ベプリジルの基礎と臨床

4. ベプリジルの薬物動態の特徴

杉 薫^{*1} 草野 歩^{*2} 野呂真人^{*1} 沼田綾香^{*1}
手塚尚紀^{*1} 中江武志^{*1} 酒井 毅^{*1} 熊谷賢太^{*1}
森山明義^{*1} 久次米真吾^{*1} 浅山 亨^{*2}

ベプリジル継続投与中の有効血中濃度は明確にされておらず、同様に有効性との関連も明確にされていない。そこで頻脈性不整脈治療を目的にベプリジル継続投与中の101例で血中濃度を測定し、血中濃度とベプリジル摂取後の時間経過との関連を検討した。ベプリジルは100～200 mg/日を朝、夕の2回あるいは朝、昼、夕の3回服用し、全例が服用開始後30日以上経過した継続例であった。服用後1時間での最高値は0.7 µg/mL、最低値は0.27 µg/mL、2時間の最高値は1.37 µg/mL、最低値は0.20 µg/mL、3時間では1.83 µg/mLと0.17 µg/mL、4時間は1.69 µg/mLと0.05 µg/mL、5時間は1.59 µg/mLと0.26 µg/mLであった。また、ベプリジルが有効であった症例の血中濃度と服用後の時間経過をみると2時間後も10時間後も血中濃度は0.6 µg/mL以上であった。一方、ベプリジルが有効でない症例の血中濃度と服用後の時間経過をみると、2時間後および4.5時間後の血中濃度は0.3 µg/mL前後であった。ベプリジルの血中濃度は用量依存性を示した。また、慢性腎不全で血液透析を受けている3症例に心房細動予防の目的で投与されたベプリジルの血中濃度を透析前後で比較してみると、ベプリジルは透析で除去されることがなく、透析前後でほぼ同様の値を示した。(心電図, 2007; 27: 30～35)

Keywords

- ベプリジル血中濃度
- 薬物動態
- 慢性腎不全
- 血液透析

*1 東邦大学医療センター大橋病院循環器内科
(〒153-8515 東京都目黒区大橋2-17-6)

*2 東邦大学医療センター大橋病院薬剤部

I. はじめに

ベプリジルの薬物動態をみると50%は腎臓から排泄され、2～22%は便中に排泄される¹⁾。このため主に腎排泄の薬剤として考えられていた。しかし、ベプリジル継続投与中の有効血中濃度は明確にされておらず、腎障害のある患者における薬物動態も明

From bench to bedside of bepridil

Characteristics of pharmacokinetics of bepridil

Kaoru Sugi, Ayumu Kusano, Mahito Noro, Ayaka Numata, Naoki Tezuka, Takeshi Nakae, Tsuyoshi Sakai, Kenta Kumagai, Akiyoshi Moriyama, Shingo Kujime, Tohru Asayama

らかにされていない。さらに、本邦での保険適用は心室頻脈性不整脈に対して認められているが、最近では心房細動への有効性が高く評価されるようになっていく。そして頻脈性不整脈への有効性と血中濃度との関連も明確にされていない。そこで、本稿ではベプリジルの血中濃度を測定し、その投与量と血中濃度の分布、および有効性との関連を検討した。

II. 対象と方法

頻脈性不整脈治療のためにベプリジルが継続投与され外来通院している101例と、慢性腎不全のために外来血液透析を週3回受け、頻脈性不整脈抑制のためにベプリジルが継続服用されている3例を対象とした。循環器外来に通院している101例の全例が30日以上にわたりベプリジルを定期的に継続服用しており、平均年齢は 67 ± 11 歳(35～91歳)、性別は男性70例、女性31例であった。各症例のベプリジル投与量は体格、年齢、性別、心電図変化および有効性から臨床的に判断された。小柄な高齢女性あるいは高齢男性の投与量は100 mg/日(分2)とされ、5例がこの群に含まれた。普通の体格でも高齢女性と一部の男性の投与量は150 mg/日(分3)とされ、6例が該当した。その他の90症例はベプリジルを200 mg/日投与され、30日以上継続されていた。血中濃度測定は外来受診時に随時行い、最終服用時からの経過時間についてはすべて患者からの申告を採用し、同一症例から複数回、異なる日程で血液検体を採取した。ベプリジル血中濃度測定用の血液検体の内訳は、100 mg/日を服用していた5例から11検体、150 mg/日を服用していた6例から14検体、200 mg/日を服用していた90例から223検体である。採取した血液検体は当院薬剤部でヘパリン処理し、3,000回転の遠沈に5分間かけて血清を採取した。得られた血清を高速液体クロマトグラフィーにかけ、血中濃度を測定した。得られた測定値をベプリジルの投与量により分類し、ベプリジル服用後の時間により測定値を比較した。

血液透析症例の年齢は各々64歳、67歳、72歳で

あり、全例男性で、100 mg/日投与例が1例、200 mg/日投与例が2例であった。血液透析症例については、血液透析前後、および血液透析中の時間により比較し、各々の症例から6血液検体を採取し、三共株式会社研究室でベプリジル血中濃度を測定し、経時的に3症例で比較した。

III. 結 果

ベプリジル服用後1時間での最高値は0.7 $\mu\text{g/mL}$ 、最低値は0.27 $\mu\text{g/mL}$ 、2時間の最高値は1.37 $\mu\text{g/mL}$ 、最低値は0.20 $\mu\text{g/mL}$ 、3時間では1.83 $\mu\text{g/mL}$ と0.17 $\mu\text{g/mL}$ 、4時間は1.69 $\mu\text{g/mL}$ と0.05 $\mu\text{g/mL}$ 、5時間は1.59 $\mu\text{g/mL}$ と0.26 $\mu\text{g/mL}$ で、服用後11時間までの血中濃度を測定した服用後の時間経過との相関は $y = 0.0191x + 0.5767$ であった(図1)。また、ベプリジルが有効であった症例の血中濃度と服用後の時間経過をみると2時間後も10時間後も血中濃度は0.6 $\mu\text{g/mL}$ 以上あった(図2)。一方、ベプリジルが有効でない症例の血中濃度と服用後の時間経過をみると、2時間後および4.5時間後の血中濃度は0.3 $\mu\text{g/mL}$ 前後であった(図3)。また、ベプリジルの投与量と血中濃度の平均値を比較すると、100 mg/日服用例の血中濃度は $0.27 \pm 0.14 \mu\text{g/mL}$ 、150 mg/日服用例の血中濃度は $0.53 \pm 0.52 \mu\text{g/mL}$ 、200 mg/日服用例の血中濃度は $0.68 \pm 0.36 \mu\text{g/mL}$ であり、ベプリジルの血中濃度は用量依存性を示した。

また、慢性腎不全で血液透析を受けている3症例に心房細動予防の目的で投与されたベプリジルの血中濃度を透析前後で比較してみると、1,219 ng/mLから1,303 ng/mL、366 ng/mLから306 ng/mL、791 ng/mLから870 ng/mLとベプリジルは透析で除去されることなく、透析前後ではほぼ同様の値を示した。さらに血液透析中の血中濃度も各症例で経時的におおよそ変化はなく、症例によっては200 mg/日服用例より、100 mg/日服用例の透析中の経時的な血中濃度が高値を示すこともあった(図4)。

図1 採血時間とベプリジルの血中濃度

図中の数値は1時間目～5時間目までの最高値(上)と最低値(下)を示している。

図2 有効例のベプリジル血中濃度

77歳の男性(A)からの日時の異なる7回の採取結果。

IV. 考 察

ベプリジルは従来のジルチアゼムやベラパミルなどの Ca^{2+} チャネル遮断薬と異なり、fast kineticの Na^+ チャネル遮断作用と、強い K^+ チャネル遮断作用をもつことが知られている²⁾。薬物動態についてもジルチアゼム、ニフェジピン、ベラパミルと異なり、単回投与の半減期が 33 ± 15 時間と長いことが特徴である³⁾。さらに蛋白結合率は他のカルシウムチャ

ネル遮断薬より著しく高く、99%以上を示すことが特徴である⁴⁾。これまでの資料により、ベプリジルの薬物動態をみると50%は腎臓から排泄され、2～22%は便中に排泄される¹⁾。このため主に腎排泄の薬剤として考えられていた。しかし、ベプリジルは肝で初回通過効果を受け、生体利用率は60%といわれる。200 mg/日を分2で服用し、定常状態に達するのに約3週間要する。今回の検討でも、200 mg/日を継続投与している例の血中濃度は、最終服用か

図3 無効例のペプリジル血中濃度
77歳の男性(B)からの日時の異なる8回の採取結果。

図4 3症例における血液透析中のペプリジル血中濃度の推移

ら2時間経過したときと、10時間経過したときでも0.6 $\mu\text{g/mL}$ 以上あり、継続投与中は定常状態の血中濃度を維持しているものと考えられる。また、平均血中濃度を比較すると、服用量の増加にしたがって血中濃度が高くなることから、用量依存性に血中濃度は変化するものと考えられた。今回投与対象となった頻脈性不整脈の大部分は心房細動であり、その有効性と血中濃度の関係を検討すると、無効例の血中濃度は明らかに低下していた(図3)。このことから、無効例で投与量が200 mg/日に達して

いない場合には、心電図変化などを参考にして、増量できる可能性が示唆された。体重により投与量を変えることは副作用予防と有効性を高める上で重要であるが、これまでに得られている体重別の血中濃度測定では、体重別でも投与量別でも一定の傾向はみられない(図5)。したがって、投与量を変化させるときには心電図変化を指標にすべきかもしれない。慢性腎不全のために血液透析を受けている患者に生じる頻脈性不整脈に対して腎排泄の抗不整脈薬を投与する際には、著しく投与量を減少させる必要

図5 これまでに得られている体重別のベプリジル血中濃度(三共株式会社提供)

棒グラフの上のNは症例数, 下の数値は平均投与量を示す。

がある。今回対象とした血液透析中の症例では、100 mg/日服用例の透析中の経時的血中濃度を測定したところ、透析前のベプリジル血中濃度は、腎機能正常例で得られた血中濃度とほぼ同等であり、透析中も、透析後も血中濃度の変化はほとんどなかった(図4)。このことからベプリジルは慢性腎不全患者で血液透析を受けている症例に使用しうると考えられた。そして、別の2症例で、QT延長などの心電図変化が投与前後で認められないことを確かめてから、200 mg/日を通常と同様に透析と関係なく服用させたところ、血液透析中も透析終了後も血中濃度の大きな変化は認められなかった。したがって、ベプリジルは慢性腎不全例に対しても使用でき、血液透析で影響を受けないことが明らかとなった。最近、Taguchiら⁵⁾はベプリジルの代謝にCYP2D6*10が関与していることを報告している。現時点でベプリジルは腎排泄より、肝代謝により影響を受ける抗不整脈薬ととらえられる。しかし、これまでに得られている腎機能障害例と肝機能障害例の血中濃度の比較では、それぞれ 642 ± 636 ng/mLと $555 \pm$

表1 これまでに得られている肝・腎機能障害例のベプリジル血中濃度(三共株式会社提供)

	例数	年齢	投与量	血中濃度
腎機能障害	20例	67.2	122±55	642±636
肝機能障害	8例	68.3	128±64	555±344
			(mg/日)	(ng/mL)

344 ng/mLと差のないことが示されており(表1)、肝機能障害例でもベプリジルの血中濃度あるいは心電図変化を指標にしながら投与量を決定すべきであろう。

V. 結 論

ベプリジルの継続投与により血中濃度はほぼ一定の値で推移し、服用後も1時間値と10時間値ではそれほど血中濃度の差はなかった。ベプリジルの血中濃度は用量依存性の傾向を示した。ベプリジルは透析で除去されず、慢性腎不全症例でも蓄積はなく、血液透析患者で使用できる薬剤であることが確認できた。

〔文 献〕

- 1) 杉 薫：肝・腎疾患と抗不整脈薬。(小川 聡, 大江 透, 井上 博 編)抗不整脈薬のすべて. 先端医学社, 東京, 1997 ; 280～286
- 2) 児玉逸雄, 相澤義房, 井上 博, 大江 透, 小川 聡, 奥村 謙, 笠貫 宏, 加藤貴雄, 神谷香一郎, 犀川哲典, 中谷晴昭, 長嶋正實, 橋本敬太郎, 三田村秀雄, 平岡昌和, 小原俊彦, 杉 薫, 高橋尚彦：不整脈薬物治療に関するガイドライン. Circ J, 2004 ; 68 (Suppl IV) : 981～1053
- 3) Benet LZ : Pharmacokinetics and metabolism of bepridil. Am J Cardiol, 1985 ; 55 : 8C～13C
- 4) Albengres E, Urien S, Pognat JF, Tillement JP : Multiple binding of bepridil in human blood. Pharmacology, 1984 ; 28 : 139～149
- 5) Taguchi M, Fujiki A, Iwamoto J, Inoue H, Tahara K, Saigusa K, Horiuchi I, Oshima Y, Hashimoto Y : Nonlinear mixed effects model analysis of the pharmacokinetics of routinely administered bepridil in Japanese patients with arrhythmias. Biol Pharm Bull, 2006 ; 29 : 517～521