

## 薬剤紹介

## 新しい経口抗心不全薬 Pimobendan (アカルディ® カプセル)

大島 茂\* 谷口 興一\*

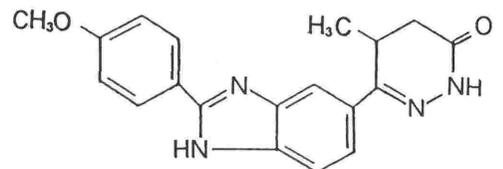
## はじめに

心不全の薬物治療には、強心効果を有するジギタリス製剤、およびカテコラミン製剤のほか、減負荷効果を有する利尿薬や、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬、硝酸薬などの血管拡張薬が一般に使用されている。このうち、血管拡張薬、特に ACE 阻害薬では慢性心不全患者における生命予後の改善が報告されている<sup>1),2)</sup>が、心筋の収縮力を高めるためには強心効果を有する薬剤が必要である。しかし、強心作用を有するジギタリスは催不整脈作用や消化器症状などの副作用が多く、治療域も狭いという難点があり、また、カテコラミン製剤は催不整脈作用、心拍数上昇、あるいは末梢血管収縮などの欠点がある。そこで、近年ジギタリスに変わる経口可能な強心薬の開発が要望されてきた。

今回、厚生省で認可された pimobendan (アカルディ®) は、心筋収縮蛋白の  $Ca^{2+}$  感受性増強作用を有する calcium sensitizer で、エネルギー消費の増大を伴わずに心筋収縮力を増すため、急性効果のみでなく長期投与に対しても有用な薬剤と考えられ、新しい経口抗心不全薬として注目されている。そこで、1994年9月に phosphodiesterase-III 阻害作用 (PDE-III 阻害作用) を有する calcium sensitizer として初めて発売された pimobendan (アカルディ®: 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社) についてその特徴を述べる。

## 1. 薬物動態

pimobendan は、ドイツの Dr. Karl Thomae 社で1978年に合成された benzimidazole pyridazinone 誘導体で、化学式と構造式は図1に示すとおりで、分子量は334.38である。剤型は1カプセル中に pimobendan 1.25mg または 2.5mg を含有する。本剤は経口投与により速やかに吸収され、30分~1時間で作用が発現し<sup>3)</sup>、効果は12時間持続する<sup>4)</sup>。約34%が肝で first pass effect を受け、大部分が脱メチル体の UD-CG 212に代謝される。pimobendan 未変化体は投与後約1時間で血漿中最高濃度に達し、消失半減期約1時間で血漿中から速やかに消失する。一方、その主代謝産物である UD-CG 212は投与後約1.3時間で血漿中最高濃度に達し、消失半減期は約2時間である (図2)<sup>5)</sup>。心不全患者では、pimobendan および UD-CG 212が最高血漿中濃度に達する時間はやや遅く、pimobendan で、1.1~1.9時間、UD-CG 212で2.0~2.8時間であった (図3)<sup>3),6)</sup>。



(±)-4, 5-dihydro-6-[2-(p-methoxyphenyl)-5-benzimidazolyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinone

図1 pimobendan の化学名および構造式

\*群馬県立循環器病センター

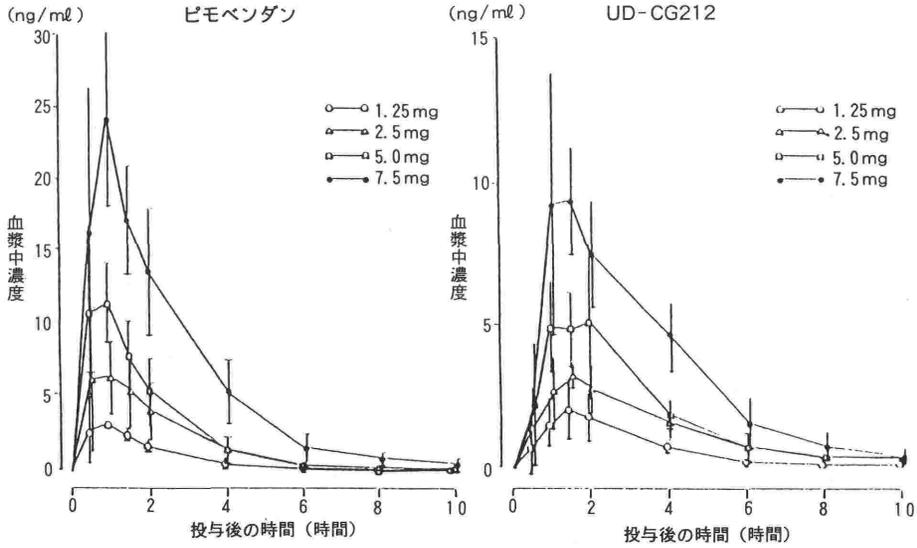


図2 健康成人に pimobendan を単回投与したときの未変化体と代謝物 UD-CG212の血漿中濃度 (平均値 S.D., n=5~6) (文献5)より引用

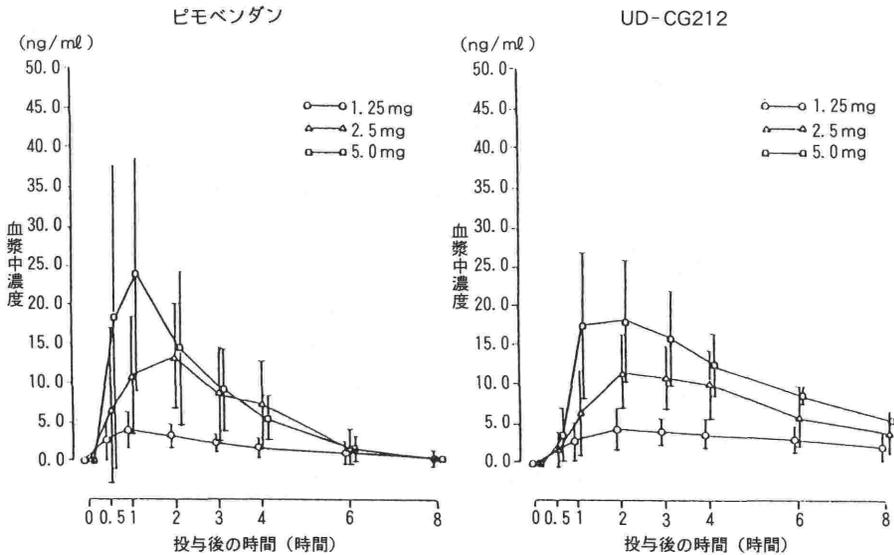


図3 急性心不全患者に pimobendan を単回投与したときの未変化体と代謝物 UD-CG212の血漿中濃度 (平均値 S.D., n=3~9) (文献3)より引用

pimobendan と主代謝産物 UD-CG 212はともに陽性変力作用、PDE-III 阻害作用を有するが、いずれの作用とも UD-CG 212の方がつよく、陽性変力作用は pimobendan の34倍<sup>7)</sup>、PDE III 阻害作用は12.6倍<sup>8)</sup>である。

排泄は主に糞中であり、尿中には UD-CG 212として24時間に投与量の20~40%が排泄される。なお、pimobendan 未変化体の尿中への排泄は認められない<sup>5)</sup>。

## 2. 薬理作用

心筋収縮力を増強させるためには、一般に心筋細胞質内の  $Ca^{2+}$ 濃度を高めること、心筋収縮蛋白の Ca に対する反応性を高めることなどが必要である。カテコラミン製剤、histamin H<sub>2</sub> agonist、ジギタリス、PDE-III 阻害薬などの強心薬は機序は異なるが、いずれも結果的に心筋細胞質内の  $Ca^{2+}$ 濃度を高めることによって強心作用を発現する。しかしながら、これらの薬剤ではこの“calcium overload”により、重症不整脈を誘発する危険性がある。また、収縮力の増大や高濃度  $Ca^{2+}$ を拡張期レベルに下げたため  $Ca^{2+}$ 輸送に余分なエネルギーが必要なこと、などにより心筋の酸素消費量が増大し、心筋障害の進行を加速させる可能性がある。

一方、Calcium sensitizer は心筋収縮蛋白の  $Ca^{2+}$ に対する反応性を高める薬剤であり、pimobendan はトロポニン Cの  $Ca^{2+}$ に対する感受性を増強することにより、強心効果を発現する。従って、pimobendan を投与することにより、同じレベルの  $Ca^{2+}$ 濃度であっても収縮性が増強する<sup>9)</sup>。このため、本剤では  $Ca^{2+}$ 濃度の有意な上昇はなく、いわゆる“calcium overload”による不整脈発現の危険性は低いと考えられる。

また、本剤は、心筋  $Ca^{2+}$ 感受性増強作用のほかに、PDE-III 阻害作用も有し、cAMP 分解酵素 PDE を選択的に阻害することによって、細胞内 cAMP を増加させ、心収縮増加作用および血管拡張作用を示す。pimobendan 投与後、PDE-III 阻害作用により細胞質内の  $Ca^{2+}$ は増加するが、他の PDE 阻害薬に比してその程度ははるかに小さいため、エネルギー効率上のマイナス面はほとんどないといわれている<sup>4)</sup>。

## 3. 急性心不全に対する効果

急性心不全に対し pimobendan 2.5mg を単回投与したの成績<sup>6)</sup>では、血行動態諸指標は投与2時間後から有意の改善を示し、心係数のみは投与3時間後に最大値を示しているが、その他の指標は4~6時間後に最大効果を示している。4時間後における効果を変化率でみると、心係数35.6%増加、一回拍出係数23.7%増加、右房圧59.6%下降、肺動脈楔入圧46.6%下降、平均肺動脈圧35.9%下降、全末梢血管抵抗31.9%低下、肺血管抵抗27.1%低下など著しい変化が認められる(図4)。なお、pimobendan による肺動脈楔入圧の低下、心係数の増加は容量依存的<sup>3)</sup>であるとされている(図5)。

血圧の変化についてみると、2.5mg投与では収縮期圧が4時間後、拡張期圧が2~4時間後に有意の低下を示すとする報告<sup>6)</sup>や、5mg投与では収縮期、拡張期圧とも2~4時間後に有意の低下を示すが、1.25mg、2.5mgの投与では有意の変化は示さないとする報告<sup>3)</sup>もある。pimobendan 投与後、心拍出量が増大しても血圧が低下傾向を示すのは、pimobendan の末梢血管拡張作用による<sup>4)</sup>と考えられる。心拍数についてみると、1.25mg、2.5mg、5mgのいずれの用量でも増加傾向がみられ、1.25mg投与の3時間後、5mg投与の2~4時間後では有意の増加を示しているが、増加率は小さく10.1%である<sup>3)</sup>。

自覚症状・身体所見の有意な改善率は、呼吸困難100%、全身倦怠感75%、肺湿性ラ音70%、頸静脈怒脹57.1%である<sup>6)</sup>。

## 4. 慢性心不全に対する効果

HYHA II~IV 度の慢性心不全患者に pimobendan を6週間投与した初期第II相臨床試験<sup>10)</sup>の結果、自覚症状の改善率は労作時息切れ87.5%、夜間の息切れ87.5%、労作時動悸61.5%と良好であり、全般改善度についてみると中等度改善以上の例は51.5%である。収縮期血圧、拡張期血圧は下降傾向を示したが有意でなく、心拍数にも有意の変化は認められていない。

胸部X線写真の心胸比は初期第II相臨床試験において pimobendan 投与により有意に減少し<sup>10)</sup>、長期投与では経時的に心胸比の減少が認められている<sup>11)</sup>。

また、心エコー図では左室収縮末期径および左室拡張末期径の減少や左室内径短縮率 (%FS) の改善が認められている<sup>10),11)</sup>。

一般に、強心薬では不整脈の増加が問題となるが、pimobendan 投薬前後における Holter ECG の

解析結果では心室性期外収縮数、上室性期外収縮数とも有意な変化は認められない<sup>10),11)</sup>。欧米の成績でも、pimobendan の初回投与による重症心室性不整脈の出現はなく<sup>12)</sup>、投与2週後の ECG でも心室性期外収縮の増加はみられないという<sup>13)</sup>。

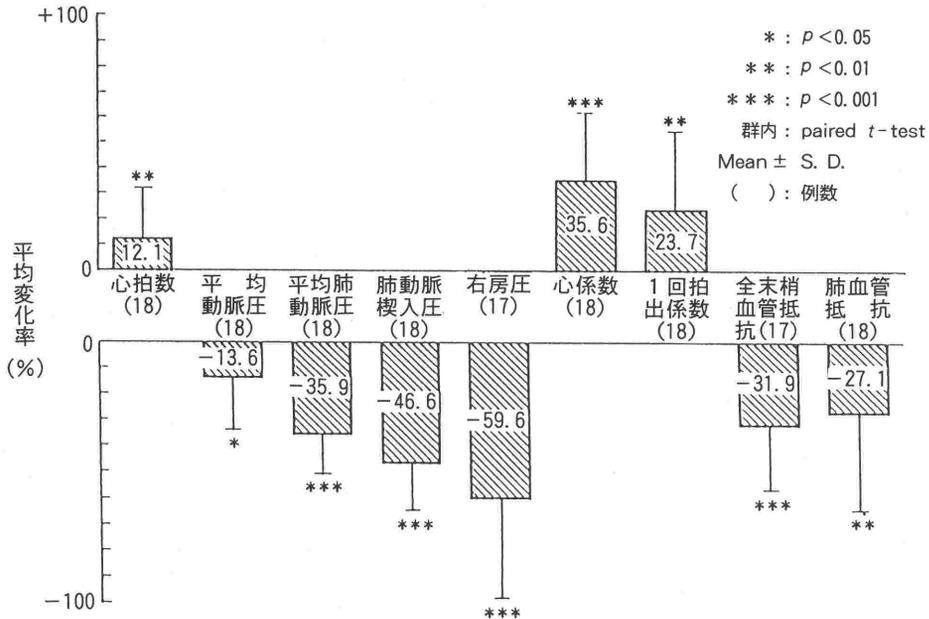


図4 血行動態諸指標の投与後4時間における平均変化率(文献6)より引用)

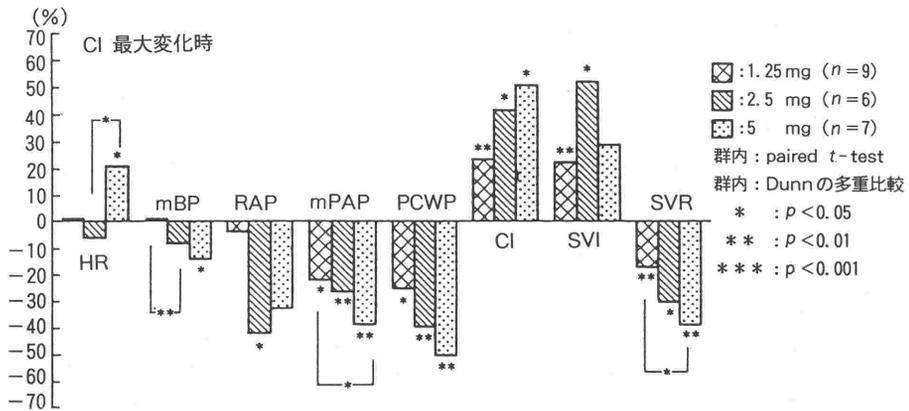


図5 pimobendan 投与後の血行動態諸指標の変化率(文献3)より引用)

## 5. 用量と効果

図5に pimobendan 1.25mg, 2.5mg, 5mg投与後の血行動態諸指標の変化率を示す。いずれの指標も用量の増大とともに変化率が大きくなる傾向にあるが、心拍数、平均血圧の変化に比して平均肺動脈圧、肺動脈楔入圧、心係数、末梢血管抵抗の変化は用量依存的である<sup>3)</sup>。

1.25mg, 2.5mg各用量間の臨床効果の比較では、自覚症状の中等度改善以上が1.25mg群31.3%, 2.5mg群55.9%, 全般改善度の中等度改善以上はそれぞれ28.1%, 58.8%と、いずれも2.5mg群の方が高率であるが、有意ではない<sup>14)</sup>。また、1.25mg, 2.5mg, 5mgの各2回/日投与を行った初期第Ⅱ相臨床試験<sup>10)</sup>では、漸増方式のため用量・反応関係の厳密な検討は困難だが、自覚症状改善度、全般改善度は1.25mg×2回/日では低く、2.5mg×2回/日、5mg×2回/日ではほぼ同等である。

以上の結果を総合的に勘案し、さらに2.5mg群に比し5mgでは有意の心拍数上昇がみられることを考慮すると(図5)、1回量として2.5mgが至適用量と考えられる。

## 6. 運動耐容能

心不全の運動負荷では、Anaerobic Threshold (AT) および peak  $\dot{V}O_2$  が低い、 $\dot{V}O_2$ —運動強度曲線 ( $\Delta \dot{V}O_2 / \Delta WR$ ) が平坦化する、などの特徴的所見がみられる<sup>15)</sup>。

Pimobendan 5.0mgが慢性心不全患者の運動耐容能におよぼす効果をみると、エルゴメータによる直線の漸増負荷 (Ramp 負荷) を用いてプラセボと比較した二重盲検比較試験の結果をみると<sup>16)</sup>、プラセボ群では12.8ml/min/kgから12.7ml/min/kgとATが不変であるのに対し、pimobendan 群では12.3ml/min/kgから13.2ml/min/kgへと有意の改善を示している。しかし、peak  $\dot{V}O_2$  および  $\Delta \dot{V}O_2 / \Delta WR$  は投与前後で両群間にいずれも有意の変化を認めていない。また、慢性の重症心不全患者の運動耐容時間をみると、pimobendan 5mg/日あるいは10mg/日の4週投与でそれぞれ144秒、124秒とプラセボの58秒に比して有意な延長が報告されている<sup>17)</sup>。

## 7. 長期投与効果

PDE 阻害薬では急性および慢性心不全の血行動態の改善は明らかであるが、長期投与した場合の生命予後はプラセボ群よりも短縮したとの報告がある<sup>18)</sup>。これに対し、pimobendan を長期投与(12~52週)した成績<sup>11), 19)</sup>では、身体活動能力、NYHA 心機能分類とも有意に改善し、特に、NYHA 心機能分類については52週までの長期投与期間中、むしろ改善の程度が増す傾向がみられている(図6)<sup>11)</sup>。

以上のように、軽~中等度心不全の治療に対するピモベンダンの有効性は明かであるが、今後は生命予後を含めたさらに長期の成績や、高度心不全に対する長期効果についての検討も必要と思われる。

## 8. 副作用

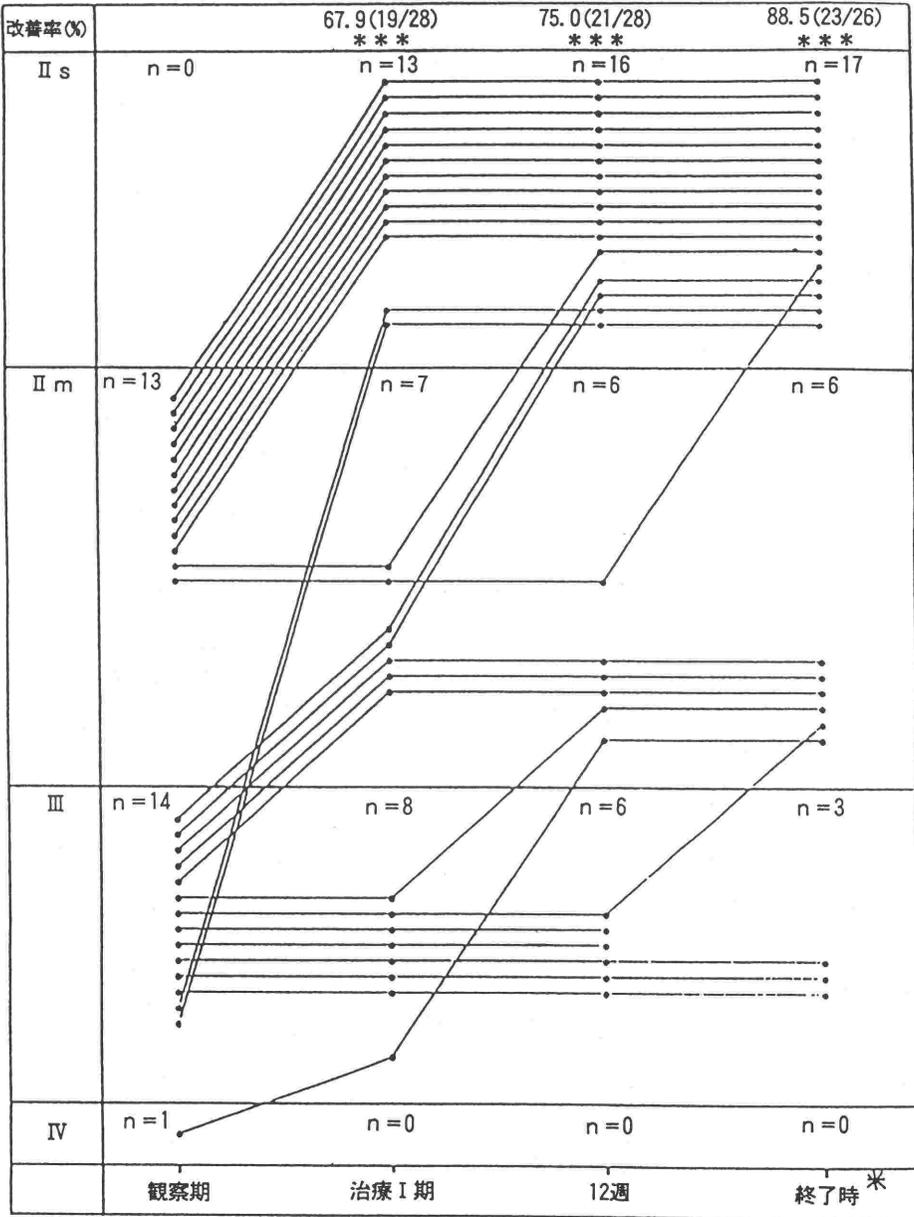
循環器系の副作用は、動悸(1.4%)、血圧低下(0.6%)がみられるが、その程度は軽く、中止せずに継続投与可能な場合が多い、その他の副作用としては、悪心(1.1%)、嘔吐(0.6%)、頭痛(0.9%)、めまい(0.6%)、皮疹(0.6%)、手のむくみ(0.6%)などが報告されている<sup>20)</sup>が、いずれも重篤なものはない。また、1.25mgあるいは2.5mgの投与で、副作用発現率の用量による差は認められていない<sup>14)</sup>。

臨床検査値については、臨床上特に問題となる異常変動は報告されていない。

## おわりに

従来、心不全に対する経口薬にはジギタリス、利尿薬、血管拡張薬などが用いられてきたが、自覚症状や血行動態の改善、死亡率の低下および副作用などのいずれをみても、必ずしも十分に満足できる臨床効果は得られていない。

pimobendan は心筋収縮蛋白の  $Ca^{2+}$  感受性増強作用により強心作用を發揮し、かつ PDE III 阻害による血管拡張作用を有する薬剤であり、自覚症状および血行動態の改善効果は明かである。また、細胞質内  $Ca^{2+}$  濃度を高めることによって強心作用を發揮する従来の強心薬と異なり、エネルギー効率も良好であるため、催不整脈作用が少なく、長期投与も十分期待できる薬剤である。



改善率：1段階以上改善した割合  
signed rank test  
\*\*\*：p < 0.001

図6 NYHA 心機能分類の推移  
\* 終了時：投与期間13～52週 (文献11)より引用)

## 文 献

- 1) The SOLVD Investigators : Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325 : 293-302, 1991
- 2) The SAVE Investigators : Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 327 : 669-677, 1992
- 3) 林 博史, 中島光好, 棚橋淑文ほか : 急性心不全に対する pimobendan (UD-CG115BS) の臨床効果 — 多施設二重盲検群間比較による用量設定試験 — *Therapeutic Research* 13 : 591-612, 1992.
- 4) Just H : Effects of Pimobendan in heart failure with special reference to myocardial energetics. *Therapeutic Research* 15 : 2539-2543, 1994
- 5) 重松昭生, 近藤潤夫, 青山和義ほか : 抗心不全薬 Pimobendan (UD-CG 115 BS) カプセルの第 I 相臨床試験 — 1.25mg, 2.5mg, 5.0mg, 7.5mg 単回経口投与 —. *臨床と研究* 68 : 238-256, 1991
- 6) 谷口興一, 廣江道昭, 丹羽明博ほか : 急性心不全に対する Pimobendan (UD-CG 115 BS) カプセル単回投与による血行動態および臨床効果. *薬理と治療* 20 : 1347-1361, 1992
- 7) Berger C, Meyer W, Scholz H, et al : Effects of the benzimidazole derivatives pimobendan and 2-(4-hydroxy-phenyl)-5-(5-menthyl 1-3-oxo - 4,5 - dihydro-2H-6-pyridazinyl) benzimidazole. HCL on phosphodiesterase activity and force of contraction in guinea-pig hearts. *Arzneimittelforschung* 35 : 1668-1673, 1991
- 8) Brunkhorst D, et al : *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 339 : 575, 1989
- 9) Van Meel JCA, Huel N : Calcium-sensitizing agents. *DN&P* 3 : 226-232, 1990
- 10) 加藤和三, 安田寿一, 谷口興一ほか : 慢性心不全に対する新しい抗心不全薬 Pimobendan の臨床効果 — 初期第 II 相臨床試験 — *臨床と研究* 68 : 3539-3551, 1991
- 11) 加藤和三, 伊東春樹, 柴田 昭ほか : 慢性心不全における Pimobendan (UD-CG-115 BS) 長期投与の臨床効果および安全性の検討. *臨床と研究* 69 : 2275-2297, 1992
- 12) Hagemeyer J : Calcium sensitization with pimobendan: pharmacology, haemodynamic improvement, and sudden death in patients with chronic congestive heart failure. *Eur Heart J* 14 : 551-566, 1993
- 13) Hauf GF, Grom E, Jahnchen E, et al : Acute and long-term hemodynamic effects of pimobendan (UD-CG115 BS) in comparison with captopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 14 (Suppl 1.2) : S49-S56, 1989
- 14) 加藤和三, 安田寿一, 河合忠一ほか : 慢性心不全に対する Pimobendan の臨床効果 — 多施設二重盲検群間比較法による用量設定試験 — *臨床医薬* 7 : 2643-2669, 1991
- 15) 谷口興一 : 心不全の診断, 心機能の評価 — 運動負荷試験による評価 — 最新内科学体系 30 : 190, 1990
- 16) 谷口興一, 伊東春樹, 佐久間昭ほか : 慢性心不全患者における Pimobendan の運動耐容能に及ぼす急性効果 — Anaerobic Threshold (AT) を用いた二重盲検群間比較試験 — *臨床と研究* 69 : 1634-1642, 1992
- 17) Katz SD, Kubo SH, Jessup M, et al : A multicenter, randomized, domized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan, a new cardiogenic and vasodilator agent, in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 123 : 95-103, 1992
- 18) Packer M, Carver JR, et al : For The PROMISE Study Research Group: Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 325 : 1468, 1991
- 19) 篠山重威, 麻野井英次, 木原康樹ほか : 慢性心不全に対する Pimobendan (UD-CG115 BS) の長期投与における臨床評価 *臨床と研究* 69 : 1921-1943, 1992
- 20) 日本ペーリンガーインゲルハイム株式会社 : アカルデイ<sup>m</sup>カプセル1.25・2.5説明書 p .17, 1994