

【背景】

- 治験で心電図パラメーター QTc の除外基準が設けられることがあるが、使用する補正式 (Bazett 法: QTcB、または Fridericia 法: QTcF、あるいは両者) およびその上限値は試験により様々である。
- QTc の値は性別や人種により異なることが示唆されているが<sup>1, 4)</sup>、日本人集団のデータは少なく、特に薬物が投与されていない健康な若年者を対象とした調査は少ない。

【目的】

日本人および白人の若年健康成人被験者を対象にQTcの分布、QT 延長の頻度およびリスクを調査し、治験における除外基準の設定について考察する。

【方法】

- 対象: 2015年~2019年7月に墨田病院の第1相臨床試験に志願した20歳~45歳までの日本人および白人健康成人男女。前回の報告(2015年度分データ)から症例数を追加し、再検討した。
- 心電計計測プログラムのRRとQTから、QTcB およびQTcFを計測し、QTc延長のリスクを性・人種別に評価した。また、人種、性および年齢をモデル変数とした多変量ロジスティックモデルを用いて、人種または性のQTcB、QTcFに対する調整オッズ比を推定した。

【結果】

表1 対象とQTcの平均値

	N	年齢		QTcB (ms)		QTcF (ms)	
		mean±2SD		mean	+2SD	mean	+2SD
男性 日本人	2123	27.4±12.2		405.3	448.2	402.5	436.7
白人	479	30.4±12.5		403.5	443.7	403.5	435.7
女性 日本人	334	29.6±14.8		421.0	462.7	417.3	455.4
白人	65	29.1±8.4		420.3	456.7	415.6	449.3

表2 QT延長の割合(%)

QT延長の定義(ms)		>430		>440		>450	
		QTcB	QTcF	QTcB	QTcF	QTcB	QTcF
男性 日本人		12.3	5.9	5.7	2.0	2.6	0.9
白人		7.7	4.6	3.8	1.7	1.7	0.4
女性 日本人		31.1	22.8	18.9	12.6	7.8	5.4
白人		29.2	16.9	16.9	6.2	6.2	3.1

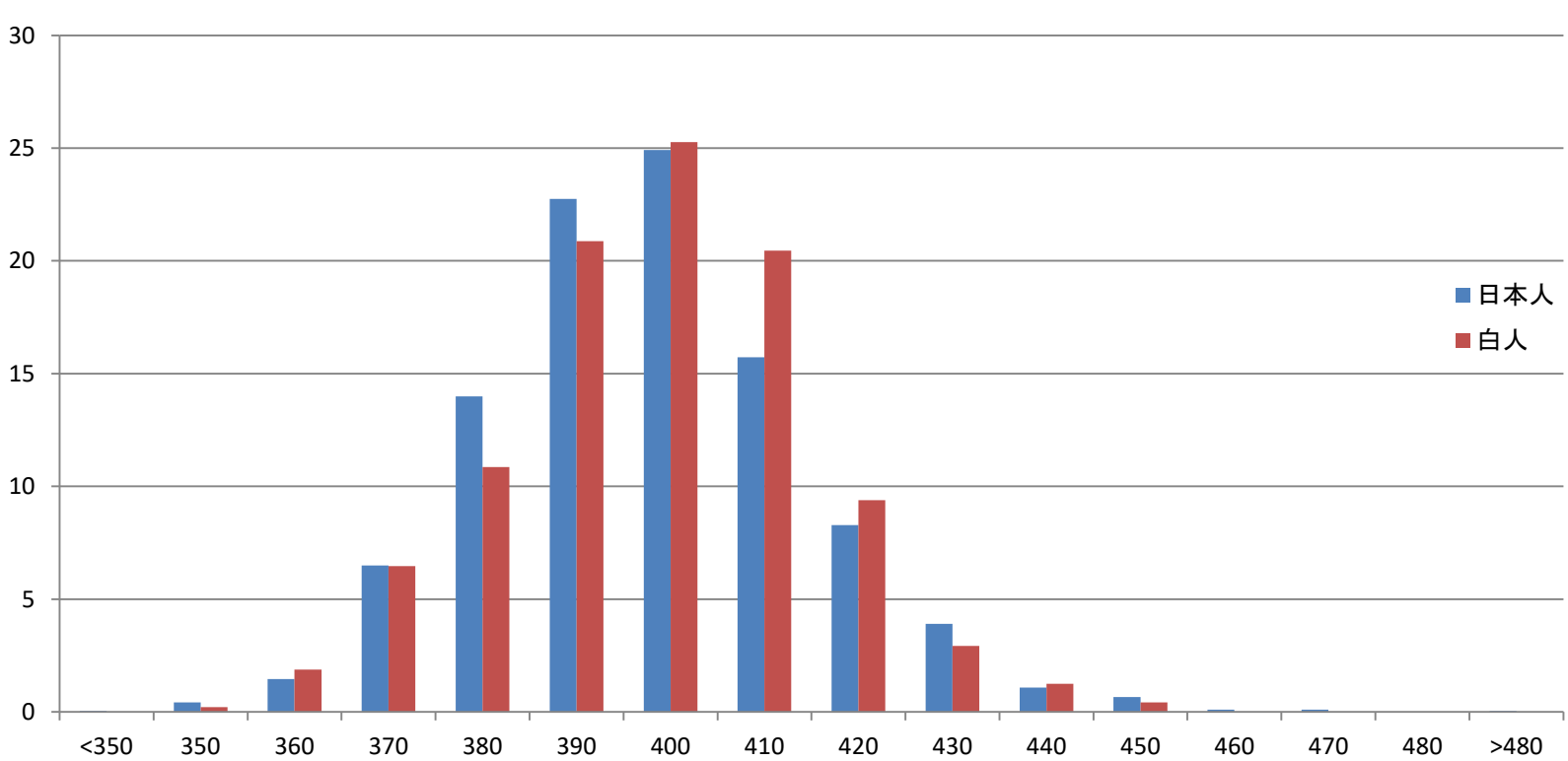


図1 男性のQTcF分布

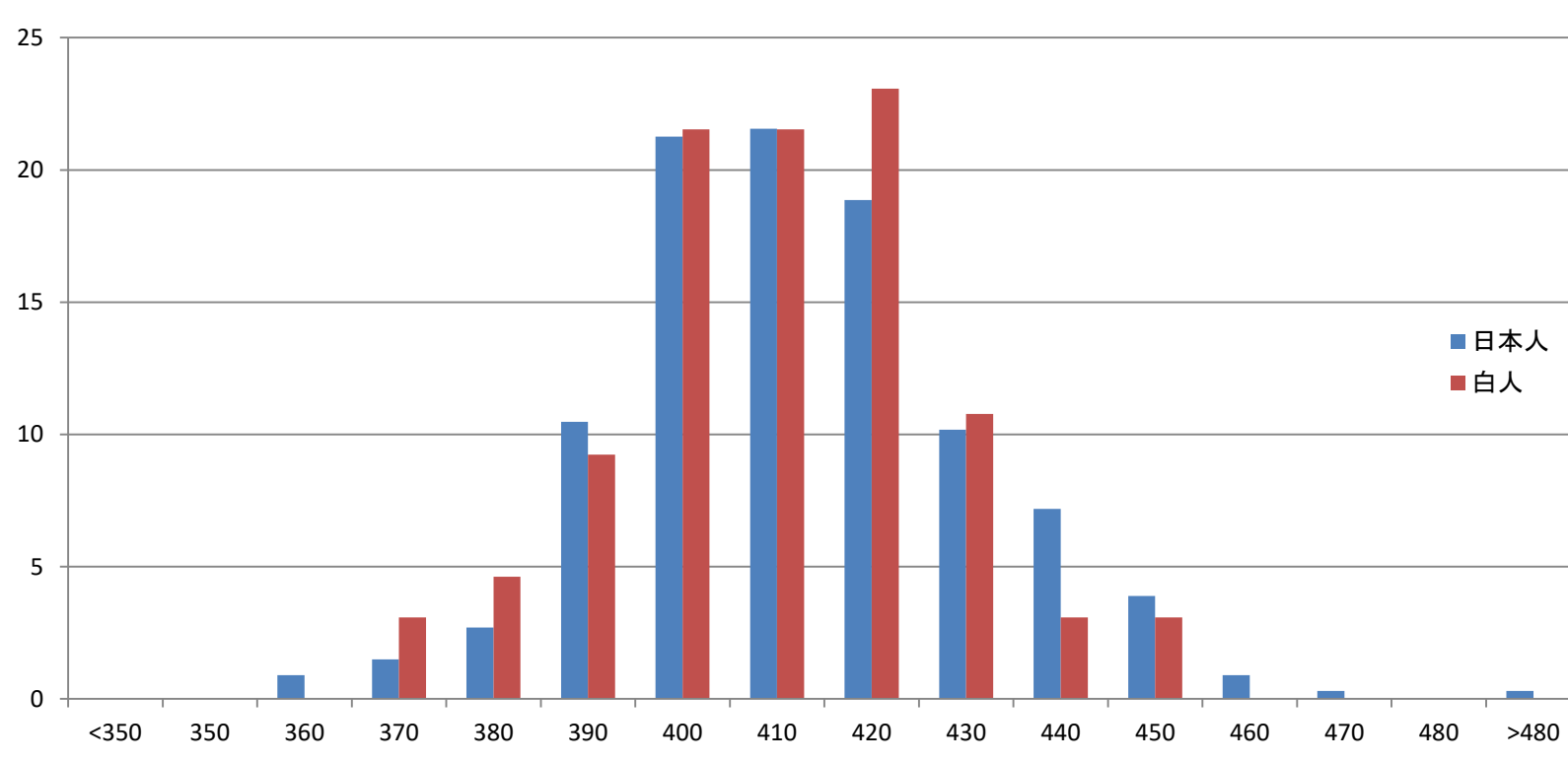


図2 女性のQTcF分布



表3 人種または性のQTcFに対するオッズ比

QTcF (ms)		>430		>440		>450	
		AOR	95%CI	AOR	95%CI	AOR	95%CI
人種 日本人		1.47	0.99-2.16	1.61	0.87-2.99	2.12	0.75-6.02
白人		1		1		1	
p値		0.05		0.13		0.16	
性 女性		4.31	3.21-5.78	6.02	3.95-9.18	5.51	2.93-10.38
男性		1		1		1	
p値		<0.01		<0.01		<0.01	

AOR: 調整オッズ比; CI: 信頼区間; モデル変数: 人種、性、年齢

【考察および結論】

1. 補正式

QTcBは、心拍数が低いとQT間隔を過小に、高いと過大に評価する。この点、QTcFの方が補正精度はより高い<sup>1)</sup>。治験の除外基準にいずれかを用いるのであればQTcFを採用すべきであろう。

本研究では、QTcFの方がQT延長と評価される割合が少なくなることが確認できた(表2、図)。健康成人を対象とする治験においては、被験者を無駄なく組み入れるという観点からもQTcFを採用するのが望ましいと考える。

2. QT間隔の性差

QTcB, QTcFいずれの補正式においても、女性の方が15ms程度長く(表1)、QTc延長のリスクは女性で有意に高かった(表3)。

女性のQT間隔が長いことは多くの先行研究で確認されており<sup>1-3)</sup>、除外基準を設定する際は男女差を考慮する必要がある。

3. QT間隔の人種差

日本人は白人に比べQTcが有意に長いとする報告がある。<sup>2)</sup> また、中国人と白人の比較で、男性は白人より短い<sup>4)</sup>、女性は長いとするもの<sup>4)</sup>、有意差はないとするもの<sup>5)</sup>があり、結果が一致していない。

本研究では、QTcF延長(>430ms)のリスクが、境界域の有意性を以って日本人は白人の約1.5倍高かった(表3)。延長の定義が異なり、調整変数として考慮した変数も異なるものの、先行研究<sup>2)</sup>の推定値に近い人種差が推定された。

組み入れに関する基準範囲(平均±2SD)の観点からは、男性では日本人・白人ともにQTcB<450ms, QTcF<440msが妥当と考えられた。

【文献】

- 1) Dmitrienko AA et al. Electrocardiogram Reference Ranges Derived From a Standardized Clinical Trial Population. *Drug Information Journal*. 2005;39:395-405.
- 2) Grandinetti A et al. Prevalence and risk factors for prolonged QTc in a multiethnic cohort in rural Hawaii. *Clinical Biochemistry*, 2005;38:116-122.
- 3) Mason JW et al. Electrocardiographic reference ranges derived from 79,743 ambulatory subjects. *J Electrocardiol*. 2007;40:228-234.
- 4) Santhanakrishnan R et al. Racial Differences in Electrocardiographic Characteristics and Prognostic Significance in Whites Versus Asians. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002956.
- 5) Macfarlane PW et al. Effects of Age, Sex, and Race on ECG Interval Measurements. *J Electrocardiol*. 1994;27 Suppl:14-9.