新規経口カルバペネム系抗菌薬 Tebipenem Pivoxil の QT 間隔に及ぼす影響

熊谷雄治^{*1} 佐橋邦彦^{*1} 藤田朋恵^{*1}
池田康彦^{*1} 杉山篤^{*2} 森田順^{*3}
相澤一雅^{*3} 中島光好^{*4}

The Effect of a Novel Oral Carbapenem, Tebipenem Pivoxil, on QT Interval

Yuji KUMAGAI^{*1} Kunihiko SAHASHI^{*1} Tomoe FUJITA^{*1}
Yasuhiko IKEDA^{*1} Atsushi SUGIYAMA^{*2} Jun MORITA^{*3}
Kazumasa AIZAWA^{*3} and Mitsuyoshi NAKASHIMA^{*4}

^{*1} Kitasato University East Hospital, Clinical Trial Center

2-1-1 Asamizodai, Sagamihara, Kanagawa 228-8520, Japan

^{*2} Department of Pharmacology, Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering University of Yamanashi, Yamanashi, Japan

^{*3} Clinical Research Department, Meiji Seika Kaisha, Ltd., Tokyo, Japan

^{*4} Hamamatsu Institute of Clinical Pharmacology & Therapeutics, Shizuoka, Japan

We performed a placebo-controlled, double-blinded, 3-way cross-over study to examine the effect of tebipenem pivoxil (TBPM-PI), a novel oral carbapenem antibiotic, on QT interval in 12 healthy male volunteers assigned to three groups: recommended clinical dose, double of recommended dose, and placebo control. TBPM-PI administration did not influence QT intervals, but slightly shortened RR intervals. When the QT intervals were corrected for RR, the corrected QTc-B intervals ($=QT/RR^{0.5}$) and QTc-F intervals ($=QT/RR^{0.33}$) in the TBPM-PI groups were prolonged at several time points due to shortened RR interval after dosing, compared to the corrected QTc intervals in the control group. However, the QT intervals corrected with a factor "n" estimated before dosing from all subjects ($QTc-N \text{ interval} = QT/RR^n$) and the QT intervals corrected with a factor "ni" estimated from individual subjects ($QTc-I \text{ interval} = QT/RR^{ni}$) were not significantly prolonged at all time points compared to the placebo group. We therefore concluded that TBPM-PI has no evident effect on QT interval prolongation.

Key words: RR interval, QT/QTc, tebipenem pivoxil, cardiac safety, QT interval

緒 論

2005 年の ICH において E14 ガイドライン: The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs および S7B ガイドライン: ヒト用医薬品心室再分極遅延 (QT 間隔延長) の潜在的可能性に関する非臨床の評価がステップ 4^{1,2)}に到達して以来, 非抗不整脈薬の催不整脈作用に関する臨床評価について議論が

なされてきている。医薬品開発において, 非臨床試験結果または類似骨格を構造に有する薬物の情報から開発薬物に明確に QT 間隔延長のリスクが伴うことが予想される場合は, thorough QT 試験による QT 間隔延長のリスク評価は欠かせないものと考えられる。しかし, すべての薬剤について thorough QT 試験を行うことは日本および欧州諸国では現実的でないと考えられ, E14 ガイドラインを参考にした検討により, ある程度の QT 間隔延長のリスクは評価可能であると

^{*1} 北里大学東病院治験管理センター

^{*2} 山梨大学大学院医学工学総合研究部薬理学

^{*3} 明治製菓株式会社臨床開発部

^{*4} 浜松シーピーティー研究所

別刷請求先: 熊谷雄治 北里大学東病院治験管理センター 〒228-8520 相模原市麻溝台 2-1-1

(投稿受付 2009 年 5 月 15 日, 第 2 稿受付 2009 年 7 月 24 日, 掲載決定 2009 年 8 月 31 日)

Fig. 1 試験スケジュール

考えられる。

そこで今回我々は、非臨床試験結果または類似骨格を構造に有する薬物の情報から、QT 間隔に及ぼす影響が小さいと予想される経口カルバペネム系抗菌薬である tebipenem pivoxil (TBPM-PI) の QT 間隔に及ぼす影響を検討するにあたり、陽性対照を設定せず、プラセボおよび TBPM-PI の 2 用量を用いた無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー比較試験を 12 名の健康成人男性を対象に実施し、ICH E14 ガイドラインの考え方を参考に QT 間隔延長のリスクを評価した。

方 法

1. 被験者

本試験の目的および試験方法、予期される臨床上の危険性または不便、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP)」で定める内容を十分に説明し、自由意思による試験参加の同意を本人から文書で得た。その後、事前検査にて本試験に適格であると判断された健康成人男性 12 名を対象とした。本試験は、北里大学東病院の治験審査委員会の事前の承認を得るとともに、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、GCP ならびに試験実施計画書を遵守して実施した。

2. 試験薬剤および試験方法等

1) 試験薬剤

本試験には明治製菓株式会社にて製造した以下の 4 製剤を用いた。

- ・ TBPM-PI 100 mg 錠または 150 mg 錠：1 錠中 TBPM-PI として 100 mg (力価) または 150 mg (力価) を含有する白色のフィルムコーティング錠
- ・ プラセボ 100 mg 錠または 150 mg 錠：TBPM-PI 100 mg 錠または 150 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ錠

2) 試験デザイン

プラセボを対照とした無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー比較試験を実施した (Fig. 1)。12 名の成人男性を 4 名ずつ 3 グループに分け、各期の間の休薬期間を 2 日間とする 3 期のクロスオーバー比較とした。投与前日より 12 時間絶食後、グループ別に TBPM-PI の臨床推奨用量である 250 mg、その 2 倍量である 500 mg またはプラセボを 200 mL の水とともに単回経口投与し、TBPM-PI 投与時の QT 間隔に及ぼす影響を検討した。なお、投与後 4 時間絶食を継続した。

3) 心電図の測定

デジタル心電計 (Cardico 1208, スズケン社製) を用いて 12 誘導心電図を記録した。測定は、各期および第 I 期投与前日の各時点において実施し、測定時点は、各期の投与前、投与 30 分後、1, 2, 4 および 6 時間後 (6 時点) とし、第 I 期投与前日も同時点に測定した。原則として II 誘導の連続 3 心拍を測定した。1 時点あたりの測定回数は、投与前は 3 回、投与後は 1 回とし、第 I 期投与前日は対応する各期の時点と同一とした。

4) QT/QTc 間隔等の計測方法

デジタル心電計の電子データをデータ通信回線にて心電図解析施設 (株式会社スズケン：名古屋市) へ伝送し、QT/QTc 間隔等 (QT 間隔, RR 間隔および QTc 間隔) を接線法を用い、3 名の計測者により盲検下で集中計測した。

5) QT 間隔の補正方法

Bazett³⁾ ($QTc = QT/RR^{0.5}$) および Fridericia⁴⁾ の補正式 ($QTc = QT/RR^{0.33}$) を用い、心電図 1 心拍ごとの QT および RR の値を基に、それぞれ QTc-B 間隔および QTc-F 間隔を算出した。また、より適切に補正を行うため本試験の被験者全体および被験者ごとにおける補正を行った^{5,6)}。QTc-N 間隔 ($QTc-N = QT/RR^n$, n : 第 I 期投与前日に得られた被験者全体の QT 間隔

および RR 間隔を用いて、単回帰式 $\log(QT) = \alpha + n \times \log(RR)$ より推定) および QTc-I 間隔 ($QTc-I = QT/RR^{n_i}$, n_i : 第 I 期投与前日に得られた被験者ごとの QT 間隔および RR 間隔を用いて、単回帰式 $\log(QT) = \alpha + n_i \times \log(RR)$ より推定) を算出し検討した。

6) 統計解析

(1) QT/QTc 間隔の解析

QT/QTc 間隔の投与前値は、3 回の測定の平均値とした。QT/QTc 間隔の記述統計量として、平均値、標準偏差等を算出した。

(2) QT/QTc 間隔の第 I 期投与前日との差

TBPM-PI またはプラセボ投与時の QT/QTc 間隔の第 I 期投与前日の同測定時点との差を被験者別および投与方法ごとに解析した。

(3) QT/QTc 間隔の投与前値との差

TBPM-PI 投与時、プラセボ投与時または第 I 期投与前日の QT/QTc 間隔の投与前値との差を被験者別および投与群ごとに解析した。

(4) QTc 間隔と RR 間隔の関係

第 I 期投与前日における各 QTc 間隔 (QTc-F 間隔, QTc-B 間隔, QTc-N 間隔, QTc-I 間隔) と RR 間隔の関係を解析した。

(5) QT/QTc 間隔のプラセボ投与との差

QT/QTc 間隔の TBPM-PI 投与時とプラセボ投与時との差を投与方法ごとに解析した。また、被験者別に TBPM-PI 投与時の各測定時点における QT/QTc 間隔のプラセボ投与時の同測定時点との差が延長方向に最大となる値 (投与前を除く) を抽出し、平均値および標準偏差等を算出した。

(6) QT/QTc 間隔および血漿中 tebipenem 濃度との関連

TBPM-PI 投与時の血漿中 tebipenem (TBPM) 濃度と QT/QTc 間隔の関係をヒステリシス分析を用いて検討した。

7) 心電図波形の異常とそれに関する有害事象

心電図の波形を観察し、異常波形の有無とその内容を検討した。異常波形は臨床的意義を考慮しながら検討した。

また、心電図測定において 500 msec を超える QT の延長が認められた場合は、該当被験者の試験を中止することとした。

成 績

1. 被験者

解析対象被験者 12 名の年齢、身長、体重および

Fig. 2 Difference in RR interval between administration of placebo or TBPM-PI and the day before first administration mean (n=12)

body mass index (BMI) の平均値 (最小値～最大値) は、年齢 23.5 歳 (20～34 歳)、身長 174.9 cm (161.7～188.8 cm)、体重 66.3 kg (55.0～79.9 kg) および BMI 21.6 kg/m² (18.7～24.6 kg/m²) であった。

2. RR 間隔

TBPM-PI 投与時またはプラセボ投与時の各測定時点における RR 間隔の第 I 期投与前日の同測定時点との差を Fig. 2 に示した。RR 間隔はいずれの投与時にも、投与直後に短縮がみられたが、プラセボ投与時には 2 時間後で短縮がみられなかった。一方、TBPM-PI 250 mg または 500 mg 投与時の、すべての測定時点で RR 間隔の短縮が認められ、第 I 期投与前日の同測定時点との差の測定時点における 12 名の平均値の範囲はそれぞれ -72.9～-37.5 msec または -83.8～-4.4 msec であった。

3. QT 間隔, QTc-B 間隔, QTc-F 間隔

TBPM-PI 投与時、プラセボ投与時または第 I 期投与前日の QT 間隔, QTc-B 間隔および QTc-F 間隔を Fig. 3 に示した。その結果、TBPM-PI 250 mg または 500 mg 投与時の QT 間隔の 12 名の測定時点における平均値の範囲は、それぞれ 382.0～389.5 msec または 381.9～388.8 msec, QTc-B 間隔は、それぞれ 377.5～393.7 msec または 373.5～390.0 msec, QTc-F 間隔は、それぞれ 381.2～389.6 msec または 378.3～387.0 msec であった。プラセボ投与時の同測定時点と比較して、TBPM-PI 投与時の QT 間隔に変化は認められなかったが、QTc-B 間隔および QTc-F 間隔の

Fig. 3 QT interval, QTc-B interval, QTc-F interval in the day before first administration, placebo, 250 mg TBPM-PI or 500 mg TBPM-PI administration mean (n=12)

$$QTc-B = QT/RR^{0.5}, QTc-F = QT/RR^{0.33}$$

一部の測定時点で延長が認められた。

4. QTc-N 間隔および QTc-I 間隔の補正値の検討

QTc-N 間隔の補正値は、すべての被験者の第 I 期投与前日に得られた QT 間隔および RR 間隔を用いて $QTc-N = QT/RR^n$ の n 値を推定した結果、 $n=0.26$ と

算出された。QTc-I 間隔の補正値は、被験者別に第 I 期投与前日に得られた QT 間隔および RR 間隔を用いて $QTc-I = QT/RR^{ni}$ の ni 値を推定した結果、 $ni=0.04\sim0.32$ と算出された。

5. QTc 間隔と RR 間隔の関係

第 I 期投与前日における QTc-B 間隔, QTc-F 間隔, QTc-N 間隔および QTc-I 間隔と RR 間隔との関係を Fig. 4 に示した。QTc-N 間隔および QTc-I 間隔は、QTc-B 間隔および QTc-F 間隔と比較し、RR 間隔の影響が少なかった。

6. TBPM-PI 投与時の QT 間隔および QTc 間隔のプラセボ投与時との差

TBPM-PI 投与時の各測定時点における QT 間隔, QTc-B 間隔, QTc-F 間隔, QTc-N 間隔および QTc-I 間隔のプラセボ投与時の同測定時点との差の平均の最大値および 90% 信頼区間を Table に示した。250 mg 投与時のそれぞれの最大値は、QT 間隔 7.0 msec, QTc-B 間隔 11.2 msec, QTc-F 間隔 7.9 msec, QTc-N 間隔 6.5 msec および QTc-I 間隔 5.5 msec であり、500 mg 投与時ではそれぞれ、QT 間隔 3.8 msec, QTc-B 間隔 9.7 msec, QTc-F 間隔 7.1 msec, QTc-N 間隔 6.0 msec および QTc-I 間隔 4.7 msec であった。TBPM-PI 投与時の QT 間隔のプラセボ投与時との差は小さく、また、QTc-B 間隔および QTc-F 間隔と比較し、QTc-N 間隔および QTc-I 間隔のプラセボ投与時との差の最大値は小さい傾向が認められた。

7. QT/QTc および血漿中 TBPM 濃度との関連

TBPM-PI 250 mg または 500 mg 投与時の血漿中 TBPM 濃度推移、投与後時間と QT/QTc 間隔の関係を検討した結果、血中濃度に依存した QT/QTc 間隔の変化は認められなかった。

8. 心電図波形の異常とそれに関する有害事象

心電図の波形を観察し、異常波形の有無とその内容を評価した結果、臨床的に異常と考えられる心電図波形および不整脈等の有害事象は認められなかった。

考 察

臨床試験において、薬物が心伝導系に与える影響を適切に評価するにあたり、留意すべき重要な項目として、試験デザイン、被験者数、評価薬物の投与量、心電図測定法等が考えられる。

Fig. 4 The correlation of QTc-F interval, QTc-B interval, QTc-N interval, QTc-I interval and RR interval in the day before first administration

$$QTc-B = QT/RR^{0.5}, QTc-F = QT/RR^{0.33}, QTc-N = QT/RR^0, QTc-I = QT/RR^{ni}$$

Table Mean and an upper bound of 95% confidence interval of the maximum value of difference in QT/QTc between after administration of TBPM-PI 250 mg or 500 mg and placebo

QT/QTc		QT	QTc-B	QTc-F	QTc-N	QTc-I
(TBPM-PI 250 mg)-(placebo)	time after administration	0.5 hr	2 hr	2 hr	2 hr	2 hr
	mean	7.0	11.2	7.9	6.5	5.5
	an upper bound of 95% confidence interval	13.4	17.7	11.5	9.0	7.8
(TBPM-PI 500 mg)-(placebo)	time after administration	0.5 hr	2 hr	2 hr	2 hr	2 hr
	mean	3.8	9.7	7.1	6.0	4.7
	an upper bound of 95% confidence interval	5.7	17.8	12.6	10.5	8.0

(n = 12)

ICH E14 ガイドラインには、QT 間隔延長のリスクがある薬物の臨床試験計画および心電図評価法について詳細に記述されている。Thorough QT 試験は、無作為化、適切な盲検化のもとでプラセボおよび陽性対照薬を同時に使用し、適切によく管理され、潜在的なバイアスを排除しなければならないとされている。そのため推奨される試験計画案としては、4 期のクロス

オーバー試験（臨床用量、超過臨床用量、プラセボ、陽性対照）が考えられる。しかし、この試験は費用、期間、被験者の負担が大であり、すべての薬物で施行するのは困難である。実際ヨーロッパでは、ある程度リスクが見込まれる薬物についてのみ thorough QT 試験が行われているのが実情である⁷⁾。そこで今回我々は、TBPM-PI の QT 間隔への影響を検討する

にあたり、陽性対照を設定せず、プラセボおよび TBPM-PI の 2 用量を用いた無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験を 12 名の健康成人男性を対象に計画し、ICH E14 ガイドラインの考え方を参考に QT 間隔延長のリスクを評価した。

TBPM-PI は、新規な経口用カルバペネム系抗菌薬であり、テビペネム (TBPM) の C2 位カルボン酸をピボキシル基でエステル化することにより経口吸収性を向上させたプロドラッグである。TBPM-PI は経口投与された後、生体内で活性本体である TBPM に変換される。TBPM は幅広い抗菌スペクトルを有し、多くの臨床分離株に対し、注射用カルバペネム系抗菌薬と同程度以上の強い抗菌力を示す³⁾。TBPM-PI は、カルバペネム骨格を有する β -ラクタム系抗菌薬であるが、既存の β -ラクタム系抗菌薬において、临床上 QT 間隔に大きな影響を及ぼすという報告は認められていない。TBPM-PI の非臨床安全性薬理試験においても麻酔イヌおよび覚醒下サル的心電図に影響は見られなかった。また、hERG チャネルの電流に及ぼす影響を検討した結果でも、TBPM は hERG チャネルの電流すなわち遅延整流カリウム電流の速い活性化成分 (I_{kr}) に対する抑制作用を示さなかった。

QT 間隔は心拍数と負の相関を示すため、QT 間隔の延長を適切に評価するためには補正值である QTc 間隔を用いることが望ましいと考えられている。TBPM-PI 投与時の各測定時点における RR 間隔は、第 I 期投与前日の同測定時点と比較し、わずかではあるがすべての測定時点において短縮傾向が認められた (Fig. 2)。そのため TBPM-PI の QTc 間隔への影響を適切に評価するため、QT 間隔の補正には複数の方法を用いた。EMA/CPMP ガイドライン⁸⁾においては、Bazett の補正式が記載されており、ICH E14 ガイドライン⁸⁾では Fridericia の補正式がより正確であると記載されている。今回、Bazett および Fridericia の両補正式を用いて心電図 1 心拍ごとの QT 間隔および RR 間隔をもとに QTc-B 間隔および QTc-F 間隔を算出し検討した (Fig. 3)。また、QTc 間隔と RR 間隔の関係を回帰分析を用いて検討した (Fig. 4)。その結果、QTc-B 間隔および QTc-F 間隔と RR 間隔の関係において傾きが認められたことより、Bazett および Fridericia の補正式では十分な補正がなされていないと考えられた。そこで、より適切に補正するため、被験者全体より推定した n 値で補正した QTc-N 間隔および被験者別に推定した n_i 値で補正した QTc-I 間隔を算出し、RR 間隔との関係を検討した。その結果、

QTc-N 間隔および QTc-I 間隔と RR 間隔との関係において、傾きは消失した。Malik ら^{5,6)}は定数を用いて補正するよりもポピュレーションベースのほうがバラツキも少なく適正な評価であるとしている。とくに今回のように心拍数の変化がある場合には、より適切な補正法の適用が必要であると考えられた。

TBPM-PI 投与時の各測定時点における QT 間隔、QTc-B 間隔、QTc-F 間隔、QTc-N 間隔および QTc-I 間隔のプラセボ投与時の同測定時点との差の最大値は、QTc-B 間隔および QTc-F 間隔と比較し、QTc-N 間隔および QTc-I 間隔において小さい傾向が認められた。TBPM-PI 投与により 250 mg 投与時の QTc-B 間隔のみプラセボ投与時の同測定時点との差の最大値のみ 11.2 msec と 10 msec を超えているものの、延長に用量依存性は認められず、適切に補正された QTc-N 間隔および QTc-I 間隔においては、延長の平均値は 10 msec 以下であり、その大きさは QTc-B 間隔および QTc-F 間隔の場合より小さかった。

今回と同様の心拍数の増加によるみかけの QT 延長は、ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害薬であるバルデナフィル塩酸塩水和物でも知られている。この薬物は、程度は大きくないものの心拍数の上昇が認められる。バルデナフィル塩酸塩水和物 (vardenafil hydrochloride hydrate) の QTc 間隔には、被験者ごとに RR と QTc の関係を補正した結果、QTc-F よりも小さい結果が認められた。これらの事より、QTc を考慮するうえでの心拍数を用いた補正は重要であると考えられた⁹⁾。

また本研究では、250 mg と 500 mg の用量を用いたが QTc-B および QTc-F 下の変化に用量依存的な関連はなかった。このことから QTc-B および QTc-F の延長は直接の薬理作用によるものではなく心拍数の変化を介したみかけ上のものであると考えられる。本来、超過臨床用量は、臨床的作用における最大曝露を想定したものであるが、薬理作用の 1 つの根拠となる用量反応性を説明するうえでも重要である。

以上より、TBPM-PI には薬理作用に基づく明らかな QT 延長作用はないと考えられ、トルサード・ド・ポワント (torsade de pointes; Tdp) 等の発現リスクは深刻ではないものと考えられるが、これはあくまでもプラセボと比較した QT 間隔の延長から判断したものである。また、本研究では陽性対照を使用しておらず、アッセイセンシティビティは保証されていないが、QT 間隔のバラツキから見て適切な評価を行うことができたと考えられる。本来 thorough QT 試験

に代表される不整脈リスクの判定はサロゲートマーカーによる判定であるため、真の不整脈の発現リスクは多数の患者の曝露後に明らかになると思われる。

結 論

新規経口カルバペネム系抗菌薬 TBPM-PI の QT 間隔に及ぼす影響を、臨床推奨用量およびその倍量の 2 用量ならびにプラセボを用いた無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー比較試験により検討した結果、TBPM-PI 投与後大きな QT 間隔の延長はなかった。

文 献

- 1) The ICH Steering Committee. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-anti-arrhythmic drugs (E12). The international conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). The Guideline was recommended for adoption at Step4 of the ICH processes in May 2005.
- 2) The ICH Steering Committee. The nonclinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals (S7B). The international conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). The Guideline was recommended for adoption at Step4 of the ICH processes in May 2005.
- 3) Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920 ; **7** : 353-70.
- 4) Fridericia, LS. Die systolendauer im elektrokardiogramm bei normalen menschen und bei herzkranken. *Acta Med Scand*. 1920 ; **57** : 469-86.
- 5) Malik M. Problems of heart rate correction in assessment of drug-induced QT interval prolongation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001 ; **12**(4) : 411-20.
- 6) Malik M, Färbon P, Batchvarov V, Hnatkova K, Camm AJ. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects : implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart*. 2002 ; **87**(3) : 220-8.
- 7) Darpo B, Ito M. How to assess QT prolongation in clinical studies-implications of the ICH E14 guidance document. *臨床薬理*. 2006 ; **37**(5) : 291-304.
- 8) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider : The assessment of the potential for QT interval prolongation by noncardiovascular medicinal products. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products CPMP 986/96, London, December 17, 1997.
- 9) Morganroth J, Ilson BE, Shaddinger BC, Dabiri GA, Patel BR, Boyle DA, et al. Evaluation of vardenafil and sildenafil on cardiac repolarization. *Am J Cardiol*. 2004 ; **93** : 1378-83, A6.