

第8回実験動物総合支援システム特別研究会

カニクイザルにおけるCisapride
およびAstemizoleによる
QT間隔延長作用と血中濃度

(株)三菱化学安全科学研究所

鹿島研究所 薬理研究部

安東賢太郎

目的

サルを用いた安全性薬理試験が増えているにもかかわらず、特に心電図を中心とした循環動態に関する報告は少ない。また、そうした報告があっても平均値化された資料がほとんどでサルでは個体差がどの程度あるかを報告した例はほとんどない。

そこで、今回、我々は安全性薬理試験において通常に行われるテレメリーシステムを用いた無麻酔、無拘束下におけるカニクイザルのcisaprideおよびastemizoleによるQT延長作用を血中濃度とともに検討したので報告する。

方法1

動物: 雄性カニクイザル (約 4kg) 4例
(産地: ベトナム)

テレメトリーシステム:

送信機: TL11M2-D70-PCT

または TL11M2-D70-CCP (DSI)

埋め込み部位:

送信機を腹腔内に埋め込み、

血圧測定用カテーテルを大動脈内、

第Ⅱ誘導心電図測定用ワイヤーを皮下に留置

データ取得システム: DSI A.R.T.

データ解析システム: HEM 3.5(Notocord)

方法2

実験デザイン(QT PRODACT標準方法に従う):

- 媒体(0.5% methyl cellulose solution) または 被験薬を低用量から順に1週間の休薬期間において経口投与した
- 薬剤投与時間は午前10時前後
- 心電図および血圧は薬剤投与後24時間, 連続的に記録した
- 血中濃度測定のために採血を1, 3, 6および24時間後に行った

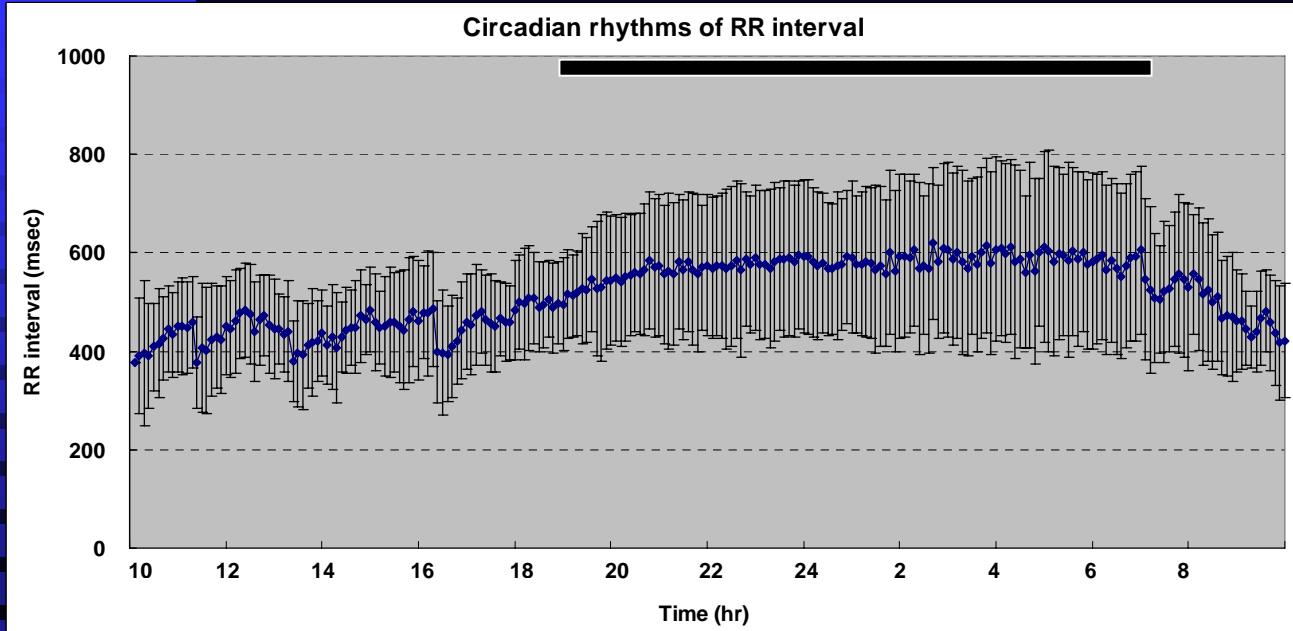
被験薬:

- cisapride 1, 3, 10 mg/kg
- astemizole 3, 10, 30 mg/kg

データ測定:

- 測定時間 : 薬剤の種類に応じて決定した
- データ計測 : 5~10波形/point
- 測定項目 : 血圧、心拍数、心電図 (PR間隔、QRS時間、QT間隔、QTc間隔(Bazett式による補正))

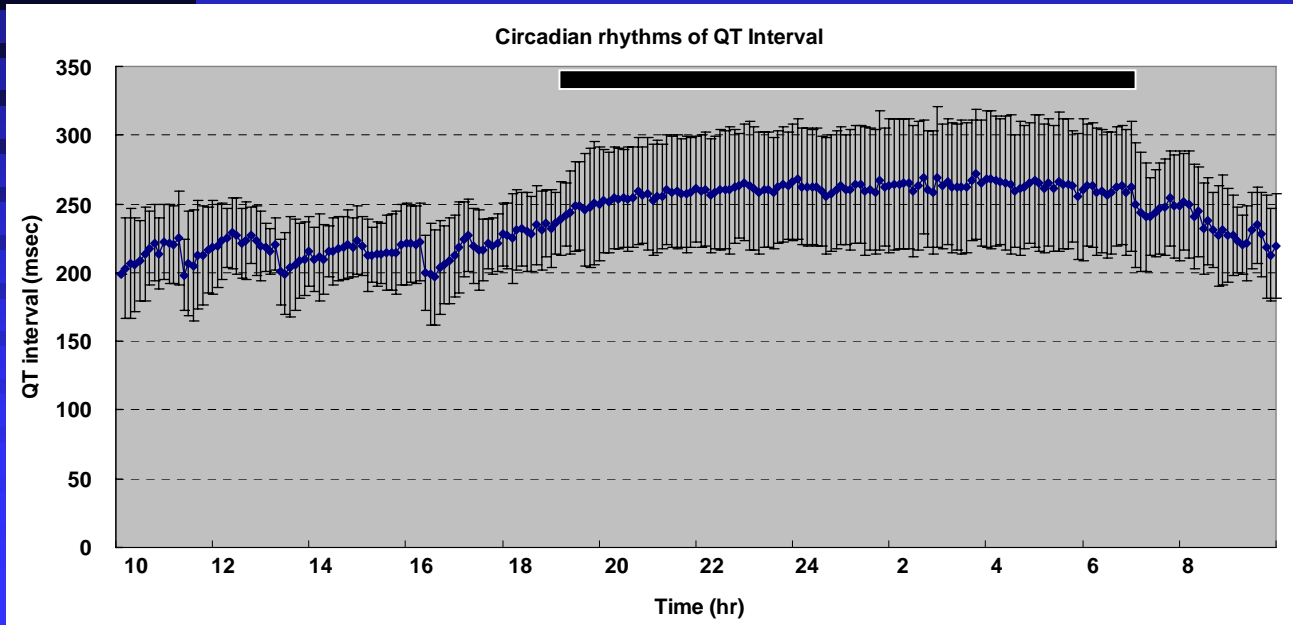
カニクイザルのRR間隔及びQT時間 (製薬協データより)



RR interval

377.0 ms(10:00)

~ 619.5ms(2:36)



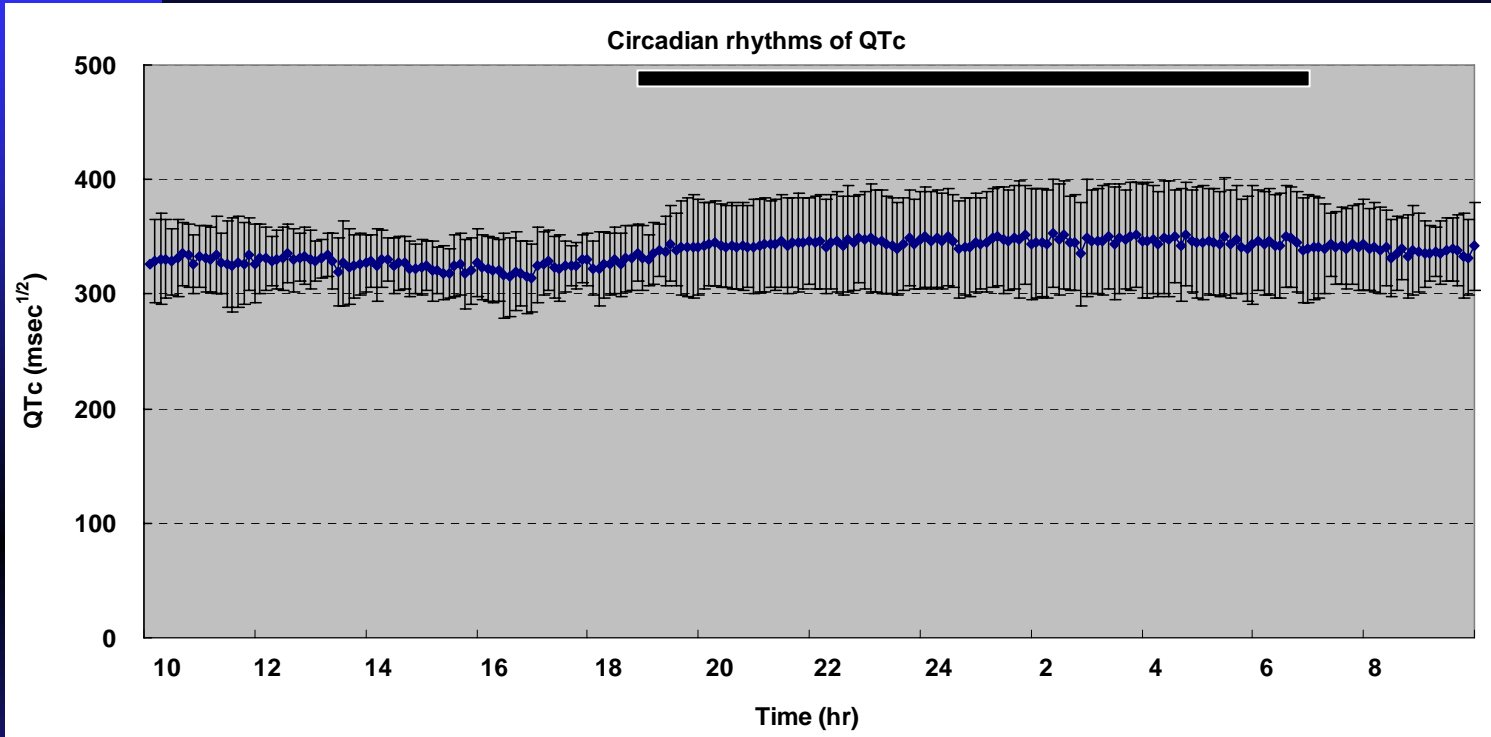
QT interval

196.8ms(16:30)

~ 271.7ms(3:42)

カニクイザルのQTcB

(製薬協データより)



QTcB:

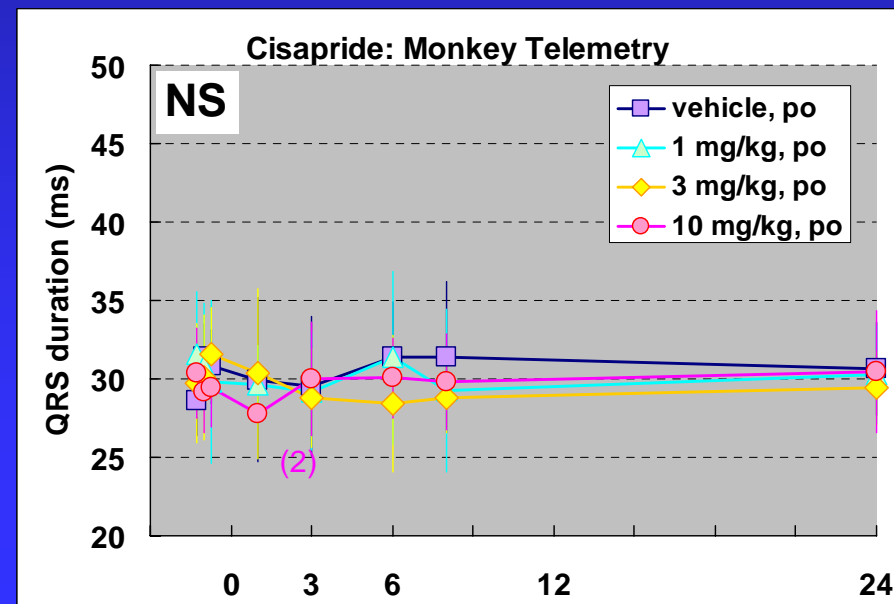
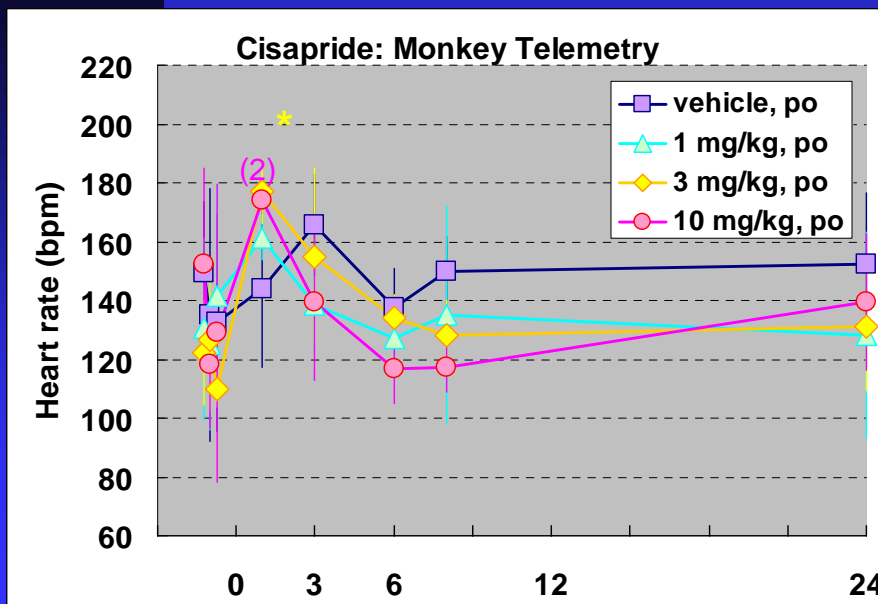
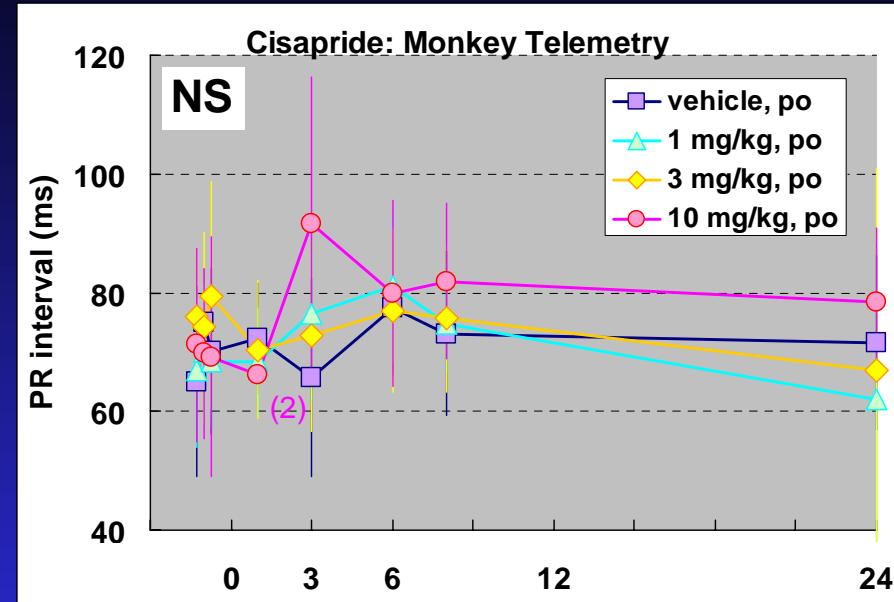
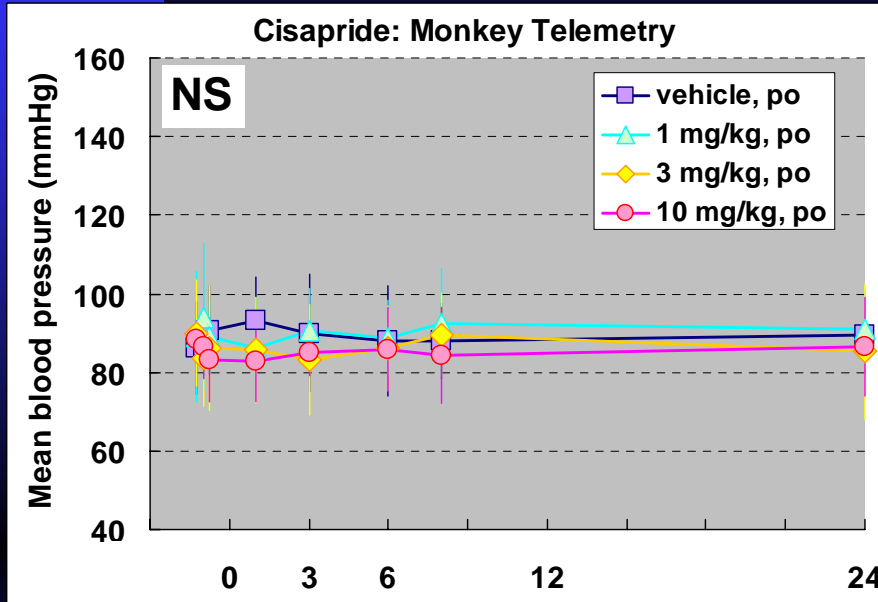
314.3 ms^{1/2} (16:54) ~ 353.1 ms^{1/2} (2:18)

総平均 337.2 ± 27.1 ms^{1/2} (N=24)

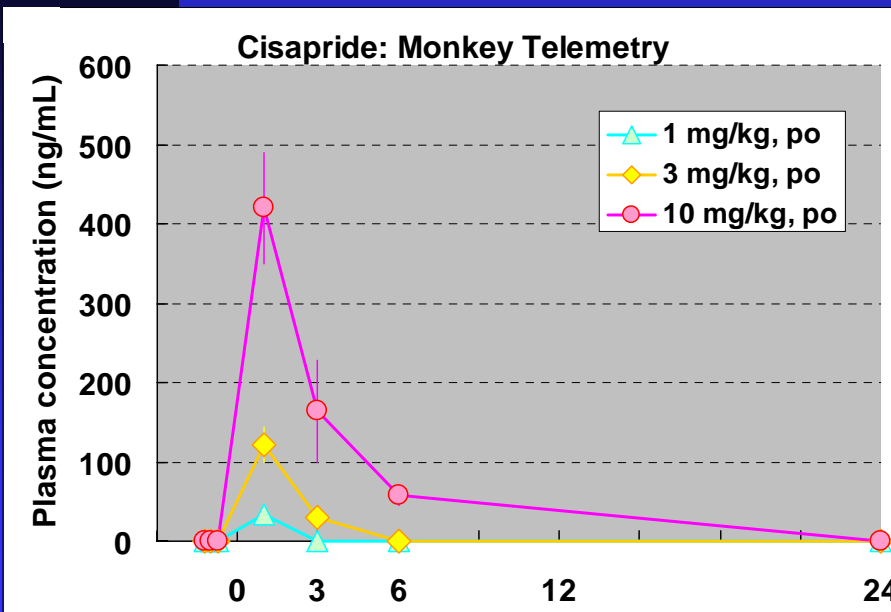
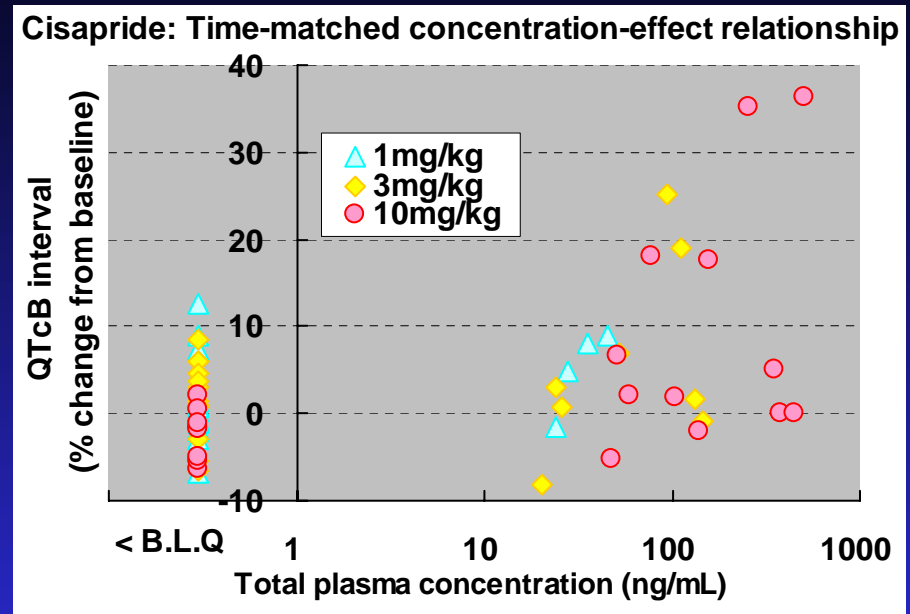
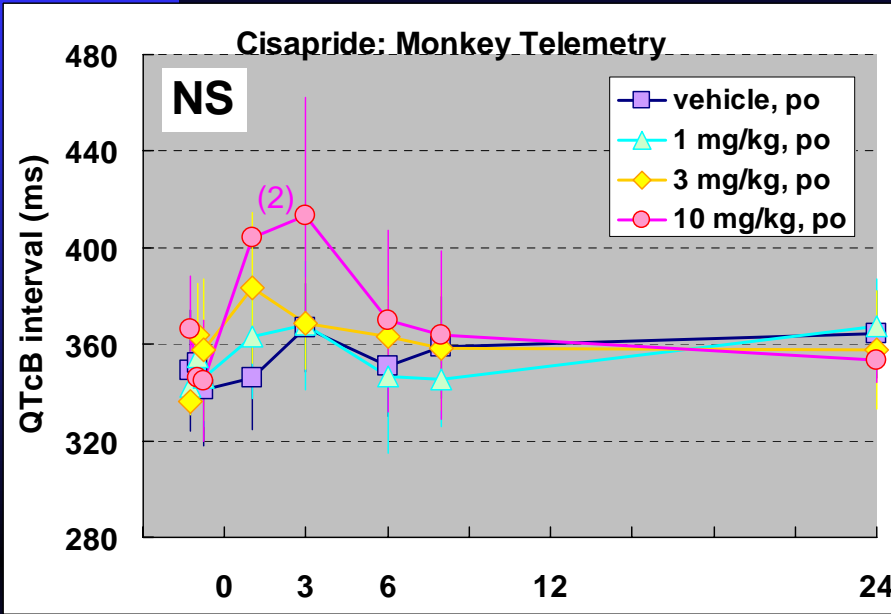
明期 (7:00~19:00) 329.5 ± 6.9 ms^{1/2}

暗期 (19:00~7:00) 344.9 ± 3.8 ms^{1/2}

Cisapride (1)



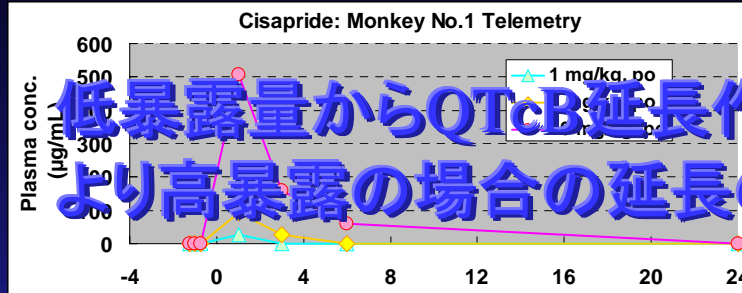
Cisapride (2)



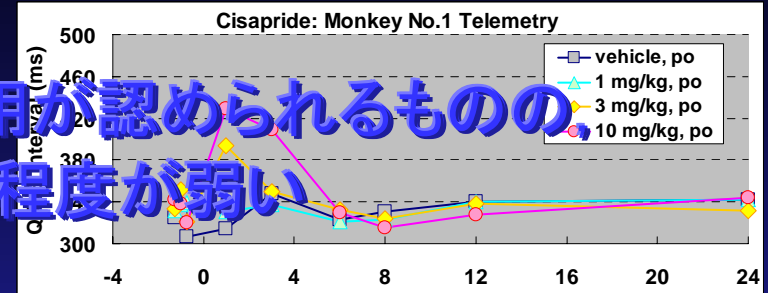
Cisapride (3)

a

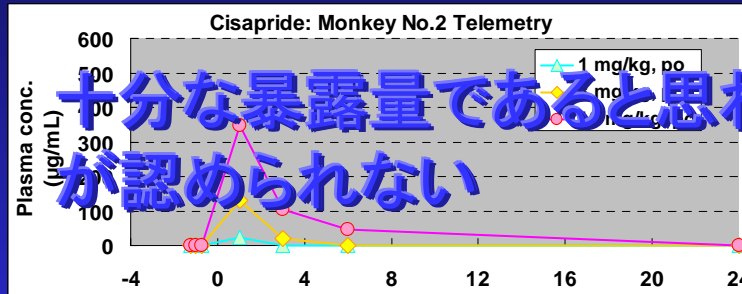
No.1



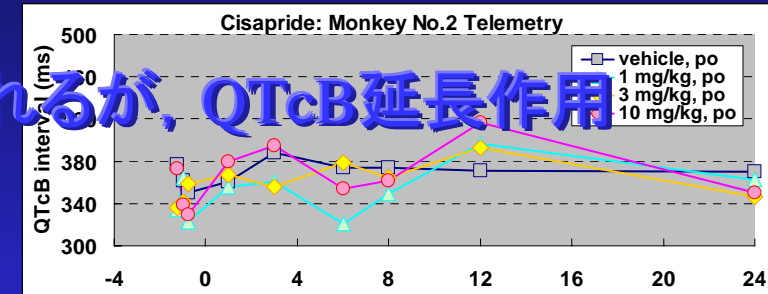
低暴露量からQTcB延長作用が認められるものの、より高暴露の場合の延長の程度が弱い



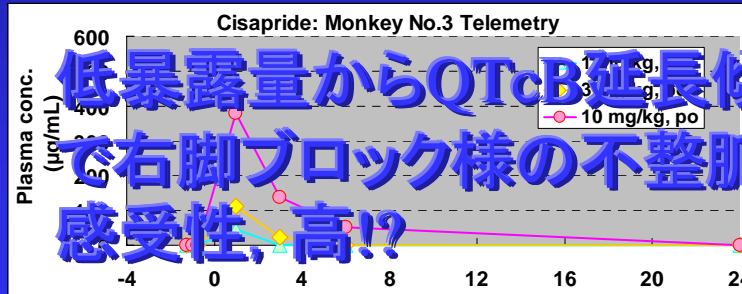
No.2



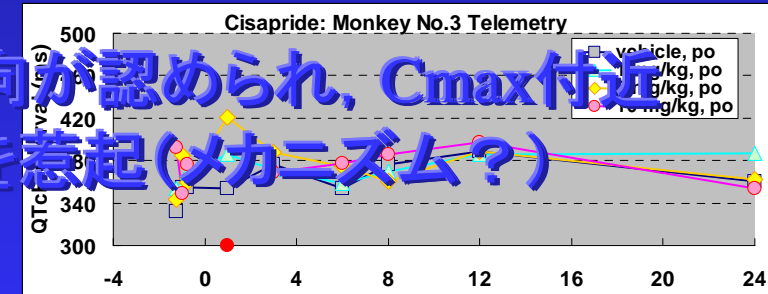
十分な暴露量であると思われるが、QTcB延長作用が認められない



No.3



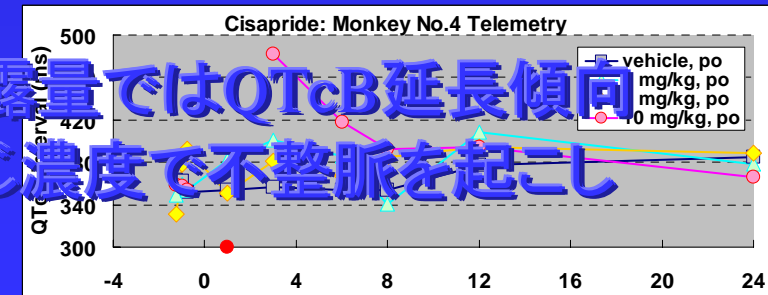
低暴露量からQTcB延長傾向が認められ、Cmax付近で右脚ブロック様の不整脈を惹起(メカニズム?)
感受性、高!?



No.4



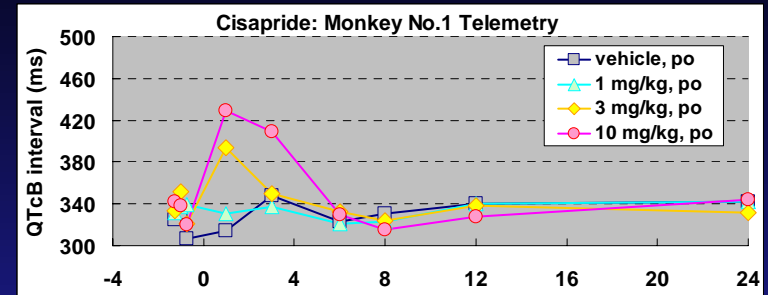
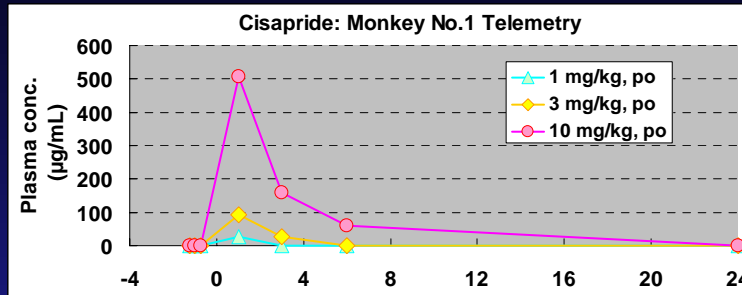
No.1の個体に比較し、低暴露量ではQTcB延長傾向が認められないが、ほぼ同じ濃度で不整脈を起こしている



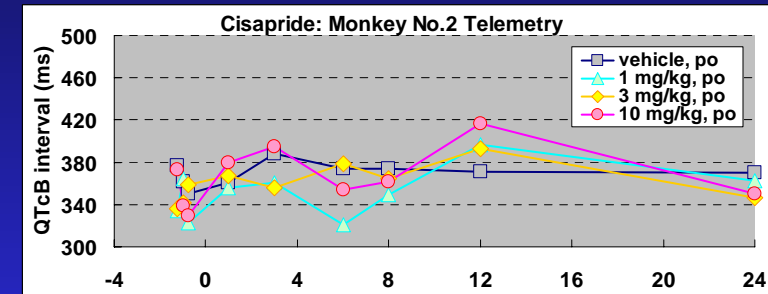
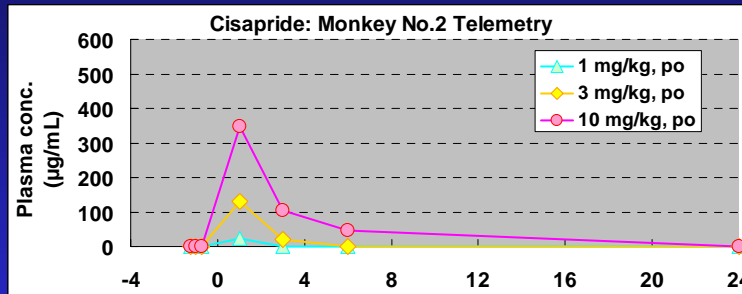
Cisapride (3)

a

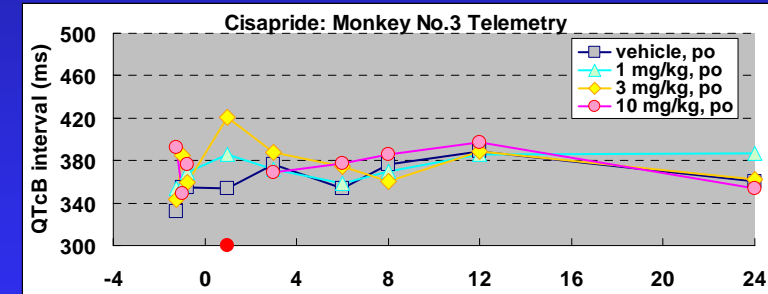
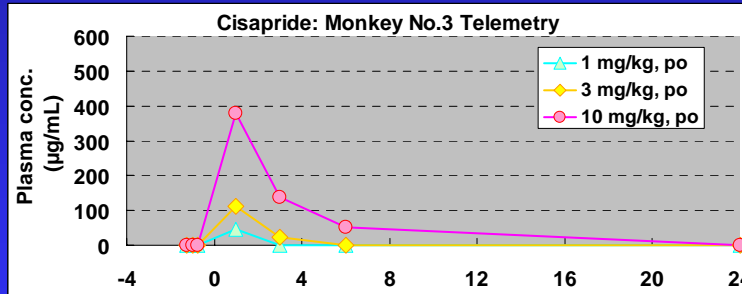
No.1



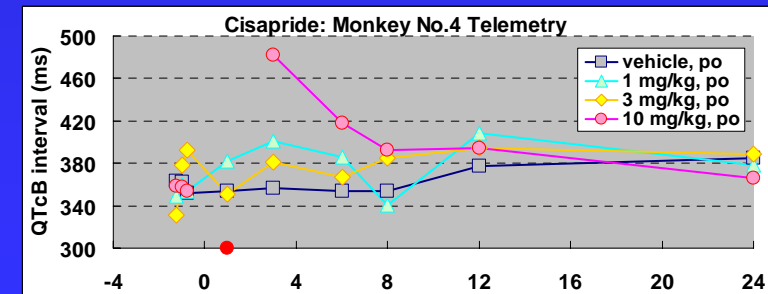
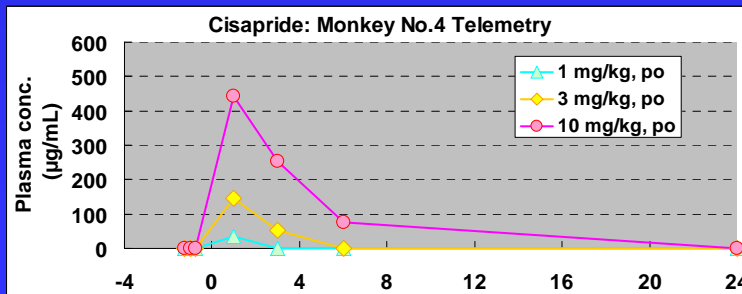
No.2



No.3



No.4

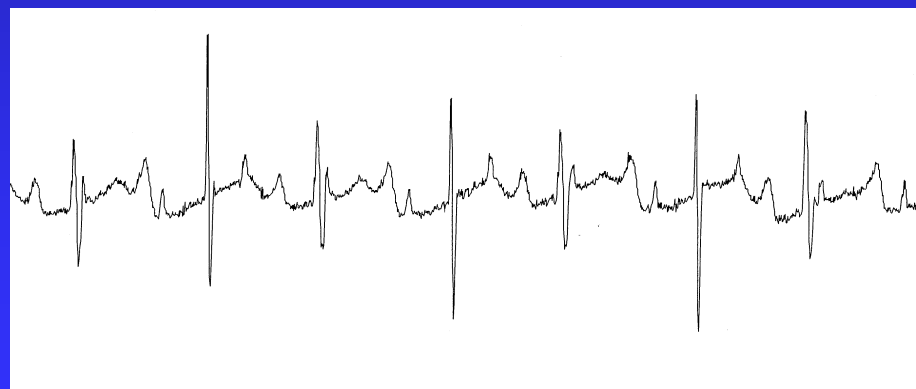
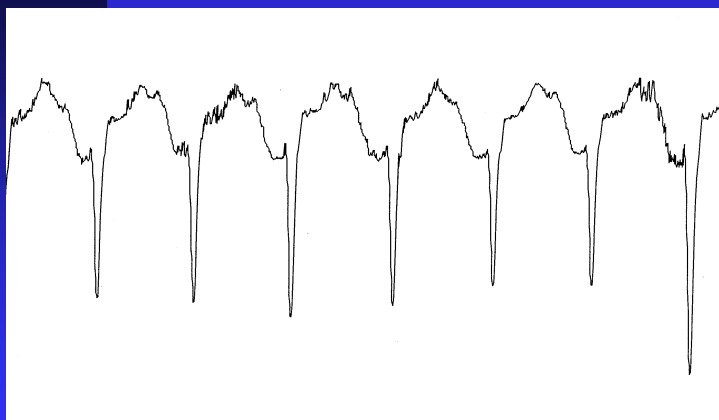


Cisaprideで認められた不整脈

投与前



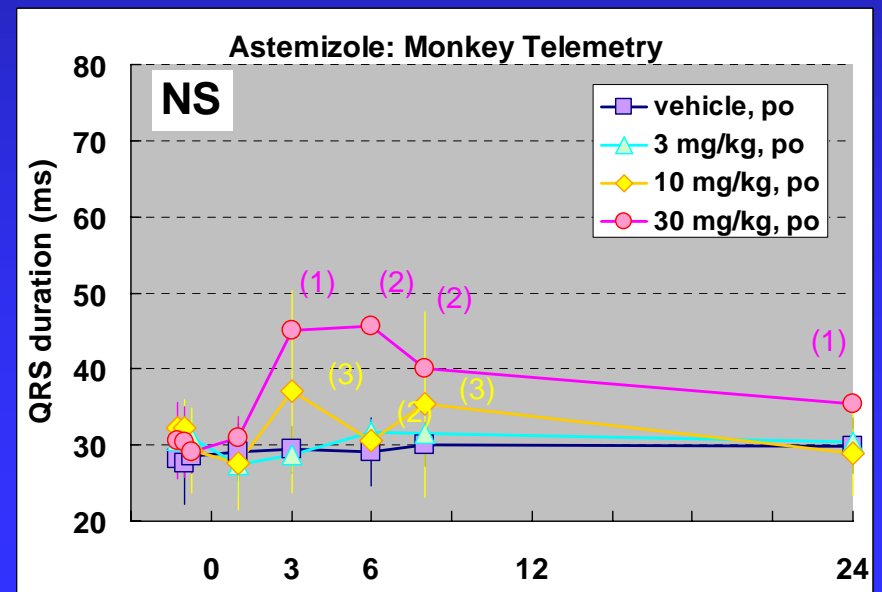
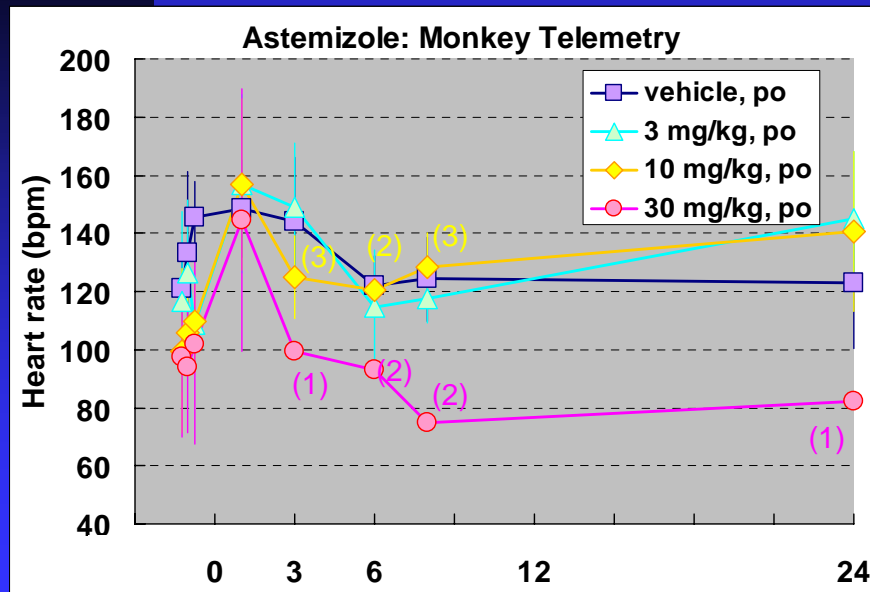
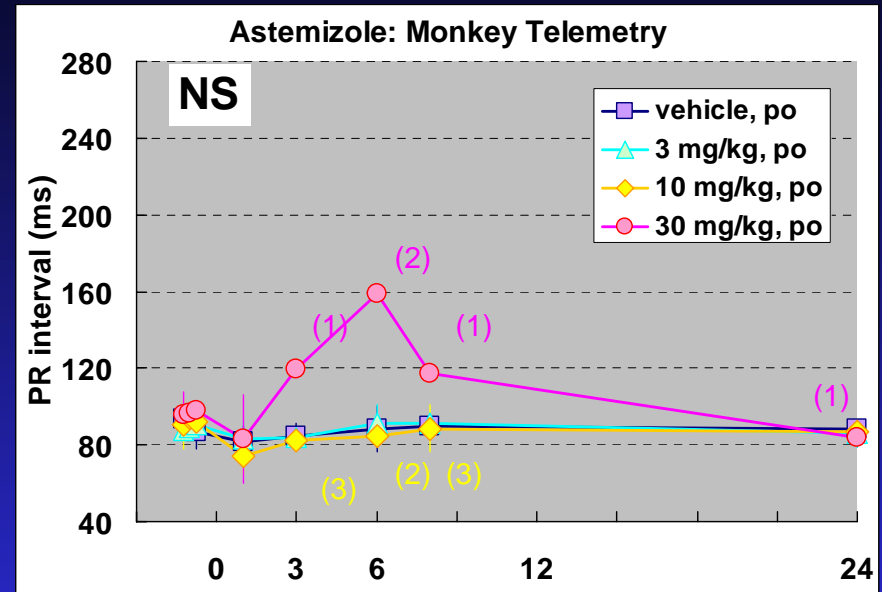
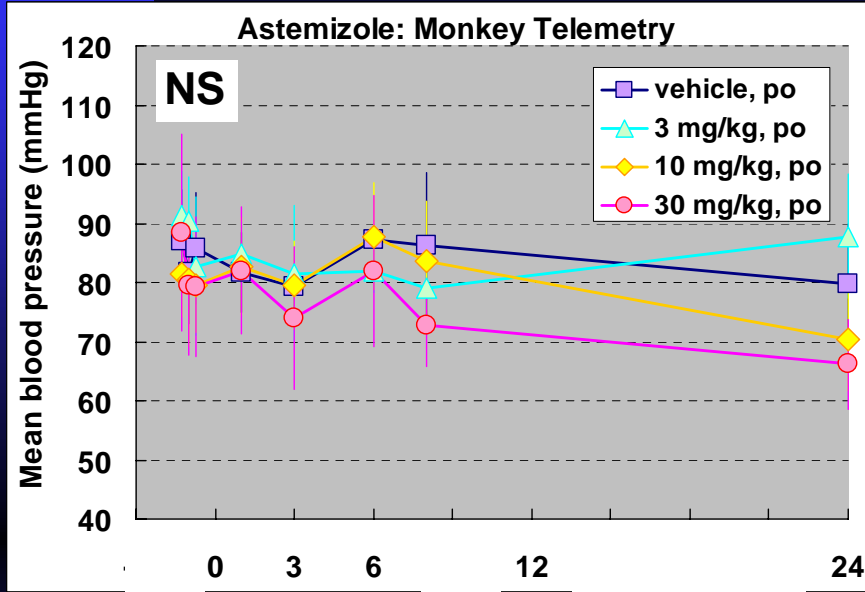
投与1時間後



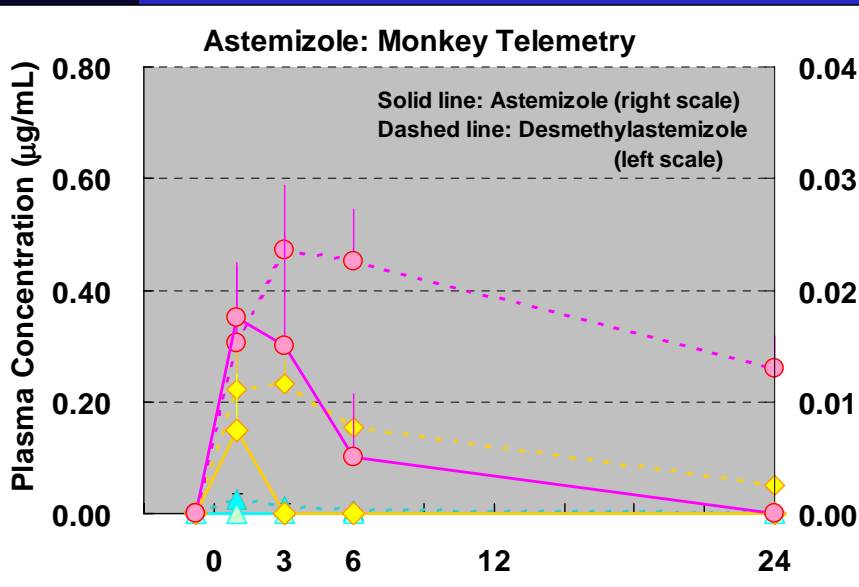
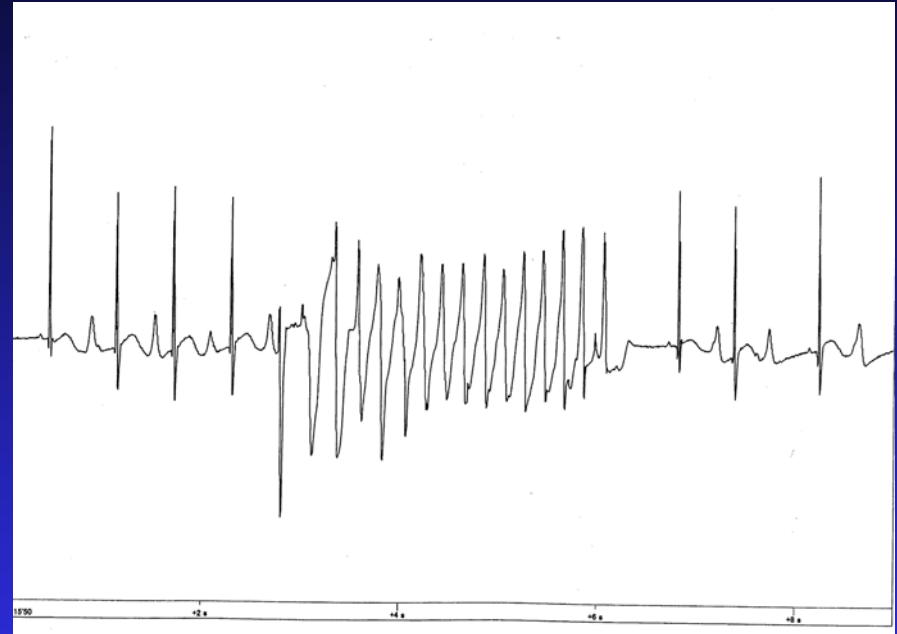
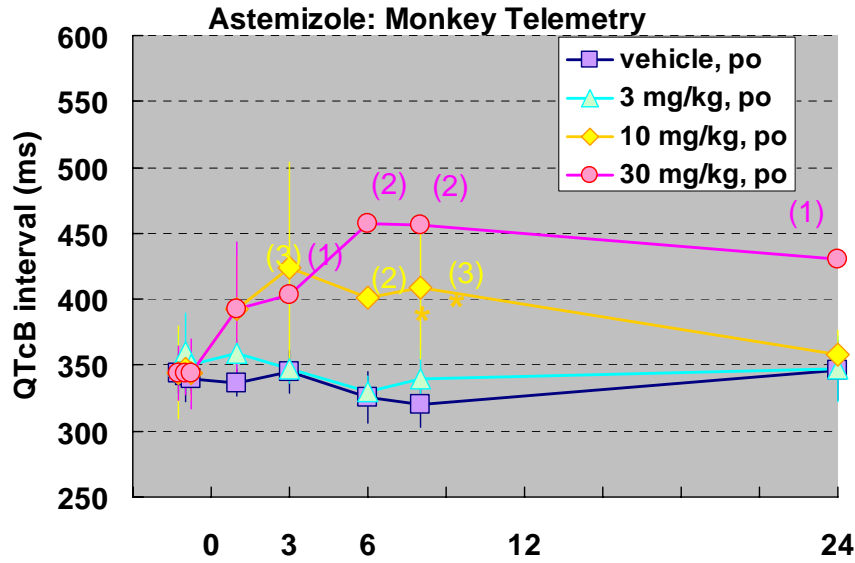
No.3: right bundle branch block

No.4: polymorphic ventricular tachycardia

Astemizole (1)



Astemizole (2)



Typical chart of TdP observed in No.1 monkey

	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	QTcB	arrhythmia	
	astemizole (upper) desmethylastemizole (bottom)	Prolongation (%)	Dose	Type
No.	0.08	13.6%	10mg/kg	---
1	7.80	(10mg/kg, 1h)	30mg/kg	MVT (3-6h) VPB, TdP(24h)
No.	0.19	36.6%	10mg/kg	---
2	10.18	(30mg/kg, 6h)	30mg/kg	---
No.	0.17	8.7%	10mg/kg	MVT (3-8 h)
3	9.44	(10mg/kg, 24h)	30mg/kg	MVT (3-6 h) VPB (8-24 h)
No.	0.03	55.7	10mg/kg	MVT (6 h)
4	7.51	(10mg/kg, 3h)	30mg/kg	VPB (3 h)

MVT: monomorphic ventricular tachycardia

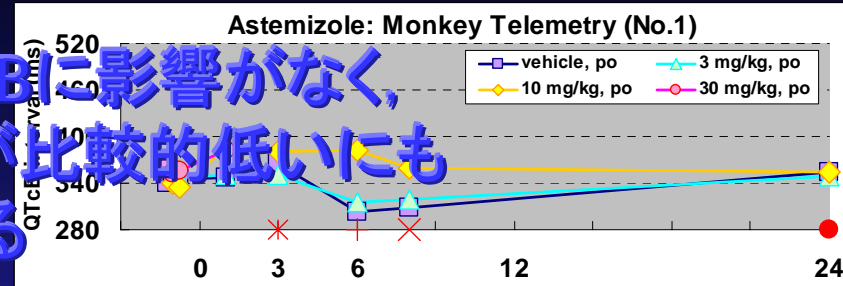
VPB: ventricular premature beats

TdP: torsade de pointes

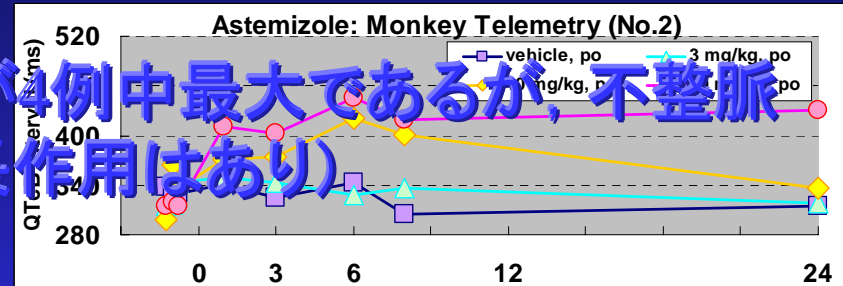
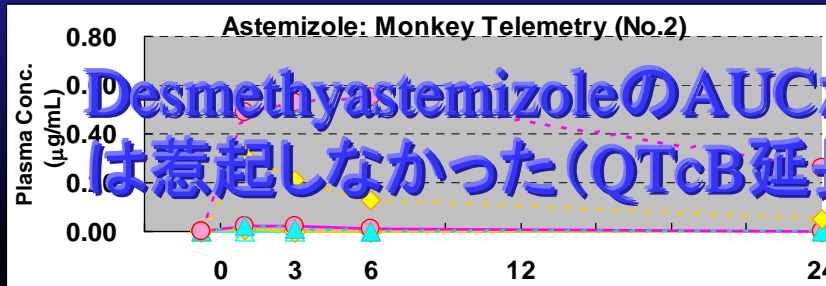
Astemizole (3)

a

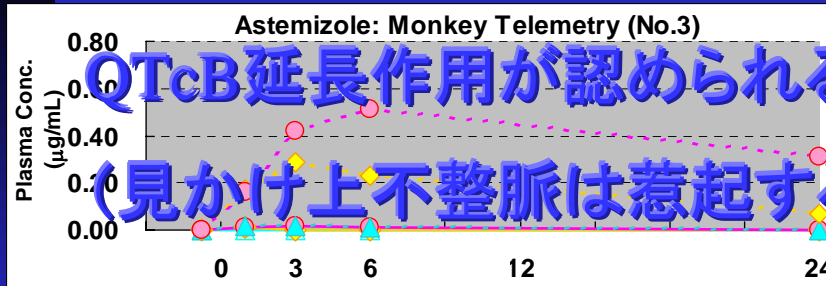
No.1



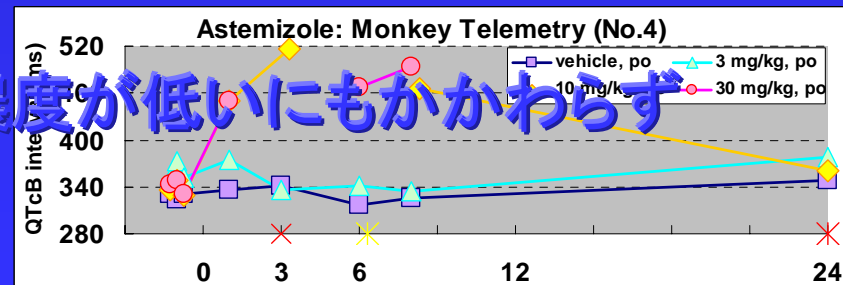
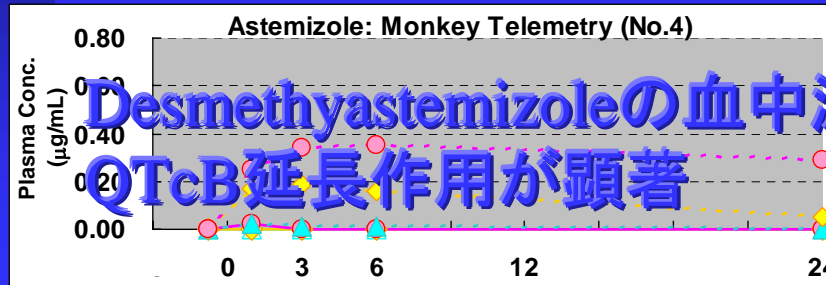
No.2



No.3



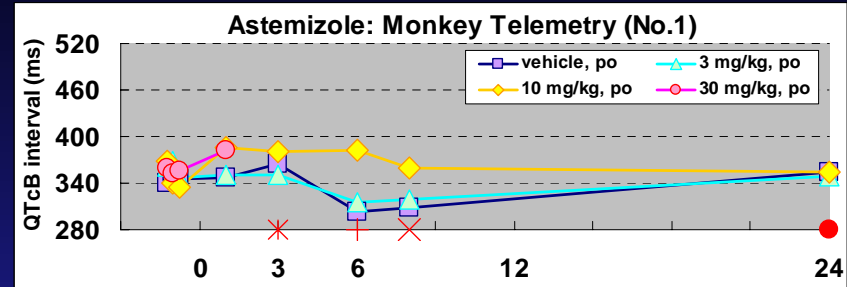
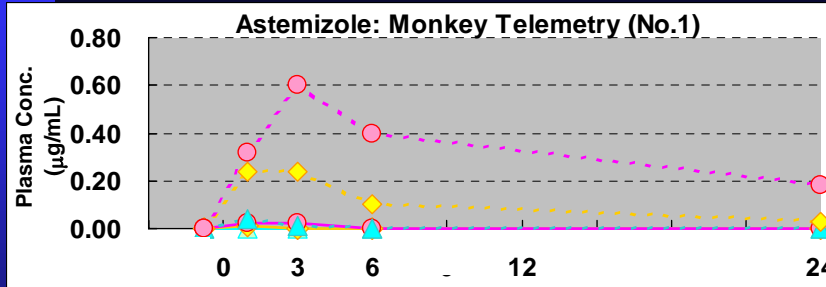
No.4



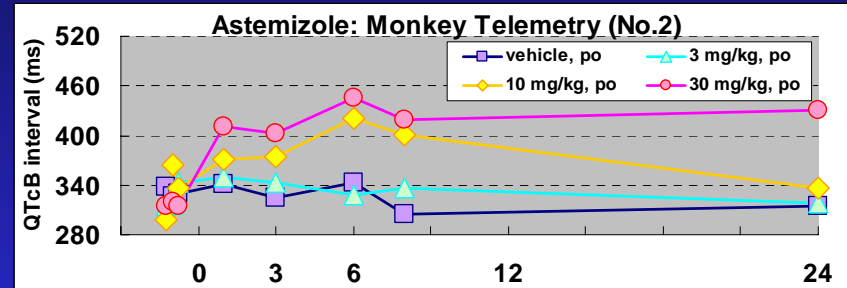
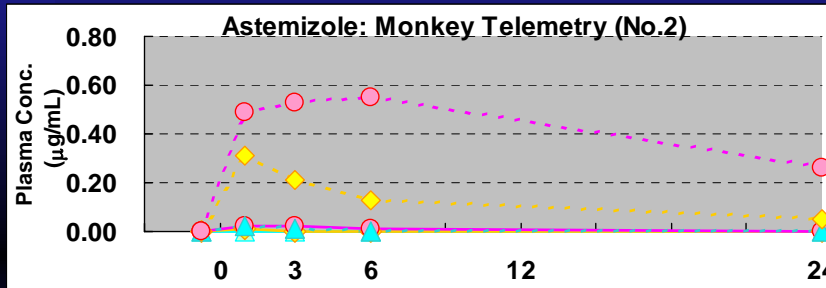
Astemizole (3)

a

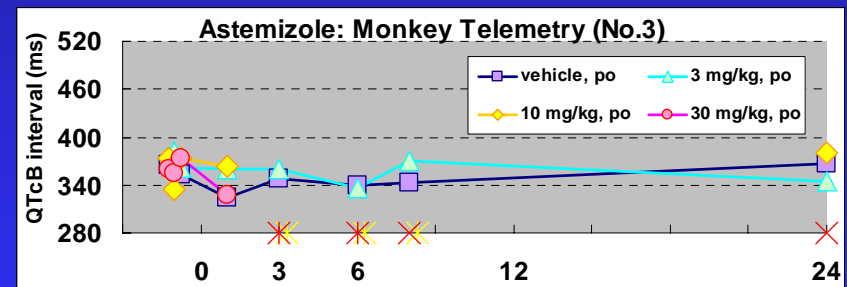
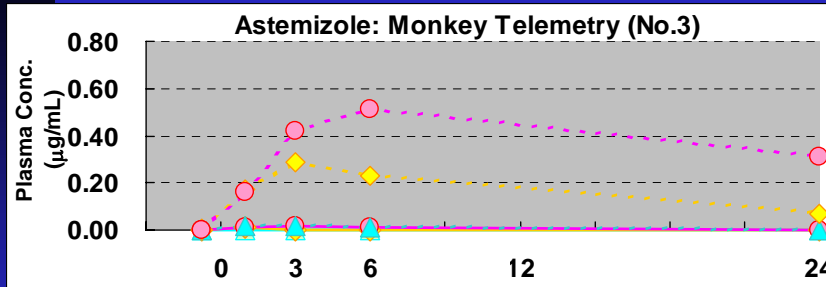
No.1



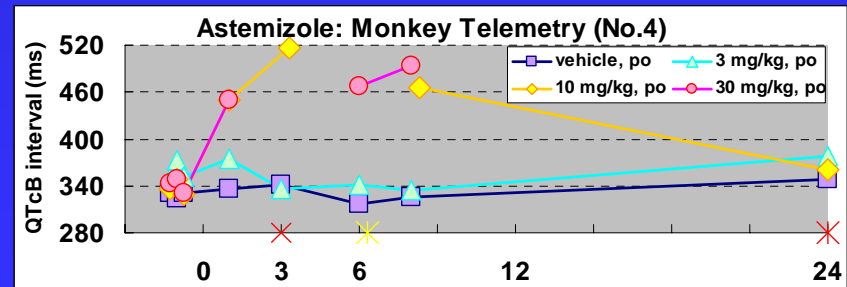
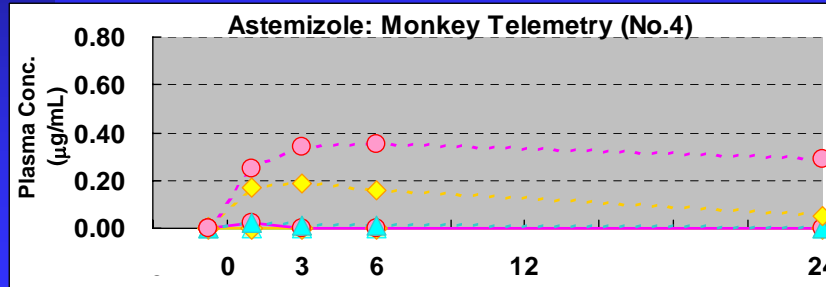
No.2



No.3



No.4



結果

◆ cisapride

- ・血中濃度増加に応じて, QTcB延長作用が認められた
- ・血中濃度とQTcB延長の程度には個体差が認められた

◆ astemizole

- ・血中astemizoleの未変化体はdesmethylastemizoleに比較し, 低濃度であった
- ・血中濃度とQTcB延長の程度, 催不整脈性には個体差が認められた
- ・desmethylastemizoleの血中濃度が低下しても, QTcB延長作用, 不整脈が認められた

考察, まとめ

カニクイザルを用いたテレメトリーモデル

- ・平均値で考えれば, 薬剤惹起性QT間隔延長作用を捉えることができる
- ・薬剤惹起性QT間隔延長作用および催不整脈には個体差がある可能性
- ・血中濃度測定を行い, 個体ごとに薬物濃度-反応性を解析する必要性
- ・個体差が何に起因するか(代謝酵素, 心臓におけるイオンチャネルの密度など)を今後, 調査する必要性

謝辞

本稿をまとめる上で協力いただいた以下の方に感謝いたします。

- QT PRODACT メンバーの皆様
- 三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所
佐々木篤志, 小田切則夫, 加藤修平, 山本由徳,
中井恵子