

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東 邦 大 学

神林隆一より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2840 号

学位申請者 : 神 林 隆 一

学位論文 : Characterization of cardiovascular profile of anti-influenza drug peramivir: A reverse-translational study using the isoflurane-anesthetized dog

(抗インフルエンザウイルス薬 peramivir の心血管作用特性  
の特徴づけ: イソフルラン麻酔犬を用いたリバーストランス  
レーショナル研究)

著 者 : Ryuichi Kambayashi, Ai Goto, Hiroko Izumi-Nakaseko, Yoshinori Takei,  
Atsushi Sugiyama

公 表 誌 : Journal of Pharmacological Sciences 154(3):218-224, 2024  
DOI: 10.1016/j.jphs.2024.02.002

論文内容の要旨 :

背景・目的: Peramivir はインフルエンザウイルス感染症の治療に使用される注射可能なノイラミニダーゼ阻害薬である。複数の第Ⅲ相臨床試験において、peramivir 投与後の患者に QT 延長が高い頻度で発生することが報告され、peramivir は QT 延長に伴う致死性心室不整脈 torsade de pointes (TdP) を誘発するリスクを潜在的に有している可能性が懸念された。しかし、ICH S7B/E14 ガイドラインで規定される QT 延長作用評価のための臨床試験 thorough QT/QTc 試験は、peramivir と QT 延長の間に関連がないことを示した。本研究は、peramivir の QT 延長作用および不整脈リスクをより明確に理解するため、イソフルラン麻酔犬を使用し、その心血管作用特性を詳細に評価した。

対象・方法: 体重約 10 kg のビーグル犬を 1.5-2.5% のイソフルランの吸入により麻酔を維持した。麻酔下のイヌに治療用量以下と最大治療用に相当する 1 および 10 mg/kg の peramivir を累積的に静脈内投与し、心行動態指標および電気生理学的指標をカテーテル検査手技により測定した (n=4)。

結果: 1) Peramivir は用量依存的に末梢血管抵抗を減少させ、心拍出量を増加させたが、心拍数、平均血圧、左室収縮力およ

び左室前負荷に有意な影響を示さなかった。2) Peramivir は用量依存的に QT 間隔および QTcV (Van de water 式により補正した QT 間隔) を延長させたが、P 波幅、PR 間隔および QRS 幅を有意に変化させなかった。また、His 束電位図より計測した AH 間隔および HV 間隔に対しても、peramivir は有意な変化を示さなかった。高用量の peramivir は心室再分極時間を反映する心室単相性活動電位 90%再分極時間を逆頻度依存的に延長させ、さらに心室有効不応期も延長させた。3) 高用量の peramivir は催不整脈作用の指標である後期再分極時間 ( $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ ) の延長ならびに再分極終末相持続時間 terminal repolarization period (TRP) の延長傾向を示したが、早期再分極時間 ( $J-T_{\text{peakc}}$ ) を有意に延長させなかった。4) Peramivir は心房細動治療効果の代替指標である心房有効不応期を用量依存的かつ逆頻度依存的に延長させたが、心房有効不応期と心室有効不応期の延長程度の比は 1.3 であり、心房選択的な作用を示さなかった。

考察: 1) Peramivir は血管拡張作用を示したが、代償的に心拍出量を増加させることで、平均血圧を維持した可能性がある。2) Peramivir は治療用量以下から心室再分極時間を延長させ、その機序として遅延整流性  $K^+$  チャンネル電流の速い成分 ( $I_{Kr}$ ) の阻害が示唆された。一方、peramivir は心房内、房室結節および心室内伝導に影響を与えなかったことから、生体では  $Na^+$  チャンネル電流または  $Ca^{2+}$  チャンネル電流に対する阻害活性を示さないと考えられた。3) Peramivir は  $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$  および TRP を延長させ、これはそれぞれ心室再分極の貫壁性のばらつきと心室の局所的な電氣的受攻性の増大を反映し、スパイラルリエントリーの開始および維持させる基質を形成する可能性が示された。一方、peramivir は  $J-T_{\text{peakc}}$  を有意に延長させなかったことから、TdP のトリガーとなる心筋細胞内  $Ca^{2+}$  過負荷に伴う早期後脱分極 early afterdepolarization (EAD) を誘発させる可能性は低いことが示唆された。4) Peramivir の類薬であるノイラミニダーゼ阻害薬 oseltamivir は心房選択的な有効不応期の延長作用および抗心房細動効果を発現することが示されているが、peramivir はそのような作用特性を有さないことが推測された。

結論: 臨床用量の peramivir の投与は、インフルエンザウイルス感染症の患者に QT 延長を生じ、催不整脈基質を形成することが示された。従って、TdP の誘発因子を保有している患者に対する peramivir の投与は慎重に行う必要があると考えられた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2840 号		氏 名		神 林 隆 一			
学位審査担当者	主 査	内 藤 篤 彦					
	副 査	赤 羽 悟 美					
	副 査	館 田 一 博					
	副 査	中 野 裕 康					
	副 査	船 戸 弘 正					
学位論文の審査結果の要旨：							
<p>Peramivir（ラピアクタ）はインフルエンザ感染症に対する注射薬として利用されるノイラミニダーゼ阻害薬である。ICH S7B/E14 ガイドラインで規定される QT 延長作用評価のための臨床試験 thorough QT/QTc 試験は、peramivir と QT 延長の間には関連がないことが示されているが、複数の第Ⅲ相臨床試験において、peramivir 投与後の患者に QT 延長が高い頻度で発生することが報告されており、潜在的に QT 延長に伴う致死性心室不整脈 torsade de pointes (TdP) を誘発するリスクが推定される。本学位論文において申請者は peramivir の QT 延長作用および催不整脈リスクを明らかにするため、イソフルラン麻酔犬を使用し、その心血管作用特性を詳細に評価した。Peramivir を臨床治療用量の 10 分の 1 量および臨床治療用量を累積的に投与したところ、用量依存性に QT 間隔および QTcV（Van de water 式により補正した QT 間隔）の延長が認められた。QT 間隔の延長は後期再分極時間の延長が主であり、早期再分極時間の延長は認められなかった。これらの結果をもとに申請者は、peramivir 単独では TdP のトリガーとなる早期後脱分極 early afterdepolarization (EAD) を誘発させる可能性は低いものの、TdP の誘発因子を保有している患者に対する peramivir の投与は慎重に行う必要があると結論づけた。</p> <p>学位審査会は 2025 年 2 月 25 日に開催され、口頭発表後に、活発な質疑応答が行われた。第Ⅲ相臨床試験の結果と thorough QT/QTc 試験の結果の乖離はどのように説明されるか、パッチクランプ法を用いて <math>I_{Kr}</math> 阻害作用は評価されているのか、ヒトとイヌの種間差をどのように説明するか、oseltamivir との比較、今後の展望など多岐に渡る質問が主査および副査から申請者に行われたが、それらすべての質問事項に対して、申請者は適切に返答した。以上より本論文は、インフルエンザ感染症治療薬 peramivir が QT 延長作用を有しており、TdP の誘発因子を保有している患者に対する peramivir の投与は慎重に行う必要があることを示す重要な論文であり、臨床の現場に与える影響だけでなく臨床応用に向けた適切な催不整脈性評価に資する有意義な研究であり、学位に値するとの結論に達し、学位審査会を終了した。</p>							