

第15回 日本臨床薬理学会 1994年12月1～2日 アクトシティ浜松

**dl-Sotalol 投与時の光学異性体の体内動態と
心電図変化についての検討**

木村雅彦*¹ 池田康彦*² 小菅和仁*¹
 水野淳宏*² 滝口祥令*² 西本雅彦*¹
 梅村和夫*² 大橋京一*¹ 中島光好*²

【はじめに】近年のわが国における不整脈治療には、Vaughan Williamsの分類上Class Iに属する薬が多く使用されている。しかし、1991年に米国で発表されたCAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)の結果からClass Iの薬剤の有効性に疑問が持たれるようになり、新しい不整脈治療の方法、新しい抗不整脈剤の開発が求められているのは、わが国に限ったことでは無い。CASTでは、Class Icの薬剤により期外収縮が80%以上、心室頻拍が90%以上抑制された抗不整脈剤の有効な患者群が対象となったが、薬剤の投与は予後を増悪させることが明らかとなり、試験は予定より早く2年で中止された。1)

Class Iの薬剤はNaチャンネルブロッカーであり、心筋の興奮伝導性を減少させリエントリー性の不整脈を抑制するが、逆に一方向性ブロックを生じリエントリー性の不整脈を引き起こす可能性がある。よって、興奮伝導に影響を与えず、不応期を延長させ、リエントリーを停止させるClass IIIの薬剤に期待が集まっている。特にESVEM Studyによって予後改善の可能性の示唆されたSotalolは、同じClass IIIに属するAmiodaroneに比べ有害作用が少なく、今後期待の持たれる薬剤である。2)

Sotalolには光学異性体であるd-Sotalolとl-

Sotalolが存在し、d体は主にClass IIIのKチャンネルブロッカーとして作用し、l体はβブロッカーとして作用することが知られている。そこで今回我々はdl体のSotalolを投与し、その光学異性体の体内動態を明らかにし、さらに心電図上のQT時間の延長と薬物動態との関係を明らかにした。3)4)

【方法】健康成人を6名ずつ3群に分け、それぞれの群にdl-Sotalolを40mg, 80mg, 160mg投与し、血液中のd-Sotalolとl-Sotalolそれぞれの濃度を0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 30, 36, 48時間後に測定した。心電図は0, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24, 48時間後に記録し、連続する3心拍のQT間隔およびR-R間隔を測定し、その平均を求めた。

【結果】AUCとCmaxは用量依存的に増加し、40, 80, 160mg各投与群のd体のAUCは 2.384 ± 0.077 , 4.590 ± 0.277 , 8.777 ± 0.800 ($\mu\text{g h/ml}$)、Cmaxは 0.195 ± 0.020 , 0.388 ± 0.026 , 0.758 ± 0.116 $\mu\text{g/ml}$ であった。l体のAUCはそれぞれ、 1.900 ± 0.123 , 4.122 ± 0.252 , 8.040 ± 0.840 ($\mu\text{g h/ml}$)、Cmaxは 0.185 ± 0.021 , 0.383 ± 0.033 , 0.749 ± 0.121 ($\mu\text{g/ml}$)であった。T1/2はd体ではそれぞれ、 9.1 ± 1.2 , 9.8 ± 0.6 , 11.4 ± 1.9 (h)、l体では 7.2 ± 1.6 , 8.5 ± 0.5 , 8.0 ± 1.1 (h)であった。(Table 1) 以上より、光学異性体の体内動態に有意差は認められなかった。

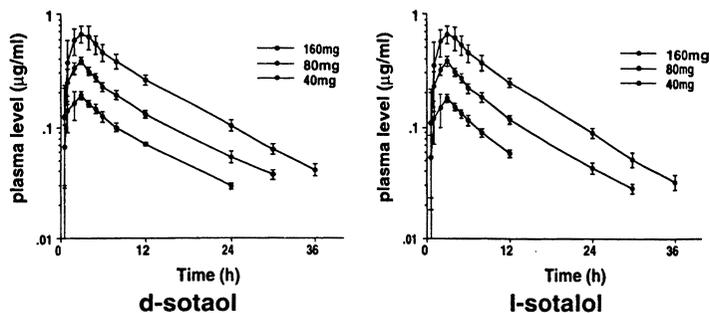
心電図ではR-R間隔とQT間隔は血中濃度の増加と共に経時的に延長し、濃度の低下と共に正

*¹ 浜松医科大学臨床薬理

〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 同 薬理

Mean plasma level of d-sotalol and l-sotalol



d-SOTALOL濃度とQTc時間の延長率

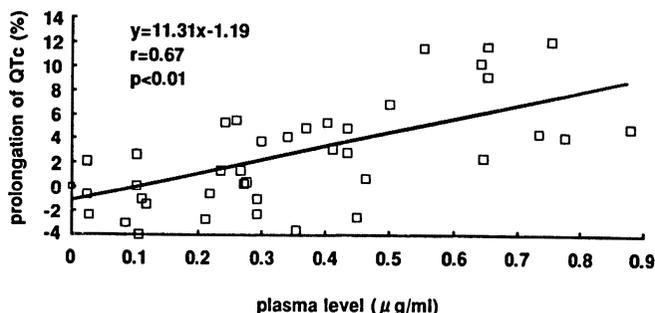


Fig. 1

常に復した。QTc時間の延長は血中d-Sotalol濃度と直線的に相関し、濃度依存的に延長した。(r=0.67 P<0.01) (Fig. 1)

【結論】dl-Sotalol投与時の血漿中濃度のAUC, Cmaxは用量依存的に増加し、すべての投与量でd-Sotalolとl-Sotalolの体内動態に差は認められなかった。また、心電図におけるQTc時間の延長は血漿中濃度と直線的に相関した。

REFERENCES

1) Echt, D.S., Liebson, P.R., Mitchel, L.B., Peters, R.W., Obias-Manno, D., Barker, A.H., Arensberg, D., Baker, A., Friedman, L., Greene, H.L. and the CAST investigators: Mortality and morbidity in patients receiving encainide or placebo: The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N. Eng. J. Med 1991; 324: 781-788.
 2) Klein, R.C. and the ESVEM

Investigators: Comparative efficacy of sotalol and Class I antiarrhythmic agents in patients with ventricular tachycardia or fibrillation: results of the electrophysiology study versus electrocardiographic monitoring (ESVEM) Trial. Eur. Heart J. 1990; 14(Supple H): 78-84.

3) Funk-Brentano, C.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of d-sotalol and d,l-sotalol. Eur. Heart J. 1993; 14(Supple H): 30-35.
 4) Uematsu, T., Kanamaru, M., Nakashima, M.: Comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral and intravenous (+)-sotalol in healthy volunteers. J. Pharm. Pharmacol. 1994; 46: 591.