

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

抗ヒスタミン薬の心臓電気薬理学的分析による薬物性 QT 延長症候群のリスク回避に関する研究

薬物治療学研究室 小林加寿子 ㊞

背景・目的

薬物性 QT 延長症候群は、薬物投与により心電図の QT 間隔延長を認め、致死性不整脈である torsades de pointes (TdP) や心室細動を生じて、失神や突然死をきたしうる症候群である。薬物性 QT 延長症候群の発症機序は薬物による心臓の hERG K⁺チャンネルの抑制であり、原因薬物が複数ある中で抗ヒスタミン薬、抗精神病薬、抗菌薬などの非循環器官用薬が 74%を占めている。また、非循環器官用薬による薬物性 QT 延長症候群の発生頻度は 1 万～10 万人に 1 人と報告されているが、服用前後に心電図検査が実施されることは極めて少ないため、非循環器官用薬による薬物性 QT 延長症候群の全体像については十分に把握できていない可能性が高いと考えられている。

薬物性 QT 延長症候群は、重篤副作用疾患別対応マニュアルの「心室頻拍」に記載され、安全対策が必要な副作用の 1 つに位置付けられている。薬物性 QT 延長症候群のリスクを回避するために、患者側と薬物側の双方の視点からリスク因子の解析が進められている。患者側の視点では、QT 間隔延長を来しやすい遺伝的または病態生理学的素因の検索が行われている。一方、薬物側の視点では、有害事象や副作用報告の分析のみでは限界があり、薬物の心臓電気薬理学的作用を実験的に精査することが求められている。日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) は「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 (S7B)」ガイドラインを定め、in vitro I_{Kr}測定と in vivo QT 測定に関係した実験系を用いて薬物評価を行い、統合的リスク評価を実施することを推奨している。しかしながら、2009 年のガイドライン制定前から発売されていた薬物の心臓電気薬理学的作用は、必ずしも明確にされていない。

本研究ではこのような背景を受け、希な頻度で発生する重篤な副作用である薬物性 QT 延長症候群の発生を回避するため、ICH S7B ガイドラインに準じた非循環器官用薬の心臓電気薬理学的作用評価の実施状況を文献調査し、その方策を検討した。検討対象の薬物として、アレルギー疾患の治療や麻酔前投与薬として幅広い年齢層に使用される抗ヒスタミン薬を選択した。第 1 章では、抗ヒスタミン薬の心臓電気薬理学的データの蓄積状況から、薬物性 QT 延長症候群を誘発するリスクの精査が十分でない薬物を明確にすることを目的とした。第 2 章では in vivo QT 測定データが不足している薬物と判断されたヒドロキシジンとシプロヘプタジンの心臓電気薬理学的作用を in vivo モルモット QT 延長検出モデルを用いて検討した。ヒドロキシジンはアレルギー疾患治療や周術期に成人に用いられ、シプロヘプタジンは小児のアレルギー疾患や感冒の治療に用いられる薬物として知られている。第 3 章では、シプロヘプタジンが QT 延長症候群のリスクを有する患者に適用可能かを判断するため、in vivo ウサギ不整脈検出モデルにおける作用を検討した。

第 1 章：抗ヒスタミン薬の ICH S7B ガイドラインに基づいた心臓電気薬理学的データの蓄積状況

〈目的〉

国内で臨床使用可能な抗ヒスタミン薬の心臓電気薬理学的データの蓄積状況を調査し、薬物性 QT 延長症候群を誘発するリスクの精査が十分でない薬物を明確にする。

〈方法〉

国内で販売されている抗ヒスタミン薬 23 種および過去に販売中止となったテルフェナジンとアステミゾールの計 25 種を調査対象とした。PMDA 配信のデータベース「副作用が疑われる症例報告に関する情報」と PubMed および医中誌 Web を用い、発売開始以降に報告された薬物性 QT 延長症候群に関連した有害事象または副作用を調査したところ、報告が存在した薬物は 14 種あり、調査時点で報告が存在しなかった薬物は 11 種であることを確認した (表 1)。これらの薬物を対象に、非臨床試験で実施された心臓電気薬理学的作用に関するデータを網羅的に収集した。

調査対象の実験系は、ICH S7B ガイドラインに準拠した *in vitro* I_{Kr} 測定と *in vivo* QT 測定とし、二次資料である PubMed、医中誌 Web を用いて検索し、抽出された一次資料ならびに各医薬品インタビューフォームを調査した。

〈結果・考察〉

抗ヒスタミン薬 25 種について、*in vitro* I_{Kr} 測定および *in vivo* QT 測定に関する実験データの有無およびこれらの非臨床試験結果から推定される相対的な薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクをまとめ、その結果を図 1 に示した。

In vitro I_{Kr} 測定および *in vivo* QT 測定の両データが存在したのは、抗ヒスタミン薬 25 種中 10 種であった (図 1 ①、②)。医療用医薬品に加えて一般用医薬品の有効成分として用いられている薬物が多数あるにもかかわらず、第 1 世代抗ヒスタミン薬 10 種の中で両データが存在したのは 1 種のみであったことから、更なる実験データの取得が求められる薬物群と考えられる。

In vitro I_{Kr} 測定および *in vivo* QT 測定の両データが陽性である薬物はテルフェナジンを含め 4 種あることが確認された (図 1 ①)。これらの薬物による不整脈誘発リスクは高いことから、患者側に QT 延長のリスク因子がある場合は使用しないほうがよいと考えられる。*In vitro* I_{Kr} 測定および *in vivo* QT 測定の両データが陰性である薬物はセチリジンを含め 6 種あることが確認された (図 1 ②)。これらの薬物による不整脈誘発リスクは極めて低いと考えられ、患者側に QT 間隔延長のリスク因子がある場合に推奨できる。

In vitro I_{Kr} 測定のデータが陽性であるが、*in vivo* QT 測定のデータが存在しない薬物は、ヒドロキシジンを含め 25 種中 6 種あることが確認された (図 1 ③)。この 6 種の中に有害事象報告のある薬物が含ま

表 1 抗ヒスタミン薬による薬物性 QT 延長症候群に関する報告

有害事象または副作用の報告あり QT延長(+), TdP(+) 国内販売中 エピナスチン、ジフェンヒドรามシ、セチリジン、プロメタジン、メキタジン、ロラタジン 国内販売中止 アステミゾール、テルフェナジン QT延長(-), 失神発作(+)(発作時の心電図記載なし) ヒドロキシジン QT延長(-), TdP(情報なし) エバスタチン、オロパタジン、クレマスチン、フェキニフェナジン、レボセチリジン
有害事象または副作用の報告なし(調査時点) アゼラスチン、アリメマジン、エメダスチン、オキサトモド、クロルフェニラミン、ケトチフェン、ジフェニルピラリン、シプロヘプタジン、トリプロリジン、ペバスタチン、ホモクロナシクリジン



図 1 抗ヒスタミン薬の心臓電気薬理学的データの有無と薬物性 QT 延長症候群の誘発リスク

れており、QT 間隔延長作用を示す可能性を排除できないと考え、早期に *in vivo* QT 測定 of データを取得して安全性を明確にする必要のある薬物群と判断した。 *In vitro* I_{Kr} 測定 of データが陰性で *in vivo* QT 測定 of データが存在しない薬物として、メキタジン、ケトチフェンの 2 種が確認された (図 1 ④)。 I_{Kr} 阻害作用以外の機序による QT 間隔延長作用が出現する可能性は厳密には排除できないことから、 *in vivo* QT 測定 of データを取得すると薬物の安全性を担保することができる。 *In vitro* I_{Kr} 測定 と *in vivo* QT 測定 of 両者のデータが存在しない薬物として、シプロヘプタジンなど 7 種が確認された (図 1 ⑤)。薬物性 QT 延長症候群を誘発するリスクを判断するために、両指標の評価を実施して安全性を明確にすることが必要である。

以上のデータ解析から、抗ヒスタミン薬全般の心臓電気薬理学的データの蓄積状況は決して十分とは言えず、本邦販売の抗ヒスタミン薬 23 種に限れば、 *in vitro* I_{Kr} 測定 と *in vivo* QT 測定 of 両者のデータが存在するのは約 35% の 8 種であった。 ICH S7B ガイドライン施行前に製造承認された薬物はこのガイドラインに沿った評価の義務がないため、低値であったと推測される。また、無視できない現象として出版バイアスや報告バイアスがあり、薬物に関連した有害事象の存在に目が向いていない場合は、有害事象を見逃したり、発見が遅れたりすることもありうる。希な頻度で発生する重篤な副作用の発生を回避するためには、有害事象報告の有無のみに頼らず、心臓電気薬理学的データの取得および蓄積を推進することが必要と考えられた。

第 2 章：モルモット QT 延長測定モデルにおけるヒドロキシジンとシプロヘプタジンの作用

〈目的〉

第 1 章におけるデータ解析の結果、 *in vitro* I_{Kr} 測定 of データが陽性であるが *in vivo* QT 測定 of データが存在しない薬物に分類されたヒドロキシジンと、 *in vitro* I_{Kr} 測定 と *in vivo* QT 測定 of 両者のデータが存在しない薬物に属するシプロヘプタジンの *in vivo* における心電図に与える作用を検討し、両薬物の心臓電気薬理学的作用特性を明らかにする。

〈方法〉

Hartley 系モルモットを用い、ハロセンによる維持麻酔下で実験を実施した。体表面心電図と右心室の単相性活動電位 (monophasic action potential, MAP) を同時記録し、薬物投与前後での各指標の変化を観察した。

〈結果・考察〉

ヒドロキシジン (1、10 mg/kg) は用量依存的に QT 間隔と MAP 持続時間 (MAP₉₀) を有意に延長させた (図 2)。ヒドロキシジンによる MAP₉₀ の延長作用は逆頻度依存的であり、過去に報告されている I_{Kr} 阻害薬による結果と一致していた。ヒドロキシジンの 10 mg/kg が薬効相当用量であることから、薬物性 QT 延長症候群を誘発するリスクは、第 1 章のアステミゾールとテルフェナジンと同じカテゴリーに属すると考えられた。ヒドロキシジンによる薬物性 QT 延長症候群の臨床報告はアステミゾールやテルフェナジンと比べて少数であるが、報告が散見されてきているため、QT 延長症候群のリスクを有する患者への本薬の投与は避

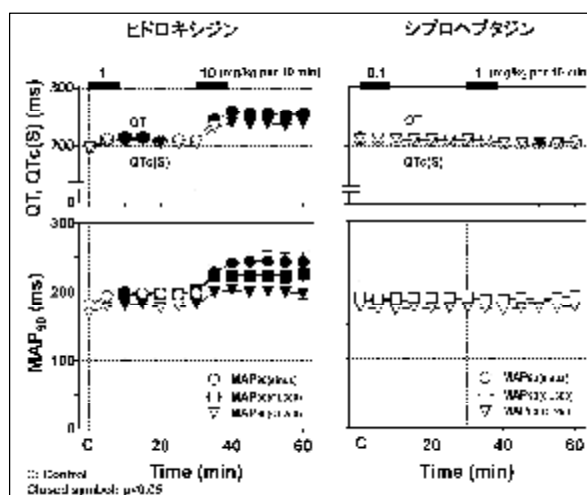


図 2 モルモット *in vivo* QT 測定モデルにおけるヒドロキシジンとシプロヘプタジンの作用

けるべきと考えられた。

一方、シプロヘプタジン (0.1、1 mg/kg) は QT 間隔と MAP₉₀ に影響を与えなかった。シプロヘプタジンの薬効相当量 (0.1 mg/kg) の 10 倍量でもこのような作用を認めなかったため、本薬物が不整脈を誘発するリスクは低いと考えられるが、より明確なリスク判断をするためには、in vitro I_{Kr} 測定データの取得が必要と考えられた。

第3章：ウサギ不整脈検出モデルを用いたシプロヘプタジンの安全性評価

〈目的〉

前章の結果より、シプロヘプタジンは QT 延長症候群を誘発するリスクの低い薬物と考えられる。QT 延長症候群のリスクを有する患者への適用の可能性を検討するため、in vivo ウサギ不整脈検出モデルにおけるシプロヘプタジンの催不整脈の作用を明確にする。

〈方法〉

New Zealand White 系ウサギを用い、イソフルランによる維持麻酔下で実験を実施した。カテーテル焼灼法で完全房室ブロックを作製し、右室を 60 回/分の刺激頻度でペーシングした状態で、体表面心電図と右心室の MAP を同時記録し、薬物投与前後での各指標の変化と不整脈の観察を行った。

〈結果・考察〉

シプロヘプタジン (0.1、1 mg/kg) は QT 間隔と MAP₉₀ に影響を与えず、TdP も誘発されなかった (図 3)。以上の結果より、シプロヘプタジンは QT 延長症候群のリスクを有する患者に使用できる薬物の候補になりうると思われた。

総括

本邦で販売されている抗ヒスタミン薬のうち、in vitro I_{Kr} 測定と in vivo QT 測定の両者のデータが存在するのは約 35% と低値であり、心臓電気薬理学的実験データの蓄積状況は十分で

はなかった。希な頻度で発生する重篤な副作用の発生を回避するためには、本研究でモルモットを用いて実施したような in vivo QT 測定実験のデータ収集を推進させる必要があり、これにより QT 延長症候群のリスクを有する患者に対する抗ヒスタミン薬の適用に関して高い精度で可否判断ができることになると考えられた。本研究の過程で、シプロヘプタジンは QT 間隔延長作用ならびに不整脈誘発作用を有しないことが明らかとなり、本薬が薬物性 QT 延長症候群のリスクを回避するための治療薬の選択肢になりうることを示された。

対象論文

Kobayashi K, Omuro N, Takahara A. The conventional antihistamine drug ciproheptadine lacks QT-interval-prolonging action in halothane-anesthetized guinea pigs: comparison with hydroxyzine. J Pharmacol Sci. 2014; 124(1): 92-98.

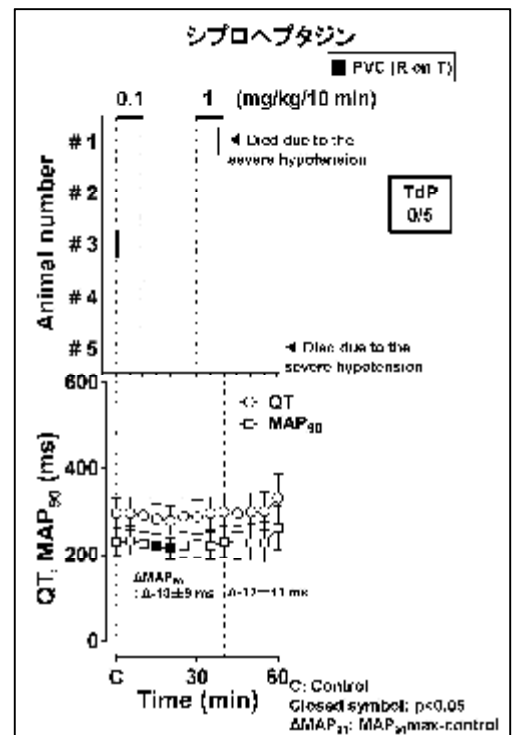


図 3 ウサギ不整脈検出モデルにおけるシプロヘプタジンの作用

論 文 審 査 結 果

小林加寿子氏 学位論文

「抗ヒスタミン薬の心臓電気薬理学的分析による薬物性 QT 延長症候群のリスク回避に関する研究」

抗ヒスタミン薬は小児から高齢者まで幅広い年齢層に使用する薬物であり、花粉症やアレルギー疾患の治療、全身麻酔や化学療法の前投薬として用いられている。また、抗ヒスタミン薬は一般用医薬品の一成分として感冒薬やアレルギー性鼻炎薬等にも多く含まれ、最近では、医療用医薬品から一般用医薬品に転用された薬物も知られている。過去に、抗ヒスタミン薬の中でテルフェナジンとアステミゾールが致死性不整脈を誘発することが報告され、このような経緯から抗ヒスタミン薬は薬物性 QT 延長症候群の原因薬物としても知られるようになった。

QT 延長症候群は原因により先天性と後天性に分類されている。遺伝子検査の普及により、後天性と予測される症例の中に遺伝子異常のキャリアが含まれていることが報告され、このような遺伝子異常に二次的な誘因が合わさって著しい QT 延長と致死性不整脈を起こすことが明らかにされている。向精神薬、抗生物質、抗真菌薬、抗アレルギー薬または消化器疾患薬などの抗不整脈薬以外の薬剤による QT 延長の頻度は 1 人/1 万～10 万人と見積もられているが、服用前後に心電図検査を行う機会が殆どないため、薬剤服用中に失神などの有害事象が発生したとしても、原因の特定に至ることが少ないという問題点がある。新規開発される医薬品に対し、薬物性 QT 延長症候群を避ける目的で ICH-S7B ガイドラインが 2009 年より本邦で施行されており、非臨床試験で hERG K⁺チャネルに対する作用と動物の心電図に及ぼす影響の 2 つの試験系の実施が推奨されている。しかしながら、このガイドラインは既に販売されている医薬品に対して適用されていない。現在臨床使用されている抗ヒスタミン薬による薬物性 QT 延長症候群に関する報告は、PMDA が配信する有害事象の臨床報告データベース「副作用が疑われる症例報告に関連する情報」に多く登録されているが、医薬品との因果関係が明確にされる事例は極めて少ないのが現状である。

そこで小林氏は、抗ヒスタミン薬による薬物性 QT 延長症候群を予測・予防の観点から回避する方策を考案するため、第 1 章では抗ヒスタミン薬の心臓電気薬理学的作用に関する網羅的な文献調査を通じて、薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクの精査が十分でない薬物を明確にし、現状の問題点を明確にすることとした。次に第 1 章で心臓電気薬理学的作用の検討が不十分と判断された薬物の中から、第 1 世代のヒドロキシジンとシプロヘプタジンを選択し、心臓電気薬理学的作用を *in vivo* モルモット QT 延長検出モデルを用いて検討した。第 3 章ではシプロヘプタジンが QT 延長のハイリスク患者に使用可能な薬物か否かを判断するため、*in vivo* ウサギ不整脈検出モデルを用いて催不整脈作用の有無を検討している。

第 1 章では国内で販売されている抗ヒスタミン薬 23 種に加えて、過去に販売中止となったテルフェナジンとアステミゾールを含めた 25 種を対象とし、PMDA 配信のデータベース「副作用が疑われる症例報告に関する情報」と PubMed および医中誌 Web を用いて発売開始以降に報告された薬物性 QT 延長症候群に関連した有害事象または副作用を調査した。その結果、該当する報告が存在した薬物は 14 種であり、調査時点で報告が存在しなかった薬物は 11 種であることが確認された。次に、非

臨床試験で実施された心臓電気薬理学的作用（ICH S7B ガイドラインに準拠した *in vitro* I_{Kr} 測定と *in vivo* QT 測定）に関するデータを網羅的に収集した。その結果、抗ヒスタミン薬の心臓電気薬理学的データの蓄積状況は全般的に決して十分とは言えず、本邦販売の抗ヒスタミン薬 23 種に限れば、*in vitro* I_{Kr} 測定と *in vivo* QT 測定の両者のデータが存在するのは約 35% の 8 種であった。また、第 1 世代抗ヒスタミン薬 10 種の中で両データが存在したのはジフェンヒドラミンの 1 種のみで、第 2 世代抗ヒスタミン薬の 15 種中 9 種と比較して明らかに少なかった。*In vitro* I_{Kr} のみのデータが存在していた第 1 世代の 4 種はすべて陽性の結果であったことから、第 1 世代抗ヒスタミン薬の安全性は現時点では判断できず、これら薬物の心臓電気薬理学的作用を早期に評価する必要性を訴えている。

第 2 章では第 1 世代抗ヒスタミン薬に焦点を当て、ヒドロキシジンとシプロヘプタジンの *in vivo* における心電図に与える作用をハロセン麻酔モルモットモデルを用いて検討している。ヒドロキシジン第 1 章で *in vitro* I_{Kr} 測定のデータが陽性であるが *in vivo* QT 測定のデータが存在しない薬物に分類され、シプロヘプタジンは *in vitro* I_{Kr} 測定と *in vivo* QT 測定の両者のデータが存在しない薬物に属している。ヒドロキシジンは薬効相当用量の 10 mg/kg で QT 間隔と MAP 持続時間を有意に延長させた。ヒドロキシジンの薬物性 QT 延長症候群を誘発するリスクは、アステミゾールとテルフェナジンと同程度である可能性が考えられた。したがって、QT 延長症候群のリスクを有する患者への本薬の投与は避けるべきと考えられた。一方、シプロヘプタジンは薬効相当量の 10 倍量でも QT 間隔と MAP 持続時間に影響を与えなかった。シプロヘプタジンが不整脈を誘発するリスクは低いと考えられるが、より明確なリスク判断をするためには、*in vitro* I_{Kr} 測定のデータ取得が必要と述べている。

第 3 章では、QT 延長症候群のリスクを有する患者へのシプロヘプタジンの適用の可能性を検討するため、*in vivo* ウサギ不整脈検出モデルを用いて本薬の催不整脈作用の有無を検討している。*In vivo* ウサギ不整脈検出モデルは、急性房室ブロック状態にある麻酔ウサギを用いた実験系であり、ドフェチリドやスパフロキサシンなどの高リスクな薬物の投与により致死性不整脈が高い再現性で出現するモデルである。この実験系でシプロヘプタジンは薬効相当量の 10 倍量でも QT 間隔と MAP 持続時間に影響を与えず、TdP も誘発されなかった。以上より、シプロヘプタジンは QT 延長症候群のリスクを有する患者に使用できる薬物の候補になりうると述べている。

小林氏による一連の研究成果は、QT 間隔延長のリスク因子を有する患者に推奨できる薬物の候補を考案する上で直ちに利用可能なものである。薬物性 QT 延長症候群の場合、*in vitro* I_{Kr} 測定と *in vivo* QT 測定といった薬物の心臓電気薬理学的作用に関する基礎データを十分に活用することで因果関係を一層明確になることが期待できるが、第 1 世代抗ヒスタミン薬では基礎データの蓄積が十分とは言えないため、薬物の選択を慎重に行う必要がある。その中でシプロヘプタジンが薬物性 QT 延長症候群のリスクを回避するための治療薬の選択肢になりうることを示した意義は大きい。薬物性 QT 延長症候群を予測・予防の観点から回避する方策を明確に見出していた本論文は、価値ある知見を与え得るものと考えられる。以上より、小林氏の申請論文を博士（薬学）の授与に値するものと判断する。

平成 29 年 2 月 15 日

高原 章