

【総 説】

医薬品による QT 間隔延長の最新知見

杉 山 篤

山梨大学大学院医学工学総合研究部薬理学*

(平成 18 年 3 月 7 日受付・平成 18 年 5 月 10 日受理)

まれにしか起こらない薬物誘発性 QT 延長症候群を、従来の非臨床試験や臨床試験の結果から正確に予知することは困難であった。その結果、催不整脈作用のリスクのある薬物が臨床の現場で感受性を有する患者に処方され、不整脈死という最悪の事態が世界中で多発した。このような薬物誘発性 QT 延長症候群の発生に伴う心事故を回避するため、ICH では S7B および E14 ガイドラインを 2005 年 5 月にステップ 4 として調印し、非臨床試験および臨床試験の役割を明確に記載した。薬物による QT 間隔の延長を高い再現性および信頼性をもって予測できる試験が可能になり、日本国内では、非臨床試験と厳密なプロトコールによる臨床第 1 相試験の両者が陰性の場合には綿密な (thorough) QT/QTc 試験 (ThQT) の代用になりうる、という解釈が生まれつつある。しかし、非臨床試験や臨床第 1 相試験により催不整脈リスクがいつも否定できるわけではない。また、米国で販売を展開する場合にはこれらの試験結果にかかわらず、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) はすべての新薬に対して ThQT を求めている。高品質の ThQT 試験を迅速にしかも適正価格で実施できる施設を充実させることが次の課題なのかもしれない。一方、信頼性の高い催不整脈動物モデルを用いた評価を薬物開発の初期段階に実施することが開発期間の短縮のために有効と思われる。

Key words: ECG, QT interval prolongation, arrhythmia, ICH, animal model

近年になって、QT 間隔の延長作用のリスクを有する薬物が患者に処方され、不整脈死という最悪の事態が世界中で発生していたことが判明した。従来の正常動物を用いた非臨床試験や健康成人だけが参加する臨床試験では、特定の患者にまれにしか起こらない薬物誘発性 QT 延長症候群の発生を正確に予知することは困難であることも明確にされた。抗菌薬ではスパロフロキサシン、モキシフロキサシン、ガチフロキサシンなどに QT 間隔の延長作用が知られているが、現在のところ重篤な副作用報告はない。2005 年 5 月、ICH は薬物誘発性 QT 延長症候群の発生に伴う心事故を回避するため、S7B および E14 ガイドラインに非臨床および臨床試験の役割を明確に記載した^{1,2)}。非臨床試験としては *in vitro* I_{Kr} assay, *in vivo* QT assay, フォローアップ試験が記載されている。このように非臨床試験および臨床試験における評価手法が多様化するなか、この領域の背景を十分に理解し、適切な評価手段を選択することが求められている。この総説では、QT 延長薬のリスク評価に必要な基礎知識および最新情報をまとめる。

I. 薬物性 QT 延長症候群の発生機転

QT 延長症候群を引き起こす薬物の大半は、主薬効に関係なく、心臓の再分極に重要な役割を担う K 電流の I_{Kr} を直接抑制する共通の性質を有している。しかし、薬物により QT 間隔が延長すること自体が危険という認識は誤りである³⁾。回避しなければならないのは、QT 間隔が

延長することにより発生する致死性不整脈であり、これは催不整脈基質 (=substrates; 再分極過程の空間的ばらつきの増大) と誘発因子 (=trigger; 再分極過程の時間的ばらつきの増大) に引き続く R on T 型の心室性期外収縮の両者により惹起される (Fig. 1)。また、この際に発生する多形性心室性頻拍のことを特に torsades de pointes (TdP; トルサードポワン) という。Fig. 2 に TdP

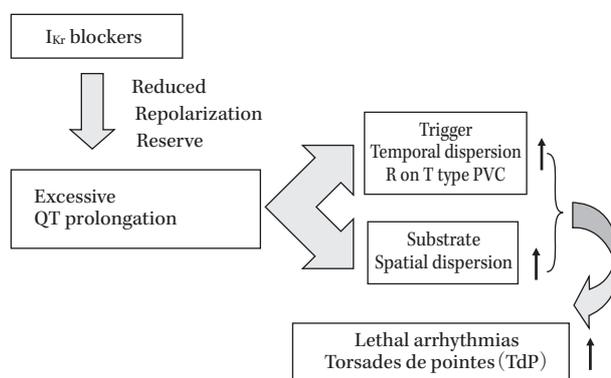


Fig. 1. Drug-induced QT prolongation and TdP. QT prolongation provides proarrhythmic substrates and triggers in the heart, leading to TdP. Excessive QT prolongation generally occurs only in patients with reduced repolarization reserve. TdP: torsades de pointes.

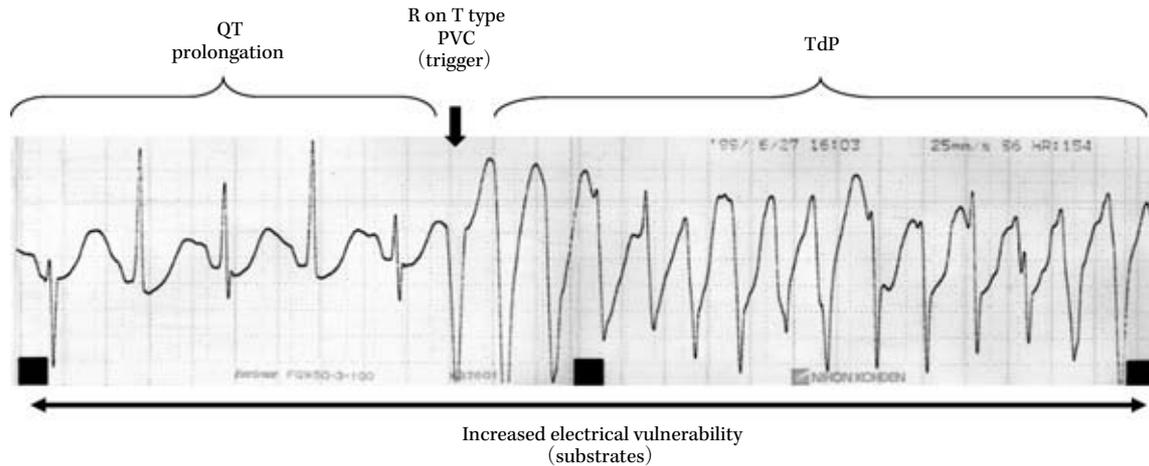


Fig. 2. Typical ECG of drug-induced TdP (61-year-old woman). Significant QT interval prolongation would increase electrical vulnerability (substrate) and R on T type PVC (trigger), leading to TdP. ECG: electrocardiography; PVC: premature ventricular contraction.

の臨床心電図を示す。QT 間隔が延長することによる「再分極過程のばらつきが増大」がまず発生し、引き続き「R on T 型の心室性期外収縮」により TdP が惹起されていることを、この心電図からも読み取ることができる。

II. 再分極予備力の減少

もう一つ注意しなければならないことがある。それは QT 間隔延長作用が報告されている心筋 K チャネル遮断薬を処方した場合、常に QT 間隔が延長するわけではなく、ある特定のリスクを有する患者だけに QT 間隔の延長が誘発されることである⁴⁾。しかし、臨床の現場において患者間における薬物感受性の差を定量的に評価することは容易ではない。

そこで、一般的に低 K 血症は QT 間隔の延長を増強するリスクファクターであることが知られているので、慢性透析患者において透析による K 低下が QT 間隔にどのように影響するかを調べてみた⁵⁾。透析前後における血清 K、心拍数、QT 間隔および QTc (QT 間隔は生理的に徐脈になると延長し、頻脈になると短縮するので心拍数 60 (回/分) 時の QT 間隔に換算した値) を Fig. 3 に示す。透析により血清 K は約 1.5 mEq/L 低下したが、心拍数、心電図 QT 間隔および QTc の 11 人の平均値には有意な変化を認めなかった。しかし、心拍数の減少 (-8 拍/分) を示した 1 人の患者においては、QT 間隔は 70 ms、QTc は 35 ms の延長を示し、一般的に QT 間隔および QTc の正常範囲上限とされている 450 ms を上回った。

この患者に観察されたような、徐脈や QT 間隔の延長は心臓で機能している K チャネル数の減少で説明することができる。正常心臓では、K チャネルは機能維持に必要な数の 2 倍以上存在するので、K チャネルが薬物や低 K 血症により多少抑制されても QT 間隔の延長は起

こらない。すなわち、K チャネルの数が多ければ、QT 間隔を正常範囲に保つ能力が高いことになる。これを「再分極予備力」という⁶⁾。一方、慢性心不全状態にあるような病的心では再分極予備力が乏しいため、この透析患者で観察されたように、薬物や低 K 血症により容易に徐脈や QT 間隔の延長が顕在化してしまう⁷⁾。

III. 催不整脈モデルの開発経緯

QT 間隔の延長作用を有する薬物でも、モキシフロキサシンのように催不整脈作用のリスクが低いことを臨床試験や長期間にわたる調査で証明することにより規制当局に認可された例もある⁸⁾。したがって、非臨床試験における QT 間隔の延長作用の有無だけでリスクを判断すると本当は問題のない薬まで開発中止になってしまう可能性がある。しかし、臨床評価や長期間の調査で安全性を確認することは開発総コストの増加につながってしまうので、催不整脈作用を短時間で確実に直接証明できるような動物モデルの開発が長年切望されていた。しかし、さまざまな *in vitro* および *in vivo* 評価モデルが提案されてきたが、満足できるような成績は得られていなかった。われわれの研究室では、世界に先駆けて慢性房室ブロック犬の開発に成功し、この新しい病態モデルに QT 間隔の延長を来しやすい薬物を投与するとほぼ 100% の再現性をもって TdP を検出できることを証明した^{3,4,9-12)}。

さらに慢性房室ブロック犬における病態生理を詳細に研究したところ、慢性心不全状態にあるが血行動態の破綻を来すような急性心不全を合併していないこと、心筋の K チャネル密度が低下していることで再分極予備力が減少していること、収縮期高血圧や QT 延長を合併していること、交感神経系の緊張が亢進した状態にあり心筋内 Ca オーバーロードが発生しやすいこと、組織・解剖学的な心肥大を合併していること、約 4 週間で以上の変

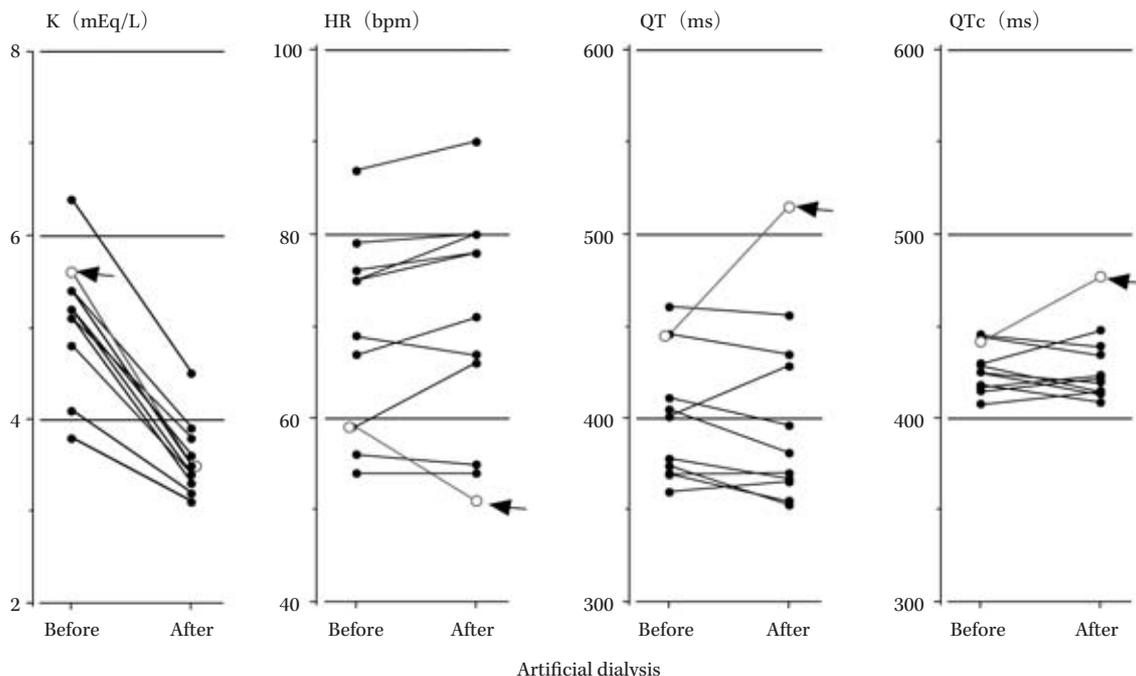


Fig. 3. Repolarization reserve in patients with end-stage renal failure (age = 69 ± 3 , n = 11). Effects of artificial dialysis-induced hypokalemia on heart rate (HR), QT interval, and QTc. While serum potassium decreased significantly, but no change occurred in any mean HR, QT interval, or QTc. Note that one patient (arrows) showed significant QT prolongation, indicating reduced repolarization reserve. This patient is classified as high-risk.

化が定常状態になることなどが判明した¹³⁾。このように臨床における薬物性 QT 延長症候群のハイリスク患者と類似の発生基盤を有することが確認され、慢性房室ブロック犬は催不整脈モデルとして現在国内外において最も有用な評価手法であるとされている。

IV. 慢性房室ブロック犬モデルの特長

慢性房室ブロック犬モデルの特長としては、TdPを検出する感度・特異度がともに高いこと、およびさまざまな実験条件（覚醒や麻酔状態）で評価が可能であることが挙げられる。また、薬物のTdP誘発活性のリスクの定量評価が可能であり、この成績を基準にして臨床試験をデザインすることも可能である¹⁴⁻¹⁶⁾。このモデルに臨床用量相当を投与した際にTdPを誘発するような薬物はリスクが高いと考えられる (high risk)。一方、臨床用量の10倍程度までの投与で初めてTdPを誘発するような薬物は、臨床の現場でTdPを発生することはまれであり、催不整脈リスクは低いと考えられる (low risk)。このような薬物の投与で患者にTdPが発生した場合には、患者側に先天的または後天的な心筋再分極予備力の減少が存在していることが多い。Low riskに分類されるような薬物が感受性を有する患者に投与されないように細心の注意が必要である。また、臨床用量の10倍以上の大量投与を行っても問題のない薬物には、TdPを誘発するリスクは存在しないと判断できる (no risk)。このように

して得られる薬物のTdP誘発活性のリスクを臨床第1相試験開始以前に把握しておくことで、より安全な臨床試験を計画することが可能になる。慢性房室ブロック犬モデルの販売が開始されたことで国内の各施設でこのモデルを利用できるようになっている。

V. 新しいサルを用いた催不整脈モデル

最近、われわれはカニクイザルを用いて、慢性房室ブロック犬モデルと同様の病態を有する慢性房室ブロックサルモデルの作製に成功した。このサルモデルにQT延長薬であるソタロールを経口投与したところ、5 mg/kg以上の用量でTdPが再現性をもって誘発された。しかし、サルモデルの場合、すべてのTdPは自然に停止した。イヌモデルではTdPが発生するとそのほとんどが心室細動に移行することと非常に対照的である。したがって、慢性房室ブロックサルモデルの場合には、同一個体を用いて多数の薬物の評価を実施することが可能である。また、このサルモデルの体重は約3 kgとイヌモデルの1/4であるので薬物の必要量は理論的にはイヌモデルの1/4で済むことになる。さらに、薬物代謝には種差が存在するので、イヌよりサルの方がヒトの代謝に類似する薬物の場合には、サルモデルの利用が有利である。しかし、イヌの方がヒトの代謝に類似するような薬物も存在するので、2つの慢性房室ブロックモデルを相補的に利用することが、より信頼性の高い安全性情報を得るのには効

果的であると考えられる。

VI. ま と め

特定の患者に発生する薬物性 QT 延長症候群を高い再現性および信頼性をもって予測できる非臨床試験の評価モデルの利用が可能になり、日本国内では非臨床試験と厳密なプロトコルによる臨床第 1 相試験の両者が陰性の場合には綿密な (thorough) QT/QTc 試験 (ThQT) の代用になりうる、という解釈が生まれつつある。しかし、非臨床試験や第 1 相試験で催不整脈リスクがいつも完全に否定できるわけではない。米国で販売を展開する場合にはこれらの試験結果にかかわらず、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) はすべての新薬に対して ThQT の実施を求めている。高品質の ThQT 試験を迅速にしかも適正価格で実施できる施設を充実させることも必要である。最も有効な評価手法を新薬開発担当者が選択できるようになれば、開発期間が短縮し、総コストも削減されるはずである。

謝 辞

本総説で紹介した研究成果の一部は文部科学省科学研究費補助金 (課題番号 17590216) を用いて実施しました。本総説執筆の機会を与您いただきました日本化学療法学会理事長の柴孝也先生ならびに日本化学療法学会雑誌編集委員長の宮崎修一先生に深く感謝いたします。

文 献

- 1) The ICH Steering Committee (2005): The nonclinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals (S7B). The international conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). The Guideline was recommended for adoption at Step 4 of the ICH process in May 2005 (<http://www.ich.org/>)
- 2) The ICH Steering Committee (2005): The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-anti-arrhythmic drugs (E14). The international conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). The Guideline was recommended for adoption at Step 4 of the ICH process in May 2005
- 3) Yoshida H, Sugiyama A, Satoh Y, et al: Comparison of in vivo electrophysiological and proarrhythmic effects of amiodarone with those of a selective class III drug sotalolol using the canine chronic AV block model. *Circ J* 66: 758~762, 2002
- 4) Sugiyama A, Satoh Y, Shiina H, et al: Torsadegenic action of the antipsychotic drug sulpiride assessed using in vivo canine models. *J Cardiovasc Pharmacol* 40: 235~245, 2002
- 5) Chiba K, Sugiyama A, Watanabe K, et al: Acute hypokalemia may not be an effective way to sensitize the in situ canine heart for sparfloxacin-induced long QT syndrome. *J Pharmacol Sci* 100: 88~92, 2006
- 6) Roden DM: Proarrhythmia as a pharmacogenomic entity: A critical review and formulation of a unifying hypothesis. *Cardiovasc Res* 67: 419~425, 2005
- 7) Sugiyama A, Hashimoto K: Effects of selective I_{Kr} channel blocker sotalolol on the relationship between ventricular repolarization, refractoriness and onset of torsades de pointes. *Jpn J Pharmacol* 88: 414~421, 2002
- 8) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構: 塩酸モキシフロキサシン: 審査報告書 (平成 17 年 8 月 10 日)。 http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g051010/630004000_21700AMY00241_A100_1.pdf
- 9) Sugiyama A, Satoh Y, Ishida Y, et al: Pharmacological and electrophysiological characterization of junctional rhythm during radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular node: possible involvement of neurotransmitters from autonomic nervous system. *Circ J* 66: 696~701, 2002
- 10) Sugiyama A, Satoh Y, Takahara A, et al: Famotidine does not induce long QT syndrome: experimental evidence from in vitro and in vivo test systems. *Eur J Pharmacol* 466: 137~146, 2003
- 11) Chiba K, Sugiyama A, Hagiwara T, et al: In vivo experimental approach for the risk assessment of fluoroquinolone antibacterial agents-induced long QT syndrome. *Eur J Pharmacol* 486: 189~200, 2004
- 12) Satoh Y, Sugiyama A, Takahara A, et al: Electropharmacological and proarrhythmic effects of a class III antiarrhythmic drug nifekalant hydrochloride assessed using the in vivo canine models. *J Cardiovasc Pharmacol* 43: 715~723, 2004
- 13) Sugiyama A, Ishida Y, Satoh Y, et al: Electrophysiological, anatomical and histological remodeling of the heart to AV block enhances susceptibility to arrhythmogenic effects of QT prolonging drugs. *Jpn J Pharmacol* 88: 341~350, 2002
- 14) 杉山 篤: 薬物の心筋再分極過程に対する作用: 生体位心臓での評価法。日薬理誌 (Folia Pharmacol Jpn) 121: 393~400, 2003
- 15) 杉山 篤: 二次性 LQT 症候群を引き起こす薬物の特徴。心臓 36: 33~36 (Suppl 1), 2004
- 16) 杉山 篤: 「薬物誘発性 QT 延長の評価」基礎研究とその臨床。第 8 回医薬品開発基礎研究会記録集, p. 26~53, 医薬品開発基礎研究会, 東京, 2004

Findings better predictors of drug-induced torsades de pointes

Atsushi Sugiyama

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

Preclinical and clinical studies have indicated that only a very small number of patients with a diminished repolarization reserve in the heart suffer complications in drug-induced long QT syndrome by high-risk drugs. Drug assessment using sensitive, reliable in vivo proarrhythmia models provides important information to predicting the onset of TdP in such patients.