キノロン系薬の副作用としてのQT延長

中 島 光 好

浜松 CPT 研究所*

(平成 13 年 2 月 8 日受付・平成 13 年 2 月 14 日受理)

多くの抗不整脈薬が QT 間隔を延長しそしてときに torsades de pointes をおこすことはよく知られている。最近、心臓疾患を対象としない治療薬が同様に QT 間隔を延長し、torsades de pointes をおこすことが数多く報告されている。向精神薬、抗高血圧薬、抗ヒスタミン薬、抗真菌薬、抗菌薬などである。近年特に、キノロン薬に注目が集まっている。Torsades de pointes は多形性心室性頻拍を起こし、死に至ることもある重大な副作用である。キノロン薬のなかでは sparfloxacin, grepafloxacin で、少ないが levofloxacin でも報告されている。非心臓薬による QTc 延長は通常起こり得ない現象で、特に torsades de pointes のような致命的なものはまれである。わずかな人しか対象としない第 I～III 相試験ではおこりそうもない。しかし市販後多くのさまざまな病態の患者に使用されると出現する。これを開発段階でいかに早くみつけるかその努力が求められる。そのためには QT 間隔延長をおこすメカニズムを明らかにし特殊なイオンチャネルに作用する化合物の構造活性相関の研究を行うと共に、QT 間隔延長作用を持つか否かを調べる非臨床試験の *in vivo* 研究方法の標準化、このような QT 間隔延長作用があると非臨床試験でわかった薬については臨床第 I, II, III 相試験のデザインを慎重に行う必要がある。

Key words: QT 間隔延長, Torsades de Pointes, sparfloxacin, grepafloxacin, levofloxacin

昨年 2000 年 9 月 17 日～20 日にトロントで行われた第 40 回 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) に出席した。そこで特に興味をひかれたのは、キノロン薬の QTc 延長である。

シンポジウム: Rare Adverse Event of Antimicrobials: Recent Problems, Their Detection and Consequences のなかの Cardiotoxicity of Antibiotics: What to Make of a Prolonged QTc-interval と題してエール大学の Andriole V T が講演¹⁾を行った。それ以外に QTc 延長とキノロン薬に関するものとしてシンポジウム、ポスターなど、少なくとも 6 つが筆者の目にとまった。

最近、大塚製薬が開発し、グラクソ・ウェルカムを通じて世界で発売されていた grepafloxacin が突然市場から引きあげられた。それは 7 名の急性心臓死と Torsades de Pointes (TdP) の数例の発生による。TdP はまれな副作用ではあるが、致命的な副作用であるだけに重要視される。TdP と ECG 上の QTc の延長との関連については多くの研究がなされている。この QTc の延長と TdP それを引きおこすキノロン薬についてレビューを試みることにした。

I. キノロン薬の副作用

フルオロキノロンは比較的安全で忍用性はよい薬である。ほとんどの二重盲検試験で他の抗菌薬との差はない結果が得られている。

キノロン薬のもっとも一般的な副作用は胃腸管と皮膚と中枢神経系の障害であるが軽度で可逆的である。発生

率もほぼ 3～6% である²⁾。キノロン薬の副作用は一般的に用量依存性である。共通の副作用として肝障害があるが、自覚症状なしに肝酵素がわずかに上昇する程度である。しかし市販後肝毒性が認められたので市場から消えた trovafloxacin のようなものもある。その他 chondrotoxicity や tendinitis それに今回の cardiotoxic effect などである³⁾。

1. 胃腸管に対する作用

もっとも一般的副作用で、吐き気、嘔吐、腹痛、下痢などが発現する。全体の副作用のなかで約半数を占めている。しかしこれら発生率はマクロライド系抗菌薬やセファロ系抗菌薬と比べてほとんど変わらず、逆に少ない場合もある。Grepafloxacin は高用量では ofloxacin や ciprofloxacin に比べて多い。Ciprofloxacin 500 mg 1 日 2 回で 13%、grepafloxacin 1 日 1 回 400 mg で 15%、600 mg 1 日 1 回で 22% である⁴⁾。

Grepafloxacin の特異な副作用として味覚異常がある。第 I 相試験は日本で最初に行われているが、連投試験でボランティアがネギが苦くて食べれないといってネギのみ除いていたが、臨床でも 600 mg/day の服薬で 17% 以上に味覚異常が現れ 15% が吐き気を訴え、服薬中止率が 2.6% ある⁵⁾。

吐き気は trovafloxacin 200 mg/day で 3,259 人のうち 8% moxifloxacin 400 mg/day では 7.8% という報告もある。

2. 肝機能障害

正常の肝トランスアミナーゼの規準値を超える3倍までの軽度上昇はmoxifloxacinやsparfloxacinでは1~2%といわれる。このようなトランスアミナーゼ上昇はその他のニューキノロン薬でも同様に認められるが、trovafloxacinの市販後調査のFDAとEMAの報告では250万人中140人が重い肝障害となりそのうち14人が急性肝不全となった。5名が死亡しており、結果的には市場から消えた。トランスアミナーゼのレベルの上昇に加えて好酸球の増加も認められた。

3. 中枢神経系

頭痛、めまい、疲労感、不眠、視力異常、落ち着かない、悪夢などの軽い副作用はよく知られているが、精神異常、幻覚、うつ状態、痙攣のような重いものは0.5%以下とまれである。

めまいと頭重感のような中枢神経症状はよくみられる。発生率は10%以上であるという報告もあるが服薬を中止するほどでなく服んでいるうちになくなることもある。男性より女性に多く、しかも45歳以下の年齢の患者によく現れる。食事と共に服用すると軽くなり、寝る前に服むとさらに減る。Grepafloxacinで約4~5%、moxifloxacinでめまいが2.8%といわれる。

4. 皮膚反応、光線過敏症

紅斑、pruritus、蕁麻疹、rashのような皮膚の過敏反応は1%以下と低いが、光線過敏症はすべてのキノロン薬でみられる。しかし個々のキノロン薬で大きな差がある。これはキノロンで生じるsingle oxygenやradicalが皮膚を傷めるが、この発生量がキノロンによって異なるからである。8位にhalogenをもつfleroxacin, lomefloxacin, sparfloxacin, clinafloxacinは強い光線過敏をもつが、moxifloxacin, grepafloxacin, trovafloxacinは弱い。動物実験や試験管内でUVAを当てることで見当がつく^{6,7)}。

できるだけ服用中は光に当たらないようにすべきである。

Carcinogenicityの心配もされるが短期間の使用であり報告はない。

5. Chondrotoxicity

幼若動物で関節軟骨に影響する。これはMgのキレート作用による。したがって、これらの作用のある薬は小児には用いられない。組織移行が少ないnalidixic acidや、AUCが低いnorfloxacinやciprofloxacinは発生が少ないが、5~10倍もAUCが高いpefloxacinはarthropathyをヒトでおこす。

6. Tendon disorders (Tendinitis, Tendon Ruptures)

うつ血性、炎症性浮腫が最初のサインで、静脈血栓に似る。腱は痛くて腫れる。50%が両側性。ほっておくと腱が切れたり機能障害になる。70%が60歳以上である。治療をはじめて1~152日の間におきている⁸⁾。大

量のステロイド治療を受けている老人やトレーニング中の運動選手に用いることは避ける方がよい²⁾。

7. Cardiotoxicity

動物試験でフルオロキノロンを注射すると低血圧または頻拍がおきる。これは一部にはhistamine releaseによる³⁾。さらにキノロン薬は直接心臓リズムを変える。Sparfloxacinやgrepafloxacinは経口でもおきる⁴⁾ことが知られているが、最近、他のキノロン薬では注射製剤が開発され、QT間隔延長やTdPのような心臓不整脈をおこす。

II. QT間隔延長とTorsades de Pointes⁹⁾

1. 心電図QTの成因

心電図は心房筋の脱分極によって生ずるP波、心室筋の脱分極によって生ずるQRS complexおよび心室筋の再分極によって生ずるT波から構成されている。心室内膜面には広範にプルキンエ線維が分布しているために、心室全体がほぼ同時に心内膜面から心外膜面に向けて興奮する。したがってQRS complexは短い。一方、細胞内活動電位持続時間は心内膜面の方が心外膜面よりも長いので再分極は心外膜面より心内膜面に向けて進行する。細胞内活動電位の持続時間と心電図のQT間隔は、ほぼ一致する。心内膜側と心外膜側では、活動電位持続時間が異なり、再分極相で電位勾配を生じることが心電図におけるQT発生機序と考えられ、脱分極と再分極の進行は方向が反対であるためR波とT波の極性は一致する。

2. QTの計測法

QT間隔はQRS波の開始点からT波の終点、すなわち等電位線に復するまでの間隔である。前胸部誘導でもっとも長く測定される。再現性は良好である。QT時間は徐脈により延長し、頻脈により短縮するため心拍数のQT間隔に対する影響を除外するため、一般に用いられるのがBazettによる補正式である。【corrected QT interval (QTc) = QT/√RR。通常男性ではQTc>0.45秒、女性ではQTc>0.47秒をQT延長と定義する¹⁰⁾ (Table 1)。QT間隔に影響する因子をTable 2にあげる。

3. QT延長症候群

QT延長症候群は、心電図で特徴的なQT間隔の延長とそれに伴って非持続性多形性心室頻拍(Torsades de Pointes)を示す症候群である。臨床的には先天性QT症候群と二次性QT延長症候群に分けられる¹¹⁾。

先天性QT延長症候群にはRomano-Ward症候群、Jervell-Lange-Nielsen症候群などがあり二次性QT延長症候群は主に種々の薬剤が原因となる¹²⁾。二次性の原因によるQT延長症候群の頻度が高く、失神発作や急死をきたすことがあるが多くの場合には一過性であり、その原因が消失すればこれらの所見も正常化する。

TdPは、“Twisting around the points.”を示すフランス語で、基線を中心に幅広いQRS complexがねじれな

がら続いているような心電図波形である。この状態では、心拍出量はほとんどなくなり失神をおこす。自然に同調律に戻る場合もあるが cardioversion などの処理が必要となることが多い。この原因は心筋の不均一な再分極 (dispersion of depolarization) が原因であるという説と早期脱分極 (early after depolarization) による説がある。

いずれにせよ TdP には、心筋の再分極過程が深く関与しており、その危険性は QT 間隔の延長と密接な関係にあるといわれ、臨床的には QT 間隔が TdP の危険因子の指標としてもっとも広く用いられている。しかし、一定の QT 間隔になれば、必ず TdP が発生する閾値はない。

QT dispersion は、標準 12 誘導の 12 個の QT 間隔を計測し、その最大値と最小値との差を QT 間隔のばらつきという。正常値は、30~50 ms 前後であるが標準偏差の 2 倍を入れると、50~65 ms の範囲となる¹³⁾。

III. QT 延長および TdP を生ずる可能性のある薬物
 クラス Ia (キニジン、ジソピラミド) およびクラス III (ソタロール、アミオダロン) の抗不整脈薬は QT 延長をおこすことが知られており TdP の報告がある。一方、抗不整脈薬以外の本来循環器系に対する作用を目的としない薬物によって QT 間隔の延長や TdP が発生することがわかり、臨床上大きな問題となっている。最近そのために発売が中止されたのが、抗ヒスタミン薬 terfenadine やニューキノロン薬 grepafloxacin、腸管運

動賦活剤 cisapride などである。TdP の発症が報告されている主な薬物を Table 3 にあげる¹⁴⁾。

心室筋の再分極には K チャネルが重要な働きをしており、K チャネルを阻害することによって心室筋の再分極が阻害され、活動電位持続時間が延長する。

IV. QTc 延長をおこす抗菌薬

もっともよく知られている QTc 延長をおこす抗菌薬は erythromycin である¹⁵⁾。その他に spiramycin, clarithromycin などマクロライド薬とキノロン薬のなかでも sparfloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin がある¹⁶⁾。

このなかで市販後発売が中止されたのは grepafloxacin だけである。その他の 4 剤は現在も各国で市販されているが、日本では sparfloxacin は継続して発売されており、grepafloxacin は申請取り下げ、moxifloxacin は臨床試験中である。

V. キノロン薬と QTc 延長

キノロン薬による QT 間隔の延長と心室性頻拍性不整脈がはじめて報告されたのは sparfloxacin である¹⁷⁾。そ

Table 1. Normal and prolonged QTc interval values (msec)

	Adult male	Adult female
Normal	<430	<450
Borderline	431~450	451~470
Prolonged	>450	>470

Table 2. Factors associated with QT interval prolongation

1) Heart rate...bradycardia
2) Electrolytes (K, Ca, Mg, et al.)
3) Tension of autonomic systems
4) Drugs and chemicals
① Antiarrhythmics
② Vasoactive drugs
③ Antimicrobial agents (Macrolides, Quinolones, et al.)
④ Antihistamines (terfenadine)
⑤ H ₂ -receptor antagonists
⑥ Miscellaneous (Alcohol, Nutritional deficits)
5) Gender...female
6) Heart disease, Metabolic disturbances, Cerebrovascular disorders, et al.

Table 3. Drugs associated with torsades de pointes

Classes of drugs	Drugs
Antihistamines	terfenadine, astemizole
Antipsychotics	chlorpromazine, haloperdol, thioridazine, timiperone, pimozone, maprotiline, chloral hydrate
Gastrointestinal drugs	cisapride (withdrawn from market in Japan)
Immunodepressant drugs	tacrolimus hydrate
β-stimulants	salbutamol
Macrolides	erythromycin, clarithromycin, spiramycin (withdrawn from market in Japan)
Quinolones	sparfloxacin, levofloxacin, grepafloxacin (withdrawn from MHW approval proposal)
Drugs for Pneumocystis carinii pneumonia	pentamidine, ST mixture
Hormones	vasopressin
Antiarrhythmics (class I)	quinidine, procaine amide, disopyramide
Antiarrhythmics (class III)	amiodarone, sotalol (not yet marketed in Japan)
Antiarrhythmics (Ca antagonists)	bepidil

の後キノロンによるTdPや悪性の心室性頻拍が sparfloxacin¹⁸⁾, levofloxacin¹⁹⁾, grepafloxacinで報告された。

QT間隔の延長とTdPとは関連が深いことよりQT間隔延長の有無が各キノロン薬について調べられている⁵⁾。Grepafloxacinではウサギとイヌで10~30 mg/kgを静注するとQT間隔が延長する。低用量では心拍数にはほとんど影響ないが、10~30 mg/kgでは心拍数の一過性のわずかな増加が認められ、10 mg/kgでは4例中1例に、30 mg/kgでは4例全例に一過性のdysrhythmiasが認められた。そのうち1例が心室頻拍となった。一方ciprofloxacinは30 mgまででは心拍数は一過性に用量依存的に減少したが心臓のリズムには影響はなかった。しかし300 mg/kgにするとciprofloxacinやlevofloxacinでも心室頻拍が認められる。

臨床ではgrepafloxacinの400 mgあるいは600 mg/day投与で、それぞれ1,069人中1名(<0.1%)と1,406名中2名(0.14%)に途中投薬を中止するようなtachycardiaがおきた⁵⁾。しかし、対象のciprofloxacinではおきなかった。Levofloxacinについては試験中はQTcがのびたという報告はなかったが、アメリカでの市販後の調査ではTdPが10万人中0.3人に発生したという²⁰⁾。肝機能障害のために発売が中止されたtrovafloxacinは基準範囲内であるがQT延長をおこすことが報告されている。1,500名に用いられたmoxifloxacinは他のキノロン薬と同程度のわずかなQTc延長を認めるが不整脈の報告はないという²⁾。また別の報告²¹⁾で、2,650人のmoxifloxacinの投与の結果でもQTcの延長はしばしば見られるが、TdPの発生はない。QTc延長は悪性のtachy-arrhythmiasやTdPをおこすといわれるが年齢、性、電解質異常、測定時間、血中濃度との関連などにより発生しやすくなるので注意すべきである。

重篤な不整脈の発生はmoxifloxacinでは10万人あたり1人、clarithromycinは10万人あたり3人、sparfloxacinは10万人あたり14.5人である²¹⁾。キノロン薬よりもマクロライド薬ではもっとQTcをのびすがTdPの発生はまれである。TdPの発生率はQTcが延長が認められた症例の0.4%にすぎないともいわれる。

再分極に関連するIkr (the delayed rectifier potassium current) に対するIC₅₀はsparfloxacin 0.23 μM, gatifloxacin 26.5 μM, grepafloxacin 27.2 μMである²¹⁾。QTc値と心室不整脈との正確な関連はまだはっきりしたものではない。QTcをのびす危険因子(老人、女性、電解質異常、心臓病、QTcをのびす併用薬の使用など)がある場合は注意が必要である。しかし、キノロン薬はすべてQTcを延長するわけではない。ウサギのプルキンエ線維でlevofloxacinはofloxacin同様1~100 μMではaction potential duration (APD)を変えないがsparfloxacinでは10 μMでdurationをのび

す²²⁾。摘出モルモット右心室筋では同じ100 μMで比較するとsparfloxacinはAPD₉₀を40%, grepafloxacinは25%, moxifloxacin 25%, gatifloxacinは13%のばすが、ciprofloxacinは3.3%, trovafloxacin 2.9%, sitafloxacin 2.4%, levofloxacinは0.6%であるが、一番延長が少ないlevofloxacinにもTdP発生の報告がある²³⁾。

覚醒犬でのHolter ECGの結果は60 mg/kgのsparfloxacinはTdPをすべてのイヌで起こし心室細動となった。Levofloxacinでは60 mg/kg以下ではほとんどおきなかった。臨床でもlevofloxacinによるTdPの発生は1/100万以下である。くわえてHERG (the human ether-a-go-go-related gene) として知られる人の心臓のK⁺チャンネルのブロックが薬によるQT延長のメカニズムにおおいに関連がある。このチャンネルに対しlevofloxacinはほとんど親和性がない(IC₅₀ 1 mM)。しかしsparfloxacinは約100倍も強い。その他、grepafloxacin, moxifloxacinはHERGを抑制するがgatifloxacin, ciprofloxacinには認められない²⁴⁾。また、イヌのプルキンエ線維を用いてsparfloxacin, grepafloxacin, moxifloxacinとciprofloxacinの4つのキノロンのAPDに対する作用の比較では、もっとものばすものはsparfloxacinで、次いでgrepafloxacinとmoxifloxacin, ciprofloxacinはあまりのびなかった²⁵⁾。

一方、臨床ではciprofloxacin, ofloxacin, gatifloxacinはQT間隔にほとんど影響しないがsparfloxacin, moxifloxacin, levofloxacin, grepafloxacinはQT間隔をのびす²⁶⁾。

VI. 開発段階における対策—TdPの予測性向上—

最近cisaprideの出荷停止をはじめとして、日本を除く世界中で発売されていたgrepafloxacinの発売中止、それに応じた厚生省への製造許可申請の自発的取り下げ、さきには抗ヒスタミン剤terfenadineの販売中止など、市販後にTdPの発生が認められて発売が中止されたものがめだつ。一方QTcの延長がよく知られているerythromycinなどマクロライド系薬物、またキノロン薬のなかでもQTc延長がよく知られているsparfloxacinは発売が続けられている。

われわれは、数多くのニューキノロン薬の第I相試験を行った。その数は約20に近い。Sparfloxacin, grepafloxacinもそのなかにある。もし、TdP発生の可能性が動物実験で、あるいは臨床第I相試験で判明していたとしたら、患者にとっても会社にとっても非常に望ましいことである。

そこで手元にある資料から非臨床試験での心臓作用やECG変化、第I相試験健常者でのECG記録を調べてみた。第I相試験前に非臨床試験段階でECGまたは心室細胞内活動電位の変化が調べられていたのはsparfloxacinのみである。1988年にすでにモルモット

摘出心房標本を用いた実験で 3×10^{-5} を用いると心拍数の減少と心筋収縮力の増加があり、モルモット心室筋の活動電位持続時間の30% (APD₃₀) のところでは108 msecが134.7 msecにAPD₁₀₀では221 msecから264 msecに延長することが判明していた。覚醒犬では45 mg/kg 経口投与で血圧に影響はないが心拍数を減少するという記載がある。大日本製薬の非臨床試験に対する姿勢に、あらためて敬意を表したい。Lomefloxacinは1985年に第I相試験を行った。当時の非臨床試験成績には心臓作用は記載されていなくて、第I相試験でも服薬4時間後のECGは変化はなかった。その後1992年の概要にはイヌで10 mg/kg以上でT波R波の変化がおきることが記載されている。

その他 pazufloxacin (1991年第I相試験)ではウサギで30 mg/kg ivでT波増高、100 mg/kgでT波増高と期外収縮が出るということで、第I相試験ではホルターECGをつけ投与中の観察を行ったが異常所見なしと記録されている。不整脈がなかったのは明らかであるがQTcの測定記録はない。

当時はまだTdPについての報告は少なく被験者の安全確保のため期外収縮発生の有無にのみ注意を払っていたためQTcを測定していなかった。

非心臓薬によるQTc延長は通常おこり得ない現象で、特にTdPのような致死的なものはまれである。わずかな人しか対象としない第I、II、III相試験ではおこりそうもない。しかし1985年~1998年の391の文献から236例のQT延長またはTdPが発生したことが報告されており¹⁶⁾、そのなかにはマクロライドやキノロンが含まれている。

これを開発段階で少しでも早く見出すことが肝要である。その点について、対策がいろいろ考えられている^{27, 28)}。

1. 非臨床試験

種差の違いがあり問題は残るが、適切な *in vitro*, *in vivo* 実験でVaughan Williamsのclass III効果を評価すれば、予測はかなり可能となる。具体的にはCommittee for Proprietary Medicinal Product (CPMP) ガイドライン¹⁰⁾など²⁷⁾が参考となる。

① *in vitro* では心筋筋、プルキンエ線維、心室筋などの摘出心筋を用いる。活動電位記録には6つのプルキンエ線維(ウサギ、モルモット、イヌ、ブタ、その他)の活動電位を1 Hzで $1 \times 10^{-8} \sim 3 \times 10^{-5}$ Mの濃度の薬液を用いてAPD₉₀を計る。15%増加は問題とすべきである。

② *in vivo* 実験は、イヌまたはウサギで、QT間隔、T波とU波の変形を主としたECG上の測定をする。また血圧、脈拍を測り、投与量と作用との相関をみる。麻酔下だけでなく覚醒動物も用いる必要がある。

③ ヒトでの主代謝物がわかった場合はそれについて

も上記試験を行う。

(4) TdP 実験モデルとして再分極相をのぼす、異常T・U波にする、徐脈、低カリウム、キニジン中毒量、心筋梗塞やいろいろなペーシング計画などがあるが、おこりやすい状態で被験薬を投与する必要がある²⁹⁾。

2. 臨床試験

placebo-controlled cross-over studies を行いQTc延長をみる。

QTcの測定方法

- ・3~5拍のQTの平均から求める。50 mm/秒のスピードで記録し、キャリブレーションは2 cm/mvとする。
- ・血中濃度がピークになった時点でのECG記録が望ましい。
- ・親化合物と代謝物のC_{max}時点でのECGを記録する。ラセミ体の時は分けて考える必要あり。
- ・QTcに対する患者の個体差(性、年齢、日内変動)と共に投与された薬の代謝の個体差も考慮する。
- ・QTc変化とQT dispersionについてデータ解析するが、placebo群と差がないというやり方でなく、大きなQT延長をきたした者の発生率を出す。

3. 臨床上での使用にあたっての注意

TdPの発生を防ぐためには下記のような危険因子を有する患者にはキノロン薬の投与を避けるが、心電図に十分注意する必要がある³⁰⁾。

- ① 先天性QT延長症候群の患者。
- ② QTc > 440 msec, QT dispersion 増加患者。
- ③ 脈拍 50/分より少ない患者。
- ④ 心疾患患者。
- ⑤ 肝、腎機能低下患者。
- ⑥ 低甲状腺機能患者。
- ⑦ 電解質異常、特に低K, 低Mg血症患者。
- ⑧ 相互作用をきたす薬(利尿剤または血中濃度増大をきたす薬など)との併用を必要とする患者。
- ⑨ 特に女性に注意する。

VII. 最後 に

TdPは特殊な人だけ起きるのか? 再分極を含むsubclinical 遺伝異常があるのでないか? それなら種差、年齢による差は? 最近TdPをおこす患者はQT延長症候群遺伝子carrierであるという報告¹⁶⁾もある。QT間隔は男より女の方が長い。またTdPの発生は女性に多い。Kチャンネルの性ホルモンによるdown regulationとの関連もいわれている。

薬剤性QTc延長に関してはイオンチャンネルなどの遺伝的多様性に注目し、SNPを含めた遺伝学的研究が進み、これらを利用して*in vitro*でTdPをおこしやすい薬のスクリーニングが行われるようになるかもしれない。

まずは、①構造活性相関に関する研究を通じて特殊な

イオンチャネルとの関連を心房筋や心室筋の活動電位の測定により行う。②非臨床試験の *in vitro* と *in vivo* の方法の標準化を行い QT 延長作用があるかどうかを調べる。③特に非臨床試験で少しでも QT 延長の可能性があるとされる薬には注意深い第 I, II, III 相試験の計画が必要である。

文 献

- 1) Andriole V T: Cardiotoxicity of Antibiotics: What to Make of a Prolonged QTc-interval. 40 th ICAAC Abstracts: 542, 2000
- 2) Ball P, Mandell L, Niki Y, et al.: Comparative Tolerability of the Newer fluoroquinolone Antibacterials. Drug Safety 21: 407~421, 1999
- 3) Stahlmann R, Lode H: Toxicity of Quinolones. Drugs 58 (Suppl.2): 37~42, 1999
- 4) Chodosh S, Lakshminarayan S, Swarz H, et al: Efficacy and safety of a 10-day course of 400 or 600 milligrams of grepafloxacin once daily for treatments of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: comparison with a 10-day course of 500 milligrams of ciprofloxacin twice daily. Antimicrobial Agents Chemother 42: 114~120, 1998
- 5) Stahlmann R, Schwabe R: Safety profile of grepafloxacin compared with other fluoroquinolones. J. Antimicrobial Chemotherapy 40 (Suppl.A): 83~92, 1997
- 6) Wada K, Saniabadi A R, Umemura K, et al.: UV-dependent quinolone-Induced Human Erythrocyte Membrane Lipid Peroxidation: Studies on the Phototoxicity of Y-26611, a New Quinolone Derivative. Pharmacol. and Toxicol. 74: 240~243, 1994
- 7) Wada K, Saniabadi A R, Umemura K, et al.: Direct measurement of superoxide-dependent chemiluminescence from rat skin following UV-dependent fluoroquinolone-induced dermatitis. FREE RADICAL Biology and Medicine 18: 923~927, 1995
- 8) Pierfitte C, Royer R J: Tendon disorders with fluoroquinolones. Therapie 51: 419~420, 1996
- 9) 久賀圭祐, 山口 巖, 杉下靖郎: QT 間隔の種々像。Annual Review 循環器: 15~22, 1996
- 10) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): points to consider: The assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products. London, 19 March, 1997
- 11) 森田 宏, 江森哲朗, 大江 透: QT 延長症候群の遺伝的細分類とその意義。呼吸と循環 46: 383~389, 1998
- 12) Drici M D, Barhanin J: Cardiac K⁺ channels and drug-acquired long QT syndrome. Therapie 55: 185~193, 2000
- 13) 犀川哲典: QT 間隔の異常。臨床検査 43: 1511~1516, 1999
- 14) 大谷寿一, 伊賀立二: QT 間隔の延長および多型性心室性頻脈 (Torsades de Pointes) を起こす薬剤。月刊薬事 40: 1117~1126, 1998
- 15) Gitler B, Berger L S, Bufla S D: Torsades de pointes induced by erythromycin. Chest 105: 368~372, 1994
- 16) Ponti F De, Poluzzi E, Montanaro N: QT-interval prolongation by non-cardiac drugs; lessons to be learned from recent experience. Eur. J. Clin. Pharmacol. 56: 1~18, 2000
- 17) Dupont H, Timsit J F, Souweine B, et al.: Torsades de Pointe Probably Related to Sparfloxacin. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 15: 350~351, 1996
- 18) Jaillon P, Morganroth J, Brumpt I, et al.: Overview of electrocardio-graphic and cardiovascular safety data for sparfloxacin. J. Antimicrob. Chemoth. 37 (Suppl.A): 161~167, 1996
- 19) Samaha F F: QTc interval Prolongation and Polymorphic Ventricular Tachycardia in associated with Levofloxacin Amr. J. Med. 107: 528~529, 1999
- 20) Data on file. US Food and Drug Administration. Adverse Event Reporting System: data for the periods Nov 1997 to May 1999
- 21) Ball P: Quinolone-induced QT interval prolongation: a not-sounexpected class effect. J. Antimicrobial Chemother. 45: 557~559, 2000
- 22) Adamantidis M M, Dumotier B M, Caron J F, et al.: Sparfloxacin but not levofloxacin or ofloxacin prolongs cardiac repolarization in rabbit purkinje fibers. Fundamental Clinical Pharmacol. 12: 70~76, 1998
- 23) Kahn J B: Quinolone-induced QT interval prolongation: a not-sounexpected class effect. J. Antimicrob. Chemother. 46: 847~848, 2000
- 24) Conder M L, Lawrence J H, Levesque P C, et al.: Inhibition of the HERG Potassium Channel by Fluoroquinolone Antibacterials: Correlation with Risk for Clinically Significant QT Interval Prolongation. 40 th ICAAC Abstracts: 474, 2000
- 25) Patmore L, Fraser S, Mair D, et al.: Effects of sparfloxacin, grepafloxacin, moxifloxacin, and ciprofloxacin on cardiac action potential duration. Eur. J. Pharmacology 406: 449~452, 2000
- 26) Iannini P, Seggern K V, Wikler M: Safety of Gatifloxacin in Patients with Cardiovascular Disease. 40 th ICAAC Abstracts: 469, 2000
- 27) Pourrias B, Porsolt R D, Lacroix P: QT interval Prolongation by Noncardiovascular Drugs: A Proposed Assessment Strategy. Drug Development Research 47: 55~62, 1999
- 28) Bonate P L, Russell T: Assessment of QTc Prolongation for Non-Cardiac-Related Drugs from a Drug Development Perspective. J. Clin. Pharmacol 39: 349~358, 1999
- 29) Eckardt L, Haverkamp W, Borggreffe B, et al.: Experimental models of torsade de pointes. Cardiovascular Research 39: 178~193, 1998
- 30) Yap Y G, Camm J: Risk of torsades de pointes with non-cardiac drugs: Doctors need to be aware that many drugs can cause QT prolongation. BMJ 320: 1158~1159, 2000

Quinolone-induced QT interval prolongation

Mitsuyoshi Nakashima

Hamamatsu Institute of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 674-5 Sukenobu-cho, Hamamatsu,
Shizuoka 430-0903, Japan

Many antiarrhythmic drugs are known to prolong the QT interval and provoke torsades de pointes. Recently, an increasing number of non-cardiac drugs have also been reported to have the same effects. Torsades de pointes is a particular form of polymorphic ventricular tachycardia and can lead to sudden death. The development of torsades de pointes is associated with QT prolongation. Some drugs used to treat non-cardiac diseases (psychotropic agents, antihypertensives, antihistaminics, antifungals, antimicrobial agents, et al.) have electrophysiological effects. Recent attention has been directed to the quinolones. Despite the excellent safety of early quinolones (ciprofloxacin, ofloxacin, et al.) newer quinolones (sparfloxacin, moxifloxacin, grepafloxacin, et al.) can prolong the QT interval, potentially increasing the risk of torsades de pointes and sudden death. Consequently the following studies are essential to the investigation of new drugs:

- ① Structure-activity studies to associate a definite pharmacophore with an action on a specific ion channel.
- ② Standardization of procedures in preclinical *in vitro* and *in vivo* studies to screen for those molecules with the potential ability to prolong the QT interval.
- ③ Carefully designed phase I ~ III studies for drugs that appear to have an effect on the QT interval in preclinical tests.