

フェニトイン末から細粒への変更にともなう調剤学的検討*1

丸田栄一, 但馬重俊, 廣谷芳彦, 前田義美, 西井諭司, 東 敏夫, 山路 昭,
紀氏汎恵, 平岡栄一,*2 三牧孝至, 田川哲三, 蔡内百治*3

大阪大学医学部附属病院薬剤部*2

大阪大学医学部附属病院小児科*3

**Pharmaceutical Evaluation of Change of Phenytoin Dosage Form
from Powder to Fine Granule*1**

EIICHI MARUTA, SHIGETOSHI TAJIMA, YOSHIHIKO HIROTANI,
YOSHIMI MAEDA, SATOSHI NISHII, TOSHIO HIGASHI, AKIRA
YAMAJI, HIROE KISHI, EIICHI HIRAOKA,*2 TAKASHI MIMAKI,
TETSUZO TAGAWA, HYAKUJI YABUCHI*3

Department of Pharmacy, Osaka University Hospital*2

Department of Pediatrics, Osaka University Hospital*3

(Received January 7, 1985)

Phenytoin (PHT) fine granule, which has the same bioavailability as the tablet, has recently been marketed. We projected a change of PHT dosage form from usual powder to fine granule. In view of the fact that 97% of PHT products prescribed and marketed are available in fine granules, 50% PHT preparations were produced in hospital pharmacy. 5 kinds of preparations using various lactoses as diluents were prepared and tested for their quality. Among them, the preparation from Aleviatin fine granule passing through a 42-mesh sieve and EFC lactose showed the best results in the mixing property and various sense tests. The change to this dosage form and its bioavailability tests were carried out by a cooperation of doctors and pharmacists. Serum PHT levels of all patients, assayed by EMIT method, showed a 20% to 30% increase after the administration of the new preparation (50% PHT fine granule with EFC lactose).

Keywords—fine granule; dosage form; 50% PHT preparations; lactose; mixing property; sense tests; bioavailability

フェニトイン(PHT)は、その剤形(末・細粒・錠剤)によってバイオアベイラビリティが異なることが知られている。^{1~6)} PHT 末は PHT 錠に比べてそのバイオアベイラビリティがかなり低く、剤形間の互換性がないので臨床使用上問題であった。この欠点を改良する目的で、近年 PHT 錠と同等のバイオアベイラビリティが得られ、調剤上もよりよい製剤として、PHT 細粒が開発され市販された。しかしながら単に従来の PHT 末からこ

の PHT 細粒へ変更する場合には、血中濃度の変動が懸念され、^{7,8)} 臨床使用上慎重な対応が望まれる。

今回、当院で PHT 末から細粒への変更にあたり、倍散剤の製剤化、ならびに血中濃度測定など総合的な調剤学的検討を行ったので報告する。

実験の部

1. 処方解析

当院における1カ月分(昭和58年6月)の外来処方せんより、PHT の1日処方量あたりの処方件数を調べた。

*1 日本薬学会第104年会(仙台、1984年)で発表。

*2,3 大阪市福島区福島1丁目1-50; 1-50, Fukushima 1-chome, Fukushima-ku, Osaka-shi, 553 Japan

2. 製剤化の検討

使用した PHT 細粒は大日本製薬製アレビアチン細粒 (Lot No. NA 004 NN) である。賦形剤として保栄薬工製の各種の乳糖 [粉末・結晶・EFC (Extra fine Crystal)] を用いた。混合は V 型混合機 (筒井理化学器械 S-5 型) を用い、45 rpm 30 分間混合を行い、賦形剤の異なる 5 種のアレビアチン細粒 2 倍散を調製し、粒度分布・安息角・逃飛率などのみかけ物性値と混合度の測定および官能検査を行った。

粒度分布については、日局10製剤総則、細粒剤の粒度試験の項に準じて行った。測定は 1 品目につき 3 回行い、結果は平均値で示した。なお粒度試験はすべて同一人が行い、振幅 20 cm、振動回数 60 回/30 秒、タップ数 3 回/30 秒を規定して行った。⁹⁾ 安息角の測定はコニシ FK 型安息角測定器、逃飛率の測定はコニシ KC-HK 型逃飛率測定器、集合率の測定はコニシ KC-HC 型集合性測定器、みかけ密度の測定はコニシみかけ密度測定器を用い、それぞれ青木らの方法^{10~13)}に準じて行った。混合度は吸光光度法を用い、和光純薬製試薬特級 99.5% エタノールに溶解し測定した。測定波長は種々検討の結果、エタノール溶液では 225 nm 付近に極大吸収が認められ、検量線も良好だったので、225 nm で測定した。官能検査は青木らの方法¹⁴⁾を用い、装置びんへの充てん、秤量、混合、分割、包装、服用の各チェック項目について検討した。判定者は調剤実務経験年数 4 年以上を有する男女 5 名とし、判定結果はそれぞれ付着性・煙霧性・飛散性・流動性・転逃性などに関する項目にまとめた。

3. 配合薬剤との混合性

当院での調査より、処方件数の特に多くみられた 2 処方 (1: フェニトイン 0.15 g, フェノバルビタール 0.1 g, 2: フェニトイン 0.15 g, フェノバルビタール 0.1 g, シナール 1.0 g) について、実際の業務と同様の操作により秤量し、調剤用ミキサー (三英製作所製) で混合を行い、それについて 10 カ所よりランダムに採取した。エタノール抽出、遠心分離後、上澄液を高速液体クロマトグラフ (HPLC) 装置に注入し、PHT とフェノバルビタールを分離定量した。HPLC としては、島津 LC-3A 型カラム、Lichrosorb RP-8 (250 × 4 φ mm), 移動相 27% CH₃CN/0.1M KH₂PO₄ (K₂HPO₄ で pH 5.5 にする), 流速 1.2 ml/min, 検出 UV 210 nm で行い、ピーカ面積法にて測定した。

4. 旧製剤 (PHT末使用) と新製剤 (PHT細粒使用) のバイオアベイラビリティの比較検討

昭和57年、小児科および神経科の医師と細粒への変更を協議し、細粒を用いた新製剤の検討を行った。特に慎

重な配慮を要する小児科外来患者 17 名について、小児科の医師との綿密な連携のもとに、58 年 8 月より旧製剤から新製剤への変更を試験的に実施した。2 週間後、問診および EMIT 法による血中濃度測定を行い、投与量の調整を行った。4 週間後、問診、血中濃度測定および投与量の確認を行い、その結果を各科へ通知し、同年 10 月 1 日新製剤に全面的に変更した。引き続き全科について血中濃度モニターを行った。

結果および考察

1. 処方解析

処方調査より、図 1 に当院における 1 カ月の PHT の処方量と処方件数を示した。横軸に 1 日当たりの原末処方量を、縦軸にその件数を示した。

現在、当院で使用している天秤は最小目盛が 50 mg であり、そのため 10 mg から 50 mg の間での 10 mg オーダーの値を読み取る時には目測になる。図 1 より、0.05 g, 0.10 g などの 0.05 g きざみの処方件数が多く、2 倍散にすると 0.1 g オーダーで秤量でき、その他のものについても秤量誤差範囲内でほとんどのものが秤量可能となる。

市販のアレビアチン細粒の場合、含量が 97% であり、原末のままでは計算が困難である。また、アレビアチンは単独で処方されることが少なく、フェノバルビタール、マイソリンなどと同時に処方されることが多い。10 倍散など賦形剤の量が多いと服用量が増し、小児では服用困難になる可能性がある。今回の処方調査の結果では、特殊な例を除き、全処方中 98.5% の処方が 2 倍散で秤量可能なことがわかった。また、当院では従来よりアレビアチン末 2 倍散を使用しているので、混合性の比較的高い 2 倍散 (50% 散)¹⁵⁾ を採用することにした。

2. 製剤化の検討

賦形剤として粉末乳糖、結晶乳糖および粉末乳糖と結晶乳糖の中間の粒度をもつ EFC 乳糖を用い、各々をアレビアチン細粒と混合したもの、すなわち粉末乳糖品・結晶乳糖品・混合乳糖品 (粉末乳糖: 結晶乳糖 = 1:1)・EFC 乳糖品を作製した。さらに、より混合性をよくするため、EFC 乳糖品のほかにアレビアチン細粒を 42 号ふるいに通し粒度をそろえたのち、EFC 乳糖を加えたものを作製した。EFC 乳糖品については、前者を (A)、後者を (B) とした。以上 5 種の製品について物性値と混合性を調べた (表 1)。

粉末乳糖品および混合乳糖品については、粒度分布で 150 号ふるいを通過する粒子が 33% 以上、安息角では 45° 以上、集合率では 10% 以上と大きな値で、欠点の多い製

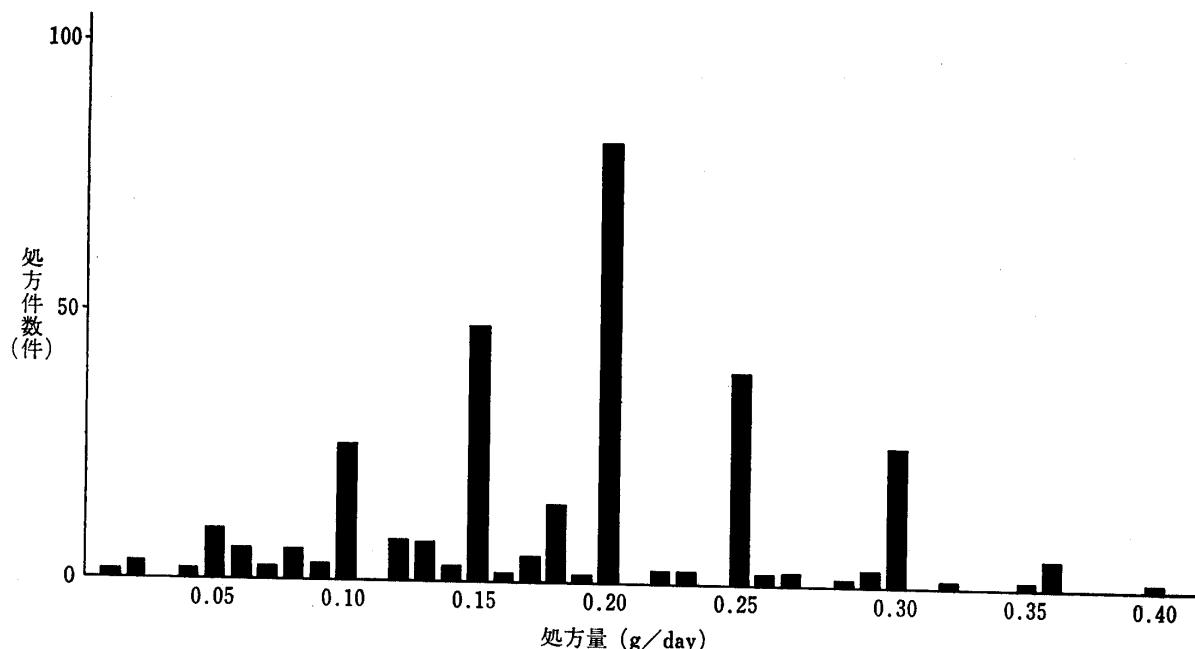


図1. フェニトイインの処方量と処方件数 (1カ月分)

表1. 各種の乳糖賦形剤によるアレビアチン細粒2倍散のみかけ物性と混合度

アレビアチン細粒2倍散	粒度分布 (%)					安息角 (°)	逃飛率 (%)	集合率 (%)	みかけ 密度 (g/cm ³)	混合度 (平均値±S.D.)
	~32号	32~ 48号	48~ 150号	150~ 200号	200号 ~					
粉末乳糖品	7.8	37.7	20.6	27.1	6.8	51	11	24	0.51	49.1 ± 0.6
結晶乳糖品	3.9	33.7	57.5	3.8	1.1	43	15	0	0.58	43.5 ± 1.8
混合乳糖品 (粉末:結晶=1:1)	0.1	40.2	24.4	28.8	6.5	48	10	18	0.55	46.9 ± 0.3
EFC乳糖品(A)	2.8	37.8	32.2	13.3	13.9	44	10	1	0.60	49.6 ± 3.1
EFC乳糖品(B) (42号ふるい通過 (アレビアチン細粒使用))	0.1	35.6	36.4	15.1	12.8	44	10	8	0.58	50.1 ± 1.0

(注) 混合: V型混合機(筒井理化学器機S-5型), 回転数: 45rpm

剤であった。

EFC乳糖品については, 150号ふるいを通過する粒子が, (A)で27.2%, (B)で27.9%と比較的大きな値を示した。結晶乳糖品では, 細粒剤の規格内に入っており, 良好的な結果であった。

混合性については, 粉末乳糖品, EFC乳糖品(A), 同(B)が良好であった。

官能検査結果は表2に示したが, 粉末乳糖品・混合乳糖品では, ほとんどの項目で検査結果が悪く, EFC乳糖

品(B)は同(A)よりも付着性に関する項目で結果がやや良好であった。結晶乳糖品は, 官能検査結果が最も良好であったが, 前記の混合性(表1)がきわめて悪いので不適と判定した。

以上, 混合度と官能検査の結果より総合的に判定を行った結果, EFC乳糖品(B)を採用することにした。

3. 配合薬剤との混合性

前述のEFC乳糖品(B)のPHT細粒2倍散を用いて, 繁用2处方での配合薬剤との混合性を調べた(表

表2. 官能検査結果

アレビアチン細粒2倍散	官能検査					判定
	付着性	煙霧性	飛散性	流動性	転逃性	
粉末乳糖品	×	×	×	×	○	不可
結晶乳糖品	○	○	○	○	○	良
混合乳糖品 (粉末:結晶=1:1)	×	×	×	×	○	不可
EFC乳糖品(A)	×	○	×	×	○	可
EFC乳糖品(B) (42号ふるい通過 (アレビアチン細粒使用))	△	○	×	×	○	可

○: 良 △: 可 ×: 不可

表3. 配合薬剤の混合性

	薬剤名(1日量g)	実測値(n=10)		理論値(mg/g)
		平均値(mg/g)	CV値(%)	
I	フェニトイイン(0.15)	114.7	6.2	115.4
	フェノバルビタール(0.10)	80.7	5.2	76.9
II	フェニトイイン(0.15)	66.1	2.6	65.2
	フェノバルビタール(0.10)	44.2	9.1	43.5
	シナール(1.0)	—	—	—

3). 2処方ともフェニトイインおよびフェノバルビタール(丸石製10%散を使用)の10回の実測値の平均が理論値とよく一致し、CV値も良好な結果を示し、満足のいく混合性が認められた。

4. 旧製剤と新製剤のバイオアベイラビリティの比較検討

小児科における17例について、旧製剤と新製剤服用時の血中濃度の比較を、血清中PHT濃度と服用量の比(L/D比)で表わした(図2)。

平均値±標準偏差は、旧製剤では 0.30 ± 0.25 であったのが、新製剤では 0.66 ± 0.32 となり有意に($p < 0.001$)上昇がみられた。本結果をもとに、新製剤に切り換える場合処方量の再考が必要であることを医師および薬剤師に連絡し、処方変更を実施した。処方変更実施後の患者の血中抗てんかん剤濃度の試験結果を表4に示した。小児と成人にわけて試験した場合、旧製剤投与群と新製剤投与群との間で小児・成人のいずれも新製剤のL/D比が有意に上昇することが認められた(小児: $p < 0.05$,

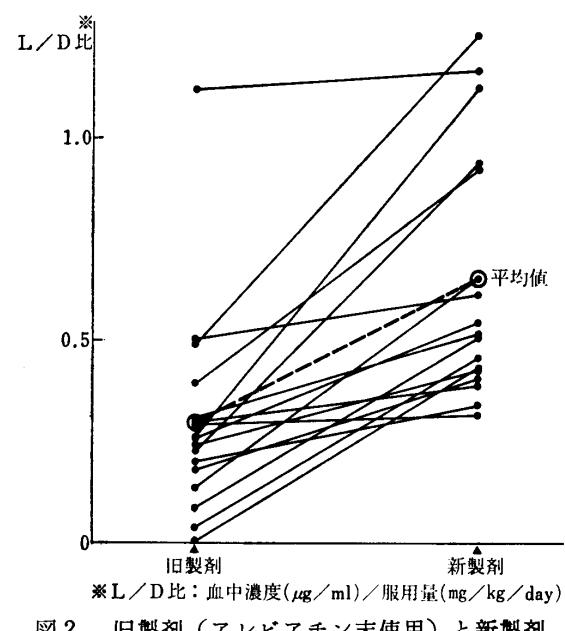


図2. 旧製剤(アレビアチン未使用)と新製剤(アレビアチン細粒使用)服用時の血中濃度の比較(小児科17例)

表4. アレビアチン製剤投与患者の血中濃度モニター結果

	旧製剤(アレビアチン末) 投与群 ¹ のL/D ³ (A)	新製剤(アレビアチン細粒) 投与群 ² のL/D(B)	$\frac{(B)-(A)}{(A)} \times 100$ %
小児 (16歳未満)	0.806 ± 0.832 (n=103)	0.993 ± 0.946 (n=169)	23.2%
成人 (16歳以上)	1.398 ± 1.254 (n=149)	1.853 ± 1.276 (n=158)	32.5%

*1 S 58.1~S 58.9 *2 S 58.11~S 59.8

(mean ± S.D.)

*3 L; 血中濃度(μg/ml), D; 服用量(mg/kg/day)

成人:p<0.001).

結語

当院薬剤部および小児科などで慎重に協議し、総合的な変更計画を作成したのち実施したので、当院におけるアレビアチン末から細粒への変更が比較的スムーズに行うことができた。なお、今後もフェニトイントインのようなバイオアベイラビリティの異なる製剤の変更については、医師と薬剤師の連携を密にし、血中濃度測定などを行い、慎重な検討をしていきたい。

文 献

- 1) 西原カズヨ, 幸田幸直, 斎藤侑也, 小森貞嘉, 田中茂, 高須俊明: 神経内科, 10, 452 (1979).
- 2) 高木誠一郎, 黒川徹, 花井敏男, 中尾泰史, 青山敏信: 脳と発達, 11, 548 (1979).
- 3) 北原久枝: 脳と発達, 11, 406 (1979).
- 4) 新熊傳治, 橋本肇, 山中要, 守田嘉男, 水野亘恭: 薬剤学, 39, 121 (1979).
- 5) 幸田幸直, 西原カズヨ, 磯崎貞夫, 斎藤侑也, 中川富士雄, 田村善藏: 日本薬学会第99年会講演要旨集, 641 (1979).
- 6) 堀了平, 北沢式文, 前田温, 河合逸雄, 名倉益男: 日本薬学会第99年会講演要旨集, 30 (1979).
- 7) 本屋敏郎, 鮫島ゆかり, 脇黒丸智子, 石橋丸應, 吉沢一樹, 馬場泰光: 日本薬学会第103年会講演要旨集, 698 (1983).
- 8) 植松文江, 高木俊治, 福山幸夫, 谷古宇秀: 脳と発達, 14, 324 (1982).
- 9) 東敏夫, 笠原伸元, 土師久幸, 三井節子, 門林宗男, 益池豊, 柴田充子, 鈴木芳郎, 上島秀樹, 大西昇, 平岡栄一: 第28回日本薬学会近畿支部総会講演要旨集, 30 (1978).
- 10) 青木大, 福田友昭, 石田定広: 薬剤学, 27, 266 (1967).
- 11) 青木大, 福田友昭, 奥田陽子, 吉川美代子: 薬剤学, 27, 189 (1967).
- 12) 青木大, 福田友昭, 笠原伸元, 中島秀和: 薬剤学, 27, 103 (1967).
- 13) 青木大, 福田友昭, 石田定広: 薬剤学, 27, 293 (1967).
- 14) 青木大, 福田友昭, 笠原伸元, 石田定広: 薬剤学, 27, 264 (1967).
- 15) 福島誠一, 斎藤正明, 古泉秀夫, 大宮清司: JH-PA, 32(4), 186 (1983).