新しいヒスタミンH₂受容体遮断薬 Ranitidineの臨床薬理学的検討

海老原 昭夫^{*1} 岡 太 一^{*1} 田 原 一 二^{*1}
大 橋 京 一^{*1} 近 藤 和 興^{*1} 渡 部 烈^{*2}
冲 山 雅 彦^{*3} 萬 宝 国 久^{*3}

(受付: 1981年11月30日)

The Clinical Pharmacology of Ranitidine, a New Histamine H₂-Receptor Blocking Agent

Akio EBIHARA^{*1} Taichi OKA^{*1} Kazuji TAWARA^{*1}
Kyoichi OHASHI^{*1} Kazuoki KONDO^{*1} Takeshi WATABE^{*2}
Masahiko OKIYAMA^{*3} and Kunihisa MANBO^{*3}

^{*1} Department of Clinical Pharmacology, Jichi Medical School

^{*2} Drug Metabolism and Toxicology Department of Hygienic Chemistry, Tokyo College of Pharmacy

^{*3} Department of Pharmacology, Tokyo Research Laboratory, Shin Nihon Jitsugyo Co., Ltd.

The pharmacokinetics of ranitidine, a new H₂-receptor blocking agent, and its effects on tetragastrin-induced gastric acid secretion were studied in five healthy volunteers. The ranitidine concentrations in plasma and urine were determined by HPLC.

After single oral administration of ranitidine (100 mg or 150 mg tablet), the peak plasma concentration of the drug was attained in 2-2.5 hrs and the elimination half-life was 2-2.5 hrs when they were obtained from the 24-hr plasma concentration-time curve. After the administration of 100 mg and 150 mg, the maximum plasma levels were in the

^{*1} 自治医科大学臨床薬理学教室
〒329-04 栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1

^{*2} 東京薬科大学第二衛生化学教室

^{*3} 新日本実業株式会社東京研究所

ratio of 1 : 1.57 and the AUCs were, 1 : 1.53 which were roughly coincident with the dose ratio. Recovery of unmetabolized ranitidine from urine over a 24-hr period accounted for 40-45% of the administered drug.

In the multiple oral doses of ranitidine (150 mg b. i. d., for 14 days), the actually measured plasma concentrations of the drug were nearly in agreement with the simulation curves obtained from the single dose.

A single dose of ranitidine (150 mg/10 ml) significantly reduced gastric volume rate and the output concentration of the acid induced by tetragastrin.

No abnormality attributable to ranitidine was noted in physical findings, clinical laboratory findings or subjective symptoms.

Key words : H₂-antagonist, ranitidine, gastric acid secretion, pharmacokinetics

緒 言

Ash および Schild¹⁾ は、ヒスタミンの受容体には、2 種存在するとの仮説を提唱し、子宮筋を除く平滑筋収縮、血管透過性亢進等、従来の抗ヒスタミン薬で拮抗される作用は、ヒスタミン-H₁ 受容体を介して行われるものとした。その後、従来の抗ヒスタミン薬では拮抗されない胃酸分泌、心拍数、子宮筋等を選択的に刺激する物質の探究をへて burimamide, metiamide, cimetidine, ranitidine, 等のヒスタミン H₂ 受容体遮断薬が開発され、現在 cimetidine ならびに ranitidine が消化性潰瘍治療薬として広く検討されている。

これら ヒスタミン H₂ 受容体遮断薬のうち burimamide, metiamide, cimetidine では、その化学構造の母核にヒスタミンと同じ imidazole 環を有するが、ranitidine (Fig. 1) では furan 環を有する。Ranitidine のヒスタミン H₂ 受容体遮断作用は、他の 3 者より強いとされているが、これは imidazole 環がヒスタミン H₂ 受容体遮断作用には必須でないことを示し、薬理学的に注目されている。

Ranitidine は英国 Glaxo 社によって開発され、英国では 1978 年より臨床的検討が進められている。本試験では健康成人志願者を用い、ranitidine 1 回経口投与および反復経口投与を行い、

Fig. 1 Ranitidine の化学構造式.

その薬物動態ならびに安全性について検討し、さらに tetragastrin 刺激胃酸分泌に対する影響を検討したので報告する。

対象および方法

本試験は Step I ~ IV に分けて行われた。Step I では ranitidine 100 mg を、また Step II では 150 mg を 1 回経口投与し、Step III では 150 mg を 1 日 2 回、14 日間反復経口投与し、ranitidine の薬物動態と安全性について検討した。また、Step IV では、ranitidine 150 mg 1 回胃内投与による tetragastrin 筋注後の胃酸分泌に対する影響を検討した。

1. 被験者

各 Step における被験者の概要を Tab. 1 に示した。被験者は志願者の中から、理学的検査ならびに所定の臨床検査に基づき、本試験に適すると判定されたものである。被験者には試験の意義、内容、起こり得るべき副作用等について十分な説明をしたのち、文書にて同意を得た。

2. 試験薬剤

Tab.1 被検者の年齢と体重

Step	年 令 (平均)才	体 重 (平均)kg
I	23～28 (25.4)	58～78.5 (64.8)
II	23～28 (25.4)	58～78.5 (64.8)
III	25～36 (29.6)	61～67 (63.6)
IV	23～44 (30.2)	52～78 (65.0)

Step I, II, IIIでは, ranitidine 100 mg および 150 mg 錠を用い, Step IV では10 ml 中に ranitidine 150 mg を含有する水溶液を用いた.

3. 試験方法

Step I では100 mg 錠1錠, Step II では150 mg 錠1錠の1回経口投与を行い, Step I とIIの間には1週間の wash-out 期をおいた. なお, 被験者は試験当日は午前9時に軽い朝食を摂取し, 30 min 後に服薬したのち4.5 hr 食事の摂取をしなかった.

Step III では, 150 mg 錠1錠を1日2回12 hr おきに14日間経口投与した. 被験者は午前9時および午後9時に食事を摂取し, それぞれ30 min 後に服薬した. なお, 錠剤の服用に際しては100 ml の水を用いた. Step IV においては, 無作為割り付けによる交差試験により, ranitidine 水溶液ならびにプラセボの投与を行い, wash-out 期は1週間であった. 胃液の採取は下記の方法により行った. すなわち, 試験前日の夕食は軽食とし, 一夜絶食後, 早朝空腹時に胃内チューブを挿入し, 胃内容を吸引除去後, 15 min 間隔で1 hr 胃液を吸引採取した. 採取後直ちに ranitidine 溶液またはプラセボ溶液10 ml を胃内チューブより投与し, 1 hr 後 tetragastrin 4 μ g/kg を筋注, その後15 min 間隔で2 hr 胃液を吸引採取した. なお, 各 Step とも投与前日ならびに試験期間中, アルコール含有飲料, 煙草, カフェイン含有飲料の摂取は禁止した.

4. 検査項目

Step I, II では, 投薬1.5 hr 前および2, 24 hr 後に問診を行い, 血圧, 脈拍および体温を測定した. また, 投薬8日前および24 hr 後に血算,

血液生化学, 尿検査等を行い, 投薬1.5 hr 前, 2, 4, 8, 12 および24 hr 後に自覚症状を聴取した.

Step III では, 投薬8日前および1.5 hr 前, 投薬2～8日, 14, 15日目の投薬30 min 前に問診を行い, 血圧・脈拍および体温を測定した. また, 投薬8日前, 8ならびに15日目に, 血算, 血液生化学, 尿検査等を行った.

Step IV では, 投薬1 hr 前から投薬直前まで, および投薬1 hr 後から3 hr 後まで, 15 min 間隔で胃内チューブによって胃液を採取し, 胃液分泌量 (BVR, SVR), 胃液酸度 (BAC, MAC), 酸分泌量 (BAO, MAO), を測定した.

なお, 胃液酸度および酸分泌量は, 日本消化器病学会胃液測定法検討委員会の方法²⁾に従った.

5. 血漿中ならびに尿中薬物濃度の測定

各 Step においては, Fig. 2 に示した各時点において静脈血を採取し, のちの血漿中薬物濃度測定に供した.

尿中薬物濃度については Step I, II のみ検討し, Fig. 2 に示した各時間間隔で採尿し, のちの尿中薬物濃度測定に供した. 血漿中および尿中薬物濃度の測定は, 高速液体クロマトグラフィー (Constametric II G, Milton Roy; VIDECA 100, Japan Spectro Scopic) によって行った.

なお, カラムは μ Bondapak RP-18 (15 cm $\times$ 4 mm, 5 μ), 展開溶媒はメタノール-0.05 M 炭酸-水素ナトリウム・炭酸ナトリウム緩衝液 pH 9.6 (1:1). 本条件下で ranitidine は保持時間 3.2 min であり, 内部標準物質 AH 20480 (Fig. 3) の保持時間は 5.0 min であった.

6. 成績の解析

1回投与試験については, 個々の被験者についての血漿中濃度の値から one compartment open model により, 各種薬物動態係数を算出した³⁾. 反復投与試験については個々の被験者について, 1回投与の成績をもとにシミュレーションした曲線と実測値との関係を検討した. 成績は平均値 $\pm$ 標準誤差で示し, Student の t 検定 (対応のある t 検定ならびに対応のない t 検定) によって統計学的有意性の検討を行った.

Step I・II **Step III** **Step IV**

Fig. 2 血漿中ならびに尿中薬物濃度の測定.

Fig. 3 AH20480 の化学構造式.

結果**1. 薬物動態**

血中の ranitidine は高速液体クロマトグラフ法により定量を行ったが、クロマトグラム中 ranitidine と同一保持時間を示すピーク物質は質

Fig. 4 Ranitidine 1 回経口投与後の血漿中薬物濃度. (M±SE, n=5)

Tab.2 Ranitidine 1 回経口投与時の薬物動態値

薬 物 動 態 値			100mg 投与	150mg 投与
最高血漿中濃度到達時間,	Tmax,	hr	2.41 ± 0.31	2.14 ± 0.31
最高血漿中濃度,	Cmax,	ng·ml ⁻¹	295.1 ± 47.2	462.1 ± 53.8
吸収速度定数,	Ka,	hr ⁻¹	1.34 ± 0.51	2.00 ± 0.91
除去速度定数,	Kel,	hr ⁻¹	0.35 ± 0.09	0.37 ± 0.08
除去半減期,	T 1/2,	hr	2.39 ± 0.43	2.15 ± 0.35
血漿中濃度曲線下面積,	AUC _{0→∞} ,	ng·hr·ml ⁻¹	1592.8 ± 70.2	2432.8 ± 76.0
24時間尿中未変化体排泄率, fu _{0→24} ,			45.1 ± 3.6	40.5 ± 4.0

量分析の結果, 遊離 ranitidine と同定された。

100 mg および 150 mg 1 回経口投与時の血漿中薬物濃度の時間的推移を Fig. 4 に示した。これら血漿中薬物濃度の時間的推移から, one compartment open model が適用でき, 各被験者ごとのシミュレーション曲線をもとに算出した薬物動態係数の平均値と標準誤差を Tab. 2 に示した。

最高血漿中薬物濃度到達時間は 2~2.5 hr, 除去半減期は 2~2.5 hr であった。また, 100 mg 投与時ならびに 150 mg 投与時に得られた最高血漿中薬物濃度の比は 1.57 で, 血漿中薬物濃度曲線下面積の比は 1.53 であり, 用量比とはほぼ一致した。1 回経口投与後 0~24 hr の尿中未変化体排泄率は 40~45% であった。反復経口投与時の血漿中薬物濃度の推移は, Fig. 5 に示すように, 1 回経口投与後の成績からシミュレーションした曲線にはほぼ一致した。

2. 自覚症, 理学的検査, 臨床検査

1 回投与試験においても, 反復投与試験においても ranitidine によると思われる異常は認められなかった。

3. Tetragastrin 刺激胃酸分泌に対する作用

Fig. 6 に示すように ranitidine は 150 mg 1 回経口投与により tetragastrin 投与によって刺激された胃液分泌および酸分泌を有意に抑制し, 胃液酸度も有意に低下させた。このときの血漿中薬物濃度は 350~500 ng·ml⁻¹ であった。

考 察

Ranitidine 1 回経口投与時の薬物動態値については, 除去半減期は 100 mg 投与では 167 min,

あるいは 179 min, 150 mg 投与では 187 min, さらに 100 mg 投与時における最高血漿中濃度到達時間は 3.0 hr であり, 最高血漿中濃度は 227 ng·ml⁻¹, 血漿中薬物濃度曲線下面積は 1180 ng·hr·ml⁻¹ と 1680 ng·hr·ml⁻¹, 24 時間尿中未変化体排泄率は, 30~50% と報告されている⁹⁾。これらの値は, 今回得られた結果とほぼ一致する。

150 mg 1 日 2 回反復経口投与時の血漿中薬物濃度の推移は, 1 回経口投与後の成績をもとにシミュレーションした曲線と, よく一致した。シミュレーション曲線が示す如く ranitidine 150 mg を 12 hr 毎に反復投与したとき, 血中への蓄積はみられず Dixon ら⁹⁾が健常人で得た成績とほぼ一致した。

Ranitidine の gastrin 刺激胃酸分泌抑制作用については, 麻酔ラット灌流胃標本⁵⁾ および無麻酔 Heidenhain pouch 犬⁶⁾ を使った前臨床試験の成績および Woodings ら⁷⁾, Hagenmüller ら⁸⁾, Simon および Kather⁹⁾, Peden ら¹⁰⁾ のヒトでの成績がある。今回の成績では ranitidine 150 mg 1 回経口投与によって tetragastrin 刺激胃酸分泌は, ほぼ完全に抑制されたが, このときの血漿中薬物濃度は 350~500 ng·ml⁻¹ であった。Domschke ら¹¹⁾は健常人において, Peden ら¹²⁾は十二指腸潰瘍患者において pentagastrin 刺激胃酸分泌の 50% 抑制は, 平均血漿中薬物濃度がそれぞれ 36 ng·ml⁻¹ および 94 ng·ml⁻¹ で達成されたと報告している。今回得られた血漿中濃度は, この値よりかなり高値であり, tetragastrin 刺激胃酸分泌がほぼ完全に抑制されたと考えられる。

また, 本試験において, 血圧・脈拍・体温など

Fig. 5 Ranitidine 反復投与時の血漿中濃度の推移。
(曲線は初回投与より得られたシミュレーション曲線, 点は本試験より得られた実測値)

の理学検査, 血算, 血液生化学および尿検査等の臨床検査において, 正常範囲内の変動を認めたが, ranitidine に起因すると考えられる異常を認めず, 自覚症状についても何ら異常を認めなかった。

結 語

健康成人男子にヒスタミン H_2 受容体遮断薬・ranitidine を投与し, 以下に示す結果を得た。

1. 100 mg および 150 mg 1 回経口投与後の血漿中薬物濃度の時間的推移は one compartment open model に従った。その結果, 最高血漿中濃度到達時間は約 2 hr, 除去半減期も約 2 hr であった。
2. 1 回経口投与後の尿中未変化体排泄率は 40 ~ 45% であった。
3. 150 mg 1 日 2 回反復経口投与時の血漿中薬物濃度の時間的推移は, 1 回経口投与後の成績をもとにシミュレーションした曲線とほぼ一致した。

Fig. 6 Ranitidine の胃液分泌量, 胃酸分泌量および胃酸酸度に対する影響. $M \pm SE$, $n=5$, $*p<0.05$, $**p<0.01$, $***p<0.001$ (対応のある t 検定による)

4. Tetragastrin による胃酸分泌は ranitidine 150 mg 1 回投与によって有意に抑制された。
5. 1 回投与試験においても, 反復投与試験においても, ranitidine によると思われる異常は認められなかった。

文 献

- 1) Ash, A. S. F. and Schild, H. O. : Receptors mediating some actions of histamine. *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, **27** : 427-439 (1966).
- 2) 日本消化器病学会. 胃液測定法検討委員会 : 日消会誌, **71** : 207 (1974).
- 3) Wagner, J. G. : Fundamentals of clinical pharmacokinetics, 1-st ed., Drug Intelligence Publications, Inc., Hamilton, pp. 307-336 (1975).
- 4) Glaxo 社資料.
- 5) Daly, M. J., Humphray, J. M. and Stables, R. : Some in vitro and in vivo actions of the new histamine H_2 -receptor antagonist, ranitidine. *Br. J. Pharmacol.*, **72** : 49-54 (1981).
- 6) Daly, M. J., Humphray, J. M. and Stables, R. : Inhibition of gastric acid secretion in the dog by the H_2 -receptor antagonists, ranitidine, cimetidine, and metiamide. *Gut*, **21** : 408-412 (1980).
- 7) Woodings, E. P., Dixon, G. T., Garrison, C., et al. : Ranitidine a new H_2 -receptor antagonist. *Gut*, **21** : 187-191 (1980).
- 8) Hagenmüller, F., Zeitler-Abu-Ishira, A., Classen, M. : Hemmung der Magensäuresekretion AH 19065 (Ranitidine) im Vergleich zu Cimetidine-eine Doppelblindstudie. *Z. Gastroenterol.*, **17** : 583 (1979).
- 9) Simon, B. and Kather, H. : Hemmung der penta-gastrin-stimulierten Magensekretion durch Ranitidine. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, **104** : 1676-1678 (1979).
- 10) Peden, N. R., Saunders, J. H. B., Wormsley, K. G. : Inhibition of pentagastrin-stimulated and nocturnal gastric secretion by ranitidine. : A new H_2 -receptor antagonist. *Lancet*, **1** : 690-692 (1979).
- 11) Domschke, W., Lux, G., and Domschke, S. : Furan H_2 -antagonist ranitidine inhibits penta-gastrin-stimulated gastric secretion stronger than cimetidine. *Gastroenterology*, **79** : 1267-1271 (1980).
- 12) Peden, N. R., Richards, D. A., Saunders, J. H. B., et al. : Pharmacologically effective plasma concentrations of ranitidine. *Lancet*, **2** : 199-200 (1979).