Cibenzoline 連続経口投与時のヒトでの体内動態

寺川 雅人, 桑原 徳康

藤沢薬品工業株式会社 医学調査部 〒532 大阪市淀川区加島2-1-6

野田 耕世, 野口 英世

藤沢薬品工業株式会社 開発研究所 〒532 大阪市淀川区加島2-1-6

瀬戸 米蔵, 望月 則子

大阪臨床薬理研究所 〒565 吹田市春日4-12-11

朴 勝彦, 濱口 智幸, 東 純一

大阪大学医学部第3内科 〒553 大阪市福島区福島1-1-50

Key words : Cibenzoline, Antiarrhythmic drug, Multiple dosing, Man**Steady-state Pharmacokinetics of Oral Cibenzoline in Man**

Masato TERAOKAWA and Noriyasu KUWAHARA

Department of Clinical Research

Kosei NODA and Hideyo NOGUCHI

Product Development Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

2-1-6, Kashima, Yodogawa-ku, Osaka 532

Yonezo SETO and Noriko MOCHIZUKI

Osaka Pharmacology Research Clinic, 4-12-11, Kasuga, Suita 565

Seung-Eun PARK, Tomoyuki HAMAGUCHI and Junichi AZUMA

The Third Department of Internal Medicine, Osaka University Medical

School, 1-1-50, Fukushima, Fukushima-ku, Osaka 553

Summary

Cibenzoline, a new antiarrhythmic drug, was studied in five healthy male volunteers to evaluate its steady-state pharmacokinetics after oral dosing. The subjects were given a single dose of 150 mg of cibenzoline succinate, followed three days later by 150 mg three times a day at 9 am, 2 pm and 7 pm on day 1 to day 7, and once at 9 am on day 8.

The plasma and urinary concentrations of cibenzoline and its dehydro metabolite were determined by high performance liquid chromatography.

The plasma half-life of cibenzoline after the last dose of multiple dosing (6.56 hr) was longer than that after single dosing (5.12 hr), whereas urinary half-life estimated from urinary excretion rates was actually the same for single dosing (6.40 hr) and multiple dosing (6.49 hr). The percent of the given dose recovered in the urine during multiple dosing (73.9%) was higher than that during the first 48 hours after single dosing (48.9%).

The plasma concentrations of cibenzoline obtained each from single and multiple dosing were well fitted to a two-compartment model with zero-order absorption. The model-dependent analysis showed a 22% decrease in total clearance by multiple doses. This is mainly due to a 54% decrease in extra-renal clearance. The decrease in clearance was suggested to be transient, and the trough plasma concentrations and urinary excretion rates reached steady state on the second day of multiple dosing.

The maximum plasma concentration of dehydro metabolite after single dosing was about 1/20 times that of cibenzoline, and was nearly the same as that after multiple dosing. The trough plasma concentrations of the metabolite reached steady state after the first dose of multiple dosing.

Cibenzoline was well tolerated. Clinically significant adverse effects attributable to the drug were not observed.

はじめに

Cibenzoline は, Vaughan Williams 分類の Class I に属する新しい抗不整脈剤であり, 海外および国内において, 心室性ならびに上室性不整脈を対象疾患として治験が行われている。

海外において, 健常人を対象とした多くの試験で cibenzoline の体内動態が検討されており, cibenzoline の経口投与後の吸収は良好で, 静脈内投与と比較した absolute bioavailability は約 90% と高く, 尿中には投与量の約 60% が未変化体として排泄されることが報告されている¹⁾。また, cibenzoline の血漿中濃度は投与量に比例して増加し, 消失相での半減期は 6.9~10.7 時間と報告されているが²⁾, 高齢者では半減期および尿中排泄率が増加する傾向にあることが認められている³⁾。

わが国においても, 健常人を対象とした第 I 相試験で, 経口および静脈内投与時の cibenzoline の体内動態が検討されているが^{4,5,6)}, 海外とほぼ同様の結果が得られている。

今回われわれは, cibenzoline およびその代謝物である dehydro 体 (Fig. 1) の定常状態での体内動態を精度よく検討するため, 同一被験者を対象に cibenzoline succinate 150 mg の単回経口投与 3 日後から 150 mg を 1 日 3 回, 7 日間, さらに 8 日目にも 1 回投与する連続経口投与試験を実施したので, それらの成績を報告する。

方 法

本試験では, 被験者および cibenzoline succinate の安全性評価のため, プラセボ投与群を設けて検討した。

1. 試験薬剤

Cibenzoline succinate を 50 mg 含有する錠剤ならびに 50 mg 錠と同じ色調, 外観を呈するプラセボ錠を使用した。

2. 被験者

1) 被験者の選定

健常な成人男子志願者の中から, 事前の健康診断, 臨床検査において臨床的に問題のなかったもの 9 名を被験者として採用し, cibenzoline succinate 投与群 6 名と プラセボ投与群 3 名の 2 群に分けた (Table I)。

2) 同意

被験者は, 本剤の非臨床および臨床試験成績, 本試験の目的, 内容, 予想される副作用などについて十分な説明を受け, 文書により試験参加に同意した。

3. 投与方法

被験者 9 名に単純盲検下で, まず, cibenzoline

Table I. Demographic characteristics of the nine healthy male subjects

Group	Subject	Age (yr)	Height (cm)	Weight (kg)
Cibenzoline treatment	1	22	171.0	58.0
	3	21	175.0	58.4
	4	22	165.8	60.3
	6	22	167.0	58.5
	7	22	187.0	75.5
	9	21	168.0	60.5
Placebo treatment	2	24	167.0	57.0
	5	21	171.3	56.0
	8	21	184.0	71.0
Mean		21.8	172.9	61.7
±SD		1.0	7.7	6.8

Cibenzoline succinate
2-(2, 2-diphenylcyclopropyl)-2-imidazoline
succinate

Dehydro metabolite
2-(2, 2-diphenylcyclopropyl) imidazole

Fig. 1. Chemical structure of cibenzoline succinate and its dehydro metabolite.

succinate 150 mg (50 mg 錠 3 錠)あるいはプラセボ (プラセボ錠 3 錠)を朝 9 時に単回経口投与し、その後 72 時間目から連続投与を開始した。連続投与では cibenzoline 150 mg あるいはプラセボを朝、昼、夕 (9 時, 14 時, 19 時)の 1 日 3 回 7 日間、さらに 8 日目には 9 時に 1 回の、合計 22 回投与した。

投与はいずれも食後 30 分とし、錠剤は水 150 ml とともにかまずに服用させ、投与後 2 時間は坐位あるいは立位の姿勢をとらせた。

4. 検査項目

1) 血漿中薬物濃度

血漿中の cibenzoline およびその代謝物である dehydro 体の濃度測定のため、単回投与時では投与前および投与後 0.5, 1, 2, 3, 5, 8, 12, 24, 28, 32, 36 時間、また、連続投与時では第 1, 5, 7 日の朝投与前および投与後 5, 10, 15 時間、第 2, 3 日の朝投与前および投与後 5 時間、第 8 日の最終投与前および投与後 0.5, 1, 2, 3, 5, 8, 12, 24, 28, 32, 36 時間に、ヘパリン添加の採血管に 5 ml を採血 (ただし、単回投与後および連続投与の最終投与後 28, 32, 36 時間の時点については 10 ml) し、冷却遠心によって血漿分離後、その 2 ml (10 ml 採血時は 4 ml) 以上を -20°C で測定時まで凍結保存した。

2) 尿中薬物濃度

尿中 cibenzoline および dehydro 体の濃度測定のため、単回投与時では投与後 0~2, 2~5, 5~8, 8~12, 12~24, 24~28, 28~32, 32~36, 36~48 時間、また、連続投与時では第 1~7 日の朝投与後 0~5, 5~10, 10~24 時間、第 8 日の最終投与後 0~2, 2~5, 5~8, 8~12, 12~24, 24~28, 28~32, 32~36, 36~48 時間の各尿を採取し、 -20°C で測定時まで凍結保存した。

3) 安全性

被験者の安全性を確認するため、試験期間中は、自、他覚症状、臨床検査、血圧、脈拍数、体温および心電図の諸検査を原則として所定の時間に実施した。

なお、臨床検査の一環として、単回投与第 1, 2 日および連続投与第 2, 4, 6, 8, 9 日それぞれについて、当日朝から翌日朝までの 24 時間に尿中に排泄されたクレアチニン量と、翌日朝の血清ク

レアチニン濃度とから、クレアチニンクリアランス (Ccr) を算出した。

5. 食 事

単回投与第 1 日および連続投与第 1, 2, 3, 5, 7, 8 日の採血日については、食事摂取による cibenzoline の吸収に対する変動要因を少なくするため、薬剤投与はいずれも食後 30 分とし、朝、昼、夕の食事内容を以下の通り制限した。

すなわち、単回投与第 1 日および連続投与第 1, 2, 3, 5, 7, 8 日については、朝食の内容をロールパン 2 個 (70 g)、マーガリン 5 g、チーズ 20 g、半熟卵 1 個、オレンジジュース 100 ml および低脂肪ミルク 150 ml (総カロリーは 460 Kcal、また、蛋白 22 g、脂肪 17 g、糖質 57 g 程度)に統一した。昼食および夕食の内容については制限を設けなかったが、連続投与第 1, 5, 7 日の昼食、夕食はそれぞれ同一の内容とした。

6. 薬物濃度の測定法

血漿中および尿中の cibenzoline とその代謝物 dehydro 体の濃度は、高速液体クロマトグラフ法で同時定量した。検体に内部標準 (cibenzoline の di-p-methyl 類縁体)を加え、1 N NaOH で塩基性とした後エーテルで抽出し、エーテル層中の両化合物を少量の 0.05% リン酸水溶液に転溶させ定量用サンプルとした。分析カラムは逆相系カラム (LiChrosorb® RP-Select B, ϕ 4 mm $\times$ 250 mm, 関東化学株)を使用し、移動相はアセトニトリル:0.1 M リン酸緩衝液 (pH 6.0) (60:40, v/v)、測定波長は 215 nm の条件で測定を行った。なお、尿の場合は 10 あるいは 50 倍希釈尿を測定検体とした。本法での定量限界は、cibenzoline および dehydro 体のいずれにおいても、血漿では 2 ng/ml、尿では 5 ng/ml であった。

7. 薬物体内動態の解析

1) モデルによらない解析

単回投与後および連続投与の最終投与後の血漿中 cibenzoline および dehydro 体濃度の測定値のうち、最高濃度を $C_{\max}$ 、また、 $C_{\max}$ に対応する投与後の最高濃度到達時間を $T_{\max}$ とした。Cibenzoline の消失相での半減期 ($t_{1/2\beta}$) は、単回投与後および連続投与の最終投与後 12 時間以降の血漿中濃度を対数変換し、線形最小二乗法で得られた勾配 (β) を用いて $\ln 2/\beta$ で算出した。

Cibenzoline の単回投与後無限大時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) は、まず、血漿中濃度が定量できた最終時点までの AUC を台形公式で、さらに、それ以降無限大時間までの AUC は常法により β を用いた外挿法で求め、それらの AUC を合計して算出した。また、dehydro 体については、単回投与後 12 時間までの AUC (AUC_{0-12}) を台形公式で算出した。Cibenzoline の単回投与後および連続投与の最終投与後の腎クリアランス (CL_R) は、投与後 32 時間までに排泄された cibenzoline の量を、投与後 32 時間までの AUC (AUC_{0-32}) で除して算出した。消失相での cibenzoline の見かけ上の分布容量 ($Vd\beta/F$) は $Dose/\beta/AUC_{0-\infty}$ で、また、見かけ上の総クリアランス (CL_T/F) は $Dose/AUC_{0-\infty}$ で算出した。ここで、F は経口投与時の absolute bioavailability の割合、Dose は cibenzoline 換算の投与量 (cibenzoline succinate 量の 68.98% 相当) とした。また、単回投与後および連続投与の最終投与後 12~24, 24~28, 28~32, 32~36, 36~48 時間の cibenzoline の尿中排泄量から 18, 26, 30, 34, 42 時間での排泄速度を求め、常法により対数変換後、尿中排泄速度の半減期 ($t_{1/2u}$) を算出した。

2) モデルによる解析

単回投与後の血漿中 cibenzoline 濃度の測定値を、非線形最小二乗法のコンピュタープログラム NONLIN²⁾ を使ってモデル式であてはめた。モデルとしては、以下に示す 0 次の吸収を有する two-compartment model を適用し、重みは $1/(\text{血漿中濃度の測定値})^2$ とした。

$\tau \leq t \leq T + \tau$ のとき

$$C_p = \frac{A}{\alpha T} (1 - e^{-\alpha(t-\tau)}) + \frac{B}{\beta T} (1 - e^{-\beta(t-\tau)})$$

$t > T + \tau$ のとき

$$C_p = \frac{1 - e^{-\alpha T}}{\alpha T} A e^{-\alpha(t-T-\tau)} + \frac{1 - e^{-\beta T}}{\beta T} B e^{-\beta(t-T-\tau)}$$

ここで、

C_p = 血漿中 cibenzoline 濃度

t = Cibenzoline succinate 投与後の時間

τ = 吸収のラグタイム

T = 0 次の吸収速度で吸収が持続している時間幅

α, β = 分布および消失相での速度定数

A, B = 係数

とした。

Fig. 2. Mean ($\pm$ SD) plasma concentrations of cibenzoline in five subjects treated with single or multiple doses of cibenzoline succinate.

The lines represent the best fit of the data for single or multiple doses to a two-compartment model.

また、連続投与時の血漿中 cibenzoline 濃度の測定値についても同様に two-compartment model 式を用い、Elfring ら⁸⁾ の重ね合わせの方法であてはめ計算を行った。

さらに、あてはめ計算で得られたパラメータを使って $t_{1/2}\beta$ を $1n2/\beta$ で、 $AUC_{0-\infty}$ を $A/\alpha+B/\beta$ で、 T_{max} を $\tau+T$ で、 C_{max} を $A(1-e^{-\alpha T})/\alpha T+B(1-e^{-\beta T})/\beta T$ で、 $Vd\beta/F$ を $Dose/\beta/AUC_{0-\infty}$ で、また、 CL_T/F を $Dose/AUC_{0-\infty}$ で算出した。

3) 統計処理

連続投与時での経時的な朝、昼、夕それぞれの谷間濃度（投与前の濃度）の変化、経時的な尿中排泄量の変化の検定および単回投与時と連続投与時に得られた薬物速度論的パラメータ間の差の検定は、それぞれ分散分析と Tukey 型多重比較を併用した方法および対応のある t 検定で行い、有意水準は両側 5% とした。

なお、本試験のプロトコールは大阪臨床薬理研究所倫理委員会で審議の後承認され、昭和62年3月に大阪臨床薬理研究所で実施した。

結 果

本試験において、cibenzoline 投与群の6名中1名 (No. 3) で連続投与第5日に帯状疱疹が発現したため以降の投与を中止した。したがって、体内動態の検討は残り5名について行った。

各被験者に cibenzoline succinate を単回および連続経口投与したときの cibenzoline の平均血漿中濃度推移を Fig. 2 に示した。経口投与後 cibenzoline は速やかに吸収され、血漿中 cibenzoline は最高濃度に達した後、見かけ上 2 相性で減少した。なお、血漿中 cibenzoline 濃度は単回投与後 32 時間では 5 名中 1 名、36 時間では 5 名全員で定量限界 (2ng/ml) 以下となったが、連続投与の最終投与後 36 時間では 5 名とも定量限界以上であった。

各被験者についてのモデルによらない方法で求めた cibenzoline の薬物速度論的パラメータを Table II に示した。単回投与後および連続投与の最終投与後で T_{max} に有意な差はなく、投与後 1~3 時間の範囲であった。 C_{max} の平均値 ($\pm$ SD) は、単回投与後では 273 ($\pm$ 78) ng/ml であった

Table II. Model-independent pharmacokinetic parameters of cibenzoline in five subjects treated with single or multiple doses of cibenzoline succinate

Subject	After single dose					After the last dose of multiple doses							
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} β (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	Vdβ/F (L)	CL _T /F (mL/min)	CL _R (mL/min)	t _{1/2} u (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} β (hr)	CL _R (mL/min)	t _{1/2} u (hr)
1	376	1	5.56	2288	362	754	423	7.84	460	2	6.74	485	7.08
4	204	3	4.76	1820	389	948	414	5.88	338	2	6.26	450	6.13
6	333	2	4.91	2115	347	815	427	6.02	432	2	6.46	444	6.26
7	207	2	5.56	1591	520	1084	463	6.46	343	2	6.81	621	6.35
9	245	3	4.79	1965	363	878	425	5.80	343	3	6.51	503	6.63
Mean	273	2.2	5.12	1956	396	896	430	6.40	383	2.2	6.56	501	6.49
±SD	78	0.8	0.41	268	71	128	19	0.84	58	0.4	0.22	72	0.38

C_{max} =maximum plasma concentration; T_{max} =time to reach the maximum plasma concentration; $t_{1/2}\beta$ =plasma elimination half-life; $AUC_{0-\infty}$ =area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; $Vd\beta/F$ =apparent volume of distribution at terminal phase; CL_T/F =apparent total clearance; CL_R =renal clearance; $t_{1/2u}$ =urinary elimination half-life.

が、連続投与の最終投与後では $383(\pm 58)$ ng/ml と 1.40 倍高く、有意な差がみられた。 $t_{1/2\beta}$ についても単回投与後で $5.12(\pm 0.41)$ hr であるのに対し、連続投与の最終投与後では $6.56(\pm 0.22)$ hr と有意な差がみられた。一方、尿中排泄速度から求めた $t_{1/2u}$ は、単回投与後で $6.40(\pm 0.84)$ hr であり、連続投与の最終投与後の $6.49(\pm 0.38)$ hr とは有意な差はみられなかった。 CL_R はほぼ全員の血漿中濃度が定量できた投与後32時間までの AUC と投与後32時間までの尿中排泄量とから算出したが、単回投与後で $430(\pm 19)$ ml/min であるのに対し、連続投与の最終投与後では $501(\pm 72)$ ml/min と17%の有意な増加がみられた。

連続投与時での第2, 3, 5, 7, 8日の朝投与前の血漿中 cibenzoline 濃度は、それぞれ $102(\pm 13)$, $127(\pm 9)$, $127(\pm 17)$, $129(\pm 14)$, $123(\pm 7)$ ng/ml であった。第2日に比べ第3日以降では有意に高い濃度が得られたが、第3日以降は一定の濃度となり ($p>0.05$)、その平均濃度 $126(\pm 13)$ ng/ml の第2日での濃度に対する蓄積比は 1.24 であった。また、第1, 2, 3, 5, 7日の昼投与前および第8日の最終投与後5時間(昼投与前に相当する時間)の血漿中濃度は、それぞれ $172(\pm 19)$, $241(\pm 27)$, $251(\pm 22)$, $269(\pm 25)$, $264(\pm 28)$, $265(\pm 14)$ ng/ml であった。第1日に比べ第2日以降では有意に高い濃度が得られたが、第2日以降は一定の濃度となり ($p>0.05$)、その平均濃度 $258(\pm 27)$ ng/ml の第1日での濃度に対する蓄積比は 1.50 であった。第1, 5, 7日

の夕投与前の濃度は、それぞれ $264(\pm 56)$, $314(\pm 39)$, $351(\pm 46)$ ng/ml であったが、第1日に比べ第5, 7日では有意に高く、また、第5日と第7日とでも有意な差がみられた。しかし、第5日と第7日の濃度差は約10%であり、実質的に差はないと考えられ、その平均濃度 $333(\pm 45)$ ng/ml の第1日での濃度に対する蓄積比は 1.26 であった。なお、単回投与後5時間での cibenzoline の平均血漿中濃度は $158(\pm 28)$, 変動幅: $120\sim 193$ ng/ml であり、連続投与の初回投与後5時間での濃度 $172(\pm 19)$, $139\sim 190$ ng/ml と同程度の値であった ($p>0.05$)。また、連続投与開始前の血漿中には cibenzoline は検出されなかった。

Dehydro 体の単回投与後の C_{max} , T_{max} , AUC_{0-12} および連続投与の最終投与後の C_{max} , T_{max} を Table III に示した。単回投与後24時間の血漿中 dehydro 体濃度は、すべての被験者で定量限界 (2 ng/ml) 以下となり、半減期を算出できなかったことから AUC を投与後12時間までの時点で算出したが、dehydro 体の血漿中濃度は低く、単回投与後の C_{max} , AUC とともに cibenzoline に比べ (Table II) 約 1/20 の値であった。また、連続投与の最終投与後の C_{max} は、単回投与後の C_{max} と同程度の濃度であり ($p>0.05$)、 T_{max} にも有意な差はみられなかった。連続投与時では、第2, 3, 5, 7, 8日の朝投与前の血漿中 dehydro 体濃度はそれぞれ $4.8(\pm 0.8)$, $5.2(\pm 0.6)$, $5.0(\pm 0.5)$, $4.6(\pm 0.8)$, $5.7(\pm 2.5)$ ng/ml, 第1,

Table III. Model-independent pharmacokinetic parameters of dehydro metabolite in five subjects treated with single or multiple doses of cibenzoline succinate

Subject	After single dose			After the last dose of multiple doses	
	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (hr)	AUC_{0-12} (ng·hr/ml)	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (hr)
1	21.1	2	135	15.8	1
4	16.0	5	126	15.6	5
6	15.5	2	114	14.6	5
7	9.1	3	65	11.6	5
9	12.1	3	79	10.7	8
Mean	14.8	3.0	104	13.7	4.8
$\pm$ SD	4.5	1.2	30	2.4	2.5

C_{max} =maximum plasma concentration ; T_{max} =time to reach the maximum plasma concentration ;
 AUC_{0-12} =area under the plasma concentration-time curve from time zero to 12 hours.

Table IV. Urinary excretion (in % of dose) of cibenzoline in five subjects treated with single or multiple doses of cibenzoline succinate

Subject	Single dose	Multiple doses							Total	
	Time after dose (hr)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7		
		Time after morning dose (hr)								Day 1~Day 9
		0~48	0~24	0~24	0~24	0~24	0~24	0~24		
1	56.7	56.1	75.3	74.1	69.1	73.1	64.7	67.2	70.8	
4	44.0	57.8	68.4	51.8	65.4	65.5	68.5	68.2	64.6	
6	52.4	60.0	80.3	79.1	83.4	77.3	74.7	76.6	77.1	
7	42.9	65.8	66.9	83.3	80.8	76.6	85.6	111.6	83.0	
9	48.6	61.0	72.7	71.1	75.4	72.6	76.0	77.5	73.8	
Mean	48.9	60.1	72.7	71.9	74.8	73.0	73.9	80.2	73.9	
±SD	5.8	3.7	5.4	12.2	7.6	4.7	8.0	18.2	6.9	

Table V. Urinary excretion (in mg) of cibenzoline in five subjects treated with multiple doses of cibenzoline succinate

Collection period after morning dose (hr)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
0~5	27.6±3.6* (23.3~ 32.3)	46.8±6.1 (37.0~ 51.4)	50.5±4.3 (43.8~ 55.3)	49.1±8.4 (34.6~ 56.6)	42.1±4.2 (36.4~ 47.4)	49.4±5.3 (43.9~ 56.0)	49.0±5.5 (41.8~ 57.2)
5~10	53.0±4.8 (47.1~ 60.1)	54.2±8.6 (43.9~ 67.9)	59.9±9.1 (48.9~ 69.8)	66.1±6.3 (60.5~ 74.9)	67.0±5.8 (59.7~ 75.3)	56.0±9.4 (47.3~ 71.6)	64.8±14.9 (44.6~ 80.0)
10~24	106.1±4.8 (101.5~ 111.8)	124.7±9.7 (107.7~ 131.5)	112.7±29.5 (61.3~ 133.4)	117.1±12.5 (101.1~ 132.0)	117.5±7.4 (107.2~ 124.1)	124.0±15.4 (100.4~ 138.2)	135.3±46.8 (107.4~ 218.1)

* Values shown are mean±SD with ranges given in parentheses from five subjects.

2, 3, 5, 7 日の昼投与前および最終投与後5時間の濃度は、それぞれ9.3 (±1.3), 10.0 (±1.6), 9.4 (±1.4), 9.2 (±1.5), 8.7 (±1.3), 13.3 (±3.1) ng/mL, また、第1, 5, 7 日の夕投与前の濃度は、それぞれ12.3 (±2.6), 10.2 (±1.8), 10.7 (±1.9) ng/mL であった。朝、昼、夕投与前の血漿中 dehydro 体濃度は、連続投与期間中それぞれほぼ一定の濃度を保ち ($p > 0.05$), それらの平均濃度は朝投与前で 5.1 (±1.3) ng/mL, 昼投与前で 10.0 (±2.3) ng/mL, 夕投与前で 11.1 (±2.2) ng/mL であった。

単回投与後48時間までの cibenzoline の投与量に対する尿中排泄率 (投与量を free 塩基に換算して算出) ならびに連続投与第1~7 日における各1日当たりの投与量に対する1日ごとの尿中排泄率と連続投与第1日から第9日の全期間に排泄

された総排泄量の総投与量 (合計22回投与) に対する排泄率を Table IV に示した。連続投与第2日以降の尿中排泄率は一定となり ($p > 0.05$), かつ、それらの排泄率は連続投与期間中での総排泄量の総投与量に対する排泄率 73.9 (±6.9) %と同程度の値であったが、単回投与後48時間までの排泄率 48.9 (±5.8) %と比べ 51%の増加がみられた ($p < 0.05$)。Table V には連続投与第1~7 日での朝投与後0~5, 5~10, 10~24 時間の cibenzoline の尿中排泄量を示した。朝投与後0~5 および 5~10 時間の排泄量は第2日以降ほぼ一定となったが ($p > 0.05$), 朝投与後10~24 時間の排泄量は第1日目から一定となった ($p > 0.05$)。Dehydro 体はほとんど尿中に排泄されず、単回投与後48時間までの排泄率は 1.00 (±0.23) %であった。また、連続投与期間中での総排泄量の総投

Table VI. Model-dependent parameters of cibenzone obtained by curve-fitting the individual and pooled data to a two-compartment model with zero-order absorption

	Single dose							Multiple doses						
	Subject					Mean $\pm$ SD	Pooled	Subject					Mean $\pm$ SD	Pooled
	1	4	6	7	9			1	4	6	7	9		
A (ng/ml)	363	50.6	617	130	106	253 $\pm$ 236	1189	198	119	287	290	600	299 $\pm$ 183	210
B (ng/ml)	212	266	248	131	238	219 $\pm$ 53	235	269	246	228	167	212	224 $\pm$ 38	229
α (hr ⁻¹)	0.671	0.764	1.69	0.278	0.444	0.769 $\pm$ 0.549	5.34	0.472	0.540	0.596	0.757	1.36	0.745 $\pm$ 0.360	0.584
β (hr ⁻¹)	0.126	0.150	0.148	0.121	0.145	0.138 $\pm$ 0.013	0.141	0.108	0.116	0.109	0.101	0.110	0.109 $\pm$ 0.005	0.109
τ (hr)	0.482	0.001	0.492	0.398	0.911	0.457 $\pm$ 0.324	0.485	0.454	0.760	0.491	0.519	0.776	0.600 $\pm$ 0.155	0.463
T (hr)	0.707	3.43	1.99	1.05	2.48	1.93 $\pm$ 1.10	2.33	0.778	1.60	1.72	1.87	3.04	1.80 $\pm$ 0.81	1.81
r	1.000	0.999	0.998	0.999	0.999	—	0.999	0.989	0.991	0.991	0.977	0.980	—	0.993
R ²	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	—	1.000	1.000	1.000	1.000	0.999	0.999	—	1.000

A, B=coefficients; α , β =hybrid first-order rate constants; τ =lag time; T=duration of zero-order absorption; r=correlation coefficient; R²=coefficient of determination.

Table VII. Model-dependent single-dose pharmacokinetic parameters of cibenzone obtained by curve-fitting the data from five subjects treated with single or multiple doses of cibenzone succinate

Subject	Single dose						Multiple doses					
	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	t _{1/2} β (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/ml)	Vd β /F (l)	CL _T /F (ml/min)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	t _{1/2} β (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/ml)	Vd β /F (l)	CL _T /F (ml/min)
1	493	1.19	5.49	2226	369	775	424	1.23	6.45	2922	329	590
4	226	3.43	4.63	1843	375	936	305	2.36	5.97	2340	381	737
6	393	2.48	4.67	2039	342	846	387	2.21	6.34	2568	369	672
7	235	1.45	5.72	1544	553	1117	308	2.39	6.84	2034	502	848
9	265	3.39	4.79	1887	379	914	323	3.82	6.30	2372	396	727
Mean	322	2.39	5.06	1908	404	918	349	2.40	6.38	2447	395	715
$\pm$ SD	117	1.05	0.51	253	85	128	53	0.93	0.31	327	65	95

C_{max}=maximum plasma concentration; T_{max}=time to reach the maximum plasma concentration; t_{1/2} β =plasma elimination half-life; AUC_{0-∞}=area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; Vd β /F=apparent volume of distribution at terminal phase; CL_T/F=apparent total clearance.

与量に対する排泄率は $0.67 (\pm 0.07) \%$ であり、単回投与後に比べ有意に低い値であった。

単回投与時および連続投与時、それぞれについて血漿中 cibenzoline 濃度の測定値を 0 次の吸収を有する two-compartment model であてはめ計算を行った。それらの結果を Table VI に示したが、いずれも相関係数は $0.977 \sim 1.000$ 、決定係数は $0.999 \sim 1.000$ と良好なあてはめ計算結果が得られた。さらに、平均血漿中濃度についてもあてはめ計算を行い、それらの結果を Table VI に、その理論濃度曲線を Fig. 2 に示した。単回投与のあてはめ計算から求めた薬物速度論的パラメータを Table VII に示したが、いずれもモデルによらない方法で求めたパラメータ値 (Table II) と同程度の値であった。また、Table VII には連続投与のあてはめ計算から推定した単回投与時の薬物速度論的パラメータを示した。単回投与のあてはめ計算から得られた $t_{1/2\beta}$ $5.06 (\pm 0.51)$ hr に対し、連続投与のあてはめ計算から得られた $t_{1/2\beta}$ は $6.38 (\pm 0.31)$ hr とやや大きな値であった ($p < 0.05$)。 $AUC_{0-\infty}$ についても単回投与のあてはめ計算では $1908 (\pm 253)$ ng·hr/ml であったのに対し、連続投与のあてはめ計算から推定した単回投与後の $AUC_{0-\infty}$ は $2447 (\pm 327)$ ng·hr/ml と、28%の増加がみられた ($p < 0.05$)。また、 CL_T/F についても $918 (\pm 128)$ ml/min から $715 (\pm 95)$ ml/min へと 22%の低下がみられたが ($p < 0.05$)、 C_{max} 、 T_{max} および $Vd\beta/F$ については有意な差はみられなかった。

試験期間中に実施した理学的検査では、臨床上

問題となる異常所見はみられなかった。なお、cibenzoline 投与群の 1 名 (No. 3) で連続投与時に帯状疱疹がみられたため、試験途中で投与を中止したが、この発症と本剤との直接の因果関係は考えがたい。臨床検査では cibenzoline 投与群の 1 名 (No. 6) で最終投与 48 時間目に白血球数の増加 ($10200/\text{mm}^3$) がみられた。この増加と本剤との因果関係は不明であるが、1 週間後の追跡検査では正常値 ($6800/\text{mm}^3$) に回復していた。その他の被験者においては、臨床上特に問題となる異常所見はみられなかった。Ccr は cibenzoline 投与群の単回投与第 1, 2 日でそれぞれ $107 (\pm 10)$, $101 (\pm 13)$ ml/min, また、連続投与第 2, 4, 6, 8, 9 日ではそれぞれ $103 (\pm 6)$, $103 (\pm 7)$, $91 (\pm 9)$, $100 (\pm 7)$, $108 (\pm 11)$ ml/min であり、いずれも有意な変動はみられなかった。

考 察

Cibenzoline succinate 150 mg の連続投与において、朝、昼、夕の各投与前の谷間濃度および尿中排泄量の結果から、cibenzoline の体内動態は第 2 日目には定常状態に達したものである。また、連続投与の最終投与後の $t_{1/2\beta}$ 6.56 hr からみても定常状態への到達時間は妥当なものであった。すでにわが国において、健康人を対象に cibenzoline succinate 100 mg を今回と同じ投与間隔で 1 日 3 回、7 日間、さらに 8 日目には 1 回の連続経口投与試験が実施されているが²⁾、今回の試験と同様に、連続投与のモデルによるあてはめ計算から推定された 100 mg 単回投与時での薬物速度論的パラメータの平均値 ($\pm$ SD) は、 C_{max} $205 (\pm 51)$ ng/ml, T_{max} $3.20 (\pm 0.99)$ hr, $AUC_{0-\infty}$ $1423 (\pm 387)$ ng·hr/ml, $t_{1/2\beta}$ $6.35 (\pm 0.54)$ hr, さらに定常状態での朝投与前、昼投与前の濃度はそれぞれ $78 (\pm 26)$, $168 (\pm 46)$ ng/ml, 尿中排泄率は $73.4 (\pm 8.4) \%$ と報告されている。 T_{max} および $t_{1/2\beta}$ の値は、今回われわれが同様に推定した 150 mg 単回投与時での値と同程度であり (Table VII), 尿中排泄率も差はなく (Table IV), さらに、 C_{max} , $AUC_{0-\infty}$ および定常状態での朝、昼投与前の濃度も今回の投与量 150 mg を考慮に入れると、投与量の差で説明のできる値であった。このように、cibenzoline succinate 100

Table VIII. Extra-renal clearance (CL_{ER} in ml/min) of cibenzoline in five subjects treated with single or multiple doses of cibenzoline succinate

Subject	Single dose	Multiple doses
1	331	105
4	534	287
6	388	228
7	621	227
9	453	224
Mean	465	214
$\pm$ SD	115	66

mg および 150 mg を連続投与したときの cibenzoline の体内動態を比較する限り、連続投与時の cibenzoline の体内動態は線形の薬物速度論で説明できるものと考えられる。

今回われわれは、cibenzoline の体内動態を精度よく検討する目的で、同一被験者を対象に、まず、cibenzoline succinate を単回投与し、休薬期間を設けた後にさらに連続投与を行った。その結果、モデルによらない方法で求めた cibenzoline の $t_{1/2\beta}$ は、単回投与後の 5.12 hr に比べ連続投与の最終投与後では 6.56 hr と有意に増加した (Table II)。 $t_{1/2\beta}$ の増加に対応して、モデルによる方法で求めた CL_T/F は、単回投与後に比べ連続投与時では 22% の低下がみられた (Table VII)。Massarella ら⁹⁾は、健康人に cibenzoline 160 mg を単回経口投与後、ひき続いて 160 mg を 12 時間間隔で 1 週間連続経口投与し、 $t_{1/2\beta}$ は単回投与時の 8.4 (7.0~14.5) hr に比べ連続投与時では 9.7 (7.2~12.9) hr とわずかではあるが有意に増加し、また、AUC についても単回投与時の $AUC_{0-\infty}$ 3271 (± 870) ng·hr/ml に対し、連続投与時での AUC_{0-12} 4360 (± 1129) ng·hr/ml と有意に増加したと報告している。彼らはさらに、単回投与時に比べ連続投与時では CL_T/F は 854 (± 179) ml/min から 653 (± 174) ml/min へ有意に低下し、 CL_R は 420 (± 119) ml/min から 455 (± 121) ml/min へ有意ではないがわずかに増加し、 CL_T/F と CL_R の差として求めた腎外クリアランス (CL_{ER}) は、434 (± 165) ml/min から 198 (± 128) ml/min へ 50% 以上低下したことを見出し、連続投与時での体内動態の変化の原因は主に CL_{ER} が低下したことによると考察している。今回われわれも、モデルによらない方法で求めた単回投与時の CL_T/F と CL_R とから CL_{ER} を、また、連続投与時のモデルによる方法で求めた CL_T/F とモデルによらない方法で求めた CL_R とから連続投与時の CL_{ER} を試算した (Table VIII)。Cibenzoline の absolute bioavailability F は約 90% と報告されていることから¹⁾、 CL_T/F と CL_R の差で求めた CL_{ER} は、ほぼ腎外クリアランス自体を反映しているものと思われるが、その結果、 CL_{ER} は連続投与時では 54% の低下がみられた ($p < 0.05$)。以上のように、

今回われわれが得た結果は、すべて Massarella らの知見とよく一致するものであった。

一方、尿中への排泄速度から求めた $t_{1/2u}$ は単回投与後で 6.40 hr、連続投与の最終投与後では 6.49 hr と差はなく、 C_{cr} も単回投与時と連続投与時とで有意な差はみられなかった。これらの結果は、前述の単回投与時と連続投与時での血漿中濃度から求めた $t_{1/2\beta}$ に差がみられたことと見かけ上矛盾するように思われるが、この原因は、単回投与後 36 時間ではすべての被験者で血漿中濃度が定量できず、それ以下の低濃度での半減期を精度よくとらえきれなかったことによると思われる。すなわち、単回投与では定量感度の問題で精度よくとらえきれなかった消失相が連続投与することにより顕在化し、その結果、単回投与後の $t_{1/2\beta}$ が連続投与後では見かけ上増加したものと思われる。

以上のように、cibenzoline の体内動態は連続投与により変化し、それは主に腎外クリアランスの低下を伴うものと思われるが、単回投与時と連続投与時とでは最終相での半減期には差がないと推察されることから、この腎外クリアランスの低下は高濃度で起こり、かつ、一時的なものであり、投与ごとに再現性よく繰り返し起こるものと思われる。

連続投与時の dehydro 体の星、夕投与前の谷間濃度はいずれも第 1 日目から一定となり、また、 C_{max} も単回投与後と連続投与の最終投与後では差はみられなかった。未変化の cibenzoline では、定常状態の谷間濃度および C_{max} に 1.24~1.50 倍の蓄積性がみられたのに対し、dehydro 体では蓄積性がみられなかった原因の一つとして、連続投与による cibenzoline の CL_{ER} の低下に伴い、その代謝物である dehydro 体の生成が抑えられ、蓄積と生成抑制の相殺の結果として見かけ上蓄積が起こらなかったことが考えられる。このことは、単回投与後の dehydro 体の尿中排泄率が 1.00% であったのに対し、連続投与時では 0.67% と量的にはわずかではあるが、有意に低下したことから裏付けられる。また、dehydro 体の谷間濃度が連続投与の第 1 日目から一定であったことから、cibenzoline の CL_{ER} の低下も連続投与の第 1 日目から起こり、それ以後は投与ごとに再

現性のある CL_{ER} の低下が起こっていたことが考えられる。

今回の連続投与試験では、朝と昼、昼と夕の各投与間隔は5時間、また、夕と翌日朝の投与間隔は14時間と、一定した投与間隔でなかったため、連続投与時の体内動態をより詳細に検討する目的で、モデルによるあてはめ計算を試みた。Cibenzoline の経口投与時のモデルとしては、1次の吸収よりも0次の吸収を有する two-compartment model が適していると報告されていることから^{2,5)}、今回われわれも同じモデルを採用した。その結果は Fig. 2 の平均血漿中濃度のあてはめ計算結果で代表されるように、いずれの被験者の場合も精度よくあてはまった。単回投与後および連続投与の初回投与後5時間での血漿中濃度に差はなく、吸収の再現性がうかがわれること、また、連続投与時での朝、昼、夕各投与後の尿中排泄量が安定しており (Table V)、連続投与期間中は cibenzoline の体内動態に大きな変化がなかったと推定できることが、良好なあてはめ計算結果が得られた原因と考えられる。

以上のことから、cibenzoline の体内動態は連続投与することにより変化することが認められた

が、それは主に腎外クリアランスの一時的な低下によるものと思われ、AUC で28%の増加を、また、 CL_T/F で22%の低下を伴うものであった。しかし、連続投与の第2日目には cibenzoline の体内動態は定常状態に達したものと思われ、今回みられた体内動態の変化は、臨床問題はないと考えられる。

被験者の安全性を確認するために試験期間中諸検査 (臨床症状、理学的検査、臨床検査) を実施した。その結果、被験者1名が試験途中で带状疱疹に罹患したため投与を中止した。また、他の1名に最終投与48時間目で軽度の白血球数の増加を認めた。その他の被験者については臨床的に特に取り上げるべき異常所見はみられず、本剤の忍容性に問題はなかったと考えられる。

謝 辞

本試験の実施にあたり御審議いただいた倫理委員会委員の山崎光夫先生、川西渥子先生、佐藤利夫先生、高田寛治先生、竹川幸子先生、谷村孝先生、森本靖彦先生、山本昌弘先生に感謝致します。

文 献

- 1) Canal, M., Flouvat, B., Tremblay, D. and Dufour, A.: Pharmacokinetics in man of a new antiarrhythmic drug, cibenzoline. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **24**: 509-515 (1983).
- 2) Khoo, K.-C., Szuna, A.J., Colburn, W.A., Aogaichi, K., Morganroth, J. and Brazzell, R.K.: Single-dose pharmacokinetics and dose proportionality of oral cibenzoline. *J. Clin. Pharmacol.*, **24**: 283-288 (1984).
- 3) Brazzell, R.K., Rees, M.M.C., Khoo, K.-C., Szuna, A.J., Sandor, D. and Hannigan, J.: Age and cibenzoline disposition. *Clin. Pharm. Ther.*, **36**: 613-619 (1984).
- 4) 中島光好, 金丸光隆, 寺川雅人, 桑原徳康, 野田耕世, 野口英世: Cibenzoline succinate の第I相試験(1)―単回経口投与試験. 薬理と治療, **16**: 3259-3277 (1988).
- 5) 中島光好, 金丸光隆, 寺川雅人, 桑原徳康, 野田耕世, 野口英世: Cibenzoline succinate の第I相試験(2)―連続経口投与試験. 薬理と治療, **16**: 3279-3296 (1988).
- 6) 中島光好, 金丸光隆, 寺川雅人, 桑原徳康, 野田耕世, 野口英世: Cibenzoline succinate の第I相試験(3)―単回静脈内投与試験. 薬理と治療, **16**: 3297-3309 (1988).
- 7) Metzler, C.M., Elfring, G.L. and McEwen, A.J.: A package of computer programs for pharmacokinetic modeling. *Biometrics*, **30**: 562-563 (1974).
- 8) Elfring, G.L. and Metzler, C.M.: The efficient use of NONLIN for unbalanced multiple dose data. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **9**: 497-501 (1981).
- 9) Massarella, J.W., Khoo, K.-C., Szuna, A.J., Sandor, D.A., Morganroth, J. and Aogaichi, K.: Pharmacokinetics of cibenzoline after single and repetitive dosing in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, **26**: 125-130 (1986).