第8回 臨床薬理学研究会総会 1977年11月28日 京都

Pharmacokinetics of Disopyramide

首 藤 勇^{*1}John L. Cunningham^{*2}Danny D. Shen^{*2}Daniel L. Azarnoff^{*2}

Disopyramide phosphate は quinidine と似た電気生理学的作用を持つ新しい抗不整脈薬で、心室性及び心房性不整脈に対し動物実験及びヒトにおいても臨床上有効であることが確かめられている^{1)~3)}。静注及び経口投与が可能で主たる副作用は口渇、排尿障害、dizziness, blurred vision, tiredness などが知られているが、その主因は disopyramide のもつ anticholinergic action によるものと考えられる。静注直後に軽い一過性の negative inotropic action を示すが、quinidine, procainamide に比べると比較的心血管系への作用は弱いと考えられる。頻発する PVC をもつ患者における研究では、PVC の発生頻度抑制の度合と disopyramide の血中濃度は良く相関しており、至適有効血漿濃度は 2~4 $\mu\text{g/ml}$ と推察されている³⁾⁴⁾。したがって disopyramide の pharmacokinetics についての情報は、至適投与量を決める上で重要である。Isotope-labelled disopyramide を用いたヒトにおける実験では、40~60%が原型のまま尿中に排泄され、15~25%が mono-N-dealkylated metabolite (NMD) として排泄される⁵⁾。Disopyramide は弱塩基性 ($\text{PKa} = 8.36$) 薬物でその尿中排泄は尿 pH により影響されることが推測される。今回われわれは disopyramide の commercial capsule からの bioavail-

ability, 尿中排泄に対する尿 pH の影響、血漿蛋白結合率、disopyramide の血漿濃度とその腎クリアランスの関係などについて研究を行った。われわれの結果では disopyramide の腎クリアランスは血漿濃度に依在しており、その理由として disopyramide の血漿蛋白結合率がその濃度に依存していることが一部関与しているものと推測される。また尿 pH の変化は disopyramide の腎クリアランスに影響を及ぼさなかった。

【方 法】 20~35 歳の健康男子がこの研究に参加した。尿 pH を変えるためには、塩化アンモニウム 2 g あるいは重曹 2 g を 4 hr おきに 12 hr 前より投与し、実験中もこの方法にて酸性尿及びアルカリ尿を維持した。アルコール及びその他の薬物は少なくとも実験の 72 hr 前より禁止され、食事は disopyramide 投与前 8 hr、投与後 2 hr までは摂取されなかった。ただし水は任意にとられた。Disopyramide の投与量は i. v. の場合 2 mg/kg、経口の場合 5 mg/kg とした。Disopyramide 及びその主代謝産物 NMD は gaschromatography により測定した⁶⁾。Plasma protein binding は C^{14} -disopyramide を用いて ultrafiltration 法により行った。半減期は elimination phase の血漿濃度に基づき最小二乗法により求めた。血漿濃度の AUC (Area Under the Curve) は trapezoidal rule により求めた。Renal clearance は

$$\frac{\text{尿中に排泄された量}_{t_1 \rightarrow t_2}}{\text{AUC}_{t_1 \rightarrow t_2}}$$

で求めた。Bioavailability は経口投与後 72 hr 尿中に排泄された量を投与量に対する割合として求

^{*1} 北海道大学医学部第一薬理学教室

^{*2} Clinical Pharmacology and Toxicology Center, Department of Medicine and Pharmacology, Kansas University Medical Center

め, i. v. の場合に比較して求めた. もう 1 つの方法は投与後 24 hr にわたる血漿濃度の AUC を p. o. と i. v. で比較して求めた. 血中の disopyramide の free concentration (Cf) は Coffey ら⁷⁾によって求められた計算式

$$C_f = 1/2 - (P + K_d - C_t) + \sqrt{(P + K_d - C_t)^2 + 4K_d C_t}$$

より求め, みかけ上の解離恒数 (K_d) と binding capacity (P) を求めるには plasma protein binding のデータをもとに Scatchard の方法⁸⁾によった. 本実験では $K_d = 0.518$, $P = 1.26$ g/ml と計算された.

〔成績〕 血中濃度の推移: Disopyramide 2 mg/kg i. v. 後の血漿濃度曲線は biexponential pattern を示し, distribution phase の半減期 ($T_{1/2\beta}$) は 2~4 min, elimination phase の半減期 ($T_{1/2\alpha}$) は 5.9~9.2 (平均 7.6) hr であった. 5 mg/kg の p. o. では 1~1.5 hr で最高血漿濃度 (2.5~3.5 μ g/ml) が得られ, 投与後 5~6 hr より血

漿濃度の減少がはじまるが, その前 2~4 hr にわたり最高血中濃度に近い値が維持された. Unbound disopyramide の血漿濃度の推移も同様の pattern を示し, elimination rate がやや速く $T_{1/2\beta}$ は 3.81~6.84 (平均 5.92) hr であった (Fig 1).

2. 尿 pH の腎排泄に及ぼす影響: 72 hr 尿中への disopyramide 排泄は 47~67%, NMD 排泄は 11~37% で, 尿中への total recovery は 64~96% で, 酸性尿及びアルカリ尿においてもその排泄率にはほとんど差が認められなかった.

3. Bioavailability: 0~24 hr における disopyramide の血漿濃度の AUC からみた systemic bioavailability は 46~57% であるが, NMD も考慮して尿中に排泄された全量から求めると 88~92% の bioavailability があり, disopyramide には first pass effect などではなくほとんど経口吸収されると考えられる⁹⁾.

Fig. 1 A comparison of the time course of total plasma concentration of disopyramide during acidic (■) and alkaline (□) urine pH following intravenous (subject NW) and oral (subject GT) administration. The average time course of unbound disopyramide plasma concentration (---) is also shown.

Fig. 2 Correlation between renal clearance of disopyramide and mean total plasma disopyramide concentration. ■=intravenous : □=oral

4. Plasma protein binding : 血漿蛋白結合率は濃度に依存しており、濃度が高くなるほど unbound disopyramide が多くなる。濃度が 0.383 $\mu\text{g/ml}$ では unbound が 32%であるのに 3.83 $\mu\text{g/ml}$ では unbound が 66%と約 2 倍増加した。したがって濃度が高くなるほど protein binding site が飽和されて unbound の占める率が大きくなると考えられる。

5. 腎クリアランス : Disopyramide の renal clearance は血漿濃度と高い相関性を示した (Fig. 2). i. v., p. o. とともに最初の 0~2 hr は 150 ml/min 近いが時間の経過とともに減少傾向を示し、12 hr 後では 50 ml/min と $\frac{1}{3}$ 程度に減じる。Unbound disopyramide の renal clearance からみると、血漿濃度が低くなるにつれて腎クリアランスが減るという現象には、低濃度になるに従い

protein binding 率が大きくなり糸球体から濾過される割合が減少してくることが一部関与していると考えられるが、依然として血中濃度依存傾向を示し、それ以外の理由も考えなければならない。Unbound disopyramide の腎クリアランスは peak で 200 ml/min 近くとクレアチニンクリアランスを上まわっていることから考えて、その腎排泄には tubular secretion の関与も大きいと考えられる。また tubular reabsorption の可能性もあり、この tubular reabsorption に tubular concentration が高くなると飽和されるような機構が働いている¹⁰⁾としたら高濃度では腎クリアランスが高くなることも説明されうる。さらに unbound concentration は in vitro の protein binding のデータから求められたものであり、in vivo では代謝産物やその他の内因性物質が protein binding に関与してくる可能性もあり、明解な説明はいまのところ不明である。

文 献

- 1) Zaniel, N. et al. : J. Internat. Med. Res., 4 (Suppl. 1) : 71-73 (1976).
- 2) Dean, R. R. : Angiology, 26 : 67-84 (1975).
- 3) Hulting, J. and Rosenhamer, G : J. Internat. Med. Res., 4 (Suppl. 1) : 90-95, (1976).
- 4) Rangno, R. E. et al. : J. Internat. Med. Res., 4 (Suppl. 1) : 54-58 (1976).
- 5) Karin, A. : Angiology, 26 : 85-98 (1975).
- 6) Hutsell, T. C. and Stachelski, S. J. : J. Chromat., 106 : 151-158 (1975).
- 7) Coffey, J. J. et al. : J. Pharmaceut. Sci., 60 : 1623-1628 (1971).
- 8) Scatchard, G. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 51 : 660-672 (1949).
- 9) Canningham, J. L. et al. : Submitted to Brit. J. Clin. Pharm.
- 10) Jusko, W. J. and Levy, G. : J. Pharmaceut. Sci., 59 : 765-772 (1970).
- 11) Cunningham, J. L. et al. : Clin. Pharmacokin., 2 : 373-383 (1977).