

2. 学会発表

1) 石川将己, 田島陽子, 村山真由子, 妹尾勇弥, 前川京子, 斎藤嘉朗. 非食事制限下におけるヒト血液中の脂質代謝物レベルに対する試料採取要件の検討. 第 85 回日本生化学会(平成 24 年 12 月)

2) 石川将己, 前川京子, 妹尾勇弥, 田島陽子, 浦田政世, 村山真由子, 脇坂真美, 熊谷雄治, 斎藤嘉朗. ヒト血液中脂質代謝物レベルの血漿・血清差, 男女差, 年齢差に関する網羅的検討. 日本薬学会第 133 年会 (平成 25 年 3 月)

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

(参考文献)

- 1) Han X et al., PLoS One, 6(7): e21643 (2011).
- 2) Liu JY et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 07(39):17017-17022 (2010).
- 3) Davidson JE et al., Alzheimers Res Ther., 4(6):51 (2012).

H. 知的財産権の出願・登録状況:

1. 特許出願

表1 本研究に用いた被験者の情報と検体の種類

Groups	[1]	[2]	[3]	[4]	Statistical significance
	Young male	Young female	Elderly male	Elderly female	
Gender	Male	Female	Male	Female	
Number	15	15	15	15	
Median age [range]	29 [25-33]	28 [25-34]	59 [55-64]	59 [55-63]	
Median Weight (Kg) [range]	78 [52.2-113.9]	93.4 [59.9-147.4]	75.6 [63.5-116.1]	90.7 [62.6-114.3]	[1] vs. [2] (N.S), [3] vs. [4] (N.S), [1] vs. [3] (N.S), [2] vs. [4] (N.S)
Median height (cm) [range]	172.7 [154.9-185.4]	162.6 [149.9- 182.9]	177.8 [165.1-190.5]	162.6 [152.4- 175.3]	[1] vs. [2] (p=0.017), [3] vs. [4] (p=0.0001), [1] vs. [3] (p=0.032), [2] vs. [4] (N.S)
Median BMI [range]	26.2 [18.0-36.6]	35.4 [24.9- 49.7]	24.5 [19.5-34.9]	32.7 [26.1- 43.3]	[1] vs. [2] (p=0.042), [3] vs. [4] (p=0.0008), [1] vs. [3] (N.S), [2] vs. [4] (N.S)
matrices	plasma/serum	plasma/serum	plasma/serum	plasma/serum	
freeze-thaw (plasma and serum)	2 and 10 times	2 times	2 times	2 times	

N.S: not significant

表2 検出された脂質代謝物のクラスと主な分子種

Lipid Class	Lipid subclass	Abbreviation	Number of detected species	Example of major species
<i>Glycerophospholipids</i>	Lysophosphatidylcholine	LPC	9	16:0LPC, 18:0LPC, 18:2LPC
	Phosphatidylcholine	PC	34	34:2PC (16:0/18:2), 36:2PC (18:0-18:2), 36:4PC (18:2/18:2)
	Ether PC	ePC or pPC*	21	36:3pPC (18:1p/18:2), 36:4pPC (16:0p/20:4), 38:5ePC (18:1e/20:4)
	Lysophosphatidylethanolamine	LPE	2	20:4LPE, 18:2LPE
	Phosphatidylethanolamine	PE	9	38:4PE (18:0-20:4), 36:2PE (18:0/18:2), 38:6PE (16:0/22:6)
	Ether PE	ePE or pPE*	9	38:4pPE (18:0p/20:4), 36:4pPE (16:0p/20:4), 38:6pPE (18:2p/20:4)
	Phosphatidylinositol	PI	8	38:4PI (18:0/20:4), 36:2PI (18:0/18:2), 34:2PI (16:0/18:2)
<i>Sphingolipids</i>	Sphingomyelin	SM	22	34:1SM (d18:1/16:0), 42:2SM (d18:1/24:1), 40:1SM (d18:1/22:0)
	Ceramide	Cer	7	42:1Cer (d18:1-24:0), 42:2Cer (d18:1/24:1), 40:1Cer (d18:1/22:0)
	Cerebroside	CB	8	dihexosyl-34:1CB (d18:1/16:0), monohexosyl-42:1CB (d18:1/24:0)
<i>Sterol lipids</i>	Cholesterol and Cholesterol ester	Ch and ChE	13	Ch, 18:2ChE, 20:4ChE
<i>Prenol lipids</i>	Ubiquinones	PR	1	Coenzyme Q10
<i>Glycerolipids</i>	Diacylglycerol	DG	7	36:2DG, 36:4DG, 36:3DG
	Triacylglycerol	TG	79	52:3TG, 52:2TG, 52:4TG

*グリセロール骨格の1位の結合がeはエーテル型、pはプラズマローゲン型

表3 ヒト血液試料における脂質代謝物レベルに対する試料採取条件の影響

①血漿と血清間の脂質代謝物レベルの比較	
血漿・血清間で有意かつ1.5倍以上のレベル変化(血漿で増加)	血漿・血清間で有意かつ1.5倍以上のレベル変化(血清で増加)
◆Oxidative fatty acids* (8-HETE, 10-HDoHE, 20-HDoHE)	◆Lysophosphatidylcholines ◆Diacylglycerols ◆Oxidative fatty acids* (12-HHT, 12-HETE, 5,6-diHETrE, Thromboxane B ₂ , 4-HDoHE, 14-HDoHE)
②男女間の脂質代謝物レベルの変化	
男女間で有意かつ1.5倍以上のレベル変化(男性で増加)	男女間で有意かつ1.5倍以上のレベル変化(女性で増加)
◆Oxidative fatty acids* (18-HETE、老年のみ)	◆Sphingomyelins ◆Glycerophospholipids and Cholesterol esters containing docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid (老年のみ) ◆Triacylglycerols containing polyunsaturated fatty acids (老年のみ)
③若年・老年間の脂質代謝物レベルの変化	
若年・老年間で有意かつ1.5倍以上のレベル変化(老年で減少)	若年・老年間で有意かつ1.5倍以上のレベル変化(老年で増加)
◆Oxidative fatty acids* (18-HETE、女性のみ)	◆20:5Cholesterol ester ◆Oxidative fatty acids* (5-HEPE、男性のみ) ◆Lysophosphatidylcholines (女性のみ) ◆Phosphatidylcholines and Cholesterol esters containing docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid(女性のみ) ◆Triacylglycerols(女性のみ)

*HHT, hydroxy-heptadecatrienoic acid; HETE, hydroxyeicosatetraenoic acid; diHETrE, dihydroxyeicosatrienoic acid; HDoHE, hydroxydocosahexaenoic acid; .HEPE; hydroxyeicosapentaenoic acid.

III. 研究成果の刊行に関する一覧表と別刷

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
熊谷雄治	国内臨床試験における心臓安全性評価の現状と将来	安全性評価研究会編集企画委員会	谷本学校毒性質問箱	サイエンティスト社	東京都	2012	14 巻 20-35
斎藤嘉朗、前川京子、鹿庭なほ子	日本人を対象にした副作用に関するゲノム・メタボローム解析	安全性評価研究会編集企画委員会	谷本学校毒性質問箱	サイエンティスト社	東京都		印刷中

雑誌

著者氏名	論文名	雑誌名	巻	ページ	刊行年
斎藤嘉朗、前川京子、鹿庭なほ子	日本人を対象にしたゲノム・メタボローム解析によるバイオマーカー探索	Pharmstage	2012.9	1-4	2012
Watanabe T, Suzuki T, Natsume M, Nakajima M, Narumi K, Hamada S, Sakuma T, Koeda A, Oshida K, Miyamoto Y, Maeda A, et al.	Discrimination of genotoxic and non-genotoxic hepatocarcinogens by statistical analysis based on gene expression profiling in the mouse liver as determined by quantitative real-time PCR	Mutat Res	747	164-175	2012
熊谷雄治	早期臨床試験の国際展開の中で日本の進むべき方向性	臨床評価	40	288-295	2013
斎藤嘉朗、前川京子、田島陽子、児玉進、黒瀬光一	市販後安全性確保に係るバイオマーカーと診断	レギュラトリーサイエンス学会誌	3	43-55	2013
Suenaga K, Takasawa H, Watanabe T, Wako Y, Suzuki T, Hamada S, Furihata C	Differential gene expression profiling between genotoxic and non-genotoxic hepatocarcinogens in young rat liver determined by quantitative real-time PCR and principal component analysis	Mutat Res	751	73-83	2013
Ishikawa M, Tajima Y, Murayama M, Senoo Y, Maekawa K, Saito Y	Plasma and serum from nonfasting men and women differ in their lipidomic profiles	Biol Pharm Bull	36	682-685	2013

4. 国内臨床試験における心臓安全性評価の現状と将来

熊谷 雄治

北里大学医学部附属臨床研究センター教授

はじめに

薬物の有害反応は劇症肝炎や横紋筋融解症のように発現頻度は高くないものの発現した場合には致命的であるものと、発現頻度は高いが重症度は低い一般的な反応に大別される。

この2つはいずれも薬物治療の上で重要な問題であるが、発売中止に至った薬物の多くはむしろまれな有害反応が原因で姿を消している(表1)。発現頻度が低いものは一般的な臨床試験に含まれる症例数から直接の発現を予測することが困難であるため、なんらかの代替指標を用いて予測する必要がある。心臓安全性は生命へ直接関係するものであり、安全性の予測が特に重要であるが、最近の臨床試験における心臓安全性評価は直接の検出ではなく、代替指標を用いた予測を行うものが主流となっている。その代表的なものが致命的な不整脈である Torsade de Pointes (TdP) の危険因子である心電図QT延長である。

QT延長は、Romano-Ward症候群や聾啞を伴う Javell and Lange-Nielsen 症候群のような先天的QT延長症候群と後天的なものとして種々の病態や薬物によるQT延長が知られている。心室頻拍は頻度は高くないものの出現した際には致命的な病態であり、薬物有害反応として生ずる可能性があるが、該当薬物の使用には注意が必要である。米国で1990

年から2006年までの間に安全性の問題により販売を中止した薬剤は38種類であるが、その約1/3はTdP、あるいはQT延長作用が原因のものであったと報告されており、我が国でも、テルフェナジン、アステミゾール、シサプリドがQT間隔延長に基づくTdPの出現により市場から姿を消している。QT延長を来す薬物の多く(表2)は精神疾患治療薬や抗ヒスタミン薬、消化器疾患治療薬などであり、抗不整脈以外の薬物が含まれている。すなわち循環器専門家以外が一般診療の中で使用する薬剤、端的に言えば鼻づまりや胸焼けの治療に用いた薬が致命的な不整脈を起こすという意味で、特に重要である。新薬の開発においても、薬物の潜在的な危険性をあらかじめ検討する目的で、治験の段階でQT延長作用が検討されている。日本では、2010年11月にICH-E14ガイドライン「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の評価について」²⁾に基づき、データの収集が必須のものとなっている。QT延長以外にも、血圧、心拍数の変化が長期予後へ関与する可能性が知られており、糖尿病などの動脈硬化性疾患のリスクが高い疾患では薬物の循環器系へおよびす影響の検討が求められるはじめているが、本稿では多く施行されているQT間隔を検討する臨床試験について主に述べてゆく。

1. QT間隔の基礎

1.1 心電図QT間隔

心電図は心筋の活動電位を体表面から測定したものであり、通常は紙または電子的な記憶媒体へ記録される。一般的な記録紙の上では縦方向に1 cmが1 mVの変化を、横方向には25 mmが1秒間の時間経過を示す。心電図の波形は発現する順にP、Q、R、S、T、(U)と呼ばれており、P波は心房の、QRS波は

表1 臨床的に重要な安全性情報は二種類存在する

1. 発現頻度が高い反応
重症度が高くなくとも、目の前の人に生ずる可能性が高いもの。
ex. 頭痛、吐き気、血圧上昇、動悸など
2. まれではあるが、重篤な反応
きわめてまれであるが、発現した場合には生命への影響があり得るもの。
ex. 劇症肝炎、横紋筋融解症、TdP

表2 QT延長によるTdPリスクが高い薬剤

一般名	ブランド名	分類	備考
クロルプロマジン塩酸塩	ウインタミン、コントミン	精神科用薬	
ドロペリドール	ドロレプタン	精神科用薬	
ハロペリドール	セレネース	精神科用薬	
ピモジド	オーラップ	精神科用薬	女性>男性
塩酸チオリダジン	メレルル	精神科用薬	
アミオダロン塩酸塩	アンカロン	循環器用薬	女性>男性、TdPリスクは低い
キニジン硫酸塩水和物	硫酸キニジン	循環器用薬	女性>男性
ジソピラミドリン酸塩	リスモダン	循環器用薬	女性>男性
ソタロール塩酸塩	ソタコール	循環器用薬	女性>男性
フレカイニド酢酸塩	タンボコール	循環器用薬	
プロカインアミド塩酸塩	アミサリン	循環器用薬	
ベプリジル塩酸塩水和物	ベプリコール	循環器用薬	女性>男性
プロブコール	シンレスタール、ロレルコ	高脂血症治療薬	
ドンペリドン	ナウゼリン	消化器用薬	
ペンタミジンイセチオン酸塩	ベナンボックス	感染症治療薬	女性>男性
エリスロマイシン	エリスロシン	感染症治療薬	女性>男性、薬物相互作用
クラリスロマイシン	クラリス、クラリシッド	感染症治療薬	
スバルフロキサシン	スバラ	感染症治療薬	
モキシフロキサシン塩酸塩	アベロックス、ベガモックス	感染症治療薬	臨床試験の陽性対照
三酸化ヒ素	トリセノックス	抗腫瘍薬	

Source: <http://www.azcert.org/>

心室の興奮を表し、T波は心室の再分極過程を示す。QT間隔は心室の脱分極から再分極に至る心筋細胞の平均的な過程を示している。体表面心電図で観察されるQT延長は再分極過程の遅延であり、活動電位持続時間の延長と考えられている。薬剤性QT延長は活動電位の第3相で遅延整流Kチャンネルのうち I_{Kr} (急速活性化遅延整流Kチャンネル)の阻害で生ずるものが多い。 I_{Kr} チャンネルはhERG (human ether-a-go-go related gene)と呼ばれる遺伝子でコードされており、hERGの阻害は非臨床試験においてQT延長の可能性を検討する重要な項目である。 I_{Kr} の阻害は活動電位持続時間を延長させ、その結果、早期後脱分極(early after depolarization: EAD)によるtriggered activity (TA)の発生しやすい状況となる。TAの頻回の発生はTdPの出現を引き起こすことになる。先天性QT延長症候群の原因遺伝子として、LQT1、LQT2、LQT3、LQT4、LQT5などが明らかとされており、hERGチャンネルはLQT2遺伝子でコードされている。これらの遺伝子異常はQT延長を伴うが、一方でQT間隔が正常な例もみられる³⁾。したがって、薬剤投与後にQT延長を示す例の中には、投与前が正常なものであっても先天性QT延長症候群の患者や、遺伝子保因者が存在する可能性があり、臨床試験においても留意すべき事項の一つである。

表3 QT間隔の変動因子

性差	女性>男性
加齢	高齢者で延長
心拍数	徐脈で延長
日内変動	
電解質	カリウム、マグネシウム、カルシウム
心疾患	心肥大、心不全、虚血性心疾患
病態	薬物および薬物動態の変化を来す状況 (多剤併用、遺伝多型、腎障害、肝障害など)

1.2 QTの変動要因

QT間隔は種々の生理的因子により影響を受ける(表3)。QT間隔には性差があり、女性の方が男性より長い⁴⁾。女性においてQTが増大傾向を示すのは思春期以降になってからであることから、性ホルモンの関与が考えられている。また、高齢者でもQTの延長傾向がみられる。加齢とともにQTは延長していくが、50~60歳程度までは男性の方が女性より短いQT間隔を示す。QT間隔は心拍数に依存しており、自律神経系との関連も深い⁵⁾。交感神経系の活性化は活動電位持続時間やQT間隔も短縮させ、アトロピンで副交感神経をブロックするとQTは短縮する。しかし、副交感神経の刺激はQT延長を必ずしも来さず、QT間隔に対する自律神経のコントロールは種々の要因に依存する複雑なも

のであるらしい。さらに、QT間隔は心拍数の変化に対し瞬時的に反応するのではなく、ある程度の時間差をもって変化するというQT-RRヒステレシスと呼ばれる現象があることも知られている。QT-RRヒステレシスは後述する心拍数補正において、複雑かつ重要な問題であり、最近とみに議論されている。QT間隔には日内変動があることが報告されている⁶⁾が、その程度はQT間隔の補正法により異なっており、かなりの部分が心拍数の日内変動に影響されているようにも考えられる。病態等でもQT間隔は変化する⁷⁾。低K血症はT波の平低、陰転およびU波の出現を来す。QT間隔やQT(U)間隔を延長させ、TdPが発生することもある。低Ca血症もQT間隔を延長させるが、TdPとの関連は明らかでない。低Mg血症は低K血症と同様の心電図変化を示し、TdPの出現も知られている。またMg自体がTdPの治療として有望視されている。そのほか虚血性心疾患や心不全も含めた器質的な心疾患でもQT延長がみられることが知られている。このほか、薬物動態の変化から薬剤性のQT延長症候群を引き起こしやすいものとして、多剤併用例、腎障害、肝障害などがある。以上のようなQT間隔の変動要因は臨床試験計画の上で十分考慮すべきである。

2. QT間隔を検討する臨床試験

2.1 QT間隔データの収集

QT延長のリスク評価には、QT/QTcの代表値が集団としてどの程度延長するかをみる中心傾向の評価と臨床上問題となるQT/QTcの延長あるいは

TdPに関する事象の発現をみる2通りのアプローチがある。前者の代表的なものがTQT(thorough QT/QTc)試験、後者が個体におけるQT延長例の検出やTdP関連の事象集積である。我が国でも運用が開始されたICH-E14ガイドラインには、被験薬にQT延長作用のリスクがあるか否かを検出するために別個に行うQT/QTc評価試験(TQT試験)とその他の臨床試験を通じて心臓安全性を検討する手法が記載されている。一般的にはTQT試験をもってQT延長作用のリスクを判定すべきであるが、種々の理由によってTQT試験を行えない場合にはcase by caseで適切な臨床試験を施行し、データを集積する必要がある。

2.2 薬理作用としてのQT延長

薬物は生体に投与されると、吸収され、体内の臓器に分布し、代謝・排泄を受けて除去されていく。これが薬物動態(pharmacokinetics: PK)である。標的臓器に分布した薬物は薬理作用を発揮し(薬力学、pharmacodynamics: PD)、臨床効果を示すが、この過程は個体における組織の感受性や、他の系によるフィードバックの影響など多くの因子が関わっているため、複雑な応答を示す。また臨床効果と真の効果は必ずしも一致するとは限らない。図1にこの過程の図式を示す。一例として血管拡張薬による高血圧症の治療の場合を考えてみることにする。生体に投与された薬物は吸収され、血管などの標的臓器へ分布し、薬理作用として血管拡張を来す。その血管拡張の程度は個体における遺伝多型や病態による受容体の感受性等により変動する。また、生体には恒常性を維持する機構があるため、血管拡張に対す

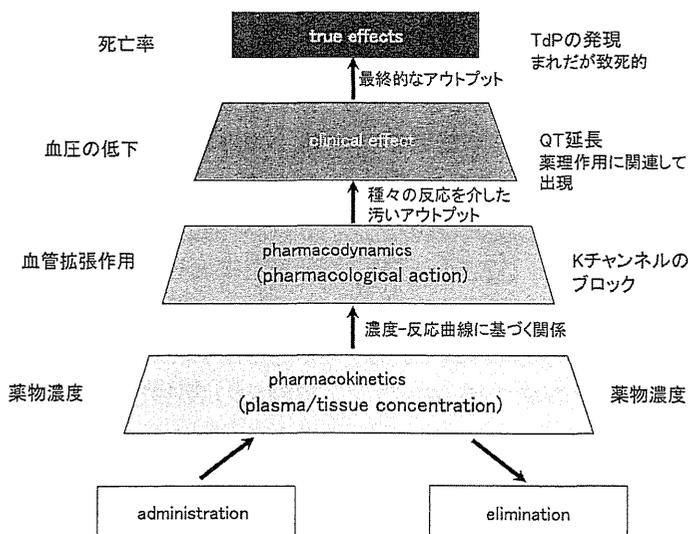


図1 薬効のピラミッド構造

る反応性頻脈が生ずる場合もある。これらの複雑な影響を受け最終的な応答として血圧の低下が観察される。ここで終わりではなく、真の効果がこの先に存在している。高血圧症治療の最終目標は血圧の低下にあるのではなく、合併症としての脳卒中、心筋梗塞の予防、さらには生命予後の改善が最終目標である。これと同様のことが有害反応である心電図QT延長にも当てはまる。QT延長作用を有する薬物を投与した場合、吸収された薬物は副作用の標的臓器としての心筋へ分布し、心筋細胞のカリウムチャネルをブロックする。これが薬理作用である。この薬理作用に基づき体表面心電図上でQT延長作用が観察されるが、これは真の副作用ではなく、TdPなどの致死的不整脈の発現や心事故が真に検出目的とする副作用である。このように考えた場合、薬理作用に基づくQT延長とその結果生じるTdPの検討にはPK/PD的アプローチが有用である。

2.3 TQT試験

2.3.1 TQT試験の概念

TQT試験は被験薬にQT延長作用のリスクがあるか否かを検出するために施行する試験で、多数の健康人を対象とすることが多い。本来検討を行いたい問題はTdPそのものであるが、TdPは発現頻度が少なく、臨床試験で発現頻度を知ることが不可能であるため、心電図上のQT/QTc延長をsurrogate marker(代替マーカー)とし、集団における中心傾向の変化をもってTdPのリスクを予想する、いわばsignal detectionのための試験である。代替マーカーとしてのQT間隔延長は特異性は低く、必ずしも良好なものではない。また、QT延長作用があってもTdPの発現頻度は高くないアルフゾシン、アミオダロン、ベラパミルなどの薬物も存在しており⁷⁾、QTだけが危険因子ではないと考えられている。しかし、そもそものTdPの発現頻度が極めて低いことを考えると、これにまさるマーカーの存在も考えにくく、不完全であることを承知のうえでQT間隔を代替マーカーとして使用しているのが現状である。一般に薬物投与後に見られたQT延長の平均値で、20 msec以上の増加がある場合にリスクの増大があり、10~20 msecでリスク増大の可能性、5~10 msecで明らかリスクはないとされている。ここで、明確に認識しなければならないのは、個体においてTdPのリスクが増大するのはQT/QTcの変化が60 msecまたは絶対値で500 msec以上

とされており、平均値の延長を検出しようとするTQT試験は個体におけるリスク評価を行うものではないことである。いずれにせよTQT試験では平均レベルで5 msecの変化を検出することを目的に、変化量の信頼区間の上限が10 msecを越えないことを検証する必要がある。10 msecの変化は通常の心電図記録紙上では0.25 mmに相当するきわめて小さな変化であり、検出のためには試験デザイン、心電図測定、解析法のいずれについても細心の注意が必要である。さらに精度の保証のための陽性対照の使用、予想される最大曝露を想定した投与量の選択など、QT/QTc評価試験に特有の事項も存在しており、試験デザインは複雑なものとなる。またQT間隔は心拍数に依存して変化すること、さらに心拍数変化に依存しない日内変動もありうることから、薬物のQT間隔への影響を検討する場合には特別な配慮が必要である。

2.3.2 TQT試験のデザイン

QT/QTcの個体内のばらつきは大きく、検出しようとする変化は小さいものであるため、試験のデザインは当然厳密なものとなる(表4)。一般的なTQT試験においては、臨床用量、supratherapeutic dose、そして陽性対照をランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験で検討する。E14ガイドラインにおいてもこのデザインを推奨している。陽性対照群は試験の感度を保証するためのものであり、これについては後述する。QT間隔の変化をプラセボ投与群と実薬投与群で比較するためには並行群間比較とクロスオーバー法の2つがあり得る。QT/QTcは変動の大きいパラメータであるため、同一個体内で処置の比較を行うクロスオーバー法を用いてばらつきを小さくする手法がとられることが多いが、各被験者の負担は大きくなる。並行群間比較試験は被験者あたりの負担が少なくなるが、別個体での比較となるため、必要とする例数が増す欠点がある。TQT試験の場合、クロスオーバー試験で50~60名、並行群間試験で200名程度の例数が必要とされている。いずれの場合も半減期が短く、代謝物も存在しないような薬物は単回投与による検討で十分である。半減期が長く目標となる血中濃度に達するまでに時間を要する場合には反復投与下での検討が必要であるし、組織への親和性が高くcarry-over effectが見られるような場合にも反復投与による検討が求められる。反復投与が必要な場合の

表4 TQT試験のデザイン例

<ul style="list-style-type: none"> • 4 way cross-over study clinical dose, supratherepatic dose, placebo, positive control • 4 parallel group comparison • Nested cross-over design • PK/PD modeling
<ul style="list-style-type: none"> • Intensive PK/PD study

*枠で囲ったものが、日本でも行われている

多くは並行群間比較が行われる。表5に並行群間試験とクロスオーバー試験の特徴を示す。

2.3.3 Supratherepatic dose

薬物のQT/QTc延長作用は薬理作用に基づく変化であり、その延長の程度を知るためには薬物動態との関連が重要である。臨床試験においては通常の臨床用量を合併症の少ない患者で検討することが多い。しかしQT延長が原因で市場から姿を消した薬物の多くは、すべての患者でQT延長が見られるわけではなく、腎障害、肝障害、重篤な合併症を有する患者や薬物相互作用により血中濃度が増大した患者においてQT/QTc延長とそれに基づくTdPが見られている。このことから、TQT試験においては市販後に予想される最大の血中濃度のもとでの心電図評価が求められている。この濃度を達成するのに必要な用量をsupratherepatic doseと呼んでいる。supratherepatic doseは、被験薬の薬物動態学的特徴に基づいて設定される。腎障害や肝障害時における薬物血中濃度の変化のみでなく相互作用にも留意する。薬物代謝酵素であるチトクロームP450(CYP)3A4、薬物トランスポーターであるp-糖タンパクなどの基質は薬物相互作用を生じやすい。またCYP2D6、CYP2C19などの代謝酵素には遺伝多型が存在しており、個体により薬物血中濃度が大きく異なる。したがってこのような代謝酵素やトランスポーターの影響、病態時の動態変化などを勘案し、最悪の状況で予想される最大の血中濃度がTQT試験の被験者で得られる投与量を選択しなければならない。これまで我が国で行われてきた第I相試験の多くは、予測される臨床用量の数倍までしか忍容性を検討しておらず、TQT試験施行に伴ってsupratherepatic doseの健康人における忍容性を別試験で確認せざるを得ない例が散見されている。

表5 単回投与と反復投与デザインの比較

	Single Dose	Multiple Doses
PK	Half Life	short
	Elimination	mainly renal
	Others	long metabolism active metabolite carry over effect
Design	cross-over	parallel group
Number	small	large

2.3.4 試験の対象

TQT試験では通常健康成人男女が対象とされている。我が国では臨床薬理試験において女性を対象とする習慣が一般的ではなかったが、QT延長に性差があることを勘案すると女性を対象として含める方が一般化可能性が高まると考えられ、我々が関与するTQT試験においては女性を対象として含めることを推奨している。被験薬の治療対象が高齢者に限られるなどの場合においても、TQT試験は健康成人における検討で十分であると考えている。それはTQT試験自体が健康成人を対象を前提として科学的に構築されたものであること、また、最悪のシナリオを予想したsupratherepatic doseの投与も行うことからである。

臨床試験の対象として除外すべきものは、ガイドラインでは、QT/QTcの著明な延長例(QTc > 450 msecなど)、TdPのリスク既往があるもの(心不全、低K血症、QT延長症候群、家族歴)、QT/QTc延長作用を有する薬物の併用があげられている。私見であるが、この他考慮すべきものとして高度徐脈、ブルガダ症候群がある。また、もともとQTの長い女性被験者については十分な注意が必要である。しかし、QT間隔の値による厳格な選択、除外基準は平均値の回帰現象により、投与後のQT延長が出現しやすくなることに留意すべきである。試験中には、後述する陽性対照を使用することもあり、安全性確保のために頻回の心電図チェックが必要であり、場合によっては心拍モニターなども併用することがある。個々の症例における安全性確保の一応の目安はガイドラインにもあるQT/QTc 500 msecを超える場合、投与前のベースラインから60 msecを超える延長のある場合であり、このような値がみられた場合にはその症例における中止を検討する。

2.3.5 陽性対照 - その問題点 -

E14ガイドラインは試験の感度を保証するための陽性対照群をおくことを推奨している。あらかじめQT延長作用が定量的に知られている薬物あるいは手技を用いて、当該試験において目的とする5~10 msecの延長を検出する感度があったと保証するものである。臨床試験の多くは有意差がある、あるいは一定の許容範囲内で劣っていないことを証明するために行われるが、TQT試験では懸念がないということを示さなければならず、有意差がないというのみでは、きわめて小さな変化を問題としているTQT試験では不十分であるからである。陽性対照として3種類があげられており、QT/QTc延長の平均が5 msec程度のもの、QT/QTc延長作用を有する薬理学的同クラスの類薬がある場合にはその薬物、および非薬理的コントロールである。これまで最も多く用いられ、今後も使用されるであろう薬物にモキシフロキサシンがある。モキシフロキサシンは10~14 msecの延長作用を有し、信頼区間下限も5 msecを越えるという十分なpotencyを有している⁷⁾。その一方でTdP誘発リスクはQT/QTc延長作用のない他の抗生物質のリスクと同程度であると考えられ、健康成人を対象とした短期間の使用にとどまるTQT試験では不整脈の発現に関しては、特に大きな問題のない陽性対照であると思われる。我々の経験ではモキシフロキサシンを投与された健康人においてQT延長の程度は海外で報告されているものと大差なく、また個体内で60 msec以上の延長、絶対値で500 msecを越える被験者はまれである。むしろ、問題はアレルギー反応が多いことである。我々の施設で行ったモキシフロキサシンを使用したQT関連の臨床試験において1%弱の被験者に処置を必要とするアレルギー反応が認められている。重篤な状況に陥った被験者はないものの注意を要する頻度で発現している。フルオロキノロン系の抗菌薬におけるアレルギー反応を比較した報告⁸⁾でもモキシフロキサシンの発現頻度は他剤を超えており、海外TQT試験ではあまり問題にされていないようであるが、少なくとも我が国の試験においては注意すべきである。

もう一つの問題点は施行上のものであり、モキシフロキサシンのプラセボの準備にあった。TQT試験は盲検化が必要であると一般に認識されてい

る。しかし開発薬物のプラセボの準備は可能でも、モキシフロキサシンのそれは困難である。このためカプセルへ製剤を入れる方法をとらざるを得ないことがあり、溶出性の懸念がつきまとう。そこで盲検性の必要を考え直してみると、盲検を必ず要するのは開発中の薬物であり、陽性対象については、十分にコントロールされ比較可能な試験計画であれば盲検化を行わないこともありうるし、実際にそのような試験も行われている。

非薬理的コントロールはガイドライン中に記載されているが、TQT試験の陽性対照として十分な、すなわち再現性をもって5~10 msecのQT/QTc延長を示すような手法は現在のところ見当たらない。QT/QTcは自律神経系のコントロールを受ける。前述のとおり交感神経系の刺激はQT短縮方向に作用するものの、副交感神経刺激は延長作用を必ずしも示さない。またQT-RRヒステレーシスによる反応性の遅れも存在するため、自律神経系への短時間の負荷ではQT/QTcの変化が検出しにくいことが考えられる。我々の健康人73名を対象とした検討⁹⁾では、副交感神経系の刺激であるValsalva 負荷はQTに一定の影響を与えなかった。また5分間の立位負荷はBazettの式で補正したQTcを延長させたが、別の補正式であるFridericiaによるQTcではむしろ短縮させた。これは立位負荷によるQT変化は心拍数に依存した見かけの変化であることを示しているものと考えられる。

2.3.6 QT計測手技

TQT試験で問題としている5 msecの変化は心電図記録紙上では、0.125 mmに相当するため、その検出には正確な記録ときわめて精度の高いQT計測法が必要であり、デジタルデータの使用、中央判定、熟練した計測者の存在などを前提とし、さらにコンピュータの補助的な使用等が不可欠である。

QT評価に用いる心電計はデジタルデータを処理できるものが望ましく、また精度管理を充分に行わなければならない。単一施設で行う試験はもちろん、多施設共同試験の場合であっても、心電図測定者のトレーニングを行い、皮膚の状態、電極位置、体位等の手技につき標準化することが求められる。得られた心電図記録のQT/QTcの測定精度を高めるために測定に特化した医薬品開発業務受託機関(CRO)における解析が主流となっ

ている。このようなCROにおける解析手法は厳密な手順が定められている。QT測定は盲検下で、一人の被験者に関しては一人の測定者が行うべきである。測定者間、測定者内変動についても、別個に置かれた評価者が盲検下に再測定して検討されている。QT測定に用いられる誘導は前胸部誘導か、II誘導が多いが、一つの試験では原則的に同じ誘導を用いるべきである。QTをはじめとする心電図パラメータのみでなく、T-U波のような形状の変化も記録にとどめるべきである。T波から離れて見られたU波はQT間隔測定からは除外する。T波終末の判定には複数の方法がある。T波下行脚の接線のうち最大の傾きを示すものと、基線の交点をとる接線法と、目視による計測がし

ばしば行われている。接線法はコンピュータによる補助が不可欠であり、記録状態によっては変動が大きいこともあるが、測定者によるばらつきが少なくなる。目視法は測定者によるばらつきがあり得る。我々が行った測定者内、測定者間変動の検討では、測定者内変動は概ね満足できるレベルであったが、測定者間変動は比較的大きく、長く測定する傾向のあるものは常に長く測定するなどの測定者における“癖”が存在していた¹⁰⁾。このことから、一人の被験者から得られたデータはQT/QTc評価試験期間を通じて一人の測定者がQT計測を行うことが望ましいとされていることは頷ける。一般にQT間隔測定には一つの誘導が用いられることが多いが、精度向上のために包括波形の使用も考慮されている。図2に12誘導の波形を重ねて表示し、それをもとにT波終末を判定した例を示す。このようなアプローチも選択の一つとなりうる。

非臨床データおよび早期の臨床試験でQT延長に関する懸念がなければ自動測定による値を迅速な安全性評価のために用いても良いが、有害事象の判定基準は事前に決定しておく必要がある。自動解析法の精度は向上しているものの、T波の形状により誤判定が生じることがありうる。図3に

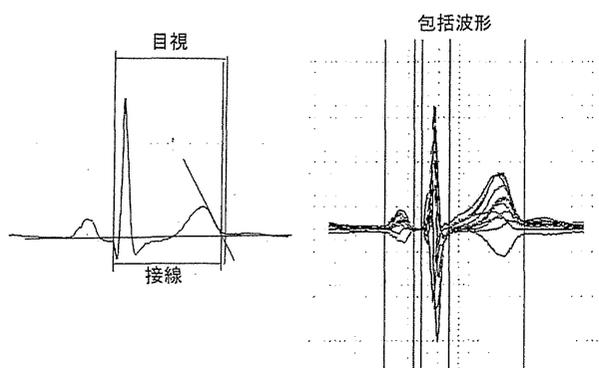


図2 T終末の決定手法

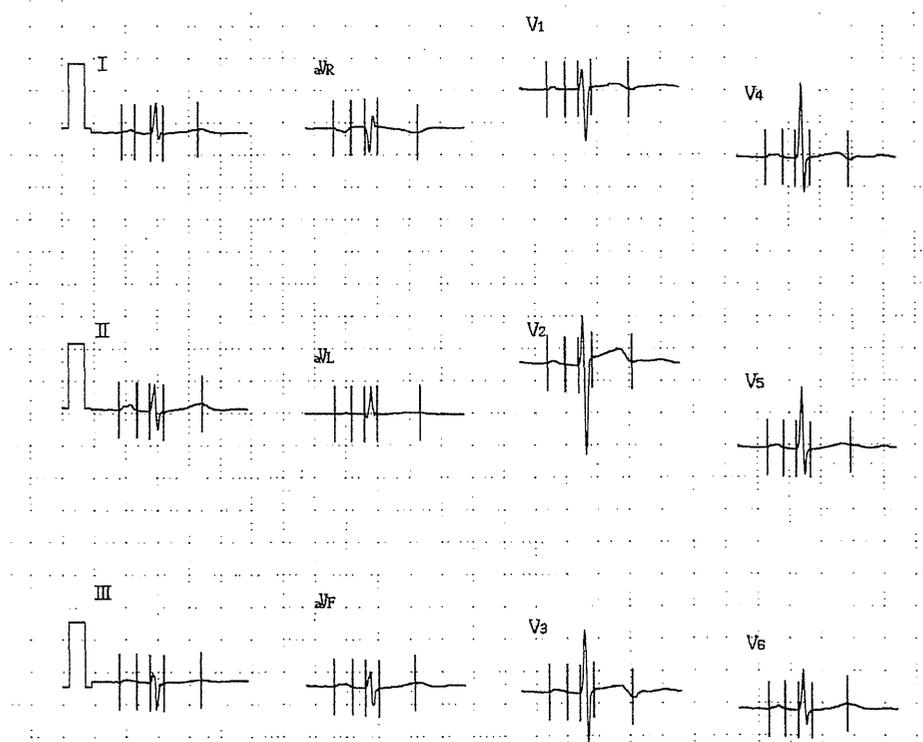


図3 自動計測によるT終末決定の誤判断例

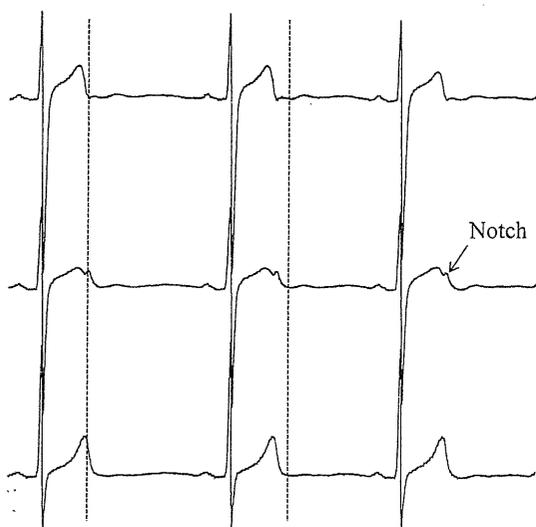


図4 QT測定に不向きな波形の例

誤判定の例を示す。12誘導の波形と、波形上に引かれた垂線のうち最後部のものがT終末示している。V2、V3誘導ではT終末に垂線があるように見えるが、肢誘導を見ると明らかにT波の頂点付近に垂線が引かれている。これはおそらくV1～V4における2相性のT波の陽性部分をもとに判定したことによると思われる。健康人ではこのような波形がみられることはほとんどないが、患者対象の試験においては注意が必要である。また、そもそもQT測定に適していない波形を示す被験者もまれに存在する。図4にその波形を示すが、T波の2相性、2峰性は用手法でもQT測定を困難にする因子となり、被験者としての適格性に問題がある。

2.3.7 QT間隔の心拍数補正

TQT試験で問題となるのは心拍数が増加する薬剤である。QT間隔は交感神経系、副交感神経系の影響が大きく、心拍数に依存した変化を示す。またストレスによる変化や、日内変動があることも知られており、薬剤のQTに対する影響を検討する場合にはこれらを考慮した試験デザインが必要なのはこれまで述べた通りであるが、この中でも心拍数による影響がもっとも大きいため、QTデータの解析には心拍数による補正が必須のものとなっている。しかし、通常行われているBazettやFridericiaの補正法などの一律の固定された計算式による補正法では、心拍数の影響を完全に排除することができない場合があり、その傾向は心拍数を増加させる薬物で大きい。たとえば心拍数

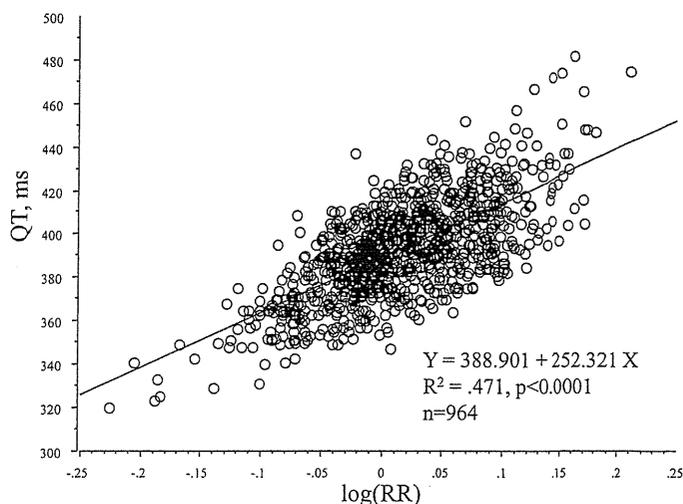


図5 健康人におけるRR-QTの相関関係

表6 QTの心拍数による補正法

一般的な補正法	
Fridericiaの補正法	$QT_c = QT/RR^{0.33}$
Bazettの補正法	$QT_c = QT/RR^{0.5}$
Framinghamの補正法	$QT_c = QT + 0.154(1-RR)$
新たに求める補正法*	
線形回帰	$QT_c = a + b(1-RR)$
非線形回帰	$QT_c = QT/RR^n$

*薬物暴露のない状態での心電図記録が多く必要

の5拍/分の変化は10%近くの変化であるが、検出しようとしている10 msecのQT間隔の変化は2~3%のものであり、わずかな心拍数の変化が補正の手法そのものによりQTへ影響を及ぼす。QT間隔の絶対値は短縮しているにもかかわらず、補正されたQT間隔は延長して見えるという現象がしばしば見られる。これを回避するためには適切な補正法の選択が重要である。図5に我々の検討した健康成人男子におけるQTとRRの関連¹¹⁾を示す。臨床試験に参加しプラセボ投与を受けた健康成人男子103名の心電図データから、縦軸にQT、横軸にRRの対数をとると、QTとRR間隔には正の相関関係が認められ、心拍数低下時にはQT延長、心拍数上昇時にはQT短縮を示すことが明らかである。臨床試験においてこのような影響を最小限にするためにQT間隔は心拍数による補正が行われるが、それにはさまざまな手法が用いられる。表6にE14ガイドラインに示されている補正式を示す。一律の補正式を用いる方法と、それぞれの試験に参加した個体、あるいは対象群全体においてあら

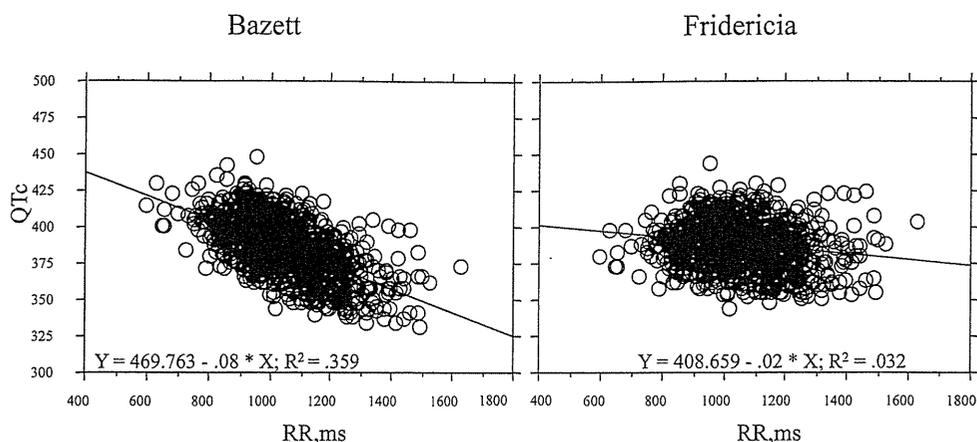


図6 健康人におけるRR補正後のRRとQTcの関連

たに補正式を算出する方法がある。

これらのうち最も古くから用いられているのがBazettの補正式であり、臨床的にもこれが用いられることが多い。Bazettの補正はQTをRRの平方根で補正するものであるが、一般に、増加した心拍数では過大な補正、毎分60拍を下回る心拍数では過小な補正となる問題点を有している。この傾向が小さくなるのがFridericiaの補正であり、QTをRRの3乗根で補正するものである。Bazettの補正に比べると過大評価、過小評価の傾向は少なくなるとされており、多くの試験で用いられている。図6は図5と同じ対象において、Bazett、Fridericiaの補正を行った後のQTcとRRの関係である。補正が十分であればQTとRRの間には一定の関係が消失するはずであるが、左図に示すBazettのQTcについては明らかな負の相関が残存しており、補正が十分でないことがわかる。その一方で右図に示すFridericiaの方法では負の相関が明らかに小さくなり、この集団においてはFridericiaの補正より妥当な補正法であると判断できる。しかし、回帰直線には負の傾きが残存しており、まだ補正が十分ではない可能性がある。

大規模な調査から得られたQTとRR間隔データをもとに、線形一次回帰を行った補正式もある。この代表的なものがFraminghamの補正式である。この式の特徴は累乗根を用いず、(1-RR)を用いることで、心拍数60回/分におけるQT間隔を基準として補正を行うことである。

QT間隔には性差、加齢の影響があることが知られており、TQT試験やその他の臨床試験における対象集団は一様なものではないことも考えら

れる。そのような場合には、ここまで述べた補正式を一律に用いることが妥当でないことも予想される。その場合には試験に参加した集団において、薬物の暴露がない状態でのQT、RRデータから新たな補正式を算出することが有用である。モデルとして使用されるのは、一次回帰式 $QT = a + b(1-RR)$ や、単回帰式 $\log(QT) = a + n \log(RR)$ などである。

QT-RR関係は年齢や性別でも異なっているが、個体内変動もまた大であるため、個体毎の補正もしばしば行われている。同一被験者で得られたデータを元に集団の場合と同様の回帰式を用いて補正式を算出するが、このためには多くのデータが必要となる。また、精度の高い回帰式を得るためには、データ数のみでなく、幅広い心拍数のもとで得られたQTデータが必要である。一般にQT/QTc試験や早期の臨床試験では心電図の測定回数が多いため、被験者毎の補正方法を用いることがもっとも妥当であると考えられている。

E14ガイドラインにおいては、Holter心電図モニタリングについては、QT/QTc間隔の短時間のみみられる極端な変化、および無症候性の不整脈の検出などが可能であることなどにより一定の評価を与えているものの、現時点ではTQT試験の主要な評価方法とはされていない。しかし、一日で約10万拍という大量のデータを得ることができるHolter心電図は解析の精度が満足できるものであれば有用な手法となる可能性を秘めている。ある心拍数レベルにおけるQT間隔を集積すれば、計算式による補正が不要となるという考え方に基づく方法がHolter bin法である¹²⁾。この方

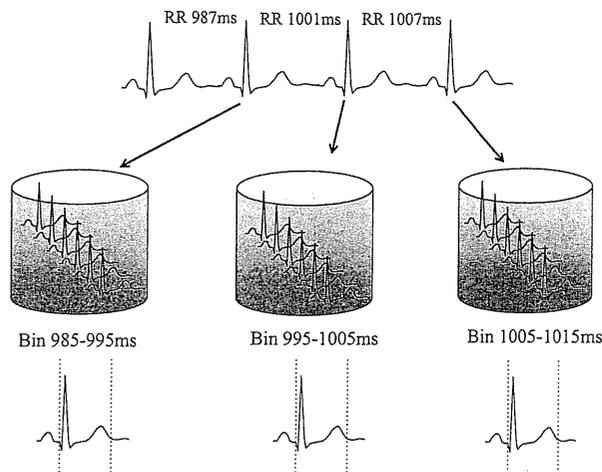


図7 Holter bin 法の概念

法では先行RR間隔の長さにより心電図波形を分類し、binと呼ばれる層別化を行う。図7に示すようにそれぞれの心電図波形は先行RR間隔に応じて、binと呼ばれるグループへ振り分けられていく。この作業を検討したい薬物投与後の時間帯毎に行い、代表的な心拍数、例えば先行RR間隔の値が995~1005 msecであった拍の加算波形のQT間隔を測定すればよい。*a* 遮断薬 alfuzosin のQT/QTc評価試験でこの手法がとられ、信頼できる結果が得られたと報告されている。問題点としては、QT/RRヒステレーシスへの考慮がないこと、心拍数の変化が大きい場合には、比較しようとする代表的な心拍数レベルである波形の数が、薬物投与時とプラセボ投与時でアンバランスになり、甚だしい場合にはほとんど比較が不可能になる可能性があることがあげられる。

ここまで述べてきた心拍数補正は先行RRの値を用いたものである。しかし、健康人を対象とした試験においては、呼吸性の心拍数変動があるため、RRはかなりの変動幅を示し、数拍連続して測定した場合のQTc変動のかなりの部分はQT自体の変化ではなく呼吸性変動にともなった心拍数変化に由来するものと考えられる。図8に呼吸性RR変動にQT間隔の変化をとまなわなかった健康成人における心電図記録を示す。このことから、先行RRではなく、測定時点における平均的な(10拍程度の)心拍数レベルを用いる試みもある。このことにより、かなりの精度の上昇が期待されるが、心拍数の変化に対応してQTが変化するには数十秒が必要であり、その時点での平均レベルよ

A case of marked respiratory arrhythmia.

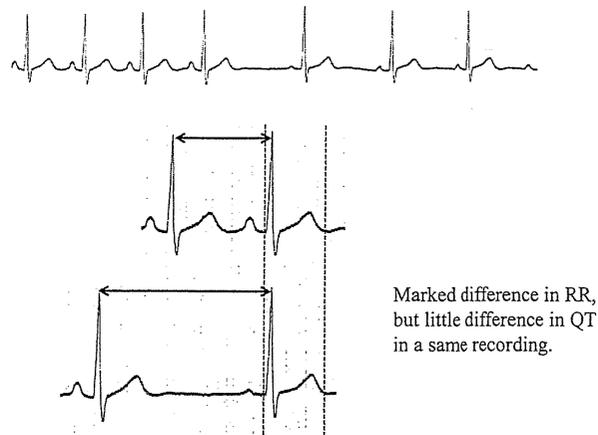


図8 Is a QT really dependent on the preceding RR?

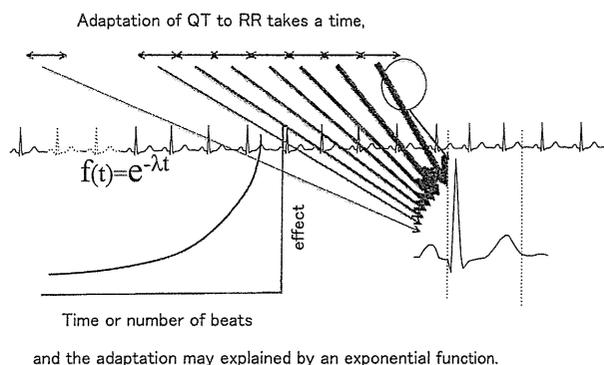


図9 ヒステレーシスを考慮した補正法

り、ある期間における心拍数の履歴(history)が重要であること、さらに変化のラグタイムには個体差が極めて大きいため、一律の平均レベルを用いることでは不十分である。

Malikらは精力的にQT-RRヒステレーシスの関連について検討を行っている。彼らの報告¹³⁾によれば、QTへのRRの影響はラグタイムのある減衰関数 $\exp(-\lambda t)$ に従う。すなわち、ある波形への影響は直前のRRが最大であるが、その1拍前のRRも影響しており、さらにその一拍前のRRも影響している。そしてその影響は該当波形から離れるにしたがって小さくなってゆく、その変化が減衰関数に従うというものである。ここで、 λ は個体毎の係数、 t は時間である(図9)。ラグタイム、 λ とも個体差が大きいため、集団における補正式の算出は行わず、同一被験者毎の補正を行うことが原則である。この報告では、QT測定時点までの心拍の数よりも、測定までの時間の方

を用いた方が残差が小さくモデルへの適合性が高いとされているのは興味深い。ヒステレーシスを用いた補正は確かに他の手法に比べ残差が小さく、わずかなQT間隔の変化量の検討や、心拍数変化があり得る場合の補正に適しているものと考えられる。

このようにTQT試験において心拍補正は特に重要な問題であり、補正方法によっては、みかけのQT延長作用を認めることがある。試験計画、薬物の特性に応じた補正方法の選択が重要である。時には、コントロールデータのために薬物投与前に心拍数が上がった状態の記録が欲しい場合もある。E14ガイドラインでは「全ての申請において、QTおよびRR間隔の未補正データ、心拍数のデータ並びにBazett補正法およびFridericia補正法を用いて補正したQT間隔データを提出するとともに、また他の式を用いて補正したQT間隔データがあればそれも提出しなければならない。新しい補正法(例えば、被験者別の補正法)を用いる場合は、その補正式によりQT/QTc間隔に関連する作用を適切に検出することが可能であることを示すため、同時に陽性対照群を設けることが強く勧められる。」とあり、特に一律の補正法以外を用いる際にはその方法の十分な吟味が必要である。

2.3.8 TQT試験における心電図測定ポイント

E14ガイドラインにはQT評価は最大の血中濃度を示す付近での測定を行うとあるが、QTの評価のための心電図測定はそれよりも多時点で行うことが望ましく、採血ポイントと併せて多くの時点で行う方が良い。それはQT-RRヒステレーシスに加え、薬物血中濃度と薬理作用の間にも同様のヒステレーシスが存在し得ることが知られているからである。活性代謝物の存在、薬物の標的臓器への移行性などにより、最大血中濃度を示す時間帯に遅れてQT延長が出現する可能性も考慮して長めに測定時期を設定する。

2.3.9 TQT試験におけるQT解析

これまで繰り返し述べてきたように、TQT試験におけるQT延長への興味は平均値で5 msecを越える延長があるかということである。この検出のための基準は、プラセボと比較して最大の延長を示した時点で、その延長の信頼区間の上側95%信頼区間が10 msecを越えた場合に陽性とする、というものである。多重性は横に置いて、複数回測定した最大の値をもって判断するという厳

しい基準である。この判定のためにはベースラインからの変化量を $\Delta QT/QTc$ とし、さらに被験薬とプラセボの ΔQT の差をとった $\Delta \Delta QT/QTc$ が解析に用いられている。補正されたQTcの種類はあらかじめ宣言した補正法に基づくが、現時点ではQTの絶対値、Bazett、Fridericiaいずれの値に関しても解析を求められており、それ以外の補正法を使用した場合には、その妥当性も示さなければならない。

ベースラインの値は並行群間試験では、日内変動を考慮して薬剤曝露のない状態で、薬剤投与前と同じスケジュールでとるtime matched controlがしばしば行われている。クロスオーバー試験では、同一個体内であるため、必ずしもtime matched controlは必要とされていない。しかし、個体ごとの補正式を作成する場合には、RR分布幅の広いデータをとるという意味で、同様のスケジュールによるデータ収集が有用である。

QT間隔と薬物濃度の関係は単純な相関解析から、モデル解析まで行われている。一般にこのような解析では薬物濃度とQT延長の濃度-反応関係のモデルを用い、薬物動態モデルと同時に解析を行う。図10に、薬物動態に関してopen 2 compartment modelを用い、濃度-反応関係にsigmoid E_{max} モデルを用いた解析の概念を示す。このような解析には非線型混合効果モデルを用いた手法がしばしば行われている。QT/QTc評価試験ではQT延長の最大の変化を検出するために C_{max} 付近の複数の時点において測定を行い、平均的にもっとも差が最大となる時点での変化を

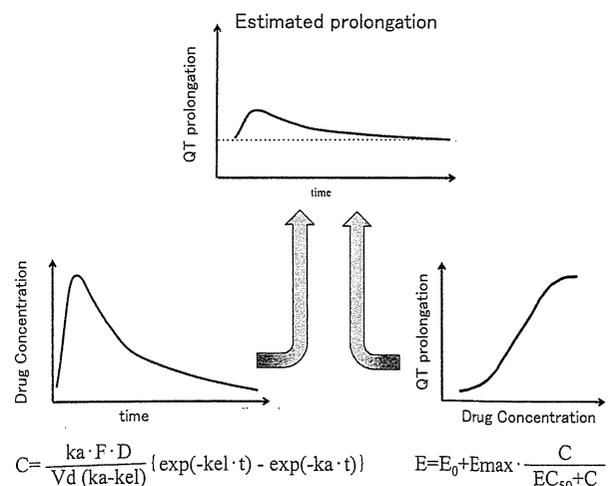


図10 QT間隔のPK/PDモデル例

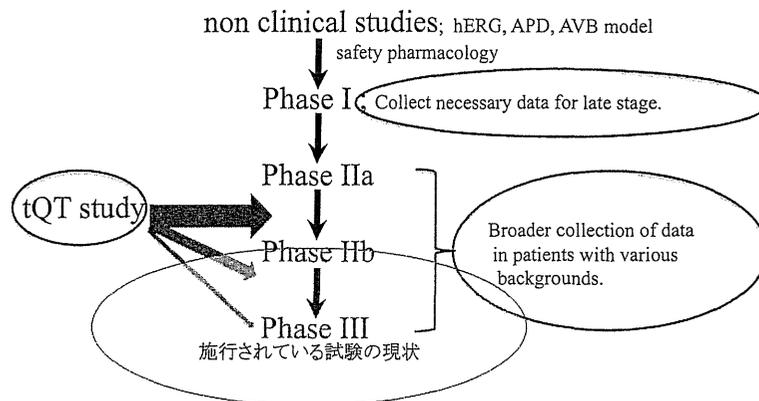


図11 QTデータ収集とTQT試験施行時期

もとに陽性か陰性かを判定するが、個体により最大効果を示す時点が異なる場合には、固定された時点における検討が不適切な場合があり得る。しかし、PK/PDの手法を用いると、最大の延長を検出することが可能であり、より一般化が可能なデータを入手することができる。また、陽性対照薬が十分な延長を来さなかった場合や、supratherapeutic doseの投与が十分な血中濃度の上昇を来さなかった場合の対処法にもなり得ると考えられている。

また、TQT試験のみでなく、第I相試験や第II相試験で得られたデータを統合し、PK/PDモデリングを用いるという試みも増加してきており、今後の発展が期待される分野である。

2.3.10 TQT試験の施行時期と

海外データの利用

TQT試験施行時期は後の臨床試験に有用な情報を提供するという目的から開発の早い時期に行うことが望ましいが、決してfirst in manのタイミングではない。著者はいわゆるphase I試験が終了した上で、できれば被験薬の有用性がある程度わかっている時点、すなわちphase II aもしくはPOC(proof of concept)試験終了後に行うのが効率的であろうと考えている。いわゆるphase I試験におけるPK、心電図データは、TQT試験の計画のために有用であるし、ある程度開発の方向性と予想臨床用量などが固まった時点で、TQT試験のような物理的、経済的負担の大きな試験を行うべきであると考えられる。一方で、TQT試験の結果が“negative”であれば、その後の臨床試験はこれまでのものと同様に心電図測定を適切に行いながら進めていくことができる。“positive”

であった場合には、その後も心電図の安全性評価をさらに進めていく必要がある。したがって、TQT試験データは少なくとも検証的試験の前までには取得しておくべきであろう(図11)。我が国ではガイドライン運用開始にともない「かけこみ」のTQT試験が行われたため、検証的試験終了後の施行となったものも多い。しかし、最近は落ち着きをみせており、戦略に応じた時期の選択が行われるものと期待している。

E14ガイドラインでは、データは限られているもののTQT試験の結果が民族により異なるとは考えにくい、としている。単純に考えれば、海外でTQT試験を行った薬物については、日本で新たな試験を行う必要はないものと考えるが、モキシフロキサシンの公開された審査結果をみると、海外データの日本への外挿性が議論されており、いくつかの追加試験を行っている。元々モキシフロキサシンはTQT試験の陽性対照として使用されることの多い薬剤であり、他の薬剤に同様のことが当てはまるわけではないが、薬物の性質によっては日本でも追加情報が必要となる場合もあり得る。少なくとも日本人における薬物動態を検討する時点で心電図データを取得しておく、あるいは比較的少数の日本人患者における心電図と曝露の関係を検討するなど、海外データの外挿性を保証するデータの存在が望ましい。

2.3.11 今後のTQT試験

我が国で施行されたTQT試験はまだ数少ないが、当初懸念されたモキシフロキサシンの陽性対照としての使用可能性は日本人でも示されており、薬剤性QT延長の民族差があったとしても、TQT試験で必要とされるQT延長作用は十分であ

ると思われる。むしろ、モキシフロキサシンによるQT延長作用は欧米で必要とされている例数より少数例で検出できる可能性がある。これは一般の臨床試験と同じように、日本では試験が神経質にコントロールされ、もともと均一な集団を対象としていることによると思われる。TQT試験は患者集団でなく、健康人を対象としてリスクの予測を行う試験系であることから、日本人で精度の高いTQT試験がより少数例で、すなわち安価に、行えることが今後明らかとなっていけば、主に海外で行われている試験が日本で行われる時代もやってくるかもしれない。

2.4 TQT試験の結果を受けた臨床試験

TQT試験の結果が陰性であれば、その後の臨床試験においては、治療領域の状況に応じた頻度での治療前後の心電図評価があれば充分である。一方、陽性であった場合には引き続き追加的評価を行う。QT延長のリスク評価には、QT/QTcの値が集団としてどの程度延長するかをみる中心傾向の評価と臨床上問題となるQT/QTcの延長あるいはTdPに関する事象の発現をみる2通りのアプローチがある。

集団としてどの程度のQT延長があるかの検討は、検証的試験などの多くの施設が参加する試験には不向きである。定量的なQT延長作用の評価においては、被験薬の対象となる患者集団におけるQT延長作用を用量-効果関連、濃度-効果関連に注目して検討することが望ましく、頻回の標準化された心電図測定が必要である。またTdPの危険因子を有する患者における評価も重要である。

より多数の臨床使用に近い患者が参加する試験においてはTdPとの関連を検討するアプローチが主体となる。QT/QTc間隔の延長自体は無症候性であり、またTdP自体も発症時期の心電図記録により診断されることはまれである。このため、臨床試験においてはこれらを検出するという目的をもってあらかじめ計画をたてる必要がある。まず、QT間隔の「外れ値」に注目する。ベースラインからの30 msecおよび60 msec以上の延長例、QT/QTcの絶対値で480 msecおよび500 msec以上を示した例を集計する。また疑わしい有害事象も集計する。たとえば、ガイドラインの記載では、ある薬物がQT/QTc間隔に作用する根拠がある場合には、被験薬群および対照群の被験者において、TdPの発生と関連が考えられる臨床的事象の発生率を比較する必要があるとしている。これらの事象の例を表7に

表7 QT延長が懸念される薬剤の臨床試験で収集されるべき有害事象

- ・Torsade de Pointes
- ・突然死
- ・心室性頻脈
- ・心室細動および心室粗動
- ・失神
- ・てんかん発作
- ・著明なQT延長

示す。直接にTdPの存在を示すものではないものも含まれるが、発症頻度が低く、発症時の心電図記録が得られにくいTdPの発症リスクを判断するためには重要な情報となる。また、QT間隔の延長は一時的に見られることもまれではないため、その事象の前後でQT間隔の延長がないことはTdPの関与を否定する根拠にはならない。予測の精度向上のために、TdPの発症リスクである年齢、性別、心疾患、電解質異常、併用薬、合併症などの要因毎に層別を行うことが望ましい。ある種の臨床試験においては、女性、高齢者、QT間隔に影響を及ぼす合併症をもつ患者、薬物動態が変化している患者などのより広い範囲の被験者を対象にするべきかもしれない。

TdPの発生、あるいは強く疑われる症例、また著明なQT延長を来した例については、遺伝学的検討を行うことが望ましい。先天性QT延長症候群の原因遺伝子の異常は浸透性が低く、変異があるものすべてが常に表現型としてQT延長を呈するわけではなく、薬剤の暴露などの要因により、QT延長が明らかになる例もあり得るからである。

基本的に臨床試験で得られた心電図データは集積しておくことが望ましいが、さまざまな試験で蓄積されたQT/QTcデータの取り扱いには注意が必要である。統合的に中心傾向の検討を行うのであれば、それぞれの臨床試験において心電図測定の方法を標準化しておく必要がある。心電図測定の標準化には、デジタルデータの保存が可能な機器の統一、安静時間などの測定条件、測定回数と間隔、電極貼付部位の処置などが含まれ、さらに中央測定を用いることはデータの精度を高めることになる。

心電図の自動解析によるQT間隔測定値は精度に劣るため、適用に限界があることを知っておくべきである。特に一般の症例ではしばしばT波の形状変化がみられ、過小評価の危険性がある。しかしその一方で、一般的な臨床試験における心電図解析

その目的は集団におけるQT延長の中心傾向よりもむしろ外れ値の頻度を知ることにあるため、必ずしもTQT試験と同じレベルの精度が必要なわけではなく、目的に応じた程度の標準化を行えばよい。たとえば、QT間隔延長による中止基準がある場合、各施設において中央測定の結果を待つことは非現実的な場合があり、自動解析の結果をもとに中止を決定することもあり得る。

TQT試験の全般についてガイドラインに沿って述べたが、施行にあたっては臨床薬理学者、循環器専門医等の意見を聴くことが有用である。薬物動態、PK/PDが試験立案について重要な因子となるし、安全性等については循環系の知識が必要である。それ以降の臨床試験でもっとも重要なことは心電図測定の標準化である。多施設共同試験では特にこれが重要である。複数の測定法で得られたQT/QTcデータはプーリングすることができず、イベントの発生程度にしか使用することができないことを認識する必要がある。

2.5 TQT試験以外の中心傾向を検討する試験

2.5.1 Intensive phase I試験

非臨床データからQT延長の懸念がある薬物においては綿密に心電図評価を行うintensive phase I試験を考慮すべきである。第I相試験では、一つの用量に5~10例前後の被験者を対象とする。用量毎にみれば比較的少数例ではあるが、広い範囲の用量について、良くコントロールされた精度の高い数十例のデータが得られること、また例数はアンバランスであるが、プラセボ投与群をプールして治験薬投与群との比較が可能であり、単回投与試験は、もしQT延長作用が存在するならば、用量反応性を検討するよい機会である。第I相試験では同一個体内でのプラセボ比較ができないため、日内変動の影響を考慮して、投与前日にも投与日と同じスケジュールで頻回の心電図測定を行う方がよい。単回投与時には T_{max} が不明であるので、予想される C_{max} 付近のポイントを複数回、代謝物等も未知であるので、投与後充分長い時間についても測定を行うべきである。1ポイントあたりの測定も複数回行う方がばらつきが少なくなる。QT計測は中央測定を行えば以降のデータのプーリングが可能となるが、必ずしも中央測定でなければならないということではなく、経験のある測定者がin houseでの測定を行うことでも十分に評価は可能である。ホルター心電図の使用は、

その目的が不整脈検出にあるのか、QTの評価であるのか、を明らかにして行うものであり、漫然と行うものではない。薬物動態とQT/QTcに関するPK/PD解析は、その後のTQT試験の立案に必須のデータであるので、充分な解析を行っておく。臨床用量はこの時点では不明確であることが多いが、非臨床試験データ等を参考に予測される最高血中濃度までの検討が可能なステップを行う方がよい。

Intensive phase I試験で得られる情報はTQT試験に極めて有用であるとともに、健康人におけるTQT試験が行えない薬物のQT評価の選択肢となるが、現在の問題点はassay sensitivityである。少ない被験者数と陽性対照のない試験においては5 msecの延長を検出している保証は得られず、この試験の結果のみでQT延長リスクがないと言うことはできない。一方でQT延長が用量依存的に見られた場合には、新たにTQT試験を行う必要はなく、TQT試験陽性と判断した上で以降の開発を継続することになる。

2.5.2 抗がん剤、タンパク製剤のQT評価

健康人を対象としたTQT試験が行えない場合がある。まず、細胞毒性のある抗がん剤がそれに相当する。がん患者において、プラセボや陽性対照の使用、さらに、薬剤のウォッシュアウトのために、治験薬であっても抗がん剤の投与を中止する必要がある試験の施行は非倫理的であり、通常のクロスオーバー試験は施行できない。また、がん患者における並行群間試験の施行は実施可能性がきわめて低い。陽性対照とプラセボを用い、投与順を固定したクロスオーバー法によるQT評価試験が行われている¹⁴⁾が、これは例外的なものである。このため、抗がん剤については前項で述べたintensive phase I試験による検討が実際的な選択である。これまで多くのQT評価試験は臨床薬理専門ユニットで行われてきており、診療科における試験で綿密な心電図測定は行われていなかったのが実情であり、施設側もこれに対応する十分な準備はできていなかった。我が国でも、がん患者におけるintensive phase I試験が開始されているが、当初は頻回の投与後時間毎の、しかも1ポイントで複数回の心電図測定を標準化して行うことに関する施設側の抵抗が見られたが、急速にQT延長を検討する必要性が認識されたことに伴い、大きな問題なく試験が施行されるように

なっている。

タンパク製剤についてQT評価をどのように行えばよいかについての議論が最近行われている。QT延長は薬物が心筋へ到達して生じる薬理作用によるものがほとんどであり、心筋へ到達しないタンパクについてはQT延長のリスクは生じにくいという考え方から、TQT試験は不要であるという意見もある。また、半減期が長く、時には健康人に投与することが不適切である場合もあるタンパク製剤はTQT試験の実施が困難であることも事実である。しかし、タンパクの中にはフラグメントが吸収され心血管系に作用する物質、間接的な作用で心血管系へ影響する物質が存在し、また心筋へ到達しQT延長作用を示したペプチド薬の成績¹⁵⁾も報告されている。これらのことから、タンパク製剤であることは臨床試験でQT評価を行わない理由にはなりがたい。したがって、抗がん剤と同様にintensive phase I試験やそれに類似のPK/PD試験によるデータ収集が必要と思われる。

Intensive phase I試験で得られたデータはPK/PDモデルを用いた解析などにより、高用量が曝露された際の反応予測など、TQT試験を行わないことによるデメリットを補う努力が必要である。

最後に

我が国ではTQT試験も含めたQT間隔データの集積ははじまったばかりである。E14ガイドラインは民族差は存在しないという前提で構成されているが、韓国人と欧米人ではキニジンに対するQT延長の反応性が異なっているという報告¹⁶⁾もあり、民族差は懸念される部分である。今後、QTデータに関しては開発企業の枠を超えた集積が我が国における心臓安全性評価の確実性を高めていくと考えられ、早い時期に米国で行われているFDA warehouseのようなデータベース構築を開始しなければならないと考える。また、現在、臨床試験における心臓安全性評価はQT延長のみが注目されている傾向があるが、今後はQTのみでなく、基本的なパラメータである血圧、心拍数も含め、統合的な評価、特にsignal detectionを推進するべきである。

参考文献

- 1) Shah RR: Can pharmacogenetics help rescue drugs withdrawn from the market? *Pharmacogenomics* 2006. 7. 889-908.
- 2) ICH E14ガイドライン「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評価」薬食審査発 1023第1号 http://www.pmda.go.jp/ich/e/e14_09_10_23.pdf [2012.8.20]
- 3) 蒔田直昌：後天性QT延長症候群と遺伝子異常. QT間隔の診かた・考え方. 医学書院(東京). 2007. 152-163.
- 4) Larsen JA, Kadish AH: Effects of gender on cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998. 9. 655-664.
- 5) Browne KF, Zipes DP, et al: Influence of the autonomic nervous system on the Q-T interval I man. *Am J Cardiol* 1982. 50. 1099-1103.
- 6) Ishida S, Nakagawa M, et al: Circadian variation of QT interval dispersion: correlation with heart rate variability. *J Electrocardiology* 1997. 30. 205-210.
- 7) Salvi V, Karnad DR, et al: Update on the evaluation of a new drug for effects on cardiac repolarization in humans: issues in early drug development. *Br J Pharmacol* 2010. 159. 34-48
- 8) Sachs B, Riegel S, et al: Fluoroquinolone-associated anaphylaxis in spontaneous adverse drug reaction reports in Germany: differences in reporting rates between individual fluoroquinolones and occurrence after first-ever use. *Drug Saf* 2006. 29. 1087-1100.
- 9) Ozaki M: ECG QT interval variation by physiological load in healthy male volunteer - Exploration for substitutional positive control, considering ICH-E14 guideline. 2nd Japan-China Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology. September 19. 2004. Shizuoka.
- 10) Kumagai Y, Sahashi K, et al: Inter-and intra-reader's variability of QT/QTc measurements at an academic clinical pharmacology unit in Japan. The use of ECGs in clinical trials: a public discussion of the proposed ICH E14 regulatory guidance. April 11-12. 2005. Maryland. USA.

- 11) 佐橋邦彦, 小林真美ほか: 健常成人男性における心電図QT間隔の変動因子に関する検討. 臨床病理 2005. 53(Suppl). 371.
- 12) Malik M: Assessment of drug-induced QT prolongation: To bin or not to bin? Clin Pharmacol Ther 2005. 77. 241-246.
- 13) Malik M, Hnatkova K, et al: Subject-specific profiles of QT/RR hysteresis. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008. 295. H2356-H2363
- 14) Sarapa N, Britto MR: Challenges of characterizing proarrhythmic risk due to QTc prolongation induced by nonadjuvant anticancer agents. Expert Opin Drug Saf 2008. 7. 305-318.
- 15) Piekarz RL, Frye AR, et al: Cardiac studies in patients treated with depsipeptide, FK228, in a phase II trial for T-cell lymphoma. Clin Cancer Res 2006. 12. 3762-3773.
- 16) Shin JG, Kang WK, et al: Possible interethnic differences in quinidine-induced QT prolongation between healthy Caucasian and Korean subjects. Br J Clin Pharmacol 2006. 63. 206-215.