

[ 別紙 2 ]

## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 石坂智路

近年、薬物の副作用による心臓突然死が医療および医薬開発研究分野で大きな問題になっており、医薬品開発および安全性試験においては、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) のガイドラインに基づく一定の試験を実施することが必須となってきている。薬物の副作用による心臓突然死症例では、患者の心電図記録において QT 間隔の延長を伴うことが多いことから、薬物の潜在的リスクを心電図 QT 間隔に関連した各種の指標を用いて評価するようになった。すなわち、非臨床段階における安全性薬理試験として、*In Vitro*  $I_{Kr}$  評価系及び *In Vivo* QT 評価系で薬剤誘発性 QT 延長症候群のリスク評価を行うことが求められている。本研究論文では、*In Vivo* QT 評価を行うための感度の良い安定した評価モデルを作製とそれらを用いた実際の薬物評価を詳細に検討したものである。

第 1 章ではハロセン麻酔イヌモデルを用いることにより、ベプリジル及び *dI*-ソタロールにより誘発される心電図上の QT 間隔延長作用、即ち心室再分極過程の延長を良好に検出することができた。単相性活動電位、心室有効不応期及び再分極終末相など心室再分極に関する詳細なデータも取得でき、ハロセン麻酔を用いた本モデルの有用性が確認された。また、ベプリジルと *dI*-ソタロールの血行力学的及び電気生理学的作用の差異を詳細に検討した結果、両剤を臨床で使用する場合に有益な薬理作用及び安全性面に関する基礎データを取得できた。

第 2 章では、洞調律下と心室ペーシング下のいずれが QT 間隔及び QTc の評価に適しているかについてアムロジピンを用いて検討した。その結果、心室ペーシングモデルが心拍数変動の QT 間隔への影響を排除して薬剤誘発性 QT 間隔延長を正確に評価できる系であることが示唆された。さらに、アムロジピンにより誘発された反射性頻脈がアゼルニジピンでは認められなかったことは、臨床における治療方針の選択の上でも有用なデータになるものと考えられた。

第 3 章では、ハロセン麻酔サルモデルにおいても *dI*-ソタロールにより誘発される心

室再分極過程の延長を感度よく検出できることが確認でき、安全性薬理試験において本モデルをフォローアップ試験として利用することも可能であると考えた。さらに、第1章でのハロセン麻酔イヌを用いた実験結果と比較検討したところ、 $I_{Kr}$  阻害剤による QT 間隔延長に対する感度はビーグル犬よりもカニクイザルの方が高いことが示唆された。一方、心室ペーシングにおいて刺激周期が長い方が  $dI$ -ソタロールを投与した際の単相性活動電位の延長が大きかった点はカニクイザル及びビーグル犬で共通しており、心室の電氣的受攻性の程度の指標となる再分極終末相にはほとんど変化が無かったこと、 $dI$ -ソタロールの  $\beta$  及び  $I_{Kr}$  阻害作用によると考えられる心拍数の低下が認められたことも共通の所見であった。

第4章では、無麻酔・無拘束下でのカニクイザル及びビーグル犬においても  $dI$ -ソタロールの静脈内投与により QT 間隔、QTcB 及び QTcF の延長が検出されることが確認された。本剤による QT 間隔の延長幅及び延長率を検討したところ、ビーグル犬よりもカニクイザルの方が大きかったことから、ハロセン麻酔モデルと同様にサルの方が薬剤誘発性 QT 間隔延長作用に対する感受性が高い可能性が示唆された。

第5章では、ハロセン麻酔モデルと無麻酔・無拘束モデルとの比較を行った。カニクイザル及びビーグル犬のいずれにおいてもハロセンの心筋  $K^+$ チャンネル阻害作用及び自律神経系活性の抑制に起因すると推察される QT 間隔延長作用への高い感受性がハロセン麻酔下で認められ、その作用はビーグル犬よりもカニクイザルの方が高いことが示唆された。しかし、ハロセン麻酔モデルの感度の良さは適度なものであり、薬剤誘発性 QT 延長作用を検出するためのモデルとして適切であることが示された。

第6章では、老齢カニクイザルの方が若齢カニクイザルよりも薬剤誘発性 QT 間隔延長作用に対する感受性が高いこと、また加齢が QT 間隔の日内変動に影響を及ぼすことが示唆された。通常医薬品の安全性試験で使用されている動物は若齢の動物が多いが、安全性評価においては年齢による感受性差をより慎重に考慮すべきであると思われた。

これらの研究により、非臨床段階での循環器安全性薬理試験としてビーグル犬あるいはカニクイザルを用いた無麻酔・無拘束下での評価法はコアバッテリー試験として有用であるが、より専門性の高い科学的知見を得るためにはハロセン麻酔下での QT 延長試験法がフォローアップ試験として有用であることが明らかになった。

以上を要するに、本研究は心血管系に対して安全性の高い医薬品の開発を進める上で貴重な方法論を提供するものであり、学術上、応用上の貢献が少なくない。よって審査委員一同は本研究論文が博士（獣医学）を授与されるにふさわしいものと認めた。