

○Fuminori MATSUBARA, Kumiko TOBITA, Junko SUZUKI, Akihiro TOMARU, Haruka MURAYAMA, Kazuhide OKADA, Takeshi MIYAMORI, Hiroaki TAKAHASHI, Atsuko HAMADA, Yasuteru SHIROSHITA, and Akihiro KANNO

Pharmacological Research Laboratories, Drug Safety Testing Center Co., Ltd.

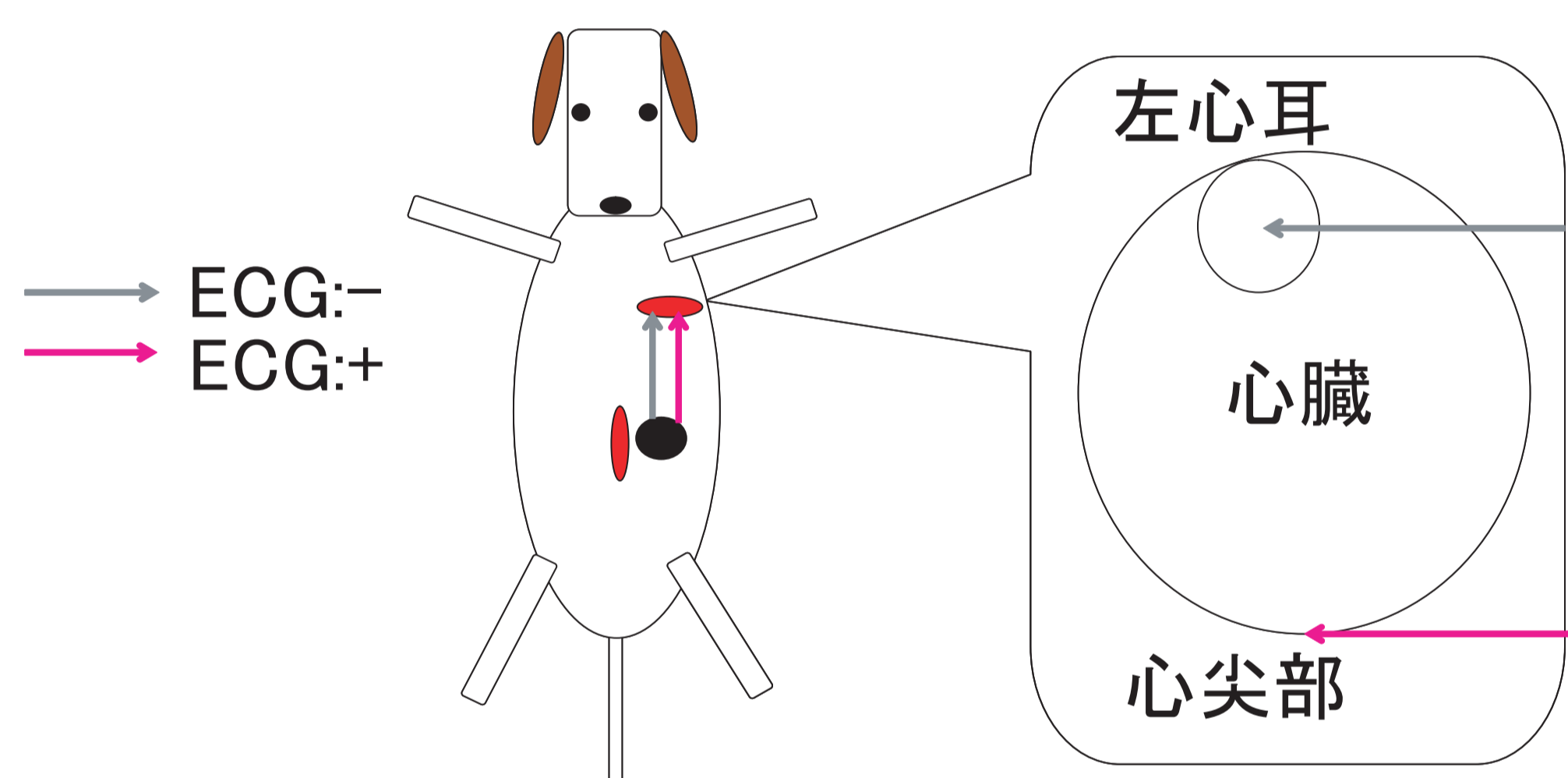
Introduction

安全性薬理コアバッテリー試験は、新規化合物の中枢神経系、心血管系および呼吸系への影響をはじめヒトに投与する前に確認する重要な試験である。中でも心血管系の心電図異常のリスク評価は最も重要な目的の一つである。現在、心電図異常に関する前臨床試験は、臨床と同様にテレメリーやホルター心電計を用いた体表面心電図により測定が行われている。しかしながら体表面心電図では、動物の行動による筋電やノイズの混入、体位変化による心臓電気軸の変化、基線の乱れ、波形変化などの様々な影響を受けやすく、化合物の心電図異常のリスク評価を困難にすることがある。そのため、詳細な検討により麻酔下動物を用いた試験やAVブロックモデルなどを用いたフォローアップ試験を実施することがある。今回我々は、テレメリー法により、無麻酔無拘束下のイヌを用いて、電極を心臓表面に直接装着して誘導する方法により筋電やノイズの混入、体位変化による心臓電気軸の変化などの影響をほとんど回避し、測定中の基線の乱れ、波形変化などを最小限にした心電図測定とQT-RRプロットを併用した解析方法で精度の高い心電図評価を可能としたので報告する。

Methods & Results

測定には、テレメーター送信機 (TL11M2-D70-PCT) を2個植え込んだ雄性ビーグル犬を用いた。一つのテレメーター送信機では、テレメリー法で汎用されているApex-Base bipolar lead (A-B誘導) による体表面心電図を、もう一つのテレメーター送信機では心臓表面に電極を直接装着して心臓表面心電図を測定した。

●心臓表面電極の装着部位



【実験1】

体表面心電図および心臓表面心電図の測定を行い、動物の行動が心電図に与える影響について比較検討を行った。

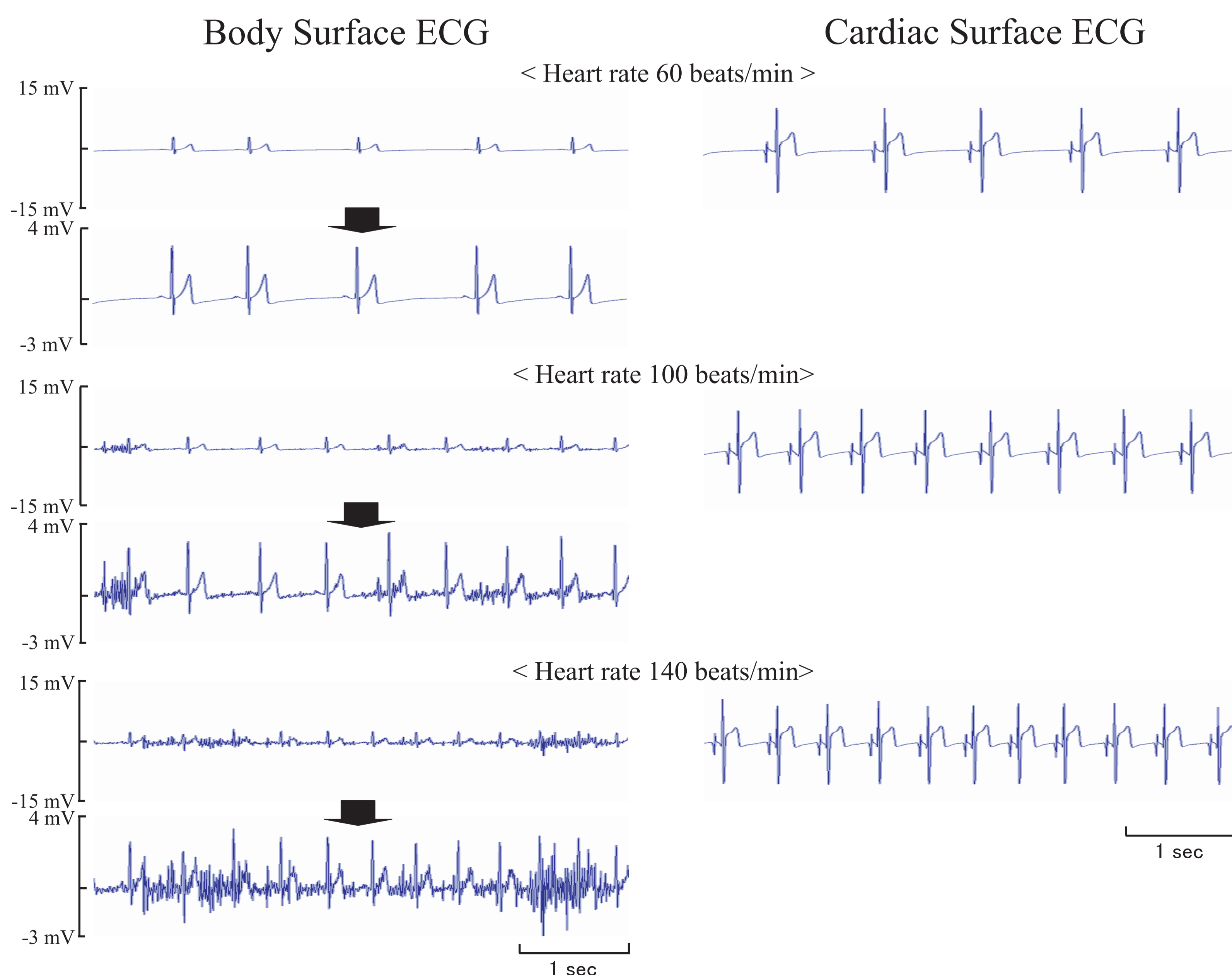


Fig. 1. Typical ECG wave form recorded from body or cardiac surface.

【結果1】体表面心電図では動物の行動による筋電やノイズの混入、基線の乱れおよび波形の変化が認められたが、心臓表面心電図ではそれらの影響はほとんど受けなかった。

【実験2】

体表面心電図および心臓表面心電図の測定を行い、動物の体位変化などの様々な心電図波形への影響について電位に注目し比較検討を行った。

Table1. Potential of P-, Q-, R-, S-, and T-waves recorded from body or cardiac surface.

Wave	Potential (mV)		C/B rate
	Body surface (B)	Cardiac surface (C)	
P	0.06 ± 0.03 (50%)	2.07 ± 0.31 (15%)	35
Q	-0.09 ± 0.03 (33%)	-0.86 ± -0.26 (30%)	10
R	2.99 ± 0.31 (10%)	9.74 ± 0.35 (4%)	3
S	-1.14 ± 0.14 (12%)	-10.54 ± 0.11 (1%)	9
T	0.86 ± 0.29 (34%)	4.72 ± 0.51 (11%)	5

Each value represents the mean ± S.D.
Values in parentheses represent the percent ratio of standard deviation against the mean value.

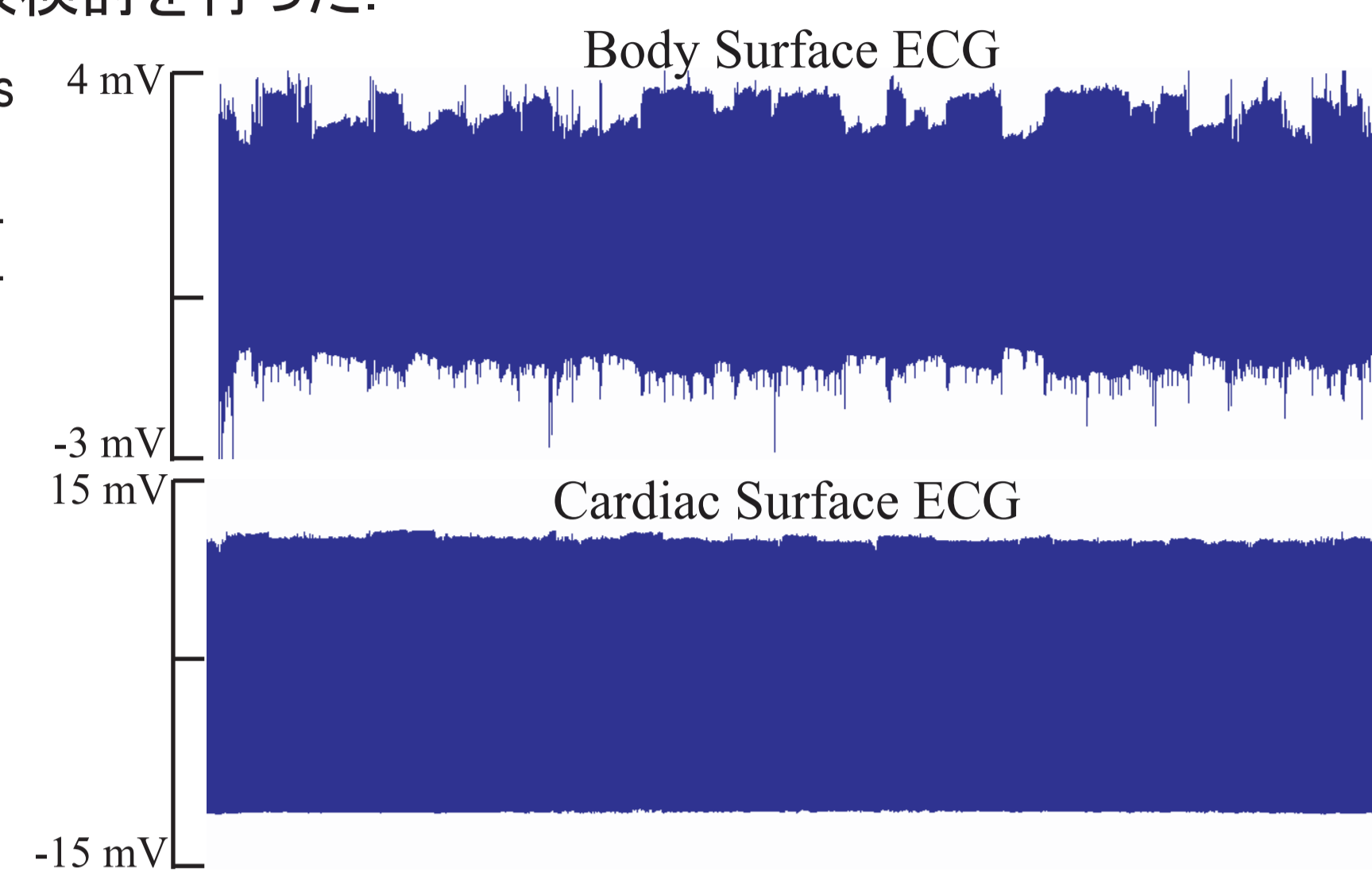


Fig. 2. Change of potential for 24 hours recorded from body or cardiac surface.

【結果2】体表面心電図では動物の体位変化などによる波形の変化、電位の著しい変動が認められたが、心臓表面心電図では動物の体位変化などによる波形の変化、電位の変動が体表面心電図と比較して非常に小さかった。

【実験3】

dl-ソタロール (10 mg/kg) を経口投与したときのQT間隔延長作用について体表面心電図と心臓表面心電図を用いてQT-RRプロットによる比較を行った。

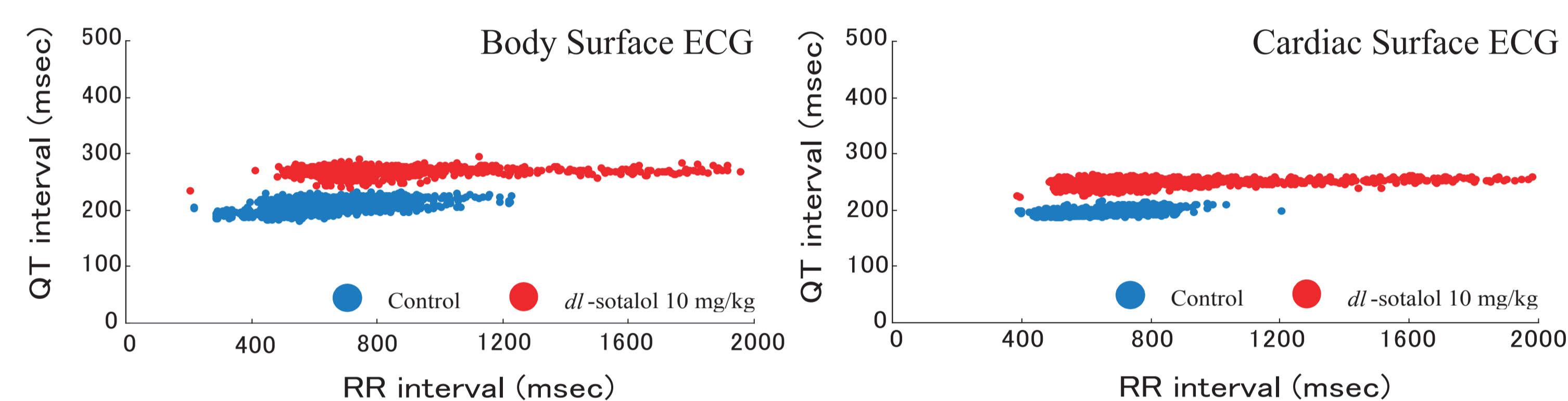


Fig. 3. Beat-to-beat QT/RR relationship of dl-sotalol in dog.

【結果3】体表面心電図と心臓表面心電図ともにQT間隔の延長は、投与後1時間に最大値を示した。この時のQT-RRプロットによるQT間隔の延長を確認すると、心臓表面心電図では体表面心電図と比較してより明確なプロットを示した。

【実験4】

アトロピン (0.5 mg/kg) を皮下投与し、心拍数を増加させたときのQT間隔について実験3で示した心臓表面心電図を用いて補正式とQT-RRプロットで解析を行った。

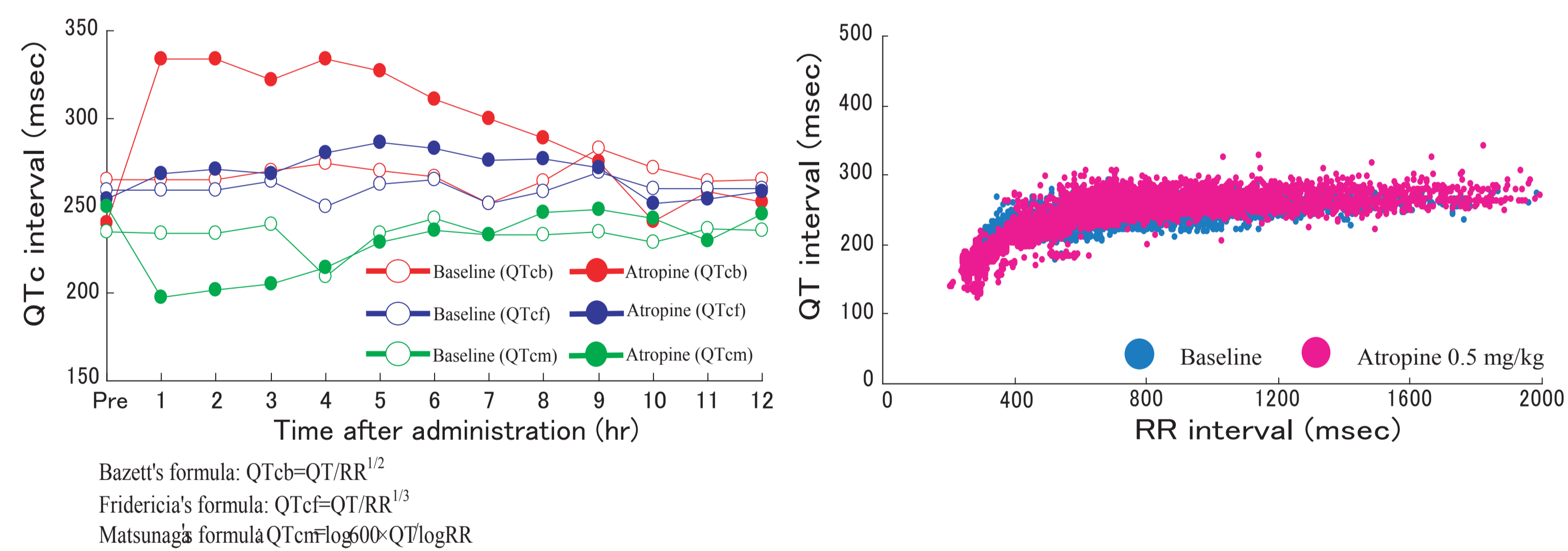


Fig. 4. QT prediction formula and QT/RR relationship of atropine.

【結果4】アトロピンはそのプロファイルからQT間隔に対して影響を与えない化合物であるが、用いるQT間隔補正式によりQT間隔の補正結果に差異が認められた。しかしながら、アトロピンのQT-RRプロットによる詳細解析ではBaselineとの間に差異は認められず、正確な評価が可能であった。

Conclusion

心臓表面から直接心電図を記録することにより体表面心電図と比較して筋電やノイズの混入、体位変化による心臓電気軸の変化および基線の乱れなどの影響を最小限にした心電図を安定して記録することが可能となった。また、QT間隔の補正式では評価困難な場合には、心臓表面心電図を用いてQT-RRプロットによる詳細解析を併用することでQT間隔の評価をより正確に行うことができた。

以上のことから、心臓表面心電図は電位の変化、PR間隔、QRS時間などの解析にも有用であることが示唆され、安全性薬理コアバッテリー試験において化合物の心電図異常の評価にとつて非常に有用であると考えられた。