Nifedipine 徐放性製剤 BAY a 1040 GITS の薬物動態検討

立石 智 則^{*1} 奥 村 一 仁^{*2} 折 井 義 光^{*2}
越 水 孝^{*2} 関 野 久 邦^{*3} 加 藤 英 章^{*3}
田 中 利 明^{*2}

(受付：2002 年 1 月 9 日)

Pharmacokinetic Profile of BAY a 1040 GITS, a Nifedipine Once-a-day Dosage Form Based on Osmotic Pump Configuration

Tomonori TATEISHI^{*1} Kazuhito OKUMURA^{*2} Yoshimitsu ORII^{*2}
Takashi KOSHIMIZU^{*2} Hisakuni SEKINO^{*3} Hideaki KATO^{*3}
and Toshiaki TANAKA^{*2}

^{*1} Hirosaki University, School of Medicine, Clinical Pharmacology

^{*2} Bayer Yakuhin, Ltd.

3-5-36 Miyahara, Yodogawa-ku, Osaka 532-8577, Japan

^{*3} Sekino Clinical Pharmacology Clinic

Pharmacokinetic profile and safety of BAY a 1040 GITS (gastrointestinal therapeutic system), a nifedipine once-a-day dosage form based on push-pull osmotic pump configuration, were investigated in Japanese healthy volunteers in single-dose and multiple-dose trials. The single dose trial was conducted in an open, randomized, 4-way crossover method, where 30 mg, and 40 mg nifedipine GITS tablets and 40 mg marketed nifedipine coat-core tablet (Adalat CR[®]) were given after overnight fasting and 40 mg GITS was given with high-fat breakfast. The multiple-dose trial was an open, randomized, 2-way crossover trial using 40 mg GITS and 40 mg CR tablets for 7 days. In the plasma nifedipine concentration profile, $C_{\max}$ of 40 mg GITS was significantly lower than that of 40 mg CR, although AUC of 40 mg GITS was similar to that of 40 mg CR in the single-dose trial. When GITS was administered with high-fat breakfast, $C_{\max}$ was increased by 28%. In the multiple-dose trial, $C_{\max}$ of GITS was 43.2% lower than that of CR 40 mg, and $C_{\min}$ was 47.8% higher.

Results of both studies indicated that GITS has preferable controlled release properties in the once-a-day dosage form as well as Adalat CR. GITS showed lower intra-day fluctuation in the plasma concentration profile, compared to Adalat CR. However, no major difference was observed in the safety profile or blood pressure/pulse rate profiles between these two once-a-day dosage forms of nifedipine.

Key words : nifedipine, GITS (gastrointestinal therapeutic system), slow release formulation, pharmacokinetics

緒 論

BAY a 1040 GITS (以下 GITS) は nifedipine の浸透圧性徐放性製剤であり^{1,2)}, 浸透圧を利用したプッシュ-プル式 2 層構造, すなわち薬剤部分 (プル層) と浸透性の非薬剤部分 (プッシュ層) を有する錠剤で

ある。本剤は、水分のある環境において、水分が薬剤表面の半透膜を介して浸透圧により吸収され (プル), 薬剤部分に吸収された水分が nifedipine のサスペンションを形成し, 浸透性部分が水分を吸収して一定の速度で膨張し nifedipine のサスペンションを開口部から押し出す (プッシュ) ことにより, nifedipine を一定速度で持続的に放出する放出制御型の徐放性製剤である (Fig. 1)。

本剤は 1989 年に米国で発売されて以来, 国外では 1 日 1 回投与の nifedipine 製剤として臨床的に広く使

^{*1} 弘前大学医学部臨床薬理学

^{*2} バイエル薬品株式会社開発部門臨床開発
〒 532-8577 大阪市淀川区宮原 3-5-36

^{*3} 関野臨床薬理クリニック

Fig. 1 Cross section of the push-pull osmotic pump¹⁾

用されている。本剤の欧米における用法・用量は、1回20～60 mg（極量：120 mg）1日1回投与である³⁾。

今回、我々はアダラート CR[®]（以下 CR）を対照製剤として、GITS の薬物動態ならびに安全性について検討した。単回投与試験では、GITS 空腹時に単回投与した際の薬物動態ならびに薬物動態に及ぼす食事の影響を、反復投与試験では本剤7日間反復投与により定常状態における薬物動態を検討した。

対象および方法

本研究は、関野臨床薬理クリニック臨床試験審査委員会の承認後、単回投与試験を1998年12月から1999年2月に、反復投与試験を1999年6月から1999年8月にかけて同クリニックで実施した。いずれも、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、薬事法第14条の4第4項および第80条の2に規定する基準、ならびに1997年4月1日より施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」を遵守した。

1. 試験薬剤

1) 単回投与試験

被験薬として GITS 30 mg 錠および 40 mg 錠、対照製剤として CR 40 mg 錠を使用した。

2) 反復投与試験

被験薬として GITS 40 mg 錠、対照製剤として CR 40 mg 錠を使用した。

GITS 30 mg および 40 mg 錠は1錠中に nifedipine を 33 mg および 44 mg、CR 40 mg 錠は1錠中に nifedipine を 40 mg 含有する製剤である。

2. 対 象

治験開始前（スクリーニング検査前）に、文書で本治験の内容などを十分に説明し、被験者が本治験の内容を理解したことを確認したうえで、文書により本治験への参加について本人の自由意思による同意を

Table 1 Demographics

	Single dose study (n=12)	Multiple dose study (n=12)
Age [y. o.]	25±2 (22-29)	24±2 (20-28)
Height [cm]	172.6±4.1 (166.5-179.0)	172.5±3.5 (169.0-179.5)
Weight [kg]	64.0±7.7 (52.0-76.0)	59.7±5.5 (52.0-68.0)

Arithmetic mean ± S.D. (range)

得た。

同意取得後、治験薬投与開始前4週間以内に被験者選択のためのスクリーニング検査として、志願者背景（年齢、身長、体重、現病歴、既往歴、アレルギー歴、嗜好、治験参加歴等）ならびに身体所見、バイタルサイン、心電図および臨床検査からなる調査・検査を実施した。治験担当医師がこの成績を検討し、本治験の被験者として適格であると判断した健康成人男子計24名（各試験12名）を対象とした。本治験において中止・脱落した被験者はなく、いずれの試験においても12名すべての被験者が薬物動態および安全性の解析対象として採用された。なお、各試験における被験者背景を Table 1 に示した。

入院期間中、被験者には規定食を定めた時間帯に摂取させ、それ以外の食物の摂取は禁止した。入院前日および入院期間中は、カフェイン含有飲料、アルコール飲料、柑橘類および柑橘果汁含有飲料の摂取は禁止した。治験薬投与後4時間は、検査などで必要な場合を除き坐位安静とした。入院期間中は禁煙とした。休薬期間中を含め、治験期間中は過度な運動は禁止した。スクリーニング検査終了後、最終の調査・検査が終了するまで、治験担当医師が偶発症あるいは有害事象に対する治療が必要であると判断した場合を除き、治験薬以外の薬剤の使用は原則として禁止した。

3. 試験デザインおよび投与方法

1) 単回投与試験

無作為化非盲検4群4期クロスオーバー法により、GITS 30 mg（30 mg 錠1錠）、40 mg（40 mg 錠1錠）ならびに CR 40 mg（40 mg 錠1錠）を早朝空腹時に単回経口投与した。また、GITS 40 mg（40 mg 錠1錠）を朝食後に単回経口投与した。各投与の間には1週間の休薬期間をおいた。GITS 40 mg 食後投与時の食事⁴⁾は高脂肪食（907 kcal、総カロリーに対する脂質の割合が37.9%）とし、食事終了後5分以内に投薬し

た。血漿中薬物濃度測定用検体は、各期の治験薬投与前および投与後1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 24, 30, 36, 48 および 72 時間目に、赤色セロファンで被覆したヘパリン加真空採血管を用いて各 4 mL を採血した。各時点の血液検体は採血後直ちに 4°C, 3,000 rpm で 10 分間遠心分離し、ナトリウム光下にて血漿を分取し、分析時まで -20°C 以下で遮光凍結保存した。尿中薬物濃度測定用検体は、各期の治験薬投与前に随時尿 10 mL を採尿後、投与後 0~4 時間, 4~8 時間, 8~12 時間, 12~24 時間, 24~48 時間および 48~72 時間に蓄尿して得た。

2) 反復投与試験

無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー法により、GITS 40 mg (40 mg 錠 1 錠) および CR 40 mg (40 mg 錠 1 錠) を 1 日 1 回、早朝空腹時に 7 日間反復経口投与した。各投与の間には 1 週間の休薬期間をおいた⁵⁾。血漿中薬物濃度測定用検体は、各期とも 1 日目の治験薬投与前、投与後 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 時間目, 2~7 日目の治験薬投与前, 7 日目の治験薬投与後 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 24, 30, 36, 48 および 72 時間目に、赤色セロファンで被覆したヘパリン加真空採血管を用いて各 4 mL を採血した。各時点の血液検体は採血後直ちに 4°C, 3,000 rpm で 10 分間遠心分離し、ナトリウム光下にて血漿を分取し、分析時まで -20°C 以下で遮光凍結保存した。尿中薬物濃度測定用検体は、各期とも 1 日目の治験薬投与前に随時尿 10 mL を採尿後、1 日目の投与後 0~4 時間, 4~8 時間, 8~12 時間, 12~24 時間, 2~6 日目の 0~24 時間, 7 日目の投与後 0~4 時間, 4~8 時間, 8~12 時間, 12~24 時間, 24~48 時間, 48~72 時間に蓄尿して得た。

なお、いずれの試験においても試験各期における治験薬剤、投与量、投与方法は、ラテン方格法により無作為に割り付けた。

4. Nifedipine および代謝物濃度測定

単回および反復投与試験とも、血漿中 nifedipine 濃度を測定した^{6,7)}。尿中薬物濃度について、単回投与試験では nifedipine のみを、反復投与試験では nifedipine および代謝物 M-II (デヒドロ・脱メチル体: BAY o 2820) および M-III (デヒドロ・ラクトン体: BAY h 2228) 濃度をそれぞれ測定した^{6,7)}。反復投与試験では、糞便中から回収した GITS の製剤外皮 (半透膜) 内の nifedipine の残存量および残存率を算出した。なお、血漿・尿中 nifedipine および代謝物濃度測

定は、GC/ECD 法 (ガスクロマトグラフ/電子捕獲検出法: 未変化体および代謝物 M-III) ならびに LC/MS/MS 法 (液体クロマトグラフ/質量分析法: 代謝物 M-II, M-II グルクロン酸抱合体および M-III グルクロン酸抱合体) により行った。本測定法に関して定量限界は 1.0 $\mu\text{g/L}$ (nifedipine, M-III) および 50 $\mu\text{g/L}$ (M-II), 分析内真度 $\pm 10\%$, 分析内精度 10% 以内であった。また、糞便中から回収した GITS の製剤外皮 (半透膜) 内の nifedipine の残存量は HPLC/UV 法 (液体クロマトグラフ/紫外外部検出法) を用いて求めた。なお、本測定法に関して分析内真度 $\pm 10\%$, 分析内精度 10% 以内であった。

5. 薬物動態値の算出および統計解析

薬物動態値はノン-コンパートメントモデル解析法により算出し、幾何平均値と幾何標準偏差で表した⁸⁾。単回投与試験では、最高血漿中濃度 ($C_{\max}$), 最終採取時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{tn}), 無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC), 平均滞留時間 (MRT), みかけの総クリアランス (CL/f), 最低有効濃度 (minimum effective concentration, 12 $\mu\text{g/L}$)⁹⁾ 維持時間 (τ_{mec}) について、4 群 4 期クロスオーバー法による分散分析 (有意水準 $\alpha=0.1$) を行い、各薬物動態値の比 (GITS 30 mg/CR 40 mg, GITS 40 mg/CR 40 mg, GITS 40 mg 食後/GITS 40 mg 空腹時) の 95% 信頼区間を算出した。反復投与試験では、 $C_{\max}$, 最低血漿中濃度 ($C_{\min}$), 投与後 24 時間目の血漿中濃度 (C_{24}), 投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{τ}), MRT, CL/f , τ_{mec} , dosage form index ($C_{\max}/C_{\min}$) について、2 群 2 期クロスオーバー法による分散分析 (有意水準 $\alpha=0.1$) を行い、各薬物動態値の比 (GITS/CR) の 95% 信頼区間を算出した。このほかの薬物動態値として、最高血漿中濃度到達時間 ($t_{\max}$), 消失半減期 ($t_{1/2}$), 最低有効濃度到達時間 (t_{mec}) を算出した。

また反復投与試験では、各時点で血圧・脈拍数の投与前に対する変化率を求め、その製剤間差 (CR-GITS) の 95% 信頼区間を算出した。

結 果

1. 薬物動態

1) 単回投与試験

GITS 投与時の血漿中 nifedipine 濃度は、投与後約 2 時間のラグタイムの後、上昇し始め、投与後 4~8 時間でほぼピークに達した。以後、投与後 30 時間まで

Fig. 2 Plasma nifedipine concentrations after single administration of GITS 30, 40 mg and CR 40 mg under fasting condition

Table 2 Pharmacokinetic parameters for nifedipine after single administration of GITS 30, 40 mg and CR 40 mg under fasting condition

		GITS 30 mg	GITS 40 mg	CR 40 mg
AUC	[$\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$]	461.6 (1.75)	721.8 (1.71)	740.5 (1.75)
		[0.62 : 0.49-0.79]	[0.97 : 0.77-1.23]	
AUC _{tn}	[$\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$]	432.4 (1.75)	663.0 (1.73)	709.8 (1.78)
		[0.61 : 0.49-0.76]	[0.93 : 0.74-1.17]	
C _{max}	[$\mu\text{g/L}$]	19.2 (1.60)	26.8 (1.60)	60.6 (1.66)
		[0.32 : 0.26-0.40]	[0.45 : 0.36-0.55]	
t _{max}	[h]	24 (6~36)	20 (6~30)	3 (1~4)
t _{1/2}	[h]	6.4 (1.52)	7.8 (1.64)	6.5 (1.35)
MRT	[h]	21.8 (1.35)	25.4 (1.31)	14.5 (1.27)
		[1.50 : 1.23-1.83]	[1.74 : 1.43-2.13]	
CL/f	[L/h]	71.5 (1.75)	61.0 (1.71)	54.0 (1.75)
		[1.32 : 1.05-1.67]	[1.13 : 0.90-1.42]	
τ_{mec}	[h]	13.1 (3.92)	23.0 (2.30)	21.5 (1.54)
		[0.61 : 0.31-1.19]	[1.07 : 0.55-2.06]	
t _{mec}	[h]	5.0 (1.88)	4.6 (1.86)	0.6 (1.83)

Geometric mean/geometric S.D., [Point estimate and 95% confidence intervals for the ratios (GITS/CR)], t_{max} : median (range), n=12

ほぼ一定の濃度を維持した (Fig. 2). Fig. 2 に示した GITS と CR の血漿中 nifedipine 濃度から得られた薬物動態値を比較した (Table 2). GITS 30 mg, 40 mg の C_{max}, AUC, AUC_{tn} は用量に従って増加した. GITS 40 mg と CR 40 mg の AUC, AUC_{tn} はほぼ一致していたが, C_{max} については明らかに GITS 40 mg のほうが低かった. τ_{mec} も GITS 40 mg, CR 40 mg の間でほぼ一致していた. GITS では CR に比し t_{max}, t_{mec} が著明に遅延し, MRT も延長していた. しかし,

GITS 30 mg と 40 mg との間ではほぼ一致していた. CL/f および t_{1/2} は, GITS 30 mg, 40 mg で類似した結果であり, それぞれの製剤間でも差は認められなかった.

食事摂取後に GITS を投与すると, 空腹時投与と比較して C_{max} は 28% 高く, MRT は 20% 短縮した. AUC, AUC_{tn}, τ_{mec} , t_{mec} には食後投与による差は認められなかった (Fig. 3, Table 3).

投与した薬剤, 投与量, 投与方法に関わらず, 尿中

Fig. 3 Plasma nifedipine concentrations after single administration of GITS 40 mg under fasting and non-fasting condition

Table 3 Pharmacokinetic parameters for nifedipine after single administration of GITS 40 mg under fasting and non-fasting condition

	Non-fasting condition	Fasting condition
AUC [$\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$]	676.3 (1.92) [0.94 : 0.74-1.18]	721.8 (1.71)
AUC _{in} [$\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$]	635.1 (1.93) [0.96 : 0.76-1.20]	663.0 (1.73)
C _{max} [$\mu\text{g/L}$]	34.1 (1.91) [1.28 : 1.03-1.58]	26.8 (1.60)
t _{max} [h]	8 (4~24)	20 (6~30)
t _{1/2} [h]	6.1 (1.44)*	7.8 (1.64)
MRT [h]	20.2 (1.33) [0.80 : 0.65-0.97]	25.4 (1.31)
CL/f [L/h]	65.1 (1.92) [1.07 : 0.85-1.34]	61.0 (1.71)
τ_{mec} [h]	15.5 (3.28) [0.67 : 0.35-1.30]	23.0 (2.30)
t _{mec} [h]	4.4 (1.73)	4.6 (1.86)

Geometric mean/geometric S.D., [Point estimate and 95% confidence intervals for the ratios (non-fasting/fasting)], t_{max} : median (range), n=12, * n=10

nifedipine 濃度はほとんど検出限界未満であった。

2) 反復投与試験

GITS 反復投与期間中の血漿中 nifedipine 濃度のトラフ値 (C₂₄) の推移から、投与開始 3 日後には血漿中 nifedipine 濃度はほぼ定常状態に達したと考えられた (Fig. 4)。単回投与時の血漿中濃度推移から得られたシミュレーションカーブと実測値を比較したところ、本剤の薬物動態は反復投与によっても変動せず、定常状態における血漿中 nifedipine 濃度推移は単回投与

時の推移から予測される範囲にあることが示された。定常状態において、GITS は CR と比較して C_{max} が 43.2% 低く、C_{min} は 47.8% 高いというように、より平坦な血漿中 nifedipine 濃度推移を示し (Fig. 5), dosage form index は 1/2 以下であった。C₂₄ も GITS が 26.4 % 高く維持されていたが、AUC_r は CR より 18.4 % 低かった。ただし、 τ_{mec} は両剤ともに 24 時間に達しており差は認められなかった (Table 4)。

製剤に関わらず尿中 nifedipine 濃度は測定限界未

Fig. 4 Plasma nifedipine concentrations after multiple administration of GITS 40 mg once a day for 7 days and simulation profiles based on single administration of GITS 40 mg

Fig. 5 Plasma nifedipine concentrations at the steady state (Day 7) after multiple administration of GITS and CR 40 mg once a day for 7 days

満であり、投与量の約25%がM-II、約10%がM-IIグルクロン酸抱合体、約0.01%がM-III、約2%がM-IIIグルクロン酸抱合体として、それぞれ尿中に排泄された。

また、GITSの半透膜は主薬放出後、糞便とともに排泄されるが、全例において半透膜の糞便中への排泄が確認され、投与した薬剤のほとんどが最終投与3日後までに回収された。また排泄された半透膜中には、nifedipineとして正味の投与量の $3.2 \pm 7.4\%$ (算術平

均±算術標準偏差)が残存していた (Table 5)。

2. 安全性

単回投与試験では、因果関係の否定できない有害事象 (副作用) が、GITS 30 mg 投与後4名に4件、GITS 40 mg 投与後4名に4件、GITS 40 mg 食後投与後3名に3件、CR 40 mg 投与後5名に9件、それぞれ認められた。反復投与試験においては、GITS投与後には副作用は認められなかったが、CR投与後には3

Table 4 Pharmacokinetic parameters of nifedipine after multiple administration of GITS and CR 40 mg once a day for 7 days

	Day 1		Day 7		Point estimate and 95% confidence intervals for the ratios(GITS/CR)
	GITS 40 mg	CR 40 mg	GITS 40 mg	CR 40 mg	
AUC _r [$\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$]	360.9 (1.91)	717.0 (1.47)	726.8 (1.46)	890.7 (1.50)	0.82 [0.70-0.95]
C _{max} [$\mu\text{g/L}$]	24.0 (1.96)	63.1 (1.45)	43.4 (1.46)	76.3 (1.65)	0.57 [0.47-0.69]
C ₂₄ [$\mu\text{g/L}$]	20.4 (2.16)	18.4 (1.89)	26.6 (1.54)	21.0 (1.42)	1.26 [1.05-1.52]
C _{min} [$\mu\text{g/L}$]	—	—	21.7 (1.54)	14.7 (2.43)	1.48 [0.93-2.36]
DFI*	—	—	2.0 (1.22)	5.2 (1.91)	0.39 [0.26-0.58]
t _{max} [h]	15.0 (4.0-24.0)	3.0 (2.0-4.0)	6.0 (4.0-10.0)	3.5 (1.0-12.0)	—
t _{1/2} [h]	—	—	7.0 (2.25)	7.3 (1.62)	—
MRT [h]	—	—	23.2 (1.48)	16.6 (1.25)	1.40 [1.12-1.74]
CL/f [L/h]	—	—	60.5 (1.46)	44.9 (1.50)	1.35 [1.16-1.57]
τ_{mec} [h]	—	—	24.0 (1.00)	24.0 (1.00)	1.00 [1.00-1.01]
t _{mec} [h]	3.6 (1.42)	0.5 (1.74)			

Geometric mean (geometric S.D.), t_{max} : median (range), n=12, *DFI : Dosage form index

Table 5 Recovery rate of tablets into feces and residual amount of nifedipine

Number of tablet dosed*	84
Number of tablet excreted	83 (3 tablets of which were not recovered during hospitalization period, but confirmed by subjects after discharged)
Number of tablet recovered	80
Mean residual amount of nifedipine**	3.2±7.4% (range : 1.6-12.1%)

* 1 tablet×7 days×12 subjects

** Each tablet contained 44 mg nifedipine

名に計6件の副作用が認められた (Table 6)。いずれも非重篤、軽度のものであり、試験期間中に無処置にて消失した。副作用の種類ならびに発現頻度には、両製剤間で明らかな差は認められなかった。また血圧・脈拍数に関しては、軽度の脈拍数の上昇が観察されたものの過度降圧の報告はなく、反復投与試験での平均血圧および脈拍数の推移において、GITSとCRで大きな差はみられなかった (Fig. 6, 7)。また反復投与試験では、投与前に対する投与後の各時点で得られた血圧および脈拍数の変動率を両剤間で比較した。治験1日目投与後4時間目の拡張期血圧、治験3日目投与前の収縮期血圧、治験7日目投与後4時間目の脈拍数において有意差が認められたものの、定常状態における血圧の推移には有意差は認められなかった。

考 察

新しい nifedipine の徐放性製剤である GITS の薬物動態的特徴を明らかにするために、既存の nifedipine 徐放性製剤である CR を対照製剤として、単回

投与試験および反復投与試験を実施し、薬物動態値 (Table 2, 3, 4) を比較した。

単回投与試験では、健康成人男子12名を対象として GITS 30 mg 空腹時、GITS 40 mg 空腹時および食後にクロスオーバー法により投与した。GITS 40 mg は、CR 40 mg と比較して AUC の低下を伴うことなく、C_{max} が45%と低く、MRT が延長した。GITS の t_{max} には比較的大きな個体間変動が認められたが、これは GITS が明らかなピークを認めない平坦な推移を示していることによると考えられた。t_{1/2} にはいずれの投与においても大きな違いは認められなかった。また、 τ_{mec} は両剤ともに24時間に達しており大きな差はなかったが、t_{mec} は GITS が平均で約4時間遅延しており、緩徐な放出・吸収を反映した結果と推測される。一方 GITS 30 mg では、CR 40 mg と比較して AUC が62%と明らかに低く、 τ_{mec} も平均約8時間短縮していた。GITS 30 mg および40 mg と CR 40 mg の血漿中 nifedipine 濃度推移の比較より、GITS の用法・用量は CR と同じ1日40 mg が妥当と考えられ

Table 6 Adverse drug reaction (ADR)

Study	Drug	Sub.	ADR	Intensity	Date/time of report*	Date/time of disappear*
Single dose	GITS 30 mg	1	Twilight state	Mild	1 : 30	23 : 00
		2	Headache	Mild	10 : 00	19 : 00
		7	Headache	Mild	1 : 00	16 : 00
		10	Headache	Mild	9 : 30	14 : 00
	GITS 40 mg	2	Headache	Mild	11 : 00	23 : 00
		3	Twilight state	Mild	0 : 45	12 : 00
		4	Increase of heart rate (before : 89 → after : 101)	Mild	7 : 59	12 : 08
		7	Headache	Mild	4 : 30	14 : 00
	GITS 40 mg Non-fasting condition	2	Headache	Mild	8 : 00	22 : 00
		7	Headache	Mild	8 : 00	16 : 00
		8	Increase of heart rate (before : 87 → after : 102)	Mild	8 : 02	12 : 02
	CR 40 mg	1	Dull headache	Mild	9 : 10	10 : 00
			Light-headed	Mild	4 : 00	9 : 10
		2	Elevation of GOT (before : 23 U/L → after : 50 U/L, normal range : 5-38 U/L)	Mild	Day 3	Day 7
			Elevation of GPT (before : 26 U/L → after : 58 U/L, normal range : 3-44 U/L)	Mild	Day 3	Day 7
		3	Twilight state	Mild	5 : 00	23 : 00
			Dull headache	Mild	7 : 10	10 : 00
			Light-headed	Mild	2 : 00	5 : 00
		8	Increase of heart rate (before : 85 → after : 101)	Mild	7 : 52	11 : 50
		10	Headache	Mild	4 : 15	11 : 45
Multiple dose	GITS 40 mg		None			
	CR 40 mg	4	Headache	Mild	Day 1, 3 : 30	Day 1, 9 : 00
		5	Headache	Mild	Day 1, 2 : 40	Day 7, 33 : 30
			Dull headache	Mild	Day 7, 33 : 30	Day 7, 47 : 00
		7	Twilight state	Mild	Day 1, 2 : 00	Day 1, 23 : 00
			Twilight state	Mild	Day 2, 4 : 30	Day 2, 23 : 00
			Headache in left side	Mild	Day 2, 4 : 30	Day 2, 6 : 40

* Time after administration

た。ところで、nifedipine は水に難溶であることから、本薬を食事とともに投与すると、食事内容中の脂質成分により胆汁分泌が促進され、薬物の溶解性が高まることによって吸収速度が早くなると考えられているが、今回脂質成分に富んだ食事（脂質エネルギー比：37.9%）を用いて食事の影響を検討したにもかかわらず、空腹時と比較して食後投与時に C_{max} が 28% 増加したのみであり、AUC に変動は認められなかった。すなわち、空腹時投与と比較して食後投与時には、前述のような理由により nifedipine の吸収が早まったために投与後 16 時間目までは高い血漿中濃度

を示したが、その後は空腹時投与時よりも速やかに消失した。通常脂肪分の少ない朝食後に服用されることも勘案すると、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響は、臨床上軽微であると考えられた。

反復投与試験では、GITS および CR 40 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与し、その際の薬物動態を比較した。GITS 40 mg を 1 日 1 回反復投与した際の血漿中 nifedipine 濃度は、トラフ値の推移から投与開始 3 日後には定常状態に達していることが確認された。定常状態（7 日目）における血漿中 nifedipine 濃度推移は、単回投与時の推移からシミュレーションにより求めた

Fig. 6 Profiles of blood pressure and pulse rate after administration of GITS and CR 40 mg once a day for 7 days : changes on Day 1 and Day 7, Arithmetic mean $\pm$ S.D.

Fig. 7 Profiles of blood pressure and pulse rate after administration of GITS and CR 40 mg once a day for 7 days : daily changes at trough (pre-dose) from Day 1 to Day 10, Arithmetic mean $\pm$ S.D.

推移とほぼ一致していたことより, nifedipine の薬物動態は反復投与によって変動しないと考えられた。なお, 定常状態における血漿中 nifedipine 濃度は, 24 時間にわたり推定最低有効濃度を超える濃度域にあるこ

とが確認され, 本剤は 40 mg 1 日 1 回投与で有用であることが示唆された。定常状態における薬物動態を GITS と既存の 1 日 1 回製剤である CR とで比較してみると, GITS は明らかなピークが認められない平坦な血漿中 nifedipine 濃度推移を 24 時間にわたり持続しており, dosage form index が低い, すなわち血漿中 nifedipine 濃度の日内変動がより小さいという特性を有することが確認された。なお, CR と比較して AUC_r は約 18% 低下していた。本剤の半透膜は主薬放出後, 糞便とともに排泄されるが, 排泄された半透膜には実際に投与された nifedipine 量の平均 3.2 ± 7.4 % が残存していた。これは本剤の放出特性上, 避けられないことであり, そのため GITS では nifedipine 含有量を 10% 増量している。しかしながら, 残存率が最大で 12.1% に達した被験者も認められており, このようなケースでは nifedipine の放出が完了しないうちに体外に排泄された可能性も否定できない。

GITS 反復投与時の薬物動態は, 米国においても検討されている¹⁰⁾。外国人男性 10 名を対象に, GITS 60 mg を 1 日 1 回反復投与した際の定常状態における血漿中 nifedipine 濃度推移は, 日本人を対象に GITS 40 mg を 1 日 1 回反復投与した時の推移と類似していた。外国人男性における C_{max} は $51.7 \mu\text{g/L}$, AUC は $779 \mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ であり, 投与量の違いを考慮すると日本人のほうが約 1.5 倍高かった。しかし, 体重あたりの投与量で補正したパラメータでは, 1.05~1.16 倍と

大きな差は認められなかったことから、このような C_{max} および AUC の差は主として体重等の体格の違いに起因するものと考えられた。

単回および反復投与試験の結果、CR と同様に良好な忍容性が確認された。単回投与試験においては、本剤投与後にも nifedipine を投与した際によく認められる headache, twilight state (頭がボーっとする) といった自覚症状が認められた。反復投与試験では、これらの副作用が GITS 投与時には全く認められなかったことは、GITS のより平坦な血漿中 nifedipine 濃度推移によって nifedipine の血管拡張作用に基づく副作用が軽減される可能性を示唆する所見として非常に興味深い。曝露量 (AUC) の低下による影響も考えられた。また血圧・脈拍数については、GITS, CR とともに軽度の脈拍数の上昇が観察されたものの、過度降圧は認められず、定常状態に入ったと思われる3日目以降の血圧推移には両剤の間に有意な差を認めなかった。さらに、反復投与試験で血圧・脈拍数の変動率を GITS と CR で比較したところ、定常状態の血圧および脈拍数の推移に、臨床的に重要と考えられる差は認められなかった。

本治験において GITS の薬物動態特性を検討し、本剤の徐放性製剤としての有用性を評価した。GITS は CR に比して、より平坦な血漿中 nifedipine 濃度推移を示し、その日内変動幅は約 40% に抑えられていた。このような GITS と CR の薬物動態的特性の違いが、臨床的有用性に結びつくかどうかについては、本治験の結果のみから言及することはできない。反復投与試験においては、GITS の投与で nifedipine の血管拡張作用に基づくと考えられる副作用が軽減された可能性が示唆されたが、単回投与試験では GITS でも CR と同様の副作用が認められていたこと、健康人での検討ではあるが定常状態における投与後の血圧の変動幅に両製剤間で有意差が認められなかったことを考慮すると、今後の臨床試験において GITS と CR のような 1 日 1 回投与型の徐放性製剤同士で有用性に差を見出すことは難しいと考えられる。

結 論

健康成人男子計 24 名を対象に、GITS 30 mg, 40 mg (空腹時および食後) を単回投与、および GITS 40

mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。本剤投与後の血漿中 nifedipine 濃度推移を既存の徐放性製剤アグラート CR と比較したところ、GITS, CR とともに定常状態における血漿中濃度は平坦に近い推移を示したが、GITS のほうが日内変動がより小さい製剤であることが示された。また、本剤の薬物動態には臨床的使用上留意すべき食事の影響は認められなかった。本剤の投与後にも nifedipine の血管拡張作用に基づくと考えられる軽度の副作用は認められたが、過度降圧もなく、忍容性は良好であった。さらに、定常状態において投与前後の血圧変動幅に CR との有意差は認められなかった。本剤は既存の nifedipine 徐放性製剤である CR と同様に、1 日 1 回投与で有用な nifedipine 徐放性製剤であると考えられた。

文 献

- 1) Swanson, D. R., Barclay, B. L., Wong, P. S., et al.: Nifedipine gastrointestinal therapeutic system. *Am. J. Med.*, **83** (suppl 6B): 3-9 (1987).
- 2) Grundy, J. S. and Foster, R. T.: The nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS). *Clin. Pharmacokin.*, **30**(1): 28-51 (1996).
- 3) バイエル薬品株式会社: BAY a 1040 GITS 治験薬概要書 (1998).
- 4) 厚生省医薬安全局: 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン (1997).
- 5) 武田 寧: 徐放性製剤 (経口投与製剤) の設計及び評価に関するガイドラインについて. *医薬品研究*, **19**: 777-783 (1988).
- 6) 折井義光, 谷河賞彦, 田中利明ほか: A modified assay method of nifedipine and its metabolites in plasma with gas chromatography. *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **27**(1): 141-142 (1996).
- 7) 田中利明, 河野浩一, 立石智則ほか: アグラート CR 錠の薬物動態に及ぼすグレープフルーツジュースの影響. *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **32**(1): 23-33 (2001).
- 8) Schäfer, H. G., Ahr, G., Beckermann, B., et al.: Harmonization of data evaluation in pharmacokinetics: a task force report. Bayer AG Report, No. R5747(P) (1992).
- 9) 菊池健次郎, 小林博昭, 仲尾 隆ほか: 健康者および本態性高血圧患者における Nifedipine 投与時の血行動態と薬物動態の関連について. *臨床薬理*, **13**(4): 623-637 (1982).
- 10) Navert, H.: Comparison of the single-dose and steady-state pharmacokinetics of 60 mg nifedipine controlled-release tablets in healthy adult males. Bayer AG Report, No. R5983(P) (1992).