

第 I 相臨床試験データの薬物濃度-QTc解析

渡橋 靖、○塩境 一仁

(第一三共株式会社 データサイエンス部)

Analysis of Concentration and QTc Data for a Phase I Clinical Trial

Yasushi Orihashi and Kazuhito Shiosakai

Biostatistics & Data Management Department, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

要旨

ICH-E14 ガイドラインでは、一般的に「QT/QTc 評価試験 (thorough QT/QTc study)」(以下、TQT 試験)を実施し、薬物の催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価を行うことが求められている。また、ICH E14 Q&A (R3) (2017) では、薬物濃度-QTc 解析が、TQT 試験の時点毎の解析を代替する可能性を述べている。TQT 試験では、QTc のベースラインからの変化量 (ΔQTc) について、時点毎に被験薬とプラセボの差 ($\Delta \Delta QTc$) とその 95%片側信頼区間を計算し、全ての時点でその上限が 10 ms を下回れば、陰性と判定される。TQT 試験の代替として、第 I 相試験の QTc データを用いて薬物濃度-QTc 解析を行う場合、単に被験薬投与例のデータを用いて薬物濃度-QTc 解析を行うだけでは、QTc の日内変動を考慮していないため、薬物濃度データのないプラセボ投与例の QTc データを含めて日内変動で調整した薬物濃度と QTc の関係をモデル化し、TQT 試験の $\Delta \Delta QTc$ に相当する評価を行う必要がある。薬物濃度-QTc 解析による陰性/陽性の判定は、臨床的に関連のある薬物への最大曝露量における QTc 延長を信頼区間で評価する。本発表では、最初に ICH-E14 ガイドラインと、その Q&A 作成の過程で行われた研究の概略をレビューする。次に、事例に基づく仮想データを用い、Garnett et al. (2016) のモデルを SAS で実行する方法、モデルや利用データによる結果の違い、および解析やデザイン上の課題や留意点などについて議論する。

キーワード :

ICH E14, QT 延長, concentration-QT model, proc mixed

1. ICH E14 ガイドライン

1.1 E14 ガイドライン

E14 ガイドラインでは、一般的に「QT/QTc 評価試験 (thorough QT/QTc study)」(以下 TQT 試験)を実施し、薬物の催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価を行うことが求められている。TQT 試験の中心傾向の解析は、E14 ガイドラインでは「時間を一致させた被験薬群とプラセボ群の平均値の差 (ベースライ

ン値による調整後)の収集の全期間を通じた最大値を用いて行われる」と記載されている。例えば、ベースライン値(並行群間比較試験では時間(正確には「時刻」に相当)を一致させた投与前日の値(time-matched baseline)、クロスオーバー試験では投与日の投与直前の値(pre-dose baseline))からの変化量(ΔQTc)について、時点毎に被験薬とプラセボの平均値の差($\Delta\Delta QTc$)とその信頼区間を計算し、95%片側信頼区間の上限が10 msを下回れば陰性と判定される。この解析方法は、薬物濃度情報を使わない機械的な評価であり、薬物濃度とQT延長作用との間にヒステリシスの可能性がある場合や代謝物によってQT延長作用の有無や程度が変わる場合などにも対応可能な頑健な方法である。しかし、複数時点の $\Delta\Delta QTc$ の最大値を用いるため、QT延長が無くとも、例数、時点数、時点間の相関などに依存し、必ず正の値を取る保守的な評価法であることも知られている(日本製薬工業協会 2007)。E14 ガイドラインやそのQ&A (R2)において、薬物濃度-QTc間の評価は、用量選択のための情報、TQT試験の解釈の明確化、QT延長評価の信頼性向上など、総合的な評価の中で補助的な位置付けとされている。

1.2 Q&A (R3)

Q&A (R3)では、薬物濃度のQTcへの影響を検討する薬物濃度-QTc解析が、TQT試験の時点ごとの解析(intersection-union test)の代替となる可能性を述べている。但し、薬物濃度-QTc解析だけで被験薬によるQT延長リスクを評価し、後期臨床試験におけるQTc評価方法を判断するのではなく、非臨床データ、QT延長の経時的変化、QT延長の程度、外れ値のカテゴリカル解析、および潜在的な催不整脈作用のシグナルとなり得る特定の有害事象などを含む包括的な評価が必要である点も喚起されている。

薬物濃度-反応データのモデルには、異なる仮定に基づく、多種類があり、同一データに対して、モデル間で一致しない結果が得られる可能性があることが知られている。従って、モデル化の方法や仮定、モデル選択の基準、モデルの要素の根拠、および複数の試験で得られたデータを併合する可能性などを、解析に先立って事前規定し、バイアスを低減することが重要である。解析にあたっては、モデルの仮定、ヒステリシス、およびモデルの適合度などを検討し、その結果を文書化する必要がある。後期開発の患者対象の臨床試験において心電図を用いたより詳細な安全性評価が不要であると結論するためには、臨床的に意味のある最大の曝露状況において、薬物濃度-QTc解析で推定された、薬物のQTc間隔への作用($\Delta\Delta QTc_{max}$)の片側95%信頼区間の上限が、10 ms未満である必要がある。

2. 薬物濃度-QTc モデル

2.1 QT/QTc 評価試験での薬物濃度-QTc 解析

Garnett et al. (2008)によると、FDAがTQT試験をレビューする際、薬物濃度-QTc関係を検討するのがルーチンになっている。そのほとんどの場合において、ベースラインで調整し、時間を一致させた被験薬とプラセボのQTcの差、 $\Delta\Delta QTc$ を反応変数とし、切片と薬物濃度に対する傾きを固定効果、および個人毎の切片と傾きを変量効果とする線形混合モデルが用いられている。Garnett et al. (2008)のAppendix Bには薬物濃度とQTcの関係を検討するためのSASプログラムが載っており、変量効果の分散構造はunstructuredが指定されている。

2.2 IQ-CSRCの研究

Innovation and Quality in Pharmaceutical Development (IQ)とCardiac Safety Research Consortium (CSRC)の臨床薬理のメンバーが協力し、ヒトに初めて投与される単回投与試験で頑健で質の高い心電図の測定を行い、薬物濃度-QTc解析を行うことでTQT試験に置き換えることができるかどうかの研究された(Darpo et al.

2014)。QTc への影響がよく知られている 5 つの市販薬（偽陰性が重要なため、いずれとも規制当局が関心をもつ基準値を超える QT 延長作用ありの薬（陽性の薬））と QT 延長作用なしの薬（陰性の薬）1 つを選び、20 名の健康成人に対し、プラセボ対照、ランダム化、3 期の不完備型デザインのクロスオーバー試験が行われ、6 つの実薬で各 9 名、プラセボ 6 名のデータが得られた。各期において Day 1 に低用量、Day 2 に高用量の投与が行われた。各実薬 9 名とプラセボ 6 名に対し、Fridericia 補正後 QTc の pre-dose baseline からの変化量 ΔQTcF を反応変数とし、薬物濃度を連続量の共変量、投与群と投与後の計画された測定時点（プラセボで有意差なしの時点を経験から統合）をカテゴリカルな固定効果とする線形混合モデルが当てはめられた。投与後の時点固定効果とすることで、日内変動で調整された時点毎のプラセボとの差に近い推定値が得られることが過去の経験から分かっていた。線形混合モデルから QTc 延長の両側 90% 信頼区間を求め、陽性の薬では、薬物濃度に対する傾きの信頼区間下限値が 0 より大きく、かつ、低用量投与での最高血中濃度（Cmax）幾何平均値での QTc 延長の信頼区間上限値が 10 ms を超えていること、陰性の薬では、高用量投与の Cmax 幾何平均値での QTc 延長の信頼区間上限値が 10 ms より下回ることを評価の基準とした。その結果、5 つ全ての陽性の薬で陽性、1 つの陰性の薬で陰性の判定結果となり、小規模な試験の薬物濃度-QTc 解析で、10 ms を超える QT 延長を検出でき、早期臨床試験の頑健で質の高い心電図データを用いた薬物濃度-QTc 解析が TQT 試験の代替となり得ることが分かった (Darpo et al. 2015)。

2.3 Garnett et al. (2016) のモデル

Garnett et al. (2016) では以下の 4 つのモデルの検討を行っている。

Table.2-1 線形 C-QTc モデルと ΔQTc_{max} の推定

モデル名	モデル	ΔQTc_{max}
ΔQTc	$\Delta\text{QTc}_{Ikt} = \mu + W_k + (\theta + D_k)C_{Ikt} + \varepsilon_{Ikt}$	$\Delta\text{QTc}_{max} = \mu + \theta\overline{C_{max}}$
ΔQTc1	$\Delta\text{QTc}_{Ikt} = \mu + W_k + (\theta + D_k)C_{Ikt} + \varepsilon_{Ikt}$	$\Delta\text{QTc}_{max} = \theta\overline{C_{max}}$
ΔQTc2	$\Delta\text{QTc}_{Ikt} = \mu + W_k + p_t + (\theta + D_k)C_{Ikt} + \varepsilon_{Ikt}$	$\Delta\text{QTc}_{max} = \theta\overline{C_{max}}$
ΔQTc3	$\Delta\text{QTc}_{Ikt} = \mu_l + W_k + p_t + (\theta + D_k)C_{Ikt} + \varepsilon_{Ikt}$	$\Delta\text{QTc}_{max} = \mu_l - \mu_0 + \theta\overline{C_{max}}$

固定効果：切片 μ （共通または処置毎）、傾き θ 、時点 p_t 、処置 I 、薬物濃度 C_{Ikt}

変量効果：切片 W_k 、傾き D_k 、

誤差項 ε_{Ikt}

ただし、処置 $I = 0, 1$ 、被験者 k 、時点 t

(Garnett et al. (2016) Table 1 を改変)

全てのモデルは個人毎の切片と傾きを変量効果として入れた線形混合モデルである。 ΔQTc1 モデルは時点効果を含めておらず、日内変動を無視した最も簡単なモデルであり、プラセボ効果は切片に含まれる。 ΔQTc2 モデルと ΔQTc3 モデルは日内変動のための時点効果が入っており、 ΔQTc2 モデルはプラセボと実薬で共通の切片、 ΔQTc3 モデルは別々の切片を用いている。 ΔQTc を求める際、クロスオーバー試験では pre-dose baseline を、並行群間試験では time-matched baseline が用いられた。並行群間試験で ΔQTc を計算する方法は記載されていないが、時点毎にプラセボの ΔQTc の平均値を差し引くのが自然であると思われる。これらのモデルについて、QT 延長の有無やヒステリシスの有無などの 7 つの条件、被験者数が 12 例から 60 例などの様々な条件を変えてシミュレーションを行い、偽陰性の割合、検出力、バイアス、などの評価が行われた。その結果、 ΔQTc モデルは並行群間試験で偽陰性が多くなり、3 つの ΔQTc モデルの中では ΔQTc3 モデルが偽陽性、及び偽陰性となる確率が小さいという基準で最も好ましいという結果であった。

3. 薬物濃度－QTc 解析例

3.1 解析データ

本事例で用いる解析データは第一三共（株）内で実施したある治験を元に作成しているが、時点数、薬物濃度、及び QTc 等を加工している（患者に投与した時の最大曝露量の算術平均値での QTc が 5 ms 程度延長するよう加工）。なお、投与経路は経口投与であり、ヒステリシスは無いという前提である。

試験デザインは、健康成人を対象とした、単回投与用量漸増試験（被験者の重複なし）、コホートは計 7 コホート、および各コホートの被験者数は 8 名（実薬 6 名、プラセボ 2 名）である。投与前日、投与日ともに投与直前 0、投与後 0.5、1、2、3、4、6、12 時間に薬物濃度、及び 1 分程度の間隔で 3 回心電図を測定しその平均を取る triplicate ECG が得られている。

本事例で示す解析データセット「cqtc」を Table.3-1 に示す（代表として 2 被験者分）。各々の変数は「subjid：被験者番号」、「cohort：漸増コホート、1～7」、「trt：実薬/プラセボ、0 プラセボ、1 実薬」、「dosage：0 プラセボ、1（最小用量）～7（最大用量）」「time：時刻（hr）」、「conc：薬物濃度」、「base：QTc の投与前日の値（ベースライン値）」、「aval：QTc の投与後の値」、および「chg：QTc の投与前日から投与日の同時刻間の変化量（aval - base）」を表す。

Table.3-1 cqtc：解析データ（2 被験者分）

Subjid	cohort	Trt	dosage	time	conc	base	Aval	chg
101	1	1	1	0	0.000	415.667	418.000	2.333
101	1	1	1	0.5	1.980	412.000	403.667	-8.333
...
102	1	0	0	0	0.000	411.000	417.333	6.333
102	1	0	0	0.5	0.000	430.667	405.667	-25.000
...

用量毎の QTc (算術平均値) と時刻の関係、及び QTc 変化量と薬物濃度の関係はそれぞれ、Fig.3-1、及び Fig.3-2 のとおりである。

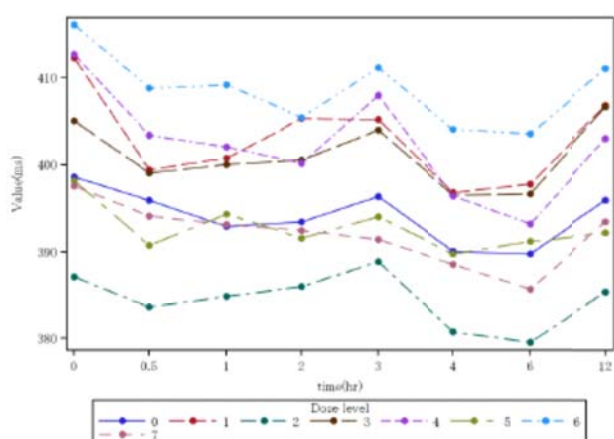


Fig.3-1 用量毎の QTc (算術平均値) と投与後時間の関係

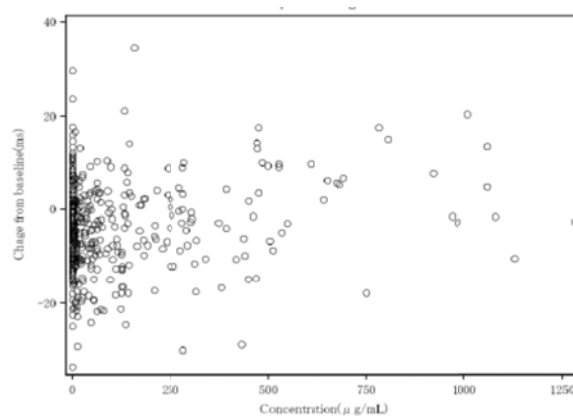


Fig.3-2 Δ QTc と薬物濃度の関係（散布図）

3.2 薬物濃度-QTc モデルと SAS プログラム

Δ QTcのモデルにおいてプラセボ群のQTc データを含めて解析するとき、プラセボ群の薬物濃度は測定されておらず、欠測である場合もあるため、例えば、 Δ QTc2モデルのプラセボ群は Δ QTc_{ikt} = $\mu + W_k + p_t + \varepsilon_{ikt}$ と記載すべきかもしれない。プラセボか実薬かでモデル式が異なる場合、PROC NL MIXED で if 文を用いた記述ができる。一方、プラセボ群の薬物濃度 C_{ikt} を0とする解析データセットを作成すれば、モデル式上は薬物濃度の項がなくなり、同じになる。このやり方は、固定効果や変数効果の推定に影響がないであろうか？そこで、(1) プラセボ群のモデル式から薬物濃度の項を削除する方法、および (2) プラセボ群も同じモデル式を用い薬物濃度を0とする方法、の2通りの方法を考える。線形混合モデルのモデル式 $y = X\beta + Z\gamma + \varepsilon$ において、固定効果のXは、方法 (1) についてもプラセボ群の薬物濃度を0とするしかなく、その影響については Δ QTc2モデルと Δ QTc3モデルの違いで論じるべきと思われる。一方、変数効果の項については、方法 (1) がプラセボ群の random slope がないモデル、方法 (2) がプラセボ群の random slope があるモデルとなり、Zと γ のコーディング方法が異なる。しかし、方法 (1) および(2)、それぞれにおいて、yの分散を計算すると、いずれも同じ分散を与えることが分かる。従って、対数尤度関数や固定効果の推定値は方法 (1) と (2) との間で一致する。変数効果については、方法 (1) ではそもそもプラセボ群の random slope がない。一方、方法 (2) ではプラセボ群の random slope が推定される。Random intercept と random slope の間に相関がなければ、プラセボ群の random slope の推定値は0となるが、相関がある場合はプラセボ群の random slope として0でない値も推定される。以上の考察から、本報告ではプラセボ群の薬物濃度を0とし、プラセボ群と実薬群を区別せず、PROC MIXED で同一 model ステートメント内で解析する。

PROC MIXED では、RANDOM Statement で変数効果の共分散構造を指定する。本報告で用いた解析データの場合、TYPE=UN (unstructured) とすると”Estimated G matrix is not positive definite”という NOTE が出たり、収束が不安定になったりする現象が見られ、random intercept と random slope の相関が高い傾向が認められた。従って、本報告では TYPE=VC (Variance Components) を用い、EMPIRICAL option で標準誤差を計算することとした。

3.3 解析結果

以下に SAS コード及び解析結果を示す。解析には SAS® System Release 9.2 を用いた。なお、本事例においては、別試験の患者対象試験の成績を参考に、患者に投与した時の最大曝露量の算術平均値を 900 μ g/mL と想定している。

3.3.1 4つのモデルでの最大曝露量での $\Delta\Delta$ QTc の違い

Garnett et al. (2016)の4つのモデルに対応する SAS コードを示す。

初めに Δ QTc3モデルから示す。

```
proc mixed data=cqtc empirical;  
  class time subjid;  
  model chg = trt time conc/solution cl alpha=0.1;  
  random int conc/type=vc subject=subjid solution;  
  estimate " $\Delta\Delta$ QTc at Cmax" trt 1 conc 900/cl alpha=0.1;  
  title " $\Delta$ QTc3 model";  
  
run;
```

引き続き Δ QTc2モデルであるが Δ QTc3モデルから以下の変更を行った SAS コードである。

```

model chg = trt time conc/solution cl alpha=0.1;
→model chg = time conc/solution cl alpha=0.1;
estimate "ΔΔQTc at Cmax" trt 1 conc 900/cl alpha=0.1;
→ estimate "ΔΔQTc at Cmax" conc 900/cl alpha=0.1;

```

更にΔQTc1モデルはΔQTc2モデルから以下の変更を行った SAS コードである。

```

model chg = time conc/solution cl alpha=0.1;
→model chg = conc/solution cl alpha=0.1;

```

最後にΔΔQTcモデルはΔQTc1モデルから以下の変更を行った SAS コードである。ただし、chg2 は時刻毎にプラセボ群の投与前、投与後 0.5、1、2、4、6、及び 12 時間の各応答時刻の値の算術平均値を引いた値を表す。

```

model chg = conc/solution cl alpha=0.1;
→□model chg2 = conc/solution cl alpha=0.1;
estimate "ΔΔQTc at Cmax" conc 900/cl alpha=0.1;
→ estimate "ΔΔQTc at Cmax" int 1 conc 900/cl alpha=0.1;

```

4つのモデルでの conc=900 におけるΔΔQTc_{max}は Table.3-2 のとおりである。Garnett et al. (2016) にて最も好ましいとされたΔQTc3モデルとの比較においてΔQTc1モデルは 3 ms 以上の違いがある。また、90%両側信頼区間上限値より、ΔQTc1モデルのみが 10 ms の延長を見逃す可能性がある。

Table.3-2 ΔΔQTc_{max} (ms) (90%両側信頼区間)

モデル名	ΔΔQTc _{max} (ms)
ΔΔQTc	5.2 (-0.7, 11.1)
ΔQTc1	2.2 (-3.8, 8.2)
ΔQTc2	5.7 (-0.6, 12.1)
ΔQTc3	5.2 (-1.2, 11.7)

3.3.2 プラセボ群のデータを使わなかった場合

濃度データが無いため、解析にプラセボ群のデータを使わないという考え方もあろう。そこで、プラセボ群が無くとも解析可能なΔQTc1モデル、及びΔQTc2モデルに対してプラセボ群のデータを使わない解析を実施した。SAS コード上は「where trt=1;」を追加している。結果は Table.3-3 のとおりであり、ΔQTc1モデル、及びΔQTc2モデルともに、プラセボデータを使わない場合がプラセボデータを使う場合に比べ、点推定値で 1 ~ 2ms のズレが発生した。

Table.3-3 ΔΔQTc_{max} (ms) (90%両側信頼区間)

モデル名	プラセボデータを使った場合	プラセボデータを使わない場合
ΔQTc1	2.2 (-3.8, 8.2)	3.7 (-2.2, 9.5)
ΔQTc2	5.7 (-0.6, 12.1)	7.7 (1.3, 14.0)

3.3.3 投与前日の QTc を取得しない場合

単回投与用量漸増試験では投与前日の心電図データを取得しない場面が考えられる。そこで Garnett et al. (2016) にて最も好ましいとされたΔQTc3モデルに対して、投与前日の time-matched baseline を使わず、pre-dose

baseline を用いる場合の解析を実施した。解析では $\Delta Q T c_3$ モデルから以下の変更を行った SAS コードを用いた。ただし、chg3 は時刻毎に投与日の時刻 0 (time=0) の値を差し引いた値である。

```
model chg = trt time conc/solution cl alpha=0.1;
  →model chg3 = trt time conc/solution cl alpha=0.1;
where time^=0;を追加
```

結果は Table.3-4 のとおりであり、投与前日の time-matched baseline の使用の有無で結果に大きな違いが出た。

Table.3-4 $\Delta \Delta Q T c_{max}$ (ms) (90%両側信頼区間)

モデル名	time-matched baseline を使った場合	pre-dose baseline を使った場合
$\Delta Q T c_3$	5.2 (-1.2, 11.7)	-4.2 (-9.5, 1.2)

3.4 影響度分析

Garnett et al. (2016) にて最も好ましいとされている $\Delta Q T c_3$ モデルに対して、各投与群の固定効果への影響を確認する目的で、被験者 1 名を除いたときの固定効果 (被験者効果) を全被験者分算出し、全被験者データを用いた固定効果 (全効果) との違いを分析した。以下に SAS コードを示す。なお、Mixed プロシジャにおいて、本分析は model ステートメントの influence オプションで指定可能である。

```
/*フォーマットの指定：時刻 0 のデータを Reference に持ってくるため*/
proc format;
  value ref 0=" _0"
  ;
proc mixed data=cqtc empirical order=formatted;
  class time subjid;
  model chg = trt time conc/solution cl alpha=0.1 influence(effect=subjid iter=10 estimates);
  random int conc/type=vc subject=subjid solution;
  format time ref.;
run;
```

上記コーディングにより各被験者の被験者効果が得られる。Fig.3-3~3-7 に被験者効果と全効果の差 (効果の差) と用量の関係 (箱ひげ図)、及び $\Delta \Delta Q T c_{max}$ の差と用量の関係を示す。なお、参照線は差分 0 を表し、参照線から離れば離れるほど当該被験者の情報が固定効果推定への影響が大きいことを示す。

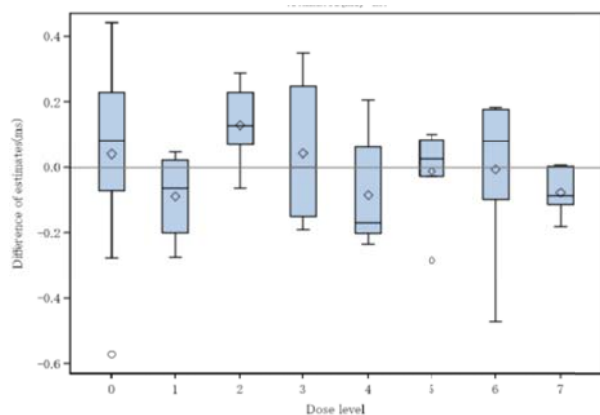


Fig. 3-3 切片の効果の差と用量の関係 (箱ひげ図)

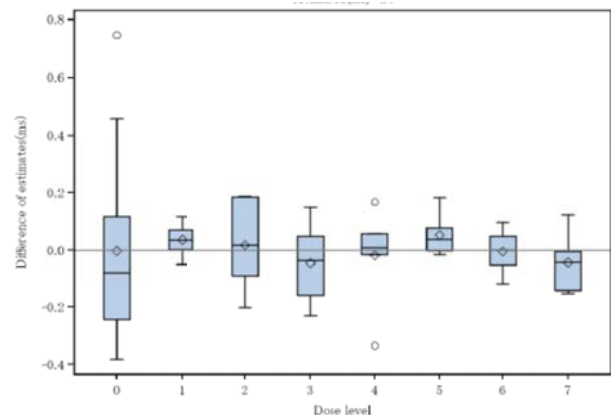


Fig. 3-4 実薬/プラセボの効果の差と用量の関係 (箱ひげ図)

ひげ図)

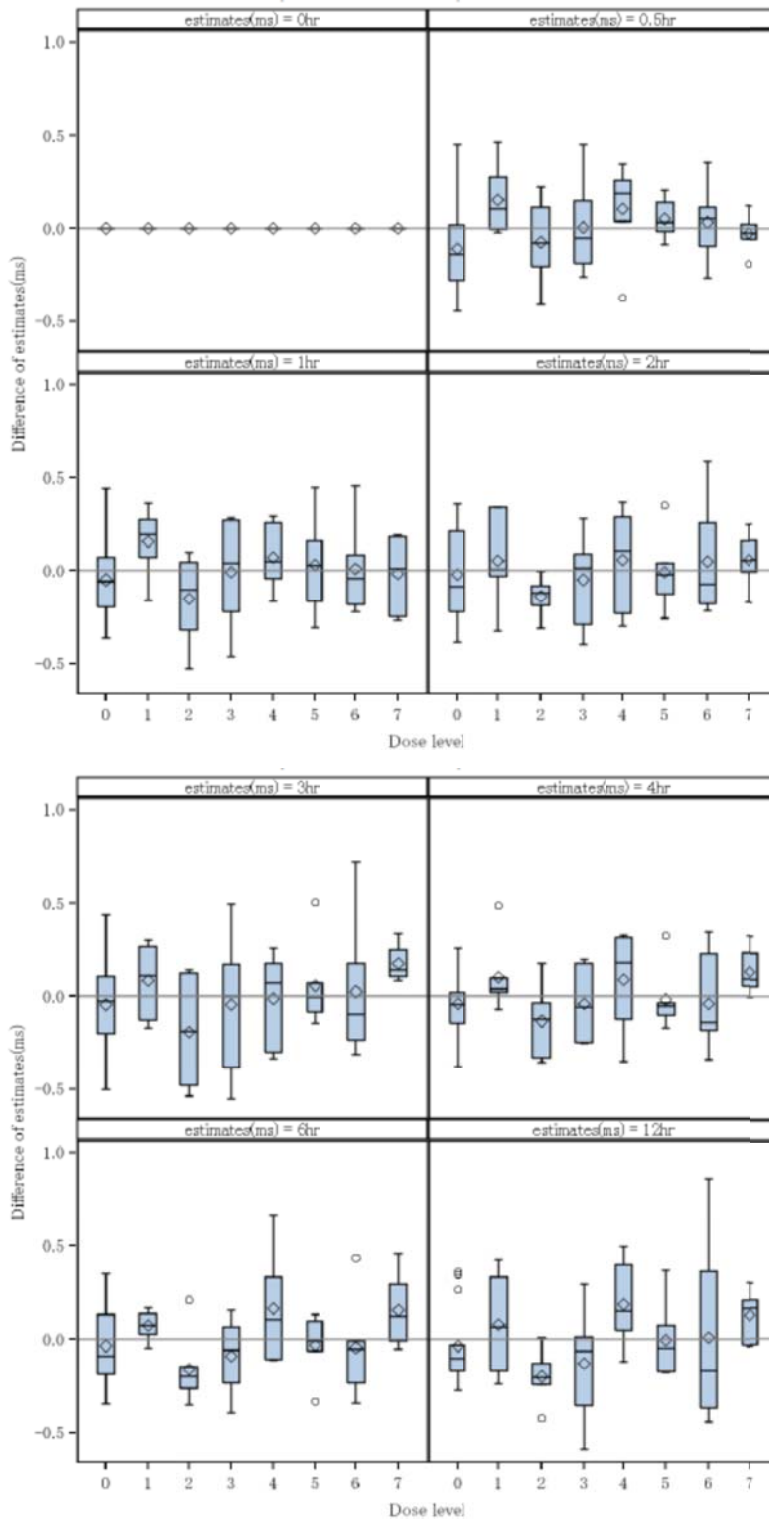


Fig. 3-5 各観測（投与後）時点における効果の差と用量との関係（箱ひげ図）

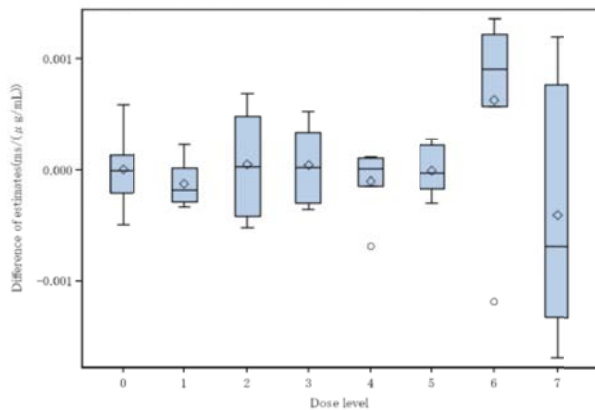


Fig. 3-6 薬物濃度の効果の差と用量の関係（箱ひげ図）

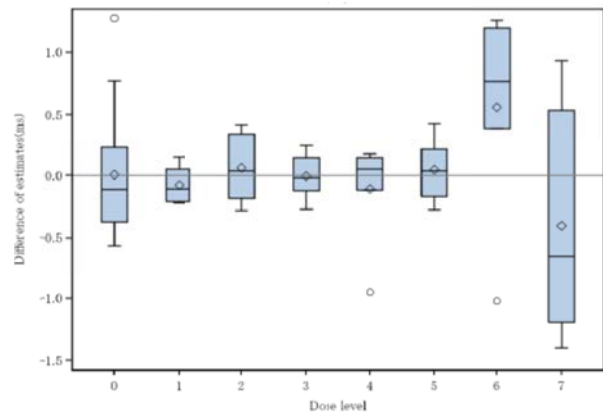


Fig. 3-7 $\Delta\Delta QTc_{max}$ の差と用量の関係（箱ひげ図）

以上より、各固定効果、及び $\Delta\Delta QTc_{max}$ の推定にはプラセボ群の影響が大きいことが示唆された。また、薬物濃度に依存する効果の推定においては、高用量群のデータの寄与が大きいことが示唆された。

4. 考察

本論文では、既存の治験データを元に加工したデータに対して、Garnett et al. (2016)に記載された複数の解析を実施した。解析結果で示したように、どのモデルを用いるか、どのデータを用いるかによって結果が変わる。特に、時点効果を含めない $\Delta QTc1$ モデルの結果が大きく異なり、起床時間、食事時間、活動性などの1日の時刻と関連する日内変動を無視することができないことが改めて認識された。また、薬物濃度に対する傾きの推定には高用量群のデータの影響が大きい、日内変動を調整する時点効果の推定にはプラセボや低用量群のデータも影響し、プラセボデータを除くと結果が変わるため、プラセボを含む全てのデータを用いて薬物濃度- QTc モデルの解析を行うべきであろう。本論文で用いたデータでは、 $\Delta\Delta QTc$ モデル、 $\Delta QTc2$ モデル、および $\Delta QTc3$ モデル、各モデルを用いた解析結果は点推定値、90%信頼上限とも大きく変わらなかったが、どのモデルを用いた解析を主解析とするか、あるいは複数のモデルを当てはめて、どのような基準で使用するモデルを選択するかは、事前に規定する必要がある。変量効果の共分散構造については、本論文ではVariance Components (VC)を用いたが、他のデータではUnstructured (UN)を用いることができるかもしれないので、様々なデータで更なる検討が必要であろう。また、本論文では述べなかったが、主解析として用いるべきQT間隔補正法（Fridericia補正法、試験別補正法、または個別別補正法）、モデルの妥当性、特にヒステリシスがあるかどうかの視覚的な確認は必須である。

本論文で用いたデータは、1用量あたり実薬6名、プラセボ2名の単回投与試験である。Darpo et al. (2014, 2015)の研究は、9名のデータから5つの陽性の薬と1つの陰性の薬を正しく判定できることを示したが、本論文の例では、単回投与試験の最高用量と、臨床的に意味のある最大の曝露状況が近かったため、最高用量の6名だけでは、例数が不足であったかもしれない。その場合、最高用量だけ例数を増やすよう計画する、反復投与試験など他の試験とデータを併合した解析を計画するなどが必要であろう。

E14 Q&A では、TQT 試験が並行群間比較試験であれば time-matched baseline を用いるべきであり、クロスオーバー試験なら pre-dose baseline も適切であるとしている。第 I 相試験の多くは、プラセボや用量が並行群間のデザインで行われるので、薬物濃度-QTc モデルの解析を行うためには、投与前日に 1 日心電図測定を行い、time-matched baseline を利用可能にすべきであろう。本論文で用いた例では、time-matched baseline を用いた薬物濃度-QTc モデルの解析結果と pre-dose baseline を用いた解析結果が大きく異なった。これは、time-matched baseline が適切な $\Delta QTc3$ モデルに pre-dose baseline の ΔQTc を入れただけであるからとも考えられる。第 I 相試験の薬物濃度-QTc 解析に pre-dose baseline を用いることができれば、試験実施上のメリットが大きいので、pre-dose baseline が適した別のモデルを開発するなど、更なる研究が望まれる。

規制当局の一番の懸念は偽陰性である。TQT 試験では、偽陰性でないことを保証するために陽性対照が用いられる。第 I 相試験の場合、例えば、各コホートに QT 延長の陽性対照を 1 例ずつ設けることが考えられるが、その必要性については広く議論すべきであろう。E14 Q&A (R3) では、治療において予想される最大曝露量の相当倍の状況での反応を特徴づけるデータがあることが、陽性対照が不要となる必要条件とされている。今後多くの例で経験を重ね、十分議論するとともに、意思決定の頑健性の観点から薬物濃度-QTc 解析を考察することが必要である。

薬物濃度-QTc 解析は、薬物濃度解析担当者や pharmacometrician が担当している会社が多いのではないかとと思われる。しかし、モデル構築や解析の段階で統計的に考察すべきことも少なくない。今後、様々な実例で検討を重ね、ベストなアプローチを探っていくためにも、より多くの統計解析担当者が参画し、広く議論すべきであろう。

参考文献

- [1] ICH E14 「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」 薬食審査発 1023 第 1 号 2009 年 10 月 23 日
- [2] 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 統計・DM 部会 「QT 延長の統計解析に関する解説書」 医薬出版センター, 2007 年 5 月
- [3] ICH E14 Q&A (R2) 「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」に関する Q & A 厚生労働省 医薬食品局審査管理課 事務連絡 2015 年 7 月 10 日
- [4] ICH E14 Q&A (R3) 「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」に関する Q & A 厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 事務連絡 2017 年 5 月 23 日
- [5] C. Garnett et al. “Concentration-QT Relationships Play a Key Role in the Evaluation of Proarrhythmic Risk During Regulatory Review” *J Clin Pharmacol* 2008;48:13-18
- [6] B Darpo et al. “The IQ-CSRC Prospective Clinical Phase 1 Study: “Can Early QT Assessment Using Exposure Response Analysis Replace the Thorough QT Study?”” *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014;19(1):70-81
- [7] B Darpo et al. “Results From the IQ-CSRC Prospective Study Support Replacement of the Thorough QT Study by QT Assessment in the Early Clinical Phase” *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2015, 97(4), 326-335
- [8] C Garnett et al. “Operational Characteristics of Linear Concentration-QT Models for Assessing QTc Interval in the Thorough QT and Phase I Clinical Studies” *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2016, 100(2), 170-178