新しい抗不整脈薬 pirmenol の薬物動態 および心室期外収縮抑制効果

加藤 林 也*¹ 外 畑 巖*² 林 博 史*³
 横 田 充 弘*⁴ 渡 辺 俊 也*¹ 伊 藤 昭 男*⁵
 都 築 實 紀*⁶ 近 藤 照 夫*⁷ 石 川 真 一*⁸
 稲 垣 春 夫*⁹ 都 築 雅 人*¹⁰ 野 田 省 二*¹¹
 前 田 雅 彦*¹²

(受付: 1991年12月10日) (特別掲載)

The Pharmacokinetics of Pirmenol and Its Suppressive Effects on Ventricular Premature Contractions

Rinya KATO*¹ Iwao SOTOHATA*² Hiroshi HAYASHI*³
 Mitsuhiro YOKOTA*⁴ Toshiya WATANABE*¹ Akio ITO*⁵
 Jitsuki TSUZUKI*⁶ Teruo KONDO*⁷ Shinichi ISHIKAWA*⁸
 Haruo INAGAKI*⁹ Masato TSUZUKI*¹⁰ Shoji NODA*¹¹
 and Masahiko MAEDA*¹²

- *¹ Department of Cardiology, Nagoya National Hospital, 4-1-1 Sannomaru, Naka-ku, Nagoya 466, Japan
- *² Department of Internal Medicine, Fujita Health University, School of Medicine
- *³ The First Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine
- *⁴ Department of Central Clinical Laboratory, Nagoya University Hospital
- *⁵ Department of Cardiology, Nagoya Second Red Cross Hospital
- *⁶ Department of Cardiology, Daido Hospital
- *⁷ Department of Internal Medicine, Nisio City Hospital
- *⁸ Department of Cardiology, Showa Hospital
- *⁹ Department of Cardiology, Toyota Memorial Hospital
- *¹⁰ Department of Internal Medicine, Saiseikai Hospital of Nagoya (Present address: Tsuzuki Clinic)
- *¹¹ Department of Internal Medicine, Tokai City Hospital
- *¹² Department of Internal Medicine, Chita City Hospital

*¹ 国立名古屋病院循環器科 〒460 名古屋市中区三の丸 4-1-1 *² 藤田保健衛生大学医学部内科
 *³ 名古屋大学医学部第一内科 *⁴ 名古屋大学医学部附属病院中央検査部 *⁵ 名古屋第二赤十字病院循環器科
 *⁶ 大同病院循環器科 *⁷ 西尾市民病院内科 *⁸ 愛知県厚生連昭和病院循環器科
 *⁹ トヨタ記念病院循環器科 *¹⁰ 愛知県済生会病院内科 (現在: 都築医院) *¹¹ 東海市民病院内科
 *¹² 知多市民病院内科

The pharmacokinetics of pirmenol hydrochloride (pirmenol), a new antiarrhythmic agent, and its suppressive effects on ventricular premature contractions (VPC) were studied in 16 patients following single oral administration of 75 mg, 100 mg, and 150 mg of the drug. In 8 of 16 patients, suppressive effects on VPC were also studied following multiple oral administration of pirmenol of 75 mg b. i. d. or 100 mg b. i. d. Blood samples were drawn before and at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 and 48 hr after single oral administration. In the multiple oral administration study, blood samples were collected before and 2 hr after morning dose during the treatment period. Plasma and urine drug concentration were measured using high performance liquid chromatography (HPLC). Plasma protein binding of pirmenol was determined by an ultrafiltration method. A 48-hr continuous ECG and standard 12-lead ECGs were recorded to assess the effects of pirmenol on VPC and ECG parameters.

The C_{max} and AUC after single administration were 0.799 $\mu\text{g/ml}$ & 9.23 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ in 75 mg group ($n=6$), 0.784 $\mu\text{g/ml}$ & 11.23 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ in 100 mg group ($n=6$) and 1.156 $\mu\text{g/ml}$ & 15.70 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ in 150 mg group ($n=4$), respectively. The C_{max} and AUC increased in a dose-dependent manner. The T_{max} , $t_{1/2}$, β , urinary excretion rate and protein binding rate were independent of the dosage. The C_{max} and C_{min} at the steady state during multiple administration were 1.149 & 0.235 $\mu\text{g/ml}$ in 75 mg b. i. d. group ($n=2$) and 1.472 & 0.598 $\mu\text{g/ml}$ in 100 mg b. i. d. group ($n=6$). Suppressive effects of pirmenol on VPC were observed in 5 out of 12 patients with more than 3,000 VPC/day in the single administration study and also in 3 out of 4 patients in the multiple administration study. The minimum effective plasma concentration of pirmenol was $0.361 \pm 0.133 \mu\text{g/ml}$. The PQ & QT interval and QTc were prolonged significantly after single and multiple administration. Serious adverse events were not observed in any patients during the study.

We conclude that pirmenol is a useful antiarrhythmic agent for the treatment on VPC, and that 100 mg b. i. d. is safe and suitable for chronic management of the patients with frequent VPC.

Key words: pirmenol, antiarrhythmic agent, pharmacokinetics, ventricular premature contractions, minimum effective plasma concentration

緒言

突然死を予防する上において致死性不整脈の治療はきわめて重要であり、このため近年多くの抗不整脈薬の開発が行われ、それらのうちすでに幾つかはわが国でも臨床使用が可能となっている。しかし、抗不整脈薬は一般に治療域と中毒域の血漿中濃度の幅が狭く、治療域に達しない場合には不整脈の抑制が不十分となり、一方、過剰投与によりさらに重篤な不整脈を生じる（催不整脈作用）などの副作用を引き起こす場合がある。そこで、安全かつ有効な薬物療法を行うためには、抗不整脈薬自体の薬理作用に加え、その生体内薬物

動態を十分に理解・把握することが必要となる。

Pirmenol hydrochloride（以下 pirmenol と略す）は、米国 Warner-Lambert/Parke-Davis 社で開発された Vaughan-Williams 分類の Class Ia 群に属する新しい抗不整脈薬である^{1~4)}。

今回われわれは心室期外収縮（以下 VPC と略す）に対する、安全かつ有効な投与計画を確立するために pirmenol の単回および連続経口投与と試験を行い、薬物動態と VPC 抑制効果について検討したので報告する。

対象および方法

1. 対 象

対象は、名古屋大学医学部第一内科およびその共同研究施設 (Tab. 1) に入院中の VPC を有する患者 17 例であった。そのうち 1 例では、本薬との相互作用が報告されている rifampicin⁵⁾ が併用されていたため解析から除外した。本試験の対象となった 16 例の内訳は男 10 例、女 6 例であり、平均年齢は 61.5 ± 10.0 (42~76) 歳、平均体重は 55.7 ± 8.8 (43~80) kg であった。基礎心疾患として高血圧性心疾患 6 例、陳旧心筋梗塞 2 例、心臓弁膜症 2 例、狭心症 1 例、完全房室ブロック (人工ペースメーカー植込み) 1 例が認められた。

発症後 3 カ月以内の心筋梗塞、重症心不全、徐脈 (50 拍/分未満)、刺激伝導障害、重症の肝・腎・肺・脳機能障害、緑内障、薬物アレルギー、電解質異常、排尿障害、他の抗不整脈薬で異常な QT 延長を生じたことのある症例、妊婦、授乳期の婦人および妊娠している可能性のある婦人、その他担当医師が不適当と判断した症例は対象から除外した。また本試験の実施に先立ち、患者に試験の目的および方法、予想される効果および副作用、他の治療法の有無およびその内容、試験に同意した場合でも随時撤回できることならびに同意しない場合でも不利益を受けないことを十分説明し、試験参加への同意を口頭または文書により得た。本試験は平成元年 3 月~平成 2 年 7 月に実施

した。

2. 投与方法

Pirmenol の単回投与前に観察期を設け、本薬の単回投与および連続投与試験における共通観察期とした。

1) 単回投与試験

抗不整脈作用を有すると考えられる薬物が投与されていた患者については、少なくともその薬物の血漿中消失半減期 ($t_{1/2}$) の 5 倍以上の休薬期間 (wash-out) を設けた後、pirmenol の 75, 100, 150 mg のいずれかの用量を原則として午前 9 時に 1 回経口投与した。

2) 連続投与試験

単回投与試験終了後に、pirmenol の 75 mg または 100 mg を 1 日 2 回朝晩 12 時間ごと (原則として午前・午後 9 時) に 4~5 日間連続で経口投与した。

3. 測定項目および方法

1) 単回投与試験

(1) 薬物動態諸指標値および血漿蛋白結合率
薬物動態諸指標値の算出のため pirmenol の血漿中および尿中未変化体濃度と血漿蛋白結合率を測定した。Pirmenol 投与直前、投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 および 48 時間に肘静脈より採血を行った。1 回の採血量は直前、投与後 2, 4, 8 および 24 時間については静脈血 13 ml とし、その他は 5 ml とした。また、尿中排泄率は投与開始時点から 24 時間後までの尿を用いて算出した。採血後速やかに遠心分離した血漿を尿とともに凍結保存した。

血漿中および尿中未変化体濃度の測定は、高速液体クロマトグラフィー法により行い、血漿蛋白結合率の測定は、限外濾過・分離⁶⁾ したのち、高速液体クロマトグラフィー法により行った。なお、血漿中および尿中未変化体濃度と血漿蛋白結合率測定はワーナー・ランバート株式会社に、限外濾過・分離は昭和大学第二薬理学教室に、また薬物動態諸指標値の算出は東邦大学薬物動態学教室に依頼して実施した。

(2) 心電図、血圧および心拍数

Pirmenol の VPC 抑制効果と心電図波形に及ぼ

Tab. 1 共同研究施設

藤田保健衛生大学七栗サナトリウム	内科
名古屋大学	第一内科
名古屋大学医学部附属病院	中央検査部
国立名古屋病院	循環器科
国立豊橋病院	第三内科
大同病院	循環器科
トヨタ記念病院	循環器科
愛知県厚生連昭和病院	循環器科
愛知県済生会病院	内科
東海市民病院	内科
知多市民病院	内科
西尾市民病院	内科
名古屋第二赤十字病院	循環器科

す影響を検討するため、24 時間連続心電図（以下 DCG と略す）およびモニター心電図（以下 ECG と略す）を記録した。DCG は pirlmenol 投与前 24 時間より投与後 24 時間まで連続して記録し VPC 数を計測した。ECG は各採血時に記録し、RR 間隔、PQ 時間、QRS 時間、QT 時間および QTc を計測した。また、ECG 記録時に血圧および心拍数を併せて測定した。

（3） 自覚症状および副作用

試験期間中、不整脈に基づく自覚症状の変化や副作用の有無・程度について観察した。

（4） VPC 抑制効果の判定

Pirlmenol 投与前後に記録した DCG から 1 時間当りの VPC 数を計測、検討した。VPC 抑制効果は、pirlmenol 投与後の 1 時間当りの VPC 数が本薬投与前の時刻対応する 1 時間当りの VPC 数に比し、3 時間以上連続して 50% 以上減少した場合を「有効」と判定した。

2) 連続投与試験

（1） 薬物動態諸指標値および血漿蛋白結合率
連続投与時の pirlmenol の血漿中未変化体濃度および血漿蛋白結合率測定のため、pirlmenol 投与日の午前の投与直前と投与後 2 時間および最終投与後 12 および 36 時間に採血をした。1 回の採血量は連続投与第 1 日目の投与直前と最終投与日の投与後 2 時間については静脈血 13 ml とし、その他は 5 ml とした。

採血後速やかに遠心分離した血漿を凍結保存し、血漿中未変化体濃度および血漿蛋白結合率の測定を単回投与試験と同一の方法にて実施した。

（2） 心電図、血圧および心拍数

Pirlmenol の VPC 抑制効果と心電図波形に及ぼす影響を検討するため、DCG および ECG を記録した。DCG は最終投与日およびその翌日にかけて 48 時間連続記録し、1 日当りの VPC 総数を計測した。ECG は各採血時に記録し、RR 間隔、PQ 時間、QRS 時間、QT 時間および QTc を計測した。また、ECG 記録時に血圧および心拍数も測定した。

（3） 自覚症状、副作用および臨床検査

試験期間中、不整脈に基づく自覚症状の変化や

副作用の有無・程度について観察した。また、pirlmenol 単回投与前日（観察期）および最終投与後第 1 日目に以下の項目について臨床検査を実施した。

RBC, Hb, Ht, WBC, WBC 分画, 血小板数, GOT, GPT, Al-P, LDH, γ -GTP, ChE, 総ビリルビン, 総蛋白, アルブミン, 総コレステロール, BUN, 血清クレアチニン, 尿酸, CPK, 血清電解質 (Na, K, Cl), 尿蛋白, 尿酸, 尿ウロビリノーゲン, 尿沈渣, クレアチニンクリアランス*

* 観察期に可能な限り実施

（4） VPC 抑制効果の判定

Pirlmenol 単回投与前日（観察期）の 1 日当りの VPC 総数と、連続投与最終日の 1 日当りの VPC 総数を比較検討した。VPC 抑制効果は、投与後の 1 日当りの VPC 総数が観察期に比し、50% 以上減少した場合を「有効」と判定した。

4. 統計学的検討

得られた成績は平均±標準偏差（または標準誤差）で表し、paired t 検定を行い両側 5% 未満を有意と判定した。

結 果

Pirlmenol の投与量別の症例数は単回投与試験では、75 mg が 6 例、100 mg が 6 例、150 mg が 4 例であり、また連続投与試験では、150 mg/日が 2 例、200 mg/日が 6 例であった。

1. 薬物動態指標値

1) 単回投与試験

Pirlmenol 単回投与での投与量別の血漿中未変化体濃度の推移を Fig. 1 に示す。各例における血漿中未変化体濃度の推移を非線形最小二乗法により解析した結果、各例とも two-compartment model によく適合した。最高血漿中濃度 (C_{max}) の平均値は、75 mg 群では $0.799 \pm 0.097 \mu\text{g/ml}$ 、100 mg 群では $0.784 \pm 0.139 \mu\text{g/ml}$ 、150 mg 群では $1.156 \pm 0.253 \mu\text{g/ml}$ であり、75 mg 群と 100 mg 群の間に有意差を認めなかったが、150 mg 群では 100 mg 群の約 1.5 倍の高値を示した。血漿中濃度曲線下面積 (AUC) は 75 mg 群では 9.23

Tab. 2 Pirmenol 薬物動態諸指標値

1. 単回経口投与試験

Mean $\pm$ S. E.

投与量	症例数	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	V_d (l)	C_{total} (l/hr)	C_{cr} (ml/min)	UER ₀₋₂₄ (%)
75 mg	6	0.799 $\pm$ 0.097	1.90 $\pm$ 0.32	10.63 $\pm$ 1.77	9.23 $\pm$ 1.80	71.24 $\pm$ 6.56	10.01 $\pm$ 2.06	68.8 $\pm$ 1.9	15.5 $\pm$ 3.4
100 mg	6	0.784 $\pm$ 0.139	2.83 $\pm$ 0.28	11.63 $\pm$ 1.43	11.23 $\pm$ 3.45	99.29 $\pm$ 21.86	13.83 $\pm$ 3.47	78.5 $\pm$ 12.2	16.5 $\pm$ 2.4
150 mg	4	1.156 $\pm$ 0.253	2.89 $\pm$ 0.11	9.78 $\pm$ 0.73	15.70 $\pm$ 3.44	74.14 $\pm$ 10.72	11.21 $\pm$ 2.58	67.4 $\pm$ 6.0	22.6 $\pm$ 3.2

※ Two-Compartment Model により算出

2. 連続経口投与試験

投与量	症例数	C_{max}^{ss} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{min}^{ss} ($\mu\text{g/ml}$)
150 mg/日	2	1.149 $\pm$ 0.237	0.235 $\pm$ 0.001
200 mg/日	6	1.472 $\pm$ 0.351	0.598 $\pm$ 0.181

$\pm 1.80 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, 100 mg 群では $11.23 \pm 3.45 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, 150 mg 群では $15.70 \pm 3.44 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であり, 用量依存的に増加した. 最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は 75 mg 群では 1.90 ± 0.32 時間, 100 mg 群では 2.83 ± 0.28 時間, 150 mg 群では 2.89 ± 0.11 時間であり, 血漿中消失半減期 ($t_{1/2\beta}$) は 75 mg 群では 10.63 ± 1.77 時間, 100 mg 群では 11.63 ± 1.43 時間, 150 mg 群では 9.78 ± 0.73 時間であり, また尿中排泄率 (UER) は 75mg 群では $15.47 \pm 3.37\%$, 100 mg 群では $16.45 \pm 2.38\%$, 150 mg 群では $22.60 \pm 3.20\%$ であった. 分布容積 (V_d) および総体クリアランス (C_{total}) は, ともに投与量にかかわらずほぼ一定であった (Tab. 2).

Fig. 1 Pirmenol 単回経口投与後の投与量別血漿中未変化体濃度の推移 (平均パラメーターによるシミュレーション). 75 mg 群と 100 mg 群の間に有意差を認めなかったが, 150 mg 群では 100 mg 群の約 1.5 倍の高値を示した.

各投与量における血漿蛋白結合率の推移を Fig. 2 に示す. 血漿蛋白結合率は 80% 前後と投与量にかかわらずほぼ一定であった.

2) 連続投与試験

単回投与時の薬物動態指標値をもとに算出した各投与量の定常状態における最高および最低血漿中濃度 (C_{max}^{ss} , C_{min}^{ss}) は, 150 mg/日群ではおのおの $1.149 \pm 0.237 \mu\text{g/ml}$ および $0.235 \pm 0.001 \mu\text{g/ml}$, 200 mg/日群ではおのおの $1.472 \pm 0.351 \mu\text{g/ml}$ および $0.598 \pm 0.181 \mu\text{g/ml}$ であり, 200 mg/日群のほうがともに高値を示した (Tab. 2).

最終投与日の投与後 2 時間の血漿蛋白結合率は, 150 mg/日群では $84.95 \pm 1.25\%$, 200 mg/日群では $81.48 \pm 2.74\%$ であり, 投与量にかかわら

Fig. 2 Pirmenol 単回投与後の血漿蛋白結合率. 各投与量群とも 80% 前後とほぼ一定であった.

Tab. 3 心室期外収縮抑制効果 (Pirmenol 投与前の
1日 VPC 総数 3,000 個/日以上)

1) 単回経口投与試験

投与量 (n)	有効例 (%)	効果持続時間 (hr)	最低有効血漿中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)
75 mg (n=5)	2 (40.0%)	3	0.368 (0.252~0.484)
100 mg (n=4)	2 (50.0%)	13~23	0.484 (0.275~0.693)
150 mg (n=3)	1 (33.3%)	24	0.099
Mean $\pm$ S. E.	5/12 (41.7%)	13.2 $\pm$ 4.6	0.361 $\pm$ 0.133

2) 連続経口投与試験

投与量 (n)	有効例 (%)
150 mg/日 (n=2)	2 (100.0%)
200 mg/日 (n=2)	1 (50.0%)
計	3/4 (75.0%)

ずば一定であった。

2. 最低有効血漿中濃度および効果持続時間

VPC 抑制効果の検討は, pirmenol 投与前の DCG による 1 日 VPC 総数が 3,000 個/日以上の症例 (単回投与-75 mg 群: 5 例, 100 mg 群: 4 例, 150 mg 群: 3 例; 連続投与-150 mg/日群, 200 mg/日群: おおの 2 例) で行った。

1) 単回投与試験

各投与量群において投与前後で時刻対応する 1 時間当りの VPC 数が 3 時間以上連続して 50% 以上減少したのは, 75 mg 群では 5 例中 2 例 (40%), 100 mg 群では 4 例中 2 例 (50%), 150 mg 群では 3 例中 1 例 (33%) であった (Tab. 3)。

単回投与試験における有効例の 1 例を Fig. 3 に示す。本例では pirmenol は 1 日 VPC 総数を著明に減少させ, さらに二連発, 三連発以上の VPC をより強く抑制した。

効果持続時間は, 有効例において投与前に比し投与後の時刻対応する 1 時間当りの VPC 数の減少が 50% 以上持続した時間と定義した。各投与量群の有効例における効果持続時間は, 75 mg 群では 3 時間, 100 mg 群では 18 (13~23) 時間, 150 mg 群では 24 時間と用量依存的に延長した。また, two-compartment model にあてはめた simulation curve より算出した効果持続時間帯の最終時点における血漿中濃度 (最低有効血漿中濃度:

Fig. 3 単回投与試験における有効例の 1 例 (症例 No. S-14, 100 mg 単回投与)。本例において pirmenol は投与 1 時間後から 24 時間にわたり, 50% 以上の抑制効果を持続した (上段)。また, 1 日 VPC 総数を著明に減少させ, さらに二連発, 三連発以上の VPC をより強く抑制した (下段)。

MEC) は, 75 mg 群では 0.368 (0.252~0.484) $\mu\text{g/ml}$, 100 mg/群では 0.484 (0.275~0.693) $\mu\text{g/ml}$, 150 mg 群では 0.099 $\mu\text{g/ml}$ であり, 平

1) 150mg/日投与群

2) 200mg/日投与群

Fig. 4 単回・連続投与時の1日 VPC 総数の推移. いずれの症例も単回投与後の1日 VPC 総数の減少は軽度であったが、連続投与により4例中3例で明らかな抑制効果を認めた.

均 $0.361 \pm 0.133 \mu\text{g/ml}$ であった (Tab. 3).

2) 連続投与試験

連続投与試験4例 (150 mg/日群, 200 mg/日群: おおの2例) の VPC 総数の推移を Fig. 4 に示す. いずれも単回投与後の1日 VPC 総数の減少は軽度であったが、連続投与により4例中3例で明らかな VPC 抑制効果を認めた.

各投与量群において投与前後の1日 VPC 総数が 50% 以上減少したのは、150 mg/日群では2例中2例 (100%), 200 mg/日群では2例中1例 (50%) であった (Tab. 3).

3. 心電図波形, 血圧および心拍数に及ぼす影響

ECG より計測した RR 間隔, PQ 時間, QRS 時間, QT 時間および QTc の単回および連続投与

時の変化を Fig. 5 に示す. RR 間隔の短縮が連続投与最終日の投与直前に, PQ 時間の延長が単回投与後 3, 4 および 12 時間と連続投与時の最終投与後 36 時間に, QT 時間の延長が単回投与後 1, 2 および 12 時間と連続投与第 2~3 日目に, また QTc の延長が単回投与後 2 時間と連続投与第 3 日目に認められた. しかし, これらの変動はいずれも正常範囲内であった. QRS 時間は単回投与および連続投与時のいずれにおいても変化しなかった.

血圧・心拍数においては, 収縮期血圧の低下が単回投与後 48 時間に, 拡張期血圧の上昇が単回投与後 2 時間に, また心拍数の増加が連続投与最終日の投与直前に認められたが, いずれも正常範囲内の変動であった (Fig. 6).

Fig. 6 血圧・心拍数に及ぼす影響。血圧および心拍数とも一過性の有意な変化を認めたが、いずれも正常範囲内の変動であった。

対象に pirmenol の単回および連続経口投与による検討を行った。

1. 薬物動態

健康人を対象とした第1相試験において、 T_{max} は約 0.9~1.5 時間、 $t_{1/2\beta}$ は約 7~9 時間、また 100 mg 単回経口投与における C_{max} は空腹時では $0.872 \pm 0.184 \mu\text{g/ml}$ 、食後では $0.703 \pm 0.107 \mu\text{g/ml}$ であり、 T_{max} は食後では約 1 時間延長すると報告されている¹¹⁾。また、Johnson らは VPC 患者に対する 100 mg 単回投与試験において T_{max} は 1~3 時間、 C_{max} は $0.6 \sim 1.9 \mu\text{g/ml}$ 、 $t_{1/2\beta}$ は 9.7~31 時間と報告している¹²⁾。今回の単回投与試験で得られた 100 mg 群での薬物動態諸指標値は、これらの成績と類似していた。本試験では 75 mg 群と 100 mg 群の薬物動態諸指標値は、投与量の差がわずかであったため、有意差を示さな

かった。

Pirmenol は塩基性薬物であり、血中では主として α_1 -acid glycoprotein (AAG) と、またわずかではあるが albumin と結合し、ヒトでの蛋白結合率は 80~90% (in vivo) と報告されている^{6,13)}。今回われわれが実施した投与量 (75~150 mg 単回投与, 150~200 mg/日連続投与) の範囲における成績は、これとほぼ一致するものであった。すなわち、pirmenol はこれらの投与量の範囲において血漿中濃度にかかわらずほぼ一定の蛋白結合率を有するものと推測された。しかし、腎機能障害時には AAG が増加することが知られており¹⁴⁾、腎不全患者などへの投与時には、本薬の投与量と血漿中濃度について留意する必要があると考えられる。

本試験では対象の中に明らかな腎機能低下例は認められなかったが、腎機能障害者あるいは高齢者では薬物動態の変化が予測されるため、このような症例においてさらに本薬の薬物動態の検討が必要であると考えられる。

2. VPC 抑制効果および最低有効血漿中濃度

今回われわれは、VPC の日差変動による増減の影響を考慮し、DCG による薬効評価をより精度の高いものとするために、観察期に 3,000 個/日未満の症例を評価の対象から除外するとともに観察期の最終日より連続して 48 時間にわたり DCG を施行した。単回投与試験では pirmenol 投与前後の時刻対応する 1 時間当りの VPC 数が 3 時間以上連続して 50% 以上減少したものを、連続投与試験では投与前後の 1 日 VPC 総数が 50% 以上減少したものを「有効」と判定した。有効例は単回投与試験において、75 mg 群では 5 例中 2 例 (40%)、100 mg 群では 4 例中 2 例 (50%)、150 mg 群では 3 例中 1 例 (33%) であり、連続投与試験において 150 mg/日群では 2 例中 2 例 (100%)、200 mg/日群では 2 例中 1 例 (50%) と用量依存的ではなかった。本薬の VPC 抑制効果の用量依存性に関しては対象例数の増加が必要と思われた。

有効性における VPC 抑制効果持続時間は用量依存的に延長しており、とくに 150 mg 単回投与

例では 24 時間にわたり 50% 以上の VPC 抑制効果を認めた。最低有効血漿中濃度は有効例 5 例での平均で $0.361 \mu\text{g/ml}$ であり、この結果は本邦での臨床第 2 相前期試験での報告 ($0.4 \mu\text{g/ml}$)¹⁵⁾ とほぼ同様であったことより、日本人における最低有効血漿中濃度は $0.4 \mu\text{g/ml}$ 前後と考えられた。100 mg 単回投与有効例での効果持続時間は 13~23 時間であったこと、 $t_{1/2\beta}$ は 11.63 ± 1.43 時間であったこと、連続投与時の $C_{\text{min}}^{\text{ss}}$ は 75 mg 1 日 2 回投与にて $0.235 \mu\text{g/ml}$ 、100 mg 1 日 2 回投与にて $0.598 \mu\text{g/ml}$ であったことから、最低有効血漿中濃度を維持し、安全かつ安定した VPC 抑制効果を得るためには pirlmenol 100 mg の 1 日 2 回 12 時間ごとの投与が適切であると考えられた。

3. 安全性

本試験においては 16 例中 3 例に副作用が認められた。そのうち抗コリン作用に基づくと考えられる副作用として軽度の口渇が 1 例みられたが、発現率は 16 例中 1 例 (6.3%) と低頻度であった。Pirlmenol の抗コリン作用が既存の Ia 群の薬物に比べて低いと報告され⁸⁾、また本邦の第 3 相二重盲検比較試験において pirlmenol 200 mg/日は全 79 例中に口渇および排尿困難の副作用は 1 例もみられず¹⁶⁾、本薬の抗コリン性副作用の少ない利点を裏付けるものと考えられた。また、本薬投与中に動悸を主訴とする発作性心房粗動がみられた症例は、僧帽弁狭窄症を合併しており、本症状はジギタリス製剤および propafenone の投与により 3 日後には消失した。本例が心房粗・細動を発症しやすい基礎疾患を有していたことは、本例での心房粗動発症の pirlmenol 原因説を根拠の弱いものとすると思われたが、心房粗動の pirlmenol 誘発説は否定できない。

心電図波形に与える影響としては本薬の薬理作用を反映した PQ 時間、QT 時間および QTc の有意な延長が認められたが、いずれの項目も軽度かつ正常範囲内の変動であり、臨床的には安全性に影響を与えない程度と考えられた。臨床検査値については本薬に起因すると考えられる異常変動は認められなかった。しかし、長期に使用する場

合には適切な間隔で心電図記録や臨床検査を実施することが望まれる。

以上のことから pirlmenol は本試験で用いた用量において安全性の高い薬物であると結論された。

結 語

VPC を有する入院患者 16 例を対象として pirlmenol の単回 (75, 100, 150 mg) および連続経口投与 (150, 200 mg/日 4~5 日間) により、本薬の薬物動態と VPC 抑制効果を検討した。

1) Pirlmenol の C_{max} および AUC は用量依存的に増加したが、 T_{max} 、 $t_{1/2\beta}$ 、蛋白結合率および UER は用量と無関係にほぼ一定であった。

2) VPC に対する抑制効果には用量依存性を認めなかったが、効果持続時間は用量依存的に延長した。最低有効血漿中濃度は $0.4 \mu\text{g/ml}$ 前後と推測された。

3) 心電図波形に対する本薬の影響として、PQ 時間、QT 時間および QTc の有意な延長を認めたが、血圧および心拍数には臨床上有意な変化を認めなかった。

4) 本薬の副作用は全 16 例中 3 例に認められた。その内訳は発作性心房粗動、めまいおよび口渇であり、いずれも軽度で一過性であり、1 例は抗不整脈薬の投与、2 例は無処置にて消失した。

5) 以上のことから、最低有効血漿中濃度を維持し、安全かつ安定した VPC 抑制効果を得るためには pirlmenol 100 mg の 1 日 2 回投与が適切であると考えられた。

文 献

- 1) Dukes, I. D., Vaughan Williams, E. M. and Dennis, P. D.: Electrophysiological and cardiovascular effects of pirlmenol, a new class 1 antiarrhythmic drug. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **8**: 227-234 (1986).
- 2) Reder, R. F., Danilo, P. and Rosen, M. R.: Effects of Pirlmenol HCl on electrophysiologic properties of cardiac Purkinje fibers. *Eur. J. Pharmacol.*, **61**: 321-333 (1980).
- 3) Sawanobori, T., Adaniya, H. and Yamashita, K. et al.: Electrophysiologic and antiarrhythmic actions of pirlmenol on rabbit and guinea pig

- cardiac preparations. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **16**: 975-983 (1990).
- 4) Nakaya, H., Tohse, N. and Kanno, M.: Frequency- and voltage-dependent depression of maximum upstroke velocity of action potentials by pirmenol in guinea pig ventricular muscles. *Jpn. J. Pharmacol.*, **48**: 423-434 (1988).
 - 5) Stringer, K. A., Centnarowski, A. B. and Goldfarb, A. et al.: Enhanced pirmenol elimination by rifampin. *J. Clin. Pharmacol.*, **28**: 1094-1097 (1988).
 - 6) 植田孝子, 小林真一, 安原 一: Pirmenol (CI-845) の血漿蛋白結合—とくに α_1 -acid glycoprotein (AAG) 濃度との相関—. *臨床薬理*, **22**: 611-616 (1991).
 - 7) Nakaya, H., Shishido, Y. and Oyama, Y. et al.: Voltage-dependent modification of V_{max} recovery from use-dependent block by pirmenol in guinea pig papillary muscles: Comparison with other class I a drugs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, (1992, 印刷中).
 - 8) Parker R. B.: The anti-cholinergic potency of CI-845, nropace and quinidine. RR 740-00046 (社内資料).
 - 9) Hastings, S. G., Potoczak, R. E. and Webster, K.: CI-845: Cardiovascular performance studies in the chronically instrumented conscious dog comparative studies with propranolol, lidocaine, quinidine, and disopyramide alone and in combination with CI-845. RR 740-00065 (社内資料).
 - 10) Hastings, S. and Haleen, S.: The cardiovascular effects of CI-845 in anesthetized dogs and its interaction with reference antiarrhythmic agents. RR 740-00082 (社内資料).
 - 11) 新 博次, 井野 威, 早川弘一ほか: 抗不整脈薬 Pirmenol hydrochloride (CI-845) の臨床第 I 相試験. *臨床薬理*, **23**: 475-493 (1992).
 - 12) Johnson, B. F., Haffajee, C. I. and Woodman, T. et al.: The relation of the kinetics of pirmenol to its antiarrhythmic efficacy. *J. Clin. Pharmacol.*, **28**: 401-405 (1988).
 - 13) Chang, T.: Preclinical and clinical pharmacokinetics of pirmenol. *Am. J. Cardiol.*, **59**: 15 H-19 H (1987).
 - 14) Kremer, J. M. H., Wilting, J. and Janssen, L. H. M.: Drug binding to human α_1 -acid glycoprotein in health and disease. *Pharmacol. Rev.*, **40**: 1-46 (1988).
 - 15) 新 博次, 加藤和三, 早川弘一ほか: 心室性期外収縮に対する Pirmenol (CI-845) の初期第 II 相試験. *臨床医薬*, **7**: 2431-2450 (1991).
 - 16) 加藤和三, 飯沼宏之, 杉本恒明ほか: 心室期外収縮に対する Pirmenol の効果と安全性—Disopyramide を対照薬とした多施設二重盲検群間比較試験—. *臨床医薬*, **8**: 1127-1148 (1992).