

第14回 日本臨床薬理学会 1993年9月21～22日 パシフィコ横浜

新規抗潰瘍薬 T-593細粒剤, 錠剤および 静脈内投与時の体内動態と胃内pHに対する 作用の検討

小 菅 和 仁* 植 松 俊 彦* 梅 村 和 夫*
中 野 真 子* 水 野 淳 宏* 和 田 孝 一 郎*
中 島 光 好*

目的: T-593は胃粘膜防御因子の賦活作用を併せ持つ新規H₂受容体拮抗薬であり、選択的な受容体拮抗作用、持続的な酸分泌抑制作用、潰瘍治療効果及び再発予防効果が高いことなどが種々潰瘍モデルにおいて示唆されている。今回、健常人において細粒剤、錠剤の経口投与及び静脈内投与の薬物体内動態を比較し、又、一部の被験者にて胃内pHの連続測定を行い、薬理作用と薬物動態とを比較した。

方法: 健常成人男子を対象に、細粒剤100,200,400mg及び錠剤100,200,400mgの空腹時単回経口投与、2.5,5,10,20,40mgの単回静脈内3分間投与を行った。細粒剤、錠剤は200mg単回投与群において、同一被験者を用い食事の影響を検討した。それぞれ経時的に採血を行い薬物体内動態の解析に用いた。また、細粒剤200,400mg空腹時経口投与及び2.5,5,10,20mg静脈内投与時に、それぞれ各2例ずつ胃内pHの連続測定を実施した。胃内pHの連続記録は、ガラスpH電極を経鼻的に胃内に挿入し、メモリー付き携帯用pHメーターにて行った。

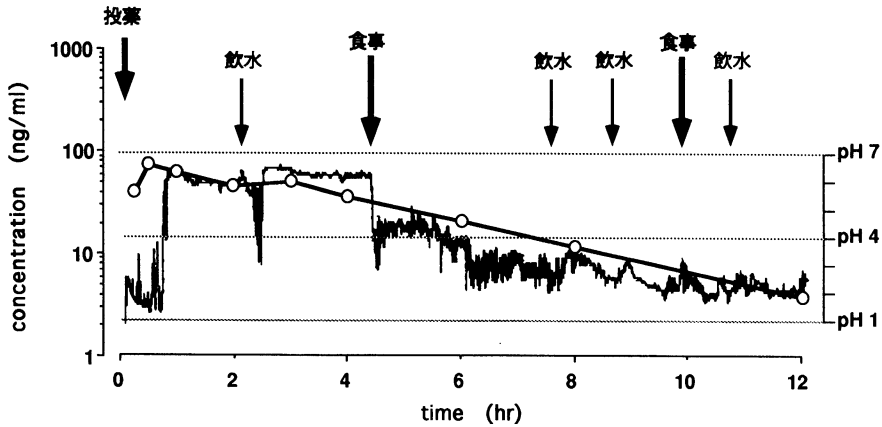
結果: 細粒剤、錠剤および静脈内投与におけるT-593投与により、自他覚所見、臨床検査値などにおいて本剤に起因する異常を認めず、忍容性は良好であった。

T-593の細粒剤、錠剤投与及び静脈内投与における未変化体のC_{max},AUCは、ともに用量に比例して増加した。同一投与量において細粒剤と錠剤を比較すると、細粒剤投与時は錠剤投与時に比し、C_{max}で約2倍、AUCで約1.5倍高い値を示した。静脈内投与と経口投与においてAUCの比較を行うと、静脈内投与は細粒剤の約13倍、錠剤の約20倍高い値を示した。半減期は細粒剤投与時が3.5~4.5hr、錠剤投与時が2.8~6.3hr、静脈内投与時が1.5~3.0hrであった。T_{max}は細粒剤が1.1~1.9hr、錠剤が2.2~3.6hrであり、細粒剤の吸収は錠剤の吸収より速やかに行われることが示唆された。また、尿中未変化体回収率においては細粒剤が3.8~4.6%、錠剤が2.4~3.0%、静脈内投与が約70%であった。また細粒剤と錠剤の200mg食後投与の結果を比較すると薬物動態パラメーター、尿中回収率に大きな差を認めなかった。以上より、経口剤の生体内利用率は1/10以下と推定された。また血清中ガストリン濃度はいずれの投与量、投与方法においても大きな変動はなかった。

胃内pHの連続測定において、細粒剤200mg経口投与時は、投与後約1時間に胃内pHの上昇が認められ、その後約3時間pH7程度を維持した。その後血中濃度の低下に伴い胃内pHも徐々に低下し、下降の時間経過は薬物血中濃度推移と一致している傾向が認められた。一方、静脈内投与時においてはいずれの投与量においても、

* 浜松医科大学薬理

〒431-31 浜松市半田町 3600



200mg 細粒剤経口投与における胃内pHと血中濃度

細粒剤と同様に投与後0.5～1.5時間のlag timeの後に、pHは速やかに7程度に上昇し、その後5～7時間pH3～4以上を維持した。各投与量における胃酸分泌抑制作用による胃内pH4以上の維持時間には、用量に比例して長くなる傾向が認められた。

結論：T-593の細粒剤および錠剤の比較において、両剤型の200mg食後投与時の尿中回収率および各薬物動態パラメータはほぼ同様の値を示した。また、両剤型の経口投与時のbioavailabilityは静脈内投与と

の比較により1/10以下と推定された。

経口投与後の胃内pHは血中薬物濃度推移と比較的良く一致した結果を示したが、Tmaxにやや遅れて胃内pHが上昇する傾向が認められた。また、その後のpHの推移は血中濃度とはほぼ平行した。静脈内投与後の胃内pHの推移は、Tmaxに対して0.5～1.5時間のlag timeを経てpHの上昇が見られた。このことから、薬理作用である胃酸分泌抑制作用が、胃内pHへ反映されるまでにはある一定の時間が必要なことを示唆していると考えられた。