

大動物を用いた安全性評価の重要性

エコーを用いたカニクイザルの心機能評価

2019.6.26

Axcelead Drug Discovery Partners株式会社 統合生物
北浦智規 牧敏之 池畑農 向谷茉耶 金子まなみ

Axcelead Drug Discovery Partners株式会社 利益相反開示

Axcelead Drug Discovery Partners, Inc.
Conflict of Interest (COI) Disclosure

主発表者氏名：北浦 智規

所属名：統合生物

演題発表に関連し開示すべきCOI関係にある
企業・組織および団体等はありません。

安全性試験におけるin vivo心血管毒性評価

一般毒性試験

測定方法	項目
心電図 (拘束下)	PR間隔 QRS時間 QT間隔 QTc間隔
病理組織	
血液生化学	CK、AST、LDH

安全性薬理試験

測定方法	項目
テレメトリー	心拍数
	血压 収縮期血压 平均血压 拡張期血压
	心電図 PR間隔 QRS時間 QT間隔 QTc間隔

心機能測定は定型的検査項目に含まれていない

臨床でみられる薬剤による心機能低下

心不全 (心機能低下)を引き起こす抗がん剤

薬剤名	心不全発症率 (%)
アントラサイクリン系	ドキシソルビシン 3~26 エピルビシン 0.9~3.3 イダルビシン 5~18
アルキル化薬	シクロホスファミド 7~28 イホスファミド 17
代謝拮抗物質	クロファラビン 27
微小血管阻害薬	ドセタキセル 2.3~8
モノクローナル抗体	ベバシズマブ 1.7~3 トラスツズマブ 2~28
プロテアソーム阻害薬	ボルテゾミブ 2~5
小分子チロシンキナーゼ阻害薬	タサチニブ 2~4 イマチニブ 0.5~1.7 ラパチニブ 1.5~2.2 スニチニブ 2.7~11

J Am Coll Cardiol. 2017 Nov 14;70(20):2536-2551 改変

Oncology

抗がん剤による
生存率改善

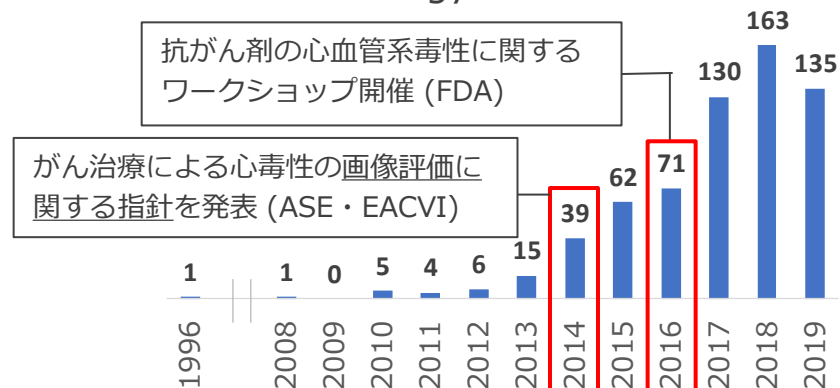
Cardiology

心不全による
死亡率増加

Cardio-oncology

- ✓ 最適ながん治療を行う
- ✓ 心不全のリスクを減らす

“Cardio-oncology”に関する論文数



ASE : 米国心エコー図学会, EACVI : 欧州心血管イメージング学会, FDA : 米国食品医薬品局

- ✓ 抗がん剤投与患者の心機能低下を心エコーで検出
- ✓ 心エコーの非臨床での報告は少ない

心エコー検査とは

心エコー検査

超音波を用いて心臓の動き、形態、血液の流れを測定する検査

- 機能評価：収縮能、拡張能
- 形態評価：壁厚、容積、大きさ
- 弁の評価：逆流

心エコーの特徴

- ・ 臨床で一般的に使用
- ・ ベッドサイドで測定可能
- ・ 非侵襲的
- ・ 経時的に記録
- ・ リアルタイムに観察



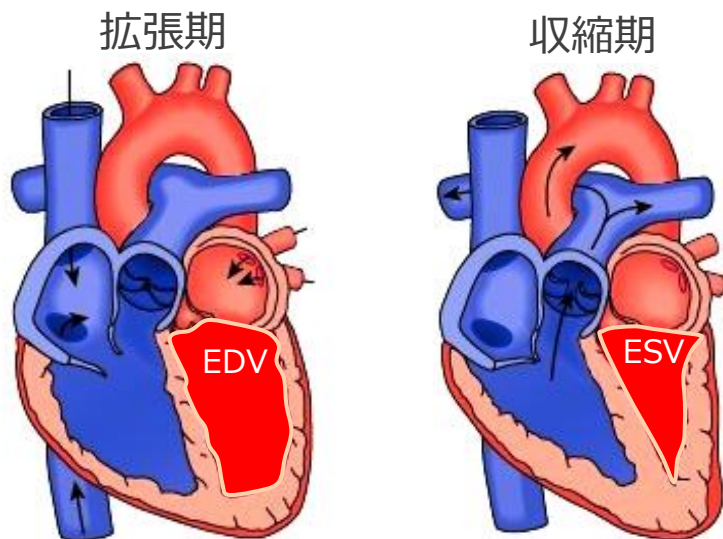
Aplio i900 (3Dエコー)
キャブメディカルシステムズ株式会社

心エコーによる収縮能評価

左室駆出率

Left Ventricular Ejection Fraction: **LVEF**

- ✓ 一回の拍動で心室内の血液を送り出す割合
- ✓ 心臓全体の収縮機能
- ✓ 臨床で最も使用されている

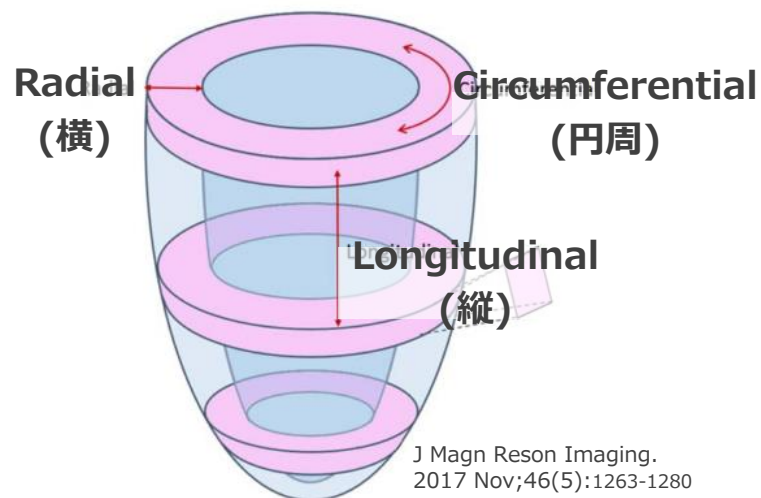


ENCYCLOPEDIA.LUBOPITKO-BG.COM 改変

$$\text{LVEF (\%)} = \frac{\text{拡張末期容積 (EDV)} - \text{収縮末期容積 (ESV)}}{\text{拡張末期容積 (EDV)}} \times 100$$

ストレイン

- ✓ 心筋そのものの収縮率
- ✓ 潜在的な心機能異常
- ✓ 臨床で使用されている



Global Longitudinal Strain: **GLS**

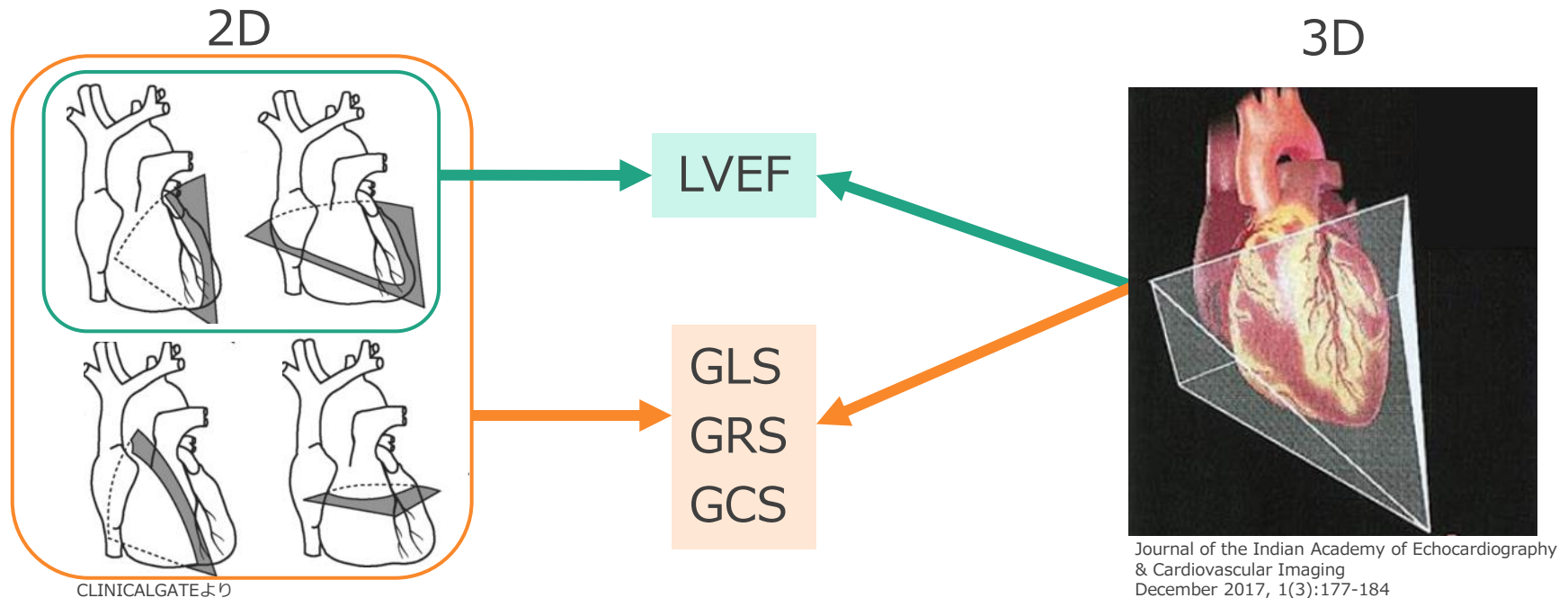
Global Radial Strain: **GRS**

Global Circumferential Strain: **GCS**

心エコーの撮像 2D vs. 3D

2Dエコーと3Dエコーの長所/短所

	2D	3D
長所	<ul style="list-style-type: none"> 臨床で汎用 蓄積データが多い 空間分解能が高い 	<ul style="list-style-type: none"> 1画像で多様な解析 測定者間のばらつきが小さい 精度が高い
短所	<ul style="list-style-type: none"> 測定者間でばらつく 撮像断面が多い 測定、解析に時間がかかる 	<ul style="list-style-type: none"> 空間分解能が低い 臨床での実績が多くない



毒性試験における心機能評価に対するサルの優位性

■ 小動物やサルとヒトの心臓との比較

	小動物 (マウス、ラット)	サル
心拍数	高い (マウス700 bpm, ラット400 bpm)	やや高い (170-180 bpm)
心電図波形	ST分節が欠如	ヒトと類似
心筋活動電位	波形 (プラトー相無し)や心筋のイオンチャネル構成がヒトと異なる	
収縮、弛緩に 関与する蛋白	α -MHCが主 (ヒトは β -MHC), リン酸化cTnIの割合が高いetc.	

他の大動物は

- 有蹄類：心電図のQRS群波形がヒトと異なり下向き
- イヌ：虚血の際に側副血行路が発生しやすい

➡ サルの心臓は様々な点で極めてヒトに近い

+

生物製剤 (抗体医薬品等)は標的分子に対する特異性が高い

+

サルは臨床と同じ機器・手法で心エコーの記録、解析が可能

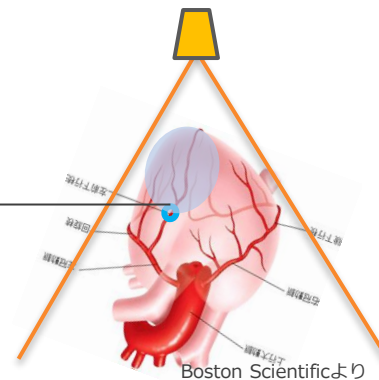
3Dエコーによる左室駆出率 (LVEF)測定

サル心筋梗塞後心不全モデル

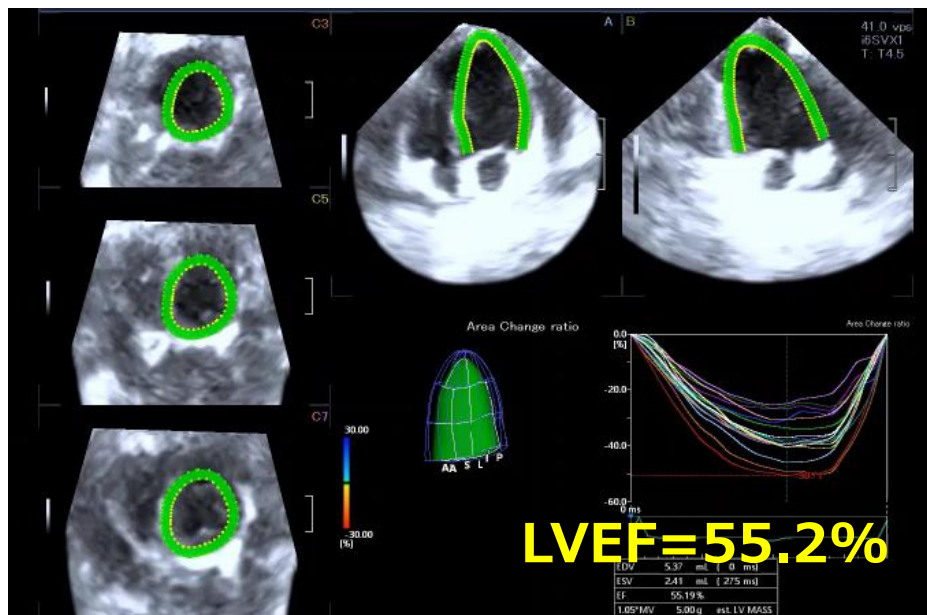
雌性カニクイザル

結紮部位：左冠動脈前下行枝

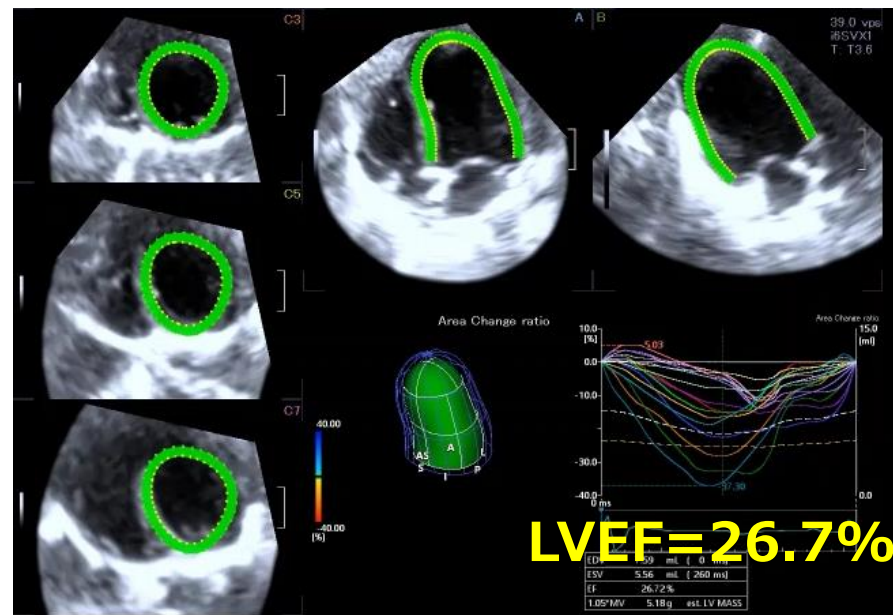
左前下行枝



正常サル

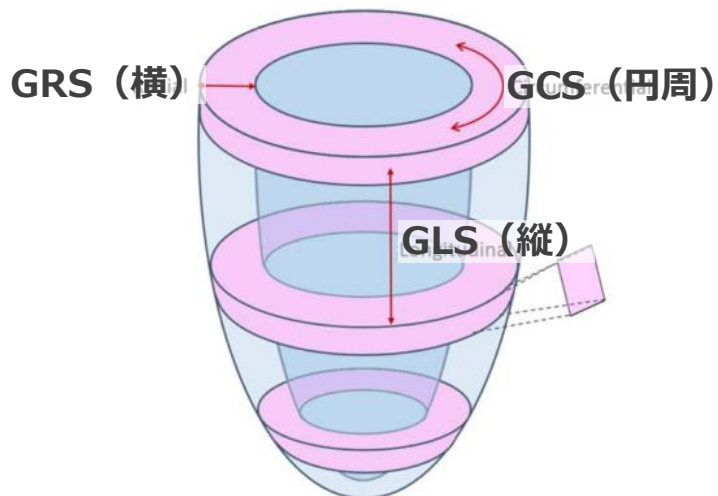


心不全サル



サル心不全モデルにおけるLVEFの低下を評価可能

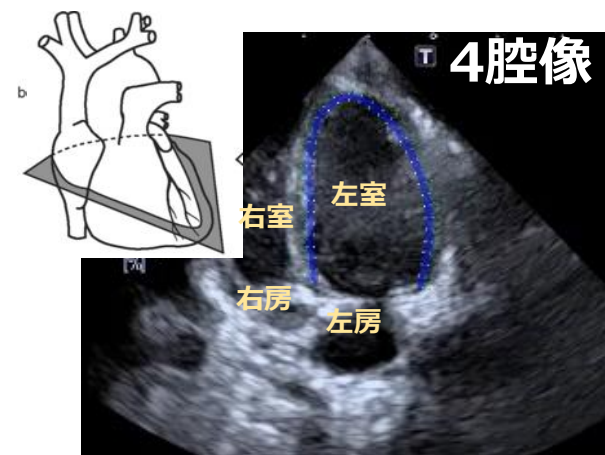
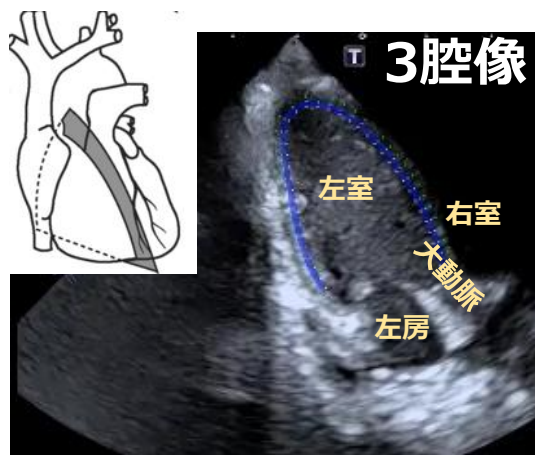
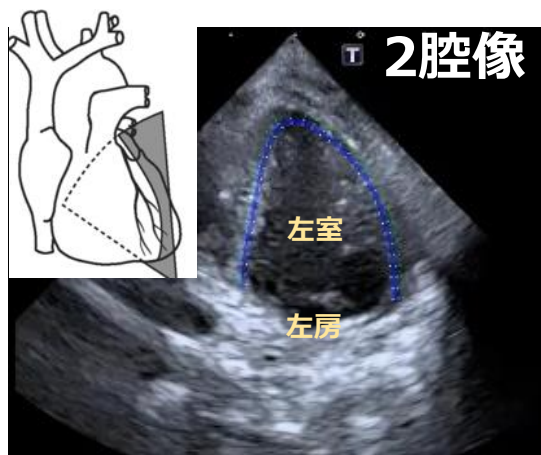
2Dエコーによる心筋ストレイン測定



GRS, GCS



GLS



薬剤投与によるストレイン変化

■ 動物

雄性カニクイザル (4歳齢)

■ プロトコール

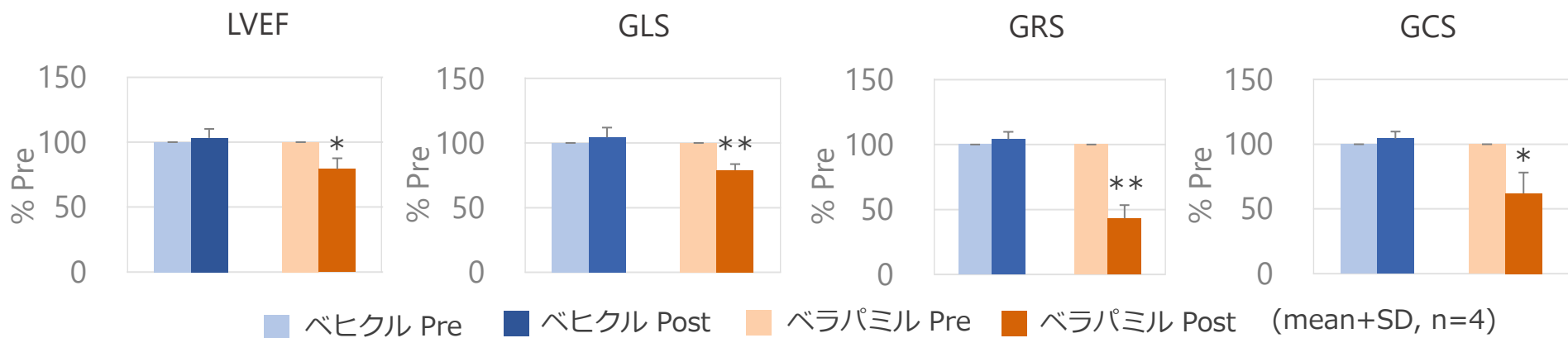
イソフルラン吸入麻酔 (1-2%)
HR = 130±10 bpm

20分間
薬物投与 (3 mL/kg/hr)

エコー

■ 評価項目

左室駆出率 (LVEF), ストレイン (GLS, GCS, GRS)

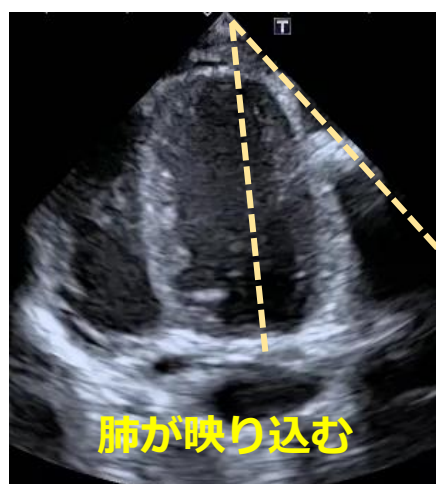
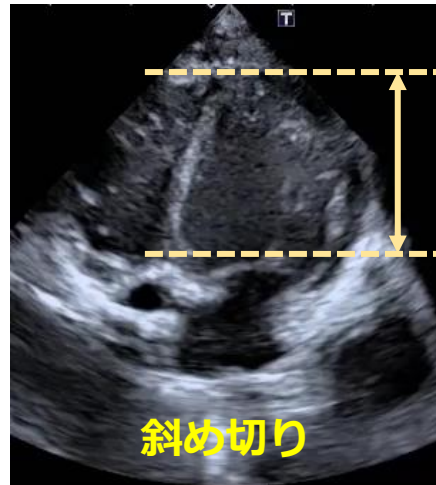
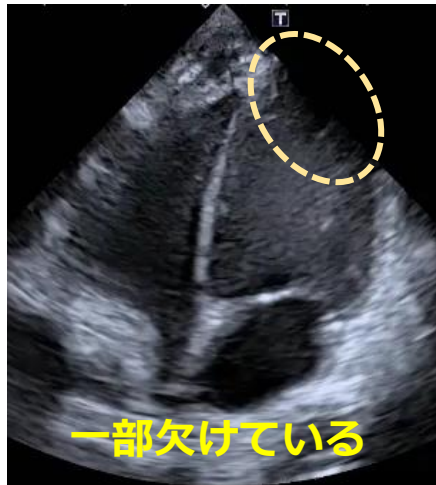


*P<0.05, **P<0.01, Pre vs. Post by Aspin-Welch's t test

薬剤によるストレインの変化を評価可能

サル心エコー撮影時のポイント – 正確な解析を行うために –

悪い例



心エコー撮影のポイント

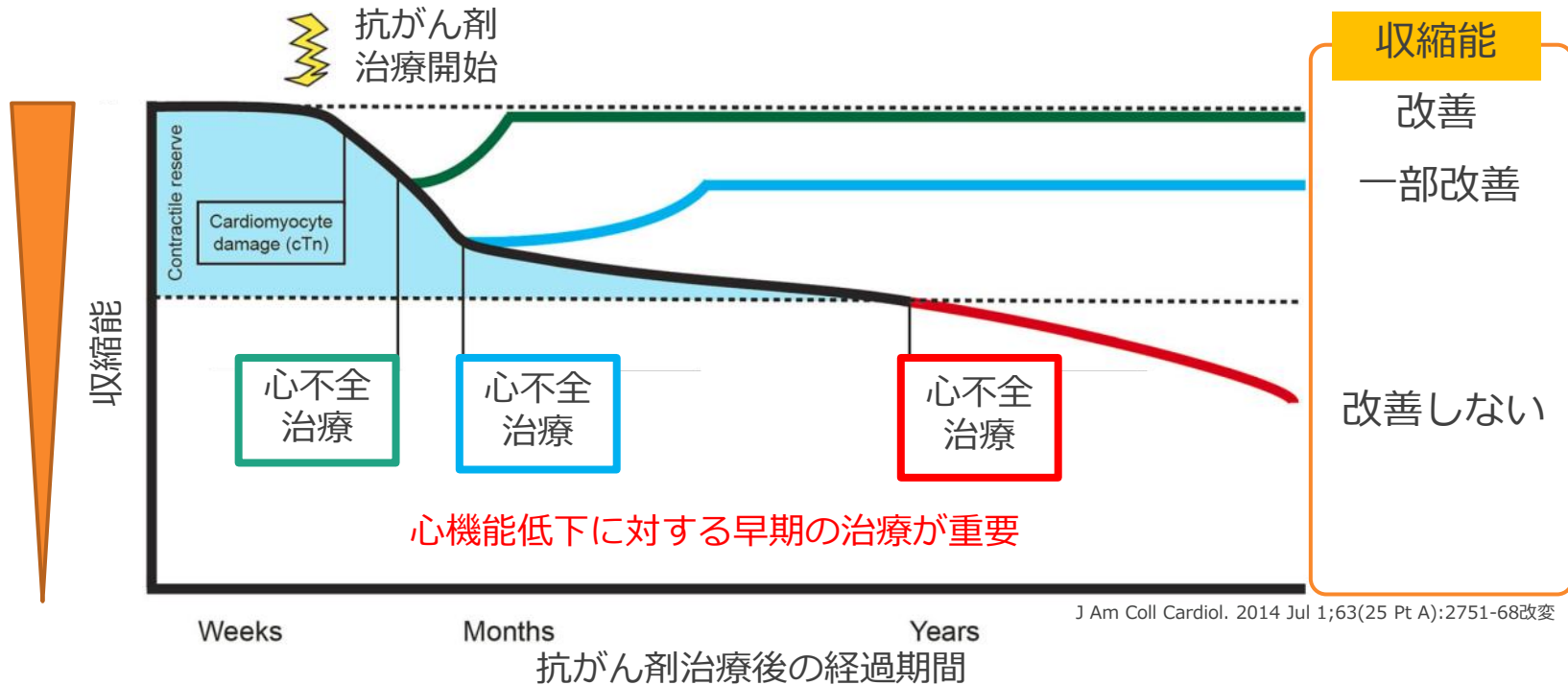
- ✓ 心尖部から心底部まで心臓全体を描出
- ✓ まっすぐな画像を描出
- ✓ 肺や骨などの映り込みを回避

良い例



臨床へのトランスレーショナルリサーチ

臨床での抗がん剤による心機能障害と心不全治療効果



抗がん剤を投与したサルの心機能を心エコーで測定
➡心機能への影響の有無、心機能低下の詳細な解析

臨床への有益な情報提供

Acknowledgement

Axcelead Drug Discovery Partners株式会社

大塚博比古

福井英夫

宮崎裕康

T-CiRA

心筋細胞プロジェクトの皆様

敬称略、50音順