

今は亡き抗ヒスタミン薬と心毒性

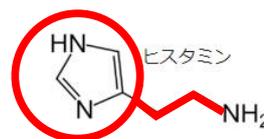
今回は、本ニュース315号「フェブキソスタットの心血管死」と203号「H1とH2拮抗薬」の合体・改訂版のような話になります。

1) 心毒性のあった抗ヒスタミン薬とは

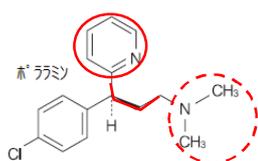
心毒性(QT延長、心室頻拍、突然死など)が原因で、発売中止となった抗ヒスタミン薬は私の知る限り2種類あります。一つは**アステミゾール(ヒスマナール®)**と、今一つは**テルフェナジン(トリルダン®)**です。315号ではフェブキソスタットの心毒性は構造上、ピオグリダゾンに似ているからではないかと空想論を展開しましたが、ピオグリダゾンに行き着く前に思いついた成分が、実はこの2成分でした。しかし、構造上あまり似ていなかったので話題に載せなかった経緯があります。

2) 再びオタマジック探し

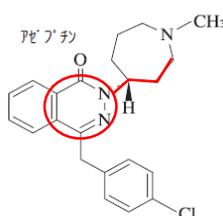
203号では抗ヒスタミン薬とヒスタミンの構造の類似性について記載していましたが、心毒性があり発売中止になった2薬剤については言及していませんでした。その時は抗ヒスタミン薬といえどもヒスタミン受容体上でヒスタミンと競合するのだから、ヒスタミンと類似した構造をどこかに持っているはずというので、ヒスタミンの**5員環(イミダゾール環)**を**頭**にたとえて、その先のニョロニョロを尻尾に見立てた**オタマジック探し**をしていたのでした(右図)。昔から知られるクロルフェニラミン(ポララミン®)、エピナスタチン(アレジオン®)、オロパタジン(アレロック®)などでオタマジック探しをしましたが、結構に形がばらけていたのでした。



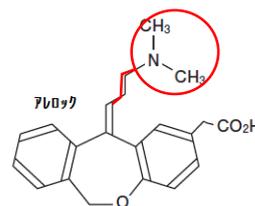
クロルフェニラミン



エピナスタチン



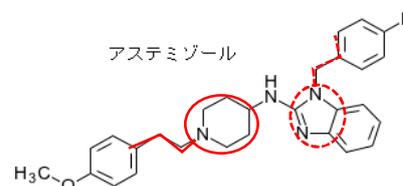
オロパタジン



抗ヒスタミン薬では、基本的に**N(窒素)を含む環状構造を頭**にしてみたのですが、オロパタジンでは**Nの頭が割れた構造**ではないかとしていました。しかし、共通のNの頭割れ構造がクロルフェニラミンでも見られますので点線部分が頭になって、両方で受容体に関与するのかもしれませんが。ちなみに図には示しませんが古典的な抗ヒスタミン薬ジフェンヒドラミンもNの頭割れ構造を持っています。

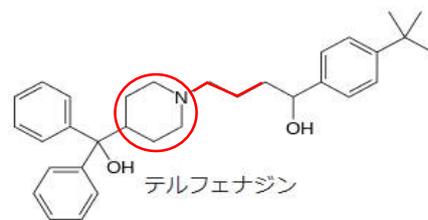
①アステミゾール(ヒスマナール®)の構造式

QT延長やトルサドポアンツ発症などの心毒性により1999年発売中止になった抗ヒスタミン薬で構造は右のようになりますが、どこにオタマジックはいるのでしょうか？**Nの環状構造**、もしくはそのばらけた構造が必須と考えると、実線で示した部分、もしくは点線で示した部分でしょうか？



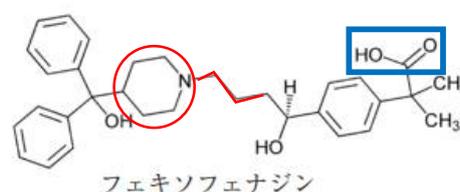
②テルフェナジン(トリルダン®)の構造式

この薬剤もQT延長や心室性不整脈、心停止さらに重篤な肝障害なども発症し、死亡例も出たために発売中止となりました(2001年)。構造は右図のようになりますが、ばらけた構造はアステミゾールと似ています。Nの環状構造(ピペリジン環)が頭だとすると右図のようなオタマジヤクシが隠れています。心毒性を持つアステミゾールとテルフェナジンの共通構造は?というとなまさにアステミゾールとテルフェナジンの**実線**のオタマジヤクシ構造(頭が**ピペリジン環**)になります。結論として『ばらけた構造で中心部にこのようなオタマジヤクシ構造をもつ薬剤は全般に心臓毒性をもっている可能性がある』・・・とはなかなか言えないようです。



③フェキソフェナジン(アレグラ®)の構造式

フェキソフェナジンをご存じのように眠気の発現がプラセボと比べて有意差がないとされ、一方で効果が今一つという患者さんの感想も聞かれる薬です。ともかく安全性が高いというので**一般用医薬品**としても利用されている抗ヒスタミン薬になります。構造は右のとおりです。



少し配置等は違っていますが**テルフェナジン**と酷似しています。それもそのはず**フェキソフェナジン**は**テルフェナジン**

の代謝産物に他ならないからです。右端の CH_3 の一つが COOH (右端の四角で囲んだ部分)へ酸化されているわけです。一カ所がカルボン酸となり、少し水溶性を増しただけで**心毒性が無く**なりましたと言えます。*in vitro* 実験ですが心筋各種チャネルへの影響はテルフェナジンが不可逆的な阻害作用を示したのに対してフェキソフェナジンは影響しなかったという報告もあります(アレグラ®インタビューフォームの非臨床試験に関する項目)。また2013年にアレグラ®の添付文書の副作用に**動悸と血圧上昇**が追加されたものの、その他循環器系への悪影響はほぼ無さそうです。

3) まとめ

今回は特にまとめでどうという結論はないのですが、あえて言うならば『ばらけた分子構造をして**途中にピペリジン環**をもち**脂溶性の高い薬剤は心毒性があるのではないか?**』になるでしょうか。

大して期待もせず、試しにアルフレッサ社さんのSAFE-DIの医療用医薬品検索を利用して**先発薬指定**し piperidin で検索すると意外とヒットしました。ただ真ん中付近にピペリジン環がある薬は限定されます。以下、構造の端にピペリジン環の無い成分と副作用を示しますと・・・

ロピバカイン(血圧低下、徐脈、心室性不整脈)、**フェンタニル**(動悸、心室性期外収縮)、**ドネペジル**(QT延長、心室頻拍、心室細動)、**パリペリドン/リスペリドン**(心房細動、心室期外収縮)、**プロムペリドール**(QT延長)、**エバスチン**(動悸、テルフェナジンの類薬)、**ピモジド**(心室頻拍、突然死)、**イリノテカン**(心室性期外収縮)、**ロラタジン**(頻脈、動悸)、**モサプラミン**(心室頻拍)、**ベニジピン**(徐脈、頻脈、期外収縮)、**ジャックスタピット**(心筋梗塞、動悸)、**ハロペリドール**(心室細動、心室頻拍)、**ドンペリドン**(QT延長)、**パロキセチン**(心悸亢進、頻脈)、**ピラスチン**(頻脈、QT延長)、**リファブチン**(心停止、心室細動)、**ルパタジン**(動悸、頻脈)・・・(商品名五十音順のため一般名順ではバラバラになりました。)

重大な副作用からその他の副作用まで軽重含めて列記しましたが、意外とたくさんあり過ぎて意味があるかも分からないものに時間を取られるほど私もヒマ人ではないので、脂溶性の有無も含めて内容を精査せず途中で止めてしまいました。という訳で、**分子構造の途中にあるピペリジン環には何か意味があるかも**・・・という疑念をもったまま終わりです。(終わり)