

薬剤紹介

持続型抗不整脈薬塩酸ピルメノール

野上 昭彦*

はじめに

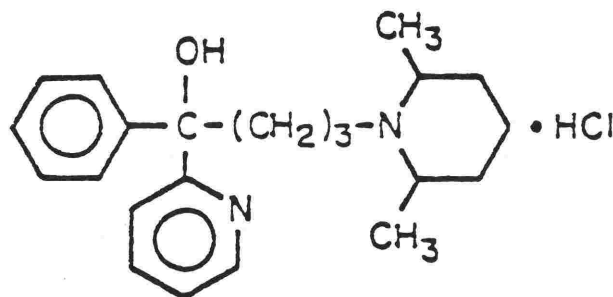
Pirmenol hydrochloride (以下 pirmenol) は、1977年米国 Warner-Lambert 社で開発された新しい抗不整脈薬で図1のような化学構造式を有する pyridinemethanol 誘導体である。本薬は電気生理学的には quinidine, procainamide, disopyramide と同様に心筋活動電位の最大立ち上がり速度 (Vmax) を抑制し、活動電位持続時間 (APD) を延長することから Vaughan-Williams 分類の class Ia に属すると考えられている¹⁾。経口および静脈内投与のいずれによっても、各種実験的不整脈モデルに対し優れた抑制効果を示すことが報告され²⁾、臨床的には心室性期外収縮³⁻⁵⁾のみならず上室性期外収縮^{6,7)}に対する有用性が示されている。また生体内利用率が高く、血漿中半減期

が比較的長いこと²⁾から1日2回投与で効果が期待される。一方、動物実験 (in vitro) において本薬の抗コリン作用は disopyramide の1/4と弱いことが確かめられており⁸⁾、本作用に基づく副作用の軽減も期待できる薬物である。我が国においては大日本製薬(株)からピメノールという商品名で心室性不整脈治療薬として発売されている。

体内薬物動態

1) 吸入

健康成人に pirmenol 25, 50, 100および200 mg を空腹時に経口投与した場合、吸収は速やかで最高血中濃度到達時間 (Tmax) は投与量にかかわらず1.2~1.5時間と一定であり、最高血漿中濃度 (Cmax) および血漿中濃度曲線下面積 (AUC) は用量依存的に増加し、用量に対して線形性が認



cis-(±)-α-[3-(2,6-dimethyl-1-piperidiny) propyl]-α-phenyl-2-pyridinemethanol, monohydrochloride

図1 塩酸 pirmenol の構造式

*群馬県立循環器病センター循環器内科

められた (表 1), また消失半減期 ($T_{1/2\beta}$) は約 7~11時間であった (図 2)⁹⁾.

2) 尿中排泄

健康成人における pirmenol 25, 50, 100および 200 mg 単回経口投与後の, 投与量に対する尿中未変化体の累積排泄率は, 投与24時間後に15~23 %, 48時間後に17~26 %とほとんど変わらず, 尿中未変化体の大部分 (72~82 %) は投与後12時間以内に排泄された⁹⁾.

3) 血漿中代謝物

健康成人における ¹⁴C-pirmenol 150 mg の単回経口投与試験で, 血漿中放射能の割合は, 投与後 1.5時間後に未変化体が74 %, pirmenol の主要代謝物である M-2 が 6 %, 8時間後に未変化体が

60 %, M-2 が 4 % であり, M-2 の血漿中濃度は pirmenol の約 1/12~1/17であった. また24時間後には未変化体は検出されたが M-2 は認められなかった.

薬理作用

1) 電気生理学的作用

ウサギの心房筋およびプルキンエ線維標本の活動電位に対する pirmenol の作用を検討すると, pirmenol は制止膜電位に影響を与えることなしに, 1 μ M (0.34 μ g/ml) 以上で濃度依存的にウサギの心房筋, プルキンエ線維の V_{max} を抑制し, 活動電位持続時間 (APD₉₀) および有効不応期を延長させた (表 2)¹⁰⁾. またその他のイオンチャ

表 1 薬物動態 (単回経口投与試験) (文献 9)

投与量	n	T _{max} (hr)	検 定 (群間比較)	C _{max} (μ g/ml)	検 定 (群間比較)	T _{1/2β} (hr)	検 定 (群間比較)	AUC _{0-∞} (μ g \cdot hr/ml)	検 定 (群間比較)
25 mg	5	1.5 \pm 0.2	N.S.	0.21 \pm 0.04	50>25*	13.8 \pm 2.0	25>50*	1.81 \pm 0.32	100>25**
50 mg	5	1.3 \pm 0.1		0.35 \pm 0.05	100>25**	7.4 \pm 0.7		2.99 \pm 0.57	200>25**
100 mg	5	1.3 \pm 0.2		0.86 \pm 0.10	100>50**	9.1 \pm 0.5		7.35 \pm 0.94	100>50**
200 mg	5	1.2 \pm 0.1		1.77 \pm 0.20	200>50**	10.7 \pm 1.4		16.84 \pm 2.69	200>50**
					200>100**				200>100**

mean \pm S.E., N.S.: Not Significant, *: P<0.05, **: P<0.01

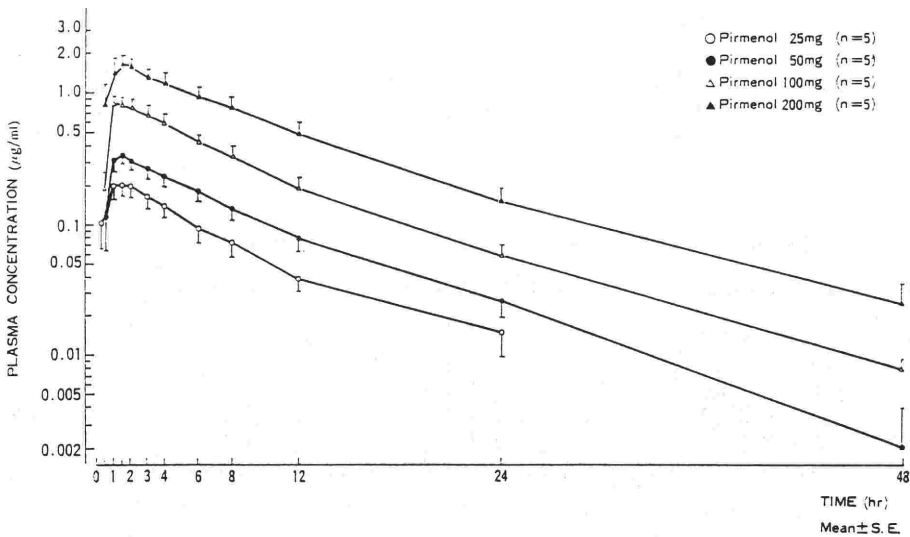


図 2 血漿中未変化体濃度 (単回経口投与試験) (文献 9)

表2 ウサギ心筋活動電位に対する影響 (文献10)

	RP (mV)	APA (mV)	APD ₂₀ (ms)	APD ₅₀ (ms)	APD ₉₀ (ms)	V _{max} (V/s)
Control	-88.1±6.1	99.5±4.3	8.5±2.2	26.6±9.8	102.3±19.0	233.4±55.8
Pirmenol						
1.0 μM	-87.7±6.7	99.1±2.9	9.5±3.7	26.7±7.4	108.3±14.0	206.9±55.7
5.0 μM	-87.4±6.2	94.4±4.4	11.8±5.4	30.1±8.5	113.9±8.8	169.4±53.7 ^a
25.0 μM	-87.7±6.8	83.6±6.6 ^a	20.3±1.9 ^a	39.0±7.0 ^a	132.8±19.0 ^a	87.6±37.4 ^a
Washout	-88.1±6.4	91.3±3.5 ^a	11.7±5.1	30.5±11.0	114.8±22.4	163.0±38.9 ^a

RP, resting potential; APA, action potential amplitude; APD_x, action potential duration at x% repolarization. Results are expressed as mean ± SD: n = 5.

Each preparation was stimulated at a frequency of 1 Hz throughout the control period and drug application.

^aP < 0.05 vs. control.

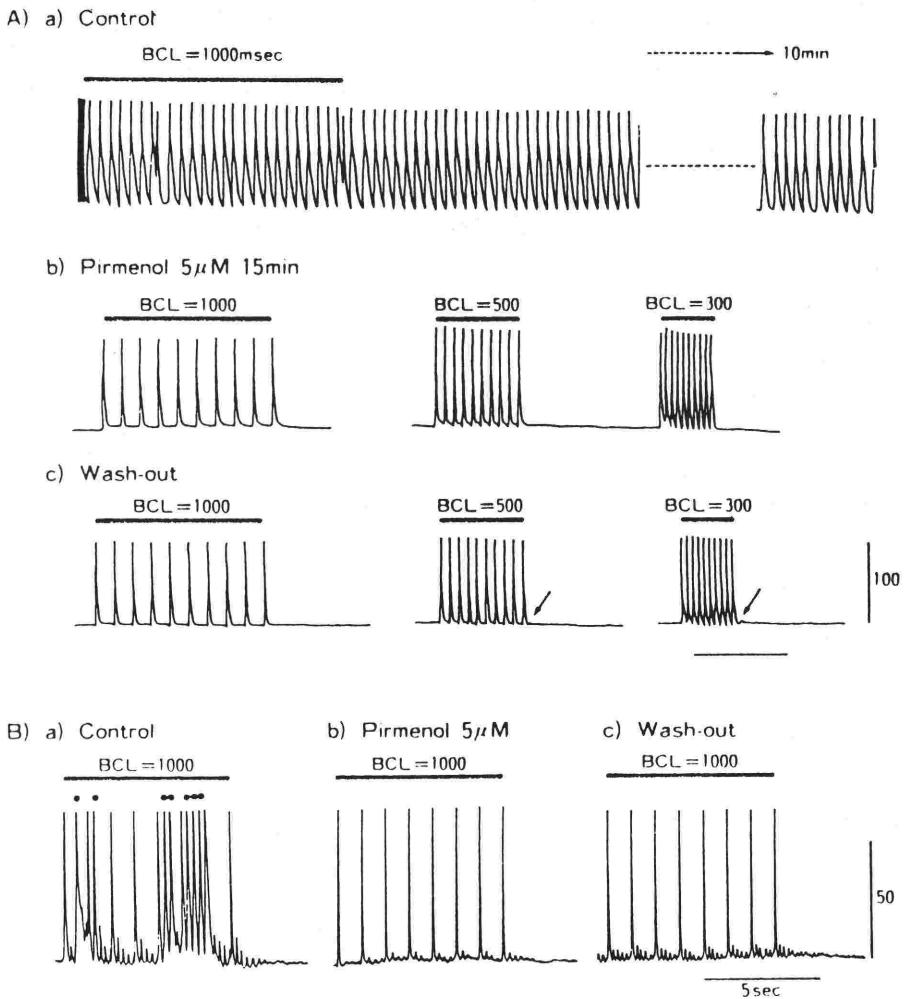


図3 モルモット乳頭筋細胞(A)および心室筋細胞(B)における triggered activity に対する影響 (文献10).

ネルに対する作用としては、モルモットおよびウサギの単一心室筋細胞の活動電位および膜電流を調べると、遅延外向き K^+ 電流 (I_K) を抑制し、 Ca^{2+} 電流 (I_{Ca}) をわずかに減少させた。また遅延後脱分極による triggered activity を著明に抑制したこと (図 3) から、一過性内向き電流 (I_{Ti}) を抑制することが示唆された¹⁰⁾。以上から pirlmenol はさまざまな機序の不整脈に有効な電気生理学的特性を有することがわかった。

2) 実験的不整脈に対する作用

さまざまな実験的不整脈に対する pirlmenol の

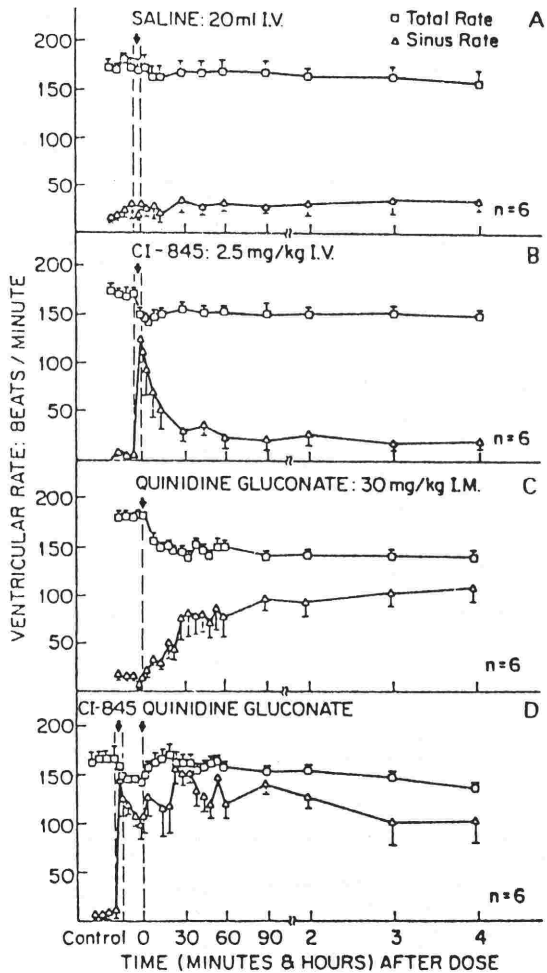


図 4 冠動脈結紮イヌにおける心室性期外収縮発生に対する効果 (文献11)。A: 生食, B: pirlmenol, C: quinidine, D: pirlmenol および quinine の併用。

効果が報告されている。イヌ冠動脈結紮不整脈モデルにおいては 3 mg/kg/3~5 秒の静脈内投与で心室性期外収縮の発生を投与直後から20分後まで有意に抑制した (図 4)^{11,12)}。またジギタリス不整脈モデルにおいてはやはり 3 mg/kg/3~5 秒の静脈内投与で心室性期外収縮の発生を投与直後から6分後まで有意に抑制した (図 5)¹²⁾。

我々は心筋梗塞イヌにおける心室頻拍誘発の抑制試験を施行した¹³⁾。冠動脈結紮後7日目の心筋梗塞イヌ14頭において心室プログラム刺激を行ったところ8頭において持続型単形性心室頻拍が再現性を持って誘発された。頻拍が誘発された8頭に pirlmenol 3 mg/kg/10分を投与したところ8頭中2頭で心室頻拍の誘発が抑制された (図 6)。

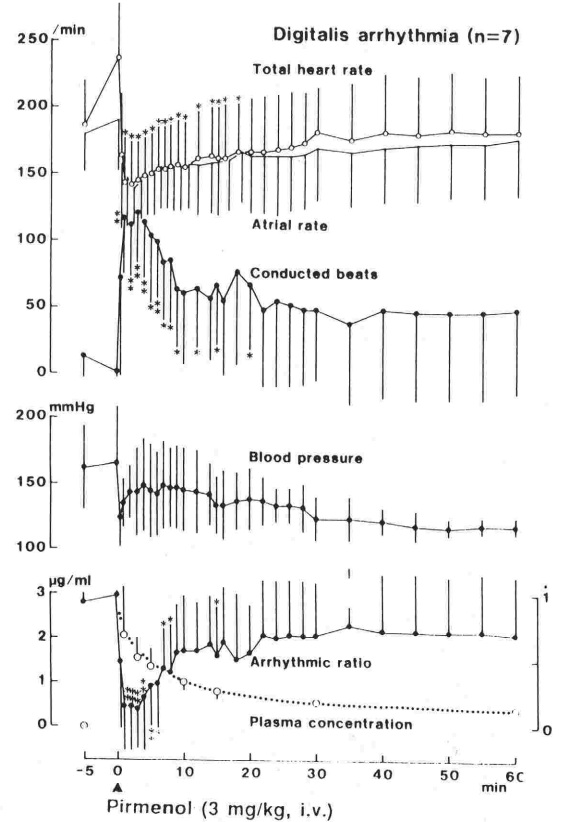


図 5 ジギタリス誘発心室性不整脈に対する効果 (イヌ) (文献12)。

さらに pirmenol を総量 5 mg/kg まで投与すると残り 6 頭中 3 頭の心室頻拍が誘発不能となった。頻拍が誘発された 3 頭においても頻拍の徐拍化を認めた (図 7)。最終的に総投与量 7 mg/kg ですべてのイヌにおいて心室頻拍の誘発が不能となった (この時の血漿中濃度は平均 1.15 mcg/ml)。催不整脈作用は認められず、抗不整脈効果は不応期の延長と心室伝導時間の延長によるものと考察された。

3) 一般薬理作用

抗コリン作用を調べると、モルモット摘出回腸のアセチルコリン収縮に対する pirmenol の抑制作用は disopyramide の 1/4.2, quinidine の 1/1.6 であった。

臨床効果

1) 電気生理学的効果

発作性上室性頻拍患者を対象に pirmenol 200mg 単回経口投与時の電気生理学的効果が検討された。その結果、洞房伝導時間の短縮, HV 時間の延長, 右心房の不応期延長, 右心室の不応期延長, 副伝導路及び房室結節を介する室房伝導不応期の延長が認められた¹⁴⁾。また上室性頻拍の誘発抑制効果は投与後 1 時間で 68.8%, 2 時間で 81.3% に認められ, これは flecainide, pildicainide と同等あるいは上回る効果であった。

2) 心室性期外収縮抑制効果

心室性期外収縮患者を対象にした二重盲検比較

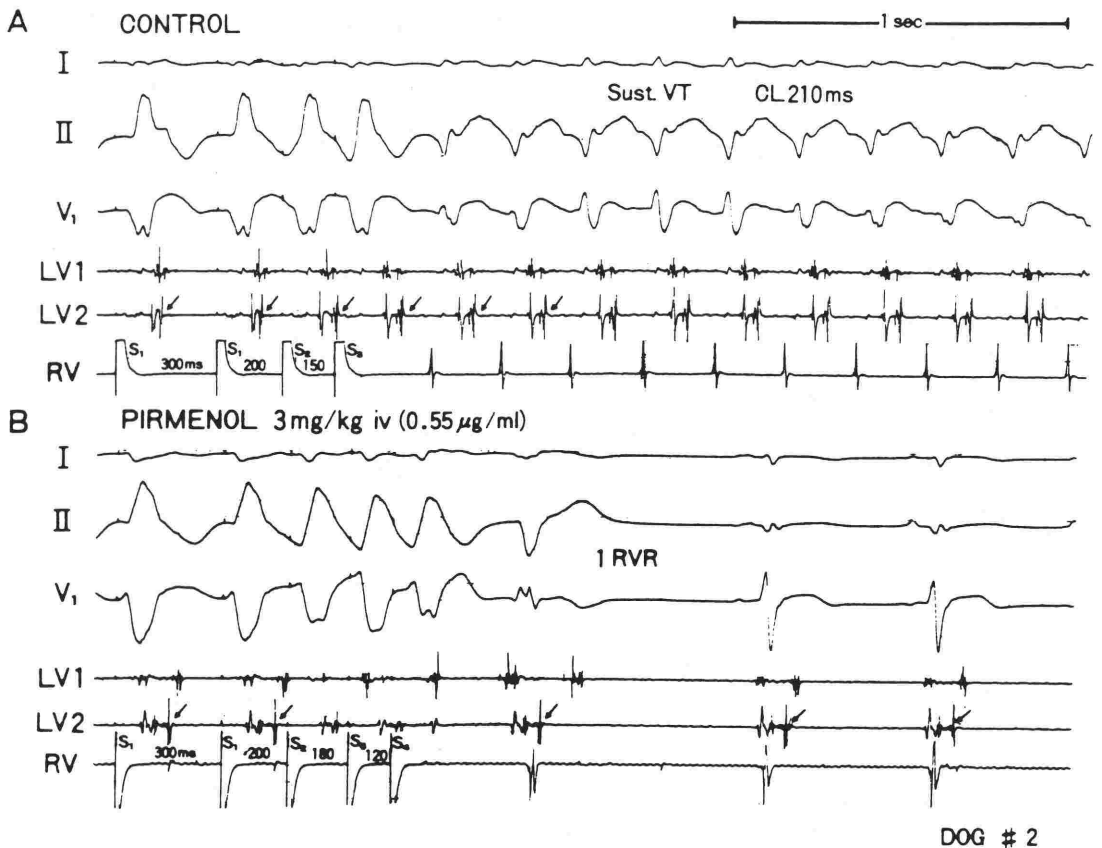


図 6 心筋梗塞イヌにおける誘発心室頻拍に対する効果 (文献13)。A: プログラム心室刺激による持続型単形性心室頻拍の誘発。B: pirmenol 静注後の誘発抑制。

試験の結果、心室性期外収縮総数は75, 150, 225 mg/日群のいずれにおいても有意に減少したが(図8), 減少率は75 mg群/日群で23.4%, 150 mg/日群で46.3%, 225 mg/日群で64.8%であり, 225 mg/日群で最も高かった¹⁵⁾. 最終的な不整脈改善度および全般改善度(中等以上)は75 mg群でそれぞれ30%, 30%, 150 mg群で53.7%, 53.7%, 225 mg群で71.4%, 68.6%であった.

3) 心行動態に及ぼす影響

発作性上室性頻拍患者に対する pirmenol 200mg 単回投与における検討¹⁴⁾では、心拍数の有意な上昇(平均+17%)および、1回心拍出係数の軽度低下(平均-17%)を認めたが、血圧、心係数には有意な変動は認められなかった.

副作用

副作用は本邦における治療において819例中94例(11.5%)126件に認められた. 副作用症状の主なものは頭痛, 頭重感(1.2%), 便秘(1.2%), 胃部不快感(1.0%), 尿閉, 排尿障害などの泌尿器症状(1.0%), 不眠(0.9%), 口中苦味(0.9%), 悪心, 嘔吐(0.9%), 口渴(0.7%)などであった. 臨床検査値の変動の主なものは、血糖値上昇(1.0%), GPT上昇(1.0%), GOT上昇(0.9), γ -GTP上昇(0.5%), 好酸球上昇(0.5%)などであった.

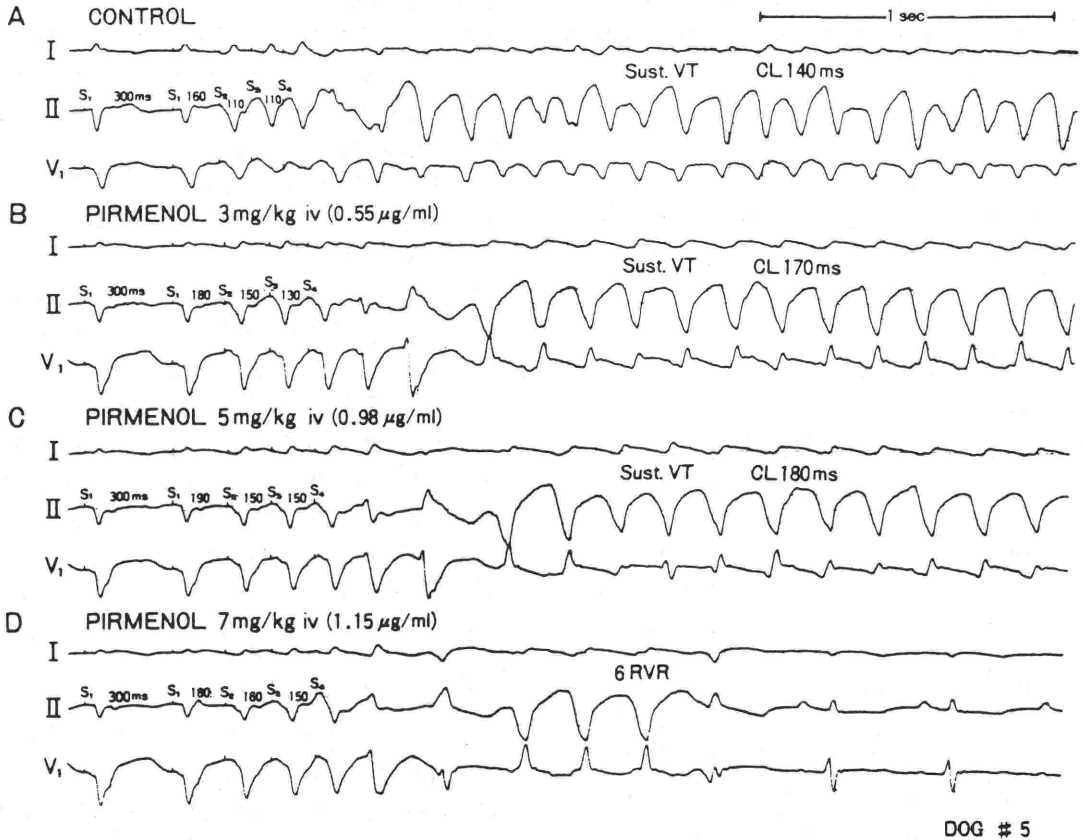


図7 心筋梗塞イヌにおける誘発心室頻拍に対する効果(文献13). A: プログラム心室刺激による持続型単形性心室頻拍の誘発. B-C: pirmenol 静注(3-5 mg/kg)後の心室頻拍の徐拍化, D: pirmenol 静注(7 mg/kg)後の誘発抑制.

考 察

近年、さまざまな新しい抗不整脈薬が開発されてきている。その中で特に Vaughan-Williams 分類の class Ic あるいは class III の機序を持つ新しい薬物に注目が集まりがちであるが、pirmenol のような新しい class Ia (new class Ia) 薬剤にも非常に大きな期待が持たれている。従来より、抗不整脈薬治療の第一選択として class Ia 薬物は重要な位置を占めていたが、その臨床使用上にいくつかの制約があった。たとえば、静注で有効であっても経口投与では十分な吸収が得られず、薬効が得られない場合があった。これはとくに class Ia の代表である procainamide にたびたび認められ、時に 1 日 3~4 g の高投与量でも血中濃度が有効濃度に遙かおよばないこともあった。たとえ服用後に血中濃度が上昇してもその半減期の短さから 1 日 3~4 回の分服が必要で、それでも早朝

に多いタイプの不整脈に対しては、たとえ就寝前に服用しても早朝には薬物血中濃度が最低となってしまうという問題点も存在していた。また disopyramide や quinidine などは抗コリン作用が強く、それに伴う副作用（尿閉など）が使用を制限させた。陰性変力作用も従来の class Ia 薬物は比較的強く、心不全患者の場合にはその使用に注意が必要であった。quinidene や procainamide においてはその投与量の多さも関与して消化器症状の出現率も高く、消化器症状が最大投与量を制限していた。これらの点を改善させたのが pirmenol や cibenzolin などに代表される新しい class Ia 薬物である。本稿で紹介した pirmenol はその吸収率の高さ、半減期の長さ、陰性変力作用、抗コリン作用の低さ、消化器症状出現の低さ、などから非常に使いやすく、そして有用と考えられる抗不整脈薬である。現在の本邦における適応は心室性不整脈のみであるが、上室性期外収縮、発作性上室性頻拍に対しても高い有効性があり^{6,7,14}、将来の適応追加が予測される。さらに我々の経験では quinidine あるいは class Ic に対して抵抗性の発作性心房細動に対して pirmenol が有効な症例があり（未発表データ）、発作性心房細動に対する有効性も期待される。

副作用に関しては、欧米における使用経験、本邦における治験では比較的少なく、また重篤なものはなかったようであるが、消化管からの吸収がよく、腎排泄性で、半減期が長い薬物であるため、腎機能低下例、高齢者に対しては注意深い観察を行い、未知の副作用の出現に十分留意する必要がある。また有効な抗不整脈作用を持つ薬物である以上、逆に催不整脈作用の危険性も存在するはずで、その点に関して十分な適応の検討、観察が必要なことは言うまでもない。

結 語

pirmenol は消化管からの吸収がよく、また消失半減期が比較的長いいため、1 日 2 回の投与で安定した抗不整脈作用が得られる class Ia 薬物である。また心機能抑制作用、抗コリン作用も弱いいため従来の class Ia 薬物に比して使用しやすい。

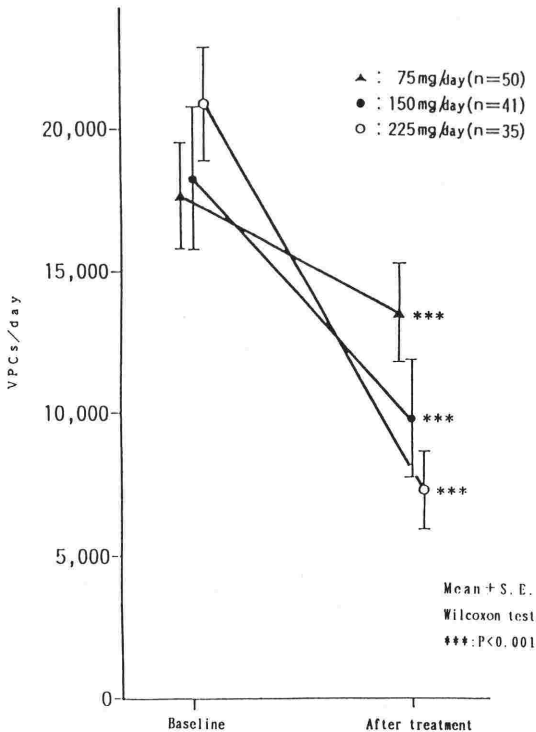


図 8 心室性期外収縮の頻度の低下 (文献15).

文 献

- 1) Dukes ID, Vaughan Williams, EM Dennis PD : Electrophysiological and cardiovascular effects of pirlmenol, a new class I antiarrhythmic drug. *J Cardiovasc Pharmacol* 8 : 227-234, 1986
- 2) Steffe TJ, Mertz TE, Hastings SG, et al : CI-845 (Pirlmenol hydrochloride) : A new orally effective long-acting antiarrhythmic agent. *J Pharmacol Exp Ther* 214 : 50-57, 1980
- 3) Farnham DJ : A multicenter dose-response study of pirlmenol hydrochloride in patients with ventricular premature contractions. *Am J Cardiol* 59 : 43H-47H, 1987
- 4) Toivonen LK, Nieminen MS, Manninen V, et al : Antiarrhythmic efficacy of pirlmenol in the treatment of premature ventricular complexes. *Eur Heart J* 6 : 737-744, 1985
- 5) Anderson JL, Luts JR, Nappi JM : Pirlmenol for control of ventricular arrhythmias : oral dose-ranging and short-term maintenance study. *Am J Cardiol* 53 : 522-527, 1984
- 6) Toivonen LK : Effect of pirlmenol on premature atrial complexes. *Ann Clin Res* 18 : 106-108, 1986
- 7) Toivonen LK : Pirlmenol in termination of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Clin Cardiol* 9 : 369-373, 1986
- 8) Kaplan HR, Mertz TE, Steffe TJ : Preclinical pharmacology of pirlmenol. *Am J Cardiol* 59 : 2H-9H, 1987
- 9) 新 博次, 佐々木 熙之, 井野 威ほか : Pirlmenol hydrochloride (CI-845) の第 1 相臨床試験. *臨床薬理* 23 : 475-493, 1992
- 10) Sawanobori T, Adaniya H, Yamashita K, et al : Electrophysiologic and antiarrhythmic actions of pirlmenol on rabbit and guinea pig cardiac preparations. *J Cardiovasc Pharmacol* 16 : 975-983, 1990
- 11) Mertz TE, Steffe TJ : Pirlmenol hydrochloride (CI-845) : antiarrhythmic profile in coronary artery ligated conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2 : 527-541, 1980
- 12) Hashimoto K, Watanabe K, Sugishita A : Antiarrhythmic plasma concentrations of pirlmenol on canine ventricular arrhythmias. *Lpn J Pharmacol* 48 : 273-282, 1988
- 13) Nitta J, Nogami A, Aonuma K, et al : Effects of pirlmenol on electrical induction of sustained ventricular tachycardia in a seven-day-old canine myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 17 : 54-60, 1991
- 14) 井野 威, 新 博次, 齊藤 寛和ほか : pirlmenol 単回経口投与の電気生理学的効果と心行動態に及ぼす影響. *臨床薬理* 22 : 745-756, 1991
- 15) 加藤和三, 笠 貫宏, 飯沼宏之ほか : pirlmenol の心室性期外収縮に対する臨床評価 — 多施設二重盲検群間比較法による至適用量の検討 —. *臨床評価* 20 : 131-159, 1992