

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

片木 淳より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 524 号

学位申請者： ^{かた}片 ^ぎ木 ^{じゅん}淳

学位審査論文： Why can *d**l*-Sotalol prolong the QT interval in vivo despite its weak inhibitory effect on hERG K⁺ channels in vitro? Electrophysiological and pharmacokinetic analysis with the halothane-anesthetized guinea pig model

(なぜ *d**l*-sotalol は in vitro で hERG K⁺チャンネル阻害作用が弱いにも関わらず in vivo で QT 間隔を延長するのか？ハロセン麻醉モルモットを用いた電気生理学的および薬物動態学的解析)

著 者： Jun Katagi, Yuji Nakamura, Xin Cao, Hiroshi Ohara, Atsushi Honda, Hiroko Izumi-Nakaseko, Kentaro Ando, Atsushi Sugiyama.

公 表 誌： Cardiovascular Toxicology (DOI 10.1007/s12012-015-9322-2)

論文内容の要旨：

【背景および目的】

近年、ほとんどの新規候補薬剤は、QT 間隔延長に起因する致死性不整脈である torsades de pointes を回避するため、QT 間隔延長に関する安全性薬理試験ガイドラインである ICH S7B に従って評価されてきた。その結果、torsade de pointes を引き起こすような新薬が臨床の現場ではみられなくなった。一方、*d**l*-sotalol のように、生体心の QT 間隔を著明に延長するが、その原因であるヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (hERG) カリウムチャンネル電流の阻害作用が弱い薬剤は ICH S7B でも正確な評価が困難である可能性がある。今回の研究では、*d**l*-sotalol は hERG カリウムチャンネル電流阻害の IC₅₀ 値から予想される以上に QT 間隔を延長する機序を解明するために、その電気生理学的作用と薬物動態学的な特性をハロセン麻醉モルモットモデルを用いて評価し、その結果を臨床的に QT 間隔延長作用を有する 10 種の薬剤および有さない 4 種の薬剤と比較した。一般的に心筋へ分布した薬剤が細胞膜に存在する hERG カリウムチャンネルを阻害することで QT 間隔が延長する。そこで、hERG カリウムチャンネル電流阻害の IC₅₀ 値、脂溶性の指標としての LogP、薬剤の心筋移行性の指標としての心臓/血漿中薬剤濃度比および QTcF を 10% 延長した薬剤の投与量 (ED10) の相関関係を検討した。

【方法】

臨床的にQT間隔を延長する11種の陽性薬剤 (bepridil, haloperidol, *d*-sotalol, terfenadine, thioridazine, moxifloxacin, pimoziide, sparfloxacin, diphenhydramine, imipramine および ketoconazole) と延長しない4種の陰性薬剤 (enalapril, phenytoin, propranolol および verapamil) の電気生理学的な影響と薬物動態学的な特性を同時評価した。雄性Hartley系モルモットを100%酸素の人工呼吸下に1%ハロセンで麻酔を維持し、第I誘導心電図を記録した。各薬剤を頸静脈から累積的に3用量 (低、中、高用量) を各30分ずつ持続投与した。心拍数およびQTcF (Fridericia式で補正したQT間隔) の測定を投与前、各用量投与後5、15および30分で行った。高用量の投与終了後、血漿と心臓を採取し、血漿中および心筋内薬剤濃度をLC/MS/MSを用いて測定した。次に、hERGカリウムチャネル電流阻害IC50値およびLogP (脂溶性の指標) は文献およびオンラインデータベースから入手した。最後に、hERGカリウムチャネル電流阻害IC50値、LogP (脂溶性の指標)、心臓/血漿中薬剤濃度比 (心筋移行性の指標) およびQTcFを10%延長した薬剤の投与量 (ED10) の関係を解析した。

【結果および考察】

d-Sotalol、thioridazine および sparfloxacin は、心拍数を用量依存的に低下させたが、その他の薬剤では認められなかった。この結果はヒト臨床における薬剤の作用をよく反映するといわれているハロセン麻酔イヌモデルにおける結果と一致した。また、11種の陽性薬剤は用量依存的にQTcFを延長させたが、4種の陰性薬剤では認められなかった。この結果はヒトにおける臨床報告とよく一致していた。以上より、ハロセン麻酔モルモットモデルは薬剤によるQT間隔の延長作用の評価に適したモデルであることが確認された。

陽性薬剤のLogP (脂溶性の指標) とhERGカリウムチャネル電流阻害のIC50値との間により相関が認められた。この結果は脂溶性の高い薬剤はhERGチャネルを強く阻害するという既存の報告と一致した。また、陽性薬剤のLogP (脂溶性の指標) と心臓/血漿中薬剤濃度比 (心筋移行性の指標) との間にもよい相関が認められた。この結果は脂溶性の高い薬剤ほど心筋への分布が高くなるという抗精神病薬の心筋への分布に関する報告と一致していた。QTcFを10%延長した薬剤の投与量 (ED10) は、LogP (脂溶性の指標) および心臓/血漿中薬剤濃度比 (心筋移行性の指標) よりもhERGカリウムチャネル電流阻害のIC50値と相関が認められた。最も強力なhERGカリウムチャネル阻害剤であるpimoziideは、この相関の回帰式から期待されるよりQTcFを10%延長した薬剤の投与量 (ED10) が小さかった。以上より、強力なhERGカリウムチャネル阻害剤は、心筋組織に高く蓄積し、QTc延長作用を増強すると考えられた。また、*d*-sotalol は陽性薬剤の中で、hERGチャネルに対する阻害作用は最も弱く、心臓/血漿中薬剤濃度比 (心筋移行性の指標) も最も低値であった。それに関わらず、*d*-sotalol のQTcF延長作用は陽性薬剤の中で中程度であり、hERGカリウムチャネル電流阻害のIC50値から予測される以上にQTcを延長した。薬剤の生体内におけるhERGカリウムチャネル電流の阻害は、タンパク結合をしていないフリー体が作用することが知られている。*d*-Sotalol のタンパク結合率はゼロであるが、他のQT間隔を延長する陽性薬剤は比較的高いタンパク結合率を示す。このため、hERGカリウムチャネルを阻害する*d*-sotalol のフリー体濃度は、他の陽性薬剤に比べてその濃度が相対的に高くなる。以上が*d*-sotalol のhERGカリウムチャネル電流阻害のIC50値から予測される以上にQTcを延長する機序と考えられた。

【総括】

ハロセン麻酔モルモットモデルは、臨床的にQT間隔を延長する薬剤と延長しない薬剤を従来の臨床報告通り評価できたので有用性が高いと考えられた。強力なhERGカリウムチャネル阻害剤は、心筋組織に移行しやすいことがQT間隔延長に起因する致死性不整脈の原因と考えられた。*d*-sotalol のhERGカリウムチャネル電流阻害のIC50値から予測される以上にQTcを延長する現象は、*d*-sotalol がタンパクに結合しないことで説明可能である。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 524 号	氏 名	片 木 淳
学位審査担当者	主 査	池 田 隆 徳
	副 査	佐 地 勉
	副 査	赤 羽 悟 美
	副 査	諸 井 雅 男
	副 査	盛 田 俊 介
<p>学位審査論文の審査結果の要旨：</p> <p>新規薬物による致死性不整脈 (torsade de pointes) の発現を回避するため、安全性薬理試験ガイドライン ICH S7B に従って事前に in vitro で QT 間隔の延長作用を評価することが推奨されている。その結果、新薬によって torsade de pointes が発現する危険性は劇的に減少した。しかしながら、in vitro で推定された QT 間隔の延長作用が in vivo での心電図の測定と食い違うことが時としてある。申請者は、QT 延長作用について in vitro と in vivo の結果が異なることで知られる抗不整脈薬の <i>d,l</i>-sotalol に注目し、その原因について評価した。</p> <p>In vivo の実験としてハロセン麻酔モルモットモデルが用いられた。まず実験モデルの妥当性を評価するために、臨床的に QT 間隔を延長させる <i>d,l</i>-sotalol、terfenadine などの 11 種の薬物と、延長しない 4 種の薬物について、持続投与による心電図上の心拍数および (補正した) QTcF 間隔を各薬剤で測定した (それぞれ n=4)。その結果、ハロセン麻酔モルモットは薬剤による QT 間隔延長の評価に適したモデルであることが確認された。次いで各薬剤の LogP (脂溶性の程度) と hERG (IC50) (hERG カリウムチャネル電流を 50% 阻害する濃度) を文献から入手し、Heart/Plasma Conc Ratio (血漿から心筋への移行性)、ED10 (QT 時間を 10% 延長する投与量) との関連性を評価した。各薬剤の LogP と hERG (IC50) および Heart/Plasma Conc Ratio との間に相関関係が認められ、また各薬剤の ED10 と LogP および hERG (IC50) および Heart/Plasma Conc Ratio との間にも相関関係が認められた。以上より、<i>d,l</i>-sotalol が in vitro で hERG カリウムチャネルに対する阻害作用が弱いにもかかわらず in vivo で顕著な QT 間隔延長作用を生じるのは、<i>d,l</i>-sotalol のタンパク結合率がゼロであると報告されていることより、その血漿中のフリー体濃度が他の薬剤に比べて相対的に高くなっていることに起因すると結論づけた。</p> <p>平成 27 年 6 月 9 日に開催された学位審査会において、研究要旨をプレゼンテーションした後、内容について活発な質疑応答がなされた。質問として、実験モデルとして小動物のモルモットを用いた理由、hERG は主にヒトで検証されているが種間差の違い、QT 延長に対する hERG 以外のカリウム電流の関与、<i>d,l</i>-sotalol 以外の抗不整脈薬についての機序の推察、心拍数が減少することの結果への影響、血漿中の薬物濃度とタンパク結合率の関連性などが、主査および副査から申請者に投げかけられた。それらすべての質問事項に対して、申請者は適切かつ論理的に返答した。以上より、<i>d,l</i>-sotalol の QT 間隔に及ぼす影響を in vivo のハロセン麻酔モルモットモデルで検証した本研究の意義は大きく、本論文は学位に値するとの結論に達し、学位審査会を終了した。</p>		