健康人における酒石酸メトプロロール徐放錠 bioavailability 試験

清水 秀利¹, 野口 英世²

藤沢薬品工業株式会社 開発部¹, 安全性研究所² 〒532 大阪市淀川区加島2-1-6

宇野 和夫³, 高島 正和⁴

日本チバガイギー株式会社 薬物動態研究室³, 臨床薬理チーム⁴ 〒665 宝塚市美幸町10-66

大西 明弘

東京臨床薬理研究所 〒169 新宿区高田馬場2-14-19

植木 真琴

株式会社三菱油化ビーシーエル 〒174 板橋区志村3-30-1

Key word : Bioavailability, Healthy volunteer, Metoprolol, Slow-release tablet, Conventional tablet

Bioavailability of slow-release metoprolol tartrate 120 mg tablet in comparison with conventional metoprolol tartrate 40 mg tablets in healthy volunteers

Hidetoshi SHIMIZU¹, Hideyo NOGUCHI²

Product Development R & D Group¹, Toxicology Research Laboratories²

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.,

1-6-2 Kashima, Yodogawa-ku, Osaka, 532, Japan

Kazuo UNO³, Masakazu TAKASHIMA⁴

Pharmacokinetic Research Laboratory³, Clinical Pharmacology Team⁴

CIBA-GEIGY (Japan) Limited

10-66 Miyuki-cho, Takarazuka, 665, Japan

Akihiro ONISHI

Tokyo Research Center of Clinical Pharmacology

2-14-19 Takadanobaba, Shinjuku-ku, Tokyo, 169, Japan

Makoto UEKI

Mitsubishi-Yuka Bioclinical Laboratory

3-30-1 Shimura, Itabashi-ku, Tokyo, 174, Japan

Summary

A total dose of 120 mg metoprolol tartrate was given to 12 healthy male volunteers as a slow-release metoprolol 120 mg tablet or conventional metoprolol 40 mg tablets t.i.d.. The two formulations were administered according to a cross-over design. Slow-release 120 mg tablet was administered after breakfast while the conventional 40 mg tablets were administered after breakfast, lunch and dinner.

The mean peak concentration (C_{max}) values ($\pm$ SE) of the slow-release 120 mg tablets and conventional 40 mg tablets were 135.5 ± 23.2 ng/ml and 105.8 ± 15.5 ng/ml, respectively. The mean area under the concentration time curve (AUC_{0-24}) values ($\pm$ SE) of the slow-release 120 mg tablets and conventional 40 mg tablets were 1251.8 ± 270.1 and 1141.3 ± 224.3 ng•hr/ml, respectively. AUC_{0-24} values of individual volunteers in the slow-release 120 mg u.i.d. group and conventional 40 mg tablets t.i.d. group correlated very well with each other ($r=0.960$, $P<0.01$).

Therefore, the bioavailability of slow-release 120 mg tablet u.i.d. was equivalent to that of conventional 40 mg tablets t.i.d..

はじめに

メトプロロール徐放錠は、1錠中に酒石酸メトプロロールを120mg含有する長円形のフィルムコート錠である。本剤は、臨床第一相試験¹⁾において普通錠と比較され、その徐放性が確認されている。

今日われわれは、健康成人男子を対象に、メトプロロール徐放錠 120mg ならびに普通錠 40mg をクロスオーバー法に従って、徐放錠は朝食後単回および普通錠は食後一日3回投与し、血漿中濃度を比較したのでその成績を報告する。

方 法

1. 試験薬剤

酒石酸メトプロロールを120mg含有するメトプロロール徐放錠 (Lot No, 213282K) および酒石酸メトプロロールを40mg含有するメトプロロール普通錠 (Lot No, G032) を使用した。

2. 被験者

1) 被験者の選定

健康な成人男子志願者の中から、事前の健康診断、臨床検査において、臨床的に問題のなかったものの12名を被験者として採用した。

被験者の年齢、身長、体重はそれぞれ平均22, 3歳, 172, 3cm, 61, 5kgであった (Table I),

2) 同 意

被験者は、本剤の非臨床、臨床試験成績および本試験の目的、内容、予想される副作用などについて十分な説明を受け、文書により試験参加に同意した。

3. 投与方法

被験者12名を無作為に6名ずつ2群に分け、クロスオーバー法に従って、第I期では第1群にメトプロロール徐放錠を朝食後1時間目に1錠投与し、第2群に普通錠を朝食、昼食および夕食後1時間目に各1錠ずつ合計3回、水100mlと共に経口投与した。休薬期間9日間後の第II期では、第1群に普通錠を1日3回、第2群にメトプロロール徐放錠を1日1回、第I期と同一条件で投与した。

Table I Demographic characteristics of 12 male healthy volunteers

Volunteer	Age (yr)	Height (cm)	Weight (kg)
No. 1	21	169.6	65.5
No. 2	22	175.4	56.5
No. 3	22	175.0	70.5
No. 4	22	173.1	58.0
No. 5	22	174.9	62.0
No. 6	22	174.0	65.0
No. 7	23	172.7	63.0
No. 8	22	173.4	54.0
No. 9	20	178.3	66.0
No. 10	24	170.2	55.0
No. 11	24	171.5	68.0
No. 12	23	170.8	54.3
Mean	22.3	173.2	61.5
±S.E.	0.33	0.72	1.66

4. 食 事

投与前10時間から、両製剤投与群とも朝食まで絶食とした。食事の内容は第I期および第II期で同一とし、朝食の内容は御飯、ベーコンエッグ、さつまいもの重ね煮、いんげんのお浸しで、総カロリー795kcal、蛋白質21, 9g、脂肪23, 7gであった。昼食の内容は御飯、なすの挽肉はさみ揚げ、ほうれん草と鶏ささみの辛子和え、たくわんのかか漬、玉子・椎茸のスープで、総カロリー793kcal、蛋白質27, 9g、脂肪23, 8gであった。夕食の内容は御飯、鶏肉唐揚げ、中華サラダ、即席漬、みそ汁で、総カロリー794kcal、蛋白質25, 1g、脂肪11, 2gであった。

5. 検査項目の時期

1) 血漿中薬物濃度

血漿中のメトプロロール濃度測定のため、徐放錠投与群では投与前、投与後1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 24時間目に、また、普通錠投与群では投与前、初回投与後1, 2, 3, 4 (2回目投与直前)、5, 6, 7, 9 (3回目投与直前)、10, 11, 12, 13, 15, 24時間に、前腕部静脈よりヘパリンナトリウム添加の採血管に5ml採血し、冷却遠心によって血漿分離後、分析に供するまで-20℃で凍結保存した。

2) 安全性

被験者の安全性を確認するため、試験期間中

は、自・他覚症状、臨床検査、血圧、脈拍数、体温および心電図の諸検査を適時実施した。

6. 薬物濃度の測定

1) 血漿中メトプロロール濃度

血漿 1 ml にプロプラノロール水溶液 ($1\mu\text{g}/\text{ml}$) を $50\mu\text{l}$ 、1N NaOH $100\mu\text{l}$ を添加し、エタノール・ジクロロメタン混合溶媒 (4:1) 6 ml で抽出 (10 分間振とう、5 分間遠心) 後、水層を除去し、有機層に 0.1N HCL 1 ml を添加し 3 分間振とう、1 分間遠心後、有機層を除去する。次いで、1N NaOH $200\mu\text{l}$ 添加しヘキサン 4 ml に抽出 (3 分間振とう、1 分間遠心) 後、水層を除去し窒素気流下 45°C で蒸発乾固させた。残渣を酢酸エチル $100\mu\text{l}$ に溶解させ、無水トリフルオロ酢酸 $50\mu\text{l}$ を添加しアシル化 (30 分間、 45°C) 後、窒素気流下 45°C で蒸発乾固し、残渣を酢酸エチル $50\mu\text{l}$ に溶かし、GLC に注入し窒素・リン検出器にて定量を行った。

得られた検量線は 0~202.8 ng/ml 濃度範囲でほぼ原点を通る直線であった ($r=0.9976$)。また、定量限界付近 (2.0 ng/ml) および高濃度 (202.8 ng/ml) での CV は 2.88% および 3.08% で、添加濃度に対して得られた濃度値の割合は、それ

ぞれ $66.21 \pm 4.90\%$ (平均 $\pm$ SD, 以下同様)、 $60.35 \pm 1.47\%$ であり、精度および正確性とも満足すべきものであった。

2) 装置および分析条件

・装置

Gas chromatograph : HP 5890A (NPD)

[Hewlett Packard]

Automatic sampler : HP7673A

[Hewlett Packard]

Integrator : HP3392A

[Hewlett Packard]

・カラムの測定条件

Column : Fused silica capillary column

DB-17 (J&W)

10m $\times$ 0.25mm (0.25 μm film thickness)

Carrier gas : Helium 30ml/min

H₂ flow rate : 3ml/min

Air flow rate : 80ml/min

Over temp. : (温度) (保持時間) (昇温速度)

130 $^\circ\text{C}$ 0min 5 $^\circ\text{C}/\text{min}$

140 $^\circ\text{C}$ 0min 20 $^\circ\text{C}/\text{min}$

210 $^\circ\text{C}$ 保持

Injector temp. : 280 $^\circ\text{C}$

Detector temp. : 280 $^\circ\text{C}$

Table II Plasma metoprolol concentrations in 12 healthy male volunteers treated with slow-release metoprolol tartrate 120 mg tablets after breakfast

Volunteer	Plasma concentration of metoprolol (ng/ml)								
	1h	2h	3h	4h	5h	6h	9h	12h	24h
No. 1	N.D.	35.4	38.1	37.6	20.9	18.2	11.2	7.8	N.D.
No. 2	6.2	154.6	119.0	143.1	105.8	90.0	58.5	24.7	N.D.
No. 3	9.4	89.6	94.2	81.3	62.3	59.2	40.4	30.8	N.D.
No. 4	12.7	158.1	171.5	218.6	178.8	173.0	104.0	47.4	6.1
No. 5	14.0	45.8	46.4	53.6	47.8	40.4	27.9	9.7	N.D.
No. 6	40.2	77.1	80.1	100.4	86.0	70.4	50.6	29.9	3.3
No. 7	34.4	76.4	76.7	99.8	81.9	77.1	51.5	23.7	N.D.
No. 8	N.D.	68.0	91.1	96.6	94.5	90.8	62.6	35.5	3.1
No. 9	16.3	30.6	42.8	53.0	38.9	36.3	19.0	9.3	N.D.
No. 10	2.2	145.4	103.1	192.7	150.0	113.1	90.0	44.3	N.D.
No. 11	74.6	155.0	247.7	255.4	230.1	205.6	169.3	118.6	27.8
No. 12	58.0	181.7	177.0	268.4	210.6	256.6	200.1	131.0	22.6
Mean	22.3	101.5	107.3	133.4	109.0	102.6	73.8	42.7	5.2
$\pm$ S.E.	7.0	15.6	18.2	23.4	19.8	21.1	16.9	11.7	2.8

N.D. : $<2\text{ng}/\text{ml}$

Table III Plasma concentrations in 12 healthy male volunteers treated with conventional metoprolol tartrate 40 mg tablets after breakfast, lunch and dinner

Volunteer	Plasma concentration of metoprolol (ng/ml)													
	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	9h	10h	11h	12h	13h	15h	24h
No. 1	N.D.	40.5	17.1	10.6	24.5	33.5	19.2	9.7	25.5	30.2	18.2	12.0	5.2	N.D.
No. 2	7.2	74.4	57.7	34.6	51.6	101.7	63.6	29.8	52.8	78.9	75.1	51.3	24.3	6.6
No. 3	31.9	59.3	37.1	21.0	61.4	71.5	42.6	21.0	15.6	12.6	21.8	51.3	27.1	8.0
No. 4	5.2	173.1	113.5	78.8	90.0	188.5	148.6	87.6	87.4	162.6	143.9	115.8	68.2	13.4
No. 5	N.D.	29.7	34.8	17.4	44.7	50.3	33.4	14.1	12.8	39.4	34.8	24.7	10.6	N.D.
No. 6	21.2	74.9	47.6	30.0	58.2	62.2	74.3	38.3	73.0	85.0	68.5	45.1	26.7	5.6
No. 7	N.D.	2.8	25.2	45.2	122.4	70.4	51.7	35.1	33.3	45.8	54.0	46.2	24.7	4.1
No. 8	N.D.	66.1	57.7	43.8	42.3	115.6	98.8	56.9	68.8	86.9	107.3	92.5	46.6	8.2
No. 9	31.7	21.6	14.6	9.0	26.3	34.1	23.6	10.2	8.2	7.0	18.5	23.2	12.5	2.0
No. 10	21.1	46.5	77.7	44.9	67.9	104.4	88.5	43.9	100.2	98.6	79.7	67.3	38.8	5.9
No. 11	28.7	76.1	154.4	94.2	98.1	117.1	156.7	137.3	127.5	110.7	133.0	186.6	150.4	38.4
No. 12	56.5	113.8	112.6	85.2	98.1	158.9	169.3	106.6	100.0	107.8	138.7	147.6	98.8	22.9
Mean	17.0	64.9	62.5	42.9	65.5	92.4	80.9	49.2	58.8	72.1	74.5	72.0	44.5	9.6
±S.E.	5.2	13.0	12.7	8.4	8.9	13.9	15.2	11.8	11.5	13.3	13.6	15.5	12.3	3.2

N.D. : <2ng/ml

・定量限界 2.0ng/ml

3) 生物学的利用性のパラメーターおよびデータの統計解析

各時点での血漿中濃度、台形法で求めた血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) を比較検討した。血漿中メトプロロール濃度の定量限界は 2 ng/ml でそれ以下を N.D. とし、N.D. の計算値は 0 とした。

また、データの統計解析は対応のある t-検定を用い、有意水準は $P=0.05$ とした。

結果および考察

メトプロロール徐放錠を朝食後単回経口投与した後、普通錠食後 1 日 3 回経口投与後の各被験者の血漿中メトプロロール濃度推移を Table II, Table III に、また、平均血漿中濃度推移を Fig. 1 に示した。Fig. 1 にみられるごとく、 C_{max} に到

達する時間は徐放錠では服用後 4 時間後であるのに対し、普通錠では昼の服薬後 2 時間後であり、普通錠では 3 峰性を示した。普通錠の第 2 回の C_{max} が初回投与後の C_{max} より高かったのは、投与前値 (4 時間目) の血漿中メトプロロール濃度が加算されたためであり、また、第 3 回の C_{max} が第 2 回のものより低かったのは、薬物投与間隔が 1 時間長く、夜間の投与であったためと考えられる。両製剤の血漿中濃度曲線の形状には服薬回数の違いはあるが、投与日内の C_{max} 平均値は、徐放錠投与群および普通錠投与群でそれぞれ $135.5 \pm 23.2 \text{ ng/ml}$ (平均 $\pm$ S.E. 以下同様) および $105.8 \pm 15.5 \text{ ng/ml}$ でほぼ同一であった。Table IV に示すごとく、 AUC_{0-24} 平均値はそれぞれ $1251.8 \pm 270.1 \text{ ng} \cdot \text{hr/ml}$ および $1141.3 \pm 224.3 \text{ ng} \cdot \text{hr/ml}$ で、徐放錠投与群の方が数値の上でまざっていたが、有意な差は認められなかった。

Fig. 1 Mean plasma concentration-time profiles in 12 healthy male volunteers treated with slow-release metoprolol tartrate 120 mg tablets after breakfast (●) and conventional metoprolol tartrate 40 mg tablets after breakfast, lunch and dinner (○).

また、 AUC_{0-24} は両製剤間で高い相関性を示し($r=0.960$ $P<0.01$)、個々の被験者の値は両製剤間でほぼ同様であったので、1日薬物吸収量は両製剤間での差はないと考えられた。

したがって、メトプロロール徐放錠朝食後1日1回投与と普通錠食後1日3回投与のbioavailabilityは同等と判断された。

Table Mにみられるように、いずれの製剤でも AUC_{0-24} は各被験者間で大きく異なったが、同一被験者では製剤間ではほぼ同一であった。ヒト

におけるメトプロロールの吸収部位は腸管全域であることが報告されており^{2,3,4)}、 AUC_{0-24} が各被験者で異なるのは、吸収のバラツキよりも、代謝速度が個体間で異なることによると考えられる。

なお、メトプロロール徐放錠の朝食後単回投与および普通錠食後1日3回投与とのメトプロロール血漿中濃度比較試験を通じ、臨床症状、理学的検査、心電図、臨床検査のいずれにおいても、本剤によると思われる異常所見はみられず、忍容性は良好であった。

Table M Pharmacokinetic parameter of metoprolol in 12 healthy male volunteers treated with slow-release metoprolol tartrate 120 mg tablets after breakfast and conventional metoprolol tartrate 40 mg tablets after breakfast, lunch and dinner according to cross-over design

Volunteer	Slow-release tablet			Conventional tablet		
	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng · hr/ml)	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng · hr/ml)
No. 1	38.1	3	260.5	40.5	2	290.1
No. 2	154.6	2	1069.5	101.7	6	914.4
No. 3	94.2	3	807.4	71.5	6	689.6
No. 4	218.6	4	1789.8	188.5	6	2006.4
No. 5	53.6	4	444.9	50.3	6	430.5
No. 6	100.4	4	920.5	85.0	11	929.2
No. 7	99.8	4	855.7	122.4	5	752.9
No. 8	96.6	4	1004.5	115.6	6	1254.0
No. 9	53.0	4	381.0	34.1	6	334.3
No. 10	192.7	4	1421.9	104.4	6	1180.5
No. 11	255.4	4	2938.2	186.6	13	2660.7
No. 12	268.4	4	3127.3	169.3	7	2253.3
Mean	135.5	3.7	1251.8	105.8	6.7	1141.3
±S.E.	23.2	0.2	270.1	15.5	0.8	224.3

C_{max} =peak concentration ; T_{max} =time to peak concentration

AUC_{0-24} =area under the concentration-time curve

文 献

- 1) 岸本千晴, 神原啓文, 鈴木幸園, 田巻俊一, 門田和紀, 河合忠一, 村上知行, 久保茂: β_1 遮断薬 Metoprolol とその徐放錠製剤の心機能に対する効果. 薬理と治療, 12: 4451 (1984).
- 2) Jobin, G., Cortot, A., Godbillon, J., Duval, M., Schoeller, J.P., Hirtz J. and Bernier, J.J.: Investigation of drug absorption from the gastrointestinal tract of man. I. Metoprolol in the stomach, duodenum and jejunum, *Br. J. Clin. Pharmac.*, 19: 97S-105S (1985).
- 3) Vidon, N., Evard, D., Godbillon, J., Rongier, M., Duval, M., Schoeller, J.P., Bernier, J.J. and Hirtz, J.: Investigation of drug absorption from the gastrointestinal tract of man. II. Metoprolol in the jejunum and ileum. *Br. J. Clin. Pharmac.*, 19: 107S-112S (1985).
- 4) Godbillon, J., Evard, D., Vidon, N., Duval, M., Schoeller, J.P., Bernier, J.J. and Hirtz, J.: Investigation of drug absorption from the gastrointestinal tract of man. III. Metoprolol in the colon. *Br. J. Clin. Pharmac.*, 19: 113S-118S (1985).