Cross-over 法による Methyldopa 細粒と Methyldopa 錠との Bioavailability に関する 検討

猿 田 享 男*

(受付: 1981 年 11 月 4 日)

Bioavailability of Methyldopa Fine Granules and Tablets

Takao SARUTA*

* Department of Internal Medicine, Keio University School of
Medicine

The bioavailability of methyldopa was assessed in 9 normal male subjects in a cross-over study following single doses of 500 mg of methyldopa fine granules and 500 mg tablets. The following results were obtained:

1. Methyldopa fine granules and tablets were shown to be bioequivalent, with no statistically significant difference in plasma concentration at each time and pharmacokinetic parameters including C_{max} , T_{max} , $[AUC]$, $t_{1/2}$ and cl_r .

2. No significant difference in the 24 hour urinary excretion was observed between two forms.

3. No significant difference in normal blood pressure and pulse rate was detected between two forms.

4. Peripheral blood counts, blood chemistry and urine tests showed no abnormalities.

Key words: methyldopa, bioavailability, pharmacokinetic parameter, C_{max} , T_{max} , $[AUC]$, $t_{1/2}$, cl_r

* 慶応義塾大学医学部内科
〒160 新宿区信濃町 35

緒 言

Methyldopa [L-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-methylalanine sesquihydrate, Aldomet®] (以下 MD) は1960年 Oates ら¹⁾により高血圧治療剤として報告されて以来、本態性、腎性高血圧を初め種々の高血圧症に臨床で極めて有用な降圧剤として認められている²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾。

MD は国内外において、film-coating を施した錠剤のみが発売されているが、微妙な血圧管理を必要とする際の用量調節、老人の錠剤服用困難、経管投与の折には問題もあり、細粒剤の開発が要望されている。

MD 細粒は日本メルク 萬有(株)が開発した methyldopa の細粒剤である。その構造式を Fig. 1 に示す。

本研究は健常人に MD 細粒および錠剤を経口単回投与した後の血漿濃度および尿中排泄量を測定し、これを薬物速度論的に解析比較することにより両剤型が同等の bioavailability を示すかど

Fig. 1 Chemical structure of methyldopa.

うかを検討した。

なお、本試験は昭和55年11月より12月にかけて実施した。

対象および方法

1. 被験者の選択

心疾患、肝疾患、腎疾患、出血傾向、消化器系疾患、慢性的便秘、血液疾患、薬剤等に対する過敏症およびアレルギー等を伴わず、また、これらの既往がなく、試験前の血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、理学的検査、心電図検査等が正常範囲内にあることを確認した健常男子9名を対象とした。体重は57 kg から71 kg で 63.7 ± 5.2 kg (平均値±標準偏差)、身長は161 cm から181 cm で 172.2 ± 6.6 cm であった。被験者の背景を Tab. 1 に示す。被験者には試験目的と意義および方法等を充分説明し、同意を得た後実施した。

2. 被験薬

本試験に使用した MD 細粒は1 g 中に日本薬局方 methyldopa を無水物として500 mg 含有する細粒剤であり、また MD 錠は1錠中に日本薬局方 methyldopa を無水物として250 mg 含有する film-coating を施した錠剤である。

3. 試験スケジュール

前夜来入院中の被験者9名を無作為に5名と4

Tab. 1 Physical Characteristics of Subjects

No.	Initial	Age(yrs.)	Body weight (kg)	Height(cm)	Blood pressure SBP/DBP(mmHg)	Pulse rate (beats/min)	Body temperature (°C)
1	M. T.	29	57.5	161	120/72	76	36.6
2	Y. K.	34	60.0	174	130/70	64	36.1
3	T. O.	24	63.0	181	140/80	84	36.9
4	M. K.	26	62.0	172	130/70	60	36.3
5	A. W.	34	65.0	165	130/84	60	35.9
6	S. K.	27	71.0	181	140/80	78	36.7
7	K. H.	29	67.0	174	130/84	76	36.8
8	M. H.	39	71.0	173	110/70	73	37.0
9	H. Y.	24	57.0	169	114/70	68	36.0
Mean		29.6	63.72	172.2	127.1/75.6	71.0	36.48
SD(±)		5.1	5.24	6.6	10.5/6.3	8.5	0.41

Tab. 2 Study Schedule

Time(hr)	0	0.5	1	2	3	4	8	12	24
Administration	○								
Collection of blood	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Collection of urine	○←	○		→×←	○	→×←○	→×←○	→×←○	→×
Blood pressure	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Pulse rate	○	○	○	○	○	○	○	○	○

名の2群に分け、血圧および脈拍を測定し、採血、採尿した後、前夜9時からの空腹状態のもとでMD細粒1gまたはMD錠2錠をコップ一杯(100 ml)の水と共に午前8時に経口投与し、Tab. 2に従って採血、採尿を行い、同時に血圧、脈拍を測定した。第I期の採血、採尿後1週間の休薬期間を設け、同一被験者に両薬剤をcross-overして前述した同じ条件で採血、採尿し、血圧、脈拍も併せて測定した。

なお、投薬後4~5 hrに昼食、10~11 hrに夕食を摂らせた。

肘静脈より採取した血液10 mlは、氷冷したヘパリン処理試験管に入れた後、3000 rpmで15 min間遠心分離し、血漿を-20°Cで凍結保存した。尿はEDTA・2 Na 100 mgおよびNa₂S₂O₅ 10 mgを加えて氷冷したポリ容器に採取し、計量した後、尿100 mlにつき濃塩酸0.5 mlを加えて-20°Cで凍結した。血漿および尿中methyldopaの測定は日本メルク萬有(株)研究所において実施された。

4. 抽出および定量法

1) 血漿 methyldopa

血漿からの抽出はAntonら⁶⁾のalumina抽出法に準じて行った。すなわち、血漿1.0 mlを12 ml poly-propylene 遠心管にとり、内部標準溶液0.2 ml (3,4-dihydroxybenzalamine の1 μg/ml 0.1N HCl溶液)および0.4 N HCl O₄ 8 ml (Na₂S₂O₅ 4 mg 含有)を加え、除蛋白した後、8000 rpm, 15 min間遠心分離した。上清を0.05 M EDTA・2 Na溶液1 mlおよび2 M Tris-HCl緩衝液(pH 8.5) 0.2 mlを加えた20 ml ピーカーに移し、メーターを用いNaOH溶液でpH 8.3~8.6に調整した。この調整液を50 ml polycarbonate 遠心管に

移し、活性 alumina 100 mgを加えて10 min間振盪混和した後、上清をaspiratorで吸引除去した。次にaluminaを蒸留水20 mlで3回洗浄し、1 hr減圧乾燥した。更に0.1 N HCl 2 mlを加え、10 min間振盪混和しaluminaからの抽出を行った。上清1 mlを微量高速遠心分離器で8000 rpm, 3 min間遠心分離し、その上清を高速液体クロマトグラフィー用測定試料とした。なお、抽出操作は冷却下で実施した。

2) 尿中遊離および総 methyldopa (遊離体および抱合体) の抽出

遊離 methyldopa の抽出は尿0.5 ml (但し投与後2~4 hr尿は0.4 N HCl O₄で5倍希釈したものの0.5 ml)を10 ml 共栓試験管にとり0.4 N HCl O₄ 8 ml (Na₂S₂O₅ 4 mg 含有), 70% HCl O₄ 0.5 ml, 0.05 M EDTA・2 Na溶液0.5 mlおよび内部標準として3,4-dihydroxy phenylpropionic acidの10 μg/ml 0.1 N HCl溶液1.0 mlを加え混和し、除蛋白を行い、この上清について血漿 methyldopaの抽出法に従い行った。

総 methyldopa の抽出は0.4 N HClO₄で10倍に希釈した尿 (但し投与後12~24 hr尿については原尿) 2.0 mlを10 ml 共栓試験管にとり、70% HCl O₄ 1 ml, Na₂S₂O₅ 10 mg, EDTA・2 Na 20 mgおよび内部標準として3,4-dihydroxy phenylpropionic acidの40 μg/ml, 0.1 N HCl溶液1.0 mlを加え除蛋白を行い、この上清を70~80°Cの湯浴中で30 min間incubateし、加水分解した後氷冷し、以後血漿 methyldopaの抽出法に従い行った。

5. 薬物動態の解析

両剤の pharmacokinetic parameterとして最高血漿濃度 (以下C_{max}) および最高血漿濃度到達

時間（以下 T_{max} ）は実測値を採用し、血漿濃度時間曲線下面積（以下 $[AUC]$ ）やその他は下記の方法で算出した（one compartment）.

$$[AUC]_{\infty} = [AUC]_t + C_{pt}/K_e$$

$[AUC]_t$ は最終測定時までの血漿濃度曲線下面積を台形法により求めたものであり、 C_{pt}/K_e は最終血漿濃度を消失速度定数（以下 K_e ）で除した値である.

血漿における生物学的半減期（以下 $t_{1/2}$ ）は次式により求めた.

$$t_{1/2} = 0.693/K_e$$

経口投与された薬物が肝で初回通過効果（first pass elimination）等を受けることが知られており、肝 clearance の大きい薬物や消化管腔で代謝され易い薬物で観察される. 胃腸管から吸収され

た薬物量が実際どれだけ全身循環に到達するかを知るために Gibaldi ら⁷⁸⁾の方法を用いて全身循環到達率（ f ）を算出し、血漿 clearance を求めた.

$$f = \frac{F \cdot \text{hepatic flow rate (ml/min)}}{\text{hepatic flow rate (ml/min)} + \frac{F \cdot \text{Dose}}{[AUC]_{\infty}}}$$

Hepatic flow rate は肝血流量を表し、健常人で $1.53 \text{ l/min}^{9)}$ 、すなわち正常値は 70 kg の人で 22 ml/min/kg とされている¹⁰⁾. F は吸収率を示し、総 methyldopa の尿中排泄は個人によりバラツキが大きく 50% 前後にあるものと思われるので¹¹⁾¹²⁾¹³⁾、 0.5 と仮定した.

血漿 clearance (cl_b) と腎 clearance (cl_r) は、次式により求めた. なお、腎 clearance は測定できた最終血漿濃度が 12 hr 目となったために 12

Fig. 2 Change of mean plasma concentration ($\pm$ SD) of methyldopa in 9 normal subjects after single administration of 500 mg fine granules (500 mg/g) and 500 mg tablets (250 mg/tab.)

hr 値を採用した。

$$clb = \frac{f \cdot \text{Dose}}{[AUC]_{\infty}} \quad (\text{ml/min})$$

$$clr = \frac{[Xu]_{12}^{12}}{[AUC]_{\infty}^{12}} \quad (\text{ml/min})$$

$[Xu]_{12}^{12}$ は投与後 12 hr までの尿中未変化体総排泄量である。

なお、血漿濃度曲線の排泄相に相当する直線部を延長し、外挿値 Cp_0 を求め見かけの分布容量 (V_d), 吸収速度定数 (K_a) を併せて算出した。

$$V_d = \frac{F \cdot \text{Dose}}{Cp_0}$$

以上の諸係数ならびに血漿濃度、尿中排泄、血圧、心拍数等の観測値は平均値±標準偏差 (mean ± SD) で表し、有意差検定には cross-over 法に

よる分散分析を行い、同時に $\alpha = 0.05$ の時、検出したい 2 剤の差を 20% として計算した検出力 ($1 - \beta$) を pharmacokinetic parameters について求め、 T_{max} , $t_{1/2}$ については 2 剤間の差を 1 hr とした検出力も併せて用いた。なお、投薬順序効果 (sequence effect) が見られた場合は第 I 期のみ 2 sample t-test 比較を行った。また、血圧、心拍数の群内比較には paired t-test を行った。

結 果

1. 薬物動態

1) 血漿濃度

9 名の健康人に MD 細粒および錠剤を経口単回投与した後の経時的 methyldopa 平均血漿濃度を Fig. 2 に、また、薬物動態諸係数を Tab. 3, 4 に示した。

Tab.3 Pharmacokinetic Parameters

	Subject #	Group	Period	Cmax	Tmax	[AUC] _{0-∞}
Fine Granules	1	T-G	II	3.34	3.0	13.27
	2	T-G	II	1.79	2.0	9.17
	3	T-G	II	5.52	3.0	26.04
	4	G-T	I	4.14	3.0	22.04
	5	G-T	I	3.70	2.0	15.36
	6	T-G	II	2.02	3.0	13.03
	7	G-T	I	5.46	2.0	25.05
	8	G-T	I	4.86	2.0	17.52
	9	G-T	I	5.30	4.0	31.48
Mean				4.01	2.7	19.22
SD				1.42	0.7	7.34
Tablets	1	T-G	I	1.49	3.0	9.03
	2	T-G	I	1.75	3.0	10.05
	3	T-G	I	4.65	2.0	20.26
	4	G-T	II	3.55	3.0	18.28
	5	G-T	II	3.42	3.0	19.10
	6	T-G	I	1.82	4.0	10.03
	7	G-T	II	4.66	2.0	23.34
	8	G-T	II	4.80	3.0	22.09
	9	G-T	II	5.77	3.0	30.08
Mean				3.55	2.9	18.03
SD				1.56	0.6	7.11

G : Fine Granules Cmax : Maximum concentration (μg/ml)

T : Tablets Tmax : Time to maximum concentration (r)

[AUC]_{0-∞} : Area under plasma concentration VS time curve (μg·hr/ml)

Tab. 4 Pharmacokinetic Parameters

Subject #	Group	Period	Cp ₀	Vd	Ka	Ke	tl/2	Clb	Clr
1	T-G	II	8.2225	0.5478	0.7401	0.3901	1.78	249.8	41.17
2	T-G	II	3.2234	1.3850	1.4722	0.2792	2.48	331.9	58.99
3	T-G	II	19.8028	0.2004	1.3431	0.4001	1.73	143.5	68.06
4	G-T	I	15.5380	0.2574	1.1097	0.3851	1.80	166.2	79.54
5	G-T	I	9.0128	0.4267	1.7867	0.3802	1.82	228.0	60.50
6	T-G	II	6.1346	0.5906	0.9044	0.2892	2.40	264.1	73.60
7	G-T	I	19.5871	0.1905	1.1995	0.4372	1.59	149.5	78.17
8	G-T	I	10.2231	0.3494	1.7165	0.4217	1.64	206.0	73.84
9	G-T	I	128.0991	0.0345	0.6168	0.5156	1.34	119.6	62.06
<hr/>									
Mean			24.4270	0.4424	1.2099	0.3887	1.84	206.5	66.21
SD			39.3031	0.3958	0.4111	0.0722	0.37	68.7	12.07
<hr/>									
1	T-G	I	1.5578	2.8404	2.1066	0.1837	3.77	336.5	61.93
2	T-G	I	5.4987	0.7706	1.0702	0.3321	2.09	314.2	69.83
3	T-G	I	11.9181	0.3330	1.5712	0.3794	1.83	179.1	69.47
4	G-T	II	11.0153	0.3721	1.1285	0.3335	2.08	194.8	92.39
5	G-T	II	10.7699	0.3627	1.1617	0.3410	2.03	188.9	45.17
6	T-G	I	12.1158	0.2948	0.8388	0.4173	1.66	327.3	81.34
7	G-T	II	14.1982	0.2628	1.1691	0.3815	1.82	159.2	87.78
8	G-T	II	11.5832	0.3083	1.1116	0.3426	2.02	168.1	84.64
9	G-T	II	30.2432	0.1503	0.8161	0.4111	1.69	124.3	74.85
<hr/>									
Mean			12.1000	0.6328	1.2193	0.3469	2.11	221.4	74.16
SD			7.8385	0.8450	0.3979	0.0693	0.64	81.2	14.62

G : Fine Granules

T : Tablets

Cp₀ : Concentration at 0 time extrapolated from elimination curve (µg/ml) tl/2 : Plasma half-life (h)

Vd : Apparent volume of distribution (l/kg) Clb : Plasma clearance (ml/min.)

Ka : Apparent first order absorption constant (h⁻¹) Clr : Renal clearance (ml/min.)Ke : Apparent first order elimination constant (h⁻¹)

Tab.5 Cross-over Analysis of Variance (plasma concentration)

		Among Subjects		Within Subjects		
		Sequence	Error (Sub(Seq.))	Treatment	Period	Error
1/2 hr.	D F	1	7	1	1	7
	Sum of Squares	0.0039	0.4616	0.2544	0.0120	0.4493
	F	0.06		3.96	0.19	
	P	0.8156		0.0868	0.6782	
1 hr.	D F	1	7	1	1	7
	Sum of Squares	1.0059	6.3148	0.7160	0.1460	0.9555
	F	1.12		5.25	1.07	
	P	0.3261		0.0558	0.3354	
2 hr.	D F	1	7	1	1	7
	Sum of Squares	9.7384	16.8299	0.8107	0.3174	1.8388
	F	4.05		3.09	1.21	
	P	0.0840		0.1224	0.3038	
3 hr.	D F	1	7	1	1	7
	Sum of Squares	9.7187	16.4079	0.1701	1.3530	4.6006
	F	4.15		0.26	2.06	
	P	0.0812		0.6265	0.1945	
4 hr.	D F	1	7	1	1	7
	Sum of Squares	10.0701	16.6824	0.0000	1.0251	3.1299
	F	4.23		0.00	2.29	
	P	0.0789		0.9973	0.1738	
8 hr.	D F	1	7	1	1	7
	Sum of Squares	0.5784	2.7457	0.0440	0.0169	0.5276
	F	1.47		0.58	0.22	
	P	0.2640		0.4698	0.6498	
12 hr.	D F	1	7	1	1	7
	Sum of Squares	0.0054	0.0209	0.0041	0.0023	0.0285
	F	1.82		1.00	0.55	
	P	0.2189		0.3514	0.4811	

投薬後 30 min には両剤とも血中への移行が見られ、C max は細粒 $4.01 \pm 1.42 \mu\text{g/ml}$ 、錠剤 $3.55 \pm 1.56 \mu\text{g/ml}$ であり、T max は両剤とも 2 ~ 4 hr にあり細粒 $2.7 \pm 0.7 \text{ hr}$ 、錠剤 $2.9 \pm 0.6 \text{ hr}$ であった。消失相の $t_{1/2}$ は細粒 $1.84 \pm 0.37 \text{ hr}$ 、錠剤 $2.10 \pm 0.64 \text{ hr}$ を示し、12 hr 後にはそれぞれ $0.14 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.17 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$ となり 24 hr 後にはともに検出限界 ($0.05 \mu\text{g/ml}$) 以下と

なった。薬物の体循環血への吸収過程を定量的に表現している [AUC] は細粒 $19.22 \pm 7.34 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 、錠剤 $18.03 \pm 7.11 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ であった。Vd は細粒 $0.44 \pm 0.40 \text{ l/kg}$ 、錠剤 $0.63 \pm 0.85 \text{ l/kg}$ と大きなバラツキを示し、Ka, Ke はそれぞれ細粒 $1.21 \pm 0.41/\text{hr}$ 、 $0.39 \pm 0.07/\text{hr}$ 、錠剤 $1.22 \pm 0.40/\text{hr}$ 、 $0.35 \pm 0.07/\text{hr}$ であった。

clb, clr はそれぞれ細粒 $206.5 \pm 68.7 \text{ ml/min}$ 、

Tab.6 Cross-over Analysis of Variance

		Among Subjects		Within Subjects			1 - β
		Sequence	Error (Sub(Seq.))	Treatment	Period	Error	
Cmax	D F	1	7	1	1	7	0.91
	Sum of Squares	13,9004	19,9786	0,9894	0,2646	1,5020	
	F	4,87		4,61	1,23		
	P	0,0631		0,0689	0,3035		
Tmax	D F	1	7	1	1	7	0,48
	Sum of Squares	0,1361	3,9750	0,2222	0,0028	2,7750	
	F	0,24		0,56	0,01		0,90 (1h dif.)
	P	0,6394		0,4784	0,9356		
(AUC) ₀₋₆	D F	1	7	1	1	7	0,90
	Sum of Squares	326,83	458,06	6,3656	12,2782	38,8468	
	F	4,99		1,15	2,21		
	P	0,0605		0,3197	0,1805		

Tab.7 Cross-over Analysis of Variance

		Among Subjects		Within Subjects			1 - β
		Sequence	Error (Sub(Seq.))	Treatment	Period	Error	
Ka	D F	1	7	1	1	7	0.26
	Sum of Squares	0.0245	1.1528	0.0004	0.2670	1.1740	
	F	0.15		0.00	1.59		
	P	0.7113		0.9624	0.2475		
Ke	D F	1	7	1	1	7	0.63
	Sum of Squares	0.0166	0.0280	0.0079	0.0033	0.0322	
	F	4.14		1.71	0.72		
	P	0.0813		0.2324	0.4250		
t _{1/2}	D F	1	7	1	1	7	0.33
	Sum of Squares	0.8391	1.3337	0.3227	0.0028	2.2306	
	F	4,40		1,01	0,01		0,94 (1h dif.)
	P	0.0740		0,3478	0,9282		
Vd	D F	1	7	1	1	7	0.10
	Sum of Squares	1.5938	2.6467	0.1629	0.1278	2.5972	
	F	4.22		0,44	0,34		
	P	0.0792		0.5287	0.5756		
Clb	D F	1	7	7			0.91
	Sum of Squares	42541.8	40496.8	-2,9386 (t-Value)			
	F	7,35					
	P	0.0301*		0.0218*			
Clr (0~12hr)	D F	1	7	1	1	7	0.96
	Sum of Squares	322.08	2127.70	294.46	21.33	386.81	
	F	1.06		5.33	0.39		
	P	0.3376		0.0543	0.5541

Fig. 4 Change of mean total urinary excretion ($\pm$ SD) of methylodopa in 9 normal human subjects after single administration of 500 mg fine granules (500 mg/g) and 500 mg tablets (250 mg/Tab.)

Fig. 3 Change of mean free urinary excretion ($\pm$ SD) of methylodopa in 9 normal human subjects after single administration of 500 mg fine granules (500 mg/g) and 500 mg tablets (250 mg/Tab.)

Tab.8 Cross-over Analysis of Variance

		Among Subjects		Within Subjects		
		Sequence	Error (Sub(Seq.))	Treatment	Period	Error
Free form Urinary Excretion	D F	1	7	7		
	Sum of Squares	9502.8	11712.1			
	F	5.68		2.6775 (t-Value)		
	P	0.0487*		0.0317*		
Total form Urinary Excretion	D F	1	7	1	1	7
	Sum of Squares	14045.0	26429.0	0.0000	665.9	2473.0
	F	3.72		0.00	1.88	
	P	0.0951		1.0000	0.2122	

* : p<0.05

Tab.9 Cross-over Analysis of Variance (Renal Clearance-Free Form)

		Among Subjects		Within Subjects		
		Sequence	Error (Sub(Seq.))	Treatment	Period	Error
0-2 hr.	D F	1	7	1	1	7
	Sum of Squares	61.7274	2831.3	4.4383	6.3015	584.36
	F	0.15		0.05	0.08	
	P	0.7077		0.8242	0.7914	
0-4 hr.	D F	1	7	1	1	7
	Sum of Squares	1012.4	3153.6	524.8	515.5	1340.1
	F	2.25		2.74	2.69	
	P	0.1775		0.1418	0.1448	
0-8 hr.	D F	1	7	1	1	7
	Sum of Squares	596.86	2105.39	271.64	87.55	731.46
	F	1.98		2.60	0.84	
	P	0.2018		0.1509	0.3905	
0-12hr.	D F	1	7	1	1	7
	Sum of Squares	322.08	2127.70	294.46	21.33	386.81
	F	1.06		5.33	0.39	
	P	0.3376		0.0543	0.5541	
2-4 hr.	D F	1	7	1	1	7
	Sum of Squares	3100.5	9360.2	1081.8	1635.3	2385.0
	F	2.32		3.18	4.80	
	P	0.1716		0.1180	0.0646	
4-8 hr.	D F	1	7	1	1	7
	Sum of Squares	169.57	5034.6	116.21	144.87	1727.0
	F	0.24		0.47	0.59	
	P	0.6421		0.5146	0.4686	
8-12hr.	D F	1	7	1	1	7
	Sum of Squares	1940.2	12357.0	31.92	2285.8	21994.1
	F	1.10		0.01	0.73	
	P	0.3293		0.9225	0.4219

Fig.5 Change of mean blood pressure ($\pm$ SD) in sitting position.

Fig.6 Change of mean pulse rate ($\pm$ SD).

66.2 ± 12.1 ml/min, 錠剤 221.4 ± 81.2 ml/min, 74.2 ± 14.6 ml/min であった。

得られた data につき cross-over 法による分散分析を行った結果を Tab. 5~7 に示した。

各時間毎の血漿濃度, Cmax, Tmax, [AUC]%, $t_{1/2}$, Ka, Ke, Vd, cl_r の何れも両剤間において統計学的有意差は認められなかった。cl_b は偶然と思われる投薬順序効果の影響で I 期内の比較では有意差が認められた ($P < 0.05$)。

なお, pharmacokinetic parameters の検出力 ($1 - \beta$) は Tab. 6, 7 に示した如く 0.1 (Vd) ~ 0.96 (cl_r) の範囲内にあったが, Tmax と $t_{1/2}$ の検出したい差を 1 hr とした時はそれぞれ 0.90, 0.94 であった。

各時間毎の血漿濃度, Cmax, Tmax, [AUC]%, $t_{1/2}$, Ka, Ke, cl_r, Vd に有意差が認められなかった結果, 両剤の体内動態が極めて類似し bioequivalent であることを証明した。

2) 尿中排泄量・率

尿中への 24 hr methyl dopa 遊離体および総累積排泄率を Fig. 3, 4 に示した。両剤ともに排泄量には個人差が大きく, 遊離体では細粒 81.1 ± 35.3 mg, 錠剤 82.5 ± 38.7 mg, 総排泄では細粒 151.2 ± 52.9 mg, 錠剤 151.2 ± 51.5 mg をそれぞれ示した。遊離体の排泄率では細粒は 6.7 ~ 24.2% の範囲で 16.2 ± 7.0% となり, 錠剤は 6.3 ~ 24.9% の範囲で 16.5 ± 7.8% の結果であった。

細粒の 24 hr 排泄に対する経時的排泄の割合は遊離体および総 methyl dopa では 4 hr で 49.9%, 46.5%, 8 hr で 86.4%, 84.5%, 12 hr で 94.2%, 96.0%, 錠剤では 4 hr で 47.3%, 45.2%, 8 hr で 86.3%, 85.1%, 12 hr で 94.5%, 96.1% をそれぞれ示した。

遊離体および総排泄量の解析結果を Tab. 8 に示した。遊離体排泄量は投薬順序効果により I 期内比較の結果有意差が認められたが ($P < 0.05$), 総排泄量においては認められなかった。腎 clearance は Tab. 7 に示した如く 0 ~ 12 hr 値でも差は認められず, どの区分における腎 clearance にも有意差は認められなかった (Tab.

9)。

2. 血圧, 脈拍への影響

投薬後の経時的变化を Fig. 5 に示した。収縮期圧は細粒で 4 hr 目, 錠剤で 1, 2 hr 後に有意に下降を示したが, 群間比較では 1 hr 後の拡張期圧で錠剤に有意な下降を認めたのみであった ($P < 0.05$)。この結果, MD 細粒, 錠剤ともに正常人における降圧効果は著明でないことが示された。

脈拍の変動は 3, 4 hr 目において有意な低下 ($P < 0.05$) が認められたが (Fig. 6), 両群間での有意差は認められなかった。

血圧, 脈拍ともに投与後 4 hr までは低下する傾向が認められたが, これは入院拘束や食事制限によるものと考えられた。

3. 体温への影響

体温への影響は 24 hr にわたり群内, 群間ともに統計学的有意差をもっては認められなかった。

4. 臨床検査所見の変動

投与前 (0 時) と後 (24 時) で比較したが, 臨床的に重要と思われる変化は認められなかった。

考 察

MD 細粒および錠剤, それぞれ methyl dopa として 500 mg を 9 名の健常男子に 1 週間隔の cross-over によって経口単回投与した際の血漿濃度および尿中排泄より両剤の pharmacokinetic parameters を求め, bioavailability を比較検討した結果, 薬物動態の目安となる [AUC], Cmax, Tmax, および $t_{1/2}$, Ka, Ke, cl_r, Vd では, Ka, Ke, Vd での検出力が低かったものの両剤間での統計学的有意差は認められず, 両剤が bioequivalent であることが認められた。

今回の我々の成績では, Cmax および Tmax は細粒 1.8 ~ 5.5 $\mu\text{g/ml}$, 2 ~ 4 hr, 錠剤 1.5 ~ 5.8 $\mu\text{g/ml}$, 2 ~ 4 hr となり, Barnett ら¹⁴⁾ の 500 mg methyl dopa 錠の 4 名の高血圧症患者での成績 0.95 ~ 2.8 $\mu\text{g/ml}$, 2 ~ 4 hr と比較して Cmax では約 2 倍の高値を示したが, Tmax では類似した結果となった。

Sjoerdsma ら¹²⁾の2例の高血圧症患者での500 mg methyl dopa 経口投与後の血漿濃度成績では C_{max} 2~3 $\mu\text{g/ml}$, T_{max} 2 hr を示し、多少低値傾向にあったが、これは健常人と患者および10 kg 近い外人と邦人との体重差によるものと思われる。

$t_{1/2}$ は今回の錠剤の結果は Barnett ら¹⁴⁾のそれと極めて一致しており、細粒は多少短かったが、Sjoerdsma ら¹²⁾の1.4~1.8 hr よりは長かった。また、methyl dopa 750 mg を水溶液で12名の健常人に経口投与した Kwan ら¹⁵⁾の成績、 C_{max} $2.62 \pm 1.52 \mu\text{g/ml}$, T_{max} 3 hr との比較においても血漿濃度は高目であり、 T_{max} には大差は認められなかった。一般的に methyl dopa の吸収は迅速であるが、不完全なものとされ¹²⁾, C_{max} は大きなバラツキを示すが、 T_{max} は2~4 hr にあり平均3 hr 前後、 $t_{1/2}$ は1.5~2 hr と思われる。薬物吸収量の最大の目安となる $[AUC]_{\infty}$ は両剤間に殆んど差がなく、尿中排泄量および率を比較検討してみても極めて類似した吸収排泄 pattern を有していることが明らかとなった。

両剤型の尿中排泄は遊離体および総排泄量ともに個人差が極めて大きく、その差は3倍以上にも達しており、諸家の報告と一致していた¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。

また、24 hr 排泄率は剤型は異なっているが、Sjoerdsma ら¹²⁾, Kwan ら¹⁵⁾の成績と類似しており、遊離体で平均15%前後、総排泄では平均30%前後にあるものと思われた。

血漿濃度と血圧との関係は従来より MD では正常血圧には余り影響を及ぼさないという報告もあり¹⁶⁾, 両剤とも著明な降圧反応は認められず、起立性低血圧やその他の臨床上問題となるような所見は全く観察されなかった。

結 語

MD 細粒および錠剤を9名の健常人に cross-over 法による経口単回投与後の両剤の血漿濃度および尿中排泄より薬物動態を比較検討し以下の成績を得た。

1) C_{max} , T_{max} , $[AUC]_{\infty}$, $t_{1/2}$, cl_r 等の phar-

macokinetic parameter および各時間毎の血漿濃度で両剤型間の統計学的有意差は認められず、両剤が bioequivalent であることが証明された。

2) 24 hr 尿中総排泄量では両剤型間の有意差は認められなかった。

3) 正常人の血圧および脈拍への有意な影響は両剤型間でともに見られなかった。

4) 末梢血検査、血清化学検査、尿検査等の結果、臨床的に著明な変化はきたさなかった。

文 献

- 1) Oates, J. A., Gillespie, L., Udenqrieud, S. et al. : Decarboxylase inhibition and blood pressure reduction by α -methyl-3, 4-dihydroxy-DL-phenylalanine. *Science*, **131** : 1890-1891 (1960).
- 2) Gillespie, L. Jr., Oates, J. A., Gout, J. R. et al. : Clinical and chemical Audies with α -methyl dopa in patients with hypertension. *Circulation*, **25** : 281-291 (1962).
- 3) Morgan, J. M., Butler, H. E. and Hodges, L. E. : Results of methyl dopa-chlorothiazide therapy in hypertensive patients with renal disease. *J. Sou. Caroli. Med. Ass.*, **61** : 57-61 (1965).
- 4) 篠崎有三, 大谷良樹, 品川碩郎: α -Methyl dopa の使用経験—軽度~中等症高血圧に対する基礎降圧剤としての試み—。診療, **23** : 2242-2251 (1975).
- 5) Redman, C. W. G., Beilin, L. J. and Bonnon, J. : Treatment of hypertension in pregnancy with methyl dopa: blood pressure control and side effects. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.*, **84** : 419-426 (1977).
- 6) Anton, A. H. and Sayre, D. F. : Studies on catecholamine methodology. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **138** : 360-375 (1962).
- 7) Gibaldi, M., Boyes, R. N. and Feldman, S. : Influence of first-pass effect on availability of drugs on oral administration. *J. Pharm. Sci.*, **60** : 1338-1390 (1971).
- 8) Perrier, D., Gibaldi, M., and Boyes, R. N. : Prediction of systemic availability from plasma-level data after oral drug administration. *J. Pharm. Pharmacol.*, **25** : 256-257 (1973).
- 9) Bradley, S. E., Ingerfinger, F. J. and Bradley, G. P. : Hepatic circulation in cirrhosis of the liver. *Circulation*, **5** : 419-429 (1952).
- 10) Bradley, S. E. : The hepatic circulation. *Hamil-*

- ton, W. F. (Ed.) : Handbook of Physiology, Section 2 : Circulation, Washington, D. C., p. 1387 (1963).
- 11) Stenbæk, Ø., Myhre, E., Rugstad, H. E. et al. : Pharmacokinetics of methyldopa in healthy man. *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 12 : 117-123 (1977).
 - 12) Sjoerdsma, A., Vendsalu, A. and Engelman, K. : Studies on the metabolism and mechanism of action of methyldopa. *Circulation*, 28 : 492-502 (1963).
 - 13) Buchs, R. P., Beck, J. L., Speth, O. C. et al. : The metabolism of methyldopa in hypertensive human subjects. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 143 : 205-214 (1964).
 - 14) Barnett, A. J., Bobik, A., Carson, V. et al. : Pharmacokinetics of methyldopa. Plasma levels following single intravenous, oral and multiple oral dosage in normotensive and hypertensive subjects. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 4 : 331-339 (1977).
 - 15) Kwan, K. C., Foltz, E. L., Breault, G. O. et al. : Pharmacokinetics of methyldopa in man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 198 : 264-277 (1976).
 - 16) 岡田徹, 佐野博昭, 山寺泰彦ほか : Aldomet の血圧に対する影響. *診断と治療*, 52 : 1456-1462 (1964).