心室性期外収縮患者における flecainide acetate の薬物体内動態

鈴木 和 寿^{*1} 村 岡 勲^{*2} 上 能 伊公雄^{*3}
北 澤 式 文^{*1} 加 藤 林 也^{*4} 外 畑 巖^{*5}

(受付: 1991年6月27日)

The Pharmacokinetics of Flecainide Acetate in Patients with Ventricular Premature Contractions

Kazutoshi SUZUKI^{*1} Isao MURAOKA^{*2} Ikuo JOHNO^{*3}
Shikifumi KITAZAWA^{*1} Rinya KATO^{*4} and Iwao SOTOHATA^{*5}

^{*1} Department of Hospital Pharmacy, School of Medicine, Keio University, 35
Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

^{*2} Department of Hospital Pharmacy, School of Medicine, Nagoya University

^{*3} Pharmacy Services, Kishiwada City Hospital

^{*4} The First Department of Medicine, School of Medicine, Nagoya University

^{*5} Dai-4 Hospital for Medical Education, Fujita-Gakuen Health University School of
Medicine

In this study, flecainide acetate (FLC) was orally administered by single dosage to twenty-five patients ventricular premature contractions and the FLC doses were 100 (n=5), 200 (n=13) and 300 mg (n=7), respectively. The pharmacokinetics of FLC was analyzed by one compartment open model with lag time. The area under the plasma concentration-time curve (AUC) and the systemic clearance (Cl_{sys}) were calculated by means of the trapezoidal method. Good linear relationships between the maximum plasma concentration (C_{max}; mg/l) and dose (mg/kg), and between the AUC (mg·hr/l) and dose (mg) were seen (P<0.01). Moreover, the change in dose had no influence on the elimination half-life (t_{1/2}), the apparent volume of distribution, the Cl_{sys}, the lag time and the time of the C_{max} (12.8 hr, 382 l, 21.5 l/hr, 0.69 hr and 3.29 hr, respectively). However, the t_{1/2} values of three patients were longer than 25 hr and the serum creatinine values in the patients were higher than 1.4 mg/dl (normal range 0.7-1.4 mg/dl). The kinetics of renal excretion of FLC was studied in the patients whose urine is able to be collected (n=8). The percentage of FLC excreted during 0-24 hr or 0-48 hr showed no significant difference between 200 and 300 mg doses and the mean values were 19.8% for

^{*1} 慶應義塾大学病院薬剤部 〒160 東京都新宿区信濃町 35 ^{*2} 名古屋大学医学部附属病院薬剤部

^{*3} 岸和田市民病院薬局 ^{*4} 名古屋大学医学部附属病院第一内科

^{*5} 藤田学園保健衛生大学七栗サナトリウム内科

0-24 hr and 28.4% for 0-48 hr. The renal and non-renal clearances were 6.28 and 13.93 l/hr, respectively. However, the biggest renal clearance value was approximately 5.5 times bigger than the smallest ones. The FLC plasma concentrations at steady state after multiple dosing (200 mg/12 hr) were simulated using pharmacokinetic parameters obtained from the patients with the biggest, the mean and the smallest $t_{1/2}$ (1.729, 0.649 and 0.406 mg/l, respectively). These results suggest that therapeutic drug monitoring of FLC is necessary since the average plasma concentration at steady state may be exceed toxic level in patients with hepatic or renal dysfunction.

Key words: flecainide acetate, pharmacokinetics, ventricular premature contractions, renal excretion, interindividual variation

緒 言

現在、不整脈に用いられる薬物（ジソピラミド、リドカインなど）の薬物治療モニタリング（TDM）が行われ、患者個々の投与設計に大きく貢献している¹⁾。近年、わが国に導入された新規抗不整脈薬 flecainide acetate [N-(2-piperidinylmethyl)-2, 5-bis (2, 2, 2-trifluoroethoxy) benzamide monoacetate] (FLC) は fluoroethoxy 基を有する薬物で、心室性期外収縮（VPC）に効果があり²⁻⁵⁾、Vaughan Williams らの分類では新しい class Ic に属する^{6,7)}。現在、健常人による FLC の体内動態は詳細に報告されている⁸⁾。しかし、VPC を有する患者は、しばしば他の機能障害を有することが予想される。われわれは、前報において VPC 患者に FLC を単回経口投与した後、FLC 体内動態と VPC 抑制効果の関係について報告した⁹⁾。

そこで今回われわれは、VPC 患者の FLC 体内動態および腎排泄を検討し、本薬物の臨床における安全性および有用性についても考察を加えた。

対象と方法

1. 対 象

名古屋大学医学部附属病院第一内科およびその関連病院に入院中の VPC 患者 25 名を対象とした。なお、VPC 患者は観察期における VPC 数が原則として 5,000 個以上/日、もしくは 3 個以上/分有するものとした。基礎心疾患は、7 例に認められ、その内訳は陳旧心筋梗塞 4 例、弁膜症 2 例、拡張型心筋症 1 例であった。ただし、発症

後 2 か月以内の心筋梗塞症、高度の刺激伝導系障害、洞不全症候群および洞徐脈、重症心不全、高度の肝または腎機能障害、妊婦または妊娠の疑いのある女性、ならびに主治医が不適当と判断した症例は対象から除外した。また患者には、事前に本試験の目的、試験薬の性質、薬理作用、副作用ならびに試験方法などについて説明し参加の同意を得た。

2. 試験薬物

FLC 錠（1 錠中 FLC 100 mg 含有錠）および FLC の体液中濃度測定に用いた内部標準物質（I.S.）[N-(2-piperidinylmethyl)-2, 3-bis (2, 2, 2-trifluoroethoxy) benzamide hydrochloride] はエーザイ株式会社より供与を受けた。その他の実験に用いた試薬・試液は、特級品を使用した。

3. 投与方法および採血・採尿法

抗不整脈作用を有すると考えられる薬物については、少なくともその薬物の血漿中消失半減期の 7 倍以上休薬（wash out）した後、試験を開始した。25 名の患者は 100 mg, 200 mg および 300 mg 投与群の 3 群に分け、それぞれ FLC を単回経口投与した。採血は、投与直前および投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48 時間に行った。また、採尿可能であった患者に対しては投与後 0~24, 24~48 時間の 24 時間の尿を採取した。

なお、採血および採尿した個々のサンプルは測定まで -35°C で保存した。

4. 血漿中および尿中薬物濃度測定

血漿中および尿中の未変化体 FLC は、Chang らの方法¹⁰⁾を用い蛍光分光光度計（Ex=300 nm,

Em=370 nm) を検出器として HPLC (LC-6A system; 島津製作所, 京都) により以下の手順で測定した。

得られた患者血漿 1 ml は, 等量の精製水, I. S. (15 $\mu\text{g/ml}$ のメタノール溶液) 0.2 ml と 0.2 M 炭酸ナトリウム水溶液 0.2 ml を加えて試料とした。次に, メタノール 3 ml で 2 回, 精製水 3 ml, 1% 炭酸ナトリウム水溶液 3 ml で前処理した BOND ELUT C₈ (Analytichem International, Inc. CA, U. S. A.) に試料を通し, 続いて精製水 3 ml で 2 回, アセトニトリル 1 ml で 2 回洗浄した。その後, 直ちにメタノール 0.5 ml で FLC を溶出し, 得られた溶出液を 60°C において窒素気流下で蒸発乾固した。この残渣にメタノール 0.2 ml を加えて, 十分に振盪再溶解後, この 50 μl を HPLC に注入して FLC 濃度を測定した。また, 尿中 FLC 濃度を採取した患者尿 0.2 ml に I. S. (60 $\mu\text{g/ml}$ のメタノール溶液) 1 ml を加え, この 50 μl を直接 HPLC に注入し測定した。

HPLC の条件は, 移動相がアセトニトリル: 0.06% リン酸水溶液=2:3 (vol/vol), 流速は 2.0 ml/min であった。カラムは μ -bondapak phenyl (4.6 mm I. D. $\times$ 250 mm; Waters Association, U. S. A.) を用い, カラム温度は 40°C とした。

5. 薬物速度論定数の算出および統計処理

FLC 錠の bioavailability は 90% 以上で, ほば完全に吸収される^{11,12)}ことより, 今回の解析では吸収率を 1 として計算した。各患者の薬物速度論定数は lag time を組み込んだ one compartment open model に従って, 山岡らの非線形最小二乗法

プログラム MULTI¹³⁾ により, マイクロコンピュータ (FM-16 β , 富士通) を用いて解析した。また, 血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC) は台形法により求め, この AUC から全身クリアランス (CL_{sys}) を計算した。また, 腎排泄量は 0~24 および 0~48 時間の総量として示し, 腎クリアランス (CL_r) は 0~48 時間の腎排泄量と AUC, および腎以外のクリアランス (CL_{nr}) は CL_{sys} と CL_r の差から算出した。各値は平均値 $\pm$ 標準誤差で表し, 統計処理は分散分析, unpaired Student's *t*-test により行い, 有意水準は $P<0.05$ とした。

結 果

1. 薬物体内動態

各投与量における患者の背景因子 (年齢, 身長, 体重) は, 各群間において有意な差は認められなかった (Tab. 1)。各投与量における血漿中濃度と時間の関係および体内動態パラメータを Fig. 1 と Tab. 2 に示した。FLC は経口投与後その吸収に lag time が認められたが, lag time, 最高血漿中濃度到達時間 ($T_{\max}$) とも投与量に依存せずそれぞれ 0.69 ± 0.12 および 3.29 ± 0.29 hr であった。最高血漿中濃度 ($C_{\max}$) は, 投与量に比例して増加した (Fig. 2)。また, AUC も投与量にほぼ比例して増加した (Tab. 2)。消失半減期 ($t_{1/2}$), CL_{sys}, 見掛けの分布容積 (V_d) は, 投与量による影響は認められず, 全体の平均値はそれぞれ 12.8 hr, 21.5 l/hr, および 382 l であった。しかし, V_d 以外の各速度論定数には大きな個体差が認められた (Tab. 2)。特に, $t_{1/2}$ は 25 hr 以

Tab. 1 Age, Height, Body Weight of Patients with Ventricular Premature Contractions for Flecainide Pharmacokinetic Study

Dose		n ^a (female)	Age year	Height cm	Body weight kg
mg	mg/kg				
100	2.08 $\pm$ 0.22 (24.0)	5 (1)	58.4 $\pm$ 6.6 (25.3)	154.6 $\pm$ 3.0 (4.4)	50.6 $\pm$ 5.8 (25.6)
200	3.57 $\pm$ 0.17 (17.1)	13 (9)	54.2 $\pm$ 4.4 (29.4)	154.3 $\pm$ 1.9 (4.5)	57.7 $\pm$ 2.9 (18.1)
300	5.40 $\pm$ 0.50 (24.5)	7 (3)	57.9 $\pm$ 4.4 (20.3)	158.3 $\pm$ 3.6 (6.1)	58.4 $\pm$ 5.3 (24.1)

Values were mean $\pm$ S. E. M. (coefficient of variation, %).

^a Number of subjects.

Fig. 1 Effect of dose on plasma concentration after oral administration of flecainide.
— 100 mg, ---- 200 mg, 300 mg.
Φ: Mean $\pm$ S. E. M.

Fig. 2 Correlation between dose and maximum concentration of flecainide.
 $Y = 124.3X + 19.44$, $n = 25$, $r = 0.793$.
Dotted lines represent the 95% confidence limits for the regression line.

Tab. 2 Effect of Dose on Pharmacokinetic Parameters of Flecainide

Dose mg	n ^a (female)	Lag time hr	T _{max} hr	C _{max} mg/l	t _{1/2} hr	V _d l	Cl _{sys} l/hr	AUC ^b mg·hr/l
100	5 (1)	0.97 $\pm$ 0.74 (0.25-2.80)	3.95 $\pm$ 0.78 (1.94-6.60)	0.222 $\pm$ 0.023 (0.169-0.310)	14.8 $\pm$ 5.7 (5.0-36.7)	376 $\pm$ 32 (299-463)	23.9 $\pm$ 5.3 (8.2-35.6)	5.7 $\pm$ 1.8 (2.8-12.2)
200	13 (9)	0.64 $\pm$ 0.13 (0.01-1.46)	3.05 $\pm$ 0.35 (0.32-4.74)	0.450 $\pm$ 0.028 (0.293-0.596)	11.9 $\pm$ 1.4 (6.9-26.7)	396 $\pm$ 26 (258-589)	22.7 $\pm$ 1.9 (8.1-30.5)	10.0 $\pm$ 1.4 (6.6-24.8)
300	7 (3)	0.53 $\pm$ 0.09 (0.32-0.94)	3.25 $\pm$ 0.61 (0.85-4.86)	0.756 $\pm$ 0.071 (0.566-1.140)	13.1 $\pm$ 2.2 (8.2-24.7)	361 $\pm$ 29 (254-467)	17.5 $\pm$ 1.6 (12.6-25.5)	18.0 $\pm$ 1.5 (11.8-26.9)
Mean		0.69 $\pm$ 0.12	3.29 $\pm$ 0.29		12.8 $\pm$ 1.4	382 $\pm$ 17	21.5 $\pm$ 1.5	

Values were mean $\pm$ S. E. M. (range).

^a Number of subjects.

^b P value was less than 0.05 by one-way layout analysis of variance.

上の患者が3名存在し、その他の患者は15 hr以下であった。

2. 尿中排泄

FLCの尿中排泄率は、投与量による影響は認められず、0~24, 0~48 hrにおいてそれぞれ19.8および28.4%であった (Tab. 3)。0~48 hr

のCL_rおよびCL_{nr}は、6.28, 13.9 l/hrで、CL_rとCL_{nr}の割合はほぼ3:7の値を示したが、両値とも個体差の大きいことが認められた。

3. 連続投与時の予測

FLC 200 mg投与群でt_{1/2}の最大値 (t_{1/2max}; t_{1/2} = 26.7 hr)、最小値 (t_{1/2min}; t_{1/2} = 6.9 hr) およ

Tab. 3 Urinary Excretion Data for Flecainide in Patients with Ventricular Premature Contractions

Dose mg	n ^a (female)	Percent of dose excreted as unchanged flecainide		Renal clearance	Non-renal clearance
		0 to 24 hours	0 to 48 hours	l/hr	l/hr
200	5 (2)	22.9 $\pm$ 5.1 (8.4-34.5)	29.7 $\pm$ 6.3 (12.9-46.6)	7.24 $\pm$ 1.76 (2.4-13.1)	13.2 $\pm$ 0.2 (9.1-23.9)
300	3 (0)	14.7 $\pm$ 1.8 (11.0-17.0)	26.4 $\pm$ 4.7 (17.6-33.6)	4.70 $\pm$ 0.69 (3.5-5.9)	12.5 $\pm$ 0.3 (6.6-14.4)
Mean		19.8 $\pm$ 3.4	28.4 $\pm$ 4.1	6.28 $\pm$ 1.17	13.9 $\pm$ 1.6

Values were mean $\pm$ S. E. M. (range).

^a Number of subjects.

Fig. 3 Simulation of plasma concentration during multiple dosing of flecainide (200 mg/12 hr).
 $t_{1/2\max}$, — $t_{1/2\text{mean}}$, ---- $t_{1/2\min}$.

び平均値 ($t_{1/2\text{mean}}$; $t_{1/2}=11.9$ hr) の各速度論定数を用いて、連続投与 (200 mg/12 hr) の定常状態における予測平均血漿中濃度 (C_{ss}) を算出した。この時のシミュレーションを Fig. 3 に示した。 C_{ss} は、 $t_{1/2\max}$, $t_{1/2\min}$, $t_{1/2\text{mean}}$ の患者でそれぞれ 1.729, 0.406, 0.649 mg/l となり、 $t_{1/2\max}$ および $t_{1/2\min}$ の C_{ss} は $t_{1/2\text{mean}}$ に対してそれぞれ約 2.67, 0.62 倍であった。

考 察

FLC は、ヒトでは主に meta-O-dealkylated 体と meta-O-dealkylated lactam 体に代謝され尿中に排泄される。しかし、両者とも未変化体に比べほとんど薬理活性をもたず、抗不整脈作用はほぼ未変化体のみによると報告されている^{14,15)}。そこでわれわれは、未変化体のみでの体内動態について検討した。

各速度論定数は投与量との間に有意な差は認められず、AUC および $C_{\max}$ は投与量に比例して増加し、本薬物は有効治療域 (0.2~1.0 mg/l)^{5,11)} の範囲内においては linear-pharmacokinetics を示すことが明らかとなった。25 例中ほとんどの患者は $t_{1/2}$ が 15 hr 以下であったが、25 hr 以上のものが 3 例存在した。Conard ら¹¹⁾ は、腎機能低下の患者において FLC 消失の遅延が、また MaQuinn ら¹⁶⁾ は肝硬変を有する患者で、肝の機能異常が顕著な FLC の消失遅延を起こすことを明らかにした。しかし、今回対象とした患者の中で消失が遅

延した 3 例中 2 例は生化学的検査の結果、血清クレアチニン値が正常域 (0.7~1.4 mg/dl) より若干高値 (1.6~1.9 mg/dl) を示したものの、高度な腎機能障害患者ではなかった。さらに、 $t_{1/2}$ と血清クレアチニン値との相関性は認められなかった。また 25 例での平均 $t_{1/2}$ (12.8 hr) およびその範囲 (5.0~36.7 hr) は報告⁸⁾されている健康人 (10.6 hr, 5.7~14.6 hr) との比較において有意な差は認められなかったが、患者のほうが遅延する傾向と大きな個体差が認められた。

本薬物の体内からの消失は、肝代謝が 70%、腎排泄が 30% とされており、今回得られた CL_{nr} と CL_r の割合はほぼ 7 : 3 でよく一致した。しかし、その比率の範囲は 1.0~6.8 で $t_{1/2}$ と同様に著しい個体差を認めた。

FLC は弱塩基性薬物 ($pK_a=9.3$) で FLC の尿細管分泌は pH に依存し、尿の pH が 4.4~5.4 で 45%、7.4~8.3 で 10% 以下が腎から排泄される¹⁷⁾。さらに、薬物の消失に個体差を生じる要因の一つに蛋白結合率がある。サルファ剤、ワルファリン、フェニトインなどの薬物は、蛋白結合率が增大すると薬物の消失が遅れ、一方プロプラノロールのような薬物は半減期が短縮する¹⁸⁾が FLC についての報告はない。また、患者個々の代謝能の違いもその一つで、FLC の代謝が P-450 デブリスキン/スバルディン型で行われ、日本人の場合極少数に poor metabolizer が存在することが報告されている¹⁹⁾。したがって、患者の生理状態、疾患および FLC の蛋白結合や代謝能についての詳細な検討が必要と思われる。

本研究において、 $t_{1/2}$ が著しく遅延した患者が存在したことより、連続投与 (200 mg/12 hr) を行った場合の予測 C_{ss} について検討した。 $t_{1/2}$ が最大値を示した患者では予測 C_{ss} が 1.729 mg/l となり、有効治療濃度域を大幅に上回り、副作用発現が示唆された。金澤ら²⁰⁾は FLC の連続投与後の薬物体内動態を検討した結果、1 日 2 回 150 mg 投与された患者の内 $t_{1/2}$ が 20 hr 以上であった患者において、 $C_{\max}$ が 1,800 ng/ml 以上を示しており、単回投与時のデータからの予測とはほぼ一致するものである。

以上のことより、本薬物を臨床の場で患者に用いる場合、大部分の患者においては1日2回100~150 mgの投与量で十分な効果が期待できるが、ごく少数の患者で消失が著しく遅延したことから、FLCを長期に使用した場合予想以上の血漿中濃度となる可能性のあることが示唆された。したがって、FLCを投与する際には各患者の体内動態を正確に把握し、より安全な投与計画を行う必要があるものと思われた。

文 献

- Garfein, O. B.: Pharmacology of commonly used antiarrhythmic drugs and comments on the use of therapeutic drug monitoring. *Ther. Drug Monit.*, **4**: 1-14 (1982).
- Salerno, D. M., Granrud, G., Sharkey, P. et al.: Pharmacodynamics and side effects of flecainide acetate. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **40**: 101-107 (1986).
- Duff, H. J., Roden, D. M., Maffucci, R. J. et al.: Suppression of resistant ventricular arrhythmias by twice daily dosing with flecainide. *Am. J. Cardiol.*, **48**: 1133-1140 (1981).
- Hodges, M., Haugland, J. M., Granrud, G. et al.: Suppression of ventricular ectopic depolarizations by flecainide acetate, a new antiarrhythmic agent. *Circulation*, **65**: 879-885 (1982).
- Anderson, J. L., Stewart, J. R., Perry, B. A. et al.: Oral flecainide acetate for the treatment of ventricular arrhythmias. *N. Engl. J. Med.*, **305**: 473-477 (1981).
- Vaughan, Williams, E. M.: A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J. Clin. Pharmacol.*, **24**: 129-147 (1984).
- Vaughan, Williams E. M.: Subgroups of class I antiarrhythmic drugs. *Eur. Heart J.*, **5**: 96-98 (1984).
- 新 博次, 斉藤寛和, 小野寺威夫ほか: Flecainide (E-0735) 臨床第 I 相試験. *臨床薬理*, **19**: 563-572 (1988).
- 加藤林也, 外畑 巖, 横田充弘ほか: 抗不整脈薬 flecainide acetate の生体内薬物動態と心室期外収縮抑制効果. *臨床薬理*, **20**: 505-513 (1989).
- Chang, S. F., Miller, A. M., Fox, J. M. et al.: Application of a bonded-phase extraction column for rapid sample preparation of flecainide from human plasma for high-performance liquid chromatographic analysis-fluorescence or ultraviolet detection. *Ther. Drug Monit.*, **6**: 105-111 (1984).
- Conard, G. J. and Ober, R. E.: Metabolism of flecainide. *Am. J. Cardiol.*, **53**: 41 B-51 B (1984).
- Jeffrey, L. A., James, R. S. and Barry, J. C.: A proposal for the clinical use of flecainide. *Am. J. Cardiol.*, **53**: 112 B-119 B (1984).
- Yamaoka, K., Tanigawara, Y., Nakagawa, T. et al.: A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. *J. Pharm. Dyn.*, **4**: 879-885 (1981).
- Guehler, J., Gornick, C. C., Tobler, H. G. et al.: Electrophysiologic effects of flecainide acetate and its major metabolites in the canine heart. *Am. J. Cardiol.*, **55**: 807-812 (1985).
- McQuinn, R. L., Quarfoth, G. J., Johnson, J. D. et al.: Biotransformation and elimination of ¹⁴C-flecainide acetate in humans. *Drug Metab. Dispos.*, **12**: 414-420 (1984).
- McQuinn, R. L., Pentikainen, P. J., Chang, S. F. et al.: Pharmacokinetics of flecainide in patients with cirrhosis of the liver. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **44**: 566-572 (1988).
- Beckmann, J. H. R., Gundert-Remy, U., Mikus, G. et al.: Is there a genetic factor in flecainide toxicity? *Br. Med. J.*, **297**: 1316 (1988).
- 関口慶二, 瀬崎 仁, 中川富士雄, 鈴木悦子監訳: 生物薬剤学と臨床薬物速度論, 医歯薬出版, 東京, pp. 142-143 (1981).
- 千葉 寛: 薬物反応の人種差 (Ethnopharmacology), フェルマシア, **26**: 919-923 (1990).
- 金澤知博, 三浦 傳, 佐々木弥ほか: 心室性期外収縮に対するフレカイニドの抑制効果と薬物動態. *臨床薬理*, **21**: 713-723 (1990).