

事 務 連 絡
平成 29 年 5 月 23 日

各都道府県衛生主管部（局）御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

「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的評価」に関するQ&Aについて

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的評価については、平成21年10月23日付け薬食審査発1023第1号医薬食品局審査管理課長通知「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的評価について」（以下「課長通知」という。）により通知したところです。

また、課長通知に係る質疑応答集を平成27年7月10日付け医薬食品局審査管理課事務連絡「「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的評価」に関するQ&Aについて」（以下「旧事務連絡」という。）においてお知らせしてきたところです。

今般、医薬品規制調和国際会議において、別添のとおり改訂された質疑応答集が合意されましたので、御了知の上、業務の参考として貴管内関係業者等に御周知いただくようお願い致します。

なお、別添においては、問5を改訂するとともに、旧事務連絡で示したその他のQ&Aについても再掲しています。本事務連絡の発出をもって旧事務連絡は廃止します。

「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的評価」に関するQ&A

1. 心電図検査の手法について

問1-1

心電図の判読者に関して、その要件、1試験あたりの判読者数、判読者の訓練法、及び判読を盲検下で実施する必要性について説明して下さい。

回答1-1

本ガイドラインは、心電図判読者が熟練者であるべきことを勧めているが、必要とされる特定の訓練法は定めていない。技術者が判読した後に循環器専門医が確認することはガイドラインの主旨に沿うものであろう。ガイドラインにおいて少数の判読者を推奨しているのは、一貫性の向上を意図したものである。ガイドラインは判読者内及び判読者間のバラツキの評価を要求しており、また判読者が多い場合には、バラツキが増す可能性があることから、QT/QTc 評価試験においては、「少数の熟練した判読者」（必ずしも単独の判読者である必要はない）が試験全体を評価することを推奨している。判読者の訓練も一貫性を向上させる一つの方法である。

QT/QTc 評価試験に関して、潜在的なバイアスを減少させるため中央心電図検査室では被験者と記録時間、治療法（処置）を盲検化することを推奨している。12誘導全部を必要とするT波の解析は、QT解析の後で実施されても良く、観察期の心電図との比較が必要であるが、この場合にも治療法について盲検下の状態で行うことが可能である。

問1-2

E14 ガイドラインにおける、QT/QTc 評価試験や他の臨床試験に関する、以下の心電図解析法の役割について、説明して下さい。

- ・ 完全用手計測法（fully manual）
- ・ 完全自動計測法（fully automated）
- ・ 半自動計測法（manual adjudication）（コンピューターの補助下で、用手法にて再判読する半自動計測法）

回答1-2

心電図の間隔の計測法として現在用いられている方法は大きく三つに分類される。すなわち、完全用手計測法、完全自動計測法、半自動計測法である。こ

これらの各分類においても、誘導法の選択、T波の終点の決定法やU波の選択、除外に関する基準について、多くの異なる方法が含まれている。

心電図の計測は以下の表示波形について実施されることがある。

- 生波形 (raw waveform) ; 単一の誘導より記録された心電図波形
- 代表的波形 (representative waveform) (中間心拍、標準サイクル) ; 単一の誘導の総ての主要な、正常伝導の生波形のデータを用いた、調整 (aligning)、統合 (combining) を含めた、コンピューターによる平均化プロセスによって構成された波形
- 包括的波形 (global waveform) ; 同時に記録された、すべて、あるいは幾つかの誘導における代表的な波形を重ねることにより作成された、空間ベクトル的な心臓の電氣的活動の合成波形で、これは、ノイズの少ない、かつ長時間同時記録された個々の代表的波形を加重平均するか、あるいは他の方法を用いて作成される。

完全用手計測法 ; 完全用手計測法の技術を用いる場合には、コンピューターによる判読の補助を用いずに、ヒトの判読者が心電図波形を検査し、間隔の開始点と終点となる基準点を定める必要がある。基準点決定の完全用手計測法は生波形、代表的波形、包括的波形に用いられる。完全用手計測法を単一誘導の生心電図に用いる場合には、間隔の最終決定のためには、利用可能な3心拍、あるいはそれ以上の心拍の平均をとるべきである。この方法の利点は、判読者がコンピューターが予め定める基準点に影響されないことであるが、特に測定が長期間 (例えば数ヶ月) にわたり行われた時に、判読者間、判読者内のバラツキが欠点となりえる。用手計測法を用いる検査室では、基準点の定め方について事前に定めた明確な基準に基づく作業手順に従う必要がある。この検査室の全ての判読者はこれらの基準を常に用いるよう訓練されなければならない。

完全自動計測法 ; 完全自動計測法の場合には、基準点の決定と心電図上の間隔の計測はコンピューターのアルゴリズムに依存している。心電図上の間隔の自動計測は生波形、代表的波形、包括的波形において実施可能である。大部分のデジタル心電計には包括的波形について計測を実施するアルゴリズムが装備されている。完全自動計測法は一貫性があり、再現性があるという利点を有するが、ノイズがある場合、調律異常の心電図の場合、P波やT波が低電位の場合、及びU波が重なる場合などには誤った結果をもたらすことがある。代表的波形と包括的波形の作成法や計測法は、コンピューターのアルゴリズムや、個々の機器の製造会社のソフトウェアのバージョン

ョンにより、異なっている。その結果、機器あるいはアルゴリズムが一定でない場合には、アルゴリズム間、及び製造会社内でのバラツキが、連続的な比較に影響する可能性がある。

半自動計測法（コンピューターの補助下で、用手法にて再判読する半自動化法）；半自動計測法とは、最初にコンピューターのアルゴリズムにより初期の心電図波形の基準点の設定を行う計測法を指している。ヒトの判読者は、その後に基準点の設定についてのアルゴリズムによる基準点の設定結果を検討し、コンピューターによる計測が不正確と思われる場合には補正を行う。この方法は完全な用手計測法に比し、一貫性と再現性の点で優れており、またアルゴリズムを用いた計測による誤りを訂正する機会が与えられる。半自動計測法を用いる検査室では、基準点を補正すべき場合には、予め定めておいた補正に関する基準に基づく標準作業手順に従い決定する必要がある。検査室の全判読者は、これらの基準の一貫した適用ができるように訓練される必要がある。半自動計測法は、通常間隔の決定に用いられるすべての波形について実施されるべきである。もし、参照領域を超えるか、あるいは下回る外れ値に限定して半自動計測法を用いる、というような異なった方法が用いられる場合には、その方法については問1-3に記載されているように妥当性を確認する必要がある。

現在 E14 ガイドラインでは、QT/QTc 評価試験のように心電図による安全性の評価が重要な目的である臨床試験においては、完全用手計測法か半自動計測法のいずれかを推奨している。QT/QTc 評価試験が陽性の場合には、後期の試験における、適切な数の患者を対象にした完全用手計測法、あるいは半自動計測法を推奨している（E14 ガイドライン 2.3 参照）。QT/QTc 評価試験が陰性の場合には、後期の臨床試験における、完全自動計測法を用いた通常的心電図による安全性評価が適切であろう。

問 1 - 3

E14 ガイドラインには、次のような記載がある。「もし完全自動化技術の使用を保証する十分に明らかなデータが入手可能となれば、心電図の間隔測定に関する本ガイドラインの勧告は修正される可能性がある」。自動計測法の妥当性を確認して適用することを望む治験依頼者が、規制当局への提出のためにすべきことを説明して下さい。

回答 1 - 3

QT 間隔と T 波の形態を評価するための、より洗練され信頼性の高い心電図自動計測法の開発の努力は奨励されている。現時点では患者における完全自動計測法の使用の妥当性を示した大規模試験はみられない。しかし健康な志願者において、自動計測法を用いて QT 間隔の測定を行い、用手法と比較して妥当性を確認した QT/QTc 評価試験の実例はある。

QT 間隔の測定

新しい半自動計測法、あるいは完全自動計測法の妥当性を確認するための、明確で広く認められている基準は、現在存在しない。しかし新しい方法について、規制当局が関心を持つ基準値に近い、被験薬の QT/QTc 延長効果を検出する能力があることが、個別に検証されることが期待されている。新しい方法の妥当性の根拠を示すデータは提出されるべきであり、また提出に当たって記述統計、一致性に関する Bland-Altman プロット、ならびにベースライン、及びプラセボを用いて調整した時間の関数としての QTc および RR の重ね合わせた図の成績も、これらの方法を用いた臨床試験のデータとともに含まれるべきである。

T 波の形態の評価

形態的な異常の評価に関する、心電図自動計測法の適切性は、現在までに示されていない。もし治験依頼者が、視覚での評価なしに、形態の変化についての完全自動計測法を開発しようとする場合には、妥当性の確認のための試験では、自動計測法が、異常心電図の試験的なセット（例えば T 波の形態の異常例、U 波の重なる例）に関して、正しく計測し、解釈できることを示す必要がある。QT 間隔の決定法については、新規方法の妥当性を確認するための、明確で広く認められている基準は、現時点ではない。

形態の変化は間隔の測定に影響しうるので、薬剤投与により形態の変化がみられた場合には、完全用手計測法又は半自動計測法（問 1 - 2 に定義あり）を実施すべきである。一方形態の変化が認められない場合には、妥当性が確認されている自動計測法の使用を支持する理由となるであろう。

問 1 - 4

QT 間隔の測定や解析のための新しい技術について、治験依頼者がどのように利用又はその妥当性の確認をすればよいか説明してください。

回答 1 - 4

ICH で合意に至るまでの過程は、特定の領域における科学的な側面がある程度明らかになった段階で、規制上の方針を決定することに適している。一般的には、新しい技術の適格性の保証や妥当性の確認に適したものではない。

E14 ガイドラインの 2.5.1 及び 2.5.2 では、従来の 12 誘導心電計とヒトの判定に基づく測定以外の方法の利用について、どちらかというあまり推奨しないような記載がなされていた。E14 ガイドラインが発出されて以降、QT/QTc 評価試験においては、陽性対照の存在によりその性能を確認できることから、12 誘導連続記録装置が正式な妥当性の確認の過程を経ることなく、通常の 12 誘導心電計に代わり広く用いられてきた。他の革新的な技術の効果も、陽性対照の設定された試験において評価することが可能であろう。ある種の技術は、陽性対照が設定されていなくても、他の手法を用いることにより評価が可能かもしれないが、これはより複雑であり、本 Q & A の範囲を超える。

12 誘導連続記録装置及び他の新しい技術は、後期臨床試験において使用される。後期臨床試験において陽性対照が設定されていなくても、新たな技術の妥当性は他の試験（例えば QT/QTc 評価試験）において確認することが可能であろう。QT/QTc 評価試験が実施されていない場合には、治験依頼者は当該技術の妥当性の確認のために他の方法を示すことができる。

問 1 - 5

E14 ガイドラインでは、全ての申請において Fridericia 補正法及び Bazett 補正法を用いて補正した QT 間隔データを提出しなければならないとされていますが、これは現時点でも必要であるか説明してください。また、E14 ガイドラインで特定されている方法の他に、推奨される QT 間隔の補正方法があれば示してください。

回答 1 - 5

心拍数の変動は、薬剤の再分極（すなわち、QT 間隔）への効果に多様な影響を与えることから、しばしば異なる特徴を持つ複数の補正方法が適用される。以下に示す基本的な考え方は、全ての臨床試験（QT/QTc 評価試験又はその他の試験）に適用することができる。

成人においては、Bazett 補正法は、個体間及び個体内の心拍数の変動を補正する方法として劣った方法であることが明らかに示されている。したがって、過去の Bazett 補正法により補正された QT 間隔データと比較するというやむを得ない理由がない限り、Bazett 補正法を用いて補正された QT 間隔データはもは

や全ての申請において必要とされるわけではない。ほとんどの状況において、Fridericia 補正法によるデータの提示は適切であると考えられるが、他の方法がより適切な場合もあるであろう。推奨できる唯一の他の方法はないが（問 1-4（新しい技術の利用）参照）、留意すべき点を以下に示す。

1. 同じデータを、QT 間隔を補正するための異なるモデルを用いて解析した場合に、異なる結果が示される場合がある。したがって、バイアスを低減するために、一つあるいは複数の補正方法、補正方法を選択するための基準、補正方法の構成要素の根拠を、解析を実施する前に規定しておくことが重要である。モデル選択は客観的な基準に基づいて行われるべきであり、パラメータの推定値の不確実性を考慮すべきであろう。他の補正方法は、主要な方法があらかじめ定められた補正方法選択のための基準を満たさなかった場合にのみ用いられるべきである。
2. 被験者ごとの心拍数-QT 関係を用いた同一被験者内データに基づく補正方法は、データが密に得られていない場合や、補正において基準とされるベースラインデータが少なくとも被験薬投与時に観察される心拍数の範囲を網羅できていない場合には、うまく機能しないであろう。

2. 性差について

問 2-1

ベースラインの QTc には男女差があることが知られており、ガイドラインの初期の版にはその記載があった。しかしながら、E14 ガイドラインでは、性に関係なく、外れ値 (outlier) を、 >450 、 >480 、 $>500\text{ms}$ に分類することを勧めている。この勧告において性差がない理由を説明して下さい。

回答 2-1

450、480、500ms のカテゴリーは、E14 ガイドラインにおいて、治験依頼者が外れ値 (outlier) の特徴を示すのに適用することを想定して提案されている値である。初期の版で男性と女性について数値が明記されていたのは「正常」QTc 値についてであり、これは男性と女性では差がありうる。この部分は最終版には記載されていないが、より大きな QTc 間隔（例；480、500ms）の場合にはあまり関係ないであろう。QT/QTc 評価試験は被験薬の QTc 間隔の延長の傾向を検査する目的でデザインされているので、男性、又は女性の健康な志願者で実施することが適切である。

問 2 - 2

QT/QTc 評価試験には男性及び女性の両方を組み入れるべきか説明してください。この場合、QT/QTc 評価試験は性別ごとに評価可能な検出力が必要か説明してください。

回答 2 - 2

一般的に、思春期以降の男性は、思春期前の男性及び女性と比較して、心拍数で補正された QT 間隔が短い。また、女性は、男性と比較して一般的に体が小さく、男女に同じ用量が投与されたときの薬剤の曝露量は女性のほうが高くなることから、QT 延長作用を有する薬剤では、女性のほうが曝露量は高くなり、QT 間隔がより延長すると推測される。なお、QT 延長作用を有する薬剤において、反応の性差が曝露量のみでは説明できないものがあるのか否か、さらにどの程度あるのかについては不明である。

QT/QTc 評価試験は、健康な被験者において、薬剤による QT 間隔への影響を評価するという保守的な主要目的を持つ臨床薬理試験である。例えば年齢、合併症の有無、性別といった、何らかのベースラインの人口統計学的パラメータの違いが、それらの因子による部分集団における薬剤の QT に対する反応に、曝露量の差異では説明できない大きな相違を生じさせるとは考えにくい。

以上より、QT/QTc 評価試験には男性及び女性の両方を組み入れることが、必須ではないが望ましい。薬剤の反応性に性差があるという根拠又は理論的な背景がある場合には、性別ごとの薬物濃度－反応関係の解析が、薬剤による QT/QTc 間隔への影響を検討する上で有用な場合がある。しかしながら、QT/QTc 評価試験の主要な解析は、全体集団で十分な検出力を持つように計画され、実施されるものである。主要な解析において陰性の結果が示され、かつ、他にも性差を示唆する根拠が示されていないならば、性別による部分集団解析を行う必要はない。

3. 陽性対照について

問 3 - 1

E14 ガイドラインは分析感度 (assay sensitivity) の重要性を強調し、陽性対照の使用を奨励している。「QT/QTc 評価試験 (thorough QT/QTc study)」が陰性であることを容認するためには、試験において QT 延長効果が知られている陽性対照を用いることにより分析感度が確立されていなければならない。QT/QTc 評価試験における陽性対照の適切性を評価する方法を説明して下さい。

回答 3 - 1

臨床試験において陽性対照は、関心を持たれている試験の最終目的、この場合には当該試験が 5 ms 程度の QT 延長を検出する能力（分析感度）があるか否かを確認するために用いられる。当該試験が陽性対照によるその程度の QT 延長を検出できるのであれば、被験薬によりこの程度の QT 延長がみられないことは、当該被験薬には規制当局が関心をもつ程度の QT 延長がないとする証拠となる。このような分析感度を保証するには二つの条件が必要である。

1. 陽性対照は有意な QTc 延長を示す必要がある。すなわち、片側 95%信頼区間の下限が 0 ms を超える必要がある。このことは、当該試験が QTc の延長を検出できる能力があることを示し、被験薬についての陰性の成績が、被験薬により QTc 延長を示さないと判断するための必須条件である。
2. QT/QTc 評価試験は、5 ms 程度の変化（規制当局が関心を示す QTc の基準値）がある場合には、それを検出できる能力がなければならない。従って陽性対照の効果の大きさが特に問題となる。この目的のため、少なくとも以下の二つの方法が考えられる。
 - a. 効果が 5 ms より大きい（すなわち、片側 95%信頼区間の下限 > 5 ms）陽性対照を用いる方法。この方法は多くの審査事例において有用であることが証明されている。しかし陽性対照の効果が大き過ぎる場合には、当該試験が 5 ms の QTc 延長を検出し得るかが疑問視されるであろう。このような場合には、陽性対照の効果を最大効果以外の時点において評価して、規制当局が関心を持つ基準値に近い効果を検出し得るか否かを判断することも可能である。
 - b. 効果が 5 ms に近い（プラセボとの差の平均値の最大値の点推定値が 5 ms に近く、片側 95%信頼区間の下限 > 0）陽性対照を使用する方法。効果のより小さい陽性対照を用いる場合には、陽性対照の通常の効果適切な厳密性をもって推定できることが大変重要である。

どのような方法が用いられるとしても、陽性対照の効果（最大効果の大きさと時間経過）が通常の効果と適度に類似していることが重要である。QTc の過小評価が示唆されるデータの場合には、試験法の分析感度が疑問視され、QT/QTc 評価試験の結果の受け入れが困難になる可能性がある。

問 3 - 2

QT/QTc 評価試験において陽性対照を盲検化する必要性について明確にしてください。

回答 3 - 2

問 1 - 2 で述べたように心電図の判読が盲検下で実施され、規定された試験手順に一律に従って実施されることを保証するために注意深く試験が計画されている場合には、二重盲検化された陽性対照の使用は本質的には重要でない。これは、陽性対照の使用に際しても、被験薬やプラセボの投与、血液標本の採取及び心電図データの収集に用いられるのと同様の実施計画書が用いられることを意味している。しかし、試験の他の側面、例えば陽性対照群と他の治療薬群の投与期間等が同一であるべきであるということの意味しているわけではない。陽性対照を盲検化する場合の一般的な方法としては、ダブルダミーの手法やカプセル封入法 (over-encapsulation) があげられる。

4. 試験デザインについて

問 4 - 1

E14 ガイドラインでは、クロスオーバー試験の解析における評価項目として、被験薬群とプラセボ群の、時間を一致させた平均値の差 (ベースライン値による調整後) の、全期間を通じた最大値を用いることを勧めている。プラセボ対照並行群間比較試験として試験を実施する場合、つまり同一被験者において対応するプラセボ投与時の測定値が存在しない場合における、薬剤の QT/QTc に対する効果を評価するための、最も適切な評価指標について説明してください。

回答 4 - 1

試験デザインに関わらず、「時間を一致させた被験薬群とプラセボ群の平均値の差 (ベースライン値による調整後) の最大値」は以下のように定められる。被験薬群の QTc の平均値 (対象集団における平均値) がプラセボ群の QTc の平均値 (対象集団における平均値) と各測定時点において比較され、全ての時点における差のうち最大のものを「時間を一致させた被験薬群とプラセボ群の平均値の差の最大値」とする。

E14 ガイドラインにおける「ベースライン値による調整後」という用語は、統計解析においてベースラインデータが考慮されていることを意味する。

クロスオーバー試験と並行群間比較試験でのベースライン値の評価の違いについては、問 4 - 2 で議論する。

問 4-2

ベースライン値の必要性について説明して下さい。また、ベースライン値が必要な場合、QT/QTc 評価試験がクロスオーバー試験と並行群間比較試験のデザインで実施されるそれぞれの場合について、ベースライン値の測定方法を説明して下さい。

回答 4-2

ベースラインによる調整は、持ち越し効果 (carry-over effect) の検出、被験者間差の影響の低減、及び食事の影響などの日内変動の考慮といった、いくつかの目的において潜在的に有用である。ベースラインによる調整には唯一の最良の方法というものはないが、計画された全てのベースラインに関連する解析は、臨床試験の実施計画書において事前に定義されているべきである。二種類のベースラインが一般的に用いられている。被験薬の投与に先立ち、被験薬投与日と同じ時刻に測定される「時間を一致させた」ベースラインと、被験薬の投与直前に測定される「投薬前」ベースラインである。「投薬前」ベースラインは、被験者間の差の調整に用いられるが、日内変動の評価には用いられない。ベースラインの選択は、試験が並行群間比較試験かクロスオーバー試験かにより異なる。

並行群間比較試験では、時間を一致させたベースラインは、被験者間の日内変動パターンの差を検出するが、これを投薬前ベースラインにより検出することはできない。並行群間比較試験においては、時間を一致させたベースラインの測定日は、可能であれば試験開始より以前の日に設定されるのが理想的である。

一方、クロスオーバー試験では、時間を一致させたベースラインは通常必要とされない。試験デザインの性質により、被験者及び試験に固有の日内変動の調整は、QT/QTc 間隔の効果に関する、時間を一致させた被験薬群とプラセボ群の差の評価に含まれているからである。よって通常は、クロスオーバー試験において「投薬前」ベースラインを用いることは適切である。

ベースライン及びその後の時点において、数分間のうちに複数回の心電図検査の測定値 (例えば、3 回程度の心電図検査におけるパラメータの平均) を得ることにより、QT/QTc 間隔の効果の変化の推定精度を高めることができるであろう。

5. QTc データに対する薬物濃度-反応モデルの利用について

問 5

ICH E14 ガイドライン (3.2.3) には、薬物濃度と QT/QTc 間隔の変化との関係の解析については活発に研究が行われているとあります。この研究に基づいて、医薬品開発における薬物濃度－反応モデリングに対する合理的なアプローチがもたらされたでしょうか。薬物濃度－反応関係の評価からどのように QTc データの解釈が導かれるでしょうか。

回答 5

薬物濃度－反応解析では、全ての用量における全ての利用可能なデータが、薬剤の QTc 間隔への影響の可能性を特徴付けることに用いられる。薬物濃度－反応解析は、薬剤のリスク分類を決定するための主要な基盤として、E14 ガイドラインに基づく時点ごとの解析、あるいは intersection-union test の代わりになり得る。いずれにせよ、薬物濃度－反応解析の結果は、QT 延長リスクに関するエビデンスの包括的な評価において重要な構成要素となる。

QT 延長のリスクに関する総合的な評価で考慮されるものとして、非臨床データ、QT 延長の経時的変化、QT 延長の程度、外れ値のカテゴリカル解析及び患者における潜在的な催不整脈作用のシグナルとなり得る特定の有害事象がある。

薬物濃度－反応データの解析のためのモデルには、記述的な Pharmacodynamic (PD) モデル (例えば、線形又は Emax モデル) や、Pharmacokinetic (PK) モデル (用量－濃度－反応モデル) を PD モデルと結びつける経験的モデルなど、多くの異なる種類がある。同一データに対して、異なる仮定に基づくモデルを用いて薬物濃度－反応解析を実施した場合、一致しない結果が得られる可能性があることは知られている。したがって、バイアスを低減させるために、モデル化の方法と仮定、モデル選択の基準、モデルの要素の根拠及び複数の臨床試験で得られたデータを併合する可能性を、解析に先立って規定しておくことが重要である。また、薬理学的な知識に基づいてモデルの特徴 (例えば、構造モデル、目的関数の基準、適合度) を、可能な限り事前に規定することが推奨される。

QT 延長作用が血漿中濃度に直接関係しない場合がある。例えば、タンパク質合成やタンパク質輸送の変化の結果として QT 延長を起こす薬剤や心筋組織への蓄積を示す薬剤は、ヒステリシスを示す可能性がある。モデルの仮定の検討、ヒステリシス (時点ごとのデータのプロット、ヒステリシスループ・プロット)、及び適合度 (Goodness of fit) に関しては、記載されるべきである。

配合剤の成分が QTc 延長作用を有する場合、あるいは親化合物と代謝物の両方が QTc 延長作用を有する場合には、薬物濃度－反応解析は困難となる可能性がある。

留意すべき点

薬物濃度－反応データは、QT/QTc 評価試験からのものである必要はなく、単一の臨床試験からのものである必要もない。しかしながら、いくつかの新たな、重要な留意点がある。

1. 初めてヒトに投与する臨床試験、反復投与の用量漸増臨床試験、あるいは他の臨床試験において得られたデータが利用されうる。反復投与における蓄積、薬物間相互作用、薬物・食物間の相互作用、臓器機能障害、あるいは薬物代謝酵素の遺伝子多型等の影響を網羅するような、最大臨床用量における暴露を十分に上回る暴露での情報を保証するためには、追加のデータが有用であろう。新たなデータを独立した解析に用いるよりも、適切な場合には、既存のデータに追加する目的で新たなデータを取得することが想定される。

2. QTc 延長リスク評価以外の目的で実施した臨床試験で得られたデータを用いて、薬物濃度－反応解析を効率的に行うには、QT/QTc 評価試験で必要とされるのと同程度の質を確保する必要がある。これには、心電図間隔の測定の妥当性を支持するのに十分な、頑健で質の高い心電図の測定と解析が含まれる (E14 ガイドライン及び本Q&Aの問1を参照のこと)。

3. 仮に複数の臨床試験からのデータを併合することを意図しているのであれば、不均一性 (heterogeneity) の検討を行うことは重要である。

4. 治療において予想される最大曝露量の相当倍の状況での反応を特徴づけるデータがある場合には (E14 ガイドライン 2.2.2 参照)、陽性対照は必要とならない可能性がある。

意思決定

Intersection-union test、薬物濃度－反応解析のいずれも、薬剤による最大の QTc 延長作用を推定することが可能であるが、それらは同じ仮説を検定するために用いられるわけではない。上述のように、QT 延長の経時推移を精査することは重要である。しかしながら、薬物濃度－反応解析のためにデザインされた試験では、各計測時点での QT 延長の程度を評価するための検出力を有さないのであれば、時点ごとの解析 (intersection-union test や点推定値と信頼区間の算出) による仮説の検証は不適切である。

薬物濃度－反応解析を薬剤の QTc 延長作用に関するリスク分類の決定のため

の主要な基盤として用いる場合には、薬剤開発の後期において心電図を用いたより詳細な安全性評価が不要であると結論するためには、臨床的に意味のある最大の曝露状況において、薬物濃度－反応解析で推定された、薬剤の QTc 間隔への作用の両側 90%信頼区間の上限が、10ms 未満である必要がある。(E14 ガイドライン 2.2.4 及び本 Q & A の問 7 を参照のこと)。

その他の利用法

規制当局における意思決定の基盤を提供することに加えて、薬物濃度－反応解析の有用性は、以下に列挙するような状況において確立されている。

試験において直接検討されていない用法についての洞察

薬物濃度－反応解析を把握することは、試験において直接検討されていない用量、用法、投与経路又は製剤組成における QT 延長効果を予測するのに有用である。試験において検討された濃度範囲内での内挿は、範囲外の外挿と比較して信頼性が高いと考えられている。

PK に影響する内因性及び外因性要因による QTc への作用の予測

QTc 延長作用は、開発後期の相の試験における選択基準や用量調整に影響する可能性があるが、CRR を把握することは、内因性因子 (例えば、チトクローム P450 アイソザイムの遺伝子多型) 又は外因性因子 (例えば、PK の薬物相作用) による QTc 延長作用を予測するのに有用である。

6. 特殊な場合について

問 6－1

ICH E14 ガイドラインでは、薬剤の中には、従来の QT/QTc 評価試験が実施できないものがある可能性について言及しています。そのような場合には、QT/QTc 間隔への作用と不整脈作用の潜在的な可能性について評価するのに、他のどのような方法を用いるべきか説明してください。

回答 6－1

薬剤の中には、従来の QT/QTc 評価試験デザイン (健康な志願者における、最も高い通常用量とさらに高用量の短期的な投与による、プラセボ対照群と陽性対照群を同時設定した、クロスオーバー試験) の修正が必要となるものがある。これには、薬剤やその活性代謝物において、半減期が長い場合や遅発性の QT 間隔への作用がある場合若しくは安全性、忍容性又は実行上の理由から健康な被

験者における投与が適切でない場合がある。しかし、検出力に影響を与える可能性があっても、試験の解釈には影響を与えないような方法であれば、多くの場合には、代替デザインを使用することが可能である。例えば、複数用量が並行群間比較試験で検討される場合や、健康な志願者ではなく、むしろ薬剤の投与対象と想定されている疾患を有する患者で試験が実施される場合が挙げられる。

適切な用量を用いたプラセボ対照比較試験が不可能な場合には、代替の試験デザインは、従来の QT/QTc 評価試験のデザインの特徴をできるだけ多く組み込むようにすべきである。また、その場合には、非臨床的評価（ICH S7B ガイドライン）の質と範囲は特に重要である。その他の有用な補足的なデータには、早期の単回又は反復投与増量試験における集中的な心電図データ収集、薬物濃度－反応解析の利用及び想定される市販用量よりも高い曝露の状況での評価が含まれ得る。

陽性対照薬の投与については、被験薬による治療に先行して行われる場合も含めて、通常は単回投与で十分である。陽性対照薬が設定されない場合には、QT 延長作用がないという結論を導くことは困難である。しかしながら、QTc 間隔への作用が最大と推定される周辺時点での両側 90%信頼区間の上限が 10ms 未満であれば、実際の QTc 間隔に及ぼす作用の平均値が 20ms 程度に達するとは考えにくい。

従来の又は修正されたデザインによる QT/QTc 評価試験が実施できない場合、後期の臨床試験における心電図モニタリングの程度は、非臨床的評価及び臨床的評価の質及び範囲に依存する。予定している市販用量よりも高い曝露状況での試験が実施できないような状況では、第Ⅲ相試験において、より徹底した心電図モニタリングが必要となる可能性がある。一方、非臨床及び早期の臨床データによって、臨床的に明らかな QT 延長作用を有することが示唆されない場合には、後期の臨床試験で集中的な心電図モニタリングが必要とならない可能性もある。そうでなければ、QT/QTc 評価試験が陽性の場合と同様に、後期の臨床試験の被験者の安全性を確保し、患者集団における著明な QTc 延長作用の頻度に関する情報を得るためにモニタリングを実施することが考えられる（問 7 参照）。

問 6－2

E14 ガイドラインでは配合剤の開発における QT 測定方法について言及していません。併用又は配合剤で QT 延長の測定を行うことが推奨されるのか説明してください。

回答 6 - 2

2種以上の薬剤を配合した配合剤における各成分について、臨床的に意味のある延長作用がないことが、ICH E14 ガイドラインで規定される QT/QTc 評価試験により示されているのであれば、一般的には併用又は配合剤での QT/QTc 評価試験や後期臨床試験での集中的な心電図モニタリングは必要とされないと考えられる。

配合剤における各成分の QT/QTc 間隔に対する作用が明確になっていない場合には、併用又は成分ごとに評価される。

問 6 - 3

高分子タンパク質やモノクローナル抗体の開発において、治験依頼者は QT/QTc 評価試験を実施する必要があるのか説明してください。

回答 6 - 3

高分子タンパク質やモノクローナル抗体はイオンチャネルに直接作用する可能性が低いことから、催不整脈リスクを示唆するようなデータや機序的な懸念が臨床試験や非臨床試験から認められないのであれば、QT/QTc 評価試験を実施する必要はない。

7. 後期臨床試験における心電図モニタリングについて

問 7

E14 ガイドラインの 2.3 (QT/QTc 評価試験後の臨床試験の評価) には、「それら (モニタリング—後期臨床試験における付加的な評価) を達成する適切な心電図評価の方法は十分に確立されてはいない」と記載されています。後期臨床試験の前に QT 延長所見が得られた薬剤での、後期の臨床開発における QTc 評価の適切な方法は、現在は確立されているのか説明してください。

回答 7

後期の臨床開発における QTc 評価方法の説明

QT/QTc 評価試験の目的は、薬剤の心室再分極 (QT 間隔) に与える影響を評価することである。対象患者におけるトルサード・ド・ポワント (TdP) のリスクを評価することではなく、むしろリスクを評価するために更なるデータが必要か否かを決定することが、QT/QTc 評価試験の目的である。規制当局が関心をもつ基準値レベルを超える QT 延長 (QT/QTc 評価試験が陽性) がみられる場合には、

後期臨床試験において更なる心電図評価が必要となる可能性がある。更なる心電図評価の度合いは、後期臨床試験で用いられる用量や血中濃度において、想定される QT 延長の程度に影響される。臨床試験で想定される血中濃度で、臨床的に意味のある QT 延長が生じるのであれば、後期臨床試験に組み入れられる被験者の安全性の確保や著明な QT 延長を生じる頻度についての更なる情報を得ることが重要である。治療で到達する曝露量と、著明な心電図間隔の変化の生じる曝露量との間に、広い安全域があるような場合には、集中的な心電図評価に関する方策は必要でない場合も考えられる。

後期臨床試験で推奨されるモニタリングと評価の程度は、以下の要素に依存する：

- A. QT/QTc 評価試験や早期臨床試験でみられた QTc 延長の程度
- B. 臨床的に意味のある QT 延長の生じる状況（即ち、通常投与時なのか、あるいは薬物濃度が著明に上昇した時のみであるのか（例えば、肝、あるいは腎障害、併用薬等））
- C. 薬剤の薬物動態特性（例えば、血中濃度の個体間変動が大きい、代謝物等）
- D. 催不整脈リスクを高めるような、対象患者集団の特徴（例えば、器質的心疾患）
- E. 催不整脈リスクを高める可能性のある副作用の存在（例えば、低カリウム血症、徐脈、心ブロック）
- F. 薬剤の他の特徴（例えば、薬力学、安全性薬理、毒性、薬剤クラス、ヒステリシス）

次の例は、QT/QTc 評価試験や早期臨床試験の結果に基づいた、推奨される心電図評価の範囲を記述したものである。これらは上記 A から F のような他の要素により変更されうる。

後期臨床試験における心電図モニタリングの例

1. QT/QTc 評価試験の結果が、E14 ガイドラインの基準*に基づき、治療用量では陰性であるが、治療用量よりも高用量（第Ⅲ相試験の用量と比較して）で平均 QTc 間隔の延長作用が 10~20ms の間の場合：

もし QT/QTc 評価試験の高用量が、対象患者集団で生じることが想定されないような薬剤の曝露量に相当するという、理にかなった保証があるなら、後期臨床試験では、通常的心電図モニタリングのみを行うことが推奨される。患者で臨床的に明らかな QTc 延長が見られる可能性は低いので、この方法により安全性は再保証されると考えられる。

2. QT/QTc 評価試験の結果が、E14 ガイドラインの基準*に基づき、治療用量で陽性であり、平均 QTc 間隔の延長作用が 20ms 未満の場合：

QTc 間隔への影響がこの大きさの薬剤では、第Ⅲ相試験の患者での集中的なモニタリングが必要となる。

臨床試験における集中的な心電図モニタリングには、2つの主な目的がある。ひとつ目の目的は、500ms を超える臨床的に懸念される著明な QT 延長が生じる可能性のある患者の保護を行うことである。2つ目の目的は、著明な QT 延長（例えば、500ms を超える QT 延長、60ms を超える QTc 増加等）の頻度を同定することである。

後期臨床試験において心電図を収集することの限界を考慮すると、解析の焦点は外れ値 (outlier) であって、中心傾向 (central tendency) ではない。記述統計を除いて、詳細な統計解析は期待されていない。このモニタリングについては、中央検査室は関与せず各施設で行われることを想定している。

心電図検査の時期は、それまでに明らかにされている薬剤の特性に基づいて規定されるべきである。全ての患者は、試験期間中には、ベースライン、定常状態及び定期的に心電図検査がなされるべきである。さらに、患者の一部、あるいは特化した試験において、初回投与後の最高血中濃度到達時間 (Tmax) 付近及び/又は定常状態付近でも心電図データを収集すべきである。ピークとトラフの血中濃度の間の変動の少ない薬剤では、最高血中濃度到達時間 (Tmax) 付近での心電図データの収集は重要ではない。もし薬剤が、遅発性の QT 延長作用を示すような場合には、心電図測定の時期はこの遅れを反映すべきである。

3. QT/QTc 評価試験の結果が、E14 ガイドラインの基準*に基づき、治療用量で陰性であるが、治療用量よりも高用量で平均 QTc 間隔の延長作用が 10~20ms の間の場合：

もし QT/QTc 評価試験の高用量の曝露状況が、よく特徴付けられた一部の患者のみにあって、臨床用量で投与した時に生じることが想定されるのであれば、上述の例 2 に記載されたような集中的なモニタリングは、第Ⅲ相臨床試験のそのような患者のみで実施される場合も考えられる。このような場合には、高曝露量の状況が通常患者集団で生じるとは思われないという理にかなった保証があるべきである。逆に、一般的な患者集団に含まれる（あらかじめ簡単には同定できない）患者が、場合によってはこの高曝露量の状況に到達すると想定されるのであれば、第Ⅲ相臨床試験の患者集団全体において、上述の例 2 に記載されたような集中的な心電図モニタリングがなされる必要がある。

4. 治療用量で平均 QTc 間隔の延長作用が 20ms を超える場合：

大きな QTc 延長作用を有する薬剤では、第Ⅱ相、及び第Ⅲ相試験の全ての患者で、集中的な心電図モニタリングを行うことが適切と考えられる。TdP のリスクがあるため、後期臨床試験における心電図モニタリングの他の重要な用途は、あらゆるリスク軽減のための方策（例えば、電解質モニタリング、投与量の減量規定）を評価することである。この Q & A でこれまでに推奨されている内容に加えて、付加的な心電図評価（例えば、24 時間心電図記録、テレメトリー、定常状態の間を通じた多数回のトラフ時点での心電図）も必要となる可能性がある。

治験依頼者は、これらの方策について、第Ⅲ相試験の開始に先立って、関連する規制当局に相談することが勧められる。

* E14 ガイドラインの基準に基づいた、QT/QTc 評価試験の陰性とは、QTc 延長効果の 95% 片側信頼区間の上限が 10ms を下回る場合を指す。