

## 心筋イオンチャネルに対する阻害活性評価サービス

### ●オートパッチクランプシステムを用いた hERG 試験

TN497

#### High Throughput hERG Assay Using an Automated Patch-Clamp System

#### [概要]

医薬品の開発において、候補化合物の心毒性リスクを予測することは非常に重要であり、中でも薬剤誘発性の致死性不整脈である TdP (Torsade de Pointes) 誘発リスクの予測は非臨床での重要な課題となっています。当社は、マニュアルパッチクランプと非常に近いホールセルパッチクランプ状態で信頼性の高いイオン電流を測定することが可能なオートパッチクランプシステム Qube384 (Sophion Bioscience 社製) を用い、催不整脈リスクの原因となる心筋イオンチャネルの 1 つである hERG (human *Ether-a-go-go* Related Gene) カリウムチャネルへの影響をハイスループットで評価する受託試験を提供しています。以下に、当社での評価実施例を示します。

#### [事例]

hERG チャネル発現細胞 (CHO/B' SYS) を用い、被験物質は 1 ウェルに 4 濃度、漸増適用し、各濃度の阻害率より IC<sub>50</sub> 値を算出しました。臨床で TdP を発現したシサプリドの適用により、hERG 電流は濃度依存的に抑制されました (Fig. 1)。また、QT 延長や TdP を誘発することが知られている種々薬剤の hERG 阻害活性 (IC<sub>50</sub> 値) の測定データは、公表データ<sup>1-3)</sup>と比較して概ね 3 倍以内の差であり、非常に高い相関が得られました (Fig. 2)。

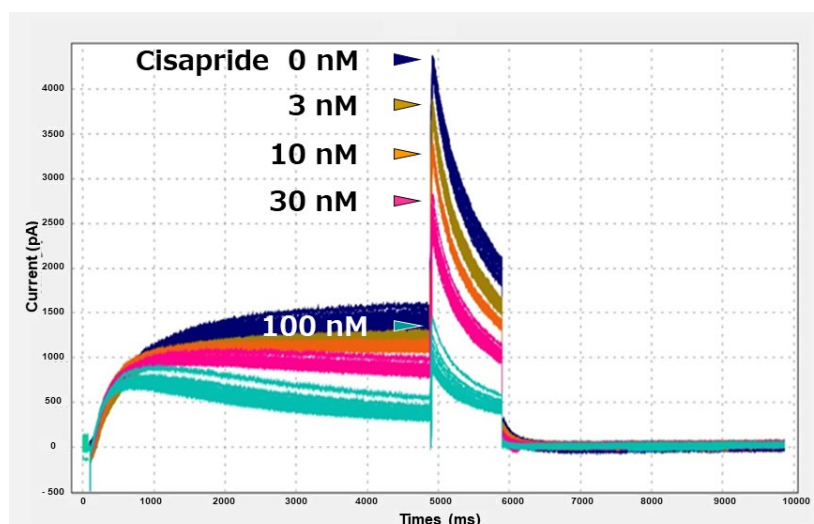


Fig. 1 Effects of cisapride (3 - 100 nM) on hERG currents

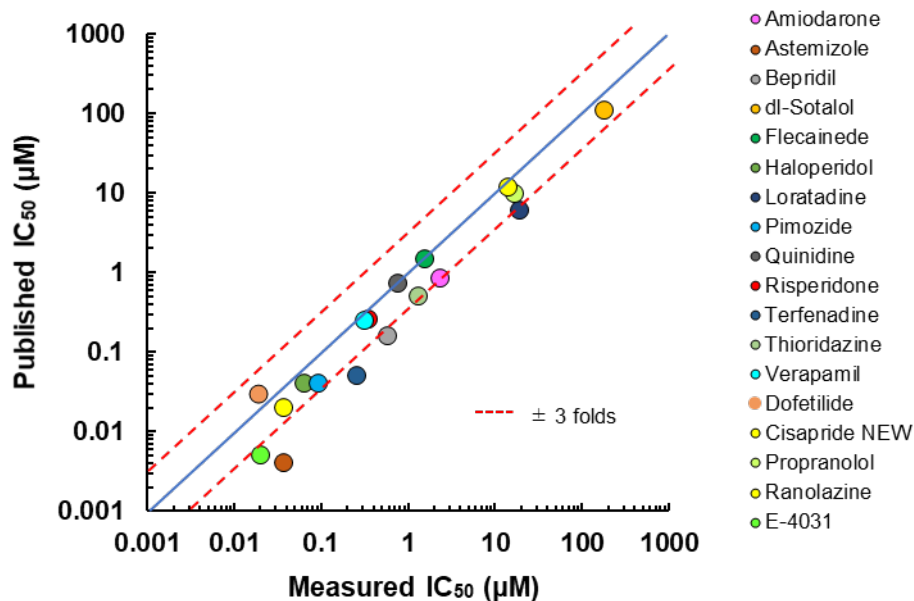


Fig. 2 Comparison of SCAS data and published data (IC<sub>50</sub> values)

当社では、信頼性の高い評価系での試験を提供しております。  
試験に関する内容はお気軽にご相談ください。

#### [引用]

- 1) J. Kramer et al., MICE models: superior to the hERG model in predicting Torsade de Pointes. (2013) Sci. Rep., **3**: 2100
- 2) T. Omata et al., QT PRODACT: Comparison of non-clinical studies for drug-Induced delay in ventricular repolarization and their role in safety evaluation in humans. (2005) J. Pharmacol. Sci., **99** (5): 531-541
- 3) B.R. Chaitman, Ranolazine for the Treatment of Chronic Angina and Potential Use in Other Cardiovascular Conditions. (2006) Circulation, **113** (20): 2462-2472

#### [キーワード]

安全性薬理、ハイスループットスクリーニング (HTS : High Throughput Screening)、電気生理