不整脈治療薬 cibenzoline の単回経口投与時の 薬物動態と心室期外収縮に対する効果

加藤 林 也^{*1} 外畑 巖^{*1} 横田 充 弘^{*2}
 宮 垣 仁 實^{*3} 伊 藤 厚 士^{*4} 伊 藤 昭 男^{*5}
 棚 橋 淑 文^{*6} 都 築 実 紀^{*7} 池 田 信 男^{*8}
 稲 垣 春 夫^{*9} 都 築 雅 人^{*10} 谷 口 直 樹^{*11}

(受付: 1988年6月25日)

The Pharmacokinetics and Antiarrhythmic Effect of Oral Cibenzoline

Rinya KATO^{*1} Iwao SOTOBATA^{*1} Mitsuhiro YOKOTA^{*2} Hitomi MIYAGAKI^{*3}
 Atsusi ITO^{*4} Teruo ITO^{*5} Toshifumi TANAHASI^{*6} Jitsuki TSUZUKI^{*7}
 Nobuo IKEDA^{*8} Haruo INAGAKI^{*9} Masato TSUZUKI^{*10} and Naoki TANIGUCHI^{*11}

^{*1} The First Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine,
 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466, Japan

^{*2} Department of Cardiovascular Medicine, Chubu National Hospital

^{*3} Department of Internal Medicine, Showa Hospital

^{*4} Department of Cardiovascular Medicine, Okazaki City Hospital

^{*5} Department of Cardiovascular Medicine, The Second Red Cross Hospital of Nagoya

^{*6} Department of Internal Medicine, Ekisaikai Hospital of Nagoya

^{*7} Department of Internal Medicine, Daido Hospital

^{*8} Department of Internal Medicine, Chunichi Hospital

^{*9} Department of Cardiovascular Medicine, Toyota Hospital

^{*10} Department of Internal Medicine, Saiseikai Hospital of Nagoya

^{*11} Department of Internal Medicine, Kasugai City Hospital

Cibenzoline is a newly developed antiarrhythmic drug which possesses a local anesthetic action. We studied the pharmacokinetics of cibenzoline and its effects on ventricular premature contractions (VPCs) in 27 patients by a single oral administration method. Blood samples were drawn before and at 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, and 48 hr after the drug administration (4 mg/kg) to measure the plasma drug concentration using high performance liquid chromatography (HPLC). A standard 12-lead ECG was recorded at the time of blood sampling to evaluate the effects of cibenzoline on electrocardiographic

^{*1} 名古屋大学医学部第一内科 〒466 名古屋市昭和区鶴舞町 65

^{*2} 国立療養所中部病院循環器科 ^{*3} 愛知県厚生連昭和病院内科 ^{*4} 市立岡崎病院循環器科

^{*5} 名古屋第二赤十字病院循環器科 ^{*6} 名古屋掖済会病院内科 ^{*7} 大同病院循環器科 ^{*8} 中日病院内科

^{*9} トヨタ病院循環器科 ^{*10} 愛知県済生会病院内科 ^{*11} 春日井市民病院内科

parameters and a 24-hr dynamic ECG was also obtained on the day before and after the drug administration to assess the suppressive effects on VPCs. T_{max} was 2.9 ± 1.5 hr in 23 patients with normal renal function (group A) and 3.1 ± 1.5 hr in 4 with renal dysfunction (group B). C_{max} was 596 ± 228 ng/ml for group A and 739 ± 134 ng/ml for group B. $T_{1/2\beta}$ was 10.1 ± 5.1 hr for group A and 13.5 ± 1.8 hr for group B, and AUC was $5,880 \pm 2,334$ ng/ml·hr for group A and $11,864 \pm 5,165$ ng/ml·hr for group B. Urinary excretion rate was $43 \pm 16\%$ for group A and $31 \pm 20\%$ for group B. Effective suppression of VPCs was found in 17 out of 20 patients who had VPCs of more than 1,000/24 hr. The average of the minimum effective plasma concentration that was defined as the one showing more than 75% reduction of the baseline frequency of VPCs (beats/hr) was 329 ± 147 ng/ml. RR, PQ and QTc intervals, and QRS duration were prolonged, and blood pressure was slightly elevated after the drug administration. However, there were no serious adverse effects in any patient. These data suggest that 1) pharmacokinetics of cibenzoline strongly depends on the renal function of individual patients, 2) cibenzoline was a safe and highly effective antiarrhythmic drug on VPCs, 3) the drug concentration should be monitored during the maintenance therapy in patients with renal dysfunction.

Key words: cibenzoline, pharmacokinetics, ventricular premature contraction, minimum effective concentration

緒 言

Cibenzoline succinate (以下 Cibenzoline と略す) はフランスの UPSA 社で開発された経口ならびに静脈内投与も可能な新しい抗不整脈薬である。本薬物は Vaughan Williams 分類の class I に属し¹⁾、臨床的には心室および上室不整脈に有効であることが報告されている^{2~9)}。

Cibenzoline は海外での臨床試験^{2~9)}および本邦での初期臨床試験¹⁰⁾より、その安全性と有効性はほぼ確認されているが、本邦での用法・用量を確立するためには、邦人における体内動態を掌握し、有効かつ安全な血漿中濃度を求めることが要求される。

本研究では、cibenzoline の邦人に対する投与計画を作成するために本薬物を経口投与し、薬物動態、心室期外収縮 (以下 VPC) に対する抑制効果および最低有効血漿中濃度を検討したので報告する。

対象および方法

1. 対 象

名古屋大学第一内科およびその関連施設に入院

し、VPC を 5 個/分以上 (3 分間 ECG による) 有する患者を対象とした。対象は、男 15 例、女 12 例の合計 27 例 (平均年齢 60 歳) であった。うち基礎心疾患は 12 例に認められ、その内訳は心不全 2 例、心不全と狭心症の合併例 1 例、心筋梗塞 2 例、心筋梗塞と肥大型心筋症の合併例 1 例、僧帽弁逸脱症 1 例、弁膜疾患 1 例、完全右脚ブロック 1 例、洞不全症候群 1 例、肥大型心筋症 1 例、発作性心房細動 1 例であった。発症後 1 カ月以内の心筋梗塞、重症心不全、刺激伝導障害、高度の肝または腎疾患、高カリウムならびに低カリウム血症、妊婦、授乳期の女性、または妊娠の疑われる女性、その他主治医が不適当と考えた症例は対象から除外した。本試験の実施に先立ち、試験の目的、試験の方法、期待できる効果と考えられる副作用ならびに試験を任意に中止できることを患者に十分説明し、試験参加への同意を得た。本試験は昭和 60 年 7 月～昭和 61 年 4 月に実施した。

2. 薬剤投与方法

抗不整脈作用を有すると考えられる薬剤を 4 日以上中止 (wash out) したのち、有効血漿中濃度を得る必要上、原則として 4 mg/kg を朝食 2～3 時間後に単回経口投与した。

3. 検査項目および方法

1) 血漿中濃度, 尿中排泄率測定および薬物動態指標値

Cibenzoline 投与後 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24, 30~36 時間に血液各 5 ml を採血し, 血漿中濃度測定を行った. 尿中排泄率は投与開始~24 時間尿を用いて算出した. 採血後速やかに血漿分離し, 尿とともに薬物濃度分析時まで凍結保存した. Cibenzoline の血漿中および尿中未変化体濃度は高速液体クロマトグラフィー法¹¹⁾ (検出限界 10 ng/ml) により藤沢薬品工業(株)にて測定した. なお, 薬物動態諸指標値の解析は血漿中濃度測定値を一次吸収過程の one-あるいは two-compartment model にあてはめ算出した¹²⁾.

2) VPC 抑制効果の判定, 効果持続時間および最低有効血漿中濃度

Cibenzoline 投与前日より投与時まで, さらに

投与時より翌日までそれぞれ 24 時間連続心電図 (DCG) を記録した. 投与前の同じ時間帯と比較し, cibenzoline 投与後 2 時間以上持続して VPC 数が 75% 以上減少した例を有効と判定し, 有効例について効果持続時間を求めた. 最低有効血漿中濃度は, 有効例における 75% 以上の VPC 抑制が消失した時点の血漿中濃度とし, simulation curve から求めた.

3) 心電図, 血圧および心拍数

Cibenzoline 投与直前および各採血時に 3 分間心電図を記録し, RR 間隔, PQ 時間, QRS 時間, QTc および心拍数を求めるとともに血圧を測定した.

4. 推計学的検討

成績は平均±標準偏差 (または標準誤差) で表し, paired t-test を行い $P < 0.05$ を有意と判定した.

Tab. 1 Cibenzoline 経口投与時の薬物動態諸値

Mean±S. D.

Pharmacokinetic Parameter	腎機能正常者				腎機能異常者		
	年齢 (歳)				年齢 (歳)		
	~59	60~69	70~	全年齢	60~69	70~	全年齢
例数 (名)	119	10	4	23	1	23	4
平均年齢 (歳)	43.0	64.5	74.2	57.7	60.0	75.3	71.5
体重 (kg)	61±8	57±13	48±12	57±12	60.0	53±17	55±15
投与量 (mg) <mg/kg>	228±36 <3.7±0.5>	230±54 <4.1±0.7>	200±41 <4.3±0.3>	224±45 <4.0±0.1>	250 <4.2>	200±50 <3.8±0.3>	213±48 <3.9±0.3>
C _{max} (ng/ml)	518±141	643±253	655±326	596±228	770	728±162	739±134
T _{max} (hr)	2.7±1.4	2.7±1.7	3.9±0.9	2.9±1.5	4.6	2.6±1.0	3.1±1.3
K _a (hr ⁻¹)	2.8±3.0	6.5±6.8	1.2±1.3	4.1±5.2	0.6	1.6±0.4	1.3±0.6
T _{1/2α} (hr)	1.4±0.3 (n=7)	1.9±1.3	1.7±1.2	1.7±1.0 (n=21)	1.8	1.3 (n=2)	1.5±0.3 (n=3)
T _{1/2β} (hr)	6.7±2.3	13.1±5.9	10.1±1.7	10.1±5.1	15.2	12.9±1.7	13.5±1.8
AUC _{0-∞} (ng·hr/ml)	4,519 ±2,223	6,733 ±2,092	6,815 ±2,121	5,881 ±2,334	14,690	10,921 ±5,889	11,864 ±5,165
総体クリアランス (l/hr)	40.3±15.3	27.1±14.8	21.5±7.4	31.6±15.9	11.7	14.9±7.9	14.1±6.6
尿中排泄量 (mg/24 hr)	70.2±15.4 (n=6)	72.6±31.3	36.1±8.4 (n=3)	66.1±27.2 (n=19)	40.0	42.6±29.9	41.9±24.5
尿中排泄率 (%)	47±8 (n=6)	47±18	25±7 (n=3)	43±16 (n=19)	23.2	33±23	31±20

two-compartment model により算出, ただし 1) 中 2 例, 2) 中 1 例は one-compartment model

結 果

1. 薬物動態

Cibenzoline 未変化体の血漿中濃度の経時的推移は 27 例中 24 例が two-compartment model に、他の 3 例は one-compartment model に適合した。これらの model をもとに各症例ごとに得られた薬物動態諸値を血清クレアチニン値が 1.5

mg/dl 未満の 23 例(腎機能正常者)と 1.5 mg/dl 以上の 4 例(腎機能障害者)とに分類、さらに年齢層別にも分類し解析した。腎機能正常者では、最高血漿中濃度 ($C_{\max}$) は 596 ± 228 ng/ml, 最高血漿中濃度到達時間 ($T_{\max}$) は 2.9 ± 1.5 時間, 生物学的半減期 ($T_{1/2\beta}$) は 10.1 ± 5.1 時間および血漿中濃度曲線下面積 (AUC) は $5,881 \pm 2,334$ ng·ml⁻¹·hr であったのに対し、腎機能障害者ではそれぞれ

Tab. 2 Cibenzoline 有効例の効果持続時間および最低有効血漿中濃度

症例 No.	投与量 mg (mg/kg)	VACs $\geq 1,000$ 個/日 (第 I 群)			VPCs $\geq 7,200$ 個/日 (第 II 群)			分布容量 (1)
		効果発現 時間 (hr)	効果持続 時間 (hr)	最低有効血 漿中濃度 ¹⁾ (ng/ml)	効果発現 時間 (hr)	効果持続 時間 (hr)	最低有効血 漿中濃度 ¹⁾ (ng/ml)	
2-2	250 (3.8)	4	5	457				324
2-3	200 (3.4)	7	2	439				259
4-1	250 (4.2)	4.5	3	632				373
5-3	300 (4.2)	2	2	461	2	2	451	524
6-1	200 (3.6)	1	6	228	1	6	228	297
6-2	200 (4.3)	2.75	12	253	2.75	12	253	319
6-3	200 (3.8)	2	14	143	2	14	143	532
6-4	200 (5.1)	3	5	404	3	5	404	387
7-1	150 (3.5)	1	2	461	1	2	461	1,004
7-2	250 (5.8)	1	4	389	1	4	389	779
7-4	250 (4.1)	2	4	280				594
10-1	200 (4.2)	0.5	6	238	0.5	6	238	710
10-2	250 (3.7)	3.5	7	254	3.5	7	254	512
10-3	200 (3.3)	0.5	14	59	0.5	14	59	637
10-5	150 (3.9)	1.5	11	241	1.5	11	241	390
10-6	250 (4.0)	3.5	3	466				488
10-7	250 (3.5)	1.5	10	202	1.5	10	202	575
mean ± S. D.	220.6 39.8 (4.0 ± 0.6)	2.4 1.7	6.5 4.2	329 147	1.7 1.0	7.8 4.3	277 124	512 196
Range	150~300	0.5~7	2~14	59~632	0.5~3.5	2~14	59~461	259~1,004

¹⁾ two-compartment model simulation curve より算出

739±134 ng/ml, 3.1±1.3 時間, 13.5±1.8 時間, 11,864±5,165 ng·ml⁻¹·hr であった. 総体クリアランスおよび尿中排泄率は腎機能正常者の 31.6±15.9 l/hr, 43±16% に対し, 腎機能障害者では 14.1±6.6 l/hr, 31±20% であった. また腎機能正常者においては, 加齢に伴い C_{max}, T_{max}, T_{1/2β} および AUC は増大し, 総体クリアランスおよび尿中排泄率は減少する傾向にあった (Tab. 1).

Cibenzoline 血漿濃度中の推移を各症例の実測血漿中濃度の平均値をもとに simulation し, 予測した. 腎機能正常者と障害者との比較では腎機能障害者の血漿中濃度は正常者に比し一貫して高かった (Fig. 1). 腎機能正常者では加齢に伴い血漿中濃度は上昇する傾向を示した (Fig. 2).

2. 最低有効血漿中濃度ならびに効果持続時間

試験対象例中, cibenzoline 投与前の VPC 数が 1,000 個/日以上で, かつ薬剤投与前後に解析可能な DCG を記録しえた症例は 20 例であり, そのうち 75% 以上の VPC 抑制率が 2 時間以上にわたり認められた有効例 17 例を最低有効血漿中濃度の解析対象とした.

VPC 数が 1,000 個/日以上 of 17 例での最低有効血漿中濃度は 329±147 ng/ml であり, 効果持続時間は 6.5±4.2 時間であった. 効果発現までに要した時間は 2.4±1.7 時間で, 17 例中 14 例で 3.5 時間以内に効果の発現が認められた. VPC 数が 7,200 個/日以上の 12 例での最低有効血漿中濃度は 277±124 ng/ml, 効果持続時間は 7.8±4.3 時間, 効果発現時間は 1.7±1.0 時間であった (Tab. 2).

Fig. 3 に最低有効血漿中濃度および効果持続時間算出の 1 例を示した. 上段に本症例での cibenzoline 投与前日ならびに投与当日の VPC 数の推移を, 下段にこれより算出した 1 時間ごとの VPC 抑制率と血漿中濃度の simulation curve を示した. 75% 以上の VPC 抑制率は cibenzoline 投与 1.5 時間後に発現し, 12.5 時間後まで持続した. すなわち効果持続時間は 11 時間であり, この有効時間帯の最終時点の血漿中濃度 241 ng/ml を最低有効血漿中濃度とした. また解析可能な DCG

を記録しえた 20 例について cibenzoline 投与前後の 1 時間ごとの VPC 数の経時的变化を Fig. 4 に示した. Cibenzoline 投与前に比し有意の VPC 抑制率は投与 2 時間後に発現し, 11 時間後まで持続した.

3. 心電図波形, 血圧および心拍数に及ぼす影響

心電図所見では, PQ 時間および QRS 時間は cibenzoline 投与 2 時間後からそれぞれ 24 時間および 8 時間後まで, 投与前に比し有意 (P<0.05, P<0.01) に延長した. RR 間隔および QTc については投与後一過性に有意 (P<0.05, P<0.01) な延長を認めた (Fig. 5).

収縮期血圧および拡張期血圧とも, cibenzoline 投与 3 時間後および 8 時間後に有意 (P<0.05, P<0.01) の上昇を示したが, 臨床的に問題となるものではなかった. 心拍数に有意の変化は認められなかった (Fig. 6).

4. 副作用

全 27 例中口渇 (投与 4 時間後) と四肢熱感 (投与 1 時間後) を 1 例ずつ認めたが, いずれも軽度で無処置にて回復した. 臨床検査において 8 例で正常範囲を逸脱する検査値異常が認められたが, 血清 Cl あるいは総コレステロールの低下を認め, 本薬物との因果関係不明とされた各 1 例を除きすべて本薬物との因果関係はなしと判定された.

考 察

Cibenzoline は Vaughan Williams 分類 class I に属し, 電気生理学的には心筋細胞膜の Na⁺ channel 抑制作用を有し, 動物実験では膜活動電位の最大脱分極速度 (V_{max}) を低下させ, 活動電位持続時間 (APD) を延長させることが報告されており^{1,13-15)}, 抗コリン作用が disopyramide の 1/5~1/13 と弱いことが特徴とされている¹⁶⁾. ヒトでの経口投与時の吸収は速やかで bioavailability も約 85%¹⁷⁾ と高くまた初回通過効果の影響も少なく投与量の 50% 以上が未変化体のまま尿中に排泄され¹⁸⁾, 代謝物には抗不整脈作用のないことが報告されている¹⁹⁾.

一般に抗不整脈薬は治療域の幅が狭く (中毒・

Fig. 1 Cibenzoline 単回経口投与後の血漿中濃度.

Fig. 2 Cibenzoline 単回経口投与後の血漿中濃度.
腎機能正常者での年齢別 simulation.

Fig. 3 Cibenzoline の最低有効血漿中濃度および持続時間の求め方.

治療比が小さい), 過量投与により重篤な副作用を生じ得る. そこで有効かつ安全な投与計画には血漿中濃度と不整脈抑制効果の関係および正常のみならず種々な病的状態での薬物動態を検討することが必要である.

今回, 著者らは cibenzoline 単回経口投与時の薬物動態と VPC 抑制効果より, VPC に対する最低有効血漿中濃度を検討し, 平均 329 ng/ml との結論を得た. 方法は異なるが, Brazzell らは,

本薬物の有効血漿中濃度を 300 ng/ml 以上と報告しており²⁰⁾, われわれの成績とほぼ一致するものであった. 効果持続時間は, VPC 数 1,000 個/日以上以上の症例では 6.5 時間, VPC 数 7,200 個/日以上以上の 12 例では 7.8 時間であり, 本剤の標準的投与方法として 1 日 3 回, 8 時間ごと投与が示唆された.

本研究では, 単回経口投与で有効血漿中濃度を得る必要から平均 220 mg と比較的高用量を投与

Fig. 4 Cibenzoline 単回経口投与前後の心室性期外収縮数の経時的変化。

Fig. 5 Cibenzoline 単回経口投与後の心電図計測値に対する影響。

Fig. 6 Cibenzoline 単回経口投与後の血圧・心拍数に対する影響。

したが、腎機能正常者では、投与8時間まで約300 ng/mlと有効血漿中濃度が維持された。しかし、本薬物の維持経口投与時（1日3回）には定常状態における trough 濃度は初回投与時のそれに比し約1.5倍となること²¹⁾、また投与量と血漿中濃度は直線関係にあること²²⁾が報告されており、維持投与時に定常状態で有効血漿中濃度を維持するには、1回150 mg（220 mgの約1/1.5）を8時間ごとに投与することで得られると推定された。さらに、本研究では、cibenzolineの体内動態に影響を及ぼす種々の要因について検討した。腎機能正常者においては、加齢に伴い C_{max} , T_{max} , $T_{1/2\beta}$ の増大と尿中排泄率の減少を認め、また腎機能障害者での C_{max} 増大はさらに顕著であった。一方、Brazzell らの報告²³⁾では加齢に伴い C_{max} の増大が認められたが、尿中排泄率はわれわれの得た値よりやや高く、また加齢により増大する傾向を示した。この相違は、われわれの検討では蓄尿時間が24時間であったのに対し、Brazzell らの研究では72時間であったことに起因していると思われる。若年者では、投与後48時間にはすでに血漿中濃度に cibenzoline は検出されないのに対し、老年者では48時間以降も検出され、 $T_{1/2\beta}$ は若年者のそれより長く、総体クリアランスの低下に基づくものと報告されている²³⁾。今回の60歳未満の腎機能正常者における諸値はそれぞれ C_{max} 518 ng, T_{max} 2.7 hr, $T_{1/2\beta}$ 6.7 hr, AUC 4519 ng·ml⁻¹·hr であったのに対し、直接比較はできないが、Massarella らは cibenzoline 188.5 (base として 130) mg を健常人（平均年齢53歳）に1回経口投与したときの体内動態諸指標値を C_{max} 582 ng, T_{max} 1.3 hr, $T_{1/2\beta}$ 8.1 hr, AUC 3644 ng·mg⁻¹·hr と報告している²⁴⁾。また本薬物の尿中排泄は血中濃度減少速度と相関性があると報告¹¹⁾されており、老年者では投与24時間以降、特に48時間以降の尿中排泄量が若年者より多いことが予想される。本研究では腎機能正常者23例中14例は60歳以上の老年者であり24hr尿での尿中排泄が Brazzell らの72時間での成績より低値となったと思われる。本研究の成績より、腎機能正常者での経口投与計画は標準的

には1回150 mg、8時間ごとと推定された。しかし、高齢者あるいは腎機能障害者では個々の患者ごとに至適投与計画を設定する必要があることが示唆された。

結 語

Cibenzoline succinate 約4 mg/kg を VPC を有する入院患者27例に単回経口投与し、薬物動態、VPC 抑制効果および最低有効血漿中濃度を検討した。

1) Cibenzoline は有効率約85%の良好なVPC抑制効果を示し、最低有効血漿中濃度はVPC数が1,000個/日以上上の症例 (n=17) では平均329 ng/ml, 7,200個/日以上上の症例 (n=12) では277 ng/ml と海外での報告値とほぼ一致した。

2) 腎機能正常者 (n=23) において C_{max} は平均596 ng/ml, T_{max} は平均2.9時間, $T_{1/2\beta}$ は平均10.1時間, 尿中排泄率は平均43%であった。腎機能障害者 (n=4) では、 C_{max} は平均739 ng/ml, T_{max} は平均3.1時間, $T_{1/2\beta}$ は13.5時間, 尿中排泄率は平均31%であった。

3) Cibenzoline は、房室伝導および心室内伝導を有意に延長したが、その程度は臨床的に問題となる値ではなかった。

4) 副作用として一過性の口渇と四肢熱感を1例ずつ認めたがいずれも軽度であり、無処置にて回復した。

文 献

- 1) Millar, J. S. and Vaughan Willams, E. M.: Effects on rabbit nodal, atrial, ventricular and Purkinje cell potentials of a new antiarrhythmic drug, cibenzoline, which protects against action potential shortening in hypoxia. *Br. J. Pharmacol.*, 75: 469-478 (1982).
- 2) Herpin, D., Gaudeau, B. et al.: Clinical trial of a new anti-arrythmic drug: cibenzoline (Cipralan). *Curr. Ther. Res.*, 30: 742-752 (1981).
- 3) Heger, J. J. and Prystowsky, E. N.: Cibenzoline treatment of patients with chronic ventricular arrhythmias. *Clin. Res.*, 30: 709 A (1982).
- 4) Kostis, J. B. and Krieger, F. S.: Cibenzoline for treatment of ventricular arrhythmias: a double-blind placebo-controlled study. *JACC.*, 4: 372-377 (1984).

- 5) James, J.O. and Gary, E.S.: Suppression of complex ventricular ectopy by oral cibenzoline: a 12 month study. *Clin. Res.*, **32**: 831 A (1984).
- 6) Mohiuddin, S.M. and Esterbrooks, D.: Efficacy, side effects, and plasma concentrations of cibenzoline in patients with ventricular arrhythmias. *Clin. Res.*, **32**: 190 A (1984).
- 7) Bommer, W.J. and Seher, R.: Safety and efficacy of cibenzoline versus quinidine for ventricular arrhythmias. *Clin. Res.*, **33**: 4 A (1985).
- 8) Bommer, W.J. and Rebeck, K.F.: Safety and efficacy of cibenzoline versus norpace for ventricular arrhythmias. *Clin. Res.*, **34**: 4 A (1986).
- 9) Klein, R.C. and Horwitz, L.D.: Efficacy and safety of oral cibenzoline for ventricular arrhythmias. *Am. J. Cardiol.*, **57**: 592-597 (1986).
- 10) 加藤和三: 心室性および上室性期外収縮に対する cibenzoline 錠の有効性と安全性の検討. *臨床医薬*, **4**: 971-990 (1988).
- 11) 中島光好: Cibenzoline succinate の第 I 相試験 (1) —単回投与試験—. *薬理と治療*, **16**: 3259-3277 (1988).
- 12) Metzler, C.M., Elfring, G.L. and McEwen, A.J.: A package of computer programs for pharmacokinetic modeling. *Biometrics*, **30**: 562-563 (1974).
- 13) Millar, J.S. and Vaughan Williams, E.M.: Pharmacological mapping of regional effects in the rabbit heart of some new antiarrhythmic drugs. *Eur. J. Pharmacol.*, **79**: 701-709 (1983).
- 14) Rigaud, M. et al.: Hemodynamic effects of a new antiarrhythmic agent, cibenzoline. *J. Pharmacol. (Paris)*, **16**: 247-257 (1985).
- 15) Cocco, G. et al.: Antiarrhythmic use of cibenzoline, a new class I antiarrhythmic agent with class 3 and 4 properties, in patients with recurrent ventricular tachycardia. *Eur. Heart J.*, **5**, 108-114 (1984).
- 16) Hertz, F. et al.: Comparative anticholinergic activity (PE⁻) of cipralan, quinidine, and disopyramide in relation to the antiarrhythmic activity of these products. UPISA 社社内資料.
- 17) Massarella, J., Silvestri, T. et al.: Relative and absolute bioavailability of cibenzoline capsules and tablets in healthy subjects. *J. Pharm. Sci.*, **75**: 894-896 (1986).
- 18) Canal, M. et al.: Pharmacokinetics in man of new antiarrhythmic drug, cibenzoline. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **24**: 509-515 (1983).
- 19) Massarella, J. W. et al.: The disposition and metabolic fate of ¹⁴C-cibenzoline in man. *Drug Metabolism and Disposition*, **14**: 59-64 (1986).
- 20) Brazzell, R.K. et al.: Cibenzoline plasma concentration and antiarrhythmic effect. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **35**: 307-316 (1984).
- 21) Deghenghi, R.: Cipralan oral administration—pharmacokinetics of repeated dose—Hoffman La Roche-Statistical and pharmacokinetic analysis of plasma data, No. 4/356/04.82, UPISA 社社内資料.
- 22) Khoo, K.C. et al.: Single-dose pharmacokinetics and dose proportionality of oral cibenzoline. *J. Clin. Pharmacol.*, **24**: 283-288 (1984).
- 23) Brazzell, R.K. et al.: Age and cibenzoline disposition. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **36**: 613-619 (1984).
- 24) Massarella, J. et al.: Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of cibenzoline. *Clin. Pharm. Ther.*, **43**: 317-323 (1988).