

東邦大学審査学位論文（博士）

平成 28 年度  
博士学位論文

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

東邦大学大学院 薬学研究科

小林 加寿子

# 目次

緒言	1
第1章 ICH-S7B ガイドラインに基づいた抗ヒスタミン薬の 心臓電気薬理学的作用の検討状況	7
1-1 序論	8
1-2 方法	10
1-3 結果	13
1-4 考察	21
1-5 小括	28
第2章 モルモット QT 延長測定モデルにおける hydroxyzine と cyproheptadine の作用	29
2-1 序論	30
2-2 実験方法	32
2-3 結果	39
2-4 考察	45
2-5 小括	48
第3章 ウサギ不整脈検出モデルを用いた cyproheptadine の 安全性評価	49
3-1 序論	50
3-2 実験方法	51
3-3 結果	56
3-4 考察	59
3-5 小括	61
結語	62
謝辞	63
参考文献	64

## 緒言

QT 延長症候群は、心電図に T 波の形態異常を伴う QT 間隔の延長を認め、torsade de pointes (TdP) と呼ばれる特殊な心室頻拍、あるいは心室細動などの重症心室性不整脈を生じて、失神や突然死をきたす症候群である(1)。QT 延長症候群は、先天性と後天性(二次性)に分類される。先天性 QT 延長症候群の原因は、心臓の再分極相に関与するカリウムチャンネル、ナトリウムチャンネル、カルシウムチャンネルなどの遺伝子変異による機能異常であることが知られている(1-2)。一方、二次性 QT 延長症候群は、薬物、電解質異常、徐脈、各種心疾患、中枢神経疾患、および代謝異常の関与が報告されている(3-7)。QT 延長症候群の原因薬物として hERG K<sup>+</sup>チャンネル抑制を主作用とする III 群抗不整脈薬が知られており、過度な QT 延長を避けるよう細心の注意を払うことが求められている。また、向精神薬、抗菌薬、抗真菌薬、消化性潰瘍治療薬、抗ヒスタミン薬などの非循環器官用薬も hERG K<sup>+</sup>チャンネルに対する抑制作用を有し、QT 延長症候群の原因薬物になることが報告されている(8-10)。

医療現場では、薬物誘発性 QT 延長症候群を含む医薬品による重篤な副作用に対して、初期症状を明確にすることで早期に副作用を発見し重篤化を防ぐ対策が行われてきた。しかしながら、重篤な副作用の発生頻度は一般に低く、医療従事者が副作用に遭遇する機会が少ないという問題点が指摘されている。このように事後対応型の対策では副作用の発見が遅れ重篤化する場合があるため、近年では、服用前に患者のリスク因子に応じた薬物選択を行う予測・予防型の対応が求められている(11)。Fig. 1 に示すように、事後対応型は患者が薬物を服用した後のステップ⑥「効果と副作用の評価」の段階での介入に位置付けられ、予測・予防型は患者が薬物を服用する前のステップ②「最適な処方」の段階で医療従事

者が介入することになる。重篤な副作用の発生を予測するために薬物の作用プロフィールや特異体質に関する背景データが必要となるため、高いエビデンスを有した臨床および非臨床データの整備が大きな課題である。

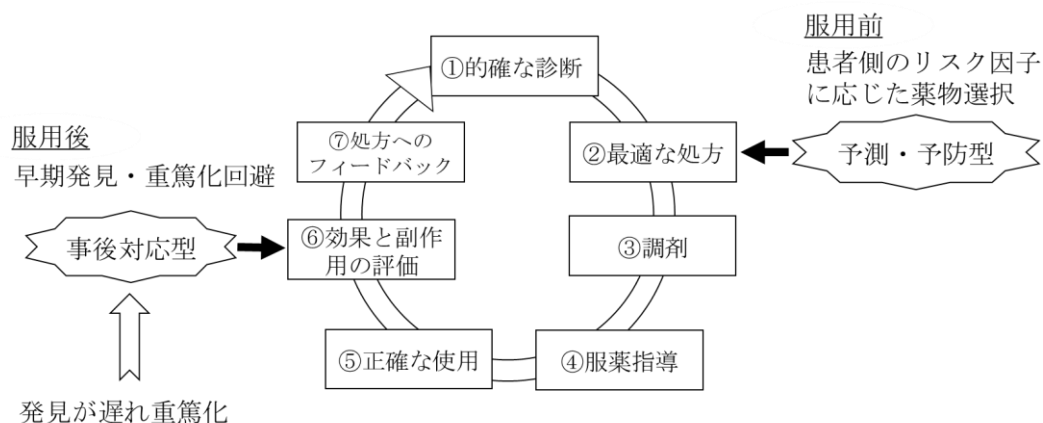


Fig. 1 医薬品の適正使用サイクルと副作用対策別の介入ポイント

副作用は、その発生の特徴から、タイプ A, B, C の 3 つに分類される(12)。タイプ A の副作用は、①既知の性質に起因、②高頻度 (>1%) で発生、③用量依存性がある、④発生の予測が可能、という特徴がある(12)。具体例として、アンジオテンシン変換酵素阻害薬による咳、オピオイドによる便秘などがある(13-14)。タイプ B の副作用は、①特異体質性、②低頻度 (<0.1%)、③用量依存性が明確ではない、④発生の予測が難しい、という特徴がある(12)。具体例として、アナフィラキシーや酵素等の先天的欠損などによる薬物不耐で生じる副作用などがある(15-17)。タイプ C の副作用は、タイプ A, B とは異なり、薬の治療対象となる集団で元々一定の頻度で発現する事象が、薬により頻度が高められる、という特徴を有する(12)。具体例として、経口避妊薬による血栓症がある(18-19)。薬物性 QT 延長症候群は、①先天的または後天的な原因により QT 間隔が

延長しやすい素因を有する対象者に生じ、②低頻度（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(20)）であり、③素因を有する患者では低用量でも生じる可能性があり、④発生の予測が難しい、という特徴から、タイプ B の副作用に位置付けられる。タイプ B の副作用は、特異体質性薬物毒性（idiosyncratic drug toxicity, IDT）とも呼ばれ(21)、医薬品開発時の非臨床試験や臨床試験で検出されず、市販後に多くの患者に使用することで、初めて顕在化することが少なくない。また、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(22)、早期発見に向けた取り組みが推進されてきた。しかし、薬物性 QT 延長症候群を発症すると突然死に至る可能性が高いことを考慮すると、従来の事後対応型に加えて、②「最適な処方」のステップで、患者側の QT 間隔延長リスクに応じた薬物選択を行う「予測・予防型」の対応が必要である。

医療現場では、個々の患者に最適な薬物治療を提供するために、薬物の有害事象や副作用に関する情報収集と分析を行なっている。QT 間隔延長のリスクを有する患者に処方する際には、薬物性 QT 延長症候群に関連した有害事象や副作用報告が存在する薬物の使用は、避けた方がよい。一方、このような有害事象や副作用報告が存在しない薬物は、薬物性 QT 延長症候群が誘発されるリスクはないと考えられるが、非循環器官用薬を投与された患者に対して服用前後に心電図検査を実施する機会は極めて少なく、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もあるため、高い精度で誘発リスクを判断することは困難である。また、有害事象や副作用の臨床報告数は、処方薬の使用量や該当する副作用に対する注目度に影響される場合も多い。このように、臨床報告をベースにした副作用の予測・予防には限界があり、

薬物性 QT 延長症候群に関連した非臨床研究データの活用を検討する必要性が考えられる。

薬物性 QT 延長症候群は、Ⅲ群抗不整脈薬が 1990 年代前半に研究開発されていた頃から注目されていたため、本症候群の発症を避けることを目的に取得すべき薬物の非臨床データの項目はある程度明確にされていた。これらの経験をベースにして、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 (以下、ICH-S7B ガイドライン) を定め、医薬品開発の段階で薬物の心臓電気薬理学的作用を評価し、薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクを統合的に評価するよう求めている(23)。ICH-S7B ガイドラインでは、心臓電気薬理学的作用の評価として *in vivo* と *in vitro* の特定領域に関する 2 つの実験系をコアバッテリーとして定めている。このため、予測・予防型の対応を目的として薬物性 QT 延長症候群に関連した非臨床データの活用を考える場合、ICH-S7B ガイドラインに準じてデータを収集すれば、QT 延長症候群の誘発機序に与える薬物作用をデータベース化しやすいというメリットが存在するかもしれない。ところが、ICH-S7B ガイドラインは、施行された 2009 年より前に製造承認申請された薬物に適用されないため、製薬会社の研究所などで、心臓電気薬理学的作用の検討ならびに公表がなされていない可能性もあり、大きな課題である。

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検討状況を文献的に調査し、予測予防型の方策を検討した。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作用を文献的に調査し、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ことを目的とした。第 2 章では、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 hydroxyzine と cyproheptadine 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。Hydroxyzine は成人のアレルギー疾患治療や周術期に、cyproheptadine は小児のアレルギー疾患や感冒の治療に多く用いられる抗ヒスタミン薬である。第 3 章では、第 2 章で明らかとなった cyproheptadine の QT 間隔の非延長作用のエビデンスを高め、さらに cyproheptadine が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た。



本論文は以下の論文を基礎とするものである。

Kobayashi K, Omuro N, Takahara A. (2014).

The conventional antihistamine drug cyproheptadine lacks QT-interval-prolonging action in halothane-anesthetized guinea pigs: comparison with hydroxyzine.

J Pharmacol Sci. 124:92-98.

## 第 1 章

# ICH-S7B ガイドラインに基づいた抗ヒスタミン薬の 心臓電気薬理学的作用の検討状況

## 1-1 序論

緒言で述べたように、薬物性QT延長症候群の安全対策を行う際、薬物性QT延長症候群に関連した有害事象または副作用報告を調査するとともに、薬物の心臓電気薬理学的作用に関する非臨床研究データによる裏づけが重要である。ICH-S7Bガイドラインでは、薬物の心臓電気薬理学的作用を明らかにするために *in vitro* と *in vivo* の特定領域に関する2つの実験系をコアバッテリーとして定めている(23)。*In vitro*  $I_{Kr}$ 測定は、動物あるいはヒトから単離された心筋細胞、培養心筋細胞株又はクローン化されたヒトのイオンチャネルの異種発現系において測定されるカリウムイオン電流への薬物の影響を評価し、*in vivo* QT測定は、覚醒下あるいは麻酔下動物における心電図パラメーターに対する薬物の影響を評価する。両測定で得られた知見を相補的に利用することにより、薬物性QT延長症候群の誘発リスクを統合的に判断することが求められている(23)。しかし、このガイドラインが施行されたのは2009年であり、それ以前に製造承認申請された薬物は対象となっていない。

そこで第1章では、薬物の心臓電気薬理学的作用を調査し、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こととした。対象として薬物性QT延長症候群の原因薬物として知られる抗ヒスタミン薬を選択した。抗ヒスタミン薬は、花粉症やその他アレルギー疾患の治療、麻酔や化学療法の前投薬のため、小児から高齢者まで幅広い年齢層に使用する薬物である(24-25)。また、一般用医薬品の成分として、感冒薬やアレルギー性鼻炎薬等にも多く含まれている。さらに、cetirizine, epinastineおよびfexofenadineのように、医療用医薬品から一般用医薬品に指定された薬物も存在する(26)。セルフメディケーションで服用する機会も多い抗ヒスタミン薬は、高い安全性を求められる(27)。しかし、現在国内で使用している抗ヒスタミン薬は、ICH-S7Bガイドライン施行以前に製

造承認申請された薬物であり、各薬物の心臓電気薬理学的作用は、明らかではない。

以上の観点から、本章では、抗ヒスタミン薬の薬物性QT延長症候群に関連した有害事象または副作用報告の有無、ならびにICH-S7Bガイドラインに準じた非臨床試験で得られた*in vitro*  $I_{Kr}$ 測定と*in vivo* QT測定のデータを収集、分析し、各薬物の薬物性QT延長症候群の誘発リスクを検討する。

## 1-2 方法

### 1-2-1 対象薬物

国内で発売されている主な抗ヒスタミン薬23種，および薬物性QT延長症候群により販売中止となったastemizole， terfenadineを含めた全25種を対象にした (Table 1)。

Table 1 調査対象とした抗ヒスタミン薬

Alimemazine <sup>I</sup>	Fexofenadine <sup>II</sup>
Azelastine <sup>II</sup>	Homochlorcyclizine <sup>I</sup>
Bepotastine <sup>II</sup>	Hydroxyzine <sup>I</sup>
Cetirizine <sup>II</sup>	Ketotifen <sup>II</sup>
Chlorpheniramine <sup>I</sup>	Levocetirizine <sup>II</sup>
Clemastine <sup>I</sup>	Loratadine <sup>II</sup>
Cyproheptadine <sup>I</sup>	Mequitazine <sup>II</sup>
Diphenhydramine <sup>I</sup>	Olopatadine <sup>II</sup>
Diphenylpyraline <sup>I</sup>	Oxatomide <sup>II</sup>
Ebastine <sup>II</sup>	Promethazine <sup>I</sup>
Emedastine <sup>II</sup>	Triprolidine <sup>I</sup>
Epinastine <sup>II</sup>	

---

薬物性 QT 延長症候群により販売中止  
Astemizole<sup>II</sup>， Terfenadine<sup>II</sup>

---

<sup>I</sup> 第1世代抗ヒスタミン薬， <sup>II</sup> 第2世代抗ヒスタミン薬

## 1-2-2 調査方法

### 1-2-2-1 抗ヒスタミン薬による薬物性 QT 延長症候群に関連する臨床報告の調査

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PharmaPharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA）配信の「副作用が疑われる症例報告に関連する情報」（[http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu\\_fukusayou\\_base.jsp](http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu_fukusayou_base.jsp)），PubMed（<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>），医中誌 Web（[www.jamas.or.jp/](http://www.jamas.or.jp/)）を用いて、抗ヒスタミン薬の臨床における薬物性 QT 延長症候群（QT 間隔延長，TdP 発生）に関連する有害事象または副作用報告を検索し，該当する資料を調査した。調査は，2012 年 10 月から 2016 年 11 月まで実施した。PMDA 配信の「副作用が疑われる症例報告に関連する情報」は 2004 年 4 月から調査日まで，PubMed は 1946 年から調査日まで，医中誌 web は 1977 年から調査日までに各データベースに収録されたデータを検索対象とした。検索キーワードとして，「QT（間隔）延長」，「QT（interval）prolongation」，「トルサード・ド・ポアント」，「TdP（Torsades de pointes）」を用いた。

### 1-2-2-2 抗ヒスタミン薬の ICH-S7B ガイドラインに準じた非臨床試験の調査

抗ヒスタミン薬 25 種を対象として，ICH-S7B ガイドラインで定められている心臓電気薬理学的作用に関連する非臨床試験（*in vitro* I<sub>Kr</sub> 測定と *in vivo* QT 測定）を，各薬物のインタビューフォーム，ならびに PubMed と医中誌 Web を用いて検索し，該当する資料を調査した。*In vitro* I<sub>Kr</sub> 測定として，①培養細胞や卵母細胞を用いた hERG K<sup>+</sup>チャネル抑制作用の測定，②ほ乳類の単離心筋細胞を用いた I<sub>Kr</sub> 抑制作用または 90%活動電位持続時間（action potential duration at 90%，APD<sub>90</sub>）の測定，③摘出心筋標本の 90%再分極時間延長作用の測定，*in vivo* QT 測定として，④覚醒自由行動下，または麻酔下の丸ごとの動物を用いた QT 間

隔, 单相性活動電位 (monophasic action potential, MAP) 等の心臓再分極指標の測定を行っている非臨床試験を検討の対象とした。さらに, ICH-S7B ガイドラインで挙げられるフォローアップ試験の 1 つである *in vivo* 催不整脈モデルを用いた薬物の催不整脈性の測定に関連する情報についても調査を実施した。

### 1-2-2-3 抗ヒスタミン薬の非臨床試験の調査結果に基づく薬物性 QT 延長症候群の誘発リスク

得られた心臓電気薬理学的作用に関連する非臨床試験を基に, *in vitro*  $I_{Kr}$  測定と *in vivo* QT 測定の評価を実施した。*In vitro*  $I_{Kr}$  測定は, 抗ヒスタミン作用の 50% 抑制濃度 ( $IC_{50}$ ) 値を考慮して(28-30), hERG  $K^+$ チャネル抑制,  $I_{Kr}$ 抑制または  $APD_{90}$  の  $IC_{50}$  値が  $\leq 3 \mu M$  の場合を陽性,  $> 3 \mu M$  の場合を陰性として判断した。*In vivo* QT 測定については, 薬効相当量で QT 間隔の延長を認めた場合を陽性, 薬効相当量の 10 倍以上で QT 間隔の延長を認めた場合を陽性 (high dose), QT 間隔の延長を認めなかった場合を陰性として判断した。*In vivo* 催不整脈性検出モデルについては, TdP の発生が認められた場合を陽性として判断した。なお, 複数の情報が得られた場合は, 最低用量で作用が認められた値を基に判断した。以上の *in vitro*  $I_{Kr}$  測定と *in vivo* QT 測定を評価した結果を統合的に判断し, 薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクについて, *in vitro*  $I_{Kr}$  測定と *in vivo* QT 測定がともに陽性である薬物を最も誘発リスクが高い薬物群 (リスク大), 両測定がともに陰性であった薬物を最も誘発リスクが低い薬物群 (リスク小) とし, 各薬物の評価結果に基づいて相対的に誘発リスクを分類した。

### 1-3 結果

#### 1-3-1 抗ヒスタミン薬の薬物性 QT 延長症候群に関連した臨床報告

抗ヒスタミン薬の臨床における薬物性 QT 延長症候群に関連する有害事象または副作用報告の調査結果を Table 2 に示す。調査対象とした抗ヒスタミン薬 25 種中 14 種 (56%) (astemizole, cetirizine, clemastine, diphenhydramine, ebastine, epinastine, fexofenadine, hydroxyzine, levocetirizine, loratadine, mequitazine, promethazine, terfenadine, olopatadine) に有害事象または副作用報告が存在した。このうち、QT 間隔延長と TdP 発生が報告されていた薬物が 14 種中 8 種 (57%) (astemizole, cetirizine, diphenhydramine, epinastine, loratadine, mequitazine, promethazine, terfenadine) であり、diphenhydramine は、過量投与時に QT 延長症候群を生じたという報告であった。また、14 種中 1 種 (7%) (hydroxyzine) は、QT 間隔の延長を伴う頻回な失神発作の報告であり、心電図測定を行っていないことから、TdP が生じた疑いとの報告であった。残りの 14 種中 5 種 (36%) (clemastine, ebastine, fexofenadine, levocetirizine, olopatadine) は、QT 間隔延長に関する報告のみが存在する薬物であった。25 種中 11 種 (44%) (alimemazine, azelastine, bepotastine, chlorpheniramine, cyproheptadine, diphenhypraline, emedastine, homochlorcyclizine, ketotifen, oxatomide, triprolidine) の薬物は、調査時点で臨床報告が存在しなかった。

抗ヒスタミン薬の世代別では、臨床報告が存在したのは、第 1 世代が 14 種中 4 種 (29%)、(clemastine, diphenhydramine, hydroxyzine, promethazine)、第 2 世代が 14 種中 10 種 (71%) (astemizole, cetirizine, epinastine, loratadine, mequitazine, terfenadine, ebastine, fexofenadine, levocetirizine, olopatadine) であった。



Table 2 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

	有害事象が 発生した用量	文献
QT 間隔延長 (+), TdP 発生 (+)		
Cetirizine <sup>II</sup>	臨床用量	(31-32)
Diphenhydramine <sup>I</sup>	過量	(33-34)
Epinastine <sup>II</sup>	臨床用量	(35)
Loratadine <sup>II</sup>	臨床用量	(36-37)
Mequitazine <sup>II</sup>	臨床用量	(38-39)
Promethazine <sup>I</sup>	臨床用量	(40-41)
薬物性 QT 延長症候群により製造販売中止		
Astemizole <sup>II</sup>	臨床用量	(42-45)
Terfenadine <sup>II</sup>	臨床用量	(46-48)
QT 間隔延長 (+), 失神発作 (+) (発作時の心電図記録なし)		
Hydroxyzine <sup>I</sup>	臨床用量	(49-51)
QT 間隔延長 (+), TdP 発生 (情報なし)		
Clemastine <sup>I</sup>	不明	(52)
Ebastine <sup>II</sup>	臨床用量	(53-54)
Fexofenadine <sup>II</sup>	臨床用量	(55-56)
Levocetirizine <sup>II</sup>	臨床用量	(57)
Olopatadine <sup>II</sup>	臨床用量	(58)

有害事象または副作用の報告なし

Alimemazine<sup>I</sup>, Azelastine<sup>II</sup>, Bepotastine<sup>II</sup>, Chlorpheniramine<sup>I</sup>,  
Cyproheptadine<sup>I</sup>, Diphenhypraline<sup>I</sup>, Emedastine<sup>II</sup>, Homochlorcyclizine<sup>I</sup>,  
Ketotifen<sup>II</sup>, Oxatomide<sup>II</sup>, Triprolidine<sup>I</sup>

<sup>I</sup> 第 1 世代抗ヒスタミン薬, <sup>II</sup> 第 2 世代抗ヒスタミン薬

### 1-3-2 抗ヒスタミン薬の ICH-S7B ガイドラインに準じた非臨床試験の調査結果

抗ヒスタミン薬 25 種の非臨床試験から得られた各薬物の心臓電気薬理学的作用を、薬物性 QT 延長症候群に関連する有害事象または副作用報告が存在した薬物 14 種は Table 3 に、存在しない薬物 11 種は Table 4 に示す。Table 3, 4 の数値は、得られた各評価項目の 50%抑制濃度 (IC<sub>50</sub>)、作用が出現した濃度または最小文献値とし、不等号 (>) を付記した数値は、その濃度で各評価項目の抑制作用が 50%に達していない、またはその濃度、投与量で作用を認めない最大文献値とした。

ICH-S7B ガイドラインの推奨している *in vitro* I<sub>Kr</sub> 測定および *in vivo* QT 測定の両データが得られた薬物は、抗ヒスタミン薬 25 種中 10 種 (40%) (astemizole, cetirizine, diphenhydramine, ebastine, epinastine, fexofenadine, levocetirizine, terfenadine, olopatadine, oxatomide) のみであった。内訳は、有害事象または副作用報告が存在した抗ヒスタミン薬が 14 種中 9 種 (64%) (astemizole, cetirizine, diphenhydramine, ebastine, epinastine, fexofenadine, levocetirizine, terfenadine, olopatadine), 存在しない抗ヒスタミン薬が 11 種中 1 種 (9%) (oxatomide) であり、非臨床試験から得られた各薬物の心臓電気薬理学的作用に関する情報量は、有害事象または副作用報告が存在する薬物に比べて、臨床報告が存在しない薬物の方が明らかに少ない状況であった。

また、残りの抗ヒスタミン薬 15 種は、*in vitro* I<sub>Kr</sub> 測定のデータのみ存在した薬物が 8 種 (53%) (azelastine, chlorpheniramine, clemastine, hydroxyzine, ketotifen, loratadine, mequitazine, promethazine), *in vitro* I<sub>Kr</sub> 測定および *in vivo* QT 測定の両データが存在しない薬物が 7 種 (47%) (alimemazine, bepotastine, cyproheptadine, diphenhypraline, emedastine, homochlorcyclizine, triprolidine) であった。

世代別には, *in vitro* I<sub>Kr</sub> 測定および *in vivo* QT 測定の両データが得られた第 1 世代の抗ヒスタミン薬は 1 種 (diphenhydramine) のみであり, 5 種 (alimemazine, cyproheptadine, diphenhypraline, homochlorcyclizine, triprolidine) が *in vitro* I<sub>Kr</sub> 測定および *in vivo* QT 測定の両データが存在しなかった。

Table 3 抗ヒスタミン薬の ICH-S7B ガイドラインに準じた非臨床試験の調査結果  
(薬物性 QT 延長症候群に関連した有害事象および副作用の臨床報告が存在する薬物 14 種)

	<i>In vitro</i> I <sub>Kr</sub> 測定			<i>In vivo</i> QT 測定			文献
	hERG K <sup>+</sup> 抑制作用 培養・卵母細胞 (IC <sub>50</sub> , μM)	I <sub>Kr</sub> 抑制作用または90% 再分極時間延長作用 単離心筋細胞 (IC <sub>50</sub> , μM)	90%再分極時 間延長作用 摘出心筋標本 (μM)	QT 間隔延長作用 覚醒モデル (mg/kg)	QT 間隔延長作用 麻酔下モデル (mg/kg) または (mg/kg/h)	QT 間隔延長作 用催不整脈モデ ル (mg/kg)	
QT 延長 (+), TdP 発生 (+)							
Cetirizine	>3 <sup>a,b</sup> >30 <sup>d</sup>	>100 <sup>GP</sup>	ND	ND	>1.4 <sup>Dog</sup>	ND	(59-61)
Diphenhydramine	2.7 <sup>b</sup> 27.1 <sup>d</sup>	ND	>10 <sup>GP</sup>	>10 <sup>Dog</sup> >10 <sup>Monkey</sup>	>10 <sup>Dog</sup> 10 <sup>GP</sup>	ND	(30,62- 66)
Epinastine	>100 <sup>d</sup>	ND	>10 <sup>GP</sup>	10* <sup>Monkey</sup>	ND	ND	(30,67- 68)
Loratadine	4 <sup>b</sup> 2.8 <sup>e</sup>	>10 <sup>GP</sup>	ND	ND	ND	ND	(60,69-, 70)
Mequitazine	ND	ND	>10 <sup>GP</sup>	ND	ND	ND	(30)
Promethazine	1.46 <sup>b</sup>	0.73 <sup>GP</sup>	ND	ND	ND	ND	(71)
(薬物性 QT 延長症候群により国内販売中止)							
Astemizole	0.0009 <sup>b</sup> 0.048 <sup>d</sup>	ND	0.03 <sup>GP</sup>	0.3 <sup>Monkey</sup> 3 <sup>Dog</sup>	0.3 <sup>Dog</sup>	30 <sup>Dog</sup>	(30,63,6 6,68,72- 74)
Terfenadine	0.052 <sup>b</sup> 0.33 <sup>d</sup>	ND	0.03 <sup>GP</sup>	3 <sup>Monkey</sup> 30 <sup>Dog</sup>	1 <sup>Dog</sup>	30 <sup>Dog</sup>	(30,59,6 4,66,68, 69,75)
QT 延長 (+), TdP 発生 (失神発作)							
Hydroxyzine	0.16 <sup>b</sup> 0.62 <sup>e</sup>	0.2 <sup>GP</sup>	ND	ND	ND	ND	(49,76)
QT 延長 (+), TdP 発生 (-)							
Clemastine	0.012 <sup>b</sup>	ND	10 <sup>GP</sup>	ND	ND	ND	(30,77)
Ebastine	0.083 <sup>e</sup>	ND	>3 <sup>GP</sup>	>100 <sup>Dog</sup>	100 <sup>GP</sup> 1 <sup>Dog</sup>	ND	(30,70,7 8)
Fexofenadine	>100 <sup>d</sup> 22.8 <sup>e</sup>	ND	ND	>30 <sup>Dog</sup>	>10 <sup>Rabbit</sup> >100 <sup>GP</sup>	ND	(70,79)
Levocetirizine	>30 <sup>d</sup>	>100 <sup>GP</sup>	30 <sup>Dog</sup>	ND	ND	>3.2 <sup>Dog</sup>	(80)
Olopatadine	ND	ND	>100 <sup>GP</sup>	>30 <sup>Dog</sup>	>5 <sup>Dog</sup>	ND	(81-82)

ND : No data found, a : SH-SY5Y, b : HEK293, c : Chinese hamster ovary (CHO), d : *Xenopus* oocyte, e : Mouse L cell, GP : Guinea Pig, \* : 一過性の延長のみ

Table 4 抗ヒスタミン薬の ICH-S7B ガイドラインに準じた非臨床試験の調査結果

(薬物性 QT 延長症候群に関連した有害事象および副作用報告が存在しない薬物 11 種)

	<i>In vitro</i> I <sub>Kr</sub> 測定			<i>In vivo</i> QT 測定			文献
	hERG K <sup>+</sup> 抑制作用 培養卵母細胞 (IC <sub>50</sub> , μM)	I <sub>Kr</sub> 抑制作用または 90% 再分極時間延長作用 単離心筋細胞 (IC <sub>50</sub> , μM)	90%再分極時間 延長作用 摘出心筋標本 (μM)	QT 間隔延長作用 覚醒モデル (mg/kg)	QT 間隔延長作用 麻酔下モデル (mg/kg) または (mg/kg/h)	QT 間隔延長作用 催不整脈モデル (mg/kg)	
Alimemazine	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
Azelastine	0.01143 <sup>b</sup>	0.001 <sup>GP</sup>	ND	ND	ND	ND	(83)
Bepotastine	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
Chlorpheniramine	13 <sup>b</sup> 20.9 <sup>d</sup>	ND	1 <sup>GP</sup>	ND	ND	ND	(30,63, 69)
Cyproheptadine	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
Diphenhypraline	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
Emedastine	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
Homochlorcyclizine	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
Ketotifen	ND	ND	> 10 <sup>GP</sup>	ND	ND	ND	(30)
Oxatomide	ND	ND	> 10 <sup>GP</sup>	> 30 <sup>Dog</sup>	ND	ND	(30,84)
Tripolidine	ND	ND	ND	ND	ND	ND	

ND : No data found, <sup>a</sup> : SH-SY5Y, <sup>b</sup> : HEK293, <sup>c</sup> : Chinese hamster ovary (CHO), <sup>d</sup> : *Xenopus* oocyte, <sup>e</sup> : Mouse L cell, GP : Guinea Pig

### 1-3-3 抗ヒスタミン薬の非臨床試験の調査結果に基づく薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクの評価

抗ヒスタミン薬 25 種について、Table 3 と Table 4 で示した *in vitro* I<sub>Kr</sub> 測定および *in vivo* QT 測定に関する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 Fig. 2 に示した。

*In vitro* I<sub>Kr</sub> 測定および *in vivo* QT 測定の両データの判定が陽性であった薬物 2 種 (astemizole, terfenadine) をリスク大、両データの判定がともに陰性であった薬物 6 種 (cetirizine, epinastine, fexofenadine, levocetirizine, olopatadine, oxatomide) をリスク小として判断した (Fig. 2-①, ②)。 *In vitro* I<sub>Kr</sub> 測定のデータのみが存在した薬物 8 種 (azelastine, chlorpheniramine, clemastine, hydroxyzine, ketotifen, loratadine, mequitazine, promethazine) の薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクは、誘発リスクの明確な判断をするには情報が不十分であったため、得られた測定データの評価を基に、誘発リスクに幅を持たせた判断を行った (Fig. 2-③, ④)。 *In vitro* I<sub>Kr</sub> 測定および *in vivo* QT 測定のデータが存在しなかった薬物 7 種 (alimemazine, bepotastine, cyproheptadine, diphenhypraline, emedastine, homochlorcyclizine, triprolidine) は、薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクを判断できなかった (Fig. 2-⑤)。

抗ヒスタミン薬の世代別では、有害事象または副作用報告が存在した抗ヒスタミン薬の中で、相対的に薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクが高いと判断されたのは、第 1 世代は 4 種全て (clemastine, diphenhydramine, hydroxyzine, promethazine) であったのに対して、第 2 世代は 10 種中 4 種 (40%) (astemizole, ebastine, loratadine, terfenadine) のみであった。

薬物性QT延長症候群の誘発

リスク大 ← → リスク小

① *In vitro* I<sub>Kr</sub>測定と*in vivo* QT測定のある薬物 (*In vitro* I<sub>Kr</sub>測定陽性)

<i>In vitro</i> I <sub>Kr</sub> 測定	陽性		
<i>In vivo</i> QT測定	陽性	陽性 (high dose)	陽性
有害事象報告	あり Astemizole <sup>II</sup> Terfenadine <sup>II</sup>	なし Diphenhydramine <sup>I</sup> Ebastine <sup>II</sup>	なし

② *In vitro* I<sub>Kr</sub>測定と*in vivo* QT測定のある薬物 (*In vitro* I<sub>Kr</sub>測定陰性)

<i>In vitro</i> I <sub>Kr</sub> 測定		陰性
<i>In vivo</i> QT測定		陰性
有害事象報告	あり	Cetirizine <sup>II</sup> Epinastine <sup>II</sup> Fexofenadine <sup>II</sup> Levocetirizine <sup>II</sup> Olopatadine <sup>II</sup>
	なし	Oxatomide <sup>II</sup>

③ *In vitro* I<sub>Kr</sub>測定のみのある薬物 (*In vitro* I<sub>Kr</sub>測定陽性)

<i>In vitro</i> I <sub>Kr</sub> 測定	陽性				
<i>In vivo</i> QT測定	データなし				
有害事象報告	あり	Clemastine <sup>I</sup>	Hydroxyzine <sup>I</sup>	Loratadine <sup>II</sup>	Promethazine <sup>I</sup>
	なし	Azelastine <sup>II</sup>			Chlorpheniramine <sup>I</sup>

④ *In vitro* I<sub>Kr</sub>測定のみのある薬物 (*In vitro* I<sub>Kr</sub>測定陰性)

<i>In vitro</i> I <sub>Kr</sub> 測定		陰性
<i>In vivo</i> QT測定		データなし
有害事象報告	あり	Mequitadine <sup>II</sup>
	なし	Ketotifen <sup>II</sup>

⑤ いずれのデータもない薬物

<i>In vitro</i> I <sub>Kr</sub> 測定	データなし				
<i>In vivo</i> QT測定	データなし				
有害事象報告	なし	Alimemazine <sup>I</sup>	Bepotastine <sup>II</sup>	Cyproheptadine <sup>I</sup>	Diphenylpyraline <sup>I</sup>
		Emedastine <sup>II</sup>	Homochlorcyclizine <sup>I</sup>	Tripolidine <sup>I</sup>	

<sup>I</sup> : 第1世代抗ヒスタミン薬 <sup>II</sup> : 第2世代抗ヒスタミン薬

Fig. 2 抗ヒスタミン薬の心臓電気薬理学的データに基づいた薬物性QT延長症候群の誘発リスク

判断基準

- In vitro* I<sub>Kr</sub>測定    hERG K<sup>+</sup>, I<sub>Kr</sub>抑制または APD<sub>90</sub> の IC<sub>50</sub> ≤ 3μM : 陽性  
                           hERG K<sup>+</sup>, I<sub>Kr</sub>抑制または APD<sub>90</sub> の IC<sub>50</sub> > 3μM : 陰性
- In vivo* QT測定    薬効相当量で QT 間隔を延長した場合 : 陽性  
                           薬効相当量の 10 倍で QT 間隔を延長した場合 : 陽性(high dose)  
                           QT 間隔の延長を認めなかった場合 : 陰性

## 1-4 考察

### 1-4-1 抗ヒスタミン薬の有害事象および副作用の臨床報告

Table 2 で示したように、抗ヒスタミン薬 25 種中 14 種 (56%) で薬物性 QT 延長症候群に関連した有害事象または副作用報告が存在した。QT 間隔が延長しやすいリスク因子を有する患者に対する薬物選択を、臨床報告の結果を基に考える場合、薬物と有害事象との因果関係に関する情報が必要である。そこで、この点を明確にすることを臨床報告された情報を基に試みたが、明確化する際に必要な情報が不足していた。特に QT 間隔延長に関する遺伝的素因の有無や家族歴などの薬物性 QT 延長症候群の患者のリスク因子の有無を判断するための情報が得られないため、その証明をすることは困難であった。薬物性 QT 延長症候群が属するタイプ B の副作用の場合、発生頻度が少ないため、蓄積された臨床報告の量的な解析で因果関係を証明することは難しく、個々の症例を質的に検討していく必要がある(85)。しかし、第三者の立場で臨床報告を基に因果関係を証明することには限界があることから、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。



#### 1-4-2 抗ヒスタミン薬の非臨床試験から得られた心臓電気薬理学的作用

Table 3 と Table 4 で示したように、抗ヒスタミン薬の非臨床試験から得られた心臓電気薬理学的作用の情報量は、有害事象または副作用報告の有無により、大きく異なることが明らかとなった。今回調査した抗ヒスタミン薬 25 種は、全ての薬物が ICH-S7B ガイドライン施行前に製造承認申請されており、ガイドラインに沿った非臨床試験の義務がない(23)。さらに、非循環器官用薬による薬物性 QT 延長症候群の原因は主に hERG K<sup>+</sup>チャネル抑制作用であり、このチャネルへの作用は主作用の抗ヒスタミン作用と完全に独立しているため、製造承認前の非臨床試験で心臓電気薬理学的作用が検討された事例はほとんどない。特に、調査時点で有害事象または副作用報告が存在しなかった薬物では、心臓電気薬理学的作用のデータが少なかった。したがって、抗ヒスタミン薬による薬物性 QT 延長症候群は事後対応型の安全対策にならざるを得なかったことをよく反映していると考えられた。

### 1-4-3 抗ヒスタミン薬の非臨床試験の調査結果に基づく薬物性 QT 延長症候群の誘発リスク

Fig. 2 で示したように、日本で販売されている抗ヒスタミン薬 23 種に限れば、*in vitro*  $I_{Kr}$  測定と *in vivo* QT 測定 の両データに基づき、薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクを判断できたのは、8 種 (35%) (cetirizine, diphenhydramine, ebastine, epinastine, fexofenadine, levocetirizine, olopatadine, oxatomide) のみであった。この中で、Fig. 2-①で示したように、薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクが高いと考えられる *in vitro*  $I_{Kr}$  測定と *in vivo* QT 測定がともに陽性であった薬物として、薬物性 QT 延長症候群により販売が中止となった astemizole と terfenadine(86)が該当したことは、薬物の作用特性から薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクを考慮することの有用性を示すものである。今回の検討で、diphenhydramine, ebastine は、高用量において QT 延長作用を示す可能性があることが明らかとなり、QT 間隔延長のリスク因子を有する患者への使用は避ける必要があると考えられた。

一方、Fig. 2-②で示した *in vitro*  $I_{Kr}$  測定と *in vivo* QT 測定がいずれも陰性である 6 種の薬物 (cetirizine, epinastine, fexofenadine, levocetirizine, olopatadine, oxatomide) のうち、oxatomide を除く 5 種の薬物に有害事象または副作用報告が存在した。これらの臨床報告は自発報告を基盤とした報告であり、薬物以外が原因で QT 延長を生じた可能性を排除するために必要な情報に関する記載がなかったため、薬物と有害事象報告との間の因果関係は必ずしも明確にされていなかった。Cetirizine, epinastine, fexofenadine, levocetirizine, olopatadine の薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクは、非臨床試験で得られた薬物の心臓電気薬理学的作用に基づいて評価した結果、低いと考えられた。このように、薬物の心臓電気薬理学的作用に基づく因果関係の再評価により、薬物と有害事象との因果関係が否定された例として、消化性潰瘍治療薬の famotidine が知られている(87-90)。

Fig. 2-③で示した 6 種の薬物 (azelastine, chlorpheniramine, clemastine, hydroxyzine, loratadine, promethazine) は, *in vitro* I<sub>Kr</sub> 測定が陽性であることから, 薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクが高い可能性が考えられた。より高い精度でリスク評価を行うためには, 早期に *in vivo* QT 測定 of データを取得する必要がある。このなかで, azelastine は本調査時点で有害事象報告が存在していないが, hERG K<sup>+</sup>チャネルの IC<sub>50</sub> 値が terfenadine より低いことが確認された。Azelastine は, QT 延長作用示す可能性のある薬物であることが臨床において認識されていないため, これまで報告が挙がってこなかった可能性がある。過去の事例として, 古くから使用されてきた鎮咳薬 clobutinol は, それまでに薬物性 QT 延長症候群に関連する臨床報告はなかったものの, 2004 年に QT 延長症候群の若年患者が clobutinol を含む一般用医薬品を服用中に TdP を生じたとの症例報告(91)が出されている。その後の非臨床試験により *in vitro* I<sub>Kr</sub> 測定と *in vivo* QT 測定がともに陽性であることが判明し(62, 91-93), 臨床試験を経て 2007 年に販売が中止されるに至った。有害事象報告のない azelastine と chlorpheniramine については, 臨床において QT 延長症候群に関する有害事象の報告が出る前に非臨床試験で心臓電気薬理学的作用を評価し, 未然にリスクを回避するための方策を立てる必要がある。

Fig. 2-④で示した 2 種の薬物 (ketotifen, mequitazine) は, *in vitro* I<sub>Kr</sub> 測定が陰性であったことから, 薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクは低いと考えられる。しかし, 薬物性 QT 延長症候群の機序は, hERG K<sup>+</sup>チャネルの抑制だけではなく, 心筋再分極相に関与する他のイオンチャネルや輸送体への作用を介した機序も存在する。したがって, *in vitro* I<sub>Kr</sub> 測定が陰性であっても, QT 間隔延長作用が存在しないことを直ちに証明するものではない。例えば, III 群抗不整脈薬 sotalol は, 哺乳類単離心筋の I<sub>Kr</sub> 抑制作用, および *in vivo* QT 測定 of 陽性を示すが, hERG

K<sup>+</sup>チャネルの抑制作用は認めないことが知られている(94-95)。従って、薬物の安全性を更に担保するためには、*in vivo* QT 測定データを相補的に取得する必要がある。

Fig. 2-⑤に示した 7 種の薬物 (alimemazine, bepotastine, cyproheptadine, diphenhypraline, emedastine, homochlorcyclizine, triprolidine) は、*in vitro* I<sub>Kr</sub> 測定と *in vivo* QT 測定データの両データが存在せず、薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクについて判断できない薬物群である。これらの薬物は、薬物性 QT 延長症候群に関連した有害事象報告は存在しないため、安全性評価の必要性が生じてこなかったと考えられる。この薬物群は *in vitro* I<sub>Kr</sub> 測定と *in vivo* QT 測定両指標の評価を実施し、非臨床試験の観点からも薬物の安全性を明確にすることが必要と考えられた。

#### 1-4-4 世代別から考察した薬物性 QT 延長症候群の誘発リスク

Table 2 で示したように、抗ヒスタミン薬 25 種中 14 種 (56%) で薬物性 QT 延長症候群に関連した有害事象または副作用報告が存在しているが、そのうち 10 種 (71%) (astemizole, cetirizine, ebastine, epinastine, fexofenadine, levocetirizine, loratadine, mequitazine, terfenadine, olopatadine) が第 2 世代抗ヒスタミン薬であった。国内で販売が中止された astemizole と terfenadine(86)も第 2 世代に分類されており、第 1 世代抗ヒスタミン薬に比べて、第 2 世代で有害事象または副作用の臨床報告が存在する薬物数が多い傾向は、海外の医薬品副作用報告に基づく検討でも認められている(96)。しかし、市販後の自発報告から有害事象や副作用の発生頻度やリスクを評価する際の問題として、副作用と認識された一部しか報告されないこと、またその割合が様々な要因で変動することなど、臨床報告の出版バイアスや報告バイアスを考えなければならない(97)。実際、astemizole と

terfenadine による薬物性 QT 延長症候群について注目を集めて以降、古くから使用されてきた第 1 世代の diphenhydramine や hydroxyzine などでも薬物性 QT 延長症候群に関連する臨床報告が挙げられるようになった(76, 98)。今回の我々の検討では、*in vitro* I<sub>Kr</sub>測定と *in vivo* QT 測定に関するデータが両方あったのは、第 1 世代抗ヒスタミン薬は 10 種中 1 種 (10%) (diphenhydramine) のみで、第 2 世代抗ヒスタミン薬の 15 種中 9 種 (60%) (astemizole, cetirizine, ebastine, epinastine, fexofenadine, levocetirizine, terfenadine, olopatadine, oxatomide) と比較して、第 1 世代抗ヒスタミン薬は心臓電気薬理学的作用の情報が不足していた。*In vivo* QT 測定のデータは得られなかったが、第 1 世代で *in vitro* I<sub>Kr</sub>のデータが得られた 4 種 (chlorpheniramine, clemastine, hydroxyzine, promethazine) は、すべて陽性が示されており、薬物の心臓電気薬理学的作用に基づいて考えると、第 2 世代と比べて第 1 世代の抗ヒスタミン薬の方が安全とは判断できず、第 1 世代の抗ヒスタミン薬の心臓電気薬理学的作用の早期の評価が必要と考えられた。

#### 1-4-5 他の薬物性 QT 延長症候群誘発リスクに関する情報との比較

薬物による催不整脈リスクに関する情報を評価・提供しているものとして CredibleMeds<sup>®</sup> (<https://crediblemeds.org/>) がある。CredibleMeds<sup>®</sup>では、astemizole, terfenadine は「Risk of TdP」、hydroxyzine, diphenhydramine は「Conditional Risk of TdP」、promethazine は「Possible Risk of TdP」に分類されている。Fig. 2-①に示した薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクが高いと考えられる 4 種中 3 種 (astemizole, diphenhydramine, terfenadine) は、「Risk of TdP」と「Conditional Risk of TdP」のカテゴリーに分類されていた。また、Fig. 2-③に示した薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクが高い可能性が考えられる 6 種中 2 種 (hydroxyzine,

promethazine) は、各々「Conditional Risk of TdP」「Possible Risk of TdP」のカテゴリーに分類された薬物であり、CredibleMeds®と類似した傾向を示していた。一方、Fig. 2-②で示した薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクが低いと考えられる 6 種 (cetirizine, epinastine, fexofenadine, levocetirizine, olopatadine, oxatomide) は、CredibleMeds®のいずれのカテゴリーにも存在しなかった。CredibleMeds®は、薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクが低いあるいは誘発作用がない薬物に関する評価は含んでいないため、これらの薬物に関する比較はできない。今回得られた心臓電気薬理学的作用に基づいて“ネガティブ”な作用を示す情報も含めて評価することは、誘発リスクの低い薬物の明確化が可能になると考えられた。

## 1-5 小括

抗ヒスタミン薬の心臓電気薬理学的データの検討状況は、国内販売されている 23 種に限れば、*in vitro* I<sub>Kr</sub> 測定と *in vivo* QT 測定のデータがあったのは 8 種 (35%) のみであり、薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクを評価するには十分とは言えなかった。また、得られた *in vitro* I<sub>Kr</sub> 測定と *in vivo* QT 測定から薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクを相対的にまとめ分類した結果、*in vitro* I<sub>Kr</sub> 測定が陽性で *in vivo* QT 測定が未評価の 6 種、および *in vitro* I<sub>Kr</sub> 測定と *in vivo* QT 測定の両評価が行われていない 7 種の薬物は、早急に心臓電気薬理学的作用を精査する必要があると考えられた。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、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  
hydroxyzine と cyproheptadine の作用



## 2-1 序論

第 1 章で、抗ヒスタミン薬の心臓電気薬理学的作用の検討状況が十分でない薬物が多く存在することが明らかにされた。特に、*in vitro* I<sub>Kr</sub> 測定が陽性で *in vivo* QT 測定 of データが得られなかった Fig. 2-③に属する抗ヒスタミン薬 6 種 (azelastine, chlorpheniramine, clemastine, hydroxyzine, loratadine, promethazine) と、*in vitro* I<sub>Kr</sub> 測定と *in vivo* QT 測定 of 両データが得られなかった Fig. 2-⑤に属する抗ヒスタミン薬 7 種 (alimemazine, bepotastine, diphenhypraline, cyproheptadine, emedastine, homochlorcyclizine, triprolidine) については、早急に検討することが必要であると判断した。この中で、Fig. 2-③は azelastine, loratadine, Fig. 2-⑤は bepotastine, emedastine を除き、第 1 世代の抗ヒスタミン薬に分類される薬物であり、特に第 1 世代は、心臓電気薬理学的作用に関する検討が不十分であった。そこで、第 2 章では、これらの薬物群の中から、使用頻度が高い第 1 世代の抗ヒスタミン薬である cyproheptadine と hydroxyzine の *in vivo* QT 測定を実施することにした。

Hydroxyzine は、蕁麻疹や皮膚疾患に伴う掻痒、神経症による不安、緊張、抑うつなどで使用される薬物であり、注射剤は、麻酔前投薬、術前・術後の悪心・嘔吐の防止に対して、頻繁に使用されている。Hydroxyzine については、遺伝的素因を有する患者で QT 間隔の延長を伴う頻回な失神発作を認めたことが、2008 年に Sakaguchi らにより報告されており、発作中の心電図は記録されていないものの TdP の発生が強く疑われる症例であった(76)。一方、cyproheptadine は、皮膚疾患に伴う掻痒、蕁麻疹、血管運動性浮腫、アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎、感冒等上気道炎に伴うくしゃみ、鼻汁、咳嗽、枯草熱に使用される薬物であり、特に小児に対して、現在もなお多く使用されている薬物である。

*In vivo* QT 測定は、我々が確立したモルモット QT 延長測定モデルを用いた (62,93,99)。ラットやマウスは、心筋イオンチャンネルのうち、 $I_{to}$  が著しく発達しているために活動電位の再分極相のプラトー相の形成が困難であることや、 $I_{Kr}$  が存在しないとも言われている(100-101)。一方、モルモットの心臓におけるカリウムチャンネルのサブタイプの組成や機能的役割は、 $I_{to}$  チャンネルの密度が低いこと以外はヒトと類似点が多いことが知られている。以上の理由により、モルモットを用いて薬物の心臓電気薬理学的作用を検討することは妥当であると判断した。

## 2-2 実験方法

本研究の実験計画は、東邦大学動物実験委員会の承認を得た。実験は、東邦大学動物実験取扱規程、ならびに、日本薬理学会が定めた「動物実験に関する日本薬理学会指針」に従い実施した。

### 2-2-1 実験動物

Hartley 系モルモットを白石実験動物飼育所より購入し、東邦大学薬学部実験動物センター内で飼育したものを使用した。

### 2-2-2 心電図および単相性活動電位の測定

心行動態および心臓電気生理パラメーターは、ハロセン麻酔下で測定した。体重約 400 g のモルモットに、thiopental sodium (ラボナール®注射用、田辺三菱製薬株式会社) 40 mg/kg を腹腔内投与して麻酔導入した。Halothane (フローセン®, 武田薬品工業株式会社) は、フローセン専用気化器 (FLUO-V, 五十嵐医科工業株式会社) を用いて 100%酸素で気化させた。気管カニューレを挿入後、0.5% ハロセンで維持麻酔を行った。人工呼吸器 (SN-480-7, 株式会社シナノ製作所) を用いて、1 回換気量は 6 mL/kg, 呼吸数は 60 回/分で人工呼吸を行った。また、体温制御装置 (ATB-1100, 日本光電工業株式会社) を用いて、体温を 37°C に維持した。生体電気用アンプ (AB-621G, 日本光電工業株式会社) を用いて、体表第 II 誘導心電図を測定した。また、瞬時心拍計ユニット (AT-601G, 日本電光工業株式会社) を用いて、第 II 誘導心電図の R 波をトリガーとして心拍数を測定した。生理食塩水 (大塚生食注, 大塚製薬株式会社) に heparin sodium (味の素株式会社) を溶解し、50 単位/mL に調製したヘパリン生理食塩水をカニューレに満たし、左頸動脈に挿入し、圧トランスデューサーを介してひずみ圧力アン

プ (AP-601G, 日本光電工業株式会社) に接続して, 血圧を測定した。右頸静脈にシースカテーテル (4 Fr, テルモ株式会社) を留置し, MAP 刺激・記録用カテーテル電極 (3 Fr, 電極間の距離 4 mm, SMC-304, 株式会社フィジオテック) を経静脈的に右心室まで挿入し, 差動交流増幅器 (DAM-50, WPI) を介して直流アンプ (AD-601G, 日本光電工業株式会社) に接続し, 右心室の単相性活動電位 (Monophasic action potential, MAP) を測定した。また, カテーテル電極を, アイソレータ (SS-104J, 日本光電工業株式会社) を介して電気刺激装置 (SEN-3301, 日本光電工業株式会社) に接続し, 刺激電圧は 2.5 V (閾値の約 2 倍), 刺激幅は 3 ms, サイクル長 (cycle length, CL) 300, 250 ms で右心室ペーシングを行った。各薬物は左頸静脈に挿入したカニューレから, シリンジポンプ (78-0100J, Kd Scientific) を用いて 2 mL/kg/10 min の用量と速度で投与した。

心電図, 血圧および単相性活動電位は, デジタルディスプレイ (Omniace II RA1300R, NEC) でモニタリングしつつ, サーマルアレイレコーダ (RTA-1100, 日本光電工業株式会社) を用いて 5 分毎に記録紙上に記録した。さらに, 3 指標を, リアルタイム循環動態解析ソフトウェア (MP/VAS3 Version1.0, 株式会社フィジオテック) を用いて, アナログ/デジタル変換器 (A/D コンバーター) (PCI 6220, 株式会社フィジオテック) を介してパーソナルコンピューター (OPTIPLEX 745, DELL) に取り込み, 解析を行った。

### 2-2-3 実験プロトコール

Hydroxyzine 1 mg/kg を 10 分間かけて静脈内投与し，薬物投与前および投与開始後 5, 10, 15, 20, 25, 30 分後の心電図と MAP を測定した。続いて，hydroxyzine 10 mg/kg を 10 分間かけて静脈内投与し，薬物投与開始後 5, 10, 15, 20, 25, 30 分後の心電図と MAP を測定した。MAP は，各データ測定ポイントで，洞調律下 (sinus)，CL=300 ms (心拍数 200 拍/分)，CL=250 ms (心拍数 240 拍/分) のペーシング下の 3 条件で測定を行った (Fig. 3)。

また，cyproheptadine 0.1 mg/kg, 1 mg/kg も，hydroxyzine と同様のプロトコールで測定した。

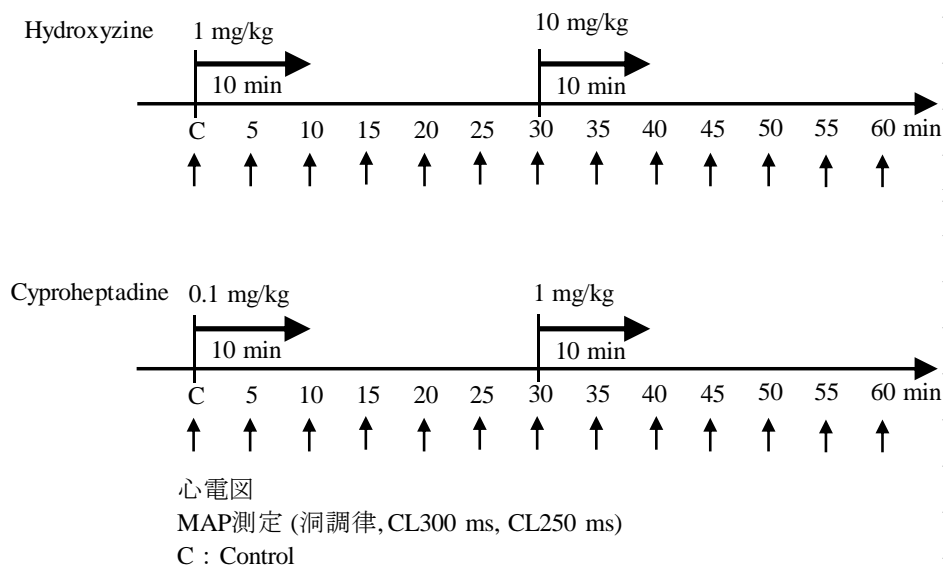
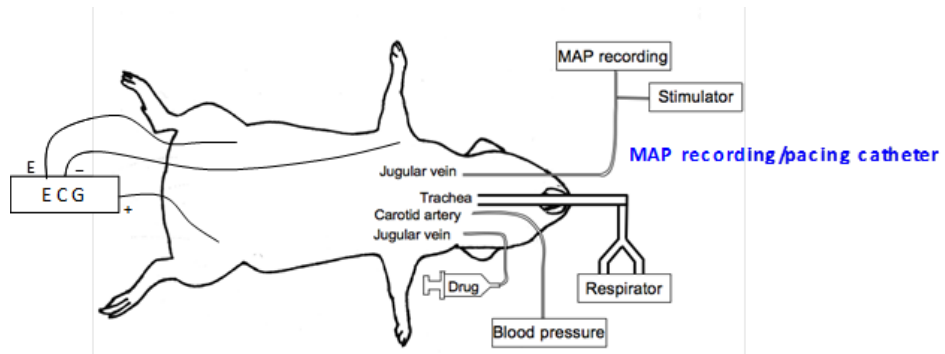


Fig. 3 実験プロトコール

#### 2-2-4 MAP の解析

MAP は、90%心室筋再分極レベルでのインターバルを  $MAP_{90}$  と定義し解析した (Fig. 4)。心拍数, QT 間隔,  $MAP_{90}$  は, データ測定ポイントごとに, 3 拍分計測し, 平均値をそのデータ測定ポイントの値とした。

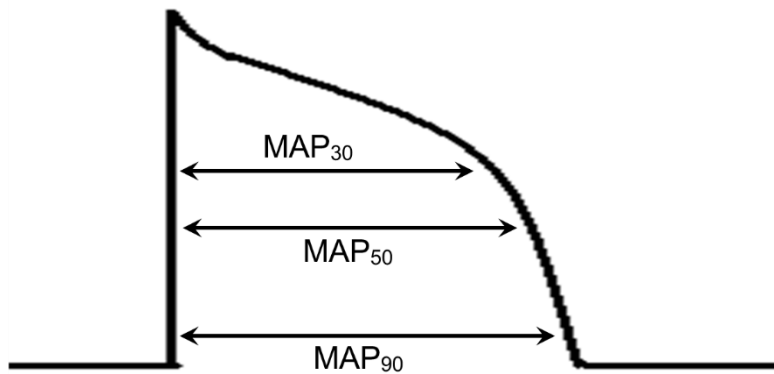


Fig. 4  $MAP_{90}$  の測定

#### 2-2-5 QT 間隔の補正

QT間隔は心拍数の変化に影響されるため, 心拍数による補正が必要である。本研究では, モルモットのQT間隔の補正において妥当性が検証されている Sakaguchiの式 ( $QTc(S) = QT / (RR/300)^{1/3}$ ) を補正QT値の算出に用いた(102)。

### 2-2-6 単相性活動電位持続時間の時間的ばらつきおよび三角形化の測定

薬物の投与前後で洞調律の連続した51拍のMAPを計測し、n番目とn+1番目のMAP<sub>90</sub>をMAP<sub>90</sub>(n)およびMAP<sub>90</sub>(n+1)としてPoincaré plotを作製し、MAP<sub>90</sub>の時間的ばらつきを評価した。また、short-term variability (STV) およびlong-term variability (LTV) を、以下の数式を用いて算出した(103)。

$$STV = \frac{\sum |MAP_{90}(n+1) - MAP_{90}(n)|}{[50 \times \sqrt{2}]}$$

$$LTV = \frac{\sum |MAP_{90}(n+1) + MAP_{90}(n) - 2MAP_{90}(\text{mean})|}{[50 \times \sqrt{2}]}$$

### 2-2-7 使用薬物

Hydroxyzine hydrochloride, cyproheptadine hydrochloride (Sigma-Aldrich St. Louis, MO, USA), thiopental sodium (三菱田辺製薬株式会社), halothane (武田薬品工業株式会社), heparin sodium (味の素製薬株式会社) を使用した。Hydroxyzine は生理食塩水に、cyproheptadine は DL-lactic acid (和光純薬工業株式会社) を蒸留水で希釈した 0.5% 乳酸に溶解し使用した。これを 2 mL/kg/10 min の投与速度で静脈内投与した。

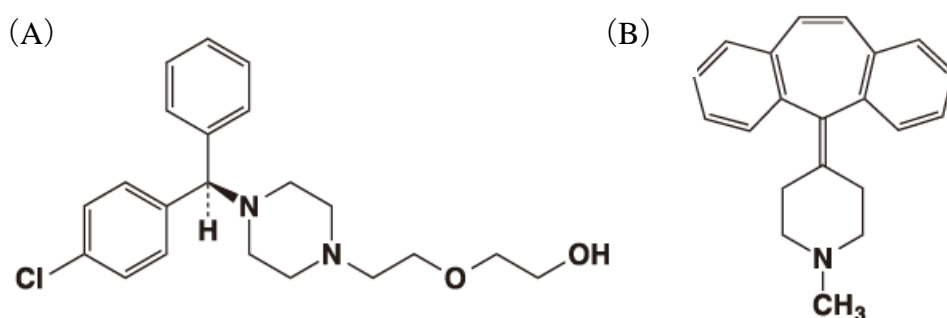


Fig. 5 Hydroxyzine (A), cyproheptadine (B) の化学構造式



### 2-2-8 統計処理

解析結果は、平均値±標準誤差で表記した。また、解析データの有意差検定は繰り返し測定一元配置分散分析を行い、多重比較として **Dunnnett** 検定を用いて行った。P 値が 0.05 未満の場合を統計的有意として判定した。

## 2-3 結果

### 2-3-1 Hydroxyzine と cyproheptadine の心電図指標の経時的変化

Hydroxyzineとcyproheptadine投与時の心電図波形の変化の典型例をFig. 6に示す。Hydroxyzine投与によりQT間隔およびMAP<sub>90</sub>の延長を認めたのに対して、cyproheptadineは有意な延長を認めなかった。

Fig. 7に、hydroxyzineとcyproheptadine投与時の心電図指標の経時的変化を示す。Hydroxyzine投与前の心拍数は、 $196 \pm 2$  回/分であった。Hydroxyzine 1 mg/kg投与後は、心拍数の変化は認められなかったが、10 mg/kg投与後5-30分に心拍数は低下し、その最大変化量は $39 \pm 4$  回/分であった。一方、cyproheptadine投与前の心拍数は $196 \pm 4$  回/分であり、cyproheptadine 0.1 mg/kg, 1 mg/kg投与後も、心拍数の変化は認められなかった。

Hydroxyzine投与前のPR間隔, QRS幅, QT間隔, QTc(S)は、それぞれ $67 \pm 2$ ,  $29 \pm 2$ ,  $198 \pm 6$ ,  $197 \pm 6$  msであった。QT間隔, QTc(S)は、それぞれhydroxyzine 1 mg/kg投与10-15分および10-20分に有意な延長を示し、最大延長幅はそれぞれ $18 \pm 3$ ,  $16 \pm 3$  msであった。また、hydroxyzine 10 mg/kg投与後5-30分および10-30分に有意な延長を示し、最大延長幅は、それぞれ $67 \pm 4$ ,  $49 \pm 3$  ms延長した。PR間隔, QRS幅は変化しなかった。

Cyproheptadineの投与前のPR間隔, QRS幅, QT間隔, QTc(S)は、それぞれ $68 \pm 3$ ,  $29 \pm 1$ ,  $216 \pm 6$ ,  $212 \pm 5$  msであった。Cyproheptadine 0.1 mg/kg投与後に明らかな変化は認められなかった。Cyproheptadine 1 mg/kg投与20分後に、QTc(S)は最大 $11 \pm 2$  ms短縮した。一方、PR間隔, QRS幅, QT間隔は変化しなかった。

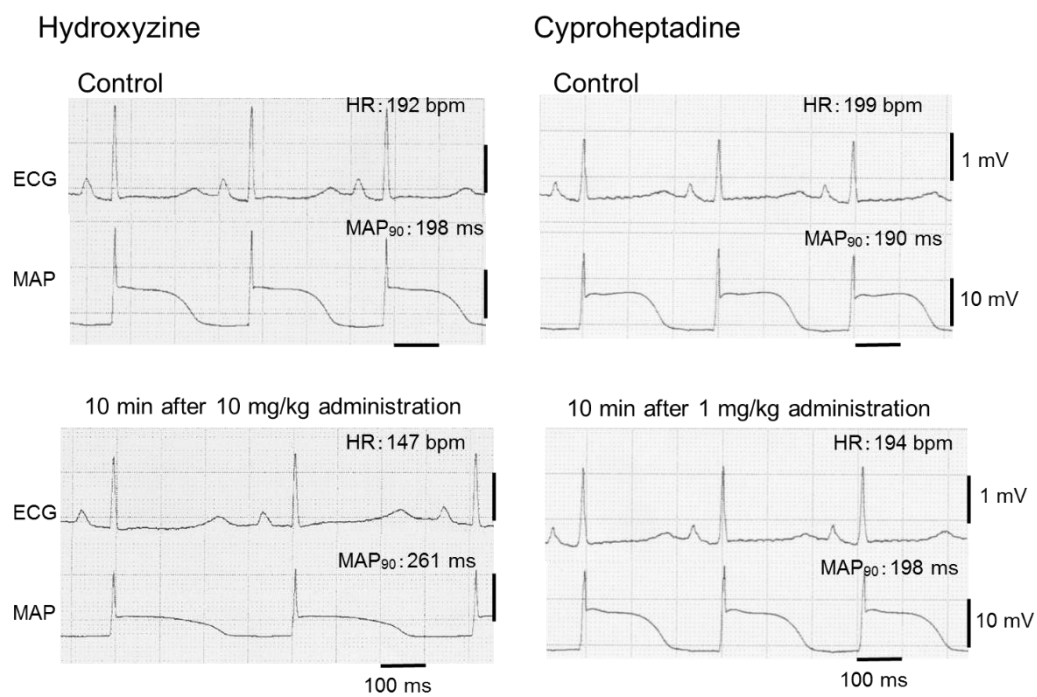


Fig. 6 Hydroxyzine 10 mg/kg, cyproheptadine 1 mg/kg 投与後の心電図とMAPの典型例

ECG : 心電図, MAP : 单相性活動電位, HR : 心拍数

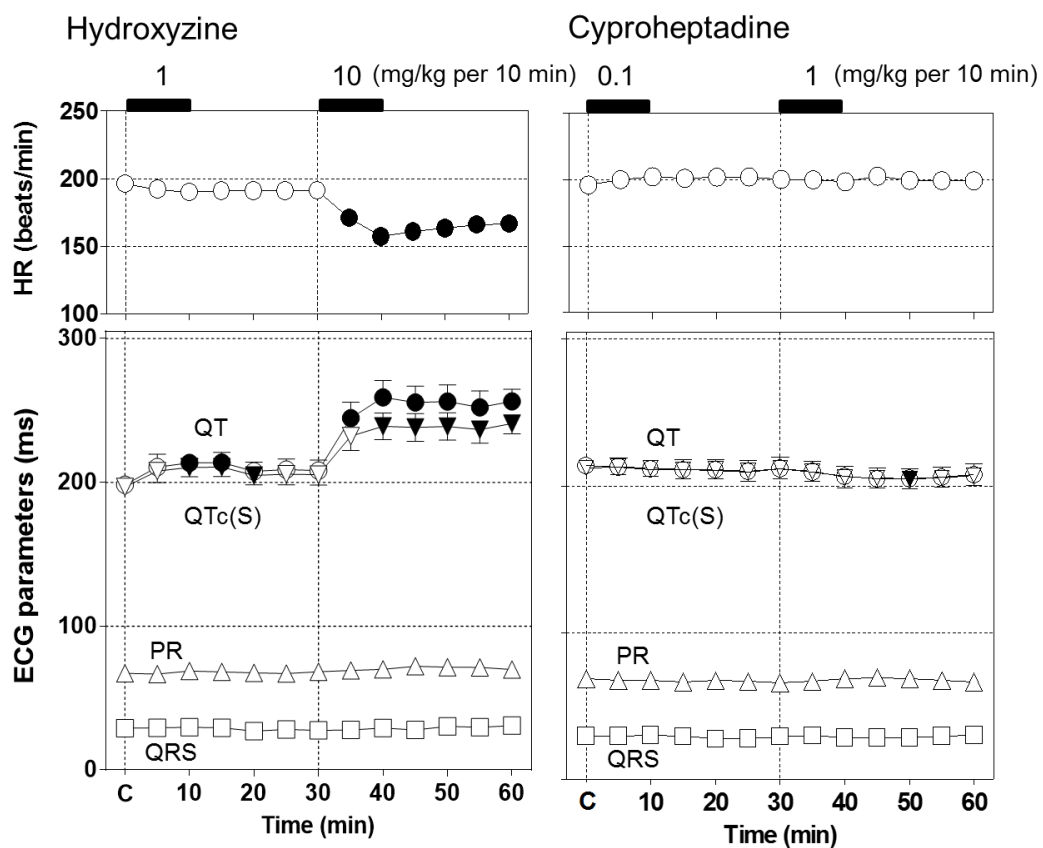


Fig. 7 Hydroxyzine, cyproheptadineの心拍数, 心電図指標の経時的変化

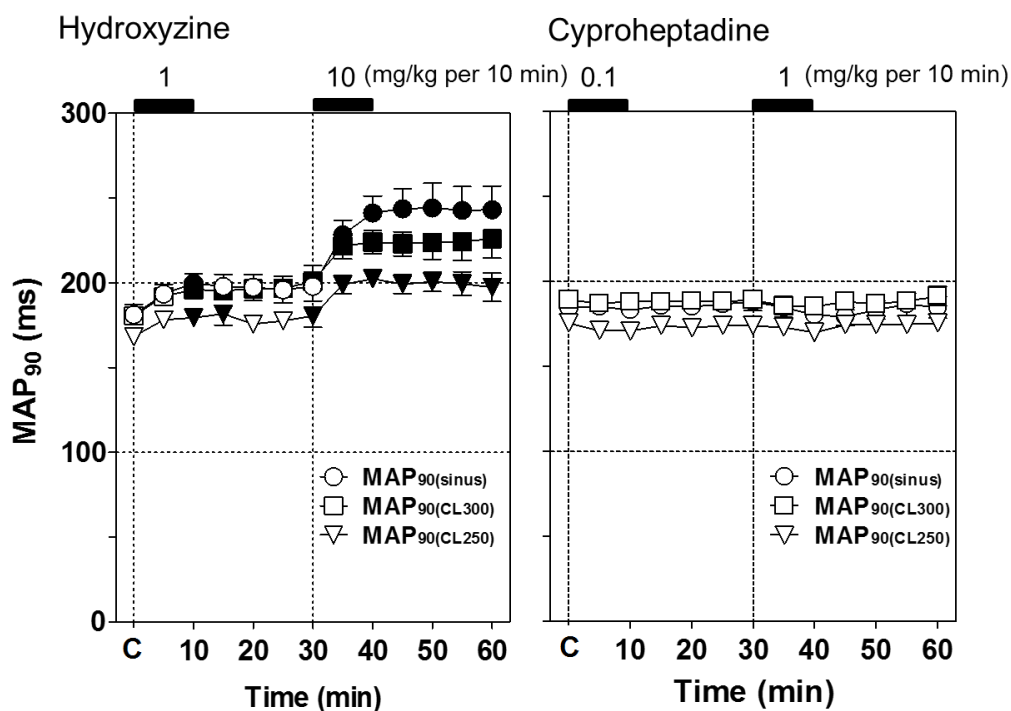
C : Control, hydroxyzine (n = 6) , cyproheptadine (n = 6)  
 黒印 : Controlとの統計学的有意差を示す (P < 0.05)

### 2-3-2 Hydroxyzine と cyproheptadine の MAP 持続時間の経時的変化

Hydroxyzine と cyproheptadine 投与時の MAP<sub>90</sub>(sinus) , MAP<sub>90</sub>(CL300) , MAP<sub>90</sub>(CL250) の経時的な変化をFig. 8に示す。

Hydroxyzine投与前のMAP<sub>90</sub>(sinus), MAP<sub>90</sub>(CL300), MAP<sub>90</sub>(CL250)は, それぞれ181±6, 180±5, 168±4 msであった。Hydroxyzine 1 mg/kg投与10分後のMAP<sub>90</sub>(sinus), 10 - 30分後のMAP<sub>90</sub>(CL300), 10分, 15分, 30分後のMAP<sub>90</sub>(CL250)は延長した。MAP<sub>90</sub>(sinus), MAP<sub>90</sub>(CL300), MAP<sub>90</sub>(CL250)の最大の変化量は, それぞれ22±4, 23±5, 17±2 msであった。Hydroxyzine 10 mg/kg投与5-30分後のMAP<sub>90</sub>(sinus), MAP<sub>90</sub>(CL300), MAP<sub>90</sub>(CL250)はいずれも延長した。MAP<sub>90</sub>(sinus), MAP<sub>90</sub>(CL300), MAP<sub>90</sub>(CL250)の最大の変化量は, それぞれ69±9, 51±8, 38±3 msであった。

Cyproheptadine投与前のMAP<sub>90</sub>(sinus), MAP<sub>90</sub>(CL300), MAP<sub>90</sub>(CL250)は, それぞれ185±5, 189±4, 175±5 msであった。0.1 mg/kg, 1 mg/kg投与後は, MAP<sub>90</sub>(sinus), MAP<sub>90</sub>(CL300), MAP<sub>90</sub>(CL250)に明らかな変化を認められなかった。



### 2-3-3 MAP<sub>90</sub>の時間的ばらつき (STV, LTV) に対する作用

HydroxyzineとcyproheptadineのMAP<sub>90</sub>の時間的ばらつきの典型例をFig. 9に、また、hydroxyzineとcyproheptadine投与前後のMAP<sub>90</sub>のSTVとLTVをTable 5に示す。Hydroxyzine投与時のSTVは有意に増加し、LTVはわずかに増加した。Cyproheptadineは増加が見られなかった。

Fig. 8 Hydroxyzine, cyproheptadineのMAPの経時的変化

C : Control, hydroxyzine (n = 6), cyproheptadine (n = 6)

MAP<sub>90</sub>(sinus) : 洞調律, MAP<sub>90</sub>(CL250) : 250 msでペーシング,

MAP<sub>90</sub>(CL300) : 300 msでペーシング

黒印 : Controlとの統計学的有意差を示す (P < 0.05)

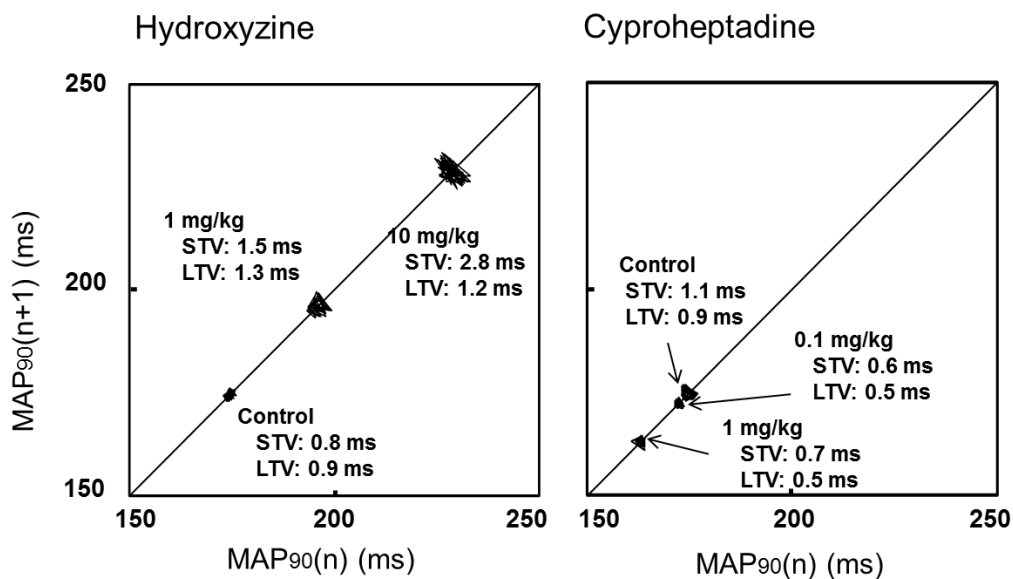


Fig. 9 Hydroxyzine, cyproheptadineのMAP<sub>90</sub>におけるPoincaré poltの典型例

Table 5 Hydroxyzine, cyproheptadineによるMAP<sub>90</sub>の時間的バラツキ指標 (STVおよびLTV) に対する作用

	Hydorxyzine			Cyproheptadine		
	Control	1 mg/kg	10 mg/kg	Control	0.1 mg/kg	1 mg/kg
STV (ms)	1.1 ± 0.3	1.7 ± 0.4	3.2 ± 1.1*	0.9 ± 0.1	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2
LTV (ms)	0.9 ± 0.2	1.7 ± 0.6	1.7 ± 0.6	1.0 ± 0.1	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2
MAP <sub>90</sub> (ms)	177 ± 5	199 ± 5*	239 ± 9*	183 ± 5	183 ± 3	179 ± 5

STV : MAP<sub>90</sub> short-term variability

LTV : MAP<sub>90</sub> long-term variability

数値は平均値 ± 標準誤差で表した (n = 6)

\* : Controlと比較したときの有意差を示す (P < 0.05)

## 2-4 考察

### 2-4-1 *In vivo* QT 測定における心臓電気薬理学的作用

Hydroxyzine 1mg/kg, 10 mg/kg は, QT 間隔および MAP を延長した。Hydroxyzine の動物における薬効相当量は 10 mg/kg であることから(104), hydroxyzine は, 薬効相当量より低い濃度で QT 間隔の延長作用を有することが示された。一方, cyproheptadine 0.1 mg/kg, 1 mg/kg は QT 間隔に影響しなかった。Cyproheptadine の動物における薬効相当量は 0.1 mg/kg であることが報告されており(105), 薬効相当量の 10 倍でも QT 間隔の延長作用を示さないことが明らかとなった。臨床使用時の hydroxyzine と cyproheptadine の用量は, それぞれ 1 日 150 mg, 12 mg であることから, この実験で使用した hydroxyzine の投与量は臨床用量以下であり, cyproheptadine は臨床用量の範囲内であると考えられる。

今回, hydroxyzine は MAP<sub>90</sub> を逆頻度依存的に延長した。この逆頻度依存的な作用は, hERG K<sup>+</sup>チャネル抑制作用を有する薬物で観察される特性であり, 同じ動物モデルを用いて, 代表的な hERG K<sup>+</sup>チャネル抑制薬である E-4031 を投与した際にも, 逆頻度依存性の MAP<sub>90</sub> の延長が示されている(93)。

また, hydroxyzine は, STV を用量依存的に増加させた。STV は, TdP を誘発する薬で増加することが報告されている(62, 93, 99, 106)。Hydroxyzine は, hERG 遺伝子の変異を有する患者で繰り返しの失神を誘発したことが報告されているが, 心電図を測定していないため TdP かどうかは明確になっていない(76)。今回の結果は, hydroxyzine が QT 間隔の延長作用とともに, 再分極相の時間的なばらつきを増加させたことから, hydroxyzine と有害事象との間に因果関係が成立している可能性を支持するとともに, 催不整脈作用の出現に注意すべき薬物であると考えられた。



一方、cyproheptadine は 1 mg/kg においても QT 間隔と MAP に影響を及ぼさなかった。Cyproheptadine 1 mg/kg は薬効相当量の 10 倍量であると推定されることから、臨床の治療用量付近においては、QT 間隔の延長作用を示さないと考えられた。

QT 間隔を延長する作用を有する薬物で多く見られる化学構造の一つとして、フェニル基とアミノ基の間に 3 つまたは 4 つの原子を有する構造が挙げられている(107)。Fig. 5 で示すように、hydroxyzine はこの構造を有しており、今回の *in vivo* QT 測定の結果と合致している。一方、cyproheptadine もこの構造を有しているが、フェニル基とアミノ基の間でアルケンを持っており炭素の二重結合があるため、hERG K<sup>+</sup>チャンネルへの作用を弱めている可能性が考えられた(107)。

#### 2-4-2 Hydroxyzine と cyproheptadine の非臨床試験の実験結果に基づく薬物性

##### QT 延長症候群の誘発リスクの再評価

今回の実験で得た *in vivo* QT 測定の結果に基づき、第 1 章で示した hydroxyzine と cyproheptadine の薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクを再評価した結果、hydroxyzine については、*in vitro* I<sub>Kr</sub> 測定と *in vivo* QT 測定の両データが陽性であったことから、astemizole, terfenadine と同じ、薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクが高いグループに含まれると考えられた。一方、cyproheptadine は、*in vivo* QT 測定は陰性であるが、*in vitro* I<sub>Kr</sub> 測定は実施されていないことから、誘発リスクは比較的低いと予測される。

今回の薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクの再評価に基づけば、QT 間隔の延長をきたしやすいリスク因子を有する患者に対しては、hydroxyzine は投与を避ける、あるいは hydroxyzine 投与中は心電図を定期的に測定するなどの対応が必

要であると考えられた。一方, cyproheptadine は, QT 間隔の延長をきたしやすい素因を有する患者に対しても選択できる薬物の一つと考えられた。

## 2-5 小括

第1世代の hydroxyzine は、モルモット QT 延長測定モデルにおいて、QT 間隔および MAP を用量依存的に延長させた。一方、cyproheptadine は、QT 間隔および MAP に影響を与えなかった。この *in vivo* QT 測定の結果と、第1章で得られた *in vitro*  $I_{Kr}$  測定の評価から、hydroxyzine は、薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクが高い astemizole や terfenadine と同じグループに分類され、QT 間隔の延長をきたしやすいリスク因子を有する患者での使用は避ける、あるいは hydroxyzine 投与中は心電図を定期的に測定するなどの安全対策が必要であると考えられた。一方、cyproheptadine は、*in vitro*  $I_{Kr}$  測定のデータが得られていないが、薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクは低い可能性が高く、リスク因子を有する患者にも使用できる薬物の選択枝になりうると考えられた。

## 第 3 章

# ウサギ不整脈検出モデルを用いた cyproheptadine の 安全性評価

### 3-1 序論

Cyproheptadine は、QT 間隔の延長や TdP 発生に関する有害事象あるいは副作用報告が存在しない薬物であり、ハロセン麻酔下モルモットで QT 間隔の延長作用を示さないことを第 1 章と第 2 章で明らかにした。以上の結果から cyproheptadine は、QT 延長症候群を誘発するリスクが低い薬物であることが推定された。

本章では、cyproheptadine を、QT 間隔の延長をきたしやすいリスク因子を有する患者に使用可能か否かを明確にするため、催不整脈モデルにおける cyproheptadine の作用を評価することにした。ICH-S7B ガイドラインでは、*in vitro* I<sub>Kr</sub> 測定と *in vivo* QT 測定の結果から統合的に薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクを評価することとしているが、フォローアップ試験として催不整脈モデルを用いた検討を推奨している。本章では、当研究室で構築したウサギ不整脈検出モデルを使用した(108-109)。

## 3-2 実験方法

本研究の実験計画は、東邦大学動物実験委員会の承認を得た。実験は、東邦大学動物実験取扱規程、ならびに、日本薬理学会が定めた「動物実験に関する日本薬理学会指針」に従い実施した。

### 3-2-1 実験動物

ニュージーランドホワイト (New Zealand White, NZW) ウサギ (雄) を三協ラボサービスから購入し、東邦大学薬学部実験動物センターで飼育したものを使用した。

### 3-2-2 AVB による徐脈モデルの作製

Ketamine hydrochloride (ケタラール<sup>®</sup>筋注用 500 mg, 第一三共株式会社) 35 mg/kg および xylazine hydrochloride (セラクター<sup>®</sup>2%注射液, バイエル薬品株式会社) 5 mg/kg を、体重 2.5~3.5 kg のウサギに筋肉内投与し、麻酔導入した。気管挿管し、人工呼吸器 (SN-480-5, シナノ製作所) を用いて、1 回換気量 6 mL/kg, 呼吸数は 40 回/分で人工呼吸管理を行った。専用気化器 (ISOTEC, SurgiVet) を用いて 100%酸素で気化させた 1.5% isoflurane (イソフルラン吸入麻酔薬, ファイザー株式会社) で麻酔状態を維持した。

生体電気用アンプ (AC-601G, 日本光電工業株式会社) を用いて体表面第 II 誘導心電図を測定した。生理食塩水 (大塚生食注, 大塚製薬株式会社) に heparin sodium (ヘパリンナトリウム注 N, 味の素株式会社) を混合し、100 単位/mL に調製したヘパリン生理食塩水を満たしたカニューレを右大腿動脈に挿入し、圧トランスデューサーを介してひずみ圧力アンプ (AP-641G, 日本光電工業株式会社) に接続し、動脈血圧を測定した。

左大腿静脈にシースカテーテル（グッドテックカテーテルイントロデューサー 7F, 株式会社グッドマン）を留置し、電極カテーテル（ウェブスター電極カテーテル; D6DR252RT, 6 Fr, ジョンソン・エンド・ジョンソン）を経静脈的に右心室に挿入した。電極カテーテルは、生体電気用アンプ（AB-621G, 日本光電工業株式会社）に接続し、心内心電図を参考に、His 束心電図が記録される房室結節領域に電極カテーテルの先端部を位置させた。動物病院用電気メス（SL-1PR, Semco）を用いて、電極カテーテルに 500 kHz, 20 W の高周波を 10 秒間出力し、房室結節領域を焼灼し、完全房室ブロック（Atrioventricular block, AVB）状態を作製した。AVB 作製後、電極カテーテルを電気刺激装置（SEC-4103, 日本光電工業株式会社）に接続し、右心室ペーシングを行った。刺激電圧は 2.0 V（閾値の約 2 倍）、刺激幅は 3 ms、刺激間隔は 1000 ms（60 回/分）で行った。

### 3-2-3 心電図および单相性活動電位の測定

作製した AVB ウサギの右外頸静脈にシースカテーテル（グッドテックカテーテルイントロデューサー 6Fr, 株式会社グッドマン）を留置した。状態安定後、電極カテーテルを抜去し、代わりに、右外頸静脈経由で MAP 刺激・記録用カテーテル電極（5 Fr, 電極間の距離 1 mm, 株式会社フィジオテック）を右心室まで挿入し、差動交流増幅器（DAM-50, WPI）および直流アンプ（AD-601G, 日本光電工業株式会社）に接続して右心室の单相性活動電位（Monophasic action potential, MAP）を測定した。また、カテーテル電極を電気刺激装置（SEC-4103, 日本光電工業株式会社）に接続し、右心室ペーシングを行った。刺激電圧は 2.0 V（閾値の約 2 倍）、刺激幅は 3 ms、刺激間隔は 1000 ms で行った。各薬物は、左大腿静脈に留置したシースカテーテルから、シリンジポンプ（PFD2000 infusion, HARVARD または SP100 SYRINGE PUMP, 株式会社フィジオテック）を用いて

持続静注を行った。

心電図，血圧および単相性活動電位はリアルタイム循環動態記録解析ソフトウェア（IOX2，emka TECHNOLOGIES）を用いてパーソナルコンピューター（Endeavor Pro5000，EPSON）に取り込んでモニタリングし，多ペンレコーダ（WR-3310，GRAPHTEC）および（WT-685G，日本光電工業株式会社）を用いて継時的に血圧と心拍数を記録紙上に記録した。解析は循環動態解析ソフトウェア（ecgAUTO，emka TECHNOLOGIES）で行い，解析したデータはエクセルで集計し，かつ，GraphPad Prism を用いてグラフの作成を行った。また，SuperANOVA により統計処理を行った。

#### 3-2-4 実験プロトコール

実験は，右心室ペーシング下（刺激条件：60回/分）で実施した。Cyproheptadine 0.1 mg/kg を 10 分間かけて静脈内投与し，薬物投与前および投与開始後 5，10，15，20，25，30 分後の心電図と MAP を測定した。続いて，cyproheptadine 1.0 mg/kg を 10 分間かけて静脈内投与し，薬物投与開始後 5，10，15，20，25，30 分後の心電図と MAP を測定した（Fig.10）。



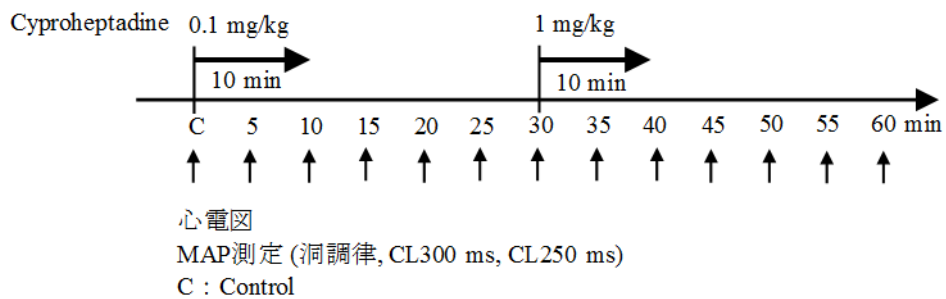
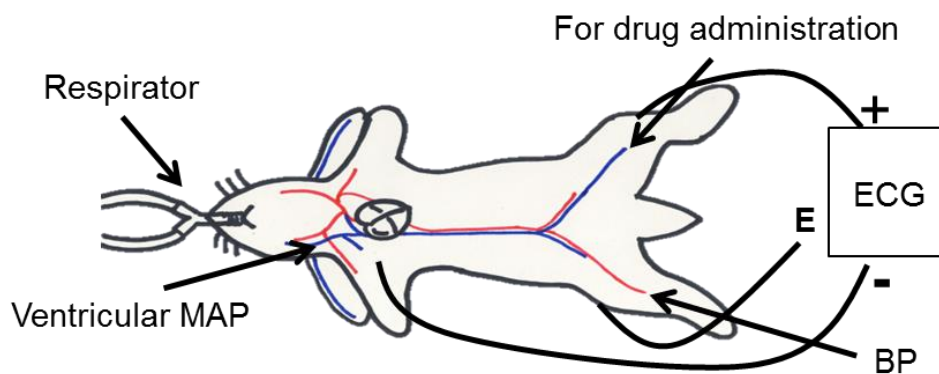


Fig. 10 実験プロトコール

### 3-2-5 R on T 型心室性期外収縮および TdP の判定

本研究では、第Ⅱ誘導心電図と単相性活動電位の記録から、TdP や心室細動などの不整脈の引き金となりうる R on T 型心室性期外収縮 (PVC) の測定を行った。R on T 型 PVC は、PVC の R 波が T 波上に重なったもので、これは早期後脱分極 (EAD) による撃発活動が原因であると考えられている (8)。本研究では、Prematurity index (PI) = 連結期 / 先行 QT 間隔により算出される PI が 1 以下になったものを、R on T 型 PVC と判断した。また、基線を軸として QRS 波が旋回する 5 連発以上の心室頻拍を、TdP と判断した。

### 3-2-6 使用薬物

Cyproheptadine hydrochloride (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA), ketamine hydrochloride (第一三共株式会社), xylazine hydrochloride (バイエル薬品株式会社), isoflurane (イソフルラン吸入麻酔薬, ファイザー株式会社), heparin sodium (味の素製薬株式会社) を使用した。Cyproheptadine は DL-lactic acid (和光純薬工業株式会社) を蒸留水で希釈した 0.5% 乳酸に溶解し使用した。これを 2 mL/kg/10 min の投与速度で静脈内投与した。

### 3-2-7 統計処理

解析結果は、平均値±標準誤差で表記した。また、解析データの有意差検定は繰り返し測定一元配置分散分析を行い、多重比較として Dunnett 検定を用いて行った。P 値が 0.05 未満の場合を統計的有意として判定した。

### 3-3 結果

#### 3-3-1 不整脈発生と心電図指標と MAP 持続時間の経時的変化

Cyproheptadine 1.0 mg/kgの投与前後におけるAVBウサギの心電図波形の典型例をFig. 11に示す。Cyproheptadineは、QT間隔とMAP<sub>90</sub>のいずれにも影響を与えなかった。

Cyproheptadineを投与した5例の経時的な不整脈出現状況の要約と、QT間隔、MAP<sub>90</sub>の経時変化をFig. 12に示す。Cyproheptadine 0.1 mg/kgまたは1 mg/kg投与後に、QT間隔の延長、TdPの誘発は認められなかった。個体#3で、R on T型PVCを1拍のみ認めたが、他の個体では不整脈の発生は認められなかった。Cyproheptadine投与により、5例中2例において、実験途中で血圧の急激な低下を認めて死亡したが、その過程においても不整脈は認めなかった。

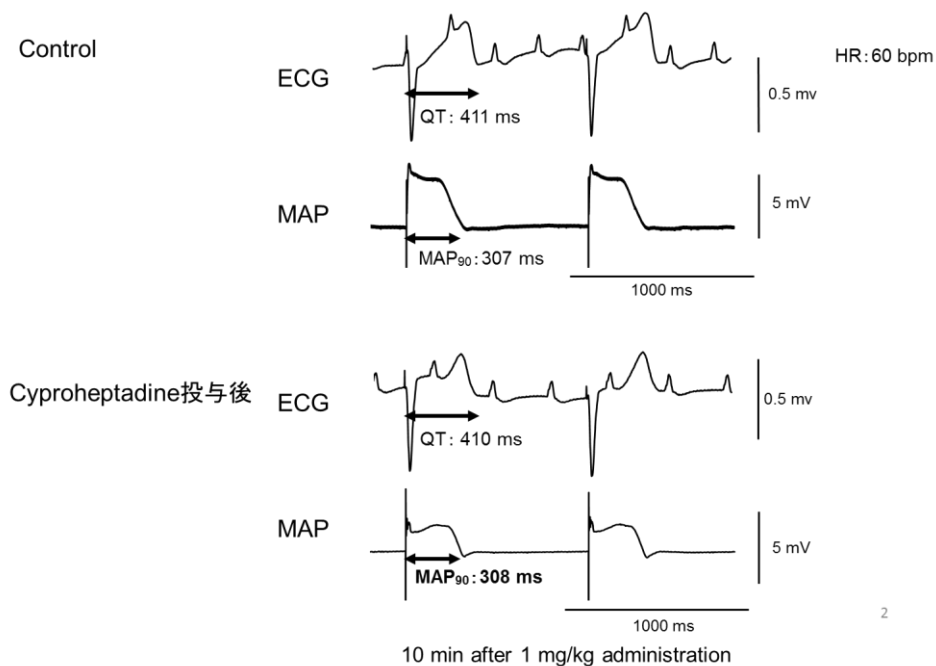


Fig. 11 Cyproheptadine 投与前後の心電図の典型例

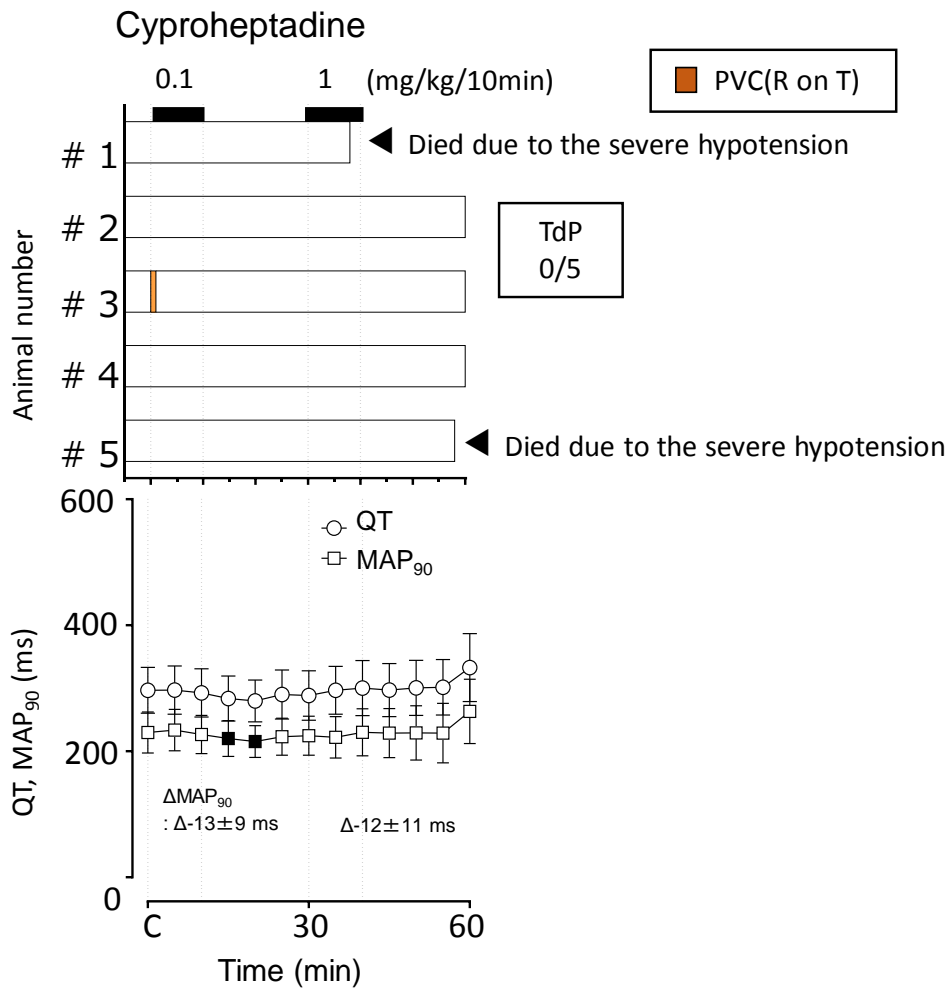


Fig. 12 ウサギ不整脈検出モデルにおける cyproheptadine の作用

C : Control, 黒印 : Controlとの統計学的有意差を示す (P < 0.05)

ΔMAP<sub>90</sub> : MAP<sub>90</sub>の最大変化量

### 3-3-2 MAP<sub>90</sub>の時間的ばらつき（STV, LTV）に対する作用

Cyproheptadine 投与前後の MAP<sub>90</sub>の時間的バラツキの典型例を Fig. 13 に、STV および LTV を Table 6 に示す。Cyproheptadine は STV および LTV に有意な影響を与えなかった。

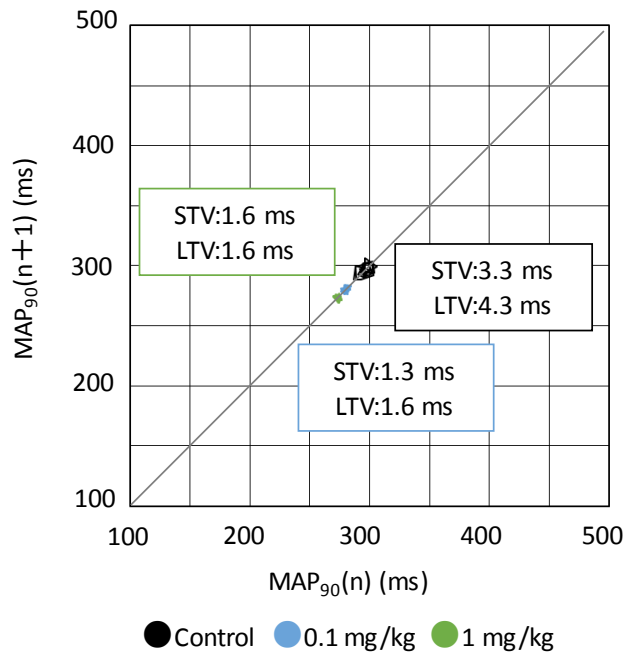


Fig. 13 CyproheptadineによるMAP<sub>90</sub>の時間的バラツキに指標に対する作用を示したPoincaré plotsの典型例

Table 6 Cyproheptadine による MAP<sub>90</sub> の時間的バラツキ指標 (STV および LTV) に対する作用

	Cyproheptadine		
	Control	0.1 mg/kg	1 mg/kg
STV (ms)	2.4 ± 0.6	2.0 ± 0.5	2.1 ± 0.5
LTV (ms)	2.5 ± 0.5	2.1 ± 0.3	1.8 ± 0.6

STV : MAP<sub>90</sub> short-term variability

LTV : MAP<sub>90</sub> long-term variability

数値は平均値 ± 標準誤差で表した (n = 6)

\* : Controlと比較したときの有意差を示す (P < 0.05)

### 3-4 考察

#### 3-4-1 Cyproheptadine の催不整脈作用

Cyproheptadine は、急性房室ブロックウサギにおいて QT 間隔、MAP<sub>90</sub> を延長させなかった。また、cyproheptadine は、MAP<sub>90</sub> の時間的ばらつきにも影響を示さず、薬効相当量の 10 倍量の cyproheptadine を投与しても、TdP を誘発しなかった。同じ急性房室ブロックウサギを用いた実験では、我々は III 群抗不整脈薬の nifekalant(108)、抗精神病薬の risperidone, paliperidone で、QT 間隔の延長作用とともに、TdP が誘発されることを報告している(109, 110)。これらの薬物は、薬物性 QT 延長症候群の原因薬物とされており(111-112)、本モデルを用いた実験結果と一致している。急性房室ブロックウサギを用いた他の実験結果を併せて判断すると、cyproheptadine は、催不整脈作用を有さないと考えられ、QT 間隔の延長をきたすリスク因子を有する患者において、推奨できる薬物の一つになると考えられた。

今回の実験では、5 例中 2 例が、薬効相当量の 10 倍量の cyproheptadine を投与した後、血圧低下により死亡した。血圧低下に先行して不整脈を認めていなかったことから、致死量に近い cyproheptadine を投与しても、催不整脈性は出現しないことが示された。Cyproheptadine は、心臓の L 型 Ca<sup>2+</sup>チャネルの抑制作用を有することがモルモット単離心筋細胞を用いた研究で報告されており、その IC<sub>50</sub> 値は、Ca 拮抗薬である verapamil の約 10 倍大きかった(113)。そのため、死亡した 2 例については、高濃度の cyproheptadine により Ca<sup>2+</sup>拮抗作用が出現し心不全で死亡したものと考えられるが、cyproheptadine は臨床においては経口投与される薬物であるため、本研究における投与経路や低血圧の出現用量から判断すると、臨床で同様の血圧低下が生ずる可能性は低いと考えられた。

Cyproheptadine は *in vitro* I<sub>Kr</sub> 測定データのデータが得られていない薬物であるが、ウ

サギ不整脈検出モデルを用いたフォローアップ試験により、QT 間隔の延長作用だけでなく、催不整脈作用も認められなかった。以上の非臨床研究によるデータより、cyproheptadine は催不整脈リスクが低い薬物と判断することが可能であった。新規構築されたウサギ不整脈検出モデルを用いた検討は、今後、統合的なリスク評価の裏付けをより強固にするために有用な手段になりうると考えられた。

### 3-4-2 薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクが低い薬物を示す意義

第 1 章において、ICH-S7B ガイドラインで定めている心臓電気薬理学的作用に基づき、薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクを評価することで、epinastine, olopatadine, cetirizine, fexofenadine, levocetirizine, oxatomide を誘発リスクが低い薬物として挙げ、第 2 章と 3 章では cyproheptadine を誘発リスクが低い薬物として実験的に示すことができた。

QT 間隔の延長をきたすリスク因子を有する患者に対して、予測予防型の安全対策を実施しようと考えた場合、薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクが存在する薬物の情報は、避けるべき薬物を判断する上で有用であるが、使用を推奨する薬物を考える上では、誘発リスクが存在しない薬物に関する情報も利用価値が高い。Cyproheptadine は薬物性 QT 延長症候群に関連した有害事象または副作用報告が存在しない抗ヒスタミン薬であるが、cyproheptadine を含めた第 1 世代抗ヒスタミン薬については、薬物の心臓電気薬理学的作用の非臨床試験による検討が不十分であることを第 1 章で示した。この原因として、ICH-S7B ガイドラインが施行された以前に製造承認申請をおこなった薬物の場合、有害事象などの問題が生じなければ心臓電気薬理学的作用の検討を行う義務が発生しないため、製薬企業でも積極的に検証とデータ発表をすることはなく、さらに、研究機関においても、QT 間隔の延長や催不整脈性などのいわゆる“ポジティブ”な作用が

認められた場合にのみ論文発表が行われる傾向が強い，などの発表バイアスの存在が考えられる(114)。第2章，第3章で示したような *in vivo* QT 測定や催不整脈モデルでの検証実験を推進していくことで，使用を推奨できる薬物の数が増えると考えられた。

### 3-5 小括

Cyproheptadine 0.1 mg/kg, 1 mg/kg は，急性房室ブロックウサギにおいて QT 間隔，MAP<sub>90</sub> を延長せず，TdP も誘発しなかった。このことから，cyproheptadine は，薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクが低い薬物であり，QT 間隔の延長をきたすリスク因子を有する患者に使用できる薬物の候補になりうると考えられた。



## 結語

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 of 両者のデータが存在するのは約 35% の 8 種のみであり、心臓電気薬理学的データの検討状況は十分ではなかった。特に第 1 世代の抗ヒスタミン薬は、精査が不十分な薬物群であることに加え、*in vitro*  $I_{Kr}$  のデータのみが得られている 4 種が全て陽性であったことから、誘発リスクが高い薬物が多く存在する可能性が考えられた。また、*in vitro*  $I_{Kr}$  測定と *in vivo* QT 測定がいずれも陰性である 6 種の薬物 (epinastine, olopatadine, cetirizine, fexofenadine, levocetirizine, oxatomide) は、心臓電気薬理学的作用の観点から、薬物性 QT 延長症候群の誘発リスクが低いと考えられた。

本研究で、第 1 世代の抗ヒスタミン薬である cyproheptadine は、モルモットとウサギ不整脈検出モデルを用いた試験を行うことで、不整脈誘発作用を有しない薬物であることが明らかになった。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すことができた。

稀な頻度で発生する薬物性 QT 延長症候群に対して、本研究と同様の手法を用いることで、QT 間隔の延長をきたすリスク因子を有する患者に推奨できる薬物の候補が明確になり、副作用を未然に回避するための方策に役立てることができると考えられる。

## 謝辞

本研究の遂行ならびに本論文の作成に際し、終始懇切で的確な御指導、御鞭撻を賜りました東邦大学薬学部 薬物治療学研究室 高原章 教授に深甚の謝意を表します。また、本研究成果を纏めるにあたり、親身なる御指導と貴重な御助言を頂きました永澤悦伸 講師，ならびに、相本恵美 助教に深く感謝致します。併せて、公私にわたり多大なる御支援を戴きました東邦大学薬学部 薬物治療学研究室の諸氏に深く感謝致します。

本研究の審査に際して数々の有益なご助言、ご指摘を下さいました東邦大学薬学部 臨床薬学研究室 吉尾隆 教授，ならびに東邦大学薬学部 臨床薬効解析学研究室 加藤裕芳 教授に深く感謝致します。

平成 29 年 3 月 小林加寿子

## 参考文献

- (1) Shimizu W. Clinical impact of genetic studies in lethal inherited cardiac arrhythmias. *Circ J* 2008; 72 (12): 1926-36.
- (2) Shimizu W, Horie M. Phenotypic manifestations of mutations in genes encoding subunits of cardiac potassium channels. *Circ Res* 2011; 109 (1): 97-109.
- (3) Roden DM, Woosley RL, Primm RK. Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome: implications for patient care. *Am Heart J* 1986; 111 (6): 1088-93.
- (4) Kurita T, Ohe T, Marui N, Marui N, Aihara N, Takaki H, Kamakura S, et al. Bradycardia-induced abnormal QT prolongation in patients with complete atrioventricular block with torsades de pointes. *Am J Cardiol* 1992; 69 (6): 628-33.
- (5) Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993; 270 (21): 2590-7.
- (6) Machado C, Baga JJ, Kawasaki R, Reinhoehl J, Steinman RT, Lehmann MH. Torsade de pointes as a complication of subarachnoid hemorrhage: a critical reappraisal. *J Electrocardiol* 1997; 30 (1): 31-7.
- (7) Kawasaki R, Machado C, Reinhoehl J, Fromm B, Baga JJ, Steinman RT, et al. Increased propensity of women to develop torsades de pointes during complete heart block. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6 (11): 1032-8.
- (8) Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *New Engl J Med* 2004; 350 (10): 1013-22.
- (9) Recanatini M, Poluzzi E, Masetti M, Cavalli A, De Ponti F. QT prolongation

- through hERG K<sup>+</sup> channel blockade: current knowledge and strategies for the early prediction during drug development. *Med Res Rev* 2005; 25 (2): 133-66.
- (10) 杉山篤. 薬物性 QT 延長症候群 現状と展望. *東邦医会誌* 2012; 59 (5): 138-43.
- (11) 齋藤 充. 重篤副作用の早期発見・早期対応に向けて 予測・予防型医療安全への転換 「重篤副作用疾患別対応マニュアル」作成事業の概要. *薬事* 2007; 49 (6): 801-6.
- (12) Meyboom RH, Egberts AC, Edwards IR, Hekster YA, de Koning FH, Gribnau FW. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997; 16 (6): 355-65.
- (13) Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, Bolge SC, Milanova T, Williamson R. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med* 2009; 10 (1): 35-42.
- (14) Hallberg P, Nagy J, Karawajczyk M, Nordang L, Islander G, Norling P, et al. Comparison of clinical factors between patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema and cough. *Ann Pharmacother* 2017; 51 (4): 293-300.
- (15) Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *New Engl J Med* 1995; 333 (24): 1600-7.
- (16) Knowles SR, Uetrecht J, Shear NH. Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes. *Lancet* 2000; 356 (9241): 1587-91.
- (17) Williams DP, Kitteringham NR, Naisbitt DJ, Pirmohamed M, Smith DA, Park BK. Are chemically reactive metabolites responsible for adverse reactions to drugs?

- Curr Drug Metab 2002; 3 (4): 351-66.
- (18) Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T. Thromboembolism as the adverse event of combined oral contraceptives in Japan. *Thromb Res* 2015; 136 (6): 1110-5.
- (19) Farmer RD, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997; 349 (9045): 83-8.
- (20) Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2000; 47 (2): 219-33.
- (21) 山田久陽, 山口順一, 飯田泉, 奥山茂. 特異体質性薬物毒性. *日薬理誌* 2006; 127 (6): 473-80.
- (22) Ministry of Health, Labour and Welfare (2009). Jutoku hukusayo sikkabetu taiou manual ventricular tachycardia. Available from:  
<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1k01.pdf> (accessed 2016/11/30)
- (23) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長 (2009). 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. Available from:<https://www.pmda.go.jp/files/000156281.pdf> (accessed 2016/11/30)
- (24) Sasada S, Hirashima T, Nakamura Y, Takimoto T, Furukawa M, Kobayashi M, et al. Preliminary experience with a modified premedication protocol that included intravenous diphenhydramine and calcium bromide for the prophylaxis of paclitaxel-related hypersensitivity reactions. *Int J Clin Oncol* 2007; 12 (4): 274-8.
- (25) Tokura Y, Kobayashi M, Kabashima K. Epidermal chemokines and modulation

- by antihistamines, antibiotics and antifungals. *Exp Dermatol* 2008; 17 (2): 81-90.
- (26) DuBuske L, Kowal K. Update on prescription and over-the-counter histamine inverse agonists in rhinitis therapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9 (2): 140-8.
- (27) 野口義紘, 江崎宏樹, 浅野祥子, 横井貴文, 臼井一将, 加藤未紗ほか. 日本の有害事象自発報告データベース(JADER)を用いたスイッチOTC化した抗アレルギー薬の有害事象に関する解析. *医療薬*2015; 41 (9): 667-75.
- (28) 内田昌子, 菅沢敏成, 近江直子, 古閑良彦, 諸岡茂昭. セチリジンの薬理作用. *基礎と臨* 1994; 28 (7): 1795-812.
- (29) 薬王郁久, 石井勝美, 世戸康弘, 今野清美, 武山邦彦, 中村秀雄ほか. 新規ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 ebastine の薬理学的研究. *日薬理誌* 1994; 103 (3): 121-35.
- (30) Kii Y, Inui A, Ito T. Effects of histamine H<sub>1</sub> receptor antagonists on action potentials in guinea-pig isolated papillary muscles. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1996; 331 (1): 59-73.
- (31) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Case summary, cetirizine. Information about suspected adverse drug reaction case report 2016. Available from:[http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/fukusayouMainServlet?scrid=SCR\\_LIST&evt=SHOREI&type=1&pID=4490020%20%20%20%20%20&name=%A5%BB%A5%C1%A5%EA%A5%B8%A5%F3&fuku=&root=1&srtendo=2&rdoMatch=false&page\\_max=100&page\\_no=0](http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/fukusayouMainServlet?scrid=SCR_LIST&evt=SHOREI&type=1&pID=4490020%20%20%20%20%20&name=%A5%BB%A5%C1%A5%EA%A5%B8%A5%F3&fuku=&root=1&srtendo=2&rdoMatch=false&page_max=100&page_no=0). (accessed 2016/10/31)
- (32) Renard S, Ostorero M, Yvorra S, Zerrouk Z, Bargas E, Bertocchio P, et al. Torsades de pointes caused by cetirizine overdose. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005; 98 (2): 157-61.
- (33) Zareba W, Moss AJ, Rosero SZ, Hajj-Ali R, Konecki J, Andrews M.

- Electrocardiographic findings in patients with diphenhydramine overdose. *Am J Cardiol* 1997; 80 (9): 1168-73.
- (34) Husain Z, Hussain K, Nair R, Steinman R. Diphenhydramine induced QT prolongation and torsade de pointes: An uncommon effect of a common drug. *Cardiol J* 2010; 17 (5): 509-11.
- (35) 萩原陽子, 副島京子, 加瀬明子, 福本 耕太郎, 谷本 耕司郎, 佐藤 俊明  
ほか. クラリスロマイシン, エピナスチン内服により TdP を認めた 2 : 1  
房室ブロックの 1 例. *J Arrhythmia* 2006; 22 (Suppl): 388.
- (36) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Case summary, loratadine.  
Information about suspected adverse drug reaction case report 2016. Available  
from:[http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/fukusayouMainServlet?scrid=SCR\\_LIST&evt=SHOREI&type=1&pID=4490027%20%20%20%20%20&name=%A5%ED%A5%E9%A5%BF%A5%B8%A5%F3&fuku=&root=1&srtendo=2&rdoMatch=false&page\\_max=100&page\\_no=0](http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/fukusayouMainServlet?scrid=SCR_LIST&evt=SHOREI&type=1&pID=4490027%20%20%20%20%20&name=%A5%ED%A5%E9%A5%BF%A5%B8%A5%F3&fuku=&root=1&srtendo=2&rdoMatch=false&page_max=100&page_no=0). (accessed 2016/10/31)
- (37) Atar S, Freedberg NA, Antonelli D, Rosenfeld T. Torsades de pointes and QT prolongation due to a combination of loratadine and amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26 (3): 785-6.
- (38) Verdun F, Mansourati J, Jobic Y, Bouquin V, Munier S, Guillo P, et al. Torsades de pointe with spiramycine and mequitazine therapy. Apropos of a case. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997; 90 (1): 103-6.
- (39) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Case summary, mequitazine.  
Information about suspected adverse drug reaction case report 2016. Available  
from:[http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/fukusayouMainServlet?scrid=SCR\\_LIST&evt=SHOREI&type=1&pID=4413004%20%20%20%20%20&name=%](http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/fukusayouMainServlet?scrid=SCR_LIST&evt=SHOREI&type=1&pID=4413004%20%20%20%20%20&name=%)

- A5%E1%A5%AD%A5%BF%A5%B8%A5%F3&fuku=&root=1&srtendo=2&rdoMatch=false&page\_max=100&page\_no=0. (accessed 2016/10/31)
- (40) Owczuk R, Twardowski P, Dylczyk-Sommer A, Wujtewicz MA, Sawicka W, Drogozewska B, et al. Influence of promethazine on cardiac repolarisation: a double-blind, midazolam-controlled study. *Anaesthesia* 2009; 64 (6): 609-14.
- (41) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Case summary, promethazine. Information about suspected adverse drug reaction case report 2016. Available from:[http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/fukusayouMainServlet?scrid=SCR\\_LIST&evt=SHOREI&type=1&pID=4413002%20%20%20%20%20%20&name=%A5%D7%A5%ED%A5%E1%A5%BF%A5%B8%A5%F3&fuku=&root=1&srtendo=2&rdoMatch=false&page\\_max=100&page\\_no=0](http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/fukusayouMainServlet?scrid=SCR_LIST&evt=SHOREI&type=1&pID=4413002%20%20%20%20%20%20&name=%A5%D7%A5%ED%A5%E1%A5%BF%A5%B8%A5%F3&fuku=&root=1&srtendo=2&rdoMatch=false&page_max=100&page_no=0). (accessed 2016/10/31)
- (42) Clark A, Love H. Astemizole-induced ventricular arrhythmias: an unexpected cause of convulsions. *Int J Cardiol* 1991; 33 (1): 165-7.
- (43) Ikeda S, Oka H, Matunaga K, Kubo S, Asai S, Miyahara Y, et al. Astemizole-induced torsades de pointes in a patient with vasospastic angina. *Jpn Circ J* 1998; 62: 225-7.
- (44) Broadhurst P, Nathan AW. Cardiac arrest in a young woman with the long QT syndrome and concomitant astemizole ingestion. *Br Heart J* 1993; 70 (5): 469-70.
- (45) Sakemi H, VanNatta B. Torsade de pointes induced by astemizole in a patient with prolongation of the QT interval. *Am Heart J* 1993; 125 (5 Pt 1): 1436-8.
- (46) Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, Lloyd BK, Troy J, Cantilena LR, Jr. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA* 1990; 264 (21): 2788-90.
- (47) Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, Gillis RA. Mechanism of the cardiotoxic



- actions of terfenadine. JAMA 1993; 269 (12): 1532-6.
- (48) Davies AJ, Harindra V, McEwan A, Ghose RR. Cardiotoxic effect with convulsions in terfenadine overdose. BMJ 1989; 298 (6669): 325.
- (49) Lee BH, Lee SH, Chu D, Hyun JW, Choe H, Choi BH, et al. Effects of the histamine H<sub>1</sub> receptor antagonist hydroxyzine on hERG K<sup>+</sup> channels and cardiac action potential duration. Acta Pharmacol Sin 2011; 32(9): 1128-37.
- (50) Vigne J, Alexandre J, Fobe F, Milliez P, Loilier M, Fedrizzi S, et al. QT prolongation induced by hydroxyzine: a pharmacovigilance case report. Eur J Clin Pharmacol 2015; 71 (3): 379-81.
- (51) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Case summary, hydroxyzine. Information about suspected adverse drug reaction case report 2016. Available from:[http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/fukusayouMainServlet?scrid=SCR\\_LIST&evt=SHOREI&type=1&pID=1179019%20%20%20%20%20&name=%A5%D2%A5%C9%A5%ED%A5%AD%A5%B7%A5%B8%A5%F3&fuku=&root=1&srtendo=2&rdoMatch=false&page\\_max=100&page\\_no=0](http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/fukusayouMainServlet?scrid=SCR_LIST&evt=SHOREI&type=1&pID=1179019%20%20%20%20%20&name=%A5%D2%A5%C9%A5%ED%A5%AD%A5%B7%A5%B8%A5%F3&fuku=&root=1&srtendo=2&rdoMatch=false&page_max=100&page_no=0). (accessed 2016/10/31)
- (52) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Case summary, clemastine. Information about suspected adverse drug reaction case report 2016. Available from:[http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/fukusayouMainServlet?scrid=SCR\\_LIST&evt=SHOREI&type=1&pID=4419008%20%20%20%20%20&name=%A5%AF%A5%EC%A5%DE%A5%B9%A5%C1%A5%F3&fuku=&root=1&srtendo=2&rdoMatch=false&page\\_max=100&page\\_no=0](http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/fukusayouMainServlet?scrid=SCR_LIST&evt=SHOREI&type=1&pID=4419008%20%20%20%20%20&name=%A5%AF%A5%EC%A5%DE%A5%B9%A5%C1%A5%F3&fuku=&root=1&srtendo=2&rdoMatch=false&page_max=100&page_no=0). (accessed 2016/10/31)
- (53) 高木純一, 澤田浩武, 松山美静代, 近藤恭平, 大塚珠美, 久保尚美ほか. 甲状腺機能亢進により著明な QT 延長をみとめた 15 歳男児例. Med

Postgrad 2008; 46 (2): 151-4.

- (54) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Case summary, ebastine. Information about suspected adverse drug reaction case report 2016. Available from:[http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/fukusayouMainServlet?scrid=SCR\\_LIST&evt=SHOREI&type=1&pID=4490019%20%20%20%20%20&name=%A5%A8%A5%D0%A5%B9%A5%C1%A5%F3&fuku=&root=1&srtendo=2&rdoMatch=false&page\\_max=100&page\\_no=0](http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/fukusayouMainServlet?scrid=SCR_LIST&evt=SHOREI&type=1&pID=4490019%20%20%20%20%20&name=%A5%A8%A5%D0%A5%B9%A5%C1%A5%F3&fuku=&root=1&srtendo=2&rdoMatch=false&page_max=100&page_no=0). (accessed 2016/10/31)
- (55) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Case summary, fexofenadine. Information about suspected adverse drug reaction case report 2016. Available from:[http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/fukusayouMainServlet?scrid=SCR\\_LIST&evt=SHOREI&type=1&pID=4490023%20%20%20%20%20&name=%A5%D5%A5%A7%A5%AD%A5%BD%A5%D5%A5%A7%A5%CA%A5%B8%A5%F3&fuku=&root=1&srtendo=2&rdoMatch=false&page\\_max=100&page\\_no=0](http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/fukusayouMainServlet?scrid=SCR_LIST&evt=SHOREI&type=1&pID=4490023%20%20%20%20%20&name=%A5%D5%A5%A7%A5%AD%A5%BD%A5%D5%A5%A7%A5%CA%A5%B8%A5%F3&fuku=&root=1&srtendo=2&rdoMatch=false&page_max=100&page_no=0). (accessed 2016/10/31)
- (56) Pinto YM, van Gelder IC, Heeringa M, Crijns HJ. QT lengthening and life-threatening arrhythmias associated with fexofenadine. *Lancet* 1999; 353 (9157): 980.
- (57) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Case summary, levocetirizine. Information about suspected adverse drug reaction case report 2016. Available from:[http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/fukusayouMainServlet?scrid=SCR\\_LIST&evt=SHOREI&type=1&pID=4490028%20%20%20%20%20&name=%A5%EC%A5%DC%A5%BB%A5%C1%A5%EA%A5%B8%A5%F3%B1%F6%BB%C0%B1%F6&fuku=&root=1&srtendo=2&rdoMatch=false&page\\_max=100&page\\_no=0](http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/fukusayouMainServlet?scrid=SCR_LIST&evt=SHOREI&type=1&pID=4490028%20%20%20%20%20&name=%A5%EC%A5%DC%A5%BB%A5%C1%A5%EA%A5%B8%A5%F3%B1%F6%BB%C0%B1%F6&fuku=&root=1&srtendo=2&rdoMatch=false&page_max=100&page_no=0). (accessed 2016/10/31)

- (58) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Case summary, olopatadine. Information about suspected adverse drug reaction case report 2016. Available from:[http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/fukusayouMainServlet?scrid=SCR\\_LIST&evt=SHOREI&type=1&pID=4490025%20%20%20%20%20&name=%A5%AA%A5%ED%A5%D1%A5%BF%A5%B8%A5%F3&fuku=&root=1&srtnendo=2&rdoMatch=false&page\\_max=100&page\\_no=0](http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/fukusayouMainServlet?scrid=SCR_LIST&evt=SHOREI&type=1&pID=4490025%20%20%20%20%20&name=%A5%AA%A5%ED%A5%D1%A5%BF%A5%B8%A5%F3&fuku=&root=1&srtnendo=2&rdoMatch=false&page_max=100&page_no=0). (accessed 2016/10/31)
- (59) Taglialatela M, Pannaccione A, Castaldo P, Giorgio G, Zhou Z, January CT, et al. Molecular basis for the lack of hERG K<sup>+</sup> channel block-related cardiotoxicity by the H<sub>1</sub> receptor blocker cetirizine compared with other second-generation antihistamines. *Mol Pharmacol* 1998; 54 (1): 113-21.
- (60) Davie C, Pierre-Valentin J, Pollard C, Standen N, Mitcheson J, Alexander P, et al. Comparative pharmacology of guinea pig cardiac myocyte and cloned hERG I<sub>Kr</sub> channel. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15 (11): 1302-9.
- (61) Weissenburger J, Noyer M, Cheymol G, Jaillon P. Electrophysiological effects of cetirizine, astemizole and d-sotalol in a canine model of long QT syndrome. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 (Suppl 3):190-6.
- (62) Takahara A, Fujiwara K, Ohtsuki A, Oka T, Namekata I, Tanaka H. Effects of the antitussive drug cloperastine on ventricular repolarization in halothane-anesthetized guinea pigs. *J Pharmacol Sci* 2012; 120 (3): 165-75.
- (63) Suessbrich H, Waldegger S, Lang F, Busch AE. Blockade of hERG channels expressed in *Xenopus* oocytes by the histamine receptor antagonists terfenadine and astemizole. *FEBS Lett* 1996; 385 (1-2): 77-80.
- (64) Tashibu H, Miyazaki H, Aoki K, Akie Y, Yamamoto K. QT PRODACT: *in vivo* QT assay in anesthetized dog for detecting the potential for QT interval

- prolongation by human pharmaceuticals. *J Pharmacol Sci* 2005; 99 (5): 473-86.
- (65) Ando K, Hombo T, Kanno A, Ikeda H, Imaizumi M, Shimizu N, et al. QT PRODACT: *in vivo* QT assay with a conscious monkey for assessment of the potential for drug-induced QT interval prolongation. *J Pharmacol Sci* 2005; 99 (5): 487-500.
- (66) Toyoshima S, Kanno A, Kitayama T, Sekiya K, Nakai K, Haruma M, et al. QT PRODACT: *in vivo* QT assay in the conscious dog for assessing the potential for QT interval prolongation by human pharmaceuticals. *J Pharmacol Sci* 2005; 99 (5): 459-71.
- (67) Chachin M, Katayama Y, Yamada M, Hario Y, Ohmura T, Kitagawa H, et al. Epinastine, a nonsedating histamine H<sub>1</sub> receptor antagonist, has a negligible effect on hERG channel. *Eur J Pharmacol* 1999; 374 (3): 457–60.
- (68) Ohmura T, Chachin M, Tarui S, Nagakura A, Igarashi T, Ikeda H, et al. Effects of terfenadine, astemizole and epinastine on electrocardiogram in conscious cynomolgus monkeys. *Eur J Pharmacol* 1999; 378 (2): 169-75.
- (69) Katchman AN, Koerner J, Tosaka T, Woosley RL, Ebert SN. Comparative evaluation of hERG currents and QT intervals following challenge with suspected torsadogenic and nontorsadogenic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316 (3): 1098-106.
- (70) Sanofi K.K (2015). Interview form: Allegra<sup>®</sup> Tablets, Allegra<sup>®</sup> Oral dispersing Tablets, Allegra<sup>®</sup> Dry Syrup. Twenty-second. Available from: [www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/780069\\_4490023F1024\\_1\\_002\\_1F](http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/780069_4490023F1024_1_002_1F) (accessed 2016/11/30).
- (71) Jo SH, Hong HK, Chong SH, Lee HS, Choe H. H<sub>1</sub> antihistamine drug

- promethazine directly blocks hERG K<sup>+</sup> channel. *Pharmacol Res* 2009; 60 (5): 429-37.
- (72) Zhou Z, Vorperian VR, Gong Q, Zhang S, January CT. Block of HERG potassium channels by the antihistamine astemizole and its metabolites desmethylastemizole and norastemizole. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10 (6): 836-43.
- (73) 杉山 篤. 薬物誘発性 QT 延長症候群回避のための薬理学的戦略 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* 2003; 121 (6): 393-400.
- (74) Izumi-Nakaseko H, Nakamura Y, Cao X, Wada T, Ando K, Sugiyama A. Possibility as an anti-cancer drug of astemizole: Evaluation of arrhythmogenicity by the chronic atrioventricular block canine model. *J Pharmacol Sci* 2016; 131 (2): 150-3.
- (75) Takahara A, Sugiyama A, Ishida Y, Satoh Y, Wang K, Nakamura 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* 2006; 147 (6): 634-41.
- (76) Sakaguchi T, Itoh H, Ding WG, Tsuji K, Nagaoka I, Oka Yuko, et al. Hydroxyzine, a first generation H<sub>1</sub>-receptor antagonist, inhibits human ether-a-go-go-related gene (hERG) current and causes syncope in a patient with the hERG mutation. *J Pharmacol Sci* 2008; 108 (4): 462-71.
- (77) Ridley JM, Milnes JT, Hancox JC, Witchel HJ. Clemastine, a conventional antihistamine, is a high potency inhibitor of the HERG K<sup>+</sup> channel. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 40 (1): 107-18.
- (78) Meiji Seika Pharma Co.Ltd (2016). Interview form: Ebastel<sup>®</sup> Tablets, Ebastel<sup>®</sup>

Oral dispersing Tablets. Eighteenth ed. Available from:

[www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/400093\\_4490019F1028\\_2\\_020\\_1F](http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/400093_4490019F1028_2_020_1F).

(accessed 2016/11/30)

- (79) Scherer CR, Lerche C, Decher N, Dennis AT, Maier P, Ficker E, et al. The antihistamine fexofenadine does not affect  $I_{Kr}$  currents in a case report of drug-induced cardiac arrhythmia. *Br J Pharmacol* 2002; 137 (6): 892-900.
- (80) GlaxoSmithKline K.K (2016). Interview form: Xyzal<sup>®</sup> Tablets, Xyzal<sup>®</sup> Syrup. Eighth ed. Available from:  
[www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/340278\\_4490028F1027\\_1\\_008\\_1F](http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/340278_4490028F1027_1_008_1F).  
(accessed 2016/11/30)
- (81) Kato Y, Mori T, Ohmori K, Ichimura M. Effect of terfenadine and KW-4679, a novel antiallergic compound, on action potential of guinea pig ventricular myocytes. *Jap J Pharmacol* 1996; 70 (2): 199-202.
- (82) 岩本健一郎, 池田淳一, 二藤 眞明, 小坂信夫, 市川俊司, 小林弘幸ほか. 新規抗アレルギー薬オロパタジンのイヌ心電図 QT 間隔に対する作用. *日薬理誌* 2001; 117 (6): 401-9.
- (83) Park M-H, Lee SH, Chu DH, Won KH, Choi BH, Choe H, et al. Effect of azelastine on cardiac repolarization of guinea-pig cardiomyocytes, hERG  $K^+$  channel, and human L-type and T-type  $Ca^{2+}$  channel. *J Pharmacol Sci* 2013; 123 (1): 67-77.
- (84) Iwamoto K, Ikeda J, Nito M, Kosaka N, Ichikawa S, Ohmori K, et al. Effect of oxatomide, an antiallergic agent, on QT interval in dogs. *Arzneimittelforschung* 2001; 51 (12): 971-6.
- (85) 小宮山靖, 酒井弘憲, 松下泰之, 青木事成, 大場延浩. 市販後・データサイ

- エンスアドバイザリーグループ有志. 科学的な安全対策への転換をめざして 個別の有害事象が副作用になるまで. 医薬品医療器レギュラトリーサイエンス 2014; 45 (2): 98-105.
- (86) 津谷喜一郎. 市場撤退した医薬品 副作用の諸相. ファルマシア 2007; 43 (11): 1097-102.
- (87) Endo T, Katoh T, Kiuchi K, Katsuta Y, Shimizu S, Takano T. Famotidine and acquired long QT syndrome. Am J Med 2000; 108 (5): 438-9.
- (88) Sugiyama A, Satoh Y, Takahara A, Nakamura Y, Shimizu-Sasamata M, Sato S, et al. Famotidine does not induce long QT syndrome: experimental evidence from *in vitro* and *in vivo* test systems. Eur J Pharmacol 2003; 466 (1-2): 137-46.
- (89) Lee KW, Kayser SR, Hongo RH, Tseng ZH, Scheinman MM. Famotidine and long QT syndrome. Am J Cardiol 2004; 93 (10): 1325-7.
- (90) Nakamura Y, Takahara A, Sugiyama A. Famotidine neither affects action potential parameters nor inhibits human ether-a-go-go-related gene (hERG) K<sup>+</sup> current. J Toxicol Sci 2009; 34 (5): 563-7.
- (91) Bellocq C, Wilders R, Schott JJ, Louerat-Oriou B, Boisseau P, Le Marec H, et al. A common antitussive drug, clobutinol, precipitates the long QT syndrome 2. Mol Pharmacol 2004; 66 (5): 1dubois093-102.
- (92) Rottlaender D, Hoppe UC. Risks of non-prescription medication. Clobutinol cough syrup as a recent example. Dtsch Med Wochenschr 2008; 133 (4): 144-6.
- (93) Takahara A, Sasaki R, Nakamura M, Sendo A, Sakurai Y, Namekata I, et al. Clobutinol delays ventricular repolarization in the guinea pig heart: Comparison with cardiac effects of hERG K<sup>+</sup> channel inhibitor E-4031. J Cardiovasc Pharmacol 2009; 54 (6): 552-9.

- (94) Katagi J, Nakamura Y, Cao X, Ohara H, Honda A, Izumi-Nakaseko H, et al. Why Can dl-sotalol prolong the QT interval *in vivo* despite its weak inhibitory effect on hERG K channels *in vitro*? Electrophysiological and pharmacokinetic analysis with the halothane-anesthetized guinea pig model. *Cardiovasc Toxicol* 2016; 16 (2): 138-46.
- (95) Dubois VF, Casarotto E, Danhof M, Della Pasqua O. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of drug-induced QTc interval prolongation in man: prediction from *in vitro* human ether-a-go-go-related gene binding and functional inhibition assays and conscious dog studies. *Br J Pharmacol* 2016; 173 (19): 2819-32.
- (96) Poluzzi E, Raschi E, Godman B, Koci A, Moretti U, Kalaba M, et al. Pro-arrhythmic potential of oral antihistamines H<sub>1</sub>: combining adverse event reports with drug utilization data across Europe. *PLoS One* 2015; 10 (3): e0119551.
- (97) 高橋行雄. PMDAの自発報告データベースの新たな活用と今後の課題 日本公開医薬品副作用データベースの活用. *薬剤疫* 2014; 19 (1): 14-22.
- (98) Joshi AK, Sljapic T, Borghei H, Kowey PR. Case of polymorphic ventricular tachycardia in diphenhydramine poisoning. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15 (5): 591-3.
- (99) Matsuo K, Fujiwara K, Omuro N, Kimura I, Kobayashi K, Yoshio T, et al. Effects of the fluoroquinolone antibacterial drug ciprofloxacin on ventricular repolarization in the halothane-anesthetized guinea pig. *J Pharmacol Sci* 2013; 122 (3): 205-12.
- (100) Apkon M, Nerbonne JM. Characterization of two distinct depolarization-activated K<sup>+</sup> currents in isolated adult rat ventricular myocytes. *J Gen Physiol* 1991; 97 (5):



973-1011.

- (101) Rees S, Curtis MJ. Which cardiac potassium channel subtype is the preferable target for suppression of ventricular arrhythmias? *Pharmacol Ther* 1996; 69 (3): 199-217.
- (102) Sakaguchi Y, Takahara A, Nakamura Y, Akie Y, Sugiyama A. Halothane-anaesthetized, closed-chest, guinea-pig model for assessment of drug-induced QT-interval prolongation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 104 (1): 43-8.
- (103) Takahara A, Nakamura Y, Sugiyama A. Beat-to-beat variability of repolarization differentiates the extent of torsadogenic potential of multi ion channel-blockers bepridil and amiodarone. *Eur J Pharmacol* 2008; 596 (1-3): 127-31.
- (104) McLeod RL, Mingo G, O'Reilly S, Ruck LA, Bolser DC, Hey JA. Antitussive Action of Antihistamines Is Independent of Sedative and Ventilation Activity in the Guinea Pig. *Pharmacology* 1998; 57 (2): 57-64.
- (105) Kakiuchi M, Ohashi T, Musoh K, Kawamura K, Morikawa K, Kato H. Studies on the novel antiallergic agent HSR-609: Its penetration into the central nervous system in mice and guinea pigs and its selectivity for the histamine H<sub>1</sub>-receptor. *Jpn J Pharmacol* 1997; 73 (4): 291-8.
- (106) Takahara A, Sugiyama A, Hashimoto K. Reduction of repolarization reserve by halothane anaesthesia sensitizes the guinea-pig heart for drug-induced QT interval prolongation. *Br J Pharmacol* 2005; 146 (4): 561-7.
- (107) Sugiyama A, Hashimoto K. Effects of gastrointestinal prokinetic agents, TKS159 and cisapride, on the in situ canine heart assessed by cardiohemodynamic and electrophysiological monitoring. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 152 (1): 261-9.
- (108) 萩原美帆子, 近藤直人, 千葉俊樹, 高原章. 房室ブロックウサギ心臓の催

不整脈特性に関する検討. 心電図 2015; 35 (3): 169-76.

- (109) Hagiwara M, Kambayashi R, Aimoto M, Nagasawa Y, Takahara A. *In vivo* analysis of torsadogenic potential of an antipsychotic drug paliperidone using the acute atrioventricular block rabbit as a proarrhythmia model. *J Pharmacol Sci* 2016; 132 (1): 48-54.
- (110) Isomoto S, Konoe A, Centurion OA, Hayano M, Kaibara M, Hirata T, et al. Electrophysiological effects of MS-551 in humans: a class III antiarrhythmic agent. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18 (11): 2022-7.
- (111) Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Pae CU, Fleischhacker WW. Paliperidone: a review of clinical trial data and clinical implications. *Clin Drug Investig* 2012; 32 (8): 497-512.
- (112) Hough DW, Gopal S, Coppola D, Remmerie BM, Berwaerts J, Nuamah IF, et al. Prolongation of cardiac ventricular repolarization under paliperidone: how and how much? *J Cardiovasc Pharmacol* 2012; 59 (3): 298-9.
- (113) Dohmoto H, Takahara A, Uneyama H, Yoshimoto R. Cardiac Ca<sup>2+</sup> channel-blocking effects of the cyproheptadine derivative AH-1058 in isolated guinea pig cardiomyocytes. *J Pharmacol Sci* 2003; 91 (2): 163-6.
- (114) McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schuler YB, Kolsch H, Kaiser T. Reporting bias in medical research - a narrative review. *Trials* 2010; Apr13 (11): 37