

**COVID-19治療の候補薬: chloroquine,
hydroxychloroquine, azithromycinの
催不整脈リスクの評価ならびにその低減策に関する研究**

株式会社UT-Heart研究所

岡田純一 杉浦清了 久田俊明(課題責任者)

エーザイ株式会社

吉永貴志

東京大学大学院薬学系研究科

澤田光平

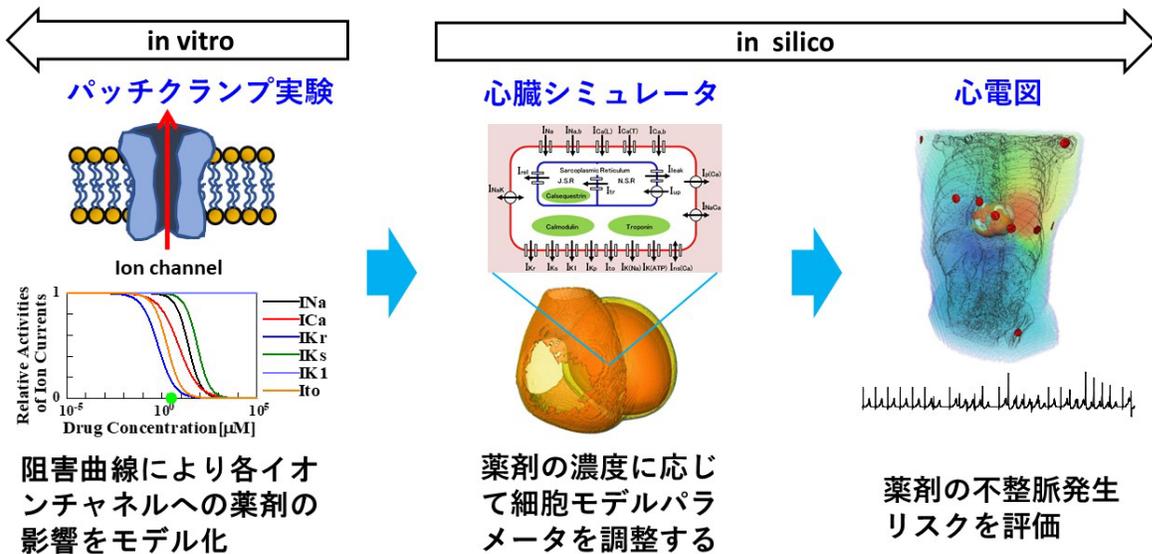


背景： COVID-19の候補治療薬chloroquine/hydroxychloroquineは大規模臨床試験において**治療効果が確認されていない**。しかし臨床で実際に使用されている投与量での血中濃度は， vitroで観測された抗ウイルス濃度より大幅に低い。その理由は，これらの薬剤の副作用である**致命性不整脈の発生リスクに対する懸念**があるためであると考えられる。

目的： chloroquine/hydroxychloroquine(補助抗生剤azithromycinの併用を含む)に対する**心臓への副作用リスクの明確化と低減対策の提案**を行い，これらの薬剤の**COVID-19治療薬としての可能性の再検討**に資することを目的とする。

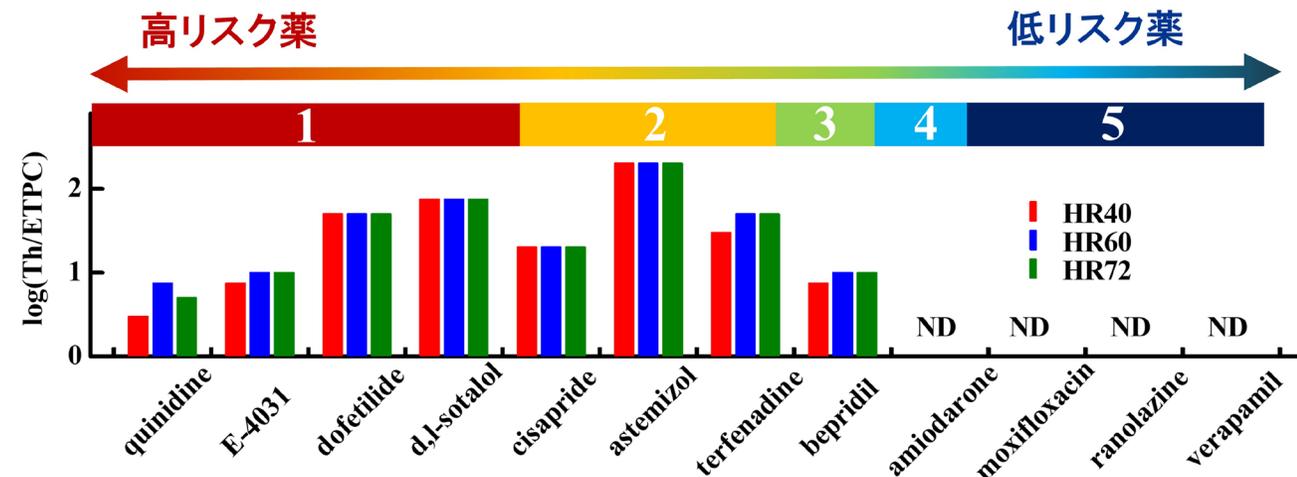
方法： 我々は，**心臓シミュレータと細胞実験を組み合わせた薬剤の催不整脈リスク評価システム**を既に開発済みであり，**高い予測性能を確認**している。先ず，オートパッチクランプシステムにより薬剤の細胞膜イオンチャネルへの阻害度を計測する。これにより取得された阻害曲線（阻害度vs薬剤濃度関係）に基づき薬剤濃度を徐々に増加させる心臓シミュレーションを行う。即ち，濃度増加に相応して阻害されたイオンチャネルを有する心筋細胞数理モデル2200万個からなる心臓モデルを用いた電氣的興奮伝播シミュレーションを行い，**TdP (Torsades de Pointes)と呼ばれる不整脈の発生濃度閾値を評価する**。

invitro-insilicoハイブリッド心毒性評価系



実績（12種類の薬剤に関する心毒性予測結果）

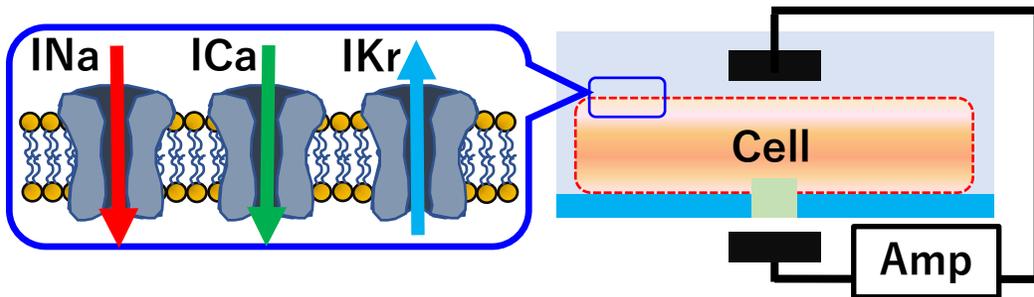
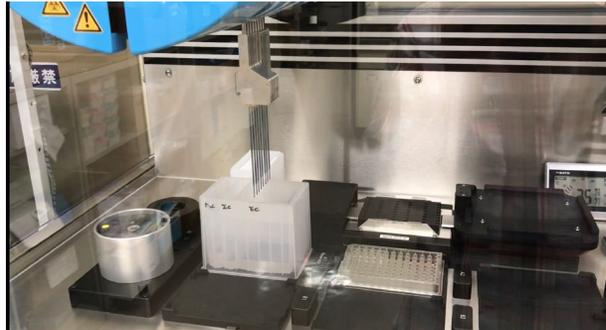
従来法より高精度に薬剤の催不整脈リスクを評価することが可能



(Okada, J. et al., Science Advances. 2015;1(4))

細胞薬理実験によるCOVID-19 治療の候補薬の阻害曲線の測定 (6種のイオン電流に関してエーザイ株式会社が今回新たに測定を行った)

自動パッチクランプシステム(the Sophion Qpatch)



実験結果の1例

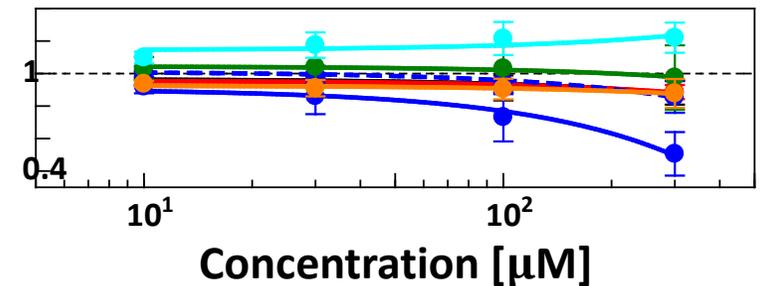
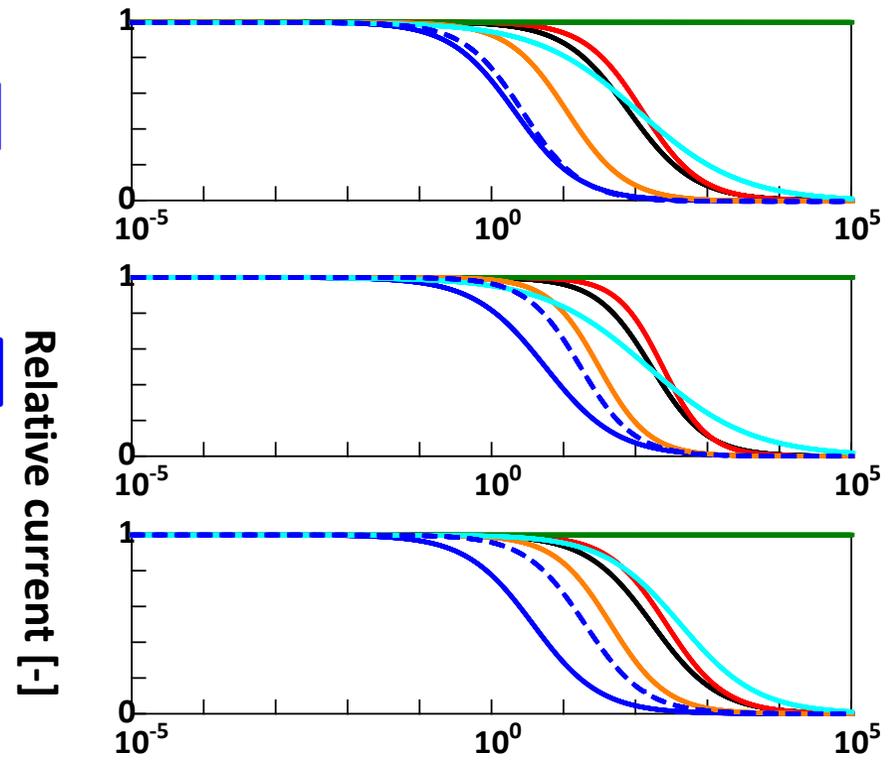
Conc uM	hERG (% of control)						Nav1.5-peak (% of control)						Cav1.2 (% of control)					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
1																		
3	81.2	87.2	92.0	92.6	87.0	92.8												
10	55.3	67.7	69.4	73.7	61.6	72.9	98.7	89.1	92.0	93.0	90.1	93.7						
30	30.0	45.7	41.9	40.0	30.4	47.5	90.5	83.7	80.8	85.6	83.4	82.5	96.3	86.2	90.1	90.0	91.8	90.3
100	12.9	18.4	18.2	14.5	9.5	24.8	71.8	59.1	50.0	66.8	64.9	65.5	79.8	64.0	74.1	68.8	82.3	79.7
300							38.5	36.9	23.4	40.5	38.4	43.4	43.7	40.0	43.3	38.6	59.4	57.1

Chloroquine

Hydroxychloroquine

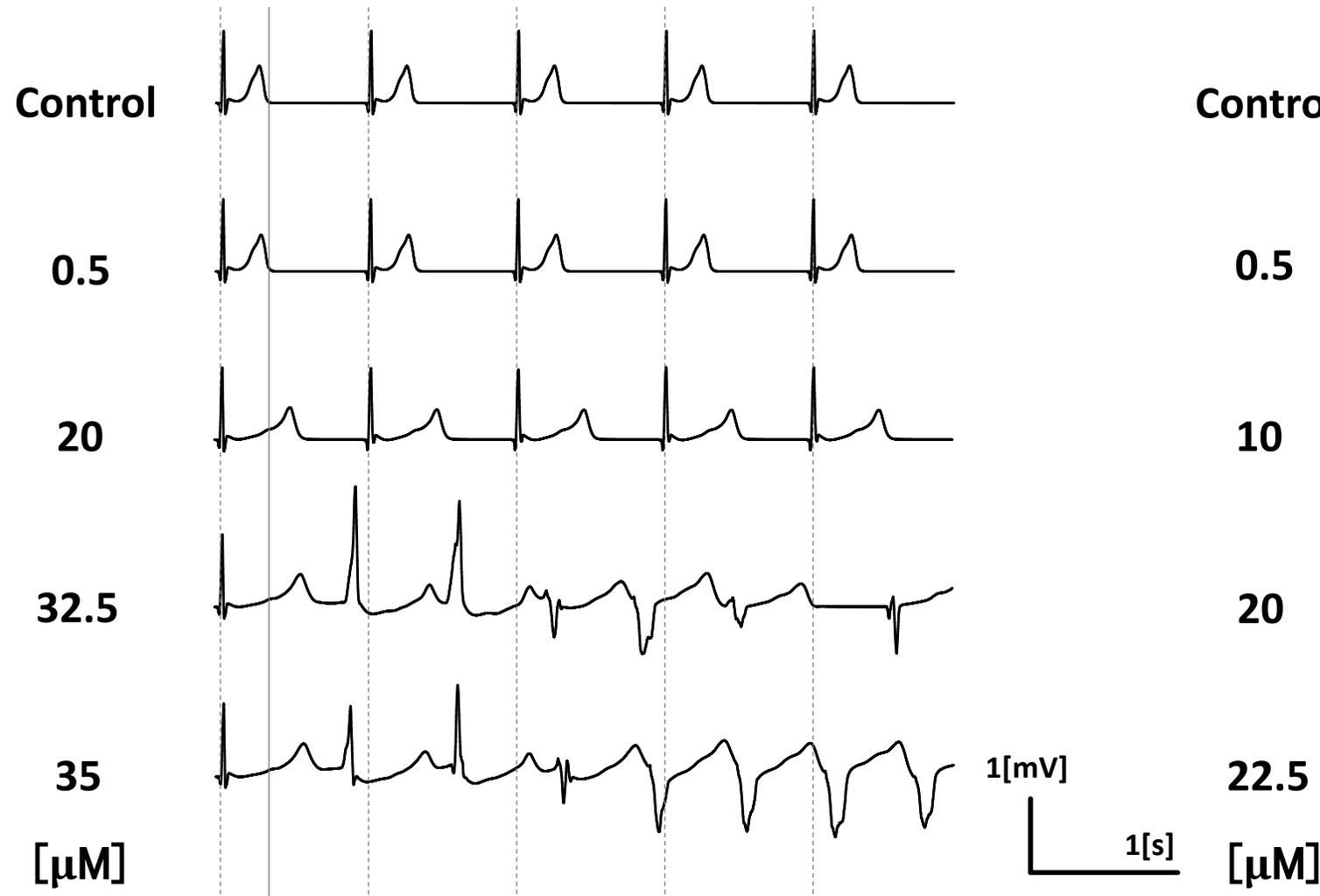
Hydroxychloroquine with 30μM azithromycin

Azithromycin in the concentration range around 30μM

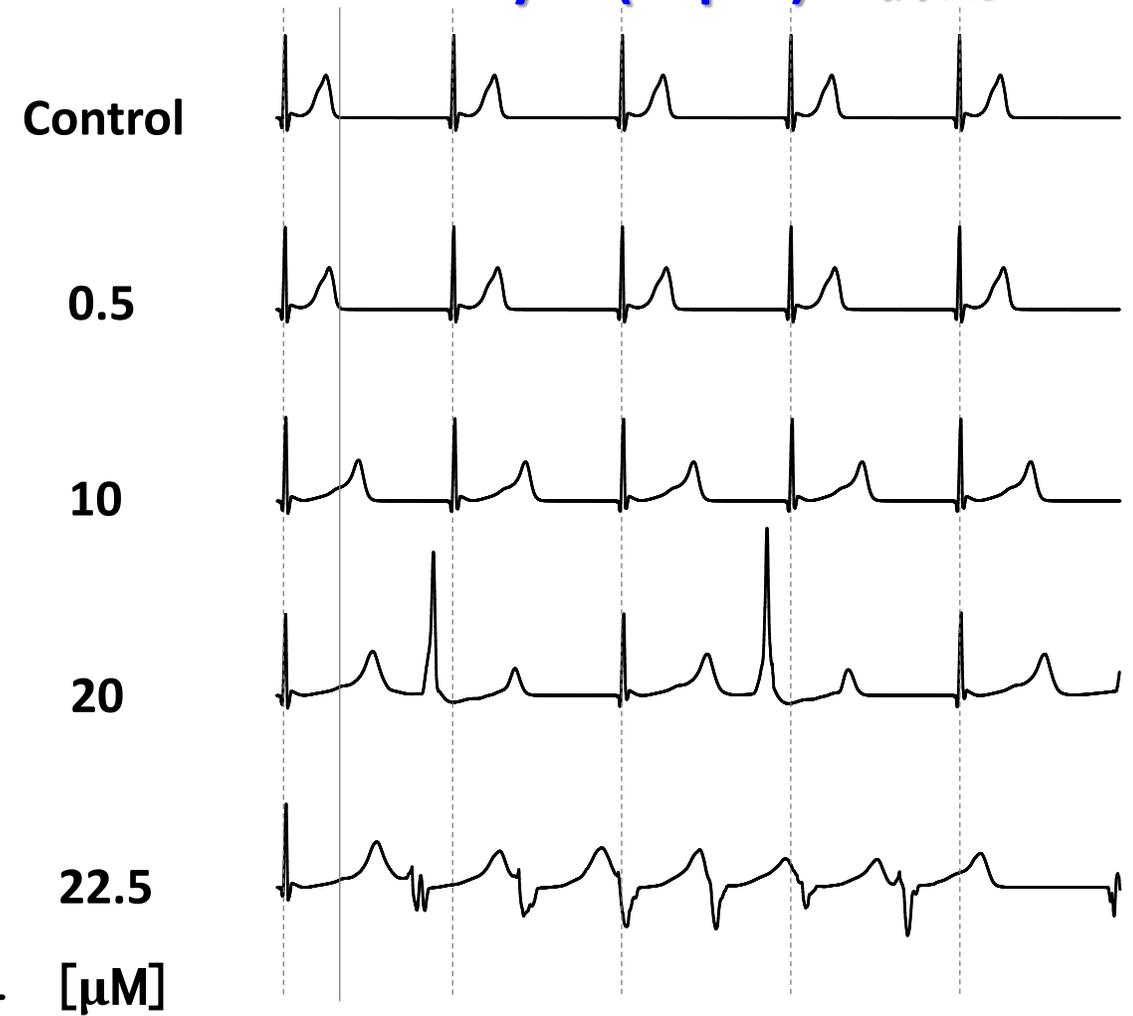


— INa — IKr(37°C) — IKs — INa,L
— ICa,L - - - IKr(25°C) — IK1

薬剤：Hydroxychloroquine

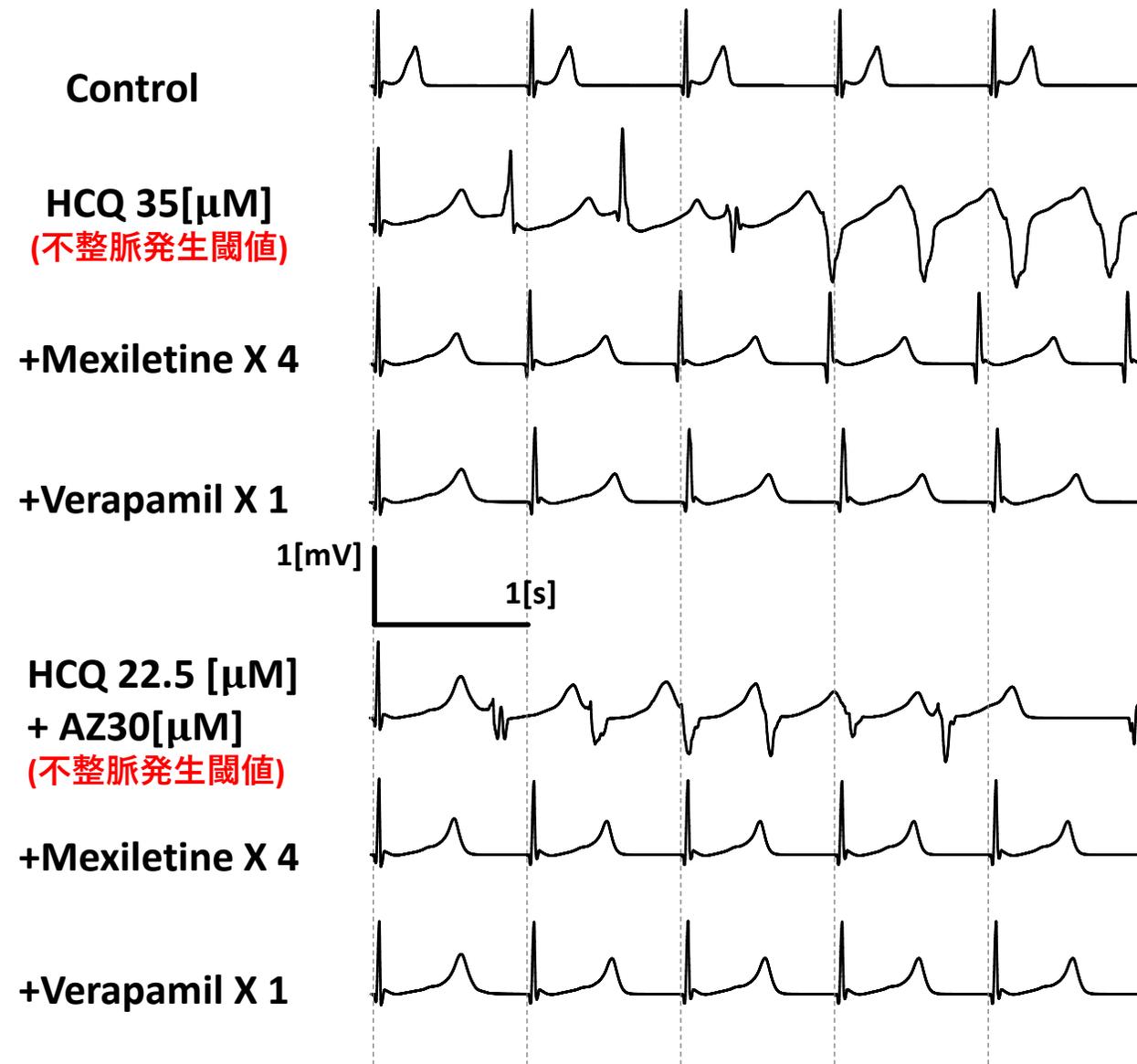


薬剤：Hydroxychloroquineと azithromycin(30 μM)の併用



- CQ, HCQ, HCQ+AZの催不整脈リスク評価を行った。TdP発生閾値はCQ : 12.5 μM , HCQ : 35 μM , HCQ+AZ30 μM : 22.5 μM であった。

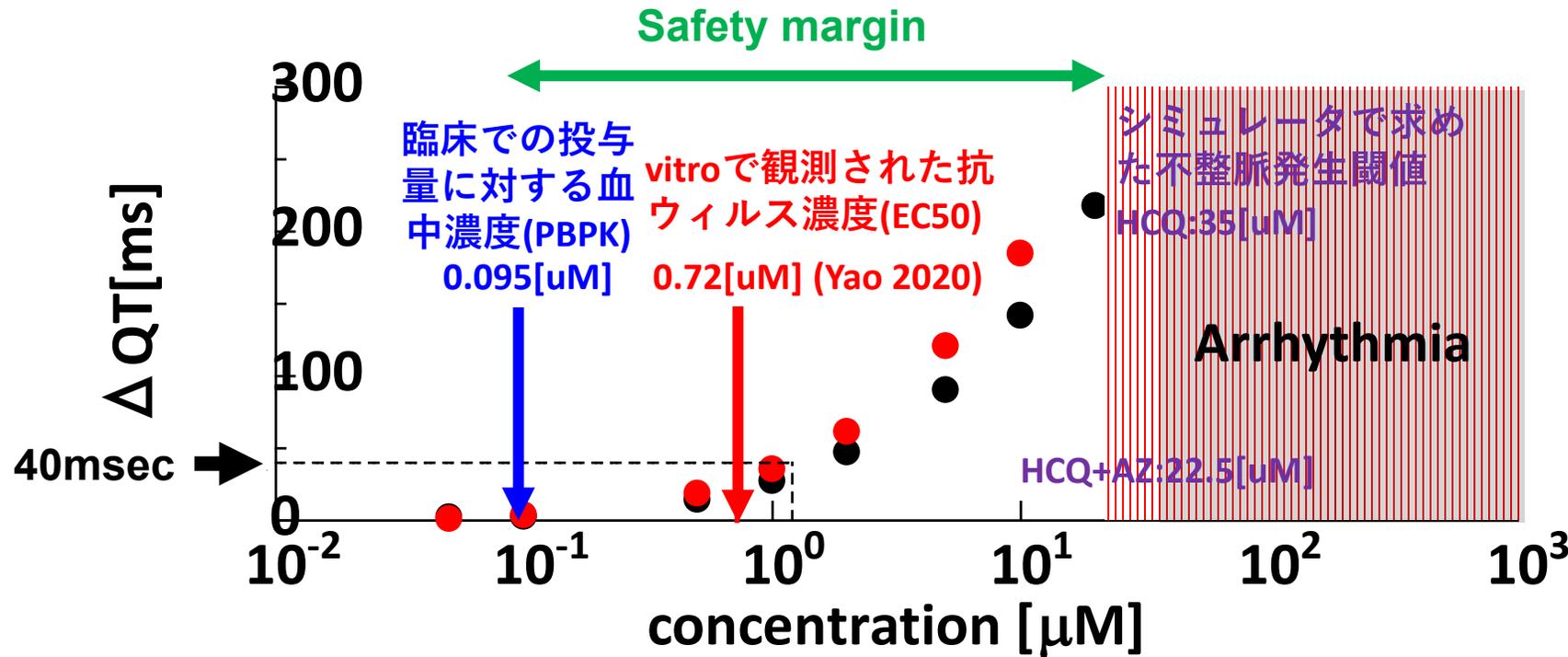
Hydroxychloroquineの催不整脈作用に対する不整脈低減薬の効果



- Verapamil, Mexiletineは、何れも不整脈発生閾値付近においてTdP発生を抑制する効果が確認できた。INaL阻害は心毒性低減効果がICaLに比べて弱いため、**MexiletineはVerapamilに比べて、高濃度の投与が必要**であった。
- Mexiletineに関しては閾値の2倍程度になるとTdP発生を防ぐ事が出来なかった。一方、ICaL阻害作用を持つVerapamilは閾値の2倍程度でもTdP発生を防ぐ事が出来た。

結論 (Hydroxychloroquine(HCQ),Hydroxychloroquine(HCQ)+Azithromycin(AZ)におけるQT延長, 不整脈発生閾値と薬剤血中濃度の関係)

HCQ (black circles) and HCQ with 30 μ M AZ (red circles)



- 正常な心臓においてCQ,HCQ,HCQ+AZは, QT延長が150[ms]を超える高濃度において致命的な不整脈誘発する.
- この濃度は, 臨床で使用されている投与量での血中濃度, さらにはvitroで観測された抗ウイルス濃度(EC50)よりも大幅に高かった.

臨床で使用されている投与量での血中濃度(PBPK)



vitroで観測された抗ウイルス濃度(EC50)



シミュレータで求めた不整脈発生閾値

Verapamil, Mexiletineの併用により不整脈発生閾値はさらに上昇する

本研究の詳細は下記をご参照ください。
 Okada J, Yoshinaga T, Washio T, Sawada K, Sugiura S, Hisada T. Chloroquine and hydroxychloroquine provoke arrhythmias at concentrations higher than those clinically used to treat COVID-19. A simulation study. Clinical and Translational Science. 2021. DOI:10.1111/cts.12976