

第13回 日本臨床薬理学会 1992年12月3日~4日 日本都市センター

クラスIII抗不整脈薬 d-sotalol の体内動態と心電図QT時間に対する延長効果との関係

植松俊彦*1 金丸光隆*2 梅村和夫*1

近藤一直*1 中島光好*1

抗高血圧・抗不整脈薬として世界的に広く用いられているdl-sotalolは β 遮断作用以外に心筋のカリウム電流を抑制することにより抗不整脈作用を示す。特に、光学異性体であるd-sotalolは β 遮断作用がdl体の1/20~1/50と極めて弱く、その作用はカリウムチャンネルの抑制を主体とし、Vaughan Williamsの分類上class IIIの抗不整脈薬としての特徴を有し、臨床での有用性が期待されている薬物である。その投薬により、心電図上QT時間の延長が観察される。作用機序から考えて、有効不応期の延長が抗不整脈作用と密接に関連していると考えられ、QT時間の延長が直接d-sotalolの薬理作用の指標になり得る。

今回、d-sotalolの健常成人における第一相試験を実施し、薬物体内動態の検討を行うと共に、心電図変化特にQT時間の変動を経時的に観察しpharmacokinetic, -dynamicな解析を試みたので報告する。

方法：健常男子成人においてd-sotalol 50,100, 200,300mgの単回経口投与試験、及び200mg一日2回計13回の連続経口投与試験を実施した。200mg単回投与群ではクロスオーバー法にて食餌の影響を検討し、又、連続投与試験ではプラセボ投与群を設定した。更に1.0及び1.5mg/kgのd-sotalolを10分間で静脈内投与する単回投与試験を行った。

いずれにおいても経時的に採血・採尿を行い、血中・尿中薬物濃度を測定して、薬物体内動態の解析を行った。又、12誘導心電図を経時的に記録すると共に、ホルター心電図を連続的に記録し、心電図変化、特にQT時間の変動を解析した。

結果：連続投与試験において実薬群2例に軽度の頭痛・頭重感を認めた以外、自他覚所見・臨床検査値等において、本剤に起因する異常を認めず忍容性は極めて良好であると判断された。

単回経口投与後の血中濃度は投与後3~4時間で最高血中濃度(C_{max})を示し、血中濃度曲線下面積(AUC)と C_{max} は、ほぼ用量に比例して増加した。一方、半減期は8~10時間と用量に関係なくほぼ一定であった。尿中へのd-sotalolの回収率は66~68%とほぼ一定で、高い消化管よりの吸収率・高い生体内利用率が示唆された。食後投与では最高血中濃度到達時間が若干遷延する傾向を示した以外、他の体内動態パラメーターに差を認めなかった。連続経口投与後の血中濃度は、単回投与時のパラメーターによるシミュレーションカーブと良く一致し、投与二日後よりほぼ定常状態に達し、異常な蓄積は認められなかった。静脈内投与後の血中濃度は二相性の消失パターンを示し、 α 相 β 相の半減期はそれぞれ約0.2時間、約8時間であった。 C_{max} とAUCは投与量に比例し、尿中回収率は84~88%であった。

単回経口投与後、用量に依存したQT時間の延長を認め、その時間経過は血中d-sotalol濃度の推移と良く一致していた。連続経口投与後のQT

*1 浜松医科大学薬理

〒431-31 浜松市半田町 3600

*2 志都呂クリニック

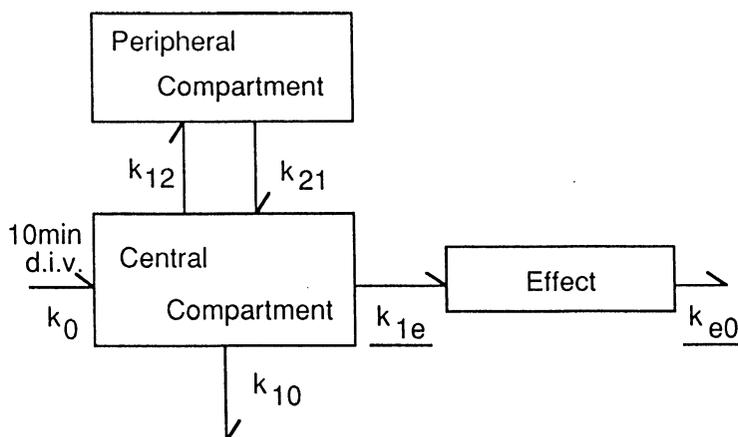


Fig. Pharmacokinetic, -dynamic model analysis

時間の延長も血中薬物濃度推移と良く一致し、連続投与により効果が遷延したりする傾向は認められなかった。

静脈内投与は10分間という比較的急速な投与を行ったため、QT時間の最大延長は投与終了後10分後に認められ、血中濃度とQT延長巾をプロットし時間推移に従って線で結ぶとhysteresis loopを描いた。そこで、Fig.に示すような pharmacokinetic, -dynamic modelを仮定して解析を試みた。図の k_{e0} を 1.1 h^{-1} 程度に見積もると、最も良くhysteresis loopが閉じ、この解析が有用であることが示唆された。濃度-QT延長巾関係を直線回帰分析したところ、1.0及び1.5mg/kg投与群で回帰係数(r^2)がそれぞれ0.148と0.234であったのが、本解析を試みた結果0.807と0.865に著明に改善された。

考察：演者らは抗不整脈薬キニジンについて、そのQT時間の延長効果を解析し、報告している。キニジンは肝臓で代謝され、生成する代謝物も母

化合物より弱いものの活性を有しており、その薬効の解析は複雑である。また、その抗不整脈作用の主体はナトリウムチャンネルの抑制であり、QT時間が直接抗不整脈作用と関連する保証はない。d-sotalolは、その作用の主体がrefractorinessの延長によると考えられ、QT時間の延長が直接抗不整脈作用の指標になり得るし、又、本試験で示したように、経口吸収も良好で大部分が未変化体として尿中へ排泄されるとうように、その体内動態が単純である。従って、経口投与後のQT時間の延長は、血中濃度推移によく一致し、連続投与によっても薬効が蓄積する傾向は認められなかった。また、急速静脈内投与後のQT時間の推移もeffective compartmentを仮定することにより説明が可能であった。

以上、本薬剤の薬効はQT時間の延長により推測が可能であり、臨床試験における抗不整脈効果の指標として有用と考えられる。