

新規抗潰瘍薬 Z-300の体内動態と 胃内pHに対する作用について

梅村和夫* 植松俊彦* 小菅和仁*
中野真子* 水野敦宏* 和田孝一郎*
中島光好*

目的：Z-300はH₂-受容体に対し競合的に拮抗し、急性フィストララットおよびハイデンハインポーチ犬において強力かつ持続的な酸分泌抑制作用が認められている。また、防御因子についてはラット塩酸エタノール潰瘍に著明な効果を示し、同モデルでの粘液に関する検討により胃粘液減少抑制（保持）作用が認められている。さらに、従来H₂-受容体拮抗剤で効果が認められなかったラット酢酸潰瘍モデルにも効果が認められた。これらより、Z-300は防御因子増強作用を併せ持つ新しいタイプのH₂-受容体拮抗剤であると考えられる。今回、健常男子成人において本剤投与後の未変化体および代謝体の体内動態と、胃内pH連続記録結果とを比較検討し、未変化体および代謝体の胃内pH上昇作用について検討した。

方法：健常男子成人においてZ-300（10, 25, 50, 100, 200, 400mg）の単回経口投与試験および200mg 1日2回計13回の連続経口投与試験を実施した。200mg単回投与群ではクロスオーバー法にて食餌の影響を検討した。いずれにおいても経時的に採血を行い、血漿中薬物濃度を測定して、薬物体内動態の解析を行った。また、単回投与50mgの1例と100,

200, 400mgの各2例において、胃内pHを連続測定した。胃内pH測定はガラスpH電極を経鼻的に胃内に挿入し、胃X線により胃体部に位置していることを確認し、試験を開始した。メモリー付き携帯用pHメーターにて胃内pHを連続記録した。

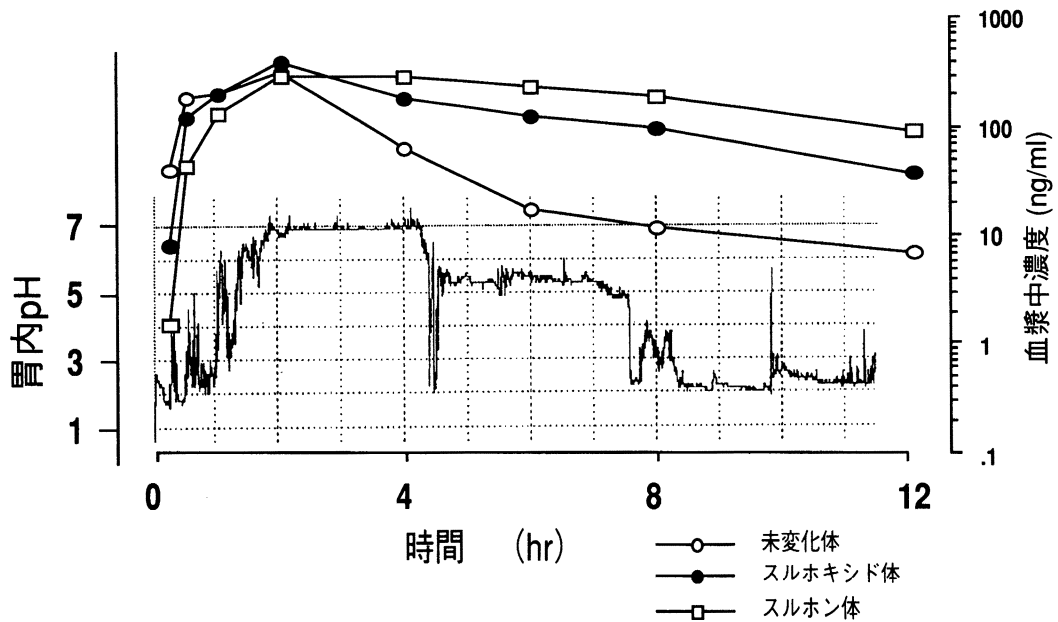
結果：自他覚所見、臨床検査値などにおいて本剤に起因する異常を認めず忍容性は極めて良好であると判断された。

Z-300空腹単回投与後の未変化体、スルホキシド体、スルホン体の最高血漿濃度（C_{max}）および血漿中濃度曲線下面積（AUC）は用量に比例して増加した。消失半減期はそれぞれ8-9時間、6-7時間、9-11時間であった。食後投与では空腹時投与と体内動態パラメーターに有意な変化は認められなかった。反復投与においては、未変化体、スルホキシド体、スルホン体いずれも2日目に降に定常状態に達して異常な蓄積は認められなかった。

胃内pHにおいては、50mg投与例においても投与約1時間後から胃内pHは速やかに7程度へ上昇し、その後7時間pH3-4以上に保持された。100, 200, 400mg投与の各2例で比較すると投与後8時間の平均胃内pHは投与量に依存して上昇する傾向が認められた。血清ガストリン値に対しては明らかな作用は示さなかった。

* 浜松医科大学薬理
〒431-31 浜松市半田町 3600

胃内pHと血漿中濃度 (200mg)



考察：Z-300の経口投与後、未変化体の血漿中濃度は速やかにピークに達し、投与後4時間以降はスルホキシド体、スルホン体濃度が高く、その後特にスルホン体は緩やかに消失した。前臨床試験の結果、急性フィストラットにおけるヒスタミン刺激胃酸分泌に対する未変

化体、スルホキシド体、スルホン体の抑制作用は効力比(Ed_{50} 値の比)は1:0.6:0.3と報告されており、胃内pHの速やかな上昇は未変化体の胃酸分泌抑制作用により、胃内pHの持続上昇作用には代謝体の作用による可能性が示唆された。