

## 薬剤紹介

## フレカイニド

比江嶋 一昌\*

## 概 略

フレカイニドは、1977年、米国3M社において局所麻酔剤のスクリーニングの過程で見出されたもので、Vaughan Williams 分類のクラス IC 群に分類される抗不整脈剤である。その対象となる不整脈は上室性および心室性の頻脈性不整脈で、とくに心室性不整脈に対して有効であるとする報告が多い。本邦においては、すでに経口剤に関する臨床治験は終了し、厚生省へ申請中であり、現在では静注剤についての多施設臨床治験が進められている。

フレカイニドについての概要は次のごとくである。

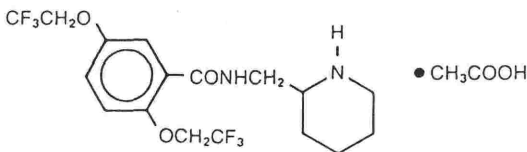
一般名：酢酸フレカイニド  
(flecainide acetate)

商品名：タンボコール  
(Tambocor)

分子式： $C_{17}H_{20}F_6N_2O_3 \cdot C_2H_4O_2$

分子量：474.40

化学構造：



剤 型：1錠中、50 mg および 100 mg の酢酸フレカイニドを含有する裸錠

## 電気生理学的作用

フレカイニドは、細胞の安静時膜電位を変えずに容量依存性に  $V_{max}$  (最大立ち上がり速度) を抑制するが、活動電位持続時間に対してはほとんど

影響を及ぼさない。つまり、本剤は Na イオンの細胞内急速流入を著しく抑制するわけであるが、Na チャンネルに対する薬剤の解離・結合面から眺めると、長い回復時間を特徴的とする slow drug (回復時定数；約30秒) に属する。

フレカイニドの伝導抑制作用はヒス・プルキンエ系 (27-47%の抑制) をはじめ、心房、房室結節 (15-27%) および心室 (11-22%) にも及ぶが、不応期に対する抑制作用はあまりないようである。臨床心電図的には、P-R 間隔、QRS 幅および QT 時間の延長が示されている (それぞれ、26%、29%、6%の延長)。

## 薬理作用

健常男子において測定された、本剤の経口投与時の生体内有効利用率は90-95%、 $t_{max}$  は空腹時で約3時間であり、消失半減期は平均14時間である。本剤は肝臓で初回通過効果を受けず、代謝物を含め吸収量の約90%が尿中へ排泄される。有効血漿中濃度は 200-1,000/ml とされている。

## 血行力学的作用

通常の投与量では、収縮期血圧、拡張期血圧とも有意な降下がみられていない。健常者や冠疾患患者で、250 mg の単回経口投与か 1-2 mg/kg の静注の際には、左室収縮機能を表すパラメーター (駆出率、心筋収縮速度や dp/dt) はすべて有意に低下し、200 mg/日 の連続経口投与でも左室駆出率が低下するも、心拍出量や血管抵抗は影響を受けないという。しかし、急性心筋梗塞患者では左室不全群と非不全群の両群で、程度の差こそあれ、心機能の有意な抑制が認められている。

\*東京医科歯科大学第一内科

## 臨床成績

## 1. 外国における成績

本剤の心室性期外収縮 (VPC) に対する抑制率は95-98%とされる。キニジンとの比較試験では、フレカイニドの VPC に対する効果はキニジンの効果をはるかに凌駕しており、VPC の couplets や心室性頻拍 (VT) に対しても、フレカイニドの抑制効果にはより顕著なるものがある。他方、電気生理学的な評価では、VT 歴を有する患者の60-65%で本剤による VT の抑制効果が認められており、その後の長期経口療法においても、本剤は有用であったという。しかし、この反対の成績 (有効率; 12%) もある。

## 2. わが国における成績

- (1) 第一相試験; 健康成人延べ62例を対象として、フレカイニド 25-250 mg の単回投与と 50 mg×2 と 100 mg×2/日 1週間反復投与とを実施した結果、心電図上パラメータの容量依存性の延長が認められた。血漿中の消失半減期は約11時間であり、最高血漿濃度および血漿中濃度曲線下面積に容量相関が認められた。
- (2) 初期第二試験; VPC を対象に、50 mg×2 と 200 mg×2/日 の効果を漸増法により検討した結果、50-100 mg×2/日 にて著明な改善が認められた。
- (3) 後期第二相試験; 50, 100および 150 mg×2/日 を用いた二重盲検試験の結果、至適容量として、100 mg×2/日 が妥当と判定された。
- (4) 第三相試験; VPC および上室性期外収縮を対象に、本剤 100 mg×2/日 とジソピラミド

100 mg×3/日 との二重盲検試験を実施した結果、本剤の優れた有用性が確認された。

## 催不整脈作用

効果の優れた薬剤ではしばしば副作用も強く、この点“両刃の剣”に譬えられる。この優れた効果を示すフレカイニドについても、最近とくに米国で、その催不整脈性が云々されている (The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial=CAST)。しかるに、本邦における治療成績では、約900例中12%に副作用が認められたが、その主なものはめまい、ふらつき、頭痛、視覚異常など軽度ないし一過性のものに過ぎず、致死的不整脈あるいは重篤なものとはなかった。彼此の成績の相違は、対象、投与日数などの違い (米国では心筋梗塞患者で長期間の投与) に関係するかも知れないが、CAST の成績に対しては批判もなくなる。結局、この切れ味の良いフレカイニドを使用するに当たっては、本剤をただ長期にわたって用いず、適当な時期に中止することが肝要であろう。

## 参考文献

- 1) Holmes, B. and Heel, R.C.: Flecainide. A preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 29:1-33, 1985.
- 2) Somberg, J.C. and Tepper, D.: Flecaïnide: A new antiarrhythmic agent. *Am. Heart J.* 112: 808-813, 1986.
- 3) CAST Investigators: Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 321: 1524-1524, 1989.