

Introduction

現在、薬物誘発性による起立性低血圧は、様々な化合物においてみられる副作用であり、主要な有効性予測に反する場合には開発中止になる場合もある。しかしながら、従来の安全性薬理試験では予測することが困難である。

そのため、非臨床試験で薬物誘発性の起立性低血圧を予測することは、非常に重要である。

今回我々は、安全性薬理フォローアップ試験として薬物誘発性の起立性低血圧の影響を、テレメリー送信器を植込んだビーグル犬を用いて、強制的に起立させることで起立性低血圧状態とし、 $\alpha 1$ 受容体遮断薬である塩酸プラゾシンを投与して検討を行った。

Methods

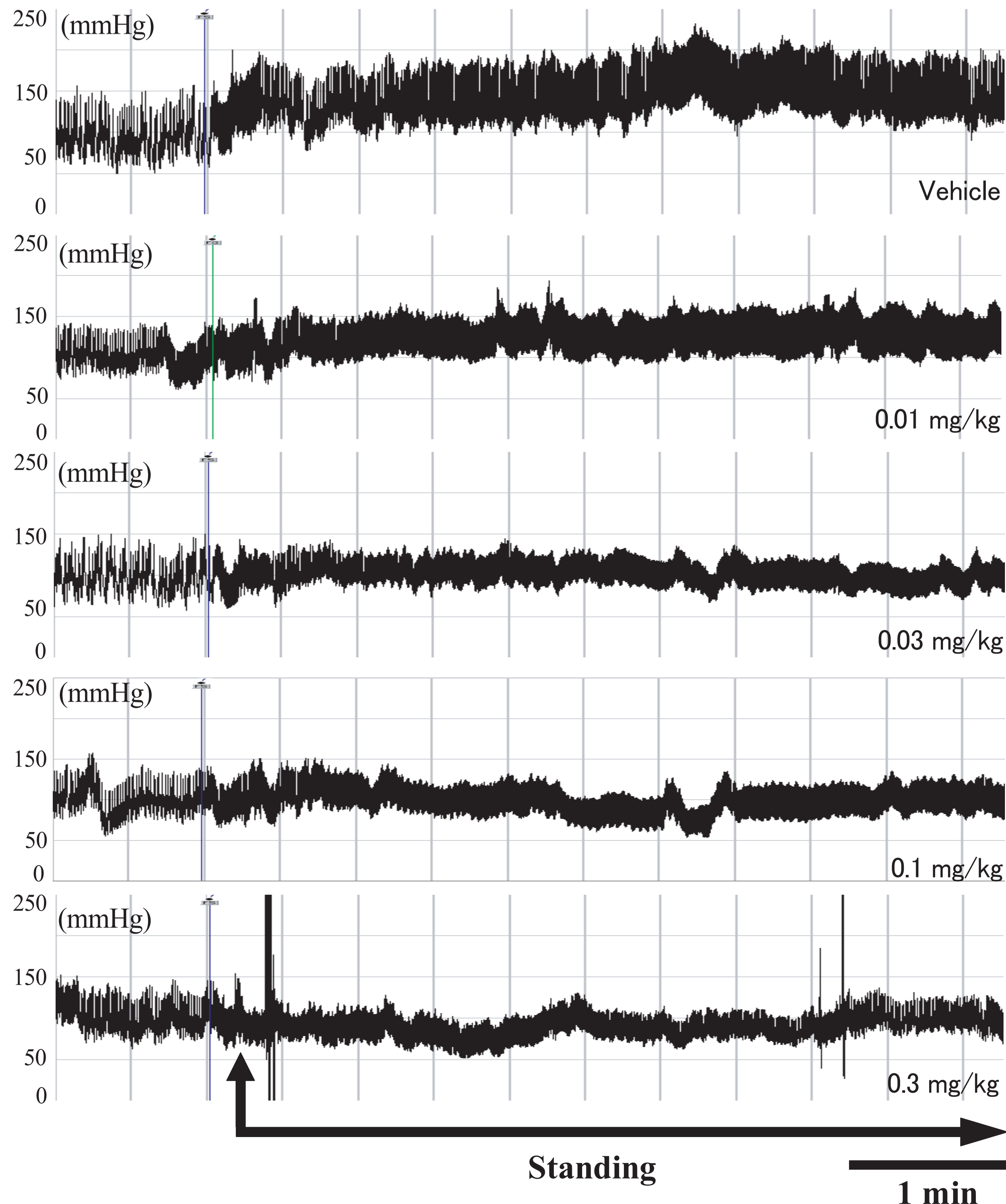
- ・使用動物 : テレメリー送信機 (TL11M2-D70-PCT) を埋め込んだ雄性ビーグル2例
- ・投与物質 : 塩酸プラゾシン 0.01, 0.03, 0.1および0.3 mg/kg *p.o.*
対照物質として生理食塩水
- ・測定項目 : 血圧, 心拍数
- ・解析ポイント: 投与前から投与後0.5, 1, 2, 4, 6時間
- ・測定機器 : テレメリーデータ取得解析システム
(Open ART HEM3.5, Notocord systems)
- ・起立方法 : 入室後ケージから動物を取り出し、4つ足の状態で30秒経過した後に前足を持ち上げ、後ろ足のみで起立させた。この姿勢のまま5分間保持し、血圧および心拍数を測定した。



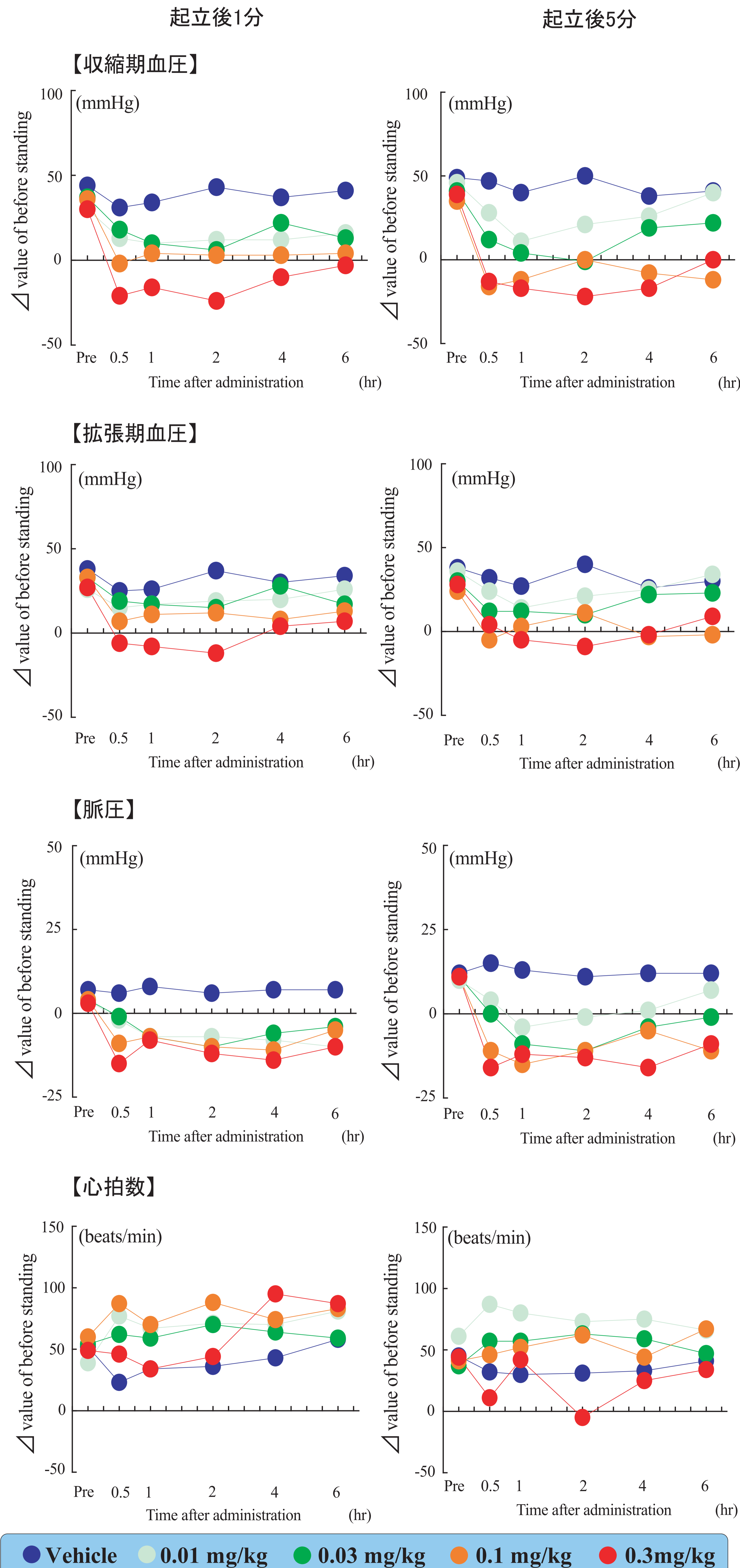
起立位姿勢

Results&Conclusion

【投与後2時間の波形変化】



各解析ポイントの起立後1分および5分の変化値について結果を以下に示す。



塩酸プラゾシンを投与した結果、対照群と比較して血圧の上昇抑制および脈圧の狭小化が用量依存的に認められ、特に最低用量の0.01mg/kgにおいても本試験系において作用が明らかであった。以上のことから、今回行ったビーグル犬を用いた薬物誘発性による起立性低血圧の評価は、臨床での起立性低血圧を予測する上で有用な評価法であることが示された。