

## インドメタシンカプセルの溶出試験と バイオアベイラビリティ<sup>1</sup>

小宮山貴子, 福本真理子, <sup>2</sup>久保博昭<sup>3</sup>

森口郁生, <sup>4</sup>勝呂信雄<sup>5</sup>

北里大学薬学部臨床薬学研究室<sup>2</sup>

北里大学薬学部薬品分析学教室<sup>3</sup>

北里大学薬学部製剤学教室<sup>4</sup>

北里大学薬学部臨床薬理学教室<sup>5</sup>

## Dissolution and Bioavailability of Indomethacin Capsules<sup>1</sup>

TAKAKO KOMIYAMA, MARIKO FUKUMOTO, <sup>2</sup>HIROAKI

KUBO, <sup>3</sup>IKUO MORIGUCHI, <sup>4</sup>NOBUO SUGURO<sup>5</sup>

Department of Clinical Pharmacy, <sup>2</sup>Department of Analytical Chemistry<sup>3</sup>

Department of Physical Pharmacy, <sup>4</sup>Department of Clinical Pharmacology<sup>5</sup>

Kitasato University School of Pharmaceutical Sciences

(Received September 5, 1981)

The dissolution and bioavailability of indomethacin in the commercially available capsules were studied, and the correlation between *in vitro* and *in vivo* findings was investigated. Dissolution profiles of two brands of indomethacin capsules (preparations A and B) and sustained-release capsules (preparations C and D) were recorded according to JP X and USP XX methods. A significant difference in the amount and the rate of dissolution was observed between C and D, but not between A and B. Then, 5 healthy adult subjects received a single dose of 25 mg indomethacin (A, C and D) orally, and the drug level in the serum was determined with high-performance liquid chromatography. The dissolution behavior of the preparations was related to some bioavailability parameters (peak level, time to peak level, and AUC). Particularly, in preparations C and D, the amount of indomethacin dissolved in 2hr was well correlated with the AUC from 0 to 8hr and the peak level.

**Keywords**—commercial indomethacin capsules; dissolution test; bioavailability; dissolved amount; peak serum level; AUC

内用固形製剤の品質評価方法の中でも、溶出試験は崩壊試験より一步生物学的利用能に近づいた試験方法<sup>1)</sup>として注目されてきているが、薬剤の安全性や有効性の観点からバイオアベイラビリティの保証を目標とした的確な理化学的方法となりうるかどうかについては、まだ多くの議論がなされている。<sup>2~5)</sup>

\*1 日本薬学会第101年会（熊本、1981年4月）病院薬学会部会で発表

\*2,3,4,5 東京都港区白金5丁目9-1; 9-1, Shirokane 5-chome, Minato-ku, Tokyo, 108 Japan

このような背景のもとに、これまでに多数の製剤について溶出試験と *in vivo* での実験との相関性に関する検討がすすめられてきているが、<sup>6~9)</sup>その解釈はさまざまである。

著者らは、日局10に収載された溶出試験の適用品目であるインドメタシンカプセルについて溶出試験とバイオアベイラビリティ試験を行い、医薬品の溶出状態が生体内での薬物動態にどのように影響するのかについて、具体的に考察してみたので報告する。

Table 1. Four Preparations of Indomethacin Used for Dissolution Test

Preparation	Manufacturer	Dosage form	Labelled amount of indomethacin	Content of indomethacin (mg) a)
A	a	Capsule	25 mg / Cap	24.85 ± 0.60
B	b	Capsule	25 mg / Cap	24.66 ± 0.72
C	a	S-R capsule b)	25 mg / Cap	25.71 ± 1.41
D	b	S-R capsule b)	25 mg / Cap	24.89 ± 0.87

a) Determined by JP X assay method

b) Sustained-Release capsule

## 実験方法

## 1. 溶出試験

## 1) 被験薬剤

市販の25mg インドメタシンカプセルの普通製剤、持続性製剤から、それぞれa社、b社の2銘柄ずつ選び被験薬剤とした (Table 1)。あらかじめ重量偏差試験および含量試験を行ったところ、いずれの製剤も日局10の規格範囲内であった。

## 2) 溶出試験方法

用いた操作法、試験条件は Table 2 の通りで、普通製剤は日局10規定のパドル法とUSP XX規定の崩壊試験器法により、局方 pH 7.2 リン酸塩緩衝液と水の混液を溶出液として行い、持続性製剤については回転バスケ

ット法 (I法)、パドル法 (II法)、崩壊試験器法 (III法)により普通製剤の試験条件に準じて2時間まで行った。経時的に溶出液採取を行い、吸収波長320 nmで吸光度を測定し、インドメタシン濃度を求め、これを溶出量とした。各製剤とも6カプセルずつ行った。

## 3) データの解析

溶出量-時間曲線 (溶出曲線) を描き、これより溶出し始めるまでの時間 (溶出 lag time)、プラトーに達するまでの時間、含量の10, 50, 80%が溶出するのに要した時間、最大溶出速度定数などの溶出パラメータを求めた。普通製剤については、含量偏差より溶出量を補正して日局10およびUSP XXの規格に適合しているか否かを判定した。

## 2. バイオアベイラビリティ試験

Table 2. Dissolution Test Method

Preparation	A, B		C, D		
Method	JP X Paddle 100 rpm, Sinker	USP XX - Apparatus 3 Disintegration tester 31 cycle / min	I Single basket 100 rpm	II Paddle 100 rpm, Sinker	III Disintegration tester 31 cycle / min
Test fluid	pH 7.2 Phosphate buffer (JP X, USP XX) / H <sub>2</sub> O (1/4)				
Fluid volume [ml]	900	750	900	900	900
Filter	0.45 μm millipore filter				
Assay	Spectrophotometry (320 nm)				
Sampling time [min]	0, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 15, 20, 30, 35,	0, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 15, 20,		0, 2.5, 5, 8, 10, 12, 16, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 90, 120,	
Tolerance	> 80% in 30 min	> 80% in 15 min			

## 1) 被験薬剤

溶出試験を行った薬剤のうち, a社の普通製剤, a社, b社の持続性製剤の3製剤を用いた. これら3製剤はあらかじめ重量偏差試験, 含量試験によりバラツキの小さいこと, 日局10の規格範囲内であることを確認した.

## 2) 被験者

健康成人5名(男子3名, 女子2名)を被験者とした.

年齢は24.2±2.7歳, 体重は54.4±4.2kgであった. あらかじめ血液検査, 尿検査などの健康診断と既往歴のチェックを行い, 肝機能, 腎機能に異常のないことを確認した(Table 3). 試験1週間前からあらゆる薬剤の服用およびアルコール摂取を禁じ, 薬物投与前6時間から投与後4時間までは飲食物の摂取を禁じた.

## 3) 投与量および投与方法

Table 3. Subject's Data and Protocol

Group	Subject	Age (yrs)	Sex	Weight (kg)	Liver function		Renal function		Order of administration		
					GOT (Karmen unit)	GPT	BUN (mg/dl)	Creatinine	1	2	3
i	1	28	F	56.0	10.5	4	9.5	0.88	A	C	D
	2	22	M	61.0	13	6	18	0.82	—	C	D
ii	3	26	F	53.0	9.5	3.5	12	0.72	C	D	A
	4	22	M	51.5	16	8	10.5	0.82	C	D	A
iii	5	23	M	50.5	15.5	5.5	12.5	0.85	D	C	A

各製剤とも常用量を考慮して25mgカプセルの1回投与とし, コップ一杯の水とともに服用した. 投与順序は5名を3群にわけ, 投与間隔を1週間として三重交叉法を行った. ただし, 被験者2は持続性製剤の検討のみを行った.

## 4) 採血時間および方法

採血回数10回を限度とし, 最高血中濃度と排泄相が明確になるように採血時間を決定し, 普通製剤は服用前, 服用後30, 45分, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8時間目に, 持続性製剤は服用前, 服用後30分, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間目に肘静脈より採血した. 採血量は1回当たり1~1.5mlとし, 血液を10,000回転で10分間, 遠心後血清を分離し測定まで凍結保存した.

## 5) 測定方法

血清中インドメタシン濃度は, 血清20μlをアセトニトリルで除蛋白後, フェニルブタゾンを内部標準物質としてUV検出(波長254nm)による高速液体クロマトグラフ法により分離定量した. 測定はduplicateで行った.

## 6) バイオアベイラビリティ分析

バイオアベイラビリティパラメータとして, 最高血中濃度(C<sub>p</sub>), 最高血中濃度到達時間(T<sub>p</sub>), 半減期(T<sub>1/2</sub>),

8時間までの血中濃度時間曲線下面積(AUC), 0.5μg/m以上の血中濃度を持続する時間を求めた.

## 7) 副作用のチェック

服用後, 採血終了時までの自覚症状を被験者の訴えよりチェックした. また, 全試験終了後に試験前と同様に血液, 尿検査を行い異常の有無を調べた.

## 結 果

## 1. 溶出試験

普通製剤A, Bの溶出曲線をFig. 1に, それから得られた溶出パラメータをTable 4に示した. 日局10規定のパドル法およびUSP XX規定の崩壊試験器法とで, 試験法が異なっても溶出状態には有意な差はみられず類似した溶出曲線が得られたが, A, B両剤の溶出パラメータには若干差がみられた. 溶出lag timeはAが1.5分, Bが2.0分で, 含量の10, 50および80%が溶出するのに要した時間もAの方がわずかに短く, 溶出が終了して溶出曲線がプラトーに達するのもAが8.0分, Bが10.0分と時間的な差がみられた. しかし両剤とも10分以降の溶出量に有意差はなかった. また, 溶出曲線の傾きが最大なところから求めた最大溶出速度定数は, いずれの方法においてもAがわずかに大きい値を示した. なお

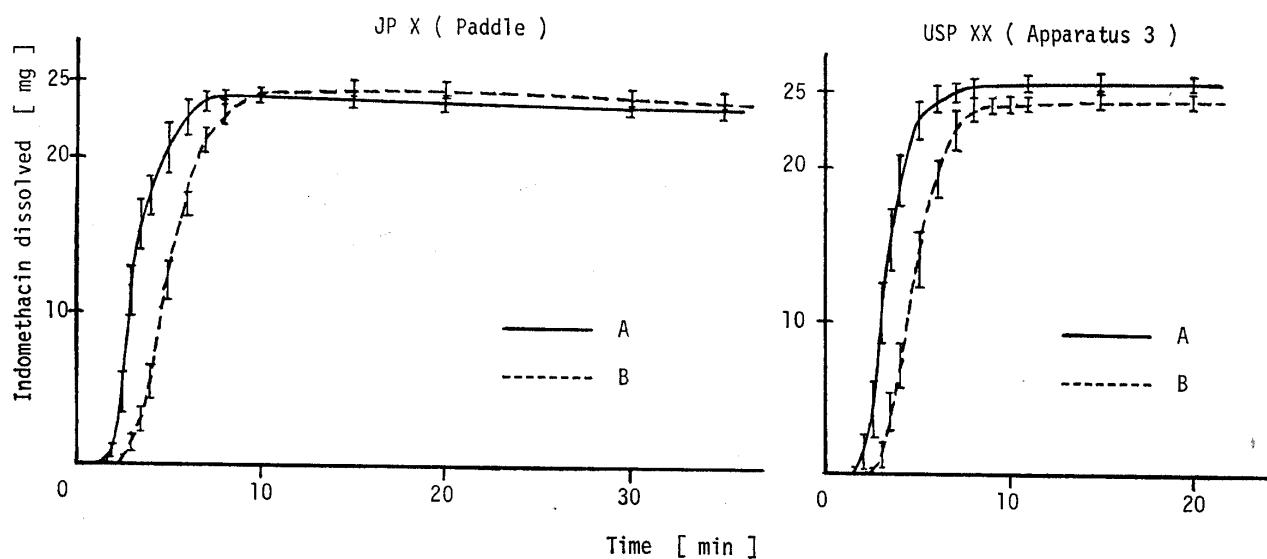


Fig. 1. Dissolution Curves of Indomethacin Capsules

Table 4. Dissolution Data of Indomethacin Capsules

Method	JP X ( Paddle )		USP XX ( Apparatus 3 )	
	A	B	A	B
Preparation				
Dissolution lag time [min]	1.5	2.0	1.5	2.0
Time to reach plateau [min]	8.0	10.0	8.0	10.0
10% Dissolution time [min]	2.25	3.40	2.30	3.30
50% Dissolution time [min]	3.05	6.05	3.20	4.79
80% Dissolution time [min]	4.40	6.65	4.23	6.23
Dissolution rate constant [ $\text{min}^{-1}$ ]	0.764	0.693	0.841	0.624
Dissolved amount in 30 min (or 15 min) * [mg]	23.4	24.6	25.5	24.2
[ % ]	94.2	99.8	102.6	98.1

\* : JP X Method---30 min, USP XX Method---15 min

両剤とも日局 10 の 30 分で 80% 以上、USP XX の 15 分で 80% 以上溶出することという規格に対して 90% 以上の溶出量を示し適合した。

Fig. 2 に持続性製剤 C, D の溶出曲線を、Table 5 に溶出パラメータを示した。持続性製剤の溶出曲線は I 法、II 法で類似しており、ゆるやかな溶出状態を示し、両剤とも 2 時間ではまだ溶出は継続していた。しかし III 法では前の 2 法に比べ溶出は急激で、特に C は 2 時間ですでにプラトーとなり、明らかに試験方法による溶出状態の相違がみられた。時間ごとの溶出率を比べてみると

と、I 法・II 法では約 25 分、III 法では約 12 分ぐらいまでは D の方が大きく初期の溶出量がやや多いが、それ以降逆転し、最終的に 2 時間までの溶出量はいずれの方法においても D が小さく、その量は C の約 60~78% であった。

## 2. バイオアベイラビリティ試験

各被験者における普通製剤 A、持続性製剤 C, D 服用時のインドメタシン血中濃度一時間曲線を Fig. 3 に示した。また、得られたバイオアベイラビリティパラメータを Table 6 に示した。

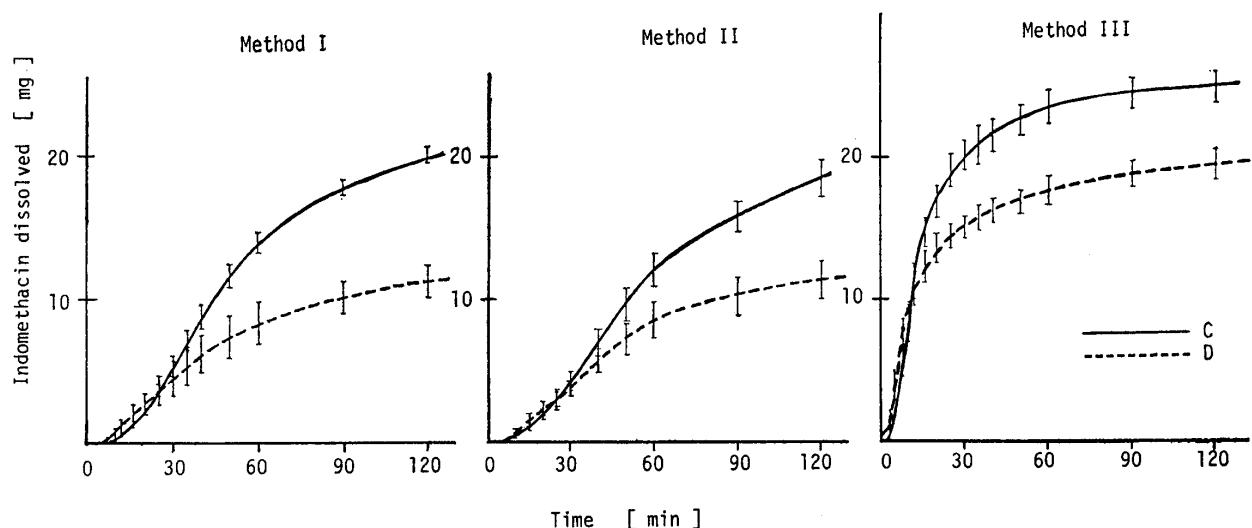


Fig. 2. Dissolution Curves of Indomethacin Sustained-Release Capsules

Table 5. Dissolution Data of Indomethacin Sustained-Release Capsules

Method	I		II		III	
Preparation	C	D	C	D	C	D
Dissolution lag time [min]	5.0	5.0	5.0	5.0	2.5	0.0
Time to reach plateau [min]	---	---	---	---	120	---
Dissolved amount of various time [%] *						
5 min	0.0	0.24	0.12	0.20	6.3	15.5
12 min	2.3	4.2	2.9	3.4	45.2	41.0
25 min	14.3	14.1	12.1	12.2	67.2	57.4
60 min	55.6	33.2	45.6	33.9	93.0	70.2
120 min	79.6	47.6	73.6	45.6	99.7	78.2
Dissolved amount in 120 min [mg]	19.9	12.2	18.5	11.5	24.9	19.5

\* : Rate of the labelled amount

## 1) 最高血中濃度

$C_p$  はすべての被験者において普通製剤Aを服用した場合が最も高く  $2.75 \pm 0.47 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。次いで持続性製剤C服用時の  $1.29 \pm 0.31 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、D服用時の  $0.86 \pm 0.16 \mu\text{g}/\text{ml}$  の順となり、持続性製剤服用時の  $C_p$  は普通製剤服用時の  $\frac{1}{2}$  以下であった。また同じ持続性製剤であっても、D服用時の  $C_p$  はC服用時の約 67% と低い結果となり、この差は、C, D間の溶出量の差と数字的に一致した。

## 2) 最高血中濃度到達時間

$T_p$  はA服用時が最も速く  $0.94 \pm 0.10$  時間であった。C, D服用時については個体差があり、被験者5が他と

異なったパターンを示したが、平均値でみるとD服用時の  $2.16 \pm 1.18$  時間、Cの  $2.93 \pm 0.91$  時間の順となり、C, D間には大差はなかったがC服用時が一番おくれて最高血中濃度を示した。

## 3) 半減期

A, C, D服用時、ともに服用後8時間以降の血中濃度がほぼゼロに近かったことから、いずれの製剤服用時も服用後6時間以降の血中濃度曲線はすでに排泄相を示していると考え、これより生物学的半減期を求めた。A服用時の半減期が  $1.68 \pm 0.59$  時間となったのに対し、C服用時が  $1.55 \pm 0.43$  時間、D服用時が  $1.9 \pm 0.46$  時間と、持続性製剤服用時の半減期は普通製剤とほとんど同

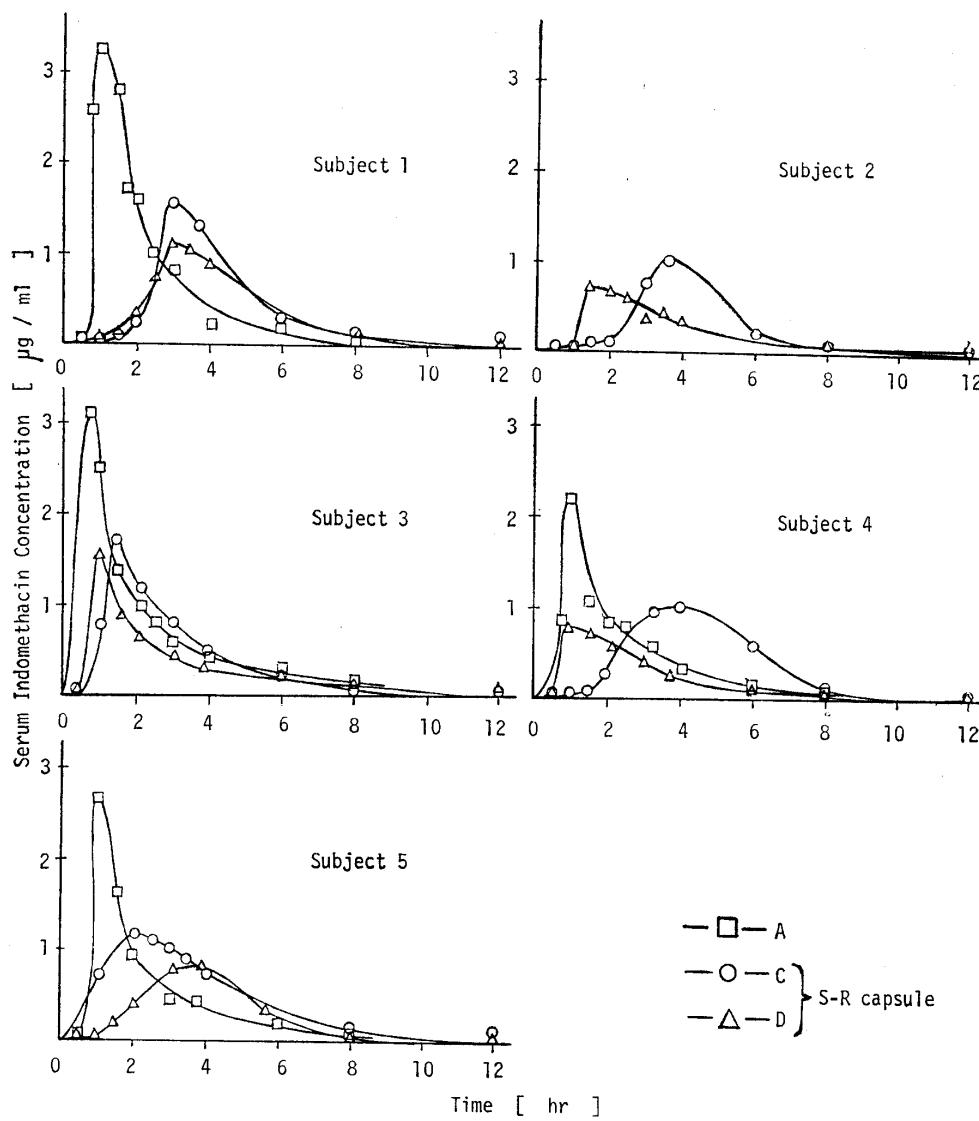


Fig. 3. Serum Indomethacin Concentration-Time Curves in 5 Subjects Receiving 25mg Capsule Respectively

じ値を示した。なお、A服用時の半減期は一般的に知られているインドメタシンの半減期<sup>10,11)</sup> (2.6~11.2, 4~12時間) より短かった。

#### 4) 吸収率

AUC を 0~1 時間, 0~2 時間, 0~8 時間に区分けて比較してみたが、いずれの場合も A 服用時が最も大きく、8 時間までの AUC は  $4.96 \pm 0.85 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$  であった。C, D 服用時は個体差があるが 2 時間までは D の方が大きく、それ以降は逆に C の方が大きくなつた。そして 8 時間までの AUC は C 服用時が  $4.01 \pm 0.67 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 、D 服用時が  $2.92 \pm 0.63 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$  となり、D 服用後の AUC は C の約 73% と小さい値となつた。C, D 間の 0~8 時間までの AUC の差は溶出量の差と一致した。

#### 5) 一定血中濃度持続時間

持続性製剤はある一定濃度を一定時間持続するような製剤加工がなされているはずであるが、インドメタシンの有効血中濃度と考えられている  $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  以上<sup>10,12)</sup> の血中濃度持続時間は C 服用時が  $3.23 \pm 0.67$  時間、D 服用時が  $2.24 \pm 0.70$  時間で、個体差が大きいことを考慮しても普通製剤 A 服用時の  $3.32 \pm 0.77$  時間と大差なく、むしろ短かった。また Fig. 3 からも明らかなように C, D は A と同様に服用後 8 時間でほとんどインドメタシンは血中より消失しており、持続性製剤の特徴を示していなかった。

#### 6) 副作用

バイオアベイラビリティ試験において観察された副作用症状とその出現状況を Table 7 に示した。副作用は

Table 6. Pharmacokinetics Parameters Associated with Bioavailability of Three Indomethacin Preparations

Preparation	Subject	C <sub>p</sub> [ $\mu$ g/ml]	T <sub>p</sub> [hr]	T <sub>1/2</sub> [hr]	A U C			Time > 0.5 $\mu$ g/ml [hr]
					0 - 1 [ $\mu$ g.hr/ml]	0 - 2 [ $\mu$ g.hr/ml]	0 - 8 [ $\mu$ g.hr/ml]	
A	1	3.19	1.00	1.1	0.77	3.13	5.51	2.93
	3	3.06	0.75	2.5	1.98	3.43	5.86	3.57
	4	2.15	1.00	1.6	0.70	2.24	4.20	4.28
	5	2.63	1.00	1.5	0.49	2.29	4.27	2.50
	Mean	2.75	0.94	1.68	0.98	2.82	4.96	3.32
	S.D.	0.47	0.10	0.59	0.67	0.64	0.85	0.77
C	1	1.53	3.00	1.2	0.02	0.10	3.98	3.07
	2	1.07	3.75	1.35	0.03	0.12	2.99	2.71
	3	1.70	2.00	1.4	0.12	1.54	3.99	3.14
	4	0.98	3.90	1.5	0.03	0.15	4.25	2.86
	5	1.19	2.00	2.3	0.03	1.29	4.85	4.39
	Mean	1.29	2.93	1.55	0.05	0.64	4.01	3.23
	S.D.	0.31	0.91	0.43	0.04	0.71	0.67	0.67
D	1	1.11	3.00	1.7	0.03	0.24	3.78	3.28
	2	0.70	1.50	1.6	0.01	0.58	2.25	1.71
	3	0.96	1.50	2.7	0.48	1.48	3.34	2.00
	4	0.76	1.00	1.9	0.26	1.01	2.44	2.00
	5	0.78	3.80	1.6	0.01	0.20	2.79	2.93
	Mean	0.86	2.16	1.9	0.16	0.70	2.92	2.24
	S.D.	0.16	1.18	0.46	0.20	0.54	0.63	0.70

被験者1, 3, 5の3例に発生した。これらはすべて一過性であり軽度のものであった。インドメタシン服用時に高率に出現するといわれている中枢神経系の症状<sup>10,11)</sup>は、被験者1のみにみられ、A服用時に眠けと軽い頭痛、C服用時にも眠けをもよおした。しかしD服用時は何の症状もみられなかった。被験者5で口内炎がおきたという訴えがあったが、これは薬によるものかどうか明らかではなかった。胃腸障害については1例で胃部不快感、1例で吐き気の訴えが持続性製剤D服用時にみられた。なお、試験終了後、再度健康診断を行ったが血液および生化学的検査に異常はみられなかった。

Table 7. Side Effect

Side effect	Number of subjects reporting		
	A	C	D
Gastric discomfort	0	0	1
Nausea	0	0	1
Stomatitis	1	0	0
Sleepiness	1	1	0
Headache	1	0	0

## 考 索

インドメタシンの普通製剤と持続性製剤を用いて製剤間の溶出状態の差を調べ、それが生体内での薬物動態にどのようにかかわってくるのかについて検討した。

溶出試験結果より、普通製剤A, Bについては見かけ上Aの方がBより速く溶出する印象をうけた。そして、この差は溶出 lag time の違いによるものと推測された。溶出 lag time はカプセルが溶液中で崩壊し、内容物のインドメタシン末が分散し溶けはじめるまでの時間をあらわしており、カプセルの崩壊しやすさ、内容物の分散しやすさ、溶けやすさなどが関係してくる。A, B両剤ともゼラチンの硬カプセルが使用されているが、カプセルがこわれて粉末が溶液中に分散する状態を観察してみると、Bはカプセルの内側にさらに薄い皮膜が施されており、これが溶けて破れるまで中のインドメタシン末が溶液中に分散されず、このために溶出 lag time が若干おくれたと思われた。溶出 lag time のおくれにより必然的に含量の10, 50, 80%溶出に要する時間もおくれ、プラトーに達する時間もおくれたものと思われた。しかし、これらの時間の差はわずか30秒から2分であ

り、また最大溶出速度定数の差もわずかで、6カプセルのバラツキを考えてA, B両剤間には有意な溶出状態の差はないと判断した。したがって普通製剤のバイオアベイラビリティ試験はAのみについて行った。

一方、持続性製剤C, Dでは3種の試験法のうち崩壊試験器法(Ⅲ法)を用いた場合にのみ極端に異なった溶出曲線が得られた。試験法の違いにより溶出状態が大きく異なることは報告されているが、<sup>13,14)</sup>持続性製剤の溶出状態を十分に反映する試験法という点では、このⅢ法は最適な方法とは思えなかった。しかし、いずれにせよC, D間で明らかに溶出挙動が異なることが確認された。I法・II法の結果により両剤の溶出lag timeに差はなく、約25~30分まではDの方が速く溶けているが、その後逆にCの溶出がすみやかとなり、両剤の溶出量の差は次第に大きくなっている。Dの2時間までの溶出量はCの3%程度におわった。この溶出量の差は、このまま溶出試験を続けたとき6時間以上続いた。溶出液のpHの影響を考え、日局10に準じた第1液および第2液を用いて検討したところ、第1液では両剤ともほとんど溶出せず、第2液では同様な溶出量の差がみられた。C, D両剤ともインドメタシンの急激な血中濃度の上昇をおさえ副作用の発現の低下をはかり、一定血中濃度を長時間持続するよう設計され、服用回数も少なくてよい製剤である。そして、どちらもカプセルに充てんするインドメタシン顆粒の加工により持続性をもたせたものである。したがってここで得られたC, D間の溶出状態の差は顆粒の加工法の違いによるものといえる。

これらの製剤間の溶出状態の差が生体内の薬物動態にどのように関連しているか、バイオアベイラビリティ試験の結果と考えあわせてみると以下のことがいえる。

すみやかに溶出し30分すでに含量の90%以上が溶出した普通製剤Aは、徐々に溶出し2時間でもまだ溶出が続いている持続性製剤C, Dに比べ、最も速くC<sub>p</sub>に達し、その濃度もC, D服用時の2~3倍高い値を示した。つまり製剤の溶出がはやければ、それを服用した時にはやく最高血中濃度が得られ、一定時間内の溶出量が大きいほど最高血中濃度は高値となる。持続性製剤C, D間にみられた溶出速度、溶出量の差は明らかに最高血中濃度およびその到達時間、AUCの差となって出現した。つまりCの初期の溶出がわずかではあるがDよりも遅かったことは、C服用時の方が最高血中濃度に達する時間が若干おそくなり、さらに2時間までのAUCがわずかに小さかったことに反映している。その一方で2時間までの溶出総量がDより約1.6倍大きかったことは、約1.5倍の最高血中濃度、そして約1.4倍のAUC(0~

8時間)となって出現したと考えられる。

なお、今回の実験ではAの25mg1回服用により得られた最高血中濃度は2.75±0.47μg/mlとこれまでの報告<sup>15,16)</sup>に比べてかなり高かった。空腹時に服用したにもかかわらず消化器障害の訴えはなく、1例に軽い眠けと頭痛が出現しただけであった。持続性製剤C, D服用時は当然のことながら一過性の高い血中濃度はみられなかつたが、服用後8~10時間ですでに血中濃度はゼロに近く、持続性製剤としての特徴を示さなかつた。しかし、C服用時に1例で眠けが、D服用時に2例で恶心、胃部不快感が出現しており、被験者数が少ないので断定はできないが血中濃度と副作用発生には必ずしも相関性を示さなかつた。

以上、製剤の溶出の速さおよび溶出量の差は、最高血中濃度、それに達する時間、そしてAUCの差として反映することがわかつた。したがって、溶出試験より得られる各種パラメータの評価により、ある程度薬物の生体内動態が予測でき、バイオアベイラビリティの保証に利用できると考えられる。特に血中濃度や生物学的利用率が生体での有効性や安全性に重大な影響を与えるような薬物については、その各種製剤間の品質評価に大いに溶出試験が応用されるべきであろう。

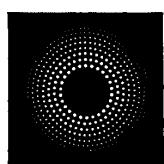
今回の結果より、製剤間の溶出量の大小がAUCのみでなく、最高血中濃度やそれに達する時間にも微妙な影響を与えていることがわかつたが、今後さらに具体的な検討を行っていきたい。

## 文 献

- 1) 日本公定書協会編：第十改正日本薬局方解説書、広川書店、1981。
- 2) 瀬崎 仁：JNHPA, 10, 336 (1974).
- 3) 中島栄一：薬局, 28(7), 59 (1977).
- 4) 中島栄一：薬局, 28(8), 33 (1977).
- 5) 井上義敬：インファケム, 1(2), 4 (1980).
- 6) E.J. Fraser, R.H. Leach, J.W. Poston, A.M. Bold, L.S. Culank, and A.B. Lipede : J. Pharm. Pharmac., 25, 968 (1973).
- 7) R.G. Stoll, T.R. Bates, and J. Swarbrick : J. Pharm. Sci., 62, 65 (1973).
- 8) P.R. Klink, R.I. Poust, J.L. Colaizzi, and R.H. McDonald Jr.: J. Pharm. Sci., 63, 1231 (1974).
- 9) N. Khalafalla, Z. A. Elgholmy, and S. A. Khalil : Pharmazie., 35 (H.8), 482 (1980).
- 10) A.G. Gilman, L.S. Goodman, and A. Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th ed., Macmillan Publishing Co., Inc., 1980.
- 11) G.S. Avery : Drug Treatment, 2nd ed., ADIS Press, 1980.

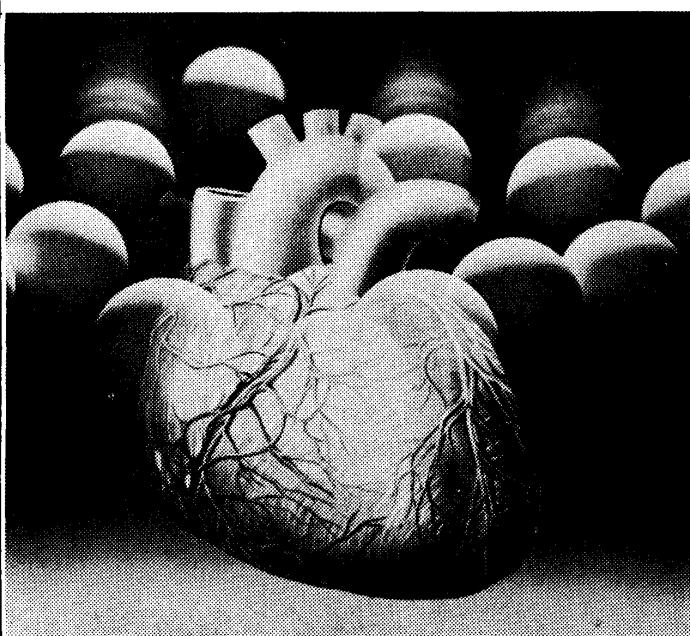
- 12) 坂本浩二, 安原 一: 臨床薬理学ハンドブック, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 1981.
- 13) 斎藤太郎, 鈴木清二, 南部直樹, 永井恒司: 薬剤学, 34, 143 (1974).
- 14) R. I. Poust, S. A. Fusari, and D. Dittmar: J. Pharm. Sci., 64, 1583 (1975).
- 15) インドメタシンのインタビューフォーム, 各社製薬会社
- 16) H. W. Emori, H. Paulus, R. Bluestone, G. D. Champion, and C. Pearson: Ann. Rheum. Dis., 35, 333 (1976).

## 粥状動脈硬化のRisk factorとしての 高脂血症における脂質代謝異常の改善に…



脂質代謝改善剤  
**アルフィブレート<sup>®</sup>** カプセル  
細粒  
*Alufibrate* (一般名: クロフィブレート アルミニウム)

健保適用



- アルフィブレートは血清コレステロールおよびトリグリセライドを低下させるとともに脂質全般にわたって代謝異常を改善します。
- アルフィブレートは粥状動脈硬化に対する予防因子としてのHDL-コレステロールを上昇させるとともに促進因子としてのVLDL-コレステロールおよびLDL-コレステロールを低下させることによりAtherogenic Index(動脈硬化指数)を改善します。
- アルフィブレートは無味・無臭の微粉末であるため服用が容易で、しかも吸収・排泄が良好であることが認められています。

〔用法・用量〕

カプセル: 1回2カプセルを1日3回毎食後経口投与する。症状により適宜増減する。

細粒: 1回1gを1日3回毎食後投与する。症状により適宜増減する。

