[Jpn. J. Hosp. Pharm.
— 一般論 —
18(4) 372-377 (1992)]

徐放性バルプロ酸製剤（デパケンR錠，NIK-240）の 生物学的同等性と体内動態の比較検討

中嶋正博*，和泉啓子，荒木 稔，野村順一，多田章二，岩本清典，有田淳一
公立豊岡病院薬剤部†

Bioavailability and Pharmacokinetic Study of Slow-release Preparations of Sodium Valproate (Depakene-R Tablets, NIK-240)

MASAHIRO NAKASHIMA*, KEIKO IZUMI, MINORU ARAKI, JUN-ICHI NOMURA,
SYOUJI TADA, KIYONORI IWAMOTO, JUN-ICHI ARITA
Department of Pharmacy, Toyooka Hospital†

(Received November 22, 1991)
(Accepted April 6, 1992)

Bioavailability and pharmacokinetic study of slow release preparations of sodium valproate (Depakene-R Tablets, NIK-240) were investigated by a cross-over design in six healthy volunteers. When bioavailability parameters were compared between two preparations after a single dose of 600mg of each drug was administered orally, there was difference in maximum serum concentration (C_{max}), but no difference was found in areas under the serum concentration-time curve (AUC), peak time (T_{max}), mean residence time (MRT) and variance of residence time (VRT). The pharmacokinetic parameters were estimated according to one-compartment open models with three different absorption steps (first-order or zero-order absorption step with lag time, two first-order input steps) by simultaneous least squares curve fitting method. The first-order absorption with lag time model fitted better to describe pharmacokinetics of the two preparations than the other models, but pharmacokinetic parameters (K_e , K_a , V_d , lag time) showed no differences in the two preparations. These results indicate that two preparations were comparable to the extent of bioavailability, but not comparable to the rate of bioavailability. NIK-240 was released more slowly than Depakene-R Tablets and predictions regarding multiple dosing show that NIK-240 can provide smaller fluctuations in plasma valproic acid level than Depakene-R Tablets. These results were important for the administration of slow release preparations in the drug monitoring and the drug administration regimen.

Keywords—sodium valproate; serum level; slow-release preparation; bioavailability; pharmacokinetics

結 言

バルプロ酸は腸管からの吸収が速く，服薬後1

～2時間で最高血中濃度に達し，血中半減期も10時間前後と比較的短いため^{1,2)}，定常状態における血中濃度の日内変動が大きく，そのため1日3回の分割投与が必要とされている．この問題を解決し，患者のコンプライアンスを向上させるため，

† 兵庫県豊岡市立野町 6-35; 6-35, Tachino-cho, Toyooka-shi, Hyogo, 668 Japan

1日1回投与を可能とした徐放性のバルプロ酸製剤が開発されているが、その製剤設計は各製薬会社によって異なっている。

今回我々は、2種類の徐放性バルプロ酸製剤を健康成人に単回投与した後の血中濃度を測定し、2製剤の体内動態をモデル解析により比較し、また製剤間の生物学的同等性を検討したので報告する。

対 象 ・ 方 法

1. 被験者

Table 1 に示すように、健康成人男性5名、女性1名を対象とした。被験者にはあらかじめ本試験の目的、意義、方法及び安全性について十分説明し同意書を得た。被験者は、試験前日の21時から薬剤投与後4時間目の採血まで絶食し、投与後4時間及び9時間後の食事は同一とし、以後の食事は自由とした。また試験期間中は他の薬物の服用、飲酒は禁止した。なお薬剤投与前の血液生化学的検査値はすべて正常範囲内にあり、試験終了後も変動は認められなかった。

2. 試験薬剤

本試験には、デパケンR 200mg 錠 (Lot No. 011AJJ, 協和発酵) と、NIK-240 40% 顆粒剤 (Lot No. 9A02, 日研化学) を用いた。

3. 試験方法

試験は被験者6名を3名ずつ2群に分け、各々

バルプロ酸ナトリウムとして 600mg ずつ単回投与し、クロスオーバー法により行った。なお休薬期間は1カ月とした。薬剤は、午前9時に水 200 ml で服用し、採血は投与直前と投与後1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 32, 48時間に行った。血中濃度の測定は蛍光偏光免疫測定法で行った。

バイオアベイラビリティの指標としては、最高血中濃度 (C_{max}) 及び最高血中濃度到達時間 (T_{max}) を実測値より求め、また山岡らのマイコンプログラムモーメント解析法³⁾ を利用して、血中濃度曲線下面積 (AUC) と、平均体内滞留時間 (MRT) 及びその分散 (VRT) を求めた。統計学的検討には、分散分析を用い、有意水準5%で検定した^{4,5)}。

結 果

デパケンR錠と NIK-240 を6名の被験者に単回投与した後の平均血中濃度-時間曲線を Fig. 1 に示した。Fig. 1 より、デパケンR錠の方が最高血中濃度が高く、また24時間目以降は2製剤とも同様の推移を示していることがわかる。各採血時間における血中濃度について分散分析を行った結果、8, 10, 12時間後に2製剤間に有意差がみられた。

Table 2 に血中濃度より求めたバイオアベイラビリティの指標と分散分析結果を示した。分散分析結果において、時期及び群/持ち込み効果に有意差がみられなかったことより、群の割付けやクロスオーバー法に問題はなかったものと考えられる。AUCは製剤間に有意差が認められないため、薬物吸収量に差はなく同等であることが示唆された。 C_{max} はデパケンR錠が $37.2 \pm 4.9 \mu\text{g/ml}$ 、NIK-240 が $28.2 \pm 3.9 \mu\text{g/ml}$ でデパケンR錠の方が有意に高いという結果が得られた。 T_{max} , MRT, VRT に関しては製剤間に有意差が認められなかった。

バイオアベイラビリティの指標のうち C_{max} に有意な差が認められ、2つの徐放性バルプロ酸製剤は生物学的に同等とはいえない結果が得られた。

Table 1. Characteristics of Volunteers

		Sex	Age	Weight(kg)
DN group	1, ■■■	F	47	47
	2, ■■■	M	27	63
	3, ■■■	M	25	61
ND group	4, ■■■	M	38	59
	5, ■■■	M	35	64
	6, ■■■	M	34	54
Mean			34.3	58.0

DN group: Depakene-R Tablets → NIK-240

ND group: NIK-240 → Depakene-R Tablets

Fig. 1. Serum Concentration of Valproic Acid after a Single Oral Administration of Depakene-R Tablets (—●—) or NIK-240 (—○—)

Each point represents mean $\pm$ SD of six subjects.

Table 2. Bioavailability Parameters

(MEAN $\pm$ S.D.)

	Preparations		Analysis of variance		
	Depakene-R Tablets	NIK-240	Drugs	Time periods	Group or sequence
AUC _{0-∞} (hr·μg/ml)	1035.2 (178.0)	1032.1 (265.0)	N.S.	N.S.	N.S.
C _{max} (μg/ml)	37.2 (4.9)	28.2 (3.9)	P<0.05	N.S.	N.S.
T _{max} (hr)	9.3 (1.9)	11.0 (1.0)	N.S.	N.S.	N.S.
MRT _{0-∞} (hr)	24.2 (1.7)	28.2 (4.5)	N.S.	N.S.	N.S.
VRT _{0-∞} (hr ²)	405.5 (94.1)	482.0 (185.9)	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.:not significant

考 察

Fig. 2 は, Wagner-Nelson 法により求めた累積吸収率の時間推移を表したものである。各時間ごとの累積吸収率について分散分析を行った結果, いずれの時間においても 2 製剤間に有意差は認められなかった。また 12 時間目までの未吸収薬

物残存率と時間を片対数グラフにとると, ほぼ直線となるため, 両製剤の吸収は 1 次過程で表すことができるかと推定される。

バルプロ酸は, 経口投与された場合薬物動態モデルとして 1 次吸収・1-コンパートメントオープンモデルを用いるのが適切であるといわれているが, 徐放性製剤には吸収過程が 0 次で表されるも

Fig. 2. Fraction Absorbed Valproic Acid after Oral Administration of Depakene-R Tablets (●—●) or NIK-240 (●---●)

のもあり、また吸収過程を放出、吸収という2つのステップで表される場合もある。そこで条件設定を変えた次の3つの1-コンパートメントオープンモデルで解析した。

$$C_p = \frac{K_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (K_a - K_e)} [e^{-K_e(t-t_0)} - e^{-K_a(t-t_0)}] \quad \dots\dots\dots (1) \text{式}$$

(1)式はラグタイムを入れた一般的な1次吸収のモデル式である。ここで K_a は1次吸収定数、 K_e は1次消失定数、 V_d は分布容積、 F は吸収率で今回は $F=1$ と仮定して解析した^{1,2)}。 t_0 はラグタイムを表す。

$$C_p = \frac{K_r \cdot K_a \cdot F \cdot D}{V_d} \left[\frac{1}{(K_a - K_e)(K_r - K_e)} e^{-K_e \cdot t} + \frac{1}{(K_a - K_e)(K_a - K_r)} e^{-K_a \cdot t} + \frac{1}{(K_r - K_a)(K_r - K_e)} e^{-K_r \cdot t} \right] \dots\dots\dots (2) \text{式}$$

(2)式は吸収過程を放出、吸収という2つのステップに分けて考えたモデル式⁶⁾で、この式において、 K_r は1次放出定数、 K_a は1次吸収定数を表す。

$$\left. \begin{aligned} C_p &= \frac{k_0}{V_d \cdot K_e} [1 - e^{-K_e(t-t_0)}] \quad \dots\dots\dots t-t_0 < AT \text{ の場合} \\ C_p &= \frac{k_0}{V_d \cdot K_e} (e^{K_e \cdot AT} - 1) e^{-K_e(t-t_0)} \quad \dots\dots\dots t-t_0 \geq AT \text{ の場合} \end{aligned} \right\} \dots\dots\dots (3) \text{式}$$

$$AT = \frac{100}{AR}, \quad k_0 = \frac{D}{AT} = \frac{D \cdot AR}{100} \text{ より}$$

$$\left. \begin{aligned} C_p &= \frac{F \cdot D \cdot AR}{100 \cdot V_d \cdot K_e} [1 - e^{-K_e(t-t_0)}] \quad \dots\dots\dots t-t_0 < AT \text{ の場合} \\ C_p &= \frac{F \cdot D \cdot AR}{100 \cdot V_d \cdot K_e} (e^{K_e \cdot AT} - 1) e^{-K_e(t-t_0)} \quad \dots\dots\dots t-t_0 \geq AT \text{ の場合} \end{aligned} \right\} \dots\dots\dots (4) \text{式}$$

(3)式は、ラグタイムを入れた0次吸収のモデル式で、 k_0 は0次の吸収速度、 AT は吸収時間を表すが、 k_0 に投与量を反映するため AR という0次の吸収速度定数を組み込んだのが(4)式である⁷⁾。

以上の3つの式を山岡らのマイコンプログラム APAS⁸⁾に組み込み解析した。そして、どのモデルが最もよく適合しているか判断するには赤池の情報量基準 AIC の値を用いた。

Table 3に、それぞれのモデル式で求めたパラメータと AIC の値を示した。表よりラグタイムを入れた1次吸収のモデル式において2製剤とも AIC の値が最も小さく、よく適合していると思われる。分散分析の結果、3種類のモデル式を用いて求めたパラメータのいずれにも2製剤間に有意差は認められなかった。

モデル解析では2製剤間の体内動態の差を示唆できなかったが、デパケンR錠は核をマトリックス構造とし、その核を徐放膜で被い更にそれをシ

Table 3. Pharmacokinetic Parameters and AIC

(MEAN $\pm$ S.D.)

	First-order absorption model with lag time		Zero-order absorption model with lag time		Two first order input model	
	Depakene-R Tablets	NIK-240	Depakene-R Tablets	NIK-240	Depakene-R Tablets	NIK-240
Ka (/hr)	0.25 (0.13)	0.17 (0.07)			0.36 (0.09)	0.34 (0.16)
AR (%dose/hr)			16.85 (6.61)	13.06 (4.92)		
Kr (/hr)					0.36 (0.08)	0.41 (0.22)
Ke (/hr)	0.065 (0.019)	0.051 (0.019)	0.051 (0.013)	0.038 (0.016)	0.061 (0.013)	0.050 (0.021)
t _{1/2} (hr)	11.6 (3.3)	16.0 (7.2)	14.6 (3.4)	22.6 (12.3)	11.9 (2.4)	16.9 (8.3)
Vd (l/kg)	0.17 (0.03)	0.22 (0.06)	0.21 (0.04)	0.28 (0.09)	0.18 (0.03)	0.23 (0.07)
Cl (lhr/kg)	0.011 (0.001)	0.010 (0.002)	0.010 (0.001)	0.009 (0.002)	0.011 (0.001)	0.010 (0.002)
lag time (hr)	1.51 (0.22)	1.33 (0.39)	1.20 (0.28)	0.96 (0.42)		
AIC	37.24 (12.44)	39.80 (6.41)	41.92 (2.96)	43.92 (6.63)	42.14 (6.38)	40.12 (6.29)

ェガーコートした錠剤であり⁹⁾, NIK-240は水によりゲル化する高分子膜と水に不溶性の膜で2重にコーティングした顆粒で¹⁰⁾, この2製剤は薬物の放出制御機構が異なっており, 2製剤間には放出過程を含む吸収過程に何らかの違いがあるものと考えられる。

Fig. 3¹¹⁾, Fig. 4¹²⁾ はそれぞれ各社社内資料より引用したデパケンR錠, NIK-240の溶出試験結果だが, デパケンR錠の場合5時間後に50%, 9時間後に80%溶出するように設計されており, NIK-240の場合6時間後に50%, 14時間後に80%溶出するように設計されている。このような溶出設計の違いにより, 2製剤間に rate of bioavailability の差が生じたのではないかと考えられる。

Fig. 5 に, デパケンR錠, または NIK-240 を各被験者に1日1回1200mgを連続投与した場合

Fig. 3. Dissolution Rate of Valproic Acid from Depakene-R Tablets in Water Using Padille Method¹¹⁾

Fig. 4. Dissolution Rate of Valproic Acid from NIK-240 in Water Using Paddle Method¹²⁾

Fig. 5. Simulated C_{min} and C_{max} in Steady States of Valproic Acid after Repeated 1200mg Oral Administration of Depakene-R Tablets (—) or NIK-240 (.....) at Intervals of 24hr

を想定し、(1)式によって得られたパラメータを用いシミュレーションした時の定常状態における最高・最低血中濃度を表した。日内変動率($C_{max} - C_{min} / C_{ss}$)は、デパケンR錠の場合 $65.91 \pm 7.76\%$ で NIK-240 の場合 $43.43 \pm 10.70\%$ となり、NIK-240の方がデパケンR錠より血中濃度の日内

変動が有意に小さくなっていることが示唆された。

結 論

徐放性バルプロ酸製剤であるデパケンR錠と NIK-240 の単回投与後の血中濃度を比較した結果、AUC と T_{max} は2製剤間に差はなく同等であり、 C_{max} はデパケンR錠の方が有意に高い値を示した。よってこの2つの徐放性バルプロ酸製剤は、生物学的に同等とはいえず、血中濃度の変動が少ないという観点から考えると、NIK-240の方がより徐放性の高い薬剤であると思われる。このように、同じバルプロ酸の徐放性製剤であっても製剤設計の違いにより体内動態が異なるため、今後臨床使用時にはこのようなことを考慮する必要があると考えられる。

引用文献

- 1) U. Klotz and K. H. Antonin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **21**, 736-743 (1977).
- 2) E. Perucca, G. Gatti, G. M. Frigo and A. Crema, *B. J. Clin. Pharmacol.*, **5**, 495-499 (1978).
- 3) 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, 東京, 1983, pp.113-121.
- 4) 江島 昭, 緒方宏泰, 鹿庭なほ子ほか, 医薬品研究, **13**, 1106-1119 (1982).
- 5) 江島 昭, 緒方宏泰, 鹿庭なほ子ほか, 医薬品研究, **13**, 1267-1271 (1982).
- 6) 井口定男監修, “新総合薬剤学<II>”, 後藤 茂, 永井恒司, 林 信一編, 医歯薬出版, 東京, 1982, pp.193-209.
- 7) N. Imada, K. Takagi, T. Hasegawa, H. Saito and Y. Mizukami, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **26**, 588-593 (1988).
- 8) 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, 東京, 1983, pp.159-178.
- 9) 武田明夫, 稲熊順子, 清水章子, 寺尾心一, 網岡克雄, 菱田 広, 坂本康孝, てんかん研究, **6**, 196-203 (1988).
- 10, 12) 日研化学株式会社社内資料
- 11) 協和発酵工業株式会社社内資料