

Introduction

安全性薬理試験は、新規化合物の中枢神経系、心血管系、呼吸系への影響をヒトに投与する前に確認する重要な試験であり、治療用量およびそれ以上の曝露に関連した化合物の生理機能に対する潜在的な望ましくない薬力学的作用を検討すると定義される。しかし、化合物の薬理作用が安全性薬理パラメーターに影響を与える場合、その評価を困難にすることがあり、その一つに血糖降下薬がある。様々な作用機序を持った血糖降下薬、特にインスリン分泌を促進させる血糖降下薬の評価では、化合物の薬理作用が低血糖を引き起こし、心血管系への影響をみる際に、試験結果が化合物本来の有害作用であると判断するのに困難なことがある。

そこで我々は、低血糖による影響を回避し、化合物本来の作用を評価するため、グルコースクランプ法を用いた試験法の有用性について検討を行った。

Methods

【実験方法】

- ・ 使用動物 : テレメリー送信機 (TL11M2-D70-PCT) を埋め込んだ雄性ビーグル4例
- ・ 投与物質 : 生合成ヒト中性インスリン注射液 (Novolin R注100) 1, 3, 7.5 IU/body s.c. 対照物質として生理食塩水
- ・ 測定項目 : 血圧, 心拍数, 心電図, 血糖値, 血中電解質
- ・ 解析ポイント: 投与前から投与後1, 2, 3, 4, 5, 6時間
- ・ 測定機器 : テレメリーデータ取得解析システム (Open ART HEM3.5, Notocord systems) 血液ガス測定装置 (ABL77, Radiometer A/S) グルコース測定器 (アキュチェックアクティブ, Roche Diagnostics K.K.)

【実験1】 無麻酔無拘束下での実験 (従来のテレメリー試験法)

【実験2】 無麻酔拘束下での実験

【実験3】 無麻酔拘束下での実験 (グルコースクランプ法)

50%ブドウ糖注射液を、シリジポンプ (Harvard社) を用いて中心静脈に投与することで血糖値を約100 mg/dLに維持



無麻酔拘束下での実験風景

Results

【実験1および実験2の実験結果】

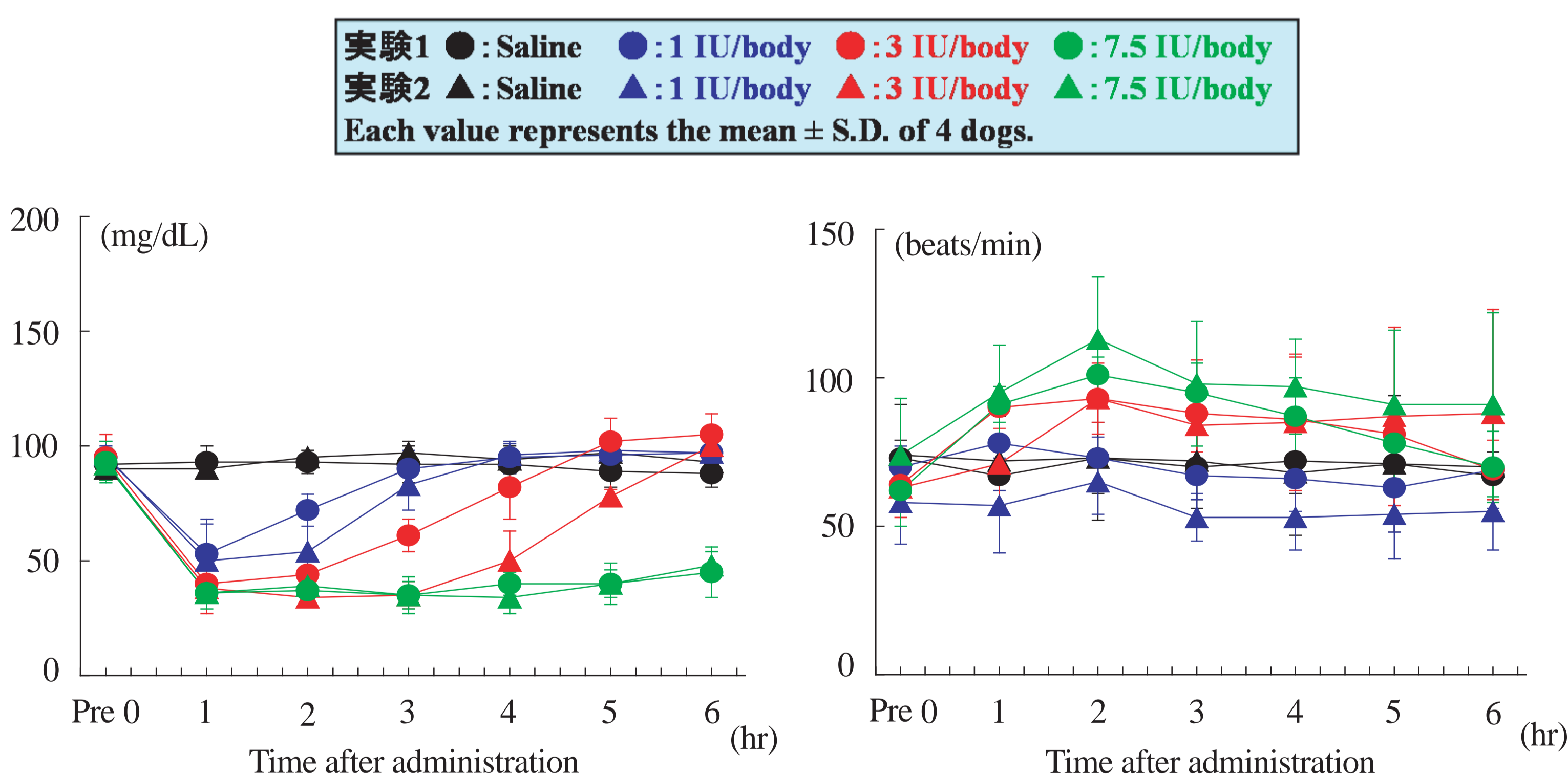


Fig. 1. Effect of insulin on blood glucose concentration in conscious dogs.

Fig. 2. Effect of insulin on heart rate in conscious dogs.

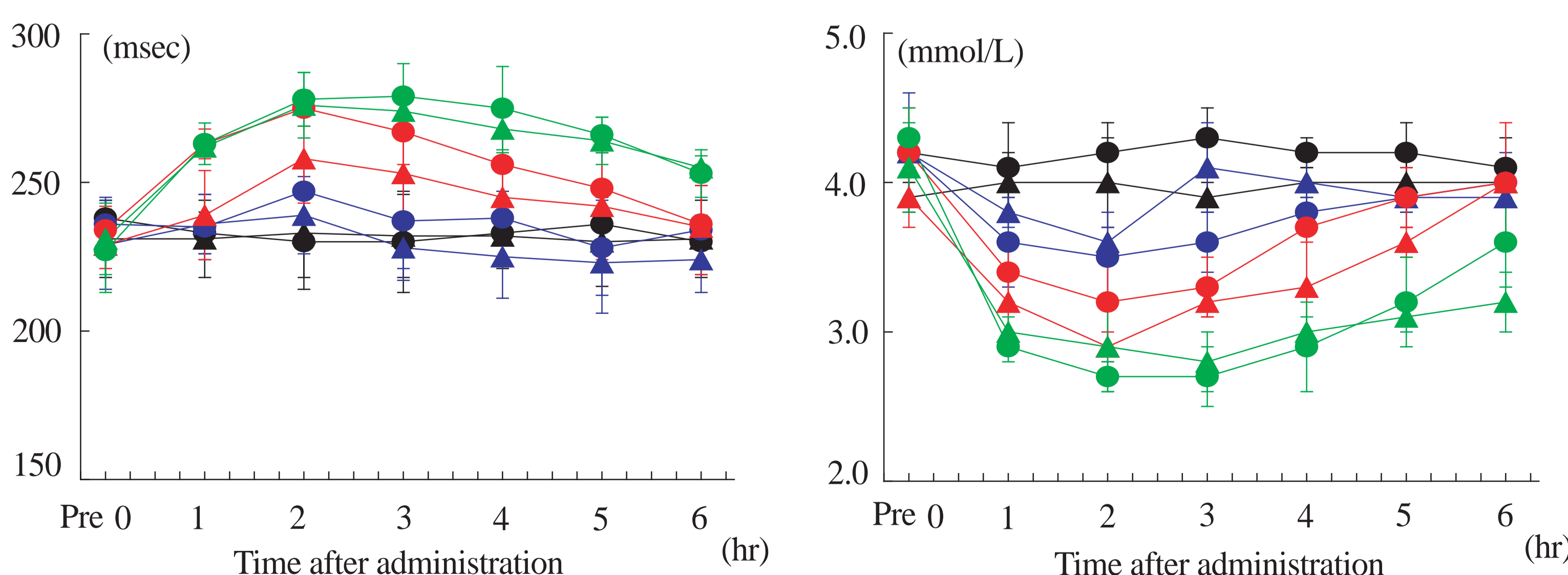


Fig. 3. Effect of insulin on electrocardiogram (QTc interval) in conscious dogs.

Fig. 4. Effect of insulin on blood electrolyte concentration (K⁺) in conscious dogs.

Fridericia's formula: $QTc = QT/RR^{1/3}$

実験1および実験2ではインスリンの作用は同様に認められ、血糖値の低下による心拍数の増加、心電図QTcの延長、血中K⁺濃度の低下が認められた。これらのことから、実験1および実験2では、実験条件の違いによる影響はみられず、同様に評価できることが明らかとなった。

【実験2および実験3の実験結果】

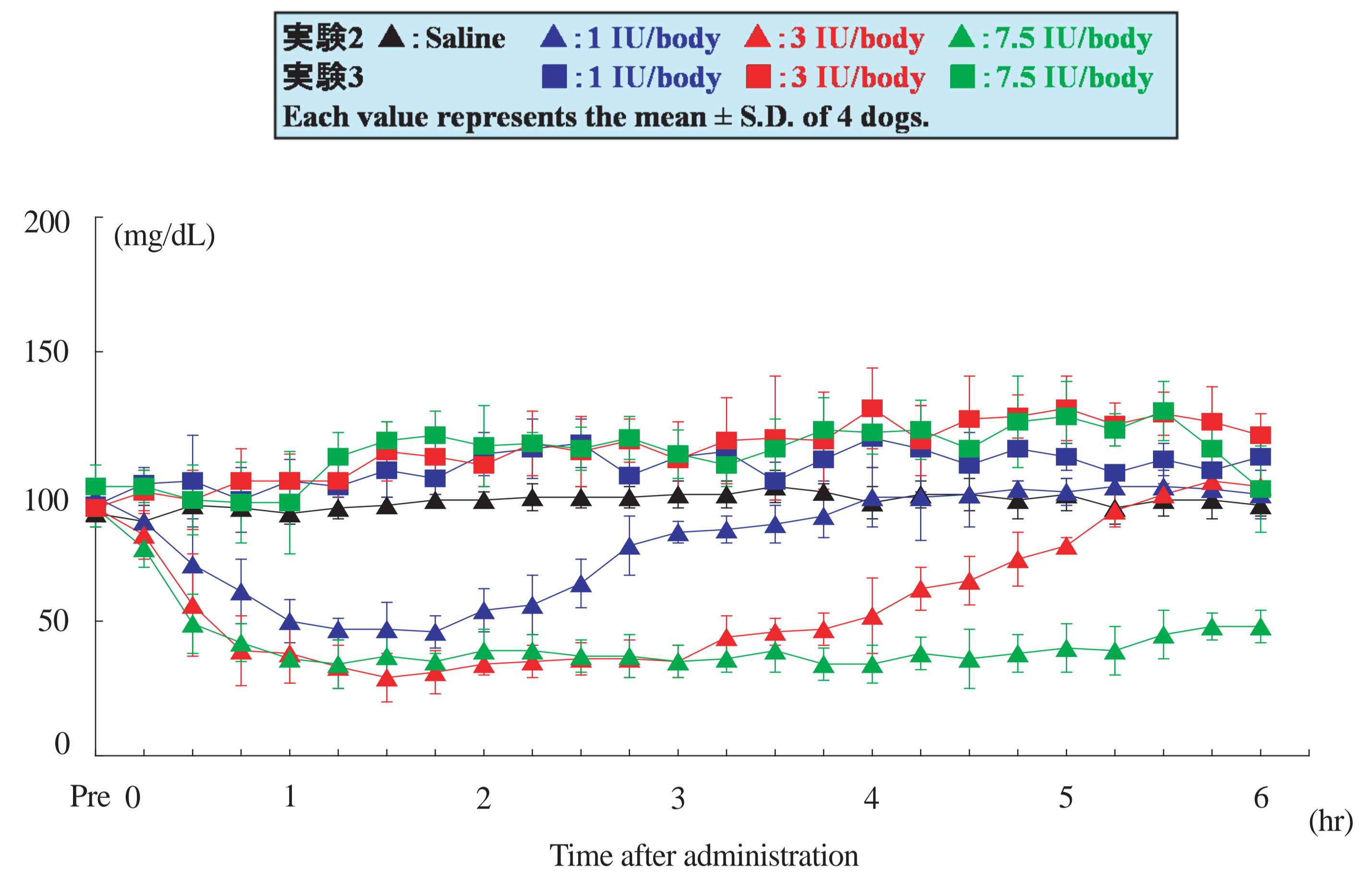


Fig. 5. Effect of insulin on blood glucose concentration in conscious dogs.

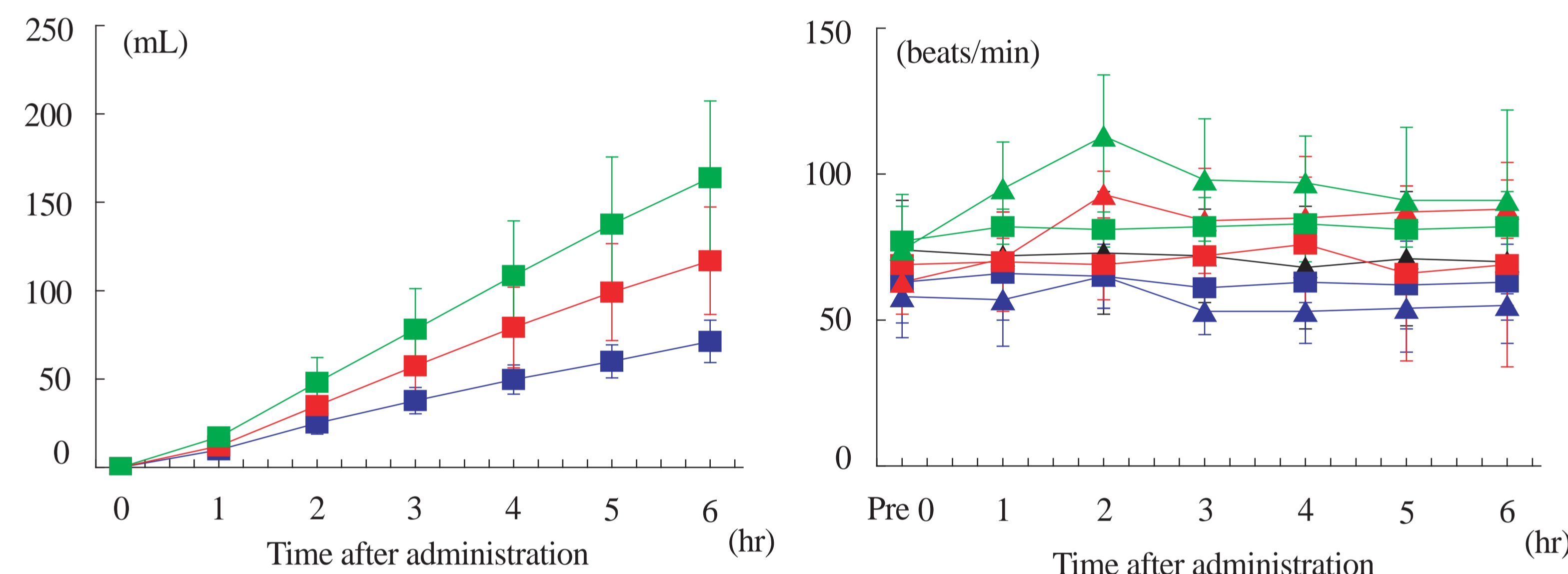


Fig. 6. Effect of insulin on the injection volume of total 50 w/v% glucose injection in conscious dogs.

Fig. 7. Effect of insulin on heart rate in conscious dogs.

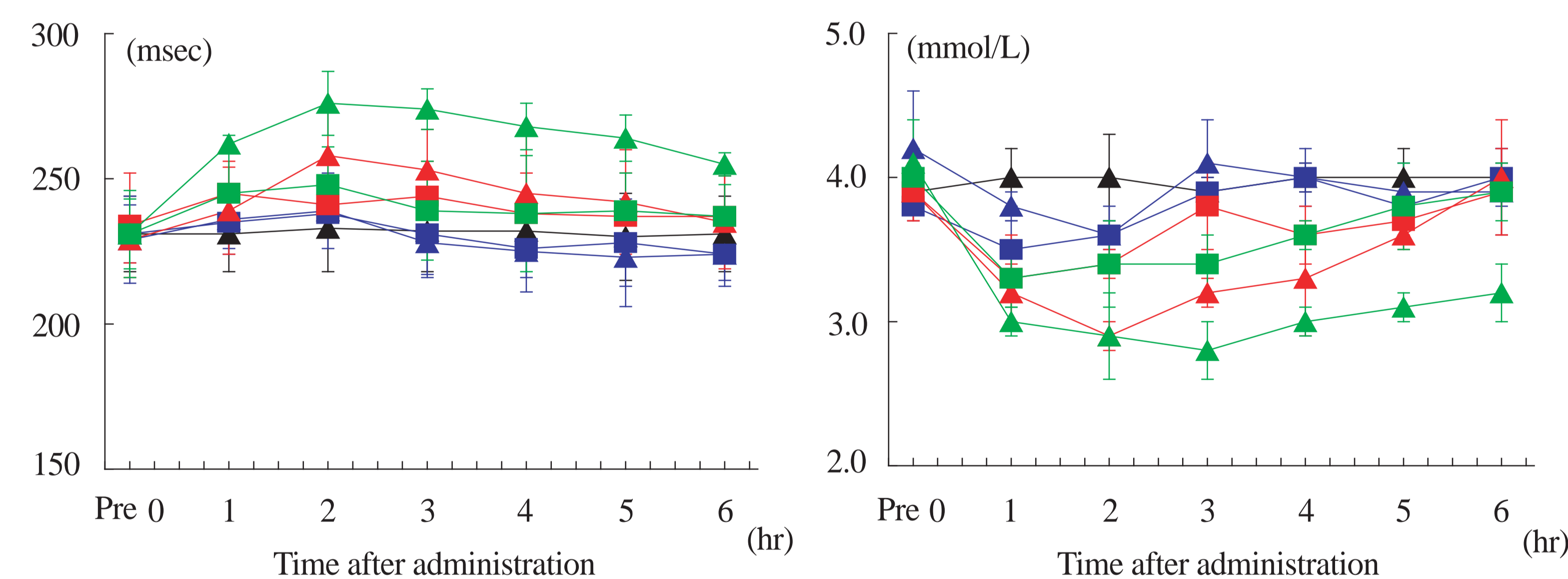


Fig. 8. Effect of insulin on electrocardiogram (QTc interval) in conscious dogs.

Fig. 9. Effect of insulin on blood electrolyte concentration (K⁺) in conscious dogs.

Fridericia's formula: $QTc = QT/RR^{1/3}$

実験3では、実験2でみられた血糖値の低下による心拍数の増加は認められなかった。また、心電図QTcの延長、血中K⁺濃度の低下は認められるものの軽減された。

これらのことから、グルコースクランプ法を用いることで低血糖による影響を受けことなく、化合物本来の作用を評価できることが明らかとなった。

Conclusion

グルコースクランプ法は様々な作用機序を持った血糖降下薬を評価する場合、インスリン分泌を促進させる血糖降下薬の心血管系への影響を評価することができ、安全性薬理試験において有用な方法であることが明らかとなった。