

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Torsadogenic action of cisapride, dl sotalol, bepridil, and verapamil analyzed by the chronic atrioventricular block cynomolgus monkeys: Comparison with that reported in the CiPA in silico mechanistic model
別タイトル	慢性房室ブロックサルモデルを用いたシサプリド、dl ソタロール、ベプリジルおよびベラパミルのトルサードポイント誘発作用: CiPA in silico mechanistic モデルにおける報告との比較
作成者(著者)	後藤, 愛
公開者	東邦大学
発行日	2022.03.16
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 内藤篤彦 / タイトル: Torsadogenic action of cisapride, dl sotalol, bepridil, and verapamil analyzed by the chronic atrioventricular block cynomolgus monkeys: Comparison with that reported in the CiPA in silico mechanistic model / 著者: Ai Goto, Kengo Sakamoto, Ryuichi Kambayashi, Yoshio Nunoi, Hiroko Izumi Nakaseko, Shinichi Kawai, Yoshinori Takei, Akio Matsumoto, Yasunari Kanda, Atsushi Sugiyama / 掲載誌: Toxicological Sciences / 巻号・発行年等: 181(1): 125-133, 2021 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1015号
学位記番号	甲第694号
学位授与年月日	2022.03.16
学位授与機関	東邦大学
DOI	10.1093/toxsci/kfab015
その他資源識別子	https://academic.oup.com/toxsci/article/181/1/125/6129274
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD34246633

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

後藤 愛より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 694 号

学位申請者 : 後 藤 愛

学位論文 : Torsadogenic action of cisapride, dl-sotalol, bepridil, and verapamil analyzed by the chronic atrioventricular block cynomolgus monkeys: Comparison with that reported in the CiPA *in silico* mechanistic model

(慢性房室ブロックサルモデルを用いたシサプリド、dl-ソタロール、ベプリジルおよびベラパミルのトルサードドポアント誘発作用 : CiPA *in silico* mechanistic モデルにおける報告との比較)

著 者 : Ai Goto, Kengo Sakamoto, Ryuichi Kambayashi, Yoshio Nunoi, Hiroko Izumi-Nakaseko, Shinichi Kawai, Yoshinori Takei, Akio Matsumoto, Yasunari Kanda, Atsushi Sugiyama

公表誌 : Toxicological Sciences 181(1): 125-133, 2021

論文内容の要旨 :

The Comprehensive In Vitro Proarrhythmia Assay (CiPA)は、日米 EU 医薬品規制調和会議(ICH)S7B ガイドラインに基づく試験の精度を向上させるために提案されたものであり、開発候補化合物による 7 種類の心筋イオンチャネルに対する作用を *in silico* モデルに統合することにより torsade de pointes (TdP) 誘発性を予測する。CiPA *in silico* モデルによる TdP 誘発性は過去の慢性房室ブロック犬モデルの結果に定性的には類似したが、定量的には一部一致しない部分があった。例えば TdP 誘発性は、CiPA *in silico* モデルでは bepridil (高リスク) > dl-sotalol (高リスク) > cisapride (中リスク) であったが、慢性房室ブロック犬では dl-sotalol (高リスク) > cisapride (高リスク) > bepridil (中リスク) であった。この差異の原因を明らかにするために、より精度の高い評価が可能と考えられる慢性房室ブロックサルを用いて bepridil、dl-sotalol、cisapride および verapamil を評価した。

雌雄カニクイザルを 5% pentobarbital (25 mg/kg, i. v.) で全身麻酔後、カテーテル焼灼法を用いて、房室ブロックを作成し、術後 12 か月以上経過した個体を慢性房室ブロックサルモデルとして使用した。このモデルにホルター心電計を装着し、bepridil (0, 10 および 100 mg/kg、各 n=4)、*dl*-sotalol (0, 1, 3 および 10 mg/kg、各 n=5)、cisapride (0, 1 および 5 mg/kg、各 n=5) および verapamil (0, 1.5, 15 および 75 mg/kg、各 n=4) を 1 週間以上の投与間隔をあけ、無麻酔下で経口単回投与した。溶媒または薬物投与 1 時間前から投与後 21-24 時間までの心電図を記録し、 $\Delta\Delta QTc (= \Delta QTc[\text{被験薬}] - \Delta QTc[\text{溶媒}])$ の経時的変化および TdP 発生の有無を解析した。

Bepridil (100 mg/kg)、*dl*-sotalol (1, 3 および 10 mg/kg) および cisapride (5 mg/kg) は $\Delta\Delta QTc$ を有意に延長したが、verapamil はいずれの用量においても $\Delta\Delta QTc$ を延長しなかった。Bepridil (100 mg/kg) は 4 例中 2 例、*dl*-sotalol (10 mg/kg) は 5 例中 5 例、cisapride (5 mg/kg) は 5 例中 2 例で TdP を誘発した。一方、verapamil は TdP を誘発しなかった。各用量を最大 1 日臨床用量で標準化して得られた TdP 誘発性は、*dl*-sotalol (高リスク) > bepridil (中リスク) > cisapride (中リスク) > verapamil (低リスク) の順であった。

Bepridil は CiPA *in silico* モデルでは高リスクであったが、慢性房室ブロックサルおよび慢性房室ブロック犬では中リスクであった。Bepridil は血管拡張作用を有するので、降圧に伴う反射性交感神経緊張亢進が I_{Ks} を活性化し、また同時に心室拍動数の増加を介して薬物による I_{Ks} 遮断作用を減弱した可能性がある。CiPA *in silico* モデルでは自律神経反射によるイオンチャネル機能の修飾作用を考慮していないことが、今回観察された *in vivo* モデルと *in silico* モデルにおける TdP 誘発リスク評価判定の違いに寄与していると考えられた。Cisapride は慢性房室ブロック犬では高リスクと評価されたが、慢性房室ブロックサルでは中リスクであった。Cisapride はヒトの CYP3A4 により代謝されるため、サルではホモログである CYP3A8 により代謝されることが考えられる。一方イヌには同等のホモログの発現が認められないため、血中濃度が上昇し、TdP 誘発性が増大した可能性がある。以上より、慢性房室ブロックサルモデルは CiPA *in silico* モデルを補完し、慢性房室ブロック犬モデルより精度の高い定量的なリスク評価の実施を可能にすると考えられた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 694 号	氏 名	後 藤 愛
学位審査担当者	主 査	内 藤 篤 彦
	副 査	赤 羽 悟 美
	副 査	池 田 隆 徳
	副 査	藤 井 毅 郎
	副 査	尾 崎 重 之

学位論文の審査結果の要旨 :

医薬品の心臓に対する安全性評価は創薬において非常に重要な位置を占めており、致死的な不整脈である torsade de pointes (TdP) を誘発する可能性の評価がガイドラインで定められた手順に沿って行われている。The Comprehensive In Vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) は、ガイドラインに基づく試験精度向上のために提案されたものであり、7種類の心筋イオンチャンネルに対する作用を *in silico* モデルに統合することで医薬品の催不整脈性を予測している。本学位論文では、CiPA *in silico* モデルと慢性房室ブロック犬モデルで認められたリスク評価の不一致について慢性房室ブロックサルを用いて改めて評価することでそれぞれのモデルの位置づけについて検討を行なった。申請者らが bepridil (B)、*dl*-sotalol (S)、cisapride (C)、verapamil (V) の評価を行ったところ、TdP 誘発性は、S(高リスク) >B(中リスク) >C(中リスク) >V(低リスク) の順であり、CiPA *in silico* モデル (B(高リスク) >S(高リスク) >C(中リスク) >V(低リスク)) とも慢性房室ブロック犬モデル (S(高リスク) >C(高リスク) >B(中リスク)) とも異なる結果となった。実験結果が異なる理由として、生体を用いていない CiPA *in silico* モデルでは降圧作用と反射性の交感神経緊張を引き起こす bepridil のリスクを高く見積もっている可能性、CYP3A の活性がヒトやサルと異なる慢性房室ブロック犬モデルでは、イヌでは代謝されにくい cisapride のリスクを高く見積もっている可能性が考えられた。

学位審査会は 2021 年 8 月 25 日に開催され、口頭発表後に、活発な質疑応答がなされた。薬物相互作用や薬物動態等の薬理学的な質問、イヌモデルとサルモデルの違い、房室ブロックモデルを利用した意味、今後の展望など多岐に渡る質問が主査および副査から申請者に行われたが、それらすべての質問事項に対して、申請者は適切に返答した。以上より本論文は、慢性房室ブロックサルモデルと CiPA *in silico* モデル、慢性房室ブロック犬モデルの位置づけを実験的に明らかにした優れた論文であり、臨床応用に向けた適切な催不整脈性評価に資する有意義な研究と考えられ、質疑応答の内容も研究者として十分な内容で学位に値するとの結論に達し、学位審査会を終了した。