

薬剤紹介

Flecainide acetate

新 博 次*

従来、抗不整脈薬では Vaughan Williams 分類 Class I a(表) の薬剤が最も多く使用されている。しかしながらこれら薬剤の有効率は一般に十分満足できるものではない。そこで有効率が高く、より安全性の高い薬剤の登場が期待されることになるが、flecainide をはじめとする Class I c の薬剤は有効性に関してはその期待に応える薬剤といえよう。

プロフィール

分子量474.40, $C_{17}H_{20}F_6N_2O_3 \cdot C_2H_4O_2$ で示されるフッ素化合物で、局所麻酔作用を有する白色粉末である。酢酸様の特異な臭いが僅かにあり、苦味がある。

Class I c の代表的抗不整脈薬であり、心筋の Na チャネルを抑制し、強力な不整脈抑制作用を有し、心室性ならびに上室性の頻拍性不整脈に効果を示す。

経口投与にて消化管吸収は極めて良く、生体内利用率は高い。血漿中濃度の消失半減期は約11時間と長く¹⁾、1日2回投与にて使用される。

本剤は米国を中心に行われた The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)²⁾³⁾ において、encainide と共に使用され、心筋梗塞後の心室性期外収縮 (VPC) を高率に抑制したにも関わらず、かえって不整脈死・突然死を増加させたとの報告がなされ、注目された薬剤である。

本剤の位置づけ

現在市販されている抗不整脈薬のうち、最も強力な抗不整脈作用を有する反面、その催不整脈作用のため、第1選択の薬剤として使用することは好ましくないとする考えがあるが、明かな基礎心疾患がない症例に対しては安全性が高い薬剤といえる。

従来の抗不整脈薬と比し、基礎心疾患の明かで

表 Class I 抗不整脈薬の分類

	活動電位に及ぼす影響	臨床電気生理学的作用
Class I a	最大脱分極速度低下 活動電位持続時間延長	中等度に伝導速度を遅延させ、不応期も延長させる
Class I b	正常活動電位では最大脱分極速度の低下は僅かであるが、虚血下では最大脱分極速度を低下させ、活動電位持続時間を短縮させる	虚血組織での伝導抑制 不応期は不変かやや短縮
Class I c	最大脱分極速度の著明低下 活動電位持続時間は不変	著明な伝導抑制 不応期は不変かやや延長

*日本医科大学第一内科

ない VPC に使用した時には、不整脈抑制効果が高く、その催不整脈作用も低いが、重篤な心疾患に合併することの多い心室頻拍・細動に使用した際には催不整脈作用発現率が高いことが知られている⁴⁾。

VPC を対象とした試験⁵⁾では、Class I a, I b 無効例に対しても高い効果が得られている。さらに Class I a 無効例においては、Class I c の効果が他の Class の薬剤と比し優れていることも示されており⁶⁾、他の Class I 抗不整脈薬が無効な場合に選択されるべき薬剤と言える。

なお、本剤の催不整脈作用に β 遮断薬が奏功するとの報告⁷⁾がなされており注目したいところである。

電気生理学的特徴

摘出心筋における活動電位に対する作用は、静止膜電位には明かな影響を与えず、最大立ち上がり速度 (\dot{V}_{max}) を用量依存的に減少させる。そして、 \dot{V}_{max} の使用依存性抑制の発現ならびに回復は、他の Class I 抗不整脈薬と比し緩徐である。すなわち、本剤は Na チャネルに対する結合・解離が遅い、いわゆる slow kinetics の抗不整脈薬であり、Na チャネル抑制作用は最も強力である。

本剤を発作性上室性頻拍 (PSVT) 患者に単回経口投与し、電気生理学的作用を検討した成績⁸⁾では、洞房伝導時間、HV 時間ならびに右室有効不応期、機能的な不応期の有意の延長を認め、約70%の例で PSVT 誘発抑制効果が得られている。

本邦における臨床試験

初期第二相試験⁹⁾では、臨床用量検索のため漸増法にて VPC を対象とし、100-400 mg/日 (分2投与) の効果を検討した。その結果 100-200 mg/日で、約8割の症例で75%以上の VPC 数減少と、Lown grade の改善をみた。また、忍容性も良好であることが確認された。

以上の成績をふまえ、本剤の至適用量を客観的に評価する目的にて、VPC を対象とし、100, 200, 300 mg/日の3群間二重盲検試験 (後期第二相試験)¹⁰⁾が行なわれた。その結果、いずれの用量にても VPC 数は有意に減少し、有効性に用量相関を認め、本剤至適用量として 200 mg/日が示された。

Disopyramide 300 mg/日を対照とし、本剤 200 mg/日で施行された第三相二重盲検試験の成績¹¹⁾では、VPC に対する高い有効性が示され、さらに二連発、三連発など Lown grade の高い心室性不整脈の改善に優れた効果が認められている。

その他、心室頻拍、発作性上室性頻拍に対しても有効であることが示されており、長期連用でも安定した不整脈抑制効果を示すことが報告されている¹²⁾。なお、本剤の最小有効量はおよそ 100 mg/日と考えられる。

副作用

これまでに施行された全ての臨床試験における副作用の集計では、嘔気・悪心 (1.0%)、腹部不快感 (1.0%) などの消化器症状、めまい (0.8%)、ふらつき (0.7%)、頭痛 (0.8%) などの精神神経系症状が主なものであり、その多くは軽度かつ一過性であった。また、これまでのところ一般臨床検査値の変動において、特記すべきものは報告されていない。

臨床適応と用法・用量

本剤はその適応を「頻拍性不整脈 (心室性) で、他の抗不整脈薬が使用できないか、または無効の場合」として認可されたが、発作性上室性頻拍など上室性頻拍性不整脈に対しても有効である。

通常、成人には1日 100 mg から投与を開始し、効果が不十分の場合は 200 mg まで増量し、1日2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈臨床上的特徴ならびに使用上の注意点〉

一般に Class I 抗不整脈薬は器質的心疾患のある例に使用する際はその心抑制作用、ならびに催不整脈作用に注意しなければならない。Flecainide は、Class I の薬剤のなかでも心室レベルでの伝導抑制が強いため、不整脈抑制作用も強力である反面、基礎心疾患を有する例においては心室性不整脈のみならず上室性不整脈の何れに使用しても催不整脈作用の発現頻度が高くなると考えられる。著者の経験からは、基礎心疾患ことに心筋梗塞や心筋炎の如く局所病変を有する例では治療対象とする不整脈に関わらず、心室頻拍など致死性不整脈が予告なしに発生することがあり、不用意な使用は避けたいところである。

以前から本剤の催不整脈作用を含む副作用発現率を低下させ、より安全に使用するために Morganroth ら¹³⁾ は米国においても 100 mg/日から使用開始する事を薦めている。わが国においても使用開始は 100mg/日からとされているが、一般にはこの用量は体力のない高齢者では過剰投与になる可能性がある。高齢者では 100mg/日で開始し 2～3 日後には房室ブロックが出現する場合もあり、このような効きすぎをできるだけ早期に発見する必要がある。そこで著者の経験から使用上の注意をまとめてみると以下の 5 項目となる。

- ①本剤の使用に際してはまず添付文書を良く読み、本剤の薬理学的、電気生理学的特性を理解すること
- ②心筋梗塞後には原則として使用しない
- ③心機能低下例（駆出率40%以下¹⁴⁾）、高齢者に使用する際は入院させ、心電図モニター監視下におく
- ④投与開始 2 週間以内に過剰投与でないことを頻回（3回以上）に心電図を記録し確認すること
- ⑤臨床的に十分な効果が得られたならば早期に減量し、最小有効量で維持する

文 献

- 1) 新 博次, 斎藤寛和, 小野寺威夫, 他: Flecainide (E-0735) 臨床第 I 相試験. 臨床薬理 19:563-572,1988.
- 2) The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (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: 406-412, 1989.
- 3) Echt, D. S., Liebson, P. R., Mitchell, L. B., et al.: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The cardiac arrhythmia suppression trial. N. Engl. J. Med. 324:781-788, 1991.
- 4) Horowitz, L. N., Morganroth, J.: Second generation antiarrhythmic agents: Have we reached antiarrhythmic nirvana? J. Am. Coll. Cardiol. 9: 459-463,1987.
- 5) 西村泰豪, 笠井篤信, 位田正明, 他: 難治性不整脈に対する Flecainide の臨床効果. Holter 心電図を中心として. 基礎と臨床 23:2061-2070,1989.
- 6) Atarashi, H., Kawaguchi, N., Gotoh, M., et al.: Clinical and electrocardiographic characteristics of responders and nonresponders to class IA antiarrhythmic drugs. Jpn. Circ. J. 52: 289-297,1988.
- 7) Myerburg, R. J., Kessler, K. M., Cox, M. M., et al.: Reversal of proarrhythmic effects of flecainide acetate and encainide hydrochloride by propranolol. Circulation 80:1571-1579,1987.
- 8) 新 博次, 洪 基哲, 飯田恵子, 他: Flecainide 単回経口投与による発作性上室性頻拍誘発抑制効果. 心電図 7:619-626,1987.
- 9) 新 博次, 早川弘一, 加藤和三, 他: 心室性期外収縮に対する flecainide acetate (E-0735) の臨床効果. 初期第二相試験. 臨床と研究 63: 3101-3108,1986.
- 10) 加藤和三, 比江嶋一昌, 飯沼宏之, 他: 不整脈に対する flecainide acetate の至適用量決定試験と上室性期外収縮に対するオープン試験. 臨床医薬 5: 1433-1453,1989.
- 11) 加藤和三, 中田八州郎, 飯沼宏之, 他: 心室性および上室性期外収縮に対する flecainide acetate の臨床結果. disopyramide を対照薬とした多施設二重盲検比較試験による検討. 臨床評価 17: 219-241,1989.
- 12) 加藤和三, 各種頻脈性不整脈に対するフレカイニド長期投与の有効性および安全性. 臨床医薬 5: 2613-2625,1989.
- 13) Morganroth J, Anderson JL, Gentzkow GD: Classification by type of ventricular arrhythmia predicts frequency of adverse cardiac events from flecainide. J Am Coll Cardiol 8:607-615, 1986.
- 14) Rodriguez LM, Smeets J, O'Hara GE, Geelen P, Brugada P, Wellens HJJ: Incidence and timing of recurrences of sudden death and ventricular tachycardia during antiarrhythmic drug treatment after myocardial infarction. Am J Cardiol 69: 1403-1406, 1992.