



Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of sildenafil-bosentan and sildenafil-ambrisentan combination therapies for pulmonary hypertension

| | |
|-------|--|
| メタデータ | 言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2016-05-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 袴田, 晃央 メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/10271/3005 |

論文審査の結果の要旨

肺動脈性肺高血圧症の治療には、ホスホジエステラーゼ 5 型阻害薬(シルデナフィル等)やエンドセリン受容体拮抗薬(ボセンタン、アンブリセンタン等)等が用いられる。単剤では効果不十分な場合は積極的な併用療法が勧められる。ボセンタンはチトクロム P450(CYP)の誘導物質であり、CYP3A4 で主に代謝されるシルデナフィルの血中濃度を低下させるが、アンブリセンタンではこのような相互作用は報告されていない。申請者は、肺動脈性肺高血圧症7名を対象として、シルデナフィル錠とボセンタン錠との併用療法(S+B)とシルデナフィル錠とアンブリセンタン錠との併用療法(S+A)における血漿中シルデナフィル濃度の測定と薬力学的検査を行った。S+B に比べて S+A では、シルデナフィルの最高血漿中濃度と内服後 0-8 時間の血漿中濃度-時間曲線下面積は有意に高かった。シャトルウォーキングテストでの歩行距離は S+A の方が長く、心肺運動負荷試験での最大酸素摂取量と嫌気性域値も S+A の方が有意に高値を示した。安全性においては両群ともに自覚症状の増悪はなかった。申請者は、S+A の方が良好な結果が得られたのは血漿中シルデナフィル濃度の相違とエンドセリン受容体への選択性の相違によるものと考察し、併用薬剤の選定には臨床薬理学的解析が必要であると結論付けた。

審査委員会では、肺動脈性肺高血圧症患者において S+B と S+A を比較し、薬物動態学および薬力学の観点から検討したはじめての研究であることを高く評価した。以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与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 川上 純一

副査 梅村 和夫

副査 須田 隆文