祐介 : マイコンによる薬物速度論入門. pp.113-135, 南江堂, 東京, 1983
- 7) 山岡 清, 谷川原祐介 : マイコンによる薬物速度論入門. pp.159-178, 南江堂, 東京, 1983
- 8) 鶴田 聡, 有森和彦, 岩奥玲子, 林 宏, 中野真汎, 東 明正; バルプロ酸ナトリウム細粒剤の吸湿性とバイオアベイラビリティの評価. 医学と薬学, 7 : 673-676, 1982
- 9) 武田明夫, 稲熊順子, 伊藤一弘, 竹田信也, 山田博史 : 剤形の異なる 2 種のバルプロ酸の bioavailability の比較検討. 脳と発達, 14 : 605-608, 1982

(59. 6. 14 受稿)