

学位番号甲第 486 号

学位申請者 : きたはら けん
北原 健

主論文 : Cardiohemodynamic and electrophysiological effects of anti-influenza drug oseltamivir *in vivo* and *in vitro*

(抗インフルエンザ薬オセルタミビルの心行動態および電気生理学的作用 —In Vivo と In Vitro での評価—)

著者 : Ken Kitahara, Yuji Nakamura, Yayoi Tsuneoka, Satomi Adachi-Akahane, Hikaru Tanaka, Hiroshi Yamazaki, Akira Takahara, Junichi Yamazaki, Takanori Ikeda, Atsushi Sugiyama

公表誌 : Cardiovascular Toxicology, DOI : 10.1007/s12012-013-9202-6

論文内容の要旨 :

オセルタミビルはインフルエンザ感染に対して有効な選択的ノイラミニダーゼ阻害薬である。発売当初は循環器・精神・呼吸器系へのリスクは無いとされていたが、異常行動の他にソタロール内服中にオセルタミビル投与中の患者でQT間隔延長から torsads de pointes に至った2例が報告された。このことから、オセルタミビル投与と心臓突然死の関連を検証するため、ハロセン麻酔イヌ(n=4)を用いてオセルタミビルの電気薬理学的作用をピルジカイニドと比較し検討した。オセルタミビル(0.3、3、30 mg/kg i. v.)およびピルジカイニド(1、3 mg/kg i. v.)をイヌに累積的に投与した。ハロセン麻酔イヌでは、低用量のオセルタミビルは臨床的に適切な血漿中濃度である C_{max} :4 μ M を示した。低用量および中用量のオセルタミビルは心拍出量を増加させ、中用量では血圧を上昇させ心房内伝導と心室再分極を遅延させた。高用量のオセルタミビルは陰性変時、変伝導、変力作用と血圧低下作用を示し、心房内、房室結節、心室内伝導と心室再分極を遅延させた。ピルジカイニドもオセルタミビルとほぼ同様の電気薬理学的作用を示した。しかし、ピルジカイニドの心室再分極遅延は逆頻度依存性であったがオセルタミビルでは頻度依存性であった。また、ピルジカイニドと比較してオセルタミビルは心室内伝導よりも心房内伝導をより選択的に抑制した。そこでオセルタミビルの心房に対する作用を検討するため、モルモット摘出左房

(n=5)を用いた活動電位の分析を行なった。オセルタミビル(10 μ M)はピルジカイニド(10 μ M)より V_{max} を減少させた。また、オセルタミビル(10-100 μ M)は活動電位持続時間を延長したが、この作用はピルジカイニド(1-10 μ M)では見られなかった。以上より、臨床用量からその 10 倍までのオセルタミビルは比較的安全であり、10 から 100 倍の用量では頻度依存性の心室再分極時間延長作用および、心房内伝導時間により選択的な抑制作用という固有の電気生理学的性質を有する事が明らかとなった。

1. 論文審査の要旨および担当者

学位番号甲第 486 号	氏 名	北 原 健
論文審査担当者	主 査	杉 薫
	副 査	中 村 正 人
	副 査	渡 邊 善 則
	副 査	並 木 温
	副 査	佐 地 勉
<p>論文審査の結果の要旨 :</p> <p>これまでの報告からインフルエンザ治療薬であるオセルタミビルは心臓突然死を起こす可能性を否定できないので、著者らはオセルタミビル投与と心臓突然死の関連を検証するために以下の実験を行った。実験 1) ハロセン麻酔イヌを用いて、オセルタミビル(0.3、3、30mg/kg i. v.)および Na チャネル遮断薬であるピルジカイニド(1、3mg/kg i. v.)を投与し、オセルタミビルとピルジカイニドの血行動態への影響と電気生理学的作用を比較し検討した。結果として、低用量および中用量のオセルタミビルは心拍出量を増加させ、中用量では血圧を上昇させ心房内伝導と心室再分極を延長させた。高用量のオセルタミビルは陰性変時、変伝導、変力作用と血圧低下作用を示し、心房内伝導、房室結節伝導、心室内伝導と心室再分極を延長させた。ピルジカイニドもオセルタミビルとほぼ同様の電気薬理学的作用を示した。しかし、ピルジカイニドの心室再分極遅延は逆頻度依存性であり、オセルタミビルでは頻度依存性であった。また、ピルジカイニドと比較してオセルタミビルは心室内伝導よりも心房内伝導をより選択的に抑制した。実験 2) オセルタミビルの心房に対する作用を検討するため、モルモット摘出左房(n=5)を用いた活動電位の分析を行なった。オセルタミビル(10 μM)はピルジカイニド(10 μM)より V_{max}を減少させた。また、オセルタミビル(10-100 μM)は活動電位持続時間を延長したが、この作用はピルジカイニド(1-10 μM)では見られなかった。以上より、臨床用量からその 10 倍までのオセルタミビルは比較的安全であり、10 から 100 倍の用量では頻度依存性の心房筋再分極時間延長作用および心房内伝導時間に対して選択的な抑制をするという固有の電気生理学的性質を有する事が明らかになったと報告があった。</p> <p>審査委員会では、両薬剤の投与量が適切であったか、臨床用量の 10 倍量でも検討したのはどういう状況を想定しているのかなどの質問があり、実験の最低用量が臨床用量であることと、脱水、腎障害、体格の差などが影響する場合を想定したという返答があった。オセルタミビルの電気薬理学的性質についてはこれまでに検討されたことがなく、新知見であることが審査委員からも報告された。オセルタミビル投与で QT 間隔が延長する可能性があること、マクロライド系抗生剤や QT 延長を生じる薬剤との併用、あるいは QT 間隔が延長する病態(心筋炎など)での使用もありうるので、使用に際しての啓蒙が必要であるなどの意見が出された。</p>		