

氏 名 古賀 正

学位(専攻分野) 博士(統計科学)

学位記番号 総研大甲第 1791 号

学位授与の日付 平成27年9月28日

学位授与の要件 複合科学研究科 統計科学専攻  
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 Safety Evaluation Method of QT Interval and Proarrhythmic  
Potential in Drug Development

論文審査委員 主 査 准教授 船渡川 伊久子  
教授 金藤 浩司  
教授 川崎 能典  
助教 野間 久史  
准教授 五所 正彦 筑波大学

論文内容の要旨  
Summary of thesis contents

本論文は、全 4 章からなり、英語で書かれている。1990 年代初頭から 2000 年代初頭にかけて、米国や英国において多数の非抗不整脈薬が心電図の QT 間隔延長・不整脈・突然死といった安全性報告のために市場から撤退した。現在では日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) のガイドライン ICH-E14 や ICH-S7B に従い、医薬品承認申請に先立ち臨床及び非臨床試験を通じ、物質が心室再分極 (心室内の電氣的回復) を遅延させる可能性を評価することが義務付けられた。このような背景のもと、本論文では非臨床での安全性評価に関する新たな方法を提案している。

第 1 章は本稿の序章であり、背景、心電図、QT 間隔と補正 QT (QTc) 間隔、安全性薬理試験、および試験対象となるカニクイザルについて記載されている。

第 2 章では、カニクイザルの基準値情報の構築について述べられている。医薬品開発の一環として行われる非臨床 *in vivo* 試験において、カニクイザルはヒトに系統学的に近い試験動物として選択されている。しかし、ヒトと比較して背景データが少なく、試験において物質の安全性を評価する際に有用な血液学・生化学検査項目の基準範囲が存在しない。そこで、オスおよびメスそれぞれ 95 匹のカニクイザルのデータを収集し、より綿密に物質の安全性評価を行うことを目的とした検査項目の基準値情報の構築を行っている。その際、個体ごと各検査項目を繰り返し測定したデータに対して、個体を変量としたモデルを適用し、個体内変動と個体間変動を考慮することにより、個体ごとの基準範囲の構築を提案している。個体ごとの基準範囲を従来の全体での基準範囲と比較すると、個体間変動が相対的に大きい場合には、個体ごとの基準範囲は全体での基準範囲に比べて小さくなる。一方、個体間変動が相対的に小さい場合には、個体ごとの基準範囲は全体での基準範囲に比べて大きくなる。実際のデータでは、血小板数、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、プロトロンビン時間、ALP、総コレステロール、クレアチニンにおいて個体間変動が大きかった。

第 3 章では、QT 間隔の評価について述べられている。心臓の収縮後の再分極の遅延が心室頻拍や突然死のリスクを増大させることがわかっているが、再分極の遅延は体表心電図における QT 間隔と呼ばれる心室の脱分極からそれに続く再分極までの時間の延長として現れる。しかし、QT 間隔は心拍数と負の相関関係を有するので、生体の活動により増減する。このため、測定された QT 間隔を心拍数で補正することで心拍数の影響を排除した QT 間隔延長を評価することが求められている。ここでは、既存法を改良し、個体間差を考慮した線形モデルに基づき、個体ごとの補正式を用いる方法を新たに提案している。また、補正式では個体の他に、明暗周期を考慮している。12 匹のオスのカニクイザルの心電図と心拍数のデータを 24 時間 30 分間隔で収集し、提案した手法の評価に用いている。提案した個体ごとの補正式は、従来の Bazett の補正式および Fridericia の補正式を用いた場合と比較している。

第 4 章は、全体の考察と今後の課題である QT 間隔に関する新たな側面からの評価手法などについてまとめている。

(別紙様式 3)  
(Separate Form 3)

博士論文の審査結果の要旨  
Summary of the results of the doctoral thesis screening

(論文評価)

非臨床試験において実験動物として多用されるカニクイザルの血液学・生化学検査項目の基準範囲を新たに提示し、これによって本動物を用いる試験結果での安全性の基準等を明らかにした点は、学術上高く評価できる。また、ICH ガイドラインで必要とされる心拍数で補正された QT 間隔の評価に対して新たな補正方法を提案していることも臨床試験での安全性評価において重要な貢献となっていると判断される。

なお、学位請求論文の第 2 章と第 3 章の内容は、筆頭著者として *International Journal of Toxicology* と *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* に各 1 編、合計 2 編の論文として掲載されている。その他、本論文のテーマとは直接関係ないものの、共著者として *Journal of Telemedicine and Telecare* と *Clinical Rheumatology* に各 1 編、合計 2 編の論文が採択されている。

以上から、博士論文審査委員会は、出願者の学位請求論文が博士（統計科学）に十分値すると全員一致で判断した。

(試験結果)

総合研究大学院大学複合科学研究科における課程博士及び修士の学位の学位授与に係る論文審査等の手続き等に関する規程第 10 条に基づいて、口述による試験を実施した。口述による試験を実施した結果、出願者はその博士論文を中心としてそれに関連がある専門分野及びその基礎となる分野について博士（統計科学）の学位の授与に十分な学識を有するものと判断し、合格と判定した。