

# 安全性薬理試験における新たなQT間隔補正法に対応した テレメリーデータ収集・解析ソフトウェアの機能拡張とトレーサビリティ



○坂井勝彦\*1, 水流功春\*1 \*2 \*1プライムテック株式会社 研究支援部 \*2プライムテック株式会社 プライムテックライフサイエンス研究室

## 1. Introduction

Ponemah® (DSI, MN, USA) は、生理学的研究における独自の要件に基づいて研究者が結果を快適に収集、分析、要約、および報告できる、洗練された生理学的データ収集および分析ソリューションソフトウェアである。Ponemahは全てのDSIハードウェアをサポートし、数時間から数週間に亘り多くの被験動物から様々なタイプの生体信号をデータ収集することが可能であり、特にDSIテレメリーソリューションは安全性薬理研究および毒性研究においてPonemahとの組み合わせが主流となっている。DSIテレメリーソリューションでは電気生理学および血行力学的な心血管パラメータの評価に加えて、研究者は被験動物の心拍数、リズム、および波形形態の潜在的な変化を監視するために、試験化合物のおおよそのC<sub>max</sub>で定性的なECG波形分析を実行することが可能である。DSIは2つの新たなコア機能を含む最新バージョンPonemah®v5.40をリリースした。新たなコア機能の1つ目は、これまで非生理学的なデータ除外のために使用していたカスタムマクロを不要とするデータクリーニング機能 (Data Cleaning) である。2つ目は被験動物由来のQTc計算をPonemahで直接実行して、完全なトレーサビリティを備えたレポートおよびSEND出力を可能とするカスタム派生パラメータ機能 (Custom Derived Parameters) である。この機能はユーザーが定義した結果のビンニングを許可し、ログスケールを使用してビンニングされた結果を提示することにより、散布グラフ内のQT間隔補正の確率的方法 (Holzgreffe, 2006) <sup>1)</sup>を提供することが可能である。また、Slopeとy切片の値と共に線形回帰線を散布図に表示する機能も含まれた。今回の研究の目的は、Ponemah®v5.40を使用したQT間隔補正の新しい確率的方法の効率とトレーサビリティを評価することであり、ソフトウェア性能とワークフローの改善により、従来の方法と比較してより正確な派生パラメータが提供されることを目指したものである。

## 2. Materials & Methods

【動物】  
ビーグル犬 ♂ 4頭  
月齢：17~28ヶ月齢 体重(手術時)：11.7~12.3kg 生産者：北山ラベス  
【測定送信器】  
PhysioTel Digital 送信器 (以下PTD, DSI, MN, USA)  
【測定ソフトウェア】  
Ponemah®v.5.2 (DSI, MN, USA)  
【解析ソフトウェア】  
Ponemah®v.5.40 (DSI, MN, USA)  
【処置：PTD留置】  
PTD送信器を動物の右側腹部に留置し、付属のアンテナを皮下に通し、血圧はカテーテルを右大腿動脈から挿入し左腎動脈の手前2~4cmに留置するように固定した。心電図は心臓にII誘導になるように固定した。回復期間を経て測定ソフトウェアで血圧、心電図、体温および活動量を測定した。<sup>2)</sup>  
【飼育環境】  
摂餌と給水：約300g/日の自由摂餌と自由給水  
明/暗期のサイクル：12-12時間 (L/D 7:00/19:00)  
【心電図解析】  
Ponemah®v.5.40においてECGテンプレート解析を実施して95%以上の解析を行った。  
【Data cleaning】  
Ponemah®v.5.40においてデータクリーニング機能を使用して10sec Logging RateでRR-QT Plotから逸脱しているデータを基準にECG parameterのTcTとNoiseでデータ除外を実施した。  
【β値算出】  
Ponemah®v.5.40においてRR-QT PlotをLog RR-Log QT Plot上で線形回帰線を表示してSlopeをCustom Derived ParametersのVariablesにコピー機能を使いコピーした。  
【QT-Interval補正の評価】  
Ponemah®v.5.40において個別補正のQT-RR PlotとFredericia、Van de WaterおよびBazettのQT-RR Plotを表示させて比較検討した。

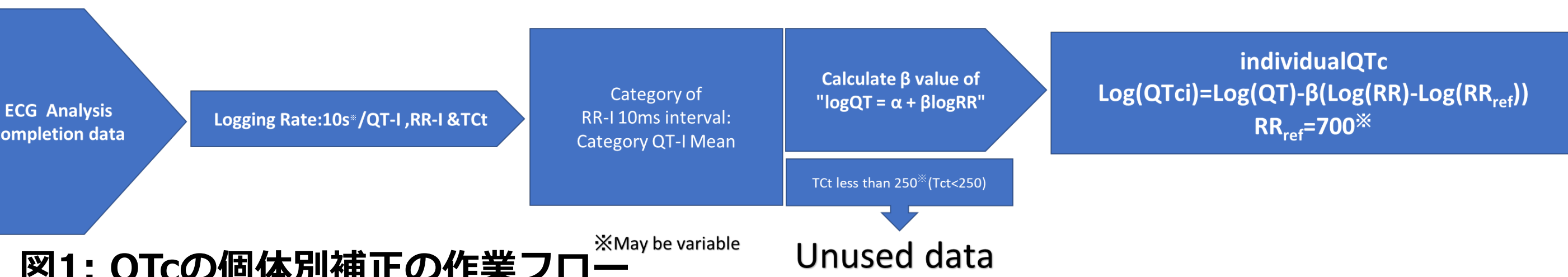


図1: QTcの個別補正の作業フロー

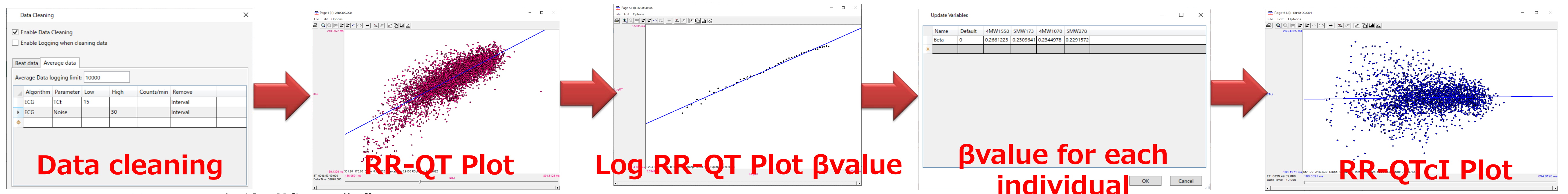


図2: PonemahにおけるQTc個別補正の作業フロー

## 3. Results

従来の各QT補正方法と個別のβ値を用いた個別QT補正の結果をRR-QTc Plotで各動物、各補正ごとに表示させた結果、Mean of absolute valuesに着目した4つのQT間隔補正法の中ではSlopeの結果が良い値を示した。また、[Data Parser]の機能を使うことで即座に暗期のみ明期のみ個別補正によるQTcが算出できることでより高精度の解析結果を迅速に得ることができた。さらにデータクリーニング->β値算出->個別QTc計算->RR-QTc Plotまで一元的にPonemahソフトウェア上で処理が可能であり、作業時間は従来のExcelマクロよりも劇的に短時間で終わることとデータインテグリティの面からも有効性が確認できた。

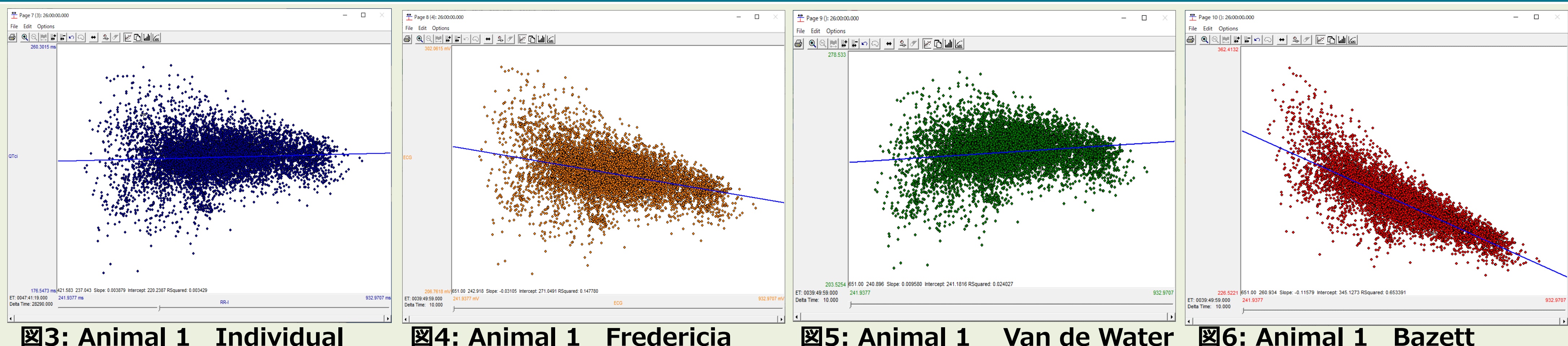


図3: Animal 1 Individual

図4: Animal 1 Fredericia

図5: Animal 1 Van de Water

図6: Animal 1 Bazett

Animal No.	Individual	Fridericia	Van de Water	Bazett
1	0.00388	-0.03105	0.00958	-0.11579
2	-0.00060	-0.04596	-0.00537	-0.12808
3	-0.00667	-0.04408	-0.00654	-0.12314
4	-0.01309	-0.04534	-0.01165	-0.12228
Mean of absolute values	0.00606	0.04161	0.00829	0.12232
S.D.	0.00530	0.00708	0.00286	0.00505

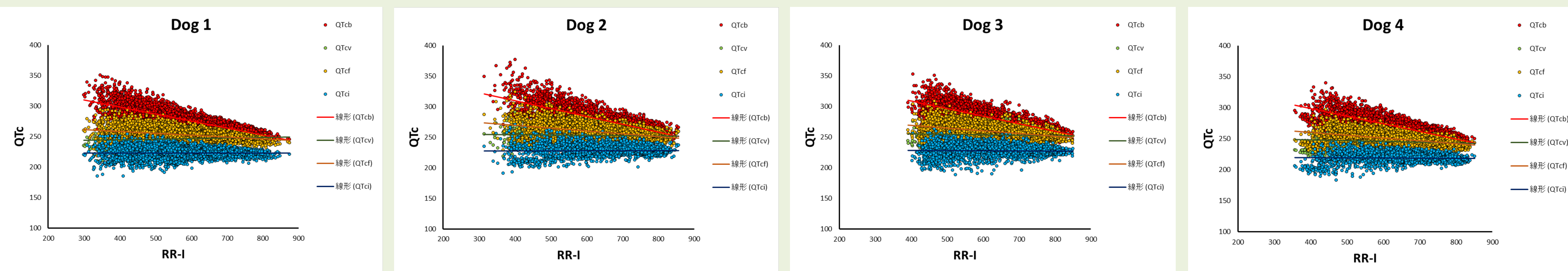


図7: 個別のRR-QTc Plot

## 4. Conclusion & Future Directions

今回、2つの新たなコア機能であるデータクリーニングとカスタム派生パラメータ機能を含むPonemah®v5.40の機能拡張により、従来から必要性はあったが作業工数の面やデータチェックの煩わしさから敬遠されてきた個別のQT補正がより簡易に行えるようになった。また、Ponemahの従来の機能と組み合わせることで解析後の全波形データを可視的に確認でき、逸脱しているデータの原因 (不適切な解析、ノイズなど...) を特定し、生波形に即座に戻り修正や除外を行うことで最適な解析結果をPonemahソフトウェア上で処理することが出来た。また、それによりデータのチェックが所要所で不要になりデータインテグリティの面から考えても進歩したと考えられる。今後は、Positive controlやNegative controlのデータとの比較を行うことで個別のQT補正においてもこういった範囲、データ間隔...の検討がなされて論議されることと考える。また、カスタム派生パラメータ機能はユーザー自身が必要な派生パラメータとその算出方法を思うように組めるため、心電図のみではなく他の生理学的パラメータ、あるいは複数の種類のデータからの新規評価パラメータが誕生してくることが期待される。

## 5. Reference

1):Holzgreffe HH., J Pharmacol Toxicol Methods. 55: 159-175, 2007  
2):Providing data by LSI Medience Corporation of Beta site  
3):Data Review Option Manual v5.4 Manual: MU00196-001 Revision: 52 (DSI, MN, USA)