

## ■ 第 19 回定例会のご報告

### 【アジェンダ】

日時：2016 年 11 月 12 日（土）10:00－12:00, 13:00－17:00

場所：森戸記念館 第 2 フォーラム, 東京都新宿区神楽坂 4-2-2

13:00-13:30

総会 2015 年度事業及び決算報告, 2016 年度事業計画及び予算承認

13:30-17:00

実データを用いたサル QT 延長試験における 4×4 のラテン方格実験の妥当性検証

高橋行雄 (Biostat 研究所)

Excel 及び JMP を用いた薬物動態解析－サルテレメトリー試験におけるコンパートメントモデルの活用－

半田 淳 (日本化薬)

実データに基づいたサル QT 延長試験結果の臨床との比較

小松竜一 (第 2 期医薬安全性研究会安全性薬理グループ心電図チーム)

また, 同日 10:00～12:00 には, 以下のテーマで基礎セミナーが開催されました.

### ★じっくり勉強すれば身につく統計入門

薬物動態の解析

伏見 啓 (一般財団法人日本食品分析センター)

JMP®のグラフ作成機能を使いこなそう：経時測定データのケース

福島慎二 (アステラスリサーチテクノロジー)

第 19 回定例会は, 28 名の参加 (内, 会員 21 名) の下, 活発な討議が行われました.

発表テーマがテレメトリー試験に限定されている印象のためか, 参加者が前回より減少しました. 来たる第 20 回定例会は, 10 周年を記念してより魅力的なテーマを計画いたしますので, 是非ご参加いただきますようお願いいたします. .

最初テーマは, 日本安全性薬理研究会との共同研究中のサルテレメトリー試験の 4×4 ラテン方格の分析感度と統計解析についてです. 非臨床テレメトリー試験は様々な制限から通常 4 頭で行われ, その分析感度が気になります. そこで, 各薬剤の血中濃度の推移, 動物固有の変動及び給餌による影響を考慮し, 0.5-4 h における 0.5h 毎の中央値の平均値を要約統計量とし, 動物を変量効果, 時期・用量群を固定効果とする混合効果モデル (REML 法) で媒体群との差の 90%信頼区間 (LSD 法) を求めました. 今回使用したすべての陽性対照で, 95%片側信頼区間の下限において約 7ms の延長を検出できたことから, 「95%片側信頼区間の上限が 10ms を下回る」=「QT 延長の平均がおおよそ 5ms を超えない」という ICH E14 のヒトでの陰性の判定基準を明らかに上回る高い分析感度を有すると推定されました. なお, 分析感度の検討にヒトでの判定基準を用いましたが, サルにおける判定基準として用いることの妥当性については別途検討が必要です. また, 現在各社で実施している Dunnett 法などの標準的な手順は, 今回のデータでは有意差が示されない場合があり,

今回示したような試験デザインを考慮した統計解析の重要性が示されました。

第2のテーマはサルテレメトリー試験の薬物動態解析についてです。ヒトへの外挿には血中濃度を介して影響を比較することが重要で、精度の高い評価には反応測定と同一時点かつ多時点の血中濃度を用いた ER 解析が望まれます。しかし、動物試験では心電図採取とは別に 6-7 時点程度の採血しか実施できない場合が多いという制約があります。そこで、投与群で共通するパラメータを利用したコンパートメントモデルを当てはめ、各動物の血中濃度を経時的に推定しました。コンパートメントモデルの当てはめは、Excel のソルバーや JMP のモデル化の非線形回帰で実施できますが、初期値によって結果が変動します。発表では、血中濃度を対数変換したグラフを用いたコンパートメントモデルや共通パラメータの予測や、消失相を推定するためにグラフの直線部分に後半から順次回帰式を当てはめる残渣法（皮むき法、グラフ法）について Excel での解析手順が示され、経口 1 コンパートメントモデルで消失相の傾きを共通とした解析が妥当と提案されました。今後、個別に ER 解析を行った場合の妥当性などさらなる検討が予定されています。

最後のテーマはサルテレメトリー試験での QT 延長の結果の人間への外挿についてです。臨床では、第 I 相試験に QT 評価を取り入れた Intensive P I 試験が注目され、ヒトでのリスクが明確になっている陽性対照剤 5 剤と陰性対照剤 1 剤での試験結果が公表されています。今回の共同研究の結果では、陽性対照剤については、いずれも薬効量付近で傾きに正の関係性があり、信頼区間上限が 10ms を超え、Cmax 相当時点では信頼区間下限が 0 を上回る QT 延長が検出できました。また、陰性対照剤では延長は認められなかったことから、ヒト臨床試験と同様に QT 延長を評価することができるが示されました。なお、血中濃度については同時性や測定頻度でヒトと同様に実施できない問題があり、ER 解析でも線形性以外のモデル解析の可能性などの検討課題が出されました。今後は QT 延長が催不整脈性については不完全なマーカーであることから、T 波性状解析などの指標について更に検討することが予定されています。

定例会に先だって開催された総会におきまして、2015 年度事業及び決算報告が行われ、2016 年度事業計画及び予算が承認されました。またホームページの改修についても報告されました。なお、総会及び決算などの資料につきましては会員ページ内のアーカイブスにて公開されますので、ご確認ください。

関連セミナーの「じっくり勉強すれば身につく統計入門」には、21 名の参加（内会員 17 名）を頂きました。定例会の発表と関連して薬物動態解析の基本とデータ分析ソフトウェア JMP<sup>®</sup>について 2 人の演者から解説が行われました。なお、使用したスライドにつきましては過去の発表も含めサイエンティスト社のホームページから入手可能ですので、理解を深めるために活用ください([http://www.scientist-press.com/12\\_280.html](http://www.scientist-press.com/12_280.html))。

また、定例会後には別会場で懇親会が開催され、今回のテーマを話題に活発な交流を図る事ができました。定例会では聞けなかった疑問の解決も出来るかもしれませんので是非ふるって参加していただければと思っております。

今後も、更に魅力ある企画を準備してゆきますので、実務で統計に関する問題に直面して  
いたり、疑問をもっておられる方々の定例会への参加を期待しております。

なお、今回の定例会の内容につきましては、会員の方は会員ページのアーカイブスの事前  
公開資料で確認することができます。

また、過去の定例会の発表および討議内容などをホームページで公開しており、第 1-6  
回及び第 18 回定例会以降の分も、ダウンロードできるように作業を進めております。