

【原著・臨床】

Levofloxacin 注射剤 500 mg 単回投与の健康被験者における
QT 間隔に対する影響杉山 篤¹⁾・福田 涼子²⁾・毛利 光志²⁾・藤田 朋恵³⁾・熊谷 雄治³⁾¹⁾ 山梨大学大学院医学工学総合研究部薬理学*²⁾ 第一三共株式会社研究開発本部³⁾ 北里大学東病院治験管理センター

(平成 20 年 10 月 31 日受付・平成 20 年 12 月 12 日受理)

Levofloxacin 500 mg 単回静脈内投与の QT 間隔に対する影響を評価するために、健康な日本人男女を対象としたプラセボ対照、単盲検、無作為化、2 群 2 期クロスオーバー試験を実施した。年齢 (20 歳以上 45 歳以下または 65 歳以上 79 歳以下) および性別が均等になるように 48 名の被験者を登録した。第 1 期および第 2 期に levofloxacin または生理食塩液を投与した。標準 12 誘導心電図を各投与期の点滴開始後 0.5 時間、1 時間、1.5 時間、2 時間、2.5 時間、3 時間、4 時間、8 時間、12 時間、24 時間に記録した。デジタル心電図データは、中央心電図測定機関に送信され、背景情報が盲検化された後、マニュアル計測が行われた。QT 間隔に対しては Fridericia 法 (QTcF)、Bazett 法 (QTcB) および試験集団固有のべき数 ($QTcP = QT/RR^{0.410}$) による心拍数補正を行った。線形混合モデルを用いて、QT 間隔のベースラインからの変化量 ($\Delta QT/QTc$)、 $\Delta QT/QTc$ の levofloxacin 群とプラセボ群との間の差 ($\Delta\Delta QT/QTc$) および片側 95% 信頼区間の上限値を算出した。 T_{max} 時の $\Delta QTcF$ は levofloxacin 群で 2.1 ms、プラセボ群で -1.3 ms、 $\Delta\Delta QTcF$ は 3.4 ms (片側 95% 信頼区間上限 5.2 ms) であり、Torsades de Pointes を引き起こすリスクがないとされている範囲 ($\Delta\Delta QT/QTc$ 5 ms 以下) 内であった。男性または非高齢者と比較して、女性または高齢者で $\Delta\Delta QTcF$ が若干大きかったが、いずれも 5 ms 以下の作用であった。以上より、levofloxacin の QT 間隔に対する作用はきわめて弱く、Torsades de Pointes を誘発する可能性は非常に低いと考えられる。

Key words: levofloxacin, QT interval

QT 間隔は心筋細胞の活動電位持続時間 (action potential duration: APD) を推定する指標であり、過度の QT 間隔の延長が、致死性心室不整脈である Torsades de Pointes (TdP) を誘発する¹⁾。QT 間隔の延長が大きいほど TdP の発生リスクが増大するので、QT 間隔は TdP のバイオマーカーとして用いられている¹⁾。近年、先天性 QT 延長症候群 2 型の原因が human ether-a-go-go gene (hERG) 遺伝子の突然変異であることが明らかになった。hERG 遺伝子により心筋細胞のカリウムチャネル (hERG チャネル) が発現し、急速活性化遅延整流カリウム電流 (I_{Kr}) が規定される。 I_{Kr} は脱分極後に再分極を起こす主なカリウムイオン電流であり、 I_{Kr} の活性が阻害されると APD および QT 間隔の延長が起こる。近年、抗不整脈薬以外の抗アレルギー薬、消化管運動促進薬、向精神薬および抗菌薬の一部が I_{Kr} を阻害することで QT 間隔を延長し、ときに TdP を誘発することが報告された¹⁾。このような薬物性の QT 延長症候群の発生を回避するため、2005 年に日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) で、非臨床 (S7B)²⁾ および臨床

(E14)³⁾における QT 間隔延長の評価ガイドラインが採択された。

ICH-S7B ガイドライン²⁾に基づく非臨床研究の結果、キノロン系抗菌薬は I_{Kr} を阻害し APD および QT 間隔を延長することが示された^{4,5)}。しかし、その延長の程度には薬剤間で大きな差が存在する。Grepafloxacin は過度の QT 間隔の延長を引き起こすため販売が中止され、sparfloxacin (SPFX) には TdP のリスク因子をもつ患者に対して使用制限がある⁶⁻⁸⁾。一方、非臨床研究において levofloxacin (LVFX) は QT 間隔への影響が小さいことが明らかにされたが⁹⁾、感染症患者において QT 間隔延長や TdP の発生が報告されている¹⁰⁻¹⁷⁾。

キノロン系抗菌薬の有効性および耐性菌の抑制は、 C_{max}/MIC および AUC/MIC に相関するので、1 回投与量を多くすると効果が大きくなるとされている^{18,19)}。開発中の LVFX 注射剤 500 mg の 1 日 1 回投与は、既存の LVFX 経口薬 (クラブビット[®]) 100 mg の 1 日 3 回投与と比較して効果の向上および耐性菌の出現抑制が期待できる。そこで、LVFX 500 mg

*山梨県中央市下河東 1110

を臨床用量とする際に、QT 間隔への影響を日本人において詳細に検討するため本試験を実施した。

I. 対象と方法

1. 対象被験者

本試験は年齢が 20 歳以上 45 歳以下または 65 歳以上 79 歳以下、BMI が 18.5 kg/m^2 以上 28.0 kg/m^2 未満の健康な日本人男女を対象として実施した。女性は妊娠不可能または妊娠検査が陰性の者とした。次の被験者は除外した；合併症を有する者、キノロン系抗菌薬または重大な薬剤アレルギー歴のある者、痙攣性疾患の既往歴を有する者、HIV・HBs・HCV・梅毒の血清抗原または抗体検査が陽性であった者、乱用薬物尿中検査が陽性であった者、Ccr 値が施設基準値を逸脱する者、先天性 QT 延長症候群の既往歴・水泳中に失神発作を起こした経験あるいは何らかの失神または意識消失の既往歴がある者、第 1 期入院前 4 カ月以内に他の治験薬の投与を受けた者、QTc 間隔が 450 ms を超える者、QT 間隔測定が行えないような心電図波形異常が認められた者、収縮期血圧が 90 mmHg 未満または 140 mmHg 以上（65 歳以上の場合、収縮期血圧が 90 mmHg 未満または 160 mmHg 以上）の者、拡張期血圧が 40 mmHg 未満または 90 mmHg 以上の者、脈拍数が 40 拍/分未満または 100 拍/分以上の者、低カルシウム血症・低カリウム血症または低マグネシウム血症、治験薬投与開始前 14 日以内の薬剤使用者、母乳にて授乳中の女性。本試験は実施施設の治験審査委員会の承認を得て、ヘルシンキ宣言および GCP 省令に則って実施した。被験者から参加前に書面で治験参加同意を取得した。

2. 試験デザイン

LVFX 500 mg 単回投与の QT 間隔に対する影響を、プラセボ対照、単盲検、無作為化、2 群 2 期クロスオーバー試験において検討する臨床薬理試験を、単一施設（北里大学東病院、神奈川）で 2007 年 1 月～3 月に実施した。女性または高齢者における影響を検討するため、非高齢者と高齢者を均等に登録し、さらに各年齢層で性比を 1:1 とした。全被験者を 4 コホート（非高齢者男性、高齢者男性、非高齢者女性、高齢者女性）に分け、順次試験を実施した。各コホートの被験者を 2 種類の投与順序（第 1 期 LVFX・第 2 期プラセボ、第 1 期プラセボ・第 2 期 LVFX）に無作為に割り付けた。第 1 期は治験薬投与 -2 日目、-1 日目、1 日目、2 日目の 4 日間、第 2 期は治験薬投与 -1 日目、1 日目、2 日目の 3 日間を入院とした。各投与期の 1 日目に LVFX または生理食塩液 100 mL を 60 分かけて単回静脈内点滴投与した。第 1 期と第 2 期の休薬期間は 7 日間とした。各投与期の 8 日目に事後検査を行った。食事の影響を除くため、ベースライン測定日（第 1 期の -1 日目）および各投与日の朝食は絶食とした。

3. 症例数設定

QT 間隔のベースラインからの変化量 (ΔQT) の被験者内標準偏差を 14 ms（米国試験²⁰ データより算出）と仮定した場合、 ΔQT の LVFX 群とプラセボ群との間の差 ($\Delta\Delta\text{QT}$) の片側 95% 信頼区間（confidence interval: CI）を 5 ms の精度で推定するために 43 名が必要である。脱落なども考慮し試験全体の被験者数を 48 名とした。

4. 薬物動態学評価項目

血漿中 LVFX 濃度を測定するため、各投与期の 1 日目の点滴開始前、点滴開始後 0.5 時間、1 時間、1.5 時間、2 時間、2.5 時間、3 時間、4 時間、8 時間、12 時間、24 時間に採血した。点滴開始後 1 時間の採血は点滴が終了する直前に行った。血漿中 LVFX 濃度は、薬物濃度測定機関（三菱化学メディエンス株式会社、東京）において HPLC 法により測定した²¹。

5. 薬力学評価項目

心電図パラメータ（QT, PR, QRS, RR および心拍数）を計測するため、デジタル心電計（ELI 250[®], Mortara Instrument, Inc., Wisconsin, USA）を用いて標準 12 誘導心電図を各投与期の 1 日目の点滴開始後 0.5 時間、1 時間、1.5 時間、2 時間、2.5 時間、3 時間、4 時間、8 時間、12 時間、24 時間に実施した。第 1 期の -1 日目に、1 日目の投与後に心電図を実施する予定の規定時刻と同じ時刻にベースライン（time-matched baseline）を測定した。QT 間隔は心拍数が変化した 2~3 分後に遅れて変化する（ヒステリシス効果³）。歩行や会話などの外界からの刺激による心拍数の急激な変化を避けるため、心電図測定は被験者が臥位にて安静（覚醒下、しゃべらない状態）を 10 分間保った後に行った。心電図パラメータのばらつきを小さくするため、全時点で 3 回連続測定（測定間隔は 2 分以内）を行い、3 回の平均値を当該時点の測定値とした。試験期間をとおして同一被験者に対して 1 台の心電計を用いた。

デジタル心電図データは、中央心電図測定機関（Quintiles Data Processing Centre India Private Limited, Mumbai, India）に送信され、薬剤群、測定時点および被験者背景が盲検化され、訓練された判読者が、心電図パラメータのマニュアル計測および所見の診断を行った。一次判読者の全心電図の測定結果および診断は二次判読者が確認し、最後に循環器専門医が全心電図を確認した。本試験では一次判読者を 4 名、二次判読者を 2 名および最終確認の循環器専門医を 2 名に限定し心電図パラメータを計測した。また、同一被験者から得られたすべての心電図について同一の判読者が計測し、同一日に記録された心電図は同一日に計測した。

6. 安全性

バイタルサイン、標準 12 誘導心電図、臨床検査値および診察（健康状態全般に関する問診、視診、聴診、触診、

Table 1. Demographic factors of subjects, mean \pm SD

	Male, Age \leq 45 n = 12	Male, Age \geq 65 n = 12	Female, Age \leq 45 n = 12	Female, Age \geq 65 n = 12	Total n = 48
Age (yr)	27.4 \pm 6.4	72.7 \pm 3.5	31.2 \pm 6.8	69.1 \pm 3.8	50.1 \pm 21.7
Weight (kg)	61.38 \pm 6.88	62.97 \pm 6.59	55.09 \pm 5.14	51.54 \pm 5.93	57.75 \pm 7.59
BMI (kg/m ²)	21.48 \pm 2.07	23.02 \pm 1.44	21.25 \pm 1.97	22.05 \pm 2.55	21.95 \pm 2.10
Ccr (mL/min)	106.3 \pm 18.5	89.7 \pm 17.0	115.1 \pm 16.8	98.9 \pm 16.0	102.5 \pm 19.0

Creatinine clearance (Ccr) was calculated from 24-hour urine samples.

Table 2. Pharmacokinetic parameters obtained for a single 500 mg iv. levofloxacin dose, mean \pm SD

	Male n = 24	Female n = 24	Age \leq 45 n = 24	Age \geq 65 n = 24	Total n = 48
C _{max} (μ g/mL)	8.7 \pm 1.7	11.8 \pm 1.7	9.3 \pm 1.9	11.2 \pm 2.3	10.2 \pm 2.3
AUC _{0-t} (μ g \cdot h/mL)	59.1 \pm 13.2	73.5 \pm 12.8	56.6 \pm 10.9	76.0 \pm 11.5	66.3 \pm 14.8

打診)により有害事象を収集した。

7. 統計解析

薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析法により算出した。T_{max}およびC_{max}は実測値, AUC_{0-t}は台形法により算出し, 性別および年齢層別に要約した。

QT間隔と心拍数には負の相関があるため, QTはFridericia法²²⁾(QTcF = QT/RR^{0.33}), Bazett法²³⁾(QTcB = QT/RR^{0.5})および試験集団固有のべき数(QTcP = QT/RR ^{β} , 全被験者のベースライン測定時(第1期投与前)におけるLog QTを従属変数, Log RRを独立変数とした線形回帰モデルにより得られた傾きを β とする)による心拍数補正を行い, 主要評価をFridericia法による補正值とした。

投与順序・時期・薬剤群を固定効果, 被験者を変量効果, ベースライン・性別・年齢層を共変量とした線形混合モデルにより, T_{max}時のQT/QTcのベースラインからの変化量(Δ QT/QTc)および Δ QT/QTcのLVFX群とプラセボ群との間の差($\Delta\Delta$ QT/QTc)の最小二乗平均値および95%CIの上限値を算出した。T_{max}時の $\Delta\Delta$ QTcFは性別および年齢層別にも算出した。ベースラインは, 第1期投与前日の同時刻の値(time-matched baseline)を用いて解析した。また, $\Delta\Delta$ QTcFに関しては各投与期の点滴開始前の1時点の値(pre-dose baseline)でも解析した。

統計解析はSAS[®] ver.8.2 (SAS Institute Inc., North Carolina, USA)を使用した。

II. 結果

1. 対象被験者

本試験は48名(非高齢男性, 高齢男性, 非高齢女性, 高齢女性を各12名)の被験者を登録した。脱落または中止した被験者はなかった。被験者背景をTable 1に示す。

2. 薬物動態学評価

C_{max}およびAUC_{0-t}は, 男性と比較して女性で, 非高齢

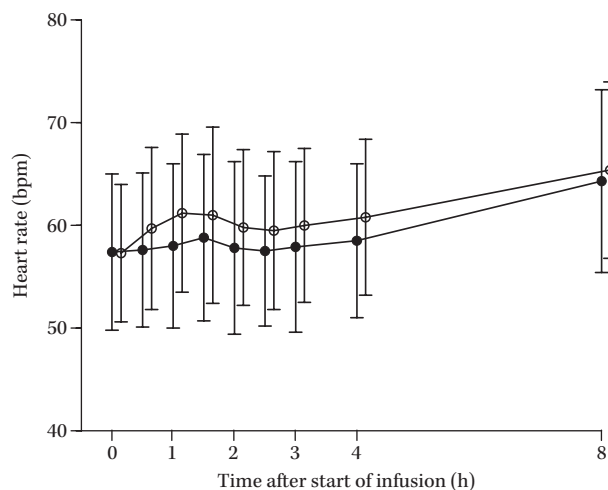


Fig. 1. Heart rate in 48 healthy subjects after a single 60-min infusion of levofloxacin (○) or placebo (●), mean \pm SD.

者と比較して高齢者で高かった(Table 2)。T_{max}は, 点滴開始後1時間(点滴終了時)であった。

3. 薬力学評価

心拍数(HR = 60/RR \times 1,000)は, 点滴開始後0.5から4時間までLVFX群では59.5 \pm 7.7から61.2 \pm 7.7拍/分(mean \pm SD)の範囲で推移し, プラセボ群では57.5 \pm 7.3から58.8 \pm 8.1拍/分の範囲で推移した(Fig. 1)。心拍数は投与開始後8時間にLVFX群で65.4 \pm 8.6拍/分, プラセボ群で64.3 \pm 8.9拍/分に一時的に増加した。心拍数のベースラインからの変化量(Δ HR)は, 両群ともT_{max}時の点滴開始後1時間が最大であり, Δ HRはLVFX群で4.7 \pm 4.4拍/分, プラセボ群で1.5 \pm 4.6拍/分であった。

ベースライン測定時(第1期投与前)における心拍数に対するQT/QTc間隔の関係は, 心拍数が60拍/分より大きい時にBazett法ではQTが過剰に補正され, Fridericia法では若干補正不足となった(Fig. 2)。試験集

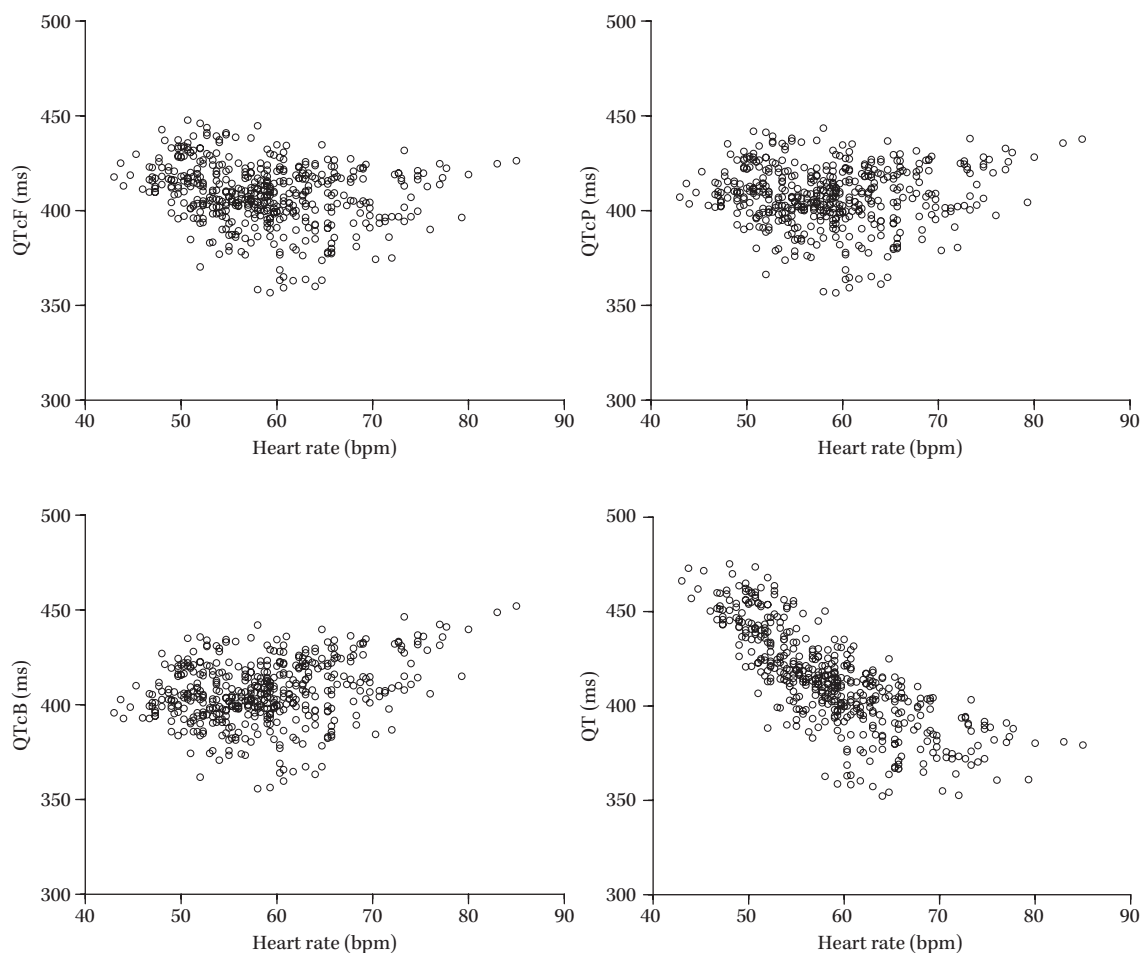


Fig. 2. Heart rate vs. QT/QTc interval at baseline (n = 48).

QTc intervals were corrected using three methods: Fridericia's formula (upper left panel), the population (study specific) correction formula $QTcP = QT/RR^{0.410}$ (upper right panel), or Bazett's formula (lower left panel).

Table 3. Effect of levofloxacin on QT/QTc interval (ms)

	n	Change from baseline		Mean difference	95% CI upper limit
		Levofloxacin	Placebo		
QTcF	48	2.1	- 1.3	3.4	5.2
Male	24	0.4	- 2.2	2.6	5.2
Female	24	3.8	- 0.4	4.2	6.8
Age ≤ 45	24	2.5	0.2	2.3	4.6
Age ≥ 65	24	1.7	- 2.8	4.5	7.1
QTcP	48	4.6	- 0.5	5.2	6.8
QTcB	48	7.6	0.3	7.2	8.9
QT	48	- 8.8	- 4.6	- 4.2	- 0.9

Difference between levofloxacin and placebo treatment in change from baseline in QT/QTc interval at T_{max} analyzed using a linear mixed model. The model includes treatment, sequence, and period as fixed effects and subject as a random effect. The time-matched baseline of QT interval, age, and gender are included as covariates. $QTcP = QT/RR^{0.410}$.

団固有のべき数は 0.410 (95%CI=0.381, 0.438), 重相関係数 $R=0.789$ であり, QTcP は $QT/RR^{0.410}$ で算出した。

ベースラインを time-matched baseline で調整すると, T_{max} 時の $\Delta QTcF$ は LVFX 群で 2.1 ms, プラセボ群で -1.3 ms であり, $\Delta \Delta QTcF$ の最小二乗平均値は 3.4 ms

(片側 95%CI 上限 5.2 ms) であった (Table 3)。 $\Delta \Delta QT/QTc$ は T_{max} 時である点滴開始後 1 時間が最も大きな変化を示した。QT/QTc は LVFX 群とプラセボ群で点滴開始後 4 時間まで小さな差で推移し, 点滴開始後 8 時間以降はほとんど差がなかった (Fig. 3)。

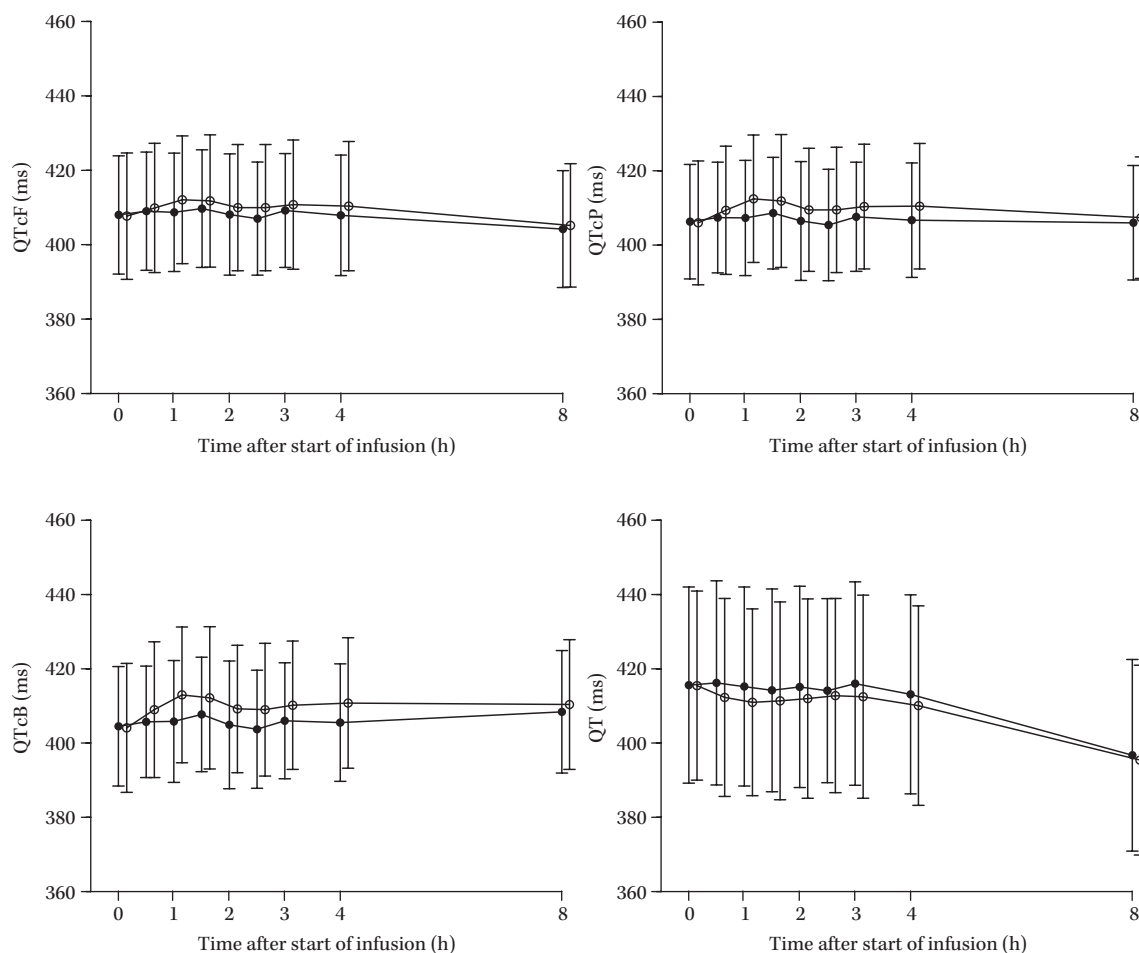


Fig. 3. QT/QTc interval in 48 healthy subjects after a single 60-min infusion of levofloxacin (○) or placebo (●), mean±SD. QTcP = QT/RR^{0.410}.

Table 4. Number of subjects in each category, tabulated by treatment

	Absolute		Change from baseline	
	Levofloxacin n = 48	Placebo n = 48	Levofloxacin n = 48	Placebo n = 48
	450 < to ≤ 480 ms	450 < to ≤ 480 ms	30 < to ≤ 60 ms	30 < to ≤ 60 ms
QTcF	0	0	0	0
QTcP	0	0	0	0
QTcB	1	0	2	2
QT	6	7	1	2

No subject showed prolongation of QT/QTc > 480 ms or > 60 ms from the baseline at any time point.

ベースラインを pre-dose baseline で調整すると、T_{max} 時の ΔQTcF は LVFX 群で 4.4 ms, プラセボ群で 0.7 ms であり、ΔΔQTcF の最小二乗平均値は 3.7 ms (片側 95% CI 上限 5.3 ms) であった。

投与後に 1 時点以上、QT/QTc の絶対値が 450 ms, 480 ms, 500 ms または、ΔQT/QTc が 30 ms, 60 ms を超えた被験者数を Table 4 に示す。QT/QTc が 450 ms を超えた被験者数および ΔQT/QTc が 30 ms を超えた被験者数は薬剤群別で同程度であり、QT/QTc が

480 ms を超えた被験者または ΔQT/QTc が 60 ms を超えた被験者は認めなかった。

4. 薬物動態学/薬力学評価

T_{max} 時の ΔQTcF と C_{max} の散布図を Fig. 4 に示す (C_{max} が 0 μg/mL のプロットはプラセボ投与開始後 1 時間の ΔQTcF)。LVFX の血漿中濃度の増加は、ΔQTcF に明らかな影響を及ぼさなかった。

5. 安全性

有害事象のうち「QT 関連有害事象³⁾」は、LVFX 群で

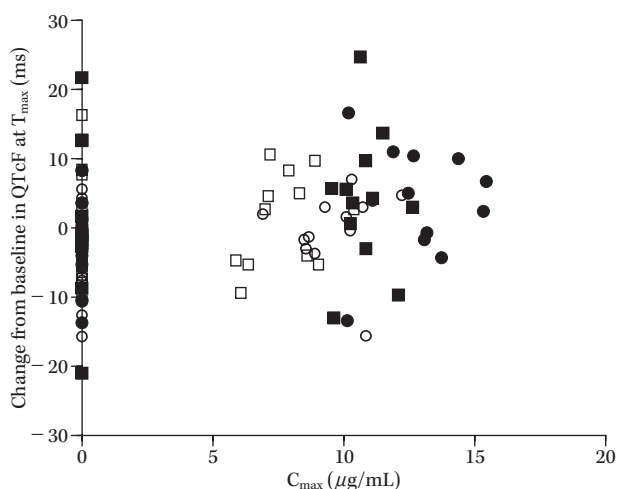


Fig. 4. Change from baseline in QTcF interval at T_{max} vs. peak plasma concentration of levofloxacin (range, 5.9 to 15.4 μ g/mL).

Male, age ≤ 45 (\square); female, age ≤ 45 (\circ); male, age ≥ 65 (\blacksquare); and female, age ≥ 65 (\bullet) ($n=48$). Symbols at $C_{max}=0$ represent changes from baseline observed after dosing with placebo.

浮動性めまいが1名に1件、上室性頻脈が1名に1件認められ、いずれもLVFXとの因果関係は否定されなかった。浮動性めまいは投与開始後4.0時間に発現し、本被験者に不整脈を示唆する症状や心電図所見の異常はなく、浮動性めまいはQT間隔延長に関連するものではなかった。上室性頻脈は投与開始後1.9時間に発現し、本被験者(72歳女性)のQT間隔は420msであり、心電図の記録中の10秒間に自然に消失した一過性の現象であることから、臨床的に重要な事象とは考えなかった。本試験では、LVFXの安全性に重大な問題は認めなかった。

III. 考 察

LVFX群およびプラセボ群の両群とも点滴投与後に心拍数の増加が認められた。心拍数のベースラインからの変化量は、LVFX群がプラセボ群よりもわずかに大きかった(4.7 ± 4.4 拍/分および 1.5 ± 4.6 拍/分)。米国の健康被験者においてもLVFXによる心拍数の小さな増加は500mg<1,000mg<1,500mgの順に用量依存的に認められたが、心拍数増加に伴う症状は報告されていない²⁰。本試験におけるLVFXによる心拍数の増加作用は小さく、臨床的な意義は少ないと考えられる。

一般的に、心拍数が増加した場合、Bazett法では過剰補正され、Fridericia法でも心拍数増加の影響が若干残り、いずれも ΔQTc が大きめに評価される²⁴。本試験では、QT間隔の評価に3通りの心拍数補正方法(QTcF, QTcB, QTcP)を用いたところ、心拍数増加域でFridericia法は若干補正不足となり、QTcPが最も心拍数の影響を補正できた。実際、本試験における補正後の値は $\Delta QTcB > \Delta QTcP > \Delta QTcF$ とそれぞれの補正式の

特徴を反映していた。心拍数で未補正の ΔQT の短縮は、心拍数の増加に起因した生理的な反応であると思われる。

本試験の主要エンドポイントはLVFX 500mgが T_{max} 時にQTcFに及ぼす影響とした。QT間隔の延長程度とTdP誘発リスクには相関関係があり、QT間隔の延長が5ms以下ではTdP誘発リスクは“None”，6~10msは“Unlikely”，11~15msは“Possible”，16~20msは“Probable”，21~25msは“Almost definite”，26ms以上は“Definite”であるとされる²⁵。LVFXの $\Delta \Delta QTcF$ は3.4ms(片側95%CI上限5.2ms)であり、TdP誘発リスクがないとされるきわめて小さな影響であった。また、LVFXの $\Delta \Delta QTcF$ の片側95%CI上限値は、ICH-E14ガイドラインのThorough QT/QTc試験でQT/QTc間隔延長の片側95%CI上限が10ms未満であれば陰性であると定義されている範囲内であった³。

QT間隔は性別や年齢などの内因性要因に影響を受ける。女性は男性よりTdPの報告数が多くQT間隔延長薬剤の感受性が高いことが知られている^{26,27}。また、高齢もTdPの危険因子である^{28,29}。本試験では男性または非高齢者と比較して、女性または高齢者で $\Delta \Delta QTcF$ が若干大きかったが、いずれも5ms以下の小さな影響であった。

QT間隔延長作用を有する薬剤の主な作用部位であるhERGチャネル阻害の IC_{50} 値は、LVFXが915 μ M、ciprofloxacin(CPFX)が966 μ M、moxifloxacin(MFLX)が129 μ M、gatifloxacin(GFLX)が130 μ MおよびSPFXが18 μ Mであり、LVFXおよびCPFXによるhERGチャネル阻害作用はこれらのなかでは弱いことが報告されている³⁰。また、モルモット心室乳頭筋APDを、100 μ Mにおいて、SPFXは41%、MFLXは25%およびGFLXは13%延長したのに対し、LVFXおよびCPFXはAPDをほとんど延長しなかったと報告されている³¹。今回のLVFXがQT間隔にほとんど影響を与えないという試験結果は、これらの非臨床試験成績に一致するものである。また、本試験におけるLVFX 500mg点滴投与時の C_{max} の20 μ M(血漿蛋白結合率27.9%でフリー体換算)を基準にすると、hERGチャネル阻害の IC_{50} 値は約45倍であり、また C_{max} の5倍の濃度においてもAPDをほとんど延長しないことになり、高濃度のLVFXの曝露時もQT間隔への影響は小さいことが予想される。

米国の健康被験者においてLVFXおよびCPFXのQT間隔への影響は、MFLXと比較して統計学的に有意に小さいと報告されている³²。MFLXは米国の複数のQT間隔検討試験³³で8~18ms、日本人の2試験³⁴で13.1~24.7msのQT間隔延長作用が報告されている。今回明らかになったLVFXのQT間隔への影響は、MFLXと比較して弱いと思われる、非臨床試験でキノロン系抗生

薬が示す I_{Kr} 阻害作用の強弱とも一致していた。

ICH-E14 ガイドライン³⁾における Thorough QT/QTc 試験は、試験系の感度の証明のため陽性対照として通常 MFLX 400 mg 群を設定する。国内では QT 間隔延長薬剤の安全性の懸念と倫理的な問題が解決されていないことから^{35, 36)}、本試験では陽性対照群を設定しなかった。しかし、ICH-E14 ガイドライン³⁾および ICH の Expert Working Group による技術的な要求事項³³⁾を基にした心電図の測定方法や、精度管理された中央心電図測定機関を採用することで、心電図パラメータの測定精度を確保できるように試験を設計した。本試験は女性および高齢者を含み被験者背景が不均一であるが、 $\Delta QTcF$ の被験者内標準偏差は 5.1 ms であり、QT 間隔への影響を検出するには十分な測定精度であった。

ベースラインを第 1 期投与と前日の同時刻の値 (time-matched baseline) で調整した場合と各投与直前値 (pre-dose baseline) で調整した場合で、LVFX の $\Delta \Delta QTcF$ および片側 95% CI 上限は、ほぼ同様の結果であった (3.4 ms, 片側 95% CI 上限 5.2 ms および 3.7 ms, 片側 95% CI 上限 5.3 ms)。本知見は、2008 年 6 月の E14 Implementation Working Group Questions & Answers において、被験者自身が対照となるクロスオーバー試験のベースラインは pre-dose baseline で十分であるという提言を支持するものである。

QT 間隔の過度の延長による臨床的な問題は TdP の発生である。TdP の発現には患者側の要因が大きく、重篤な心疾患をもつような患者の安全性は、今回の試験結果からは必ずしも推定できない。しかし、TdP を発生しやすい患者に類似した病態を有するウサギ Carlsson モデル³⁷⁾およびイヌ慢性房室ブロックモデル³⁸⁾などの催不整脈モデルにおいて、LVFX による不整脈は観察されず、また今回の試験で明らかになったように LVFX のヒト心電図の QT 間隔への影響はごくわずかであったので、LVFX が TdP を誘発する可能性は非常に低いと思われる。

以上より、LVFX が示した QT 間隔への影響はごくわずかであり、非臨床試験で不整脈誘発作用を認めなかったように、臨床においても LVFX が TdP を誘発する可能性は非常に低いと思われる。

文 献

- 1) Sugiyama A: Sensitive and reliable proarrhythmia *in vivo* animal models for predicting drug-induced torsades de pointes in patients with remodelled hearts. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 1528-37
- 2) International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: The Non-Clinical Evaluation of The Potential For Delayed Ventricular Repolarization (Qt Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals: S7B. Geneva, Switzerland; 2005. Available at <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA2192.pdf>
- 3) International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs: E14. Geneva, Switzerland; 2005. Available at <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1476.pdf>
- 4) Ball P: Quinolone-induced QT interval prolongation: a not-so-unexpected class effect. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 557-9
- 5) Rubinstein E, Camm J: Cardiotoxicity of fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 593-6
- 6) 中島光好: キノロン系薬の副作用としての QT 延長. *日本化学療法学会雑誌* 2001; 49: 229-35
- 7) Dupont H, Timsit J F, Souweine B, Gachot B, Wolff M, Regnier B: Torsades de pointe probably related to sparfloxacin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 350-1
- 8) スパラ錠 100mg [添付文書]. 大日本住友製薬, 2008 Jun.
- 9) Furuhashi K: Toxicology assessment of fluoroquinolones: a case study. *In* Sietsema W K, Schwen R (ed.), *Nonclinical drug safety assessment: practical considerations for successful Registration*, FDA News. Falls Church, USA, 2007; p. 571-88
- 10) Samaha F F: QTc interval prolongation and polymorphic ventricular tachycardia in association with levofloxacin. *Am J Med* 1999; 107: 528-9
- 11) Paltoo B, O'Donoghue S, Moussavi M S: Levofloxacin induced polymorphic ventricular tachycardia with normal QT interval. *PACE* 2001; 24: 895-7
- 12) Iannini P B, Doddamani S, Byazrova E, Curciumaru I, Kramer H: Risk of torsades de pointes with non-cardiac drugs. Prolongation of QT interval is probably a class effect of fluoroquinolones. *BMJ* 2001; 322: 46-7
- 13) Caliendo G C, Cheng J W, Fajardo M L, Fisher L A, Meyer J: [P-586 (D)] Prolonged QT interval associated with dofetilide, levofloxacin and hypokalemia. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60
- 14) Gandhi P J, Menezes P A, Vu H T, Rivera A L, Ramaswamy K: Fluconazole- and levofloxacin-induced torsades de pointes in an intensive care unit patient. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60: 2479-83, Erratum in: *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 141
- 15) Amankwa K, Krishnan S C, Tisdale J E: Torsades de pointes associated with fluoroquinolones: importance of concomitant risk factors. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 242-7
- 16) Nykamp D L, Blackmon C L, Schmidt P E, Roberson A G: QTc prolongation associated with combination therapy of levofloxacin, imipramine, and fluoxetine. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 543-6
- 17) Maxa J L, Hebler R F, Adeeko M A: Torsades de pointes following concurrent amiodarone and levofloxacin therapy. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2006; 19: 345-6
- 18) Andes D, Craig W A: Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. *Int J*

- Antimicrob Agents 2002; 19: 261-8
- 19) Blondeau J M, Zhao X, Hansen G, Drlica K: Mutant prevention concentrations of fluoroquinolones for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 433-8
- 20) Noel G J, Goodman D B, Chien S, Solanki B, Padmanabhan M, Natarajan J: Measuring the effects of supratherapeutic doses of levofloxacin on healthy volunteers using four methods of QT correction and periodic and continuous ECG recordings. J Clin Pharmacol 2004; 44: 464-73
- 21) Okazaki O, Aoki H, Hakusui H: High-performance liquid chromatographic determination of (S)-(-)-ofloxacin and its metabolites in serum and urine using a solid-phase clean-up. J Chromatogr 1991; 563: 313-22
- 22) Fridericia L S: Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. Acta Med Scand 1920; 53: 469-86
- 23) Bazett H C: An analysis of the time-relations of electrocardiograms. Heart 1920; 7: 353-70
- 24) Patterson S D, Agin M, Anziano R, Burgess T, Chuang-Stein C, Dmitrienko A, et al: Investigating drug-induced QT and QTc prolongation in the clinic: a review of statistical design and analysis considerations: Report from the pharmaceutical research and manufacturers of America QT statistics expert team. Drug Inf J 2005; 39: 243-66
- 25) Shah R R: The significance of QT interval in drug development. Br J Clin Pharmacol 2002; 54: 188-202
- 26) Makkar R R, Fromm B S, Steinman R T, Meissner M D, Lehmann M H: Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. JAMA 1993; 270: 2590-7
- 27) Bednar M M, Harrigan E P, Ruskin J N: Torsades de pointes associated with nonantiarrhythmic drugs and observations on gender and QTc. Am J Cardiol 2002; 89: 1316-9
- 28) Crouch M A, Limon L, Cassano A T: Clinical relevance and management of drug-related QT interval prolongation. Pharmacotherapy 2003; 23: 881-908
- 29) Benoit S R, Mendelsohn A B, Nourjah P, Staffa J A, Graham D J: Risk factors for prolonged QTc among US adults: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2005; 12: 363-8
- 30) Kang J, Wang L, Chen X L, Triggle D J, Rampe D: Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K⁺ channel HERG. Mol Pharmacol 2001; 59: 122-6
- 31) Hagiwara T, Satoh S, Kasai Y, Takasuna K: A comparative study of the fluoroquinolone antibacterial agents on the action potential duration in guinea pig ventricular myocardia. Jpn J Pharmacol 2001; 87: 231-4
- 32) Noel G J, Natarajan J, Chien S, Hunt T L, Goodman D B, Abels R: Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single doses. Clin Pharmacol Ther 2003; 73: 292-303
- 33) Darpo B, Nebout T, Sager P T: Clinical evaluation of QT/QTc prolongation and proarrhythmic potential for nonantiarrhythmic drugs: the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use E14 guideline. J Clin Pharmacol 2006; 46: 498-507
- 34) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：アベロックス 400 mg 錠審査報告書，平成 17 年 8 月 10 日
- 35) 笠貫 宏，大塚邦明，志賀 剛，久保 豊：心毒性 (QT 間隔延長) の臨床評価に関する研究。厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)，平成 17 年度分担研究報告書，81-7
- 36) 坂本 純：有効性に関するトピックの動向—E14—。医薬品研究 2006; 37: 251-5
- 37) Akita M, Shibasaki Y, Izumi M, Hiratsuka K, Sakai T, Kurosawa T, et al: Comparative assessment of prurifloxacin, sparfloxacin, gatifloxacin and levofloxacin in the rabbit model of proarrhythmia. J Toxicol Sci 2004; 29: 63-71
- 38) Chiba K, Sugiyama A, Satoh Y, Shiina H, Hashimoto K: Proarrhythmic effects of fluoroquinolone antibacterial agents: *in vivo* effects as physiologic substrate for torsades. Toxicol Appl Pharmacol 2000; 169: 8-16

Effect of single 500 mg iv. levofloxacin dose on QT interval in healthy subjects

Atsushi Sugiyama¹⁾, Ryoko Fukuda²⁾, Koji Mori²⁾,
Tomoe Fujita³⁾ and Yuji Kumagai³⁾

¹⁾ Department of Pharmacology, Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi, 1110 Shimokato, Chuo, Yamanashi, Japan

²⁾ R&D Division, Daiichi Sankyo Company, Limited

³⁾ Clinical Trial Center, Kitasato University East Hospital

We conducted a placebo-controlled, single-blind, randomized, two-treatment, two-period crossover study to evaluate the effect of a single intravenous 500 mg levofloxacin dose on QT interval in 48 healthy Japanese men and women equally distributed across age (20–45 vs. 65–79 years) and gender strata. Subjects received either levofloxacin or saline in the first period, then reverse treatment in the second period. During each treatment period, standard 12-lead electrocardiogram (ECG) was recorded at 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 8, 12, and 24 hours after the start of infusion. ECG was transmitted digitally to an ECG core laboratory, where trained readers blinded to subject information manually measured ECG parameters. Heart-rate-corrected QT intervals were calculated using the Fridericia (QTcF) and Bazett (QTcB) formulas and a nonlinear regression model with a study population-specific coefficient ($QTcP = QT/RR^{0.410}$). Linear mixed models were used to estimate mean change in the QT interval from baseline ($\Delta QT/QTc$) and between-treatment (levofloxacin–placebo) differences in changes ($\Delta\Delta QT/QTc$), together with corresponding upper bounds of one-sided 95% confidence intervals. $\Delta QTcF$ at T_{max} was 2.1 ms with levofloxacin and -1.3 ms with placebo. The $\Delta\Delta QTcF$ was 3.4 ms (upper bound of one-sided 95% confidence interval, 5.2 ms), generally considered associated with no risk of Torsades de Pointes. $\Delta\Delta QTcF$ was slightly greater in women and the elderly than in men and younger subjects but was less than 5 ms in all subgroups. Levofloxacin showed a very small effect on the QT interval, indicating that levofloxacin is very unlikely to cause Torsades de Pointes.