Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics

第 2 期 医薬安全性研究会　総会及び第 35 回定例会

第 2 期医薬安全性研究会　総会及び第 35 回定例会のご案内を申し上げます.

今回のテーマは,「in vivo QT 試験の解析に関する更なる検討」です. 新規医薬品の安全性に関する「ヒト用医薬品による心室再分極遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床評価」ガイドライン（ICH E14/S7B) の Q&A（2022）では, 試験方法の考慮事項と試験成績について触れられており, 後者では試験施設の過去の試験成績から試験法の感度の指標「最小検出感度（MDD）及び陽性対照を用いた測定感度やC-QTc 解析結果の報告方法について解説され, best practice でサンプルが示されています. 第 34 回定例会では, Rossman らの論文（2023）」を紹介し, 統計的評価の概要や実際の解析例及び MDD について解説しました.

今回は, 最初に in vivo QT 試験に関係される研究者の今後の試験の実施の参考になるよう, その後の活動成果や関連する論文などをもとに, 現時点で標準的な実施方法とその理由の解説と残されたおもな問題点を整理します. 次いで, 時点毎のデータではなく, 反復測定データとして統計モデルを適用した場合の位置付けについて, 実データで解析した結果と考察が報告します. 最後に in vivo QT 試験結果のヒトへの外挿の根拠となる c-QTc 解析について, 問題点と考えられる対応について日本安全性薬理研究会との共同研究で得られたデータを用いて検討した結果を発表します. さらなる研究と専門家などとの討議で今後の標準的な報告方法が示されることを期待します.

● 開催要項

2026 年 9 月 12 日（土）13:00～17:00
場所：Zoom によるオンライン開催

● テーマ

＊第 20 回総会　（13:00 ～ 13:30）
＊第 35 回定例会　（13:30 ～ 17:00）

テーマ「in vivo QT 試験の解析に関する更なる検討」

1．in vivo QT 試験の標準的な実施方法と解析手順－現時点での共通認識とは？－
半田　淳（BioStat 研究所）

2．in vivo QT 試験における統計モデルの評価
～モキシフロキサシン投与サルにおけるアッセイ感度への影響～　水野　洋（エーザイ株式会社）

3．in vivo QT 試験における c-QTc 解析の検討　飯代智之（キッセイ薬品工業）

●参加費及び参加手続き

参加費：会員¥2,000　非会員¥3,000

ホームページ https://biostat.jp/ の「行事への登録」にて事前登録を行ってください.

参加登録をされた方に対して, 登録されたメールアドレスに Zoom の URL とパスワードの情報をお送りいたします. なお, 送信するまでに時間を要しますので, 早めに参加登録をしていただきますようお願いいたします. 手続きをしたが案内が来ていない, もしくは見つからないという場合は, 事務局までメールでお知らせください.

発表抄録

テーマ「in vivo QT の解析を理解しよう」

1. In vivo QT 試験の標準的な実施方法と解析手順－現時点での共通認識とは？－

ICH E14/S7B ガイドラインの Q&A では，動物種の選択及び一般的なデザイン，曝露評価，心拍補正法，測定法の感度，試験成績の（規制当局への）報告方法が取り上げられている．中でも，測定法の感度については新たな指標である最小検出感度（MDD）を用いて評価することが求められているが，MDD の背景や算出方法についての解説は乏しい．best practice については，Rossman らの論文(2023) や「国立研究開発法人日本医療研究開発機構 in vivo QT ベストプラクティス試験法に関する研究グループ」の検討の結果などから，試験デザイン(4×4 ラテン方格デザイン)，統計モデル（Single-delta ANOVA），MDD 算出方法（t 分布による近似）などが解説されている．しかし，現場の研究者にとっては背景を理解する上で必要な実験計画を含む統計学的教育が不足しており，十分に理解されていないようである．本発表では，示されている方法について統計学的側面から解説するとともに，さらなる研究を通じて方向性が決まってもらいたい問題点についても紹介する．

2. in vivo QT 試験における統計解析モデルの評価 ～モキシフロキサシン投与カニクイザルを用いたアッセイ感度の検討～

日本の安全性薬理試験で広く採用されている 4 例クロスオーバーデザインのサル in vivo QT 試験では，Repeated Measurement ANOVA（RM-ANOVA）を含む統計モデルの選択基準については必ずしも共通認識が得られていない．モキシフロキサシンを 0, 10, 30 および 100 mg/kg 単回経口投与したカニクイザル 4 例の QT/QTc，心拍数，平均血圧および PR 間隔データを用い，解析には Single-delta ANOVA, Double-delta ANOVA, ANCOVA および RM-ANOVA 統計モデルの特性およびアッセイ感度を比較した．その結果，Single-delta ANOVA は最も高い感度を示した一方で，生理学的意義に乏しい変化も検出する傾向が，Double-delta ANOVA は感度面で限定的で，ANCOVA は感度と安定性のバランスに優れ，RM-ANOVA は QT/QTc 評価において概ね妥当な結果を示したものの，相対的に感度は低かった．各モデル間で C-QTc 解析結果に大きな差は認められず，ヒトへの外挿性に与える影響は限定的であった．本発表では，各統計モデルの特徴を整理するとともに，スーパーインターバル解析と反復測定混合モデルの位置付けについて考察する．

3. in vivo QT 試験における c-QTc 解析の検討

ICH E14/S7B ガイドライン Q&A では，開発化合物の QTc 延長作用に対して，血中曝露–反応モデリング（動物の c-QTc 解析）の提示が推奨されている．しかしながら、詳細な解析方法は，原則としてヒトの c-QTc 解析に従うこととされているが、ガイドライン中での説明は十分ではない．c-QTc 解析では、縦軸に ΔΔQTc（投与前値および対照群との差を考慮した QTc 延長効果）、横軸に対応する評価時点の血中濃度を用いてプロット作成し、回帰分析を実施するのが一般的である．一方、標準的になりつつある Rossman 論文の best practice では、Single-delta ANOVA の統計モデル（ΔQTc）およびスーパーインターバル（SI）の使用が推奨されており、医薬品当局は ΔQTc から算出される MDD を用いて種間差を求めることを想定している．これらは従来のヒト c-QTc 解析の原則が単純に適用できないことを示唆しています．本発表では、J-ICET のサル in vivo QT 試験データを用いて，ΔΔQTc および ΔQTc を、タイムマッチ（30 分間隔ごとの中央値）および SI と組み合わせて c-QTc 解析結果を比較した．さらに，全 1 分値データからスプライン平滑化による平滑曲線を求め，採血時点の QTc を推定する方法を用いた c-QTc 解析結果についても検討する．