

(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
— 一般論文 —
(25(2) 155 — 161 (1999))

ラット血漿中カルベジロール濃度に及ぼすメトクロプラミドと 臭化プロパンテルンの影響

外間惟夫*^{†1}, 芳原準男^{†1}, 亀谷浩昌^{†1}, 大城 進^{†1}, 坂梨又郎^{†2}

琉球大学医学部附属病院薬剤部^{†1}

琉球大学医学部医学科薬理学講座^{†2}

Effect of Metoclopramide and Propantheline Bromide on Plasma Carvedilol Concentrations in Rats

NOBUO HOKAMA*^{†1}, NORIO HOBARA^{†1}, HIROMASA KAMEYA^{†1},

SUSUMU OHSHIRO^{†1} and MATAO SAKANASHI^{†2}

Department of Hospital Pharmacy^{†1} and Department of Pharmacology, School of Medicine^{†2},

Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

(Received October 1, 1998
Accepted December 24, 1998)

We investigated the effects of metoclopramide and propantheline bromide on the bioavailability of carvedilol in rats. To determine the concentration-time profile of plasma carvedilol, the blood samples were obtained from the tail vein after the simultaneous administration of 20 mg/kg carvedilol either with or without 5 mg/kg metoclopramide and 15 mg/kg propantheline bromide. The plasma carvedilol concentrations were significantly higher than the controls at 15 min, 1 hr and 3, 4 hr, and the drug pharmacokinetic parameters time to C_{max} (T_{max}) was 0.45 times shorter, while the absorption rate constant (K_a) and area under the concentration-time curve (AUC_{0-24}) were 2.5 and 1.5 times higher after the oral administration of carvedilol with metoclopramide. The rate of bioavailability for carvedilol was accelerated by metoclopramide which stimulates gastric emptying. In contrast, the plasma carvedilol concentrations and T_{max} , AUC_{0-24} did not change after the single intraperitoneal administration of carvedilol with the oral administration of metoclopramide. Conversely, propantheline bromide, which delays gastric emptying, slowed absorption, but not according to the AUC_{0-24} of carvedilol.

Other similar pharmacokinetic interaction probably occur since carvedilol are poorly absorbed from the stomach and numerous therapeutic agents influence gastrointestinal motility.

Key words — carvedilol, gastric emptying, pharmacokinetic interaction, metoclopramide, propantheline bromide

緒 言

多くの薬物は主に小腸から吸収されるが、その場

^{†1,2} 沖縄県中頭郡西原町字上原207; 207, Uehara, Nishihara-cho, Nakagami-gun, Okinawa, 903-0215 Japan

合は胃内容排出速度が薬物の吸収に大きな影響を及ぼすことはよく知られている。経口投与の場合は、薬物溶出や小腸管壁透過の速い薬物では胃排出速度が消化管吸収の律速過程となる。一般に胃からの薬物吸収は小腸よりも遅いので、胃内容排

出が遅延すると薬物の吸収も遅れる。この場合でも塩基性化合物の吸収は非常に遅れるが、酸性化合物の場合は胃からも吸収されるのでそれほど影響されず、逆に吸収が促進される薬物もある。

非選択性 β -受容体遮断剤であるカルベジロールは、 α -遮断作用に基づく末梢血管拡張作用を併せ持ち、本態性高血圧や狭心症に有効な薬剤である¹⁾。これは脂溶性が高く、主に肝臓で代謝されて胆汁を經由して糞中に排泄される薬剤²⁾であるが、塩基性薬剤のためほとんどが小腸から吸収される。胃内容排出速度がカルベジロール動態に及ぼす影響は、まだ明らかにされていない。そこで著者らは、カルベジロールとメトクロプラミド、臭化プロパンテリン（以下プロパンテリンと略す）をラットに併用投与し、カルベジロールの血漿中動態に及ぼす影響について検討した。

実 験 の 部

1. 試薬および動物実験

実験には Sprague-Dawley 系雄性ラット（平均体重 $417.0\text{g} \pm 21.0$ ）を用いた。温度を $24 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度を $55 \pm 15\%$ 、照明時間を8:00～20:00とした条件下で、固形飼料（CE-2、日本クレア）を用いて飼育し、実験前日19時より絶食処置した。各投与薬はメノウ製乳鉢で微粉末化後、0.5% Sodium carboxymethylcellulose (CMC-Na) 懸濁液とした。投与はエーテル麻酔下、シリコン製経口ゾンデを用いて5 ml/kgの割合で併用薬、カルベジロールの順に連続投与した。投与量はメトクロプラミド（プリンペラン[®]錠、藤沢）は5 mg/kg、プロパンテリン（プロバンサイン[®]錠、日本モンサント）は15mg/kgを、カルベジロール（Lot No. 44857800、第一製薬より供与）は20mg/kgとした。

またこれとは別に、メトクロプラミド同量投与後、カルベジロール20mg/kgを腹腔内投与した。対照群ラットにはそれぞれ0.5%CMC-Naを同量投与した。

薬物投与後0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8,

12, 24時間後まで、経時的に尾静脈よりヘマトクリット管を用いて約60 μl 採血し、遠心分離後に得られた血漿は分析時まで凍結保存した。

2. 前処理法

ラット血漿の前処理には、固相抽出カラム Bond Elut[®] C8 (1ml volume, Lot No. 061569, Varian) を用いた。血漿20 μl に内標準物質 (IS) として p-ヒドロキシ安息香酸エチル (100 $\mu\text{l}/\text{ml}$) 15 μl とリン酸緩衝液 (pH4.0) 0.5ml を添加し、これを固相抽出カラムに吸着させた。その後、蒸留水0.5ml, リン酸緩衝液 (pH 2.5) 0.5ml で洗浄し、溶出液 (メタノール: 20mMKH₂PO₄ (pH 2.5) 9:1) の0.5ml でカルベジロールと IS を溶出させた。その20 μl を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) に注入し定量した。

3. 測定法およびデータ解析

HPLC 測定条件は装置は島津 LC-6 A, カラムは Shim-pack CLC-ODS (0.15m $\times$ 6.0 ϕ), 移動相はメタノール: 50mMKH₂PO₄ (pH2.5) 6:4, 流速1.0ml/min, カラムのオープン温度は40 $^\circ\text{C}$ で、検出は蛍光検出器 (島津 RF-530) を用い、励起波長247nm, 蛍光波長344nm の条件で行った。この測定法を用いることにより迅速・簡便にラット血漿中のカルベジロール濃度を定量することができた。本測定法の精度³⁾は、変動係数が日内変動で5.46%—6.31%, 日間変動で2.62%, その回収率は平均94.2%, 定量限界は3.63ng/mlであった。

測定した血漿中カルベジロール濃度により、最高血漿中濃度 ($C_{\max}$) および最高血漿中濃度到達時間 ($T_{\max}$) を求めた。また見かけの消失半減期 ($T_{1/2}$) は片対数グラフに実測値をプロットした傾きから、血漿中濃度—時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) は台形法で求めた。吸収速度定数 (K_a) は非線形最小自乗法プログラム PHAconet-two (システムウエーブ社) で求めた。検定は unpaired t -test を用い $p < 0.05$ を有意水準とした。

結 果

1. カルベジロール経口投与に及ぼすメトクロプラミドの影響

ラットにメトクロプラミド 5 mg/kg とカルベジロール 20 mg/kg を経口投与した時のカルベジロール濃度曲線を Fig. 1 に示した。併用群は対照群に比して投与 0.25—1 時間と 3, 4 時間後に血漿中濃度が有意に上昇した。

このとき得られた薬動学的パラメーターを Table 1 に示したが、対照群では T_{max} が 1.40 時間、 C_{max} が 525.4 ng/ml、また $T_{1/2}$ は 2-compartment model⁴⁾ に従い α 相が 1.8 hr、 β 相が 17.4 hr、 AUC_{0-24} は $2.62 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 、そして Ka は 1.45hr^{-1} の値が得られた。これに対してメトクロプラミド併用群は、 T_{max} が 0.63 hr と 2 倍以上の有意な短縮が見られた。 C_{max} は 691.4 ng/ml と対照群の約 1.3 倍に、また AUC_{0-24} 値も $3.86 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ と約 1.5 倍に、そ

して Ka は 3.56hr^{-1} と有意に増加した。

2. カルベジロール経口投与に及ぼすプロパンテリンの影響

プロパンテリン 15 mg/kg 併用群の血漿中カルベジロール濃度曲線を Fig. 2 に示した。メトクロプラミド併用群とは異なり、投与 1 時間は血漿中濃度が有意に低下し、逆に 4 時間後は有意に上昇した。

このときの薬動学的パラメーター (Table 2) は、対照群で T_{max} が 1.50 時間、 C_{max} が 579.9 ng/ml、 $T_{1/2 \alpha}$ が 1.86 hr、 $T_{1/2 \beta}$ が 18.3 hr、また AUC_{0-24} は $3.28 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 、そして Ka は 1.74hr^{-1} の値が得られた。これに対してプロパンテリン併用群では T_{max} が 3.0 時間と 2 倍に延長する傾向 ($P=0.052$) が見られた。 C_{max} は 401.0 ng/ml、 Ka は 0.53hr^{-1} に減少し、 AUC_{0-24} 値は $3.66 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ と若干増加したが、いずれも統計学上の有意差は観察されなかった。

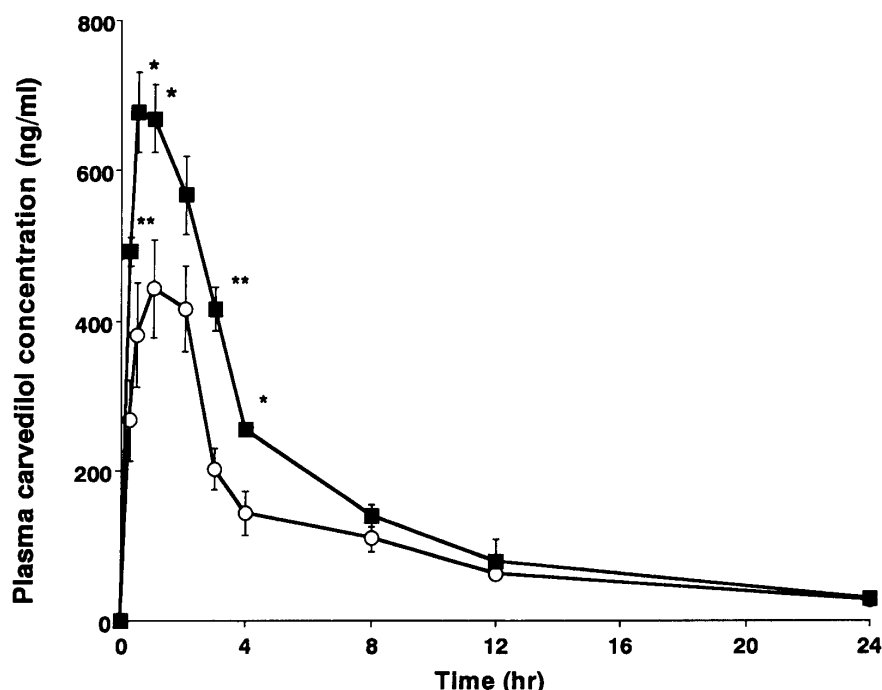


Fig. 1. Plasma Carvedilol Concentration after Simultaneous Oral Administration of 20 mg/kg Carvedilol with 0.5% CMC-Na or with 5 mg/kg Metoclopramide to Rats

Each point represents the mean $\pm$ S.E.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

(○); Carvedilol alone, (■); with 5 mg/kg metoclopramide.

Table 1. Carvedilol Pharmacokinetic Parameters after Oral Administration of 20 mg/kg Carvedilol and 20 mg/kg Carvedilol with 5 mg/kg Metoclopramide to Rats

Treatment	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	T _{1/2} α (h)	T _{1/2} β (h)	AUC ₀₋₂₄ (μg·h/ml)	Ka (h ⁻¹)
Carvedilol with 0.5% CMC-Na (n = 5)	1.40 ±0.25	525.4 ±46.4	1.80 ±0.48	17.4 ±7.68	2.62 ±0.12	1.45 ±0.16
Carvedilol with metoclopramide (n = 4)	0.63* ±0.13	691.4* ±49.3	3.06 ±0.20	18.4 ±4.18	3.86** ±0.23	3.56** ±0.71

Data are mean values ± S. E.

T_{max} : time to reach C_{max}

C_{max} : maximum plasma concentration

T_{1/2} α : apparent elimination half-life in distribution phase

T_{1/2} β : apparent elimination half-life in elimination phase

AUC : area under the plasma concentration-time curve

Ka : absorption rate constant

* P<0.05, ** P<0.01.

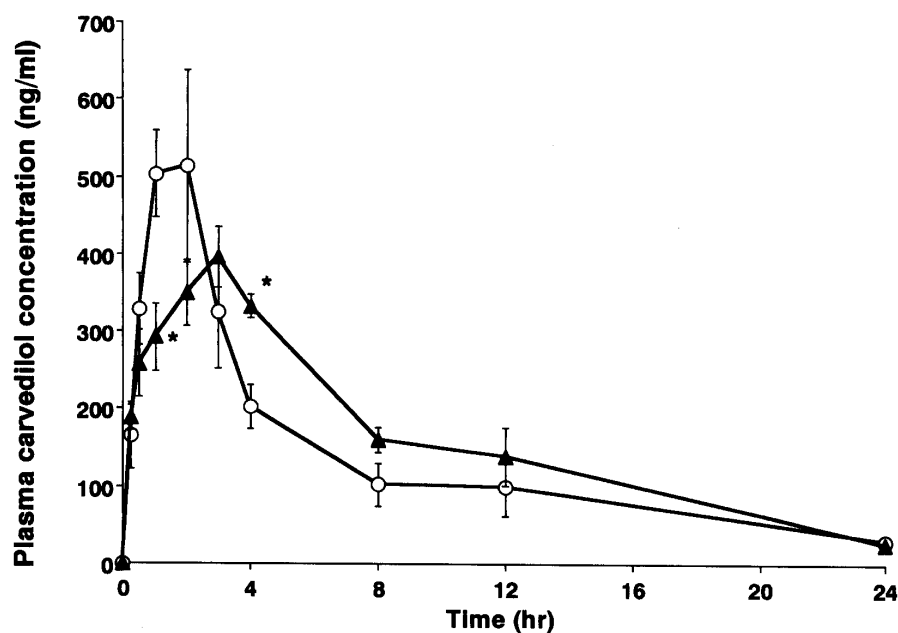


Fig. 2. Plasma Carvedilol Concentration after Simultaneous Oral Administration of 20 mg/kg Carvedilol with 0.5% CMC-Na or with 15 mg/kg Propantheline Bromide to Rats

Each point represents the mean ± S.E.

* p<0.05

(○) ; Carvedilol alone, (▲) ; with 15 mg/kg propantheline bromide.

Table 2. Carvedilol Pharmacokinetic Parameters after Oral Administration of 20 mg/kg Carvedilol and 20 mg/kg Carvedilol with 15 mg/kg Propantheline Bromide to Rats

Treatment	T_{max} (h)	C_{max} (ng/ml)	$T_{1/2\alpha}$ (h)	$T_{1/2\beta}$ (h)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	K_a (h^{-1})
Carvedilol with 0.5%CMC-Na (n = 4)	1.50 ± 0.29	579.9 ± 90.4	1.86 ± 0.32	18.3 ± 8.53	3.28 ± 0.53	1.74 ± 0.51
Carvedilol with propantheline (n = 4)	3.00 ± 0.58	401.0 ± 38.2	2.99 ± 0.21	7.49 ± 1.54	3.66 ± 0.15	0.53 ± 0.20

Data are mean values $\pm$ S. E.

T_{max} : time to reach C_{max}

C_{max} : maximum plasma concentration

$T_{1/2\alpha}$: apparent elimination half-life in distribution phase

$T_{1/2\beta}$: apparent elimination half-life in elimination phase

AUC : area under the plasma concentration-time curve

K_a : absorption rate constant

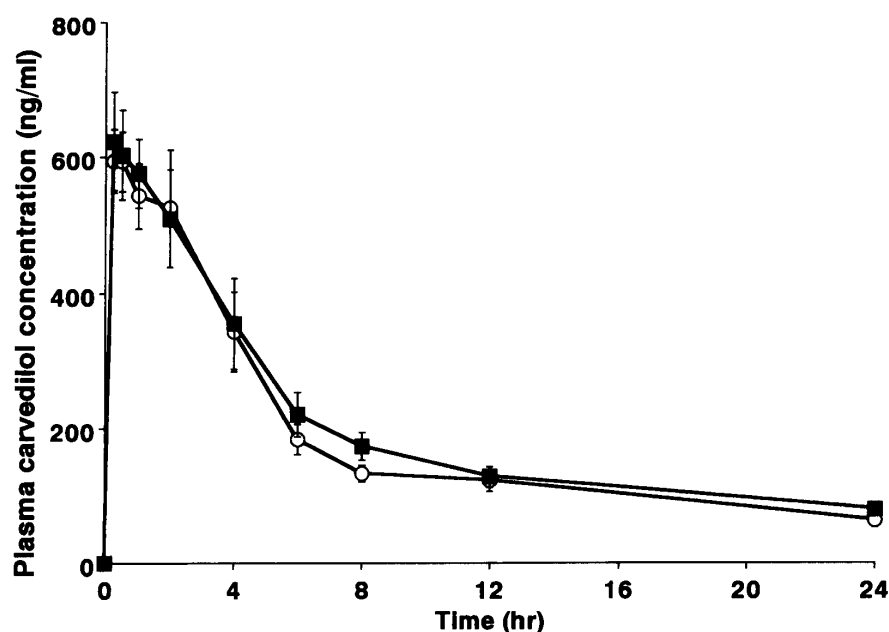


Fig. 3. Plasma Carvedilol Concentrations after Single Intraperitoneal Administration of 20 mg/kg Carvedilol Alone or with Oral Administration of 5 mg/kg Metoclopramide to Rats

Each point represents the mean $\pm$ S.E.

(○) ; Carvedilol alone, (■) ; with 5 mg/kg metoclopramide

3. カルベジロール腹腔内投与に及ぼすメトクロプラミドの影響

メトクロプラミド 5 mg/kg を経口投与直後にカルベジロール 20 mg/kg を腹腔内投与した時の

カルベジロール濃度曲線を Fig. 3 に示した。メトクロプラミド併用群は対照群に比して、すべての採血時間において有意差は観察されなかった。また薬動学的パラメーターは、対照群で T_{max} が

1.0hr, C_{max} が 637.7ng/ml, AUC_{0-24} は $4.4 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ の値が得られた。これに対して併用群では T_{max} , C_{max} また AUC_{0-24} と、すべてにおいて有意な差は見られなかった。

考 察

メトクロプラミドを10mg/kg 経口投与後に固形ペレットを投与すると、ラットの胃排出速度は対照群の25%から77%に促進されることが報告⁵⁾されている。今回、カルベジロールとメトクロプラミドの併用により、 T_{max} が0.63hrと2倍以上に有意に短縮し、そして Ka 値も2.5倍に有意に増加したことから、カルベジロールの胃内容排出が促進されたことが示唆された。さらに併用群では血漿中カルベジロール濃度が有意に上昇し、 C_{max} が約 1.3 倍、 AUC_{0-24} も約1.5倍に有意に増えたことから、メトクロプラミドはカルベジロールの bioavailability を増加することが判明した。また $T_{1/2}$ において α 相が遅延しているが、これは併用により C_{max} が有意に高値を示したために遅延したことが考えられた。

多くの薬物は小腸から吸収されるが、その場合薬物の吸収は胃内容排出速度により大きな影響を受ける。例えばジゴキシンは、抗コリン剤との併用で作用の増強⁶⁾ が知られており、これは消化管運動抑制作用によりジゴキシンの消化管での滞留時間が延長し吸収が増大するためと説明されている。また逆にシサプリドとの併用では、胃排出が促進されジゴキシンの吸収が減少⁷⁾ することが報告されている。これとは逆に Nimmo ら⁸⁾ は、消化管からほぼ完全にかつ速やかに吸収されるアセトアミノフェンは、メトクロプラミドとの併用によって吸収速度は増大し最高血中濃度も2倍近くまで増加するが、逆に抗コリン剤との併用では吸収の遅延と血漿アセトアミノフェン濃度の低下を報告しており、薬物によってその吸収に及ぼす影響は大きく異なる。カルベジロールはアセトアミノフェンと同様に、メトクロプラミドとの併用において C_{max} 値が有意に増加した。アセト

アミノフェンは消化管からの吸収が増加したと説明⁸⁾されているが、しかしカルベジロールは消化管からの吸収率は良好でラットでは投与量の85%以上⁹⁾だが、肝抽出率が高くその結果 bioavailability¹⁰⁾は約22-24%と報告されている。初回通過代謝の著しい薬物を経口投与した場合は、薬物代謝の飽和現象が起こりやすいことが知られている。消化管吸収がほぼ完全な場合でもこの種の薬物は bioavailability が著しく低く、薬物代謝の飽和によって初回通過代謝吸収量に対して非線形¹¹⁾となり、bioavailability は薬物の投与量、投与速度によって変動するようになる。Garg¹²⁾らは健常被験者24人において、プロプラノロール徐放性カプセル160mgの1日1回投与時の AUC は、通常錠40mg 1日4回投与時に比して54.5%の減少を、また Ohashi¹³⁾らはプロプラノロール1日1回60mg 徐放性製剤では、20mgの通常錠1日3回投与に比して、定常状態の AUC に48.8%の減少が認められたことを報告している。これらのことから考えて、メトクロプラミドの併用でカルベジロールの血漿中濃度と C_{max} , AUC_{0-24} が有意に増加したのは、カルベジロールの胃排出が促進され吸収速度が増大し、これにより初回通過代謝が吸収量に対して非線形となったことが原因と思われた。実際カルベジロールの消化管吸収の影響を除去するため、メトクロプラミドを経口投与直後にカルベジロールを腹腔内投与した実験において、併用群はその血漿中濃度と C_{max} , また AUC_{0-24} にほとんど変動が見られないことから、このことが支持された。

一方、プロパンテリン併用群では、血漿中濃度が投与1時間後に有意に低下し、また Ka 値で69.5%の減少と、 T_{max} が2倍に延長する傾向がみられた。ラットにプロパンテリン16.0mg/kg 経口投与後のペレットの残存率でみた胃内容排出速度は、対照群に対して約4.8倍の抑制¹⁴⁾が報告されている。以上のことから、プロパンテリンの抗コリン作用によりカルベジロールの胃排出速度が抑制されたと考えられた。プロパンテリン併用群

の $T_{1/2}$ では、 α 相が増加しているが、これはカルベジロールの吸収が遅延したため $T_{1/2\alpha}$ も遅延傾向を示したと思われ、 β 相では12時間後の血中濃度が腸肝循環を示唆する2相性のピーク¹⁵⁾のため若干上昇しており、これにより見かけ上減少したことが考えられたが、いずれも有意な差はなかった。また AUC_{0-24} 値は若干増加したが有意差は見られず、カルベジロールは胃排出速度を抑制してもその bioavailability には大きく影響しないと思われた。

カルベジロールは、臨床的にはラセミ体として投与される薬剤だが、R(+)-カルベジロールとS(-)-カルベジロールの初回通過効果には立体選択性が存在し、その代謝速度はS(-)体が代謝速度が大きいことが知られている^{16,17)}。その薬理作用も、S(-)体には主に非選択的 β 遮断作用が、R(+)-体とS(-)体の両方には α_1 -遮断作用が存在することが報告されている¹⁸⁾。しかし以上述べたようにカルベジロールの bioavailability はメトクロプラミドにより増加することが判明した。肝での代謝速度の立体選択性から考えると、カルベジロールの初回通過代謝が吸収量に対して非線形となった場合、S(-)体の割合が単独経口投与時より増大し、1:8と報告されているカルベジロールの α : β -遮断作用の比が、大きく変動する可能性がある。その結果、今回観察された(±)-カルベジロールの血漿中濃度の増加以上に、非選択的 β -遮断作用が大きく出現する可能性が懸念された。

今回のラット実験での投与量設定は、動物実験^{14,19)}での投与量や、ヒトでの臨床投与量を参考にして設定²⁰⁾した。今回カルベジロールはメトクロプラミドやプロパンテリンとの併用によってその薬物動態が大きな影響を受けることが判明した。消化管運動亢進薬、抗うつ薬、抗不整脈薬のように胃排出作用に影響を及ぼす薬物は数多く存在しており、これらの薬物群とカルベジロールとの併用は、その吸収の遅延、あるいは血漿中濃度の上昇の可能性もあり、注意を払う必要があると

思われた。

引用文献

- 1) 吉永馨, 石井富男, 池田正男, 五島雄一郎, 熊原雄一, 荒川規矩男, 飯村攻, 国府達郎, 武田忠直, 村上英二, 臨床と研究, **66**, 3684-3692 (1989).
- 2) 伯水英夫, 藤巻正慶, 江角凱夫, 高市松夫, 斎藤尚子, 大月みゆき, 三宅隆行, 本多尚子, 薬物動態, **4**, 637-649 (1989).
- 3) N. Hokama, N. Hobara, H. Kameya, S. Ohshiro, M. Sakanashi, *J. Chromatogr.*, 投稿中.
- 4) 藤巻正慶, 伯水英夫, 長谷川友紀, 安島春洋, 太田文彦, 五十嵐省吾, 山村英夫, 臨床薬理, **21**(2), 415-424 (1990).
- 5) 吉田直之, 面屋弘子, 吉川清, 岡真, 伊藤継孝, 治療と薬理, **21**, 3013-3029 (1993).
- 6) V. Manninen, et al., *Lancet*, **1**, 1118 (1973).
- 7) W. Kirch, et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.*, **11**, 249 (1986).
- 8) J. Nimmo, R.C. Heading, P. Tothill, L.F. Prescott, *Br. Med. J.*, **10**, 587-589 (1973).
- 9) 藤巻正慶, 伯水英夫, 薬物動態 **4**, 667-671 (1989).
- 10) E.V. Möllendoff, K. Reiff, G. Neubenbauer, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **33**, 511-513 (1987).
- 11) J.G. Wagner, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **37**, 481-487 (1985).
- 12) D.C. Garg, R.C. Duncan, A. Mishriki, M.S. Jallad, M. Kraml, M. Fencik, D.J. Weidler, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **35**, 242 (1984).
- 13) K. Ohashi, A. Ebihara, K. Kondo, M. Usami, *Arzneimittelforsch.*, **34**, 507-512 (1984).
- 14) D.A. Brodie, P. Knapp, S. Kundrats, *Gastroenterol.*, **50**, 45-50 (1966).
- 15) 外間惟夫, 芳原準男, 亀谷浩昌, 大城進, 坂梨又郎, 病院薬学, **25**, 1-7 (1999).
- 16) H.G. Oldham, S.E. Clarke, *Drug Metab. and Dispo.*, **25**(8), 970-977 (1997).
- 17) M. Fujimaki, Y. Murakoshi, H. Hakusui, *J. Pharm. Sci.*, **79**, 568-572 (1990).
- 18) A.J. Nichols, A.C. Sulpizio, D.J. Ashton, J.P. Hieble, R.R. Ruffolo Jr., *Chirality*, **1**, 265-270 (1989).
- 19) H. Hashimoto, A. Kanda, H. Hubo, M. Tanaka, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **18**(suppl 4), S 22-S 28 (1991).
- 20) 芳原準男, 外間惟夫, 亀谷浩昌, 大城進, 坂梨又郎, 病院薬学, **23**, 420-423 (1997).