

## 【原著・臨床】

## Garenoxacin 投与と QT 時間

—臨床試験における心電図解析—

村川 裕 二

帝京大学医学部附属溝口病院第四内科\*

(平成 19 年 5 月 18 日受付・平成 19 年 7 月 26 日受理)

新規のキノロン系合成抗菌薬である garenoxacin mesilate hydrate の QT 間隔に及ぼす影響について検討した。健康成人を対象とした臨床薬理試験の被験者 66 名および感染症患者を対象とした臨床第 III 相試験の 400 mg/1 回/日投与の患者 504 名の心電図データを解析した。単回投与試験での Tmax 付近(投与 2 時間後)の QTc および  $\Delta$ QTc は、600 mg 投与群で  $365.8 \pm 26.9$  msec および  $1.8 \pm 25.4$  msec であり、QTc 延長傾向はなかった。臨床第 III 相試験における  $\Delta$ QTc は、投与 3 日後  $-10.5 \pm 27.0$  msec、投与 9 日後  $-9.0 \pm 27.8$  msec であり延長傾向を示さなかった。カテゴリ別解析では、QTc が 450 msec (男性) または 470 msec (女性) を超え、かつ  $\Delta$ QTc が 60 msec を超えた症例が、臨床第 III 相試験で 504 名中 3 名にあったが、いずれも臨床背景に関連するものであった。

血漿中薬物濃度と  $\Delta$ QTc との関連の検討では、Cmax と  $\Delta$ QTc との間に相関性はみられなかった。また、本薬による有意な心電図波形の変化はみられず、QTc 延長に関連した有害事象の発現もみられなかった。さらに、年齢および体重等の臨床像と QTc および  $\Delta$ QTc への関与は認められなかった。

以上より、本薬の日本人の QTc 間隔に及ぼす影響は小さいと考えられた。

**Key words:** garenoxacin, des-fluoro(6)-quinolone, electrocardiogram, QT

2005 年 5 月の ICH ブリュッセル会議にて E14 ガイドライン “The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs” がステップ 4 に到達し<sup>1)</sup>、非抗不整脈薬の催不整脈作用に関する臨床評価について世界各国で議論がなされている。このような状況のなか、フルオロキノロン系抗菌薬が心電図の QT 間隔を延長し、トルサード・ドゥ・ポアン (torsades de pointes; 以下 TdP) を引き起こすことが報告されている。また、キノロン系抗菌薬が QT 間隔の延長作用を有し、心筋の急速活性化遅延整流 K 電流 (IKr) を阻害することが知られている。新規のキノロン系合成抗菌薬である garenoxacin mesilate hydrate (GRNX) も IKr を若干阻害することより、QT 間隔に及ぼす影響について留意する必要がある。

そこで、GRNX の日本での臨床薬理試験および臨床第 III 相試験で記録された心電図を基に、QT 間隔に及ぼす影響について解析した。患者を対象とした臨床第 III 相試験の各医療機関で測定された心電図パラメータ (QT, RR) では、判読方法が統一されていなかったため、臨床第 III 相試験のすべての心電図を集積後、統一した方法で計測および判読し直した。本報告では、臨床第 III 相試験の再判読された心電図のデータと臨床薬理試験の心電図のデータを含めて、ICH E14 ガイドラインの考え方を参考に、QT 間隔の延長について検討した結

果を報告する。

## I. 対象と方法

## 1. 対象

本解析は、GRNX の健康成人男性を対象とした単回投与試験 (100, 200, 400, 600 mg/1 回/日投与)、反復投与試験 (200, 400 mg/1 回/日投与) および食事の影響試験 (400 mg/1 回/日投与) の被験者 66 名の心電図データと、感染症患者 (慢性呼吸器感染症, 異型肺炎, 急性気管支炎, 副鼻腔炎, 扁桃炎, 咽喉頭炎, 市中肺炎あるいは中耳炎の患者) を対象とした臨床第 III 相試験 6 試験 (400 mg/1 回/日投与) の 504 名の心電図データを対象とした。また、臨床薬理試験 (対象被験者 66 名)、臨床第 II 相試験および臨床第 III 相試験 (対象患者 702 名) で発現した心電図異常に関連する有害事象を調査し、当該被験者および患者の心電図を検討した。

## 2. 方法

## 1) 心電図の測定条件

(1) 臨床第 I 相試験の単回および反復投与試験での測定

単回および反復投与試験はシーピーシークリニック (鹿児島) で実施された。単回投与試験では投与前日、投与 1 時間前および投与 2, 4, 6, 12, 24 および 72 時間後

\*神奈川県川崎市高津区溝口 3-8-3

に 12 誘導心電図を記録した。反復投与試験では投与開始 2 日前、投与開始日 (0 日後) の投与 1 時間前、投与 2, 4, 6, 8, 12 および 24 時間後、1~5 日後 (200 mg 7 日間投与の場合) または 1~12 日後 (400 mg 14 日間投与の場合) の投与 2 時間後ならびに最終投与日 (200 mg 7 日間投与: 6 日後, 400 mg 14 日間投与: 13 日後) の投与 2, 6, 12, 24, 48 および 72 時間後に心電図を記録した。

## (2) 食事の影響試験での測定

本試験は、単回および反復投与試験とは異なるほうせん診療所 (東京) で実施し、空腹時および食後の 2 期で投与前日、投与 1 時間前、投与 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48 および 72 時間後に 12 誘導心電図を記録した。

## (3) 臨床第 III 相試験での測定

臨床第 III 相試験では、投与前、投与 3 日後、投与 9 日後および投与終了 7 日後の観察日に各医療機関の心電図計を用い、可能な限り観察日の投与 2~4 時間後に 12 誘導心電図を記録した。投与前測定値は投与前 48 時間以内に記録したもの、投与 3 日後測定値は投与 2~4 日後に記録したもの、投与終了 7 日後測定値は投与終了 7~14 日後に記録したものとした。なお、投与 9 日後測定値については、10 日間投与された患者の投与終了時 (投与 7~11 日後) に記録したもので、または 7 日間投与された患者の投与 4~8 日後に記録したものとした。

## 2) QT 間隔の計測方法

単回および反復投与試験での心電図パラメータ (QT, RR) は、シーピーシークリニックの治験責任医師が判読したが、食事の影響試験での心電図パラメータは、単回および反復投与試験と異なる施設の心電図計の自動計測値で判定された。

臨床第 III 相試験の各試験での心電図パラメータ (QT, RR) は、各医療機関の心電図計による自動計測または治験責任医師により判読され、その結果は心電図所見症例報告書に記載された。その各医療機関の心電図所見症例報告書をすべて集積し、貼付の心電図に基づき心電図パラメータ (QT, RR) を再計測した。

## 3) QT 間隔の補正方法

QT 間隔は心拍数と負の相関を示すため、QT 延長の評価には補正値 (QTc) を用いた。本解析では当初、Bazett の補正式  $QTc = QT/RR^{0.5}$  および Fridericia の補正式  $QTc = QT/RR^{0.33}$  の両補正式を用いて検討したが、両補正式を用いた結果とその解釈には差異がなかったため、以下に Bazett の補正式での検討結果を示した。

## 4) QTc 延長の判定基準

QTc 延長の判定基準は、Bazett の補正式を用いた欧州医薬品審査庁 (EMA) 医薬品委員会 (CPMP) のガイドライン (1997) "Points to Consider: The assessment of the Potential for QT Interval Prolongation by Non-Cardiovascular Medicinal Products"<sup>2)</sup> を参考にした (Table 1)。

Table 1. Definition of QTc interval prolongation

Definition	QTc (msec)		$\Delta$ QTc (msec)
	Adult males	Adult females	
Normal	$\leq 430$	$\leq 450$	$\leq 30$
Borderline	431 ~ 450	451 ~ 470	31 ~ 60
Prolonged	$> 450$	$> 470$	$> 60$

$\Delta$  QTc: QTc changes relative to baseline measurements

## 5) 集計方法

心電図データは、単回投与試験、反復投与試験、食事の影響試験および臨床第 III 相試験別に集計した。

## 6) 解析方法

### (1) 中心傾向

単回投与試験および反復投与試験では、QTc および投与後 QTc の投与前 QTc からの変化量 ( $\Delta$  QTc) の要約統計量 (被験者数・平均・標準偏差) を、投与量別および観察時期別 (単回投与試験: 投与開始前、投与 2, 4, 6, 12, 24 および 72 時間後, 反復投与試験: 投与開始前, 投与 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 および 72 時間後) に算出した。

臨床第 III 相試験では、QTc および  $\Delta$  QTc の要約統計量 (患者数・平均・標準偏差・中央値・最小値・最大値) を、性別・観察時期別 (投与開始前, 投与 3 日後, 投与 9 日後, 投与終了 7 日後) に算出した。

各被験者の QTc の値は、小数点第 1 位を四捨五入し整数値とした。

### (2) QTc および $\Delta$ QTc の分布

QTc および  $\Delta$  QTc を下記の水準で層別化し、臨床薬理試験では投与量別の頻度分布を、臨床第 III 相試験では性別および観察時期別 (投与開始前, 投与 3 日後, 投与 9 日後, 投与終了 7 日後) の頻度分布を算出した。

QTc: 男性: 430 msec 以下, 431~450 msec, 451~499 msec, 500 msec 以上

女性: 450 msec 以下, 451~470 msec, 471~499 msec, 500 msec 以上

$\Delta$  QTc: 0 msec 未満, 0~30 msec, 31~60 msec, 61 msec 以上

### (3) 薬物濃度との関連

臨床第 I 相試験の単回投与試験では、GRNX 投与を受けた各被験者の Cmax に対する  $\Delta$  QTc の最高値 ( $\Delta$  QTc max) および  $\Delta$  QTc の平均値 ( $\Delta$  QTc avg) をプロットし、Cmax に対する  $\Delta$  QTc max および  $\Delta$  QTc avg を線形回帰分析した。

臨床第 III 相試験では、慢性呼吸器感染症患者を対象とした pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) 試験で、投与 3 日後の Tmax 付近 (投与 2~4 時間後) の血漿中濃度を測定および心電図を記録し (31 名), GRNX の Cmax と  $\Delta$  QTc の散布図を作成した。

## (4) 心電図波形の異常とそれに関与する有害事象

本解析で集積したすべての心電図の波形を観察し、異常波形の有無と内容を検討した。異常波形は臨床的有意性を考慮しながら<sup>3)</sup>、その内容を検討した。また、臨床薬理試験(対象被験者66名)、臨床第II相試験および臨床第III相試験(対象患者702名)で発現した有害事象のうち、発現率が増加すると潜在的な催不整脈的作用のシグナルとなりえるといわれる特定の有害事象(TdP, 突然死, 心室性頻脈, 心室細動あるいは心室粗動, 失神, めまい, てんかん発作)の発現頻度を調査し、当該被験者および患者の心電図を検討した。

(5)  $\Delta$ QTc と年齢および体重との関係

臨床第III相試験で心電図が記録された患者の年齢および体重に対する $\Delta$ QTc値をプロットし、年齢および体重に対する $\Delta$ QTc値を線形回帰分析した。

## II. 結 果

## 1. QTc の中心傾向

単回投与試験でのTmax付近(投与2時間後)のQTc平均値は、600mg投与群で $365.8 \pm 26.9$  msecであり、プラセボ群 $375.0 \pm 18.0$  msecに比べて延長は認められなかった(Table 2)。投与2時間後の $\Delta$ QTc平均値は、600mg投与群で $-1.8 \pm 25.4$  msecであり、プラセボ群 $-2.3 \pm 19.6$ と同程度で、QTc延長傾向を示さなかった(Table 2)。

Table 2. Mean change from baseline in QTc at Tmax (2 hours after administration of single dose of GRNX)

Dose (mg)	N	2 hours after administration		
		Baseline QTc (msec) (Mean $\pm$ SD)	QTc (msec) (Mean $\pm$ SD)	$\Delta$ QTc (msec) (Mean $\pm$ SD)
Placebo	8	$377.3 \pm 28.9$	$375.0 \pm 18.0$	$-2.3 \pm 19.6$
100	6	$367.5 \pm 28.4$	$364.8 \pm 24.9$	$-2.7 \pm 11.2$
200	6	$368.7 \pm 21.5$	$356.3 \pm 27.7$	$-12.3 \pm 14.5$
400	6	$389.3 \pm 17.6$	$368.7 \pm 11.0$	$-20.7 \pm 27.9$
600	6	$367.7 \pm 30.9$	$365.8 \pm 26.9$	$-1.8 \pm 25.4$

$\Delta$ QTc: QTc changes relative to baseline measurements

反復投与試験でのTmax付近(投与2時間後)のQTc平均値は、200mg反復投与群で $360.4 \pm 18.9 \sim 378.6 \pm 30.5$  msec, 400mg反復投与群で $354.3 \pm 22.0 \sim 369.3 \pm 22.3$  msecであり、プラセボ群 $363.5 \pm 14.4 \sim 376.5 \pm 25.1$  msecに比べて延長は認められなかった。また、投与2時間後の $\Delta$ QTc平均値は、200mg反復投与群で $-13.0 \pm 16.8 \sim 5.2 \pm 29.5$  msec, 400mg反復投与群で $-18.0 \pm 24.8 \sim -3.0 \pm 46.5$  msecであり、プラセボ群 $1.0 \pm 11.1 \sim 14.0 \pm 20.8$  msecと比べて延長傾向を示さなかった。

食事の影響試験(400mg単回投与のクロスオーバー試験)でのTmax付近(投与2時間後)のQTc平均値は、1期 $363.1 \pm 22.8$  msec, 2期 $361.7 \pm 18.2$  msecであり、投与前(1期 $378.1 \pm 19.8$  msec, 2期 $381.1 \pm 15.7$  msec)に比べて延長傾向を示さなかった。

臨床第III相試験全体でのQTc平均値は、投与3日後で $404.8 \pm 30.7$  msecおよび投与9日後で $409.7 \pm 30.5$  msecであった。男女別の投与3日後および投与9日後のQTc平均値は、男女とも投与開始前に比べて延長傾向を示さなかったが、すべての観察時期において、女性のQTc平均値は男性に比べて高かった(Table 3)。また、男女を合わせた $\Delta$ QTcの要約統計量では、投与3日後および投与9日後の平均値は $-10.5 \pm 27.0$  msecおよび $-9.0 \pm 27.8$  msecであり95%信頼区間の上限値は延長を示さなかった(Table 4)。

## 2. カテゴリカル解析

1) 臨床薬理試験でのQTcおよび $\Delta$ QTcの分布

単回投与試験では、投与期間中に450 msecを超えるQTcは認められなかった。60 msecを超える $\Delta$ QTcは、100mg, 200mgおよび600mg投与群それぞれ1名に認められたが、いずれもTmaxに相当する投与2時間後を過ぎた後(4~6, 12, 72時間後)であった。また、400mg投与群では31~60 msecの $\Delta$ QTcは認められなかった。31~60 msecの $\Delta$ QTcの発現頻度は、プラセボ群と類似していた(Table 5)。

反復投与試験では、投与期間中に450 msecを超える

Table 3. QTc interval of patients in phase III clinical trials

ECG Parameter		Baseline	3 days after first administration	9 days after first administration	7 days after last administration
Males	n	263	260	132	136
	mean $\pm$ SD	$410.7 \pm 31.6$	$400.8 \pm 32.3$	$401.3 \pm 29.9$	$404.6 \pm 29.1$
	median	408.0	398.5	400.5	405.0
	min ~ max	322 ~ 505	302 ~ 509	323 ~ 506	330 ~ 488
Females	n	234	230	120	116
	mean $\pm$ SD	$420.6 \pm 30.3$	$409.3 \pm 28.1$	$419.0 \pm 28.4$	$416.2 \pm 25.6$
	median	418.0	409.0	423.0	414.5
	min ~ max	337 ~ 527	341 ~ 498	358 ~ 500	359 ~ 491
Total	n	497	490	252	252
	mean $\pm$ SD	$415.4 \pm 31.3$	$404.8 \pm 30.7$	$409.7 \pm 30.5$	$409.9 \pm 28.1$
	median	413.0	404.0	409.0	410.0
	min ~ max	322 ~ 527	302 ~ 509	323 ~ 506	330 ~ 491

Table 4.  $\Delta$  QTc of patients in phase III clinical trials

ECG Parameter		3 days after first administration	9 days after first administration	7 days after last administration
$\Delta$ QTc (msec)	n	483	250	247
	mean $\pm$ SD	-10.5 $\pm$ 27.0	-9.0 $\pm$ 27.8	-5.0 $\pm$ 26.5
	95%CI	-13.0 $\sim$ -8.1	-12.4 $\sim$ -5.5	-8.4 $\sim$ -1.7
	median	-10.0	-11.0	-5.0
	min $\sim$ max	-136 $\sim$ 93	-104 $\sim$ 71	-74 $\sim$ 55

$\Delta$  QTc: QTc changes relative to baseline measurements

CI: Confidence interval

Table 5. QTc interval prolongation in healthy subjects studies

Study	Dose (mg)	N	QTc (msec)		$\Delta$ QTc (msec)	
			431 $\sim$ 450	> 450	31 $\sim$ 60	> 60
Single dose	Placebo	8	0	0	3	0
	100	6	1	0	2	1
	200	6	1	0	1	1
	400	6	1	0	0	0
	600	6	0	0	2	1
Multiple dose	Placebo	4	0	0	3	0
	200	6	1	1	5	1
	400	6	0	0	0	1
Effect of food	400 (first term)	14	0	0	0	0
	400 (second term)	14	0	0	0	0

$\Delta$  QTc: QTc changes relative to baseline measurements

QTc は 200 mg 投与群 1 名に認められたが、Tmax を過ぎた 72 時間後であった。60 msec を超える  $\Delta$  QTc は 200 mg および 400 mg 投与群それぞれ 1 名に認められたが、いずれも QTc が 450 msec 未満であった。31 $\sim$ 60 msec の  $\Delta$  QTc の発現頻度は、プラセボ群と類似していた (Table 5)。

食事の影響試験 (400 mg 投与) では、1 期、2 期とも QTc または  $\Delta$  QTc の延長値または境界値は認められなかった (Table 5)。

2) 臨床第 III 相試験での観察時期ごとの QTc 別  $\Delta$  QTc の分布

(1) 投与 3 日後の QTc 別  $\Delta$  QTc の分布

男性では、450 msec を超える QTc かつ 30 msec を超える  $\Delta$  QTc は 3 名に認められた。そのうち 1 名は、500 msec 以上の QTc かつ 60 msec を超える  $\Delta$  QTc であった (Table 6)。本患者の QTc 延長 (416 $\rightarrow$ 509 msec) は、心拍数が 114/分と高く補正式による誤差が出やすく、T 波後半の勾配が緩徐で、T 波終末端の決定が困難な例であり、T 波の形は前後で変化に乏しかったことから、有意な変化とは考えなかった。

女性では 470 msec を超える QTc かつ 30 msec を超える  $\Delta$  QTc は 2 名に認められた。そのうち 1 名は 60

msec を超える  $\Delta$  QTc であった (Table 6)。本患者には、長期にわたる肺疾患 (陳旧性肺結核および気管支喘息) の影響があり、QTc の延長 (437 $\rightarrow$ 498 msec) は肺病変の悪化に伴う二次性的変化によるものと推定された。

(2) 投与 9 日後の QTc 別  $\Delta$  QTc の分布

男性では、450 msec を超える QTc かつ 30 msec を超える  $\Delta$  QTc は 2 名に認められた。そのうち 1 名は 60 msec を超える  $\Delta$  QTc であった (Table 7)。本患者の QTc 延長 (411 $\rightarrow$ 482 msec) は、RR の短縮 (905 $\rightarrow$ 648 msec) によるバイアスによるもので、病的なものではなかった。

女性では、470 msec を超える QTc かつ 30 msec を超える  $\Delta$  QTc は 2 名に認められたが、470 msec を超える QTc かつ 60 msec を超える  $\Delta$  QTc は認められなかった (Table 7)。

3. 薬物濃度と  $\Delta$  QTc との関連性

単回投与試験での GRNX の Cmax に対する  $\Delta$  QTc の最大値 ( $\Delta$  QTc max) および平均値 ( $\Delta$  QTc avg) をプロットし (Fig. 1), Cmax と  $\Delta$  QTc max および  $\Delta$  QTc avg を線形回帰分析した結果 (Table 8), Cmax と  $\Delta$  QTc max および  $\Delta$  QTc avg との間に相関性は認められなかった。

Table 6. Distribution of categorical QTc and  $\Delta$  QTc in patients at 3 days after first administration

Category		$\Delta$ QTc (msec)				
		< 0	0 ~ 30	31 ~ 60	> 60	
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
QTc (msec)	Males	$\leq 430$	154 (60.2)	47 (18.4)	8 (3.1)	0 (0.0)
		431 ~ 450	11 (4.3)	14 (5.5)	4 (1.6)	0 (0.0)
		451 ~ 499	6 (2.3)	9 (3.5)	2 (0.8)	0 (0.0)
		$\geq 500$	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Females	$\leq 450$	136 (59.9)	67 (29.5)	8 (3.5)	0 (0.0)	
	451 ~ 470	4 (1.8)	4 (1.8)	3 (1.3)	0 (0.0)	
	471 ~ 499	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	
	$\geq 500$	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

$\Delta$  QTc: QTc changes relative to baseline measurements

Table 7. Distribution of categorical QTc and  $\Delta$  QTc in patients at 9 days after first administration

Category		$\Delta$ QTc (msec)				
		< 0	0 ~ 30	31 ~ 60	> 60	
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
QTc (msec)	Males	$\leq 430$	76 (57.6)	32 (24.2)	4 (3.0)	0 (0.0)
		431 ~ 450	6 (4.5)	5 (3.8)	3 (2.3)	0 (0.0)
		451 ~ 499	3 (2.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
		$\geq 500$	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
Females	$\leq 450$	73 (61.9)	24 (20.3)	7 (5.9)	0 (0.0)	
	451 ~ 470	3 (2.5)	4 (3.4)	3 (2.5)	0 (0.0)	
	471 ~ 499	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.7)	0 (0.0)	
	$\geq 500$	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	

$\Delta$  QTc: QTc changes relative to baseline measurements

また、臨床第 III 相試験の慢性呼吸器感染症患者を対象とした PK/PD 試験で、GRNX 投与 3 日後の Tmax 付近 (投与 2~4 時間後) の血漿中濃度を測定および心電図を記録し (31 名)、GRNX の Cmax と  $\Delta$  QTc の散布図を作成した (Fig. 2)。感染症患者でも GRNX の Cmax と  $\Delta$  QTc との間に相関性は認められなかった。

#### 4. 心電図波形の異常とそれに関与する有害事象

本解析で集積したすべての心電図波形を確認した結果、QTc 延長例を含め、本薬による有意な心電図波形の変化はみられなかった。

また、臨床薬理試験、臨床第 II 相試験および臨床第 III 相試験で発現した有害事象のうち、発現率が增加すると潜在的な催不整脈的作用のシグナルとなりえるといわれる特定の有害事象 (TdP, 突然死, 心室性頻脈, 心室細動あるいは心室粗動, 失神, めまい, てんかん発作) の発現頻度を調査し、当該被験者および患者の心電図を検討した。

臨床薬理試験では、著明な QT 延長と同時に出現した不整脈はみられなかった。2 名に軽度の浮動性めまい、および 1 名に軽度の心電図 PR 延長がみられたが、いずれの被験者にも QTc および  $\Delta$  QTc の延長は認められな

かった。

臨床第 II 相および第 III 相試験では、心電図異常に関連すると考えられる有害事象 (心室性頻脈, 心室細動あるいは心室粗動など) はみられなかった。めまいが 11 名にみられたが、いずれの患者も QTc の延長は伴っていなかった。なお、治験実施施設の治験責任医師により「心電図 QT 補正間隔延長」と判定された患者が 2 名、「心電図 QT 延長」と判定された患者が 1 名みられた。2 名の「心電図 QT 補正間隔延長」のうち 1 件は、QTc の算出方法 [QTc = QT + (1,000 - RR)/7] の違いによる延長値であり、Bazett の補正式による QTc では延長値に該当しなかった。他の 1 件は再計測の結果、投与中の QTc に変化はみられなかった。「心電図 QT 延長」の 1 名は、高度の心不全などの臨床徴候は欠くものの、治験開始前から心室内伝道障害を伴い QRS 幅がベースラインより長く、そのため二次的に QTc が長くなっていた患者であった。以上、いずれの QTc 延長も臨床上問題とはならないと判断した。

#### 5. QTc 延長と体重および年齢との関係

低体重者あるいは高齢者に対する GRNX 経口投与による QTc 延長の影響を予測するため、体重および年齢と

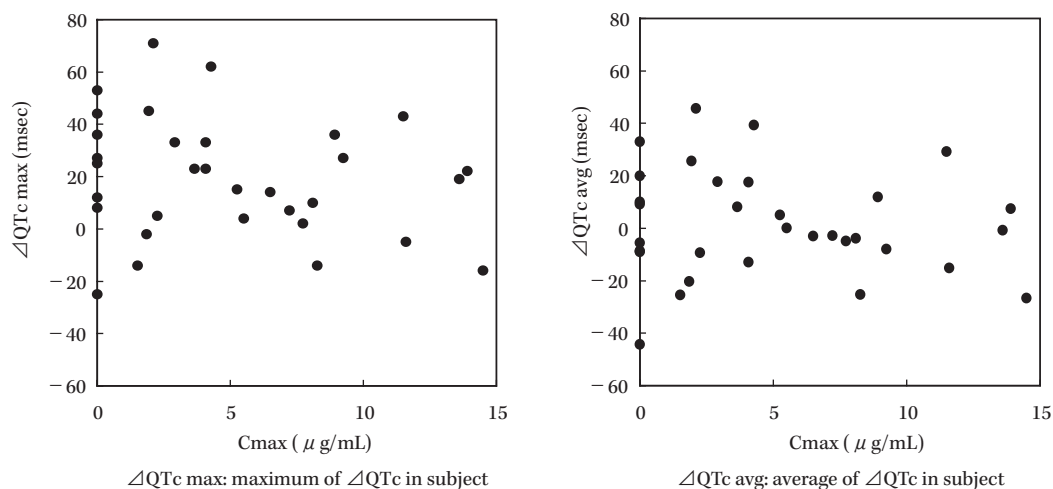


Fig. 1. Changes in maximum/average QTc versus Cmax in subjects after administration of single dose of GRNX.

Table 8. Quantity of QTc change and relations with GRNX Cmax (A linear regression analysis)

variable	Linear regression			
	estimate	95% confidence interval	p	
ΔQTc max <sup>a)</sup>	intercept	24.6	12.3~36.9	< 0.001
	slope	-1.02	-2.84~0.80	0.262
ΔQTc avg <sup>b)</sup>	intercept	4.4	-6.7~15.4	0.425
	slope	-0.53	-2.17~1.11	0.516

<sup>a)</sup> Maximum of ΔQTc in 24 hours after the dosage in subject

<sup>b)</sup> Average of ΔQTc change of 24 hours after the dosage in subject (The area under the ΔQTc versus time curve from 0 to 24 hours divided by 24 hours)

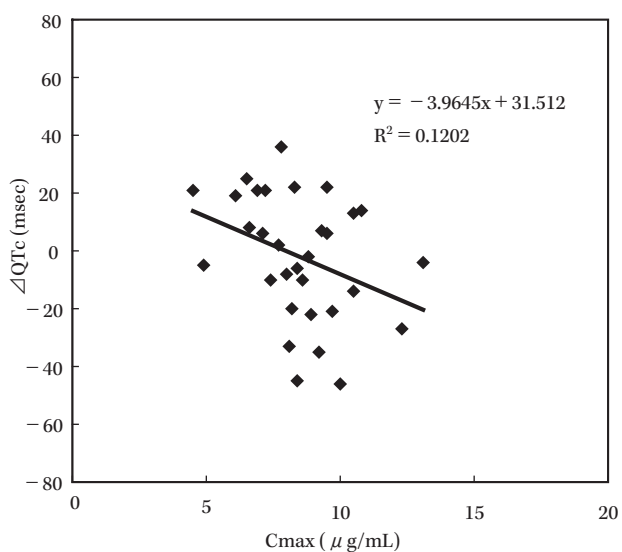


Fig. 2. Changes in QTc versus Cmax in patients at 3 days after first administration.

ΔQTc との関係进行调查した。体重および年齢別の ΔQTc 分布では (Figs. 3, 4), 体重および年齢とも ΔQTc との間に関連は認められなかった。

### III. 考 察

QT 間隔は心拍数と負の相関を示すため、QT 延長の評価には補正值 (QTc) を用いるのが一般的である。Bazett の補正式は臨床診療や医学文献にてしばしば用いられており、EMA/CPMP ガイドライン<sup>2)</sup>では Bazett の式を用いた補正が記載されていたが、ICH E14 ガイドラインでは Bazett の補正式は心拍数が高い場合は過大に補正し、心拍数が 60 bpm 未満の場合は過小に補正することから、心拍数が変動する被験者においては Fridericia の補正式がより正確であると記載されている。本解析では当初 Bazett および Fridericia の両補正式を用いて検討したが、両補正式を用いた結果とその解釈には差異がなかったため、本報告は Bazett の補正式での検討結果を示した。

日本の GRNX 経口薬の臨床薬理試験では、QTc の平

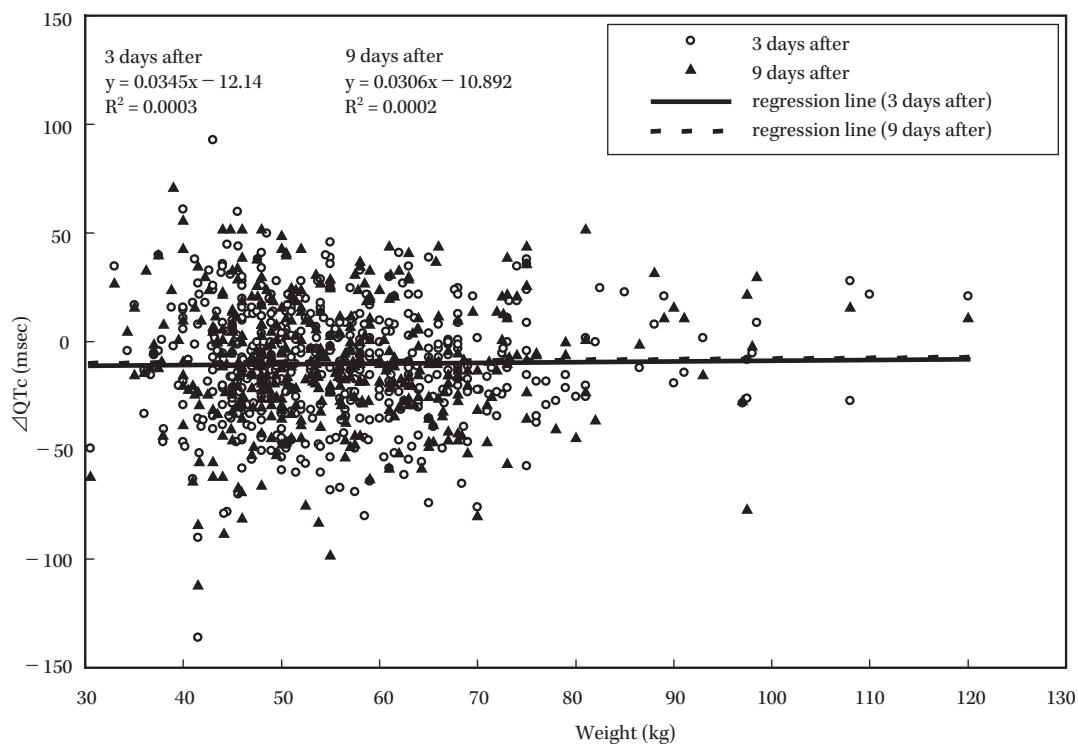


Fig. 3. Relationship between changes in QTc and weight of patients.

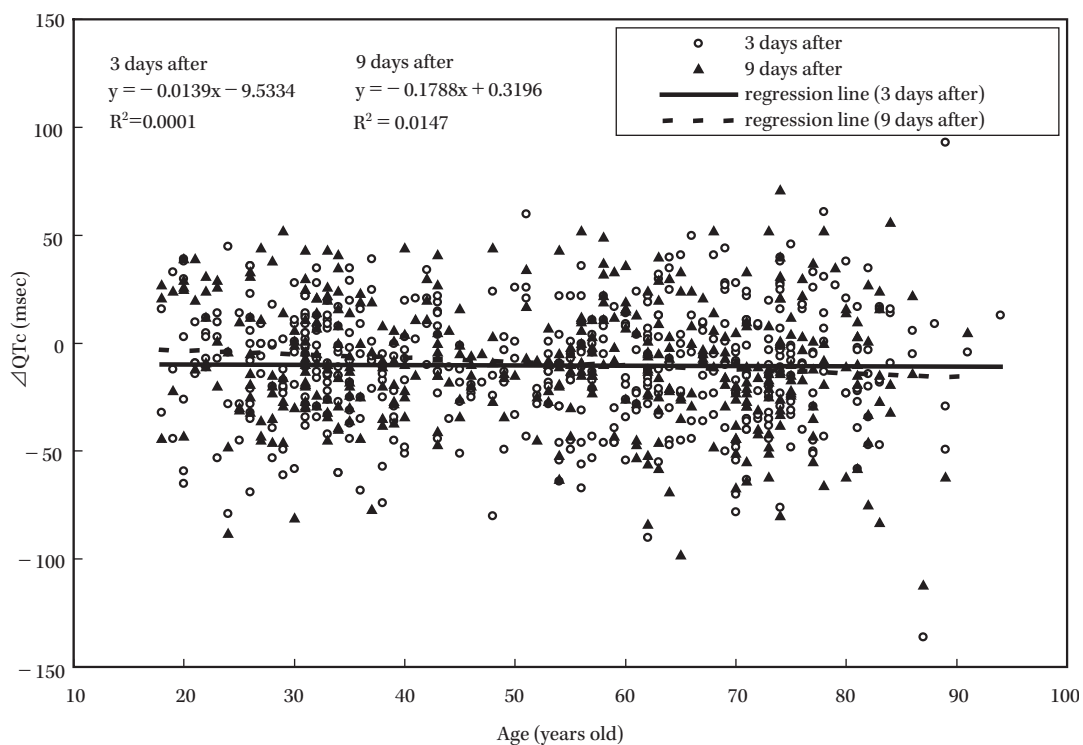


Fig. 4. Relationship between changes in QTc and age of patients.

均値に延長は認められず、Tmaxに相当する投与2時間後のΔQTc平均値もプラセボ投与群と比べて変わらず、QTc延長が認められなかった。臨床第III相試験でもQTcおよびΔQTcの平均値には延長は認められず、

QTc延長に関連した不整脈もみられなかった。QTcのカテゴリカル解析では、臨床薬理試験および臨床第III相試験で、投与後QTcおよび/またはΔQTcが延長値の被験者または患者が数名いたが、いずれもQTc延長に

関連した症状および心電図波形の有意な変化もなく、臨床問題となる延長ではなかった。

また、GRNX の用量または Cmax と QTc 延長との関連について検討したが、相関性は認められなかった。さらに、高齢者あるいは低体重者と QTc 延長との関連性を、QTc および  $\Delta$ QTc の年齢別または体重別分布より検討したが関連は認められなかった。これらより、GRNX 経口薬の日本人の QTc 間隔に及ぼす影響は小さいと考えられた。

一方、類薬の moxifloxacin (MFLX) では、健康ボランティアを対象とした経口投与試験にて、プラセボ投与例に比べて MFLX 投与例に有意な QT 延長が認められ、また MFLX 血漿中濃度と QT 間隔に弱い関連性がみられていると報告されている<sup>4)</sup>。

外国の GRNX 注射薬の臨床第 III 相試験での、GRNX 投与群の 60 msec を超える  $\Delta$ QTc の発現頻度は男女ともに 1% と低く、また GRNX の血中濃度と QTc 延長との関連性もみられなかった (17th ECCMID and 25th ICCM 2007 poster)。さらに、腎障害患者に対しても、心電図上の顕著な変化はみられなかった<sup>5)</sup>。日本の試験での高齢者や低体重者の結果と合わせて考察すると、本薬の使用において用量調整の必要はないと考えた。

以上より、臨床使用において、GRNX が QTc 延長に関連する重篤な有害事象を発現する可能性は低いと考えられた。しかし、QTc 延長はキノロン系抗菌薬のクラス・エフェクトであることから、QT 延長のある患者に対し

ては慎重に投与を行うよう注意喚起する必要があると考えた。

#### 謝 辞

本解析に際し、心電図データを提供していただいた治験責任医師の先生方に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) The ICH Steering Committee. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-anti-arrhythmic drugs (E 14). 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
- 2) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider: The assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products CPMP 986/96, London, December 17, 1997
- 3) 村川裕二 編：心電図，メジカルビュー社，東京，2005
- 4) Demolis JL, Kubitzka D, Tenneze L, Funck-Brentano C: Effect of a single oral dose of moxifloxacin (400 mg and 800 mg) on ventricular repolarization in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 658-66
- 5) Krishna G, Gajjar D, Swan S, Marbury T, Grasela D M, Wang Z: Garenoxacin pharmacokinetics in subjects with renal impairment. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 649-57

## Relationship between oral administration of garenoxacin and QT interval

Yuji Murakawa

Fourth Department of Internal Medicine, Mizonokuchi Hospital, Teikyo University School of Medicine

The effect of garenoxacin mesilate hydrate (GRNX), a novel quinolone antimicrobial, on QT interval was investigated. Electrocardiogram data from 66 healthy volunteers was analyzed in the clinical pharmacology study, and 504 patients who received 400 mg/dose/day in phase III clinical trials on infected patients.

At around Tmax (two hours after administration) of the single dose study, in the subject group who received 600 mg administration, the mean QTc was  $365.8 \pm 26.9$  msec, and the mean  $\Delta$ QTc was  $-1.8 \pm 25.4$  msec, and did not have the tendency to prolong QTc.

The mean  $\Delta$ QTc of phase III clinical studies were  $-10.5 \pm 27.0$  msec at three days after administration, and  $-9.0 \pm 27.8$  msec at nine days after administration, and there was no tendency of prolongation.

In an analysis by category, there were three of 504 patients in phase III clinical trials who had QTc exceeding 450 msec (470 msec: females) and  $\Delta$ QTc exceeded 60 msec, but these QTc and  $\Delta$ QTc were due to a clinical background.

In an investigation on the relationship between  $\Delta$ QTc and the plasma concentration of the drug, no correlation was observed. No significant changes in the electrocardiogram wave pattern by this drug or adverse events related to QTc prolongation were observed. No correlation was observed between QTc or  $\Delta$ QTc, and age or weight distribution of patients.

From these observations, we conclude that GRNX has no appreciable effect on QTc intervals.