Disopyramide の経口および静脈内投与に おける Pharmacokinetics

楠 岡 英 雄^{*1} 井 上 通 敏^{*1} 堀 正 二^{*1}
武 田 裕^{*1} 阿 部 裕^{*1} 梶 谷 文 彦^{*2}

(受付：1979 年 8 月 4 日)

Pharmacokinetics of Disopyramide in Japanese Subjects

Hideo KUSUOKA^{*1} Michitoshi INOUE^{*1} Masatsugu HORI^{*1}
Hiroshi TAKEDA^{*1} Hiroshi ABE^{*1} and Fumihiko KAJIYA^{*2}

^{*1} 1st Department of Internal Medicine, Osaka University Medical School

^{*2} Department of Medical Electronics, Kawasaki Medical School

The pharmacokinetics of disopyramide and its effects on the electrocardiogram were studied in five healthy male volunteers after intravenous (50 mg) and oral (200 mg) administration.

The apparent half-times of the distribution phase and elimination phase after intravenous administration were 3.78 min and 4.75 hr, respectively. The apparent volume of distribution for the central compartment was 11.95 liters with an elimination rate of 0.575 hr^{-1} . These pharmacokinetic parameters in intravenous administration were compatible with previous reports which had been obtained using a pharmacokinetic model with a 2-compartmental system, but they were far from the results previously obtained using a single-compartmental system.

The peak-time and peak-concentration after oral administration were 2.67 hr and 1.11% dose/liter, respectively, with the bioavailability calculated at 0.67. These values also agreed with previous reports of the pharmacokinetics of disopyramide (free base). These results showed that the pharmacokinetics of disopyramide in Japanese subjects was not different from that previously reported with subjects in other countries.

In these administrations no significant change was observed in the heart rate,

^{*1} 大阪大学医学部第一内科

〒553 大阪市福島区福島 1-1-50

^{*2} 川崎医科大学 ME 教室

the P-R interval, the duration of QRS complex, and the Q-T corrected interval of electrocardiogram. However, a small but significant change in the shape of the T-wave developed in right precordial leads in all series during the phase of high drug concentration in plasma.

Key words : disopyramide, pharmacokinetics, electrocardiogram

薬剤の効果が血中濃度とよく相関することは広く知られている¹⁾が、血中濃度には投与量のみならず生体内での吸収、代謝、排泄過程が関与し、その結果として生体内動態が決定される。従って、薬剤の投与計画を立てる際にはその薬剤の pharmacokinetics を知る必要がある²⁾。とくに副作用が問題となる薬剤では、最小の投与量により最大の効果が発揮されるように投与法を決定しなければならないが、その際にも pharmacokinetics は基本的な役割を演じる³⁾。

近年開発された抗不整脈薬である disopyramide (Rythmodan) は強力な抗不整脈効果を有するが、その pharmacokinetics についての検討は少なく、わが国においてはまだ報告をみない。著者らは disopyramide の静脈内投与ならびに経口投与における健常人での pharmacokinetics について検討したので報告する。

対象および実験方法

対象は健常男子志願者 5 人で、年齢 21~24 歳、体重 54.0~66.0 kg (平均 59.2 kg) であった。被験者は、問診表による心疾患などの既往歴ならびに現在の健康状態の調査、聴打診、心電図などの結果より適格と判断された者である。これらの被験者は、本試験の目的、試験薬の性質、薬理作用・副作用、試験方法などについて十分説明を受けた上で、実験同意書に署名した。

上記の対象者に対し、disopyramide の経口投与ならびに静脈内投与を行い、血中濃度の時間経過を観察した。

被験者に対しては、実験前夜夕食以降絶食絶水、試験当日朝絶食とし、昼食は同一のものを摂取させた。本試験の全所要時間は経口投与実験では約

7 hr、静脈内投与実験は約 4 hr であり、両実験の間に約 1 カ月の間隔をおいた。

(1) 経口投与実験

経口投与実験では disopyramide free base 200 mg を 1 回経口投与し、服用前ならびに服用後 30 min, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6 hr の計 8 回、肘静脈より各 5 ml 採血し、ただちに血漿分離後 -20°C にて凍結保存を行った。後日、血漿中から disopyramide をアルカリ性でエーテル抽出し、0.05 M 硫酸溶液で再抽出して転溶した。エーテルを除去後、アルカリ性でクロロホルム抽出を行い、蒸発乾固し、内標として p-chlorodisopyramide のアセトン溶液を加えて溶解し、ガスクロマトグラフィにて測定した。定量下限は 0.2 μ g/ml であった。

また、投薬前、ならびに投薬後 30 min, 1, 2, 4 および 6 hr において標準 12 誘導心電図を記録し、disopyramide の心電図に与える影響について検討した。

(2) 静脈内投与実験

静脈内投与実験では disopyramide phosphate 50 mg を生理的食塩水にて 20 ml に稀釈し、5 min 間かけて肘静脈より静注した。血中濃度の経時的変化を検討するために、静脈内投与前および投与終了後 5 min, 15 min, 30 min, 1 hr, 2 hr, 3 hr の計 7 回、注射部位と対側の肘静脈より各 5 ml 採血を行い、経口投与実験と同様にして血中濃度を測定した。また、静脈内投与前ならびに投与終了後 15 min, 30 min, 1 hr, 2 hr, 3 hr において標準 12 誘導心電図を記録した。

Pharmacokinetics の解析方法

前記方法により得られた血中 disopyramide 濃度の時間的変化より pharmacokinetic parame-

ter を求めるにあたり、次のような手法を適用した。

Disopyramide の生体内動態のモデルとして薬剤の生体内動態に広く用いられる 3 コンパートメント・システムを採用した (Fig. 1)。このモデルは消化管を表すコンパートメント 1, 薬剤分布空間としての central compartment 2, peripheral compartment 3 からなる。経口投与は、コンパートメント 1 と、コンパートメント 2, 3, をまとめた見かけの薬剤分布空間 2' よりなる 2 コンパートメント・システムに対するインパルス入力とみなした。また、静脈内投与後の薬剤動態のモデルとして、central compartment 2 と peripheral compartment 3 よりなる 2 コンパートメント・システムを考え、本実験における静脈注射はコンパートメント 2 への持続時間 5 min のステップ入力と考えた。

以上のようなモデルに基づく、経口投与後の血中濃度曲線 $y_1(t)$ は、次式で与えられる。

$$y_1(t) = A \cdot (e^{-\alpha t} - e^{-\beta t}) \dots \dots \dots (1)$$

ただし、 α, β は $S^2 - (k_{21} + k_{12} + k_{el})S + k_{21} \cdot k_{el} = 0$ の 2 根

$$A = \frac{k_{21}}{\beta - \alpha} \cdot \frac{m_1}{V_c} \quad [\text{mg/l}] \dots \dots \dots (2)$$

V_c は見かけの薬剤分布空間 2' の容積

m_1 は投薬量で、ここでは $m_1 = 200(\text{mg})$

また、静脈注射終了後の血中濃度曲線 $y_2(t)$ は次式で与えられる。

$$y_2(t) = \int_0^{\tau_1} \frac{m_2}{V_c} \cdot h(t - \tau) d\tau$$

Fig. 1 薬剤の生体内動態のモデル。

$$= C \cdot e^{-\gamma t} + D \cdot e^{-\delta t} \dots \dots \dots (3)$$

ただし、 γ, δ は $S^2 - (k_{23} + k_{32} + k_{el})S + k_{23} \cdot k_{el} = 0$ の 2 根

$$C = \frac{m_2}{V_c} \cdot \frac{k_{23} - \gamma}{\gamma(\delta - \gamma)} (e^{\tau_1 \gamma} - 1)$$

$$D = \frac{m_2}{V_c} \cdot \frac{k_{23} - \delta}{\delta(\gamma - \delta)} (e^{\tau_1 \delta} - 1) \dots \dots \dots (4)$$

ここで、 $h(t)$ はモデルのインパルス応答

V_c は central compartment 2 の容積

m_2 は投薬速度で、ここでは

$$m_2 = 50 \text{ mg/5min} = 600 \text{ mg/hr}$$

τ_1 はステップ入力の持続時間で

$$\tau_1 = 5 \text{ min} = \frac{5}{60} \text{ hr}$$

実験の結果得られた血中の disopyramide 濃度曲線は式(1)あるいは式(3)により表現できると考えられる。従って、血中濃度の時間経過に最小 2 乗法 (Box-Kanemasu 法⁴⁾ または Simplex 法⁵⁾ により式(1)あるいは式(3)をあてはめ、得られた $A, C, D, \alpha, \beta, \gamma, \delta$ の値と式(2)、式(4)の関係より、以下のように pharmacokinetic parameter を求めた。

$$V_c = m_2 \left/ \left(\frac{C \cdot \gamma}{\frac{\gamma}{\delta} - 1} \quad \frac{D \cdot \delta}{\frac{\delta}{\gamma} - 1} \right) \right.$$

$$k_{23} = \frac{C \cdot \gamma \cdot \delta}{\frac{\gamma}{\delta} - 1} \cdot \frac{V_c}{m_2} + \frac{D \cdot \gamma \cdot \delta}{\frac{\delta}{\gamma} - 1} \cdot \frac{V_c}{m_2}$$

$$k_{el} = \frac{\gamma \cdot \delta}{k_{23}}$$

$$k_{32} = (\gamma + \delta) - (k_{23} + k_{el})$$

$$y_1 \text{ のピーク時間 } t_{max} = \frac{\ln \alpha - \ln \beta}{\alpha - \beta}$$

$$y_1 \text{ のピーク濃度 } C_{max} = y_1(t_{max})$$

Bioavailability =

$$\frac{\frac{1}{m_1} \int_0^\infty y_1(t) dt}{\frac{1}{V_c} \int_0^\infty h(t) dt} = \frac{A \left(\frac{1}{\alpha} - \frac{1}{\beta} \right)}{\frac{m_1}{m_2} \cdot \left[\frac{C}{\frac{\gamma}{\delta} - 1} + \frac{D}{\frac{\delta}{\gamma} - 1} \right]}$$

結 果

(1) Disopyramide の経口投与後ならびに静脈内投与後の血中濃度の経時的变化

健常者 5 例の経口投与後ならびに静脈内投与終了後の血中濃度変化を Fig. 2 に示す。

経口投与における血中濃度の時間的变化は、ピーク時間が著しく遅れる 1 例を除く 4 例において個人差は小さく、ほぼ同様の経時的变化を示した。血中濃度は投与後平均 2.67 hr でピークに達

Fig. 2 Disopyramide 血中濃度の経時的变化。

左：po，右：iv，点線は全結果から求めた標準血中濃度曲線

し、以後減少し、6 hr 後にはピーク値の約 65% に減少した。5 例の結果を一括して式(1)にあてはめ最小 2 乗法により求めた曲線が Fig. 2 左の標準曲線で、

$$y_1(t) = 10.1 (e^{-0.266t} - e^{-0.489t}) \text{ mg/l} \\ = 5.05 (e^{-0.266t} - e^{-0.489t}) \% \text{dose/l}$$

と表される。

一方、静脈内投与では血中濃度は、5 例ともきわめて一致した経時的变化を示した (Fig. 2 右)。血中濃度は静脈注射終了後 5 min ですでにピーク値に達しており、以後は単調に減少した。5 例の全結果を式(3)にあてはめて求めた標準曲線は、

$$y_2(t) = 1.29 e^{-0.183t} + 3.82 e^{-11.12t} \text{ mg/l} \\ = 2.58 e^{-0.183t} + 7.64 e^{-11.12t} \% \text{dose/l}$$

であった。

(2) Disopyramide による心電図変化

Disopyramide 投与後の心電図変化を Tab. 1 にまとめた。心拍数、P-Q 時間、QRS 幅、QTc 時間は、経口投与、静脈内投与のいずれにおいても、投与前に比し有意な変化は示さなかった。しかし disopyramide 投与後全例に T 波形の変化が認められた。すなわち T 波の平低化、および尖鋭な T 波が丸味をおびて鈍化する変化が経口投与後 2 hr から 6 hr にかけて、また静脈内投与終了後 15

Tab. 1 Disopyramide による心電図変化

		心拍数(/min)	PQ時間(sec)	QRS 幅(sec)	QTc 時間(sec)
経口投与	投与前	78 ± 14.6	0.16 ± 0.02	0.07 ± 0.01	0.42 ± 0.03
	後30 min	64 ± 6.5	0.17 ± 0.02	0.07 ± 0.01	0.40 ± 0.04
	1 hr	66 ± 9.6	0.17 ± 0.02	0.08 ± 0.01	0.42 ± 0.02
	2 hr	70 ± 9.3	0.17 ± 0.02	0.08 ± 0.00	0.43 ± 0.02
	4 hr	73 ± 5.7	0.17 ± 0.02	0.08 ± 0.01	0.42 ± 0.02
	6 hr	65 ± 6.2	0.17 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.41 ± 0.01
静脈内投与	投与前	76 ± 18.2	0.17 ± 0.03	0.07 ± 0.01	0.41 ± 0.02
	後15 min	69 ± 10.3	0.18 ± 0.02	0.07 ± 0.01	0.40 ± 0.02
	30 min	64 ± 5.1	0.18 ± 0.02	0.07 ± 0.01	0.40 ± 0.02
	1 hr	67 ± 10.5	0.17 ± 0.02	0.07 ± 0.01	0.41 ± 0.02
	2 hr	71 ± 11.6	0.17 ± 0.03	0.07 ± 0.01	0.41 ± 0.04
	3 hr	65 ± 3.6	0.16 ± 0.02	0.08 ± 0.01	0.39 ± 0.03

5 例における平均値と分散 (mean ± S.D.)

各値は投与前と比較して有意差なし (5%水準)

Fig. 3 Disopyramide による心電図変化.

同一人における disopyramide の経口投与後、ならびに静脈内投与後の心電図。経口投与後、2, 4 hr および静脈内投与終了後 30 min, 1 hr に T 波の平低化、波形変化が認められる。

min から 2 hr にかけて出現し、とくに胸部誘導 V_1 , V_2 , V_3 においてこの変化は著明であった。心電図変化の代表的な一例を Fig. 3 に示す。

(3) Disopyramide の pharmacokinetic parameter

Disopyramide の血中濃度の経時的变化より求めた各例毎の式(1), 式(3)における A , C , D , α , β , γ , δ の値、ならびにそれらより得られた pharmacokinetic parameter を Tab. 2 に示す。これらの結

果より、経口投与におけるピーク時間は対象毎に比較的差があり 2.67 ± 0.58 (平均 $\pm$ 標準偏差, 以下同様) hr, このときのピーク濃度は 1.11 ± 0.13 %dose/l であった。また、静脈内投与における pharmacokinetic parameter は 5 例ともよく一致した値を示し、拡散の半減期 (half time of distribution phase) は 3.78 ± 2.31 min, 消失の半減期 (half time of elimination phase) は 4.35 ± 1.15 hr, 見かけの分布容積は 11.95 ± 2.47 l であった。ま

Tab. 2 Disopyramide の Pharmacokinetic Parameter

Case	1	2	3	4	5	mean $\pm$ S.D.	
A	14.7	21.3	2.57	4.52	112.0		mg/l
C	1.46	1.17	1.48	1.25	0.92		mg/l
D	10.15	11.01	2.88	7.22	3.30		mg/l
α	0.233	0.300	0.087	0.198	0.339		h ⁻¹
β	0.376	0.383	1.662	0.803	0.359		h ⁻¹
γ	0.228	0.138	0.150	0.210	0.121		h ⁻¹
δ	25.01	18.90	5.90	15.52	7.81		h ⁻¹
$\gamma_{1/2}$	3.05	5.04	4.62	3.29	5.73	4.35 $\pm$ 1.15	h
$\delta_{1/2}$	1.66	2.20	7.05	2.68	5.33	3.78 $\pm$ 2.31	min
k_{el}	0.686	0.628	0.364	0.782	0.414	0.575 $\pm$ 0.179	h ⁻¹
k_{23}	8.29	4.14	2.43	4.18	2.28	4.26 $\pm$ 2.43	h ⁻¹
k_{32}	16.26	14.27	3.26	10.77	5.24	9.96 $\pm$ 5.62	h ⁻¹
Vc	11.22	9.18	13.51	10.49	15.35	11.95 $\pm$ 2.47	l
tmax	3.35	2.94	1.87	2.31	2.87	2.67 $\pm$ 0.58	h
Cmax	2.56	1.90	2.07	2.15	2.36	2.21 $\pm$ 0.26	mg/l
Bioavailability	0.93	0.44	0.69	0.70	0.59	0.67 $\pm$ 0.18	

$\gamma_{1/2}$, $\delta_{1/2}$ はそれぞれ拡散および消失の半減期

た, 経口投与, 静脈内投与の両方の結果より求めた bioavailability は 0.67 ± 0.18 であった.

考 按

薬剤投与における効果の時間的変化を求めることは, 薬物療法を有効に行う上で最も重要である²⁾. しかし, 薬剤効果を定量的に評価する方法は薬剤により異なり, その評価も極めて困難な事が多い. しかし, 薬剤の血中濃度は薬剤の種類によらずその効果と比較的よく相関し, 効果定量化のよい指標になるとされている¹⁾. この薬剤の血中濃度変化の解析法として pharmacokinetics があり²⁾, これが同定されれば, 薬剤の血中濃度を目標とする様式に維持し, かつ, 副作用や投与量を最小にするような投薬法を決定することが可能である³⁾. 本研究では, 新しい抗不整脈薬として注目され, 急性心筋梗塞等における心室性不整脈等に有効である⁶⁾disopyramide の pharmacokinetics について検討を加えた.

一般に, 静脈内投与における pharmacokinetics を求める際には, 薬剤を bolus injection とし

て与え, その後の血中濃度の経時的变化を検討するのが通常である. すなわち, モデルに対する入力はインパルス入力として取扱われる. しかし, 今回の投与法は 5 min 間かけて均一速度で注射する方法をとったので入力をステップ入力と考え, deconvolution により bolus injection を行った場合の結果に還元して解析を行った⁷⁾.

本研究で得られた disopyramide の血中濃度曲線を既報の結果と比較するために血中濃度曲線より得られる pharmacokinetic parameter を求めて検討した. 今までに報告されている disopyramide の pharmacokinetic parameter^{8)~12)}を Tab. 3 にまとめて示した.

既報の静脈内投与に関する pharmacokinetic parameter と本研究の結果を比較すると, 拡散の半減期 ($\alpha_{1/2}$), 消失の半減期 ($\beta_{1/2}$) はいずれの研究においてもほぼ一致している. また, 本研究で求めた 2 コンパートメント・モデルに基づく排泄速度定数 k_{el} , 見かけの分布空間の容積 Vc (central compartment の容積) は, 同じ 2 コンパートメント・モデルに基づく Hinderling⁹⁾,

Tab. 3 諸家による Pharmacokinetic Parameter

	本研究	Ranney ⁸⁾	Hinderling ⁹⁾	Whiting ¹⁰⁾	Dubetz ¹¹⁾		Bryson ¹²⁾	
$\alpha_{1/2}$ (min)	3.78 $\pm$ 2.31		2.0				3.0 $\pm$ 1.0	
$\beta_{1/2}$ (h)	4.35 $\pm$ 1.15		4.5	4.35 $\pm$ 1.3	6.9 $\pm$ 2.26		7.8 $\pm$ 1.6	
k_{el} (h ⁻¹)	0.575 $\pm$ 0.179	0.11 $\pm$ 0.22		0.5 $\pm$ 0.28	0.11 $\pm$ 0.04			
Vc (l)	11.95 $\pm$ 2.47	34.2 $\pm$ 3.3	8.7 $\pm$ 0.5	17.0 $\pm$ 7.0	32.3 $\pm$ 6.1		60.0 $\pm$ 20.7	
経口剤型	B 剤	P 剤	P 剤	B 剤	P 剤	B 剤	P 剤	B 剤
tmax (h)	2.67 $\pm$ 0.58	2.0		1.75 $\pm$ 0.5	1.71 $\pm$ 0.76	2.36 $\pm$ 1.11	2.80 $\pm$ 0.66	1.69 $\pm$ 0.49
Cmax (%dose/l)	2.21 $\pm$ 0.26	2.4 $\pm$ 0.36		1.67 $\pm$ 0.23			1.01 $\pm$ 0.26	1.00 $\pm$ 0.25
Bioavailability	0.67 $\pm$ 0.18		0.83 $\pm$ 0.03	0.81 $\pm$ 0.05	0.91	0.83	0.82 $\pm$ 0.18	0.67 $\pm$ 0.11

各値は平均値または平均 $\pm$ 標準偏差。

$\alpha_{1/2}$, $\beta_{1/2}$ はそれぞれ拡散および消失の半減期, P 剤: Disopyramide phosphate, B 剤: Disopyramide free base.

Whiting¹⁰⁾の結果とよく一致した。しかし、Ranney⁸⁾, Dubetz¹¹⁾, Bryson¹²⁾らは、1 コンパートメント・モデルに基づいた解析をしているため、氏らの結果とは明らかに異なっており、著者らの結果と比較することはできない。しかし、Hinderling は disopyramide の静脈内投与の pharmacokinetics の解析には 2 コンパートメント・モデルの方が 1 コンパートメント・モデルよりもすぐれていると指摘している⁹⁾。著者らの成績でも、静脈内投与後の血中濃度曲線は明らかに 2 次の指数関数になっているので、本研究でも彼らのモデルに従って解析を行った。

既報の経口投与に関する pharmacokinetic parameter と本研究の結果を比較すると、本研究で得られたピーク時間は長く、ピーク濃度は低い。しかし、disopyramide の経口薬には disopyramide phosphate (P 剤と略す) と disopyramide free base (B 剤と略す) があり、本研究では B 剤を用いている。P 剤と B 剤のピーク時間を比較すると、Dubetz は B 剤の方が P 剤よりピーク時間が長いと報告している¹¹⁾が、Bryson の報告ではかえって短い¹²⁾。またピーク濃度についても、P 剤, B 剤それぞれについて、Ranney⁸⁾, Whiting¹⁰⁾, Bryson¹²⁾の結果の間には 2 倍以上の相違がある。したがって disopyramide の P 剤と B 剤の剤型の差が、ピーク時間、ピーク濃度にどのような影響を与えるかは未解決の問題である。本研究で得られた結果は B 剤としては最も長いピーク時間を示

したが、P 剤, B 剤全体の結果の中ではやや長い方に属し、ピーク濃度は既報の結果の中間に位置している。

一方、bioavailability においては、P 剤と B 剤の間にははっきりとした差が認められることが知られている。すなわち、Dubetz¹¹⁾, Bryson¹²⁾のいずれの結果においても B 剤の方が P 剤より bioavailability が低く、著者らの成績は Bryson の結果とはほぼ一致した bioavailability 値を示した。

以上の結果より本研究で得られた disopyramide の pharmacokinetics は欧米における報告とよく一致し、disopyramide の血中動態には日本人に対する人種特異性は認められなかった。

Disopyramide による心電図変化を検討したが、本研究においては、心拍数, PQ 時間, QRS 幅, QTc 時間のいずれにおいても投与前に比し有意な変化は認められなかった。Disopyramide の投与により、心拍数が増加した報告¹³⁾, 減少した報告⁸⁾いずれもあり、また、PQ 時間の延長した報告⁸⁾, QT 時間の延長した報告¹²⁾¹³⁾がある。QT 時間の延長は disopyramide 投与にてしばしば認められる変化とされている¹⁴⁾。QTc 時間の延長の程度は血中濃度と相関しなかったという報告¹²⁾もあるが、本研究では血中濃度が全例とも比較的低く、有効血中濃度とされる 3~8 mg/l¹⁴⁾より低かったため、報告されているような心電図変化が生じなかったとも考えられる。しかし、血中濃度の高い時期で T 波は投与前に比し明らかに平低化

し、ST-T 部分からT波前半にかけての曲率に鈍化するような変化を認めた。Disopyramide は心筋細胞の再分極過程に影響を及ぼし、活動電位の持続を延長させる¹⁵⁾¹⁶⁾といわれているので、活動電位第3, 4相に何らかの影響を及ぼし、形に変化を与えたとも考えられる。

以上, disopyramide の pharmacokinetics ならびに心電図変化について報告した。

まとめ

1) 健康男子志願者5名に対して disopyramide (free base) 200 mg 経口投与および 50 mg 静脈内投与を行い、同剤の血中濃度変化、心電図変化を観察し、pharmacokinetic parameter を求めた。

2) 静脈内投与実験の結果、同剤の拡散の半減期は 3.78 min (平均値、以下同)、消失の半減期は 4.35 hr、見かけの分布容積は 11.95 l であった。また、静脈内投与時の薬剤動態は2コンパートメント・モデルがよく適合した。

3) 経口投与実験の結果、血中濃度のピーク時間は 2.67 hr、ピーク濃度は 1.11%dose/l であった。

4) 経口投与、静脈内投与の両方の結果より得られた bioavailability は 0.67 であった。

5) これらの実験で得られた pharmacokinetic parameter は既報の disopyramide free base の parameter とよく一致し、disopyramide phosphate とは異なっていた。

6) Disopyramide による心電図変化として、T波の平低化ならびに尖鋭なT波が丸味をおびて鈍化する現象がいずれの実験においても認められた。しかし、心拍数、PQ 時間、QRS 幅、QTc 時間には変化がなかった。

謝 辞

本研究における disopyramide の測定に御援助下さった日本ルセル株式会社に感謝いたします。また、本研究における数値計算を援助して下さい大阪大学大学院工学研究科祖川伊知郎氏に感謝いたします。

文 献

- 1) Koch-Weser, J.: Serum drug concentration as therapeutic guides. *New Eng. J. Med.*, 287: 227-231 (1972).
- 2) Wagner, J.G.: Fundamentals of clinical pharmacokinetics. Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois, pp. 1-55 (1975).
- 3) Kusuoka, H., Kodama, S., Hori, M. et al.: Optimal control of drug administration. *Proceedings of International Conference on Cybernetics and Society, I*, pp. 63-68 (1978).
- 4) Beck, J.V. and Arnold, K.J.: Parameter estimation in engineering and science. John Wiley & Sons, New York, p. 362 (1977).
- 5) 小谷恒之: 非線型多変数関数の極小化. 大阪大学大型計算機センター・ニュース No32, pp. 27-48 (1979).
- 6) Jones, T. and Nagle, R.: Intravenous disopyramide for arrhythmias after myocardial infarction. *Proceedings of the disopyramide (Rythmodan) seminar held in the School of Pythagoras. St. John's College, Cambridge*, pp. 61-63 (1977).
- 7) 井上通敏: 生体とシステム理論(6). 医用電子と生体工学, 15: 496-500 (1977).
- 8) Ranney, R. E., Dean, R. R., Karim, A. et al.: Disopyramide phosphate: Pharmacokinetic and pharmacologic relationships of a new antiarrhythmic agent. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 191: 162-188 (1971).
- 9) Hinderling, P. H. and Garrett, E. R.: Pharmacokinetics of the antiarrhythmic disopyramide in healthy humans. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 4: 199-230 (1976).
- 10) Whiting, B. and Miller, S.: Disopyramide pharmacokinetics: Relationship to bioavailability and renal impairment. *Proceedings of the disopyramide (Rythmodan) seminar held in the School of Pythagoras, St. John's College, Cambridge*, pp. 11-21 (1977).
- 11) Dubetz, D. K., Brown, N. N., Hooper, W. D. et al.: Disopyramide pharmacokinetics and bioavailability. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 6: 279-281 (1978).
- 12) Bryson, S. M., Whiting, B., Lawrence, J. R.: Disopyramide serum and pharmacologic effect kinetics applied to the assessment of bioavailability. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 6: 409-419 (1978).
- 13) Hinderling, P. H. and Garrett, E. R.: Phar-

- macodynamics of the antiarrhythmic disopyramide in healthy humans : Correlation of the kinetics of the drug and its effects. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **4** : 231-242 (1976).
- 14) Harrison, D. H., Meffin, P. J., Winkle, R. A. : Clinical pharmacokinetics of antiarrhythmic drugs. *Progress in Cardiovasc. Dis.*, **20** : 217-242 (1977).
- 15) Dreifus, L. S., Filip. Z., Sexton, D. M. et al. : Electrophysiological and clinical effects of a new antiarrhythmic agent : Disopyramide. *Am. J. Cardiol.*, **31** : 129 (1973).
- 16) Edwards, I. R., Martin, J. F., Ward, J. W. : The effect of disopyramide on in vitro measurement of monophasic action potential in canine heart muscle. *J. Int. Med. Res.*, **4** (Suppl. 1) : 26-30 (1976).