

事 務 連 絡
平成 2 4 年 7 月 3 日

各都道府県衛生主管部（局）御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

「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（その2）

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。

あわせて、課長通知に係るQ & Aを平成21年10月23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」により事務連絡したところですが、今般、日米EU医薬品規制調和国際会議において別添のとおり新たなQ & A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します。

(別添)

問 8

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 8

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、性別ごとの血中濃度－反応関係 (concentration response relationship) 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ければ、性別による部分集団解析を行う必要はない。

問 9

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 9

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 10

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 10

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・ポワンツ（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、通常の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に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ことが必要である。

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。

問 11

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 11

心拍数の変動は、薬剤の再分極（即ち、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 9（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るべきであろう。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。