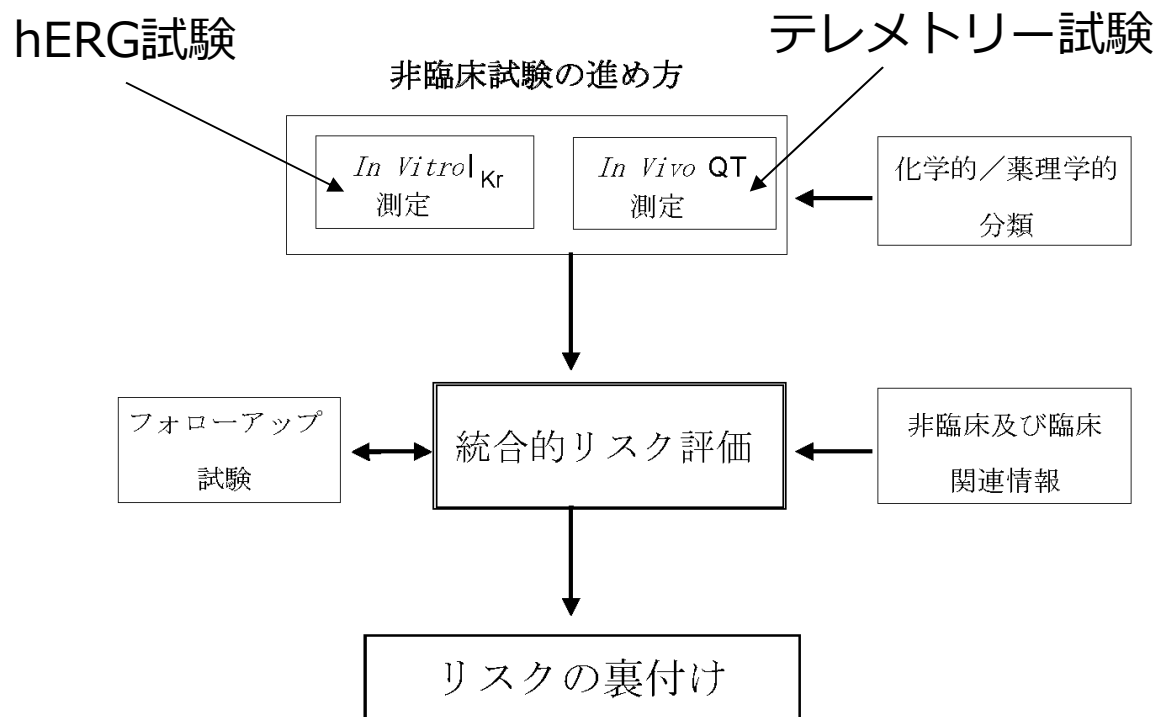


生理的溫度条件下における hERG電流測定試験のご紹介

背景

- 安全性薬理試験（心血管系）では，医薬品候補化合物のヒト心電図におけるQT間隔延長リスクについて評価
 - QT間隔延長により致死性不整脈（TdP）発生リスク増

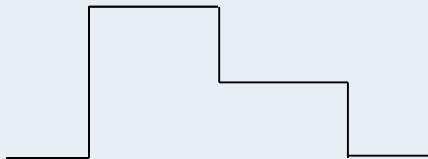
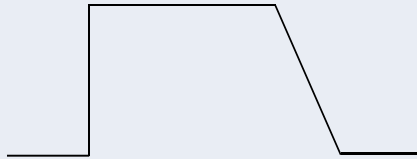


安全性薬理試験ガイドライン（S7B）より抜粋

背景

- 昨年、「QT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的及び非臨床的評価」に関するQ&A（案）」が提示され、hERG試験の測定条件が記載された。
 1. 生理的溫度条件下での測定
 2. 電位プロトコールは心室活動電位の要素を反映

従来方法との主な違い

	当社従来protocol	IC ₅₀ only protocol
hERG電流測定時温度	22~26℃	35~37℃
電位プロトコール	2-step (刺激間隔：15秒) 	Step-Ramp (刺激間隔：5秒) 
評価項目	ピーク電流変化	ピーク電流変化
媒体データ (平均値±SE, DMSO 0.1%)	92.4%±0.4 (n=10)	96.0%±4.2 (n=4)

IC₅₀ only protocol : FDAを主体とするCiPAより提唱されたプロトコール

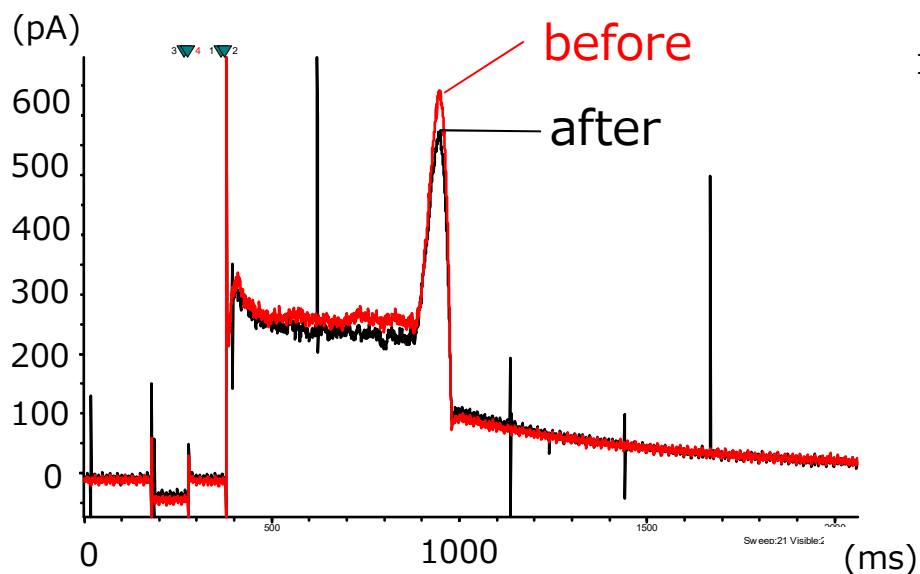
生理的温度条件下での測定検討

Erythromycin：生理的温度条件下で測定することで作用が現れる化合物

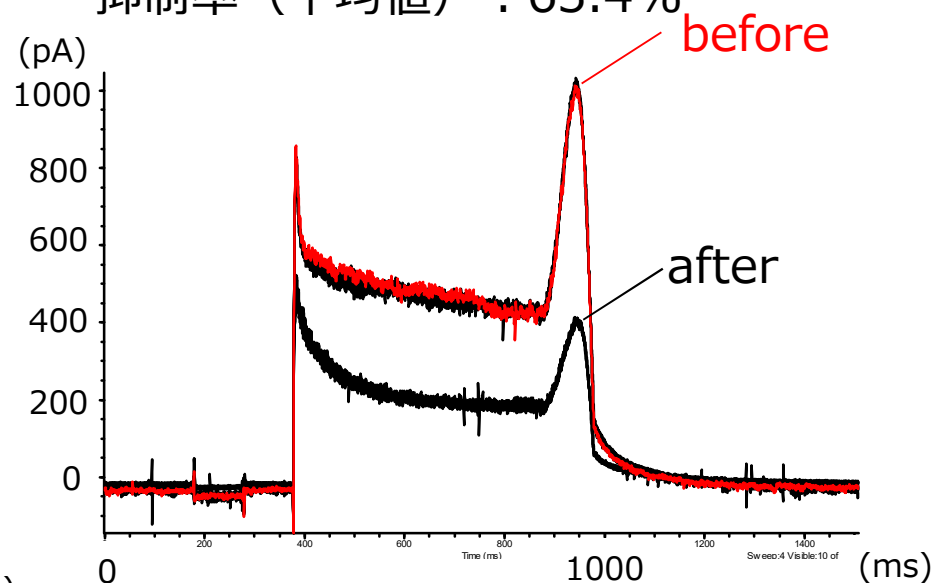
生理的温度条件下におけるErythromycinのIC₅₀：59.3 μmol/L (Rona, 2006)

当社データ：Erythromycin 50 μmol/L適用 (IC₅₀ only protocol)

- 室温 (n=1)
抑制率：4.7%



- 生理的温度 (n=2)
抑制率 (平均値)：63.4%



生理的温度条件下における化合物のhERG電流抑制作用を適切に評価できることが確認された。

背景データ

Drug	CiPA TdP リスク	当社データ (n=3)	Kramer, 2020 (オートパッチ, 35°C)
Bepridil	High	43.9 nmol/L	209 nmol/L
Dofetilide	High	12.1 nmol/L	12 nmol/L
Cisapride	IntemEDIATE	49.5 nmol/L	97.7 nmol/L
Terfenadine	IntemEDIATE	14.3 nmol/L	83.2 nmol/L

適用濃度 (DMSO終濃度 : 0.1%)

Bepridil : 10, 30, 100, 300 nmol/L

Dofetilide : 1, 3, 10, 30 nmol/L

Cisapride : 1, 3, 10, 30 nmol/L

Terfenadine : 3, 10, 30, 100 nmol/L

その他の当社検討状況

- 生理的温度条件下でのhERG試験に対応した測定機器を4セット準備
- 現在, GLP試験として対応できるようSOP整備等を実施中