

早期臨床試験の QTc 間隔データに対する薬物濃度－反応モデル

東海大 渡橋 靖、北里大 熊谷 雄治、第一三共 塩境 一仁

ICH E14 ガイドライン Q&A (R3) (2017) により、第 1 相試験で得られる薬物濃度データと QTc 間隔データとの関連を Exposure-Response (E-R) 解析で評価し、これを QT/QTc 評価試験の代替とすることが可能となった。この E-R 解析では、様々な解析モデルが提案されており、モデルによって QTc 間隔延長の推定値が異なり、結論が変わる場合がある。また QTc 間隔の日内変動を調整するための time-matched baseline (TMB) データの測定が、被験者の負担となっている。本発表では、並行プラセボ対照群のある無作為化第 1 相試験のデザインを想定し、投与前日、投与日に測定される QTc 間隔データの共分散構造に着目した頑健な E-R 解析モデルを提案する。また TMB データがない場合の推定方法について考察する。

既存の QTc 間隔の E-R 解析モデルには、TMB からの QTc 間隔の変化量を反応変数とする混合効果モデル (1) がある^{1,2}。TMB データがない場合、代替として pre-dose baseline からの QTc 間隔の変化量に対し同じモデル (2) を適用する。本研究で提案する Two Day QTc model (3) は以下の式で示され、covariance pattern models for repeated measurements within visits³ と constrained longitudinal data analysis⁴ を組合せている。

$$QTc_{ijk} = (QTc_0 + \theta_i) + (DAY_j + \delta_{ij}) + (TIME_k + \tau_{ik}) + (DAY \times TIME)_{jk} + (b + \beta_i)Conc_{ijk} + \varepsilon_{ijk}$$

但し QTc_{ijk} 及び $Conc_{ijk}$ はそれぞれ被験者 i 、日 j 、時点 k の QTc 間隔及び薬物濃度 (観測値)、 QTc_0 、 DAY_j 、 $TIME_k$ 、 $(DAY \times TIME)_{jk}$ 及び b はそれぞれ切片、日、時点、日と時点の交互作用及び薬物濃度に対する傾きの固定効果、 θ_i 、 δ_{ij} 、 τ_{ik} 及び β_i はそれぞれ切片、日、時点及び薬物濃度に対する傾きの変量効果、 ε_{ijk} は誤差項を表わす。TMB データがない場合は (3) から DAY_j 、 $(DAY \times TIME)_{jk}$ 、 δ_{ij} 及び τ_{ik} を除いた One Day QTc model (4) を提案する。

2 日間の QTc 間隔データに種々の共分散構造を仮定し、実際の第 1 相試験データを模して QTc 間隔延長の程度等を変動させたシミュレーションデータに対して (1) – (4) を適用し、QTc 間隔延長の推定を行い、各モデルの動作特性を比較検討した。その結果、(3) の標準誤差や偽陰性/偽陽性の確率が平均的に最も小さいこと、共分散構造によっては (1) より (4) の標準誤差が小さい場合があること等が明らかになった。

参考文献

1. Garnett, et al. (2016) *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 100(2):170-178.
2. Garnett, et al. (2018) *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 45(3): 383-397.
3. Brown & Prescott (2015) *Applied Mixed Models in Medicine Third Edition*. John Wiley & Sons; 329-348.
4. Liang & Zeger (2000) *Sankhya*. 62, B(1):134-148.