

## 総説

## 薬物性 QT 延長症候群

## —現状と展望—

杉山 篤

東邦大学医学部薬理学講座教授

**要約:** 薬物性 QT 延長症候群の発生を予測するためには、生体に投与された薬物が、心臓に分布し、 $K^+$ チャンネルを遮断、その結果 QT が延長して、素因のある病的心においては torsades de pointes (TdP) という致死性不整脈を起こすまでの各段階を検証する必要がある、それに特化したモデルが必要である。われわれは「非臨床で得られた情報を薬物性 QT 延長症候群の臨床へ外挿する」、いわゆる「動物からヒトへのトランスレーショナルリサーチ」としてイヌやサルを用いた慢性房室ブロックモデルを開発し薬物性 TdP モデル動物として実用化してきた。これらのモデル動物を用いることで薬物の催不整脈リスクを前臨床段階で検出することが可能になった。最近、われわれは成豚体重 10 kg 未満の超小型ミニブタ (登録名: マイクロミニピッグ, Microminipig) を用いて同様の病態を有するモデル動物の開発に成功した。これらイヌ、サル、ブタでの 3 種のモデル動物を使い分けることにより、より信頼性の高い安全性薬理試験が可能である。

東邦医学会誌 59(3): 138-143, 2012

索引用語: 薬物性 QT 延長症候群, TdP, 再分極予備力, 催不整脈モデル,  $K^+$ チャンネル

さまざまな領域の非循環器用薬物が、心電図 QT 間隔を延長し、torsades de pointes (TdP) といわれる致死性心室不整脈を誘発することが知られている。これを薬物性 QT 延長症候群という。しかし、一部の患者にしか発生しない薬物性 QT 延長症候群の発生リスクを、非臨床試験の結果から正確に予測することはきわめて困難であった。事実、催不整脈リスクを有する薬物が承認され、素因を有する患者にも処方され、不整脈死という事故が数多く報告されている。このような薬物性 QT 延長症候群の発生を回避するため、2005年5月、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH) は S7B および E14 ガイドラインをステップ4として調印し、非臨床試験・臨床試験の役割を明確に記載した<sup>1,2)</sup>。これらのガイドラインは2009年10月には厚生労働省医薬食品局からステップ5として通知され

た<sup>3,4)</sup>。 $K^+$ チャンネルの中でも特に hERG (KCNH2)  $K^+$ チャンネルを薬物が抑制することがその発生機序であることも示されたが、 $K^+$ チャンネル抑制は薬物性 TdP 発生の必要条件であって必ずしも十分条件ではない (Fig. 1)<sup>5,6)</sup>。この課題を解決するために不整脈の発生を直接証明できる TdP モデル動物の開発が国内外で精力的に行われた。本項ではまずこの TdP モデルが満たすべき必要条件を解説し、次に現在、世界標準 TdP モデル動物の1つとされている慢性房室ブロックモデル (スギヤマモデル) を紹介する。

## TdP モデル動物に必要な条件

## 1. 心筋への薬物分布

薬物に起因する QT 延長の程度は、阻害される  $K^+$ チャンネル数、心筋内薬物濃度、血中薬物濃度の順に相関する。したがって、薬物に *in vitro* 試験で強力な心筋  $K^+$ チャンネル遮断作用が示されても、代謝が速く、脂溶性が低ければ心

筋内濃度は高くはないので TdP の発生リスクは小さい。TdP モデルは、薬物が心臓に分布して、 $K^+$  チャンネルを遮断し、QT 間隔の延長を介して TdP を誘発するという患者に類似した薬物動態および薬物動力学の全過程を忠実に再現できなければならない (Fig. 2)<sup>5,6)</sup>。

## 2. 心室再分極予備力低下

再分極予備力という概念で  $K^+$  チャンネル遮断薬に対する個体側の感受性の差が説明されている<sup>5,6)</sup> (Fig. 3)。理解しやすいようにここでは再分極過程で重要な役割を担う  $K^+$  チャンネル密度は正常心では 6 単位存在すると仮定する。QT 間隔を正常範囲に保つために必要な  $K^+$  チャンネルはその中の 2 単位だけであり、残りは予備であり、これを再分極予備力と考える (Fig. 3 左上)。このように予備力が豊富な心臓に  $K^+$  チャンネル遮断薬を投与して 1~2 単位を遮断しても、必要な 2 単位は保存されるので QT 間隔は延長しない (Fig. 3 左下)。それに対して薬物性 QT 延長症候群を起こす患者の心臓にはもともと予備力が 1~3 単位程度しか存在しない (Fig. 3 中央列および右列)。このような患者が  $K^+$  チャンネル遮断薬の投与を受け、 $K^+$  チャンネルが仮に 2 単位遮断されると、QT 間隔を正常範囲に保つために必要な 2 単位が利用できなくなる部位が心室内に発生し、特に QT<sub>peak to end</sub> が延長する (Fig. 3 右列)。同じ薬物を投与しても QT 間隔が延びる患者と延びない患者が存在するのはこの概念で説明できる。TdP モデルの再分極予備力は減少していなければならない。

## 3. 再分極予備力の時間的不均一性

QT 間隔の延長様式に基づいて、安全な延長と危険な延長に分類できる。たとえば amiodarone は QT 間隔を延長するが TdP を誘発しない<sup>7)</sup>。これは時間的不均一性の増大の有無に起因している<sup>8)</sup>。1 拍ごとの QT 間隔に変動が少ない場合は異常自動能が発生するリスクが小さいが、ばらつきが大きい場合は早期後脱分極を契機に TdP が発生する。これは 1 拍ごとに再分極予備力が変化するためとも理解できる (Fig. 3 中央列および右列)。また再分極予備力の時間的ばらつきの定量化も可能である。連続 N+1 心拍の心電図波形から計測した QT<sub>n</sub> と QT<sub>n+1</sub> の値をプロットしたグラフ (Poincaré plot) を作製し、以下の式により、short-term variability (STV) を算出する。

$$\text{Short-term variability} = \Sigma |QT_{n+1} - QT_n| / [N \times \sqrt{2}]$$

時間的不均一性の増大は早期後脱分極の原因になるので、この指標を使うことで、同程度の QT 間隔の延長でも TdP が発生するか否かを鑑別できる。TdP モデルは薬物による時間的不均一性の増大を再現できなければならない。

## 4. 再分極予備力の空間的不均一性

再分極予備力が低下した個体に  $K^+$  チャンネル遮断薬を投与すると、再分極時間の空間的ばらつきが増大する (Fig.

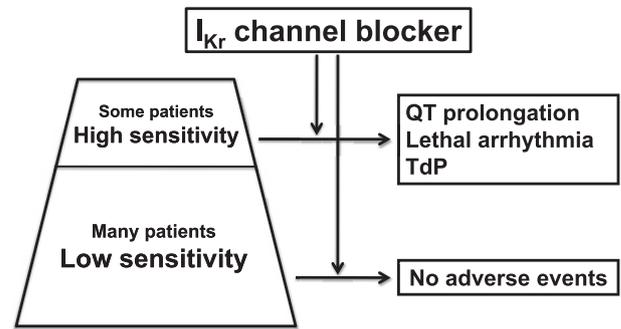


Fig. 1 Schematic representation of causal link between administration of  $I_{K_r}$  channel blocker and torsades de pointes (TdP) onset. Because patients vary widely in their sensitivity to  $I_{K_r}$  channel blockers, these agents do not always prolong QT interval or induce TdP. Use of assay systems that mimic the pathophysiologic conditions of patients is essential.

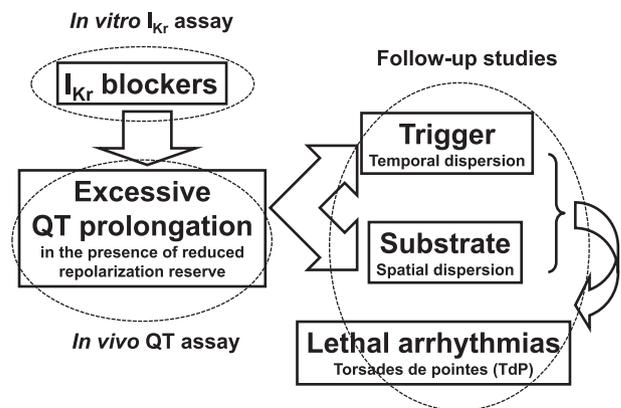


Fig. 2 Expected mechanism of torsades de pointes (TdP) onset. On the basis of their pharmacokinetic profile,  $I_{K_r}$  channel blockers are distributed to the heart to prolong QT interval in patients with reduced repolarization reserve, which results in temporal and spatial dispersion of repolarization, leading to TdP onset. The ICH S7B guideline<sup>1,3)</sup> recommends that the  $I_{K_r}$  inhibitory profile of a drug should be examined by *in vitro*  $I_{K_r}$  assay and that drug-induced QT-interval prolongation should be assessed by *in vivo* QT assay, while drug-induced proarrhythmic substrates and onset of lethal arrhythmias are confirmed in follow-up studies. This figure was modified from Sugiyama<sup>9)</sup>.

ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

3 右列)。このような変化は、活動電位第 3 相において再分極が完了した心筋細胞と完了していない心筋細胞の混在時間を延長させることになる。この時相に期外収縮が発生すると TdP に移行する可能性が非常に高い。TdP モデルは薬物による空間的不均一性の増大を再現できなければならない。

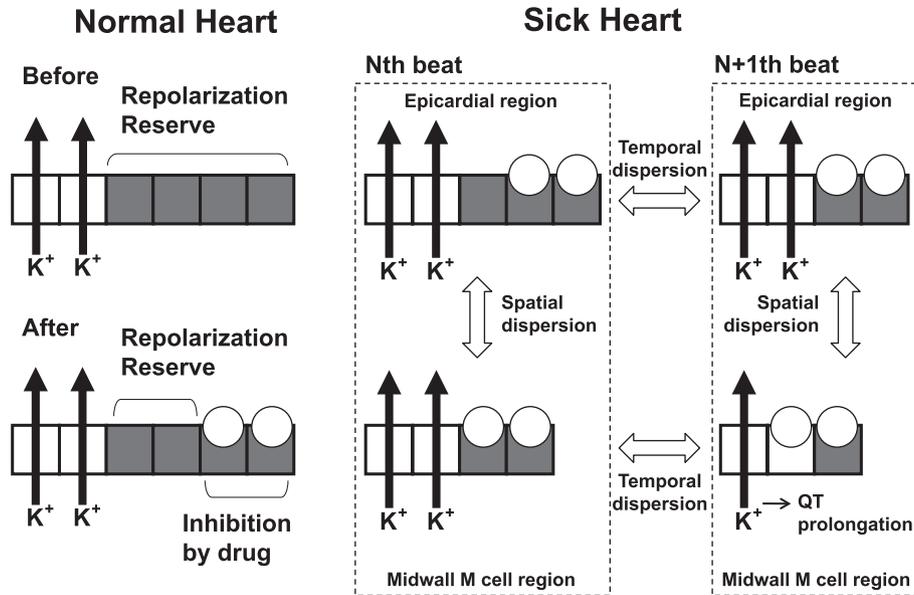


Fig. 3 Comparison of the extent of repolarization reserve in normal and sick hearts. This figure was modified from Sugiyama<sup>5)</sup>.

### 慢性房室ブロックモデル

われわれは「非臨床で得られた情報を薬物性 QT 延長症候群の臨床へ外挿する」、すなわち「動物からヒトへのトランスレーショナルリサーチ」としてイヌやサルを利用した慢性房室ブロックモデルを開発し、TdP モデル動物として実用化してきた。代謝産物を含めた薬物の総合的評価ができるのはこれら慢性房室ブロックモデルなどの *in vivo* モデルに限られるが、動物の薬物代謝経路は時にヒトと異なる場合があるので結果の解釈には注意が必要である。

#### 1. 「イヌ」モデルの特徴

研究用に供給されたビーグル犬を全身麻酔し、電極カテーテルを房室結節領域に留置し、先端より高周波を通電し、房室結節を破壊することで、安定した補充調律を有する完全房室ブロックを作製できる<sup>5,6)</sup>。徐脈性の容量負荷を代償するために、さまざまな神経体液性因子が分泌され、その結果発生する心筋リモデリングが薬物性 QT 延長症候群の発生基盤になる。このモデルにおいて、臨床用量の 1~3 倍で TdP を誘発させ得るような薬物を高リスク、高用量（臨床用量の 10~30 倍以上）だけで TdP を誘発し臨床用量では TdP を誘発しない薬物を低リスク、まったく TdP を誘発しない薬物を無リスクと、リスクを大きく 3 段階に定量化することが可能である。このモデルは麻酔下でも無麻酔下でも薬物のリスク評価が可能である。しかし、「イヌ」モデルは TdP が発生した場合、心室細動に移行し死亡することが多い。完全房室ブロック作製後約 4 週間て確実に催不整脈作用を検出できることが判明しているが、死亡する可能性があるため個々のモデルの催不整脈作用の

検出力を事前に確認することは現実的にはできない。したがって実験回数分の個体が必要なので費用がかかることも課題である。また、リスクのある薬物を投与された動物が死亡してしまうかもしれないことを前提に得られたデータは動物愛護の観点から、特に欧米では将来、受け入れが困難になる可能性がある。

#### 2. 「サル」モデルの特徴

実験用カニクイザルに「イヌ」モデルで確立した手技を応用して慢性房室ブロック「サル」モデルを開発した<sup>5,6)</sup>。「サル」モデルは、「イヌ」モデルと同程度の TdP 検出感度を有しているが、「サル」モデルに発生した TdP は「イヌ」モデルの TdP とは異なり大部分は自然停止する。したがって、同一個体を用いた多剤比較試験や用量反応性の評価が可能であり、反復使用することで実験に必要な個体数を大幅に減らすこともできる。しかし、海外では「サル」を用いた研究に対しては厳しい基準が適用されている。2010 年 9 月に欧州議会は薬品開発などの科学実験でチンパンジー、ゴリラ、オランウータン等の霊長類の使用を原則的に禁止する法案を可決した。また、2011 年 12 月には米国 National Institutes of Health (NIH) が米国医学委員会の報告を受け、チンパンジーを用いた動物実験（行動研究を含む）には新規研究費を支出しないことを決定している。慢性房室ブロック「サル」モデルは試験で死亡することはまれであるが、「イヌ」モデル同様の問題を抱えていることになる。

#### 3. 「ブタ」モデルの特徴

近年の動物福祉に関する社会意識の高まりを考えれば、愛玩（伴侶）動物と認識されうる「イヌ」や「サル」を利

用する催不整脈モデルの安全性薬理試験への利用は、将来的に難しい面があることは否めない。そこで、われわれは最近開発に成功した世界最小サイズの超小型実験用ミニピグ（登録名：マイクロミニピッグ, Microminipig）の利用を模索している<sup>6,9)</sup>。「マイクロミニピッグ」に完全房室ブロック誘発手術を施し、術後2カ月以降に高リスク薬を投与すると、QT 間隔の延長とともに種々の心室不整脈が誘発される。しかし、現時点ではまだ典型的な TdP は検出されていない。「マイクロミニピッグ」は既存の「イヌ」や「サル」での慢性房室ブロックモデルの利点を継承し、かつ、厳しい動物福祉規制下においても安全性薬理試験に活用できる可能性を有している。われわれは「マイクロミニピッグ」を用いた次世代国際標準モデルの開発研究を精力的に進めている。

## まとめ

薬物による TdP の発生リスクを直接評価できる TdP モデル動物が開発され、新規候補化合物の安全性薬理試験において実際に利用されている。これらのモデル動物は患者の病的心に存在する QT 延長症候群の病態生理を含有しているため、そのような患者における原因解明や新しい治療戦略の探索的研究にも有用である。

## 文献

- 1) The ICH Steering Committee, The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals (S7B). ICH harmonised tripartite guideline, The international conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH), 2005 (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, The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs (E14). ICH harmonised tripartite guideline, The international conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH), 2005 (The Guideline was recommended for adoption at Step 4 of the ICH process in May 2005) (<http://www.ich.org/>)
- 3) ヒト用医薬品の心室再分極遅延 (QT 間隔延長) の潜在的可能性に関する非臨床的評価について、各都道府県衛生主管部 (局長) 長あて厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知, 薬食審査発 1023 第 4 号, 平成 21 年 10 月 23 日, 厚生労働省, 2009 (ICH-S7B ガイドライン) ([http://www.pmda.go.jp/ich/s/s7b\\_09\\_10\\_23.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/s/s7b_09_10_23.pdf))
- 4) 非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について、各都道府県衛生主管部 (局長) 長あて厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知, 薬食審査発 1023 第 1 号, 平成 21 年 10 月 23 日, 厚生労働省, 2009 (ICH-E14 ガイドライン) ([http://www.pmda.go.jp/ich/e/e14\\_09\\_10\\_23.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/e/e14_09_10_23.pdf))
- 5) 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* **154**: 1528-1537, 2008
- 6) 杉山 篤: S7B の各種試験実施と留意点, 薬物性 QT 延長症候群: 基礎, ガイドライン, 臨床, 測定・評価, 事例 (熊谷雄治, 杉山 篤監修) p41-64. 情報機構, 東京, 2010
- 7) Yoshida H, Sugiyama A, Satoh Y, et al.: Comparison of the *in vivo* electrophysiological and proarrhythmic effects of amiodarone with those of a selective class III drug, sématilide, using a canine chronic atrioventricular block model. *Circ J* **66**: 758-762, 2002
- 8) Takahara A, Sugiyama A, Ishida Y, et al.: Long-term bradycardia caused by atrioventricular block can remodel the canine heart to detect the histamine H<sub>1</sub> blocker terfenadine-induced torsades de pointes arrhythmias. *Br J Pharmacol* **147**: 634-641, 2006
- 9) Sugiyama A, Nakamura Y, Akie Y, et al.: Microminipig, a non-rodent experimental animal optimized for life science research. *In vivo* proarrhythmia models of drug-induced long QT syndrome: Development of chronic atrioventricular block model of microminipig. *J Pharmacol Sci* **115**: 122-126, 2011

# Drug-Induced Long QT Syndrome: Present and Future

Atsushi Sugiyama

Professor, Department of Pharmacology, School of Medicine, Faculty of Medicine, Toho University

---

**ABSTRACT:** Many non-cardiac drugs and antiarrhythmic drugs induce repolarization delay by inhibiting a rapid component of delayed rectifier  $K^+$  currents in the heart. These drugs can cause torsades de pointes (TdP) in some patients, even though the drugs did not result in QT prolongation in preclinical animal experiments or clinical studies. We have extensively investigated how to better predict the onset of drug-induced TdP in preclinical studies, which has led to the development of 3 animal models of TdP that exhibit chronic atrioventricular block. In a canine model, test substances were administered per os to conscious dogs more than 4 weeks after induction of atrioventricular block, because electrophysiologic, anatomic, histologic, and biochemical adaptations against persistent bradycardia-induced chronic heart failure are complete within 4 weeks. On the basis of results from pharmacologically treated animals, drugs were classified into high, low, or no risk. High-risk drugs induced TdP at 1 to 3 times the therapeutic dose. Low-risk drugs induced TdP only at much higher doses. No-risk drugs did not induce TdP at any dose. In addition, we developed TdP models using cynomolgus monkeys and Microminipigs. These models showed essentially the same pathophysiologic adaptations and drug responses as those seen in the canine model. These *in vivo* TdP model animals will provide important information for identifying the risks of new drugs during pre-clinical development.

**J Med Soc Toho 59 (3): 138–143, 2012**

---

**KEYWORDS:** drug-induced long QT syndrome, TdP, repolarization reserve, proarrhythmia model,  $K^+$  channel

**杉山 篤 略歴**

- 1986年 3月 山梨医科大学医学部医学科卒業（第1回卒業生）  
4月 山梨医科大学医学部第2内科（循環器・呼吸器・血液・腎臓部門）入局  
1990年 3月 山梨医科大学大学院医学研究科生理系（内科・循環器）修了  
1991年 6月 東京警察病院・循環器センター CCU 医員  
1992年 4月 米国ミネソタ大学医学部内科・心血管部門・不整脈センター留学  
1996年 7月 山梨医科大学医学部薬理学助教授  
2002年11月 山梨臨床薬理研究所所長（兼任）  
2010年 4月 東邦大学医学部医学科薬理学教授  
現在に至る

**受賞**

- 橋本虎六最優秀研究者賞  
山梨県医師会特別賞  
山梨科学アカデミー奨励賞  
日本臨床薬理学会優秀演題賞  
北米メドトロニクスフェローシップ賞

**主な専門医資格**

- 日本内科学会認定内科医・総合内科専門医  
日本循環器学会循環器専門医

**主な学会などの役職**

- 日本心電学会評議員，日本不整脈学会評議員，日本循環制御医学会評議員，日本薬理学会学術評議員・代議員，日本安全性薬理研究会幹事，日本循環薬理学会評議員

**主な公的委員・省庁等からの大型委託研究**

- 厚生労働省基礎研究班：タミフル問題ワーキンググループ委員（2007年度～2009年度）  
文部科学省 JST 独創モデル化事業（2008年度～2009年度）  
「致死性不整脈の発生子測モデルの完成基準の検討」代表研究者  
経済産業省 NEDO 委託事業（2009年度～2010年度）  
「iPS細胞等幹細胞を用いた創薬スクリーニングシステムの開発」評価班責任者  
文部科学省 JST A-STEP 実用化挑戦タイプ（2011年度～2015年度）  
「医療用 SPF ブタ生産技術」代表研究者