

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of (\pm) -sotalol in healthy male volunteers

メタデータ	言語: en 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 木村, 雅彦 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1553

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 276号	学位授与年月日	平成10年 3月 9日
氏名	木村雅彦		
論文題目	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of (±)-sotalol in healthy male volunteers (健常男性における(±)ソタロールの薬物動態と薬効)		

博士(医学) 木村雅彦

論文題目

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of (±)-sotalol in healthy male volunteers

(健常男性における(±)ソタロールの薬物動態の薬効)

論文内容の要旨

[はじめに]

ソタロールは、近年の大規模臨床試験において、心疾患患者の長期予後を改善する可能性が示唆される薬剤である。本剤はクラスⅡ(β遮断)とクラスⅢ(カリウムチャンネル遮断)作用を有する抗不整脈薬であり、(+)-異性体と(-)-異性体からなるラセミ化合物で、(-)-体はクラスⅡとⅢの作用を併せ持つが、(+)-体は主にクラスⅢ作用を有している。しかしソタロール投与時の、それぞれの体内動態についての研究は無く、日本人における薬物動態および薬効についての詳細な検討も無い。よって、健常な日本成人男子における、sotalolの体内動態と薬効について検討した。

[方法]

18名の被験者を6名づつ3群に分けた。第1群ではソタロール40mgおよび160mgを、第2群では80mgを単回経口投与した。投与前と投与後0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、24、30時間に採血を行った。160mg投与後には36、48時間後にも採血を行った。心電図を投与前と投与後1、2、4、8、12、24時間に記録した。160mg投与後では、48時間後にも記録を行った。第3群では80mgを1日2回、9:00と21:00に投与し、1日目と4日目と7日目に上記と同様の採血を行った。

[結果]

ソタロール単回投与後の最大血中濃度時間(T_{max})は、両異性体とも3用量間で同じで2.5~2.7時間、最大血中濃度(C_{max})および曲線下面積(AUC)は用量に比例して上昇した。用量補正した腎クリアランスは(+)-体で105.2±8.5ml/minと、(-)-体(119.1±10.5ml/min)に比して有意に低かった。半減期は(+)-体で10.1±1.6h、(-)-体で7.9±1.2hと(+)-体で長かった。

心電図のQTc時間の延長は用量依存的に増大した。その延長は、ソタロールの血漿中濃度と直線性の相関があった。

第3群における連続投与試験では、ソタロールの血漿中濃度は第4日目と第7日目で差がなかった。

[考察]

ソタロールの(+)-体は(-)-体に比し腎臓における排泄が遅く、そのため半減期が(-)-体より延長している。(+)体の代謝は以前の報告と酷似しているため、異性体間の相互作用よりも、それぞれの異性体の性質によるものと考えられた。

ソタロールによるQTc時間は用量に依存して延長し、血漿中薬物濃度と直線的に相関した。また、ソタロールの血漿中濃度は投与4日目で定常状態にあると考えられた。

[結論]

ソタロールの光学異性体は、腎臓における排泄速度がそれぞれ異なり、そのため(+)-体では半減期が

相対的に長い。また、その薬効は血漿中濃度と直線的に相関する。

論文審査の結果の要旨

ソタロールは、クラスII (β 遮断) とクラスIII (カリウムチャンネル遮断) 作用を有する抗不整脈薬であり、(+)異性体と(-)異性体からなるラセミ化合物で、(-)体はクラスIIとIIIの作用を併せ持つが、(+)体は主にクラスIII作用を有している。しかしソタロール投与時の、それぞれの異性体の体内動態についての詳細な研究は無く、日本人における薬物動態および薬効についての検討も無いため、健常な日本成人男子における、ソタロールの体内動態と薬効について検討した。

40mg・80mg・160mgの(±)ソタロールを、それぞれ6名の健康成人男子に投与し、(-)異性体と(+)異性体それぞれの血漿中濃度を経時的にHPLCを用いて測定した。またクラスIII作用を評価するために、経時的に心電図のQT時間を測定しQTc時間を求め、血漿中濃度との相関をみた。

(+)異性体は、(-)異性体よりも腎におけるクリアランスが小さく、半減期は長かった。またQTc時間の延長は血漿中濃度と直線的に相関した。このことから、ソタロールの体内動態には、腎排泄における立体選択性の機構の関与が示唆された。申請者は、シメチジンによる腎尿細管からの排泄阻害等、特定の条件下ではソタロールの作用における、クラスIIの作用とクラスIIIの作用のバランスが変化する可能性を指摘した。本研究は、臨床でのソタロールの適正な使用のために、有用な情報を提供していると思われた。

以上の研究成果に関連して、次のような質疑を行った。

- 1) クラスIIIの抗不整脈剤の作用機序について
- 2) propranololの光学異性体と薬理作用の関係
- 3) U波が出ている例はなかったか
- 4) クラスIの抗不整脈剤の作用機序について
- 5) 光学異性体測定用のHPLCカラムの原理
- 6) ソタロールの体内動態解析にnon-compartment modelを採用した理由
- 7) non-compartment modelにおけるMRTの意義
- 8) ソタロールの腎排泄にはどのような機構が考えられるか
- 9) 光学異性体の腎排泄に違いがあるのは何故か
- 10) 他の薬物でも光学異性体は腎排泄に差があるか
- 11) (-)ソタロールの腎排泄の容量依存性について
- 12) (±)ソタロールの臨床用量はどれだけか

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 橋本久邦
副査 教授 数井暉久 副査 助教授 林 秀晴