

論文の内容の要旨

論文題目 新薬開発におけるテレメトリーシステムを利用した
モルモット心電図 QT 評価モデルの確立

氏 名 塩谷 元宏

近年、抗不整脈薬以外による心電図 QT 間隔延長作用が数多く報告され、QT 間隔延長作用が新薬開発における **killig factor** (開発中止要因) と位置付けられている。過去に各製薬メーカーは新薬の QT 評価を、開発のより初期に実施することに躍起したが、優れた QT 評価系はすぐには確立されることはなく、その間にも 2003 年には、アメリカ市場での薬物販売停止の原因において、QT 間隔延長作用が肝毒性を抜いて 1 位になったほどである。

理想的な *in vivo* QT 評価動物モデルの条件としては、麻酔による影響 (薬物感受性・心拍数・血流量等の変化) を受けない、体重が少ない (必要な薬物量が少なく済む)、ハンドリング・飼育が容易である、心臓のイオンチャネル分布がヒトと類似していることが挙げられる。実際に *in vivo* QT 評価に用いられる実験動物としては、GLP (Good Laboratory Practice : 医薬品の安全性試験の実施に関する基準) 下での一般毒性試験でビーグル犬を用いることから、イヌを使用する施設が最も多い。しかし、新薬の開発初期において被験物質は数 mg から多くても数百 mg しか合成されないため、体重の大きいイヌを用いた *in vivo* QT 評価を開発初期に実施することは困難となっている。それに対し、モルモットは体重が少なく、かつ、その他の理想的な *in vivo* QT

評価動物モデルの条件も満たしているため、新薬開発の初期でも *in vivo* QT 評価を実施することができるとして非常に注目されている。実際、麻酔下モルモットによる *in vivo* QT 評価は数多く報告されている。しかし、覚醒下モルモットを用いた *in vivo* QT 評価モデルは、心電図波形が不明瞭等の理由により、確立が難しいとされてきた。

そこで、覚醒下モルモットを用いた QT 評価を可能にすべく、テレメトリーシステムを利用したモルモット QT 評価モデルの確立及びその実用性の検証を目的として、以下の研究を実施した。

まず覚醒下モルモットにおいて、QT 評価に耐え得る明瞭な心電図波形を記録することの検討、次にテレメトリー装着モルモット（以下、テレメトリー・モルモット）での QT 間隔補正式の検討を実施した。また、覚醒下モルモットにおいて QT 間隔に影響を及ぼす要因に関する情報はこれまで十分に得られていないため、QT 間隔と加齢との関係についても検討した。最後に、QT 間隔延長化合物を用いてテレメトリー・モルモットの QT 評価モデルとしての検証試験を実施した。

QT 評価のためのテレメトリー・モルモットモデルの作製に関して、方法論的検討を実施した結果、電極位置はマイナス極を背部の肩甲骨間に、プラス極を左第 10 肋間付近に設置すると、覚醒下でも明瞭な T 波が得られることが分かった。本誘導法においては、ハンドリング等でテレメトリー・モルモットの心拍数が増加しても T 波は正しく自動解析され、実際の QT 評価に耐え得ることも分かった。また、送信機埋設手術後における、QT・RR 間隔の明暗リズムの回復、体重・摂餌量・摂水量の回復の様子から、手術後の回復期間は約 1 週間であると考えられた。

テレメトリー・モルモットから得られた心電図をもとに、5 種類の QT 間隔補正式 (QT 間隔値を RR 値, $RR^{1/2}$ 値, $RR^{1/3}$ 値, $RR^{1/4}$ 値, もしくは $\log RR$ 値で除したもの) について、最適な補正式を求める検討を行った結果、QT 間隔補正には、変形 Bazett 式 ($QT_c = 0.50 \times QT / RR^{1/2}$) が最も適していることが明らかとなった。また、2 種類の既知の QT 間隔延長薬を用いて QT_c (corrected QT interval) の変化を調べたところ、いずれの投与によっても有意な QT_c の増大を示したことから、本補正式の有用性が明らかになった。

モルモットにおける QT 間隔と加齢との関係について検討した結果、QT 間隔は年齢とともに増加することが判明し、また、 IK_r (遅延整流 K 電流の速い活性化成分) ブロッカーに対する QT_c 延長は加齢により増強され得ることが明らかとなった。このことから、薬物による QT 間隔延長等の評価するにあたっては、モルモットの加齢性変化を考慮することが重要であると思われた。

テレメトリー・モルモットモデルの信頼性をより高めるため、ヒトで QT

間隔延長が知られている計 8 種類の薬物 (Bepridil, Terfenadine, Cisapride, Haloperidol, Pimozide, Quinidine, E-4031, Thioridazine) を投与した結果、いずれの薬物においても明らかな QTc 延長が確認された。一方、2 種類の QT 間隔非延長薬物 (Propranolol, Nifedipine) では QTc 延長は認められなかった。従って新薬候補化合物の *in vivo* QT 評価系として、テレメトリー・モルモットモデルの高い実用性が確認された。また、変形 Bazett 式 ($QTc = 0.50 \times QT / RR^{1/2}$) の妥当性も実証された。

以上をまとめると、本研究においてテレメトリーシステムを利用したモルモット QT 評価モデルの確立を検討した結果、新薬候補化合物の *in vivo* QT 評価系として、テレメトリー・モルモットモデルの高い実用性が確認できた。さらに、テレメトリー・モルモットモデルの薬物に対する QT 間隔の感受性・特異性をテレメトリー・イヌモデルと比較しても、両者に明白な差は認められず、このことは、安全性薬理試験を含む *in vivo* QT 評価系としてのテレメトリー・モルモットが、イヌ QT 評価モデルに劣るものではないことを意味すると考えられた。テレメトリー・モルモットモデルは、イヌ QT 評価モデルに比べ遥かに少量の被験物質で QT 評価が実施できるため、新薬開発において、安全性薬理試験を含めた *in vivo* QT 評価の実施時期をより初期に実施することが可能となる。そして、QT 間隔延長作用を有する新薬候補化合物を早期に発見することで、質の高い新薬候補化合物のみを集中的に開発することができ、このことは結果的に新薬を患者に対してより早期に適用できる等、医療の向上に資する面が大きいと考えられる。