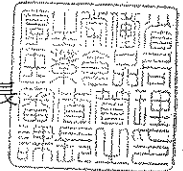


薬食審査発1023第1号

平成 21 年 10 月 23 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



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

近年、優れた新医薬品の地球規模での研究開発の促進と、患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的ハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されています。このような要請に応えるため、日米EU医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）が組織され、品質、有効性及び安全性を含む各分野で、ハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われているところです。

今般、ICHの合意に基づき、新たに「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」（以下「本ガイドライン」という。）を別添のとおりに定めましたので、下記事項を御了知の上、貴管内関係業者等に対し周知方御配慮願います。

記

1. 本ガイドラインの要点

本ガイドラインは、不整脈の発生し易さと関連した、薬物による心室の再分極遅延の可能性を評価するための臨床試験のデザイン、実施、解析、解釈に関するものである。心室の再分極遅延は、心電図におけるQT間隔の延長として計測されることから、評価においては、心血管系の有害事象とともにQT/QTc間隔に及ぼす作用を調査するべきである。

2. 本ガイドラインの取り扱い

本ガイドラインは、概ね全身に影響を及ぼす新医薬品に対して適用される。医薬品の開発は薬剤の特性や事前に得られた非臨床及び臨床試験結果によって異なるものであり、科学的に合理的な根拠があれば、本ガイドラインと異なった方法等を用いることも可能である。薬物による心室の再分極遅延の可能性を評価することを目的とした海外臨床試験データ等の利用可能性については、薬剤の特性により個別に判断されることから、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）による治験相談において相談されたい。

3. 本ガイドラインの実施時期

平成22年11月1日以後に申請される医薬品に添付される資料は、本ガイドラインに基づいたものであること。平成22年11月1日以前に申請される医薬品について、心室の再分極遅延の可能性を評価するために必要なデータに関しては、機構による治験相談において個別に相談されたい。

以上

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
目次

1. 序文	1
1.1 背景	1
1.2 目的	1
1.3 適用範囲	2
2. 臨床試験	2
2.1 QT/QTc 間隔への薬剤の作用の評価方法の概要	2
2.1.1 被験者の登録	2
2.1.2 安全性モニタリング及び中止基準	3
2.2 QT/QTc 評価試験	3
2.2.1 QT/QTc 評価試験のデザイン	4
2.2.2 QT/QTc 評価試験における用量-効果と時間経過の関係	5
2.2.3 QT/QTc 評価試験における心電図検査の実施時期	5
2.2.4 QT/QTc 評価試験の解釈	5
2.2.5 QT/QTc 間隔に対する作用を評価するための代替方法	6
2.3 QT/QTc 評価試験後の臨床試験の評価	6
2.4 QT/QTc 評価試験が健康な志願者において実施不可能な場合の臨床開発	7
2.5 心電図データの収集、評価及び提出	7
2.5.1 標準 12 誘導心電図データの収集及び評価	7
2.5.2 ホルター心電図 (ambulatory ECG) モニタリング	8
2.5.3 間隔及び波形データの提出	8
3. 臨床試験における心電図データの解析	8
3.1 QT 間隔の補正式	9
3.1.1 集団データに基づく補正方法	9
3.1.2 同一被験者内データに基づく補正方法	9
3.2 QT/QTc 間隔データの解析	10
3.2.1 中心傾向 (central tendency) の解析	10
3.2.2 カテゴリカル解析 (categorical analysis)	10

3.2.3 薬剤曝露量と QT/QTc 間隔の変化との関係の解析	11
3.3 心電図波形の形態的解析.....	11
4. 有害事象	11
4.1 臨床試験における有害事象	11
4.2 早期中止または減量.....	12
4.3 薬理遺伝学的 (pharmacogenetic) 考察	13
4.4 市販後有害事象報告.....	13
5. 薬事規制への影響、添付文書の記載及びリスク管理法	13
5.1 QT/QTc 間隔延長作用と承認プロセスとの関連性.....	13
5.2 QT/QTc 間隔を延長する医薬品の添付文書の記載.....	14
5.3 QT/QTc 間隔を延長する医薬品における市販後のリスク管理.....	15

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

1. 序

1.1 背景

非抗不整脈薬の中には、心室再分極を遅延させるという好ましくない特性をもつものがあり、その作用は体表心電図 (ECG) における QT 間隔の延長として計測される。QT 間隔とは、心室の脱分極からそれに続く再分極までの時間であり、QRS 波の始めから T 波の終わりまでの間隔として計測される。再分極が遅延すると、不整脈が発生し易い電気生理学的な環境が生じる。その最も顕著な例はトルサード・ド・ポワンツ (torsades de pointes, 以下 TdP) であるが、他の心室性頻脈性不整脈が発生する可能性もある。TdP は多形性の心室性頻脈性不整脈であり、心電図上には、等電位の基線を中心とした QRS 波を構成する心起電力ベクトルの連続的なねじれとして現れる。TdP の特徴の一つは、TdP に先行する上室性心拍における QT 間隔が明らかに延長することである。TdP は心室細動に移行し、突然死に至る可能性がある。

QT の延長度は、催不整脈リスクの不完全なバイオマーカーの一つと認識されているが、一般的に QT 延長と TdP のリスクとの間には、特に QT 間隔を相当に延長させる薬剤において、定性的な関連がある。QT 間隔は心拍数と負の相関があるため、通常、計測された QT 間隔は、様々な式によって QTc 間隔として知られているような心拍数の影響を抑えた値に補正される。しかし、不整脈の発生とより密接に関係するのが QT 間隔の絶対値の延長であるか、QTc の延長であるかは明らかではない。TdP を引き起こしたことのある薬剤のほとんどは、QT の絶対値及び QTc (以下、QT/QTc) のいずれをも明らかに延長させる。薬剤の使用に関連した TdP (致死性及び非致死性) の症例が報告された結果として、市場からの撤退、または二次選択薬への格下げが行われた薬剤もある。QT/QTc 間隔の延長はこれらの不整脈の発生し易さの増加と関連した心電図所見であり、承認前に行う適切な新薬の安全性に関する評価において、QT/QTc 間隔への効果についての性質を厳密に明らかにしておくべきである。

1.2 目的

本ガイドラインは、薬物による心室の再分極遅延の可能性を評価する臨床試験について、そのデザイン、実施、解析、解釈に関し治験依頼者に勧告するものである。その評価においては、心血管系の有害事象の収集とともに、新規薬物の QT/QTc 間隔に及ぼす作用を調査すべきである。個々の薬剤にかかる評価方法については、予定される臨床使用法と同様に、薬力学的、薬物動態学的、安全性上の特性に応じて個別に決定されるべきである。

薬剤の心室再分極に及ぼす影響の評価は、現在、活発に研究されているテーマである。今後、追加データ (臨床及び非臨床データ) が蓄積された場合、本ガイドラインは再評価され、改訂される可能性がある。

1.3 適用範囲

本ガイドラインの勧告は、概ね全身に影響を及ぼす新医薬品に対して適用されるが、体内分布が非常に限定的な医薬品、局所的に投与され、吸収されない医薬品には適用されない場合がある。抗不整脈薬はその臨床効果の作用機序の一部として QT/QTc 間隔を延長する場合があることから、本ガイドラインでは不整脈の治療以外の目的で開発される薬剤を中心に述べる。本ガイドラインは第一義的には新規薬物の開発に関するものであるが、曝露量（最高血中濃度（Cmax）あるいは血中濃度時間曲線下面積（AUC））が著しく高くなるような新用量、もしくは新投与経路を開発する場合にも適用されることがある。また効能を追加する場合や適用患者を追加する場合にも、心電図のデータを追加することは適切であろう。また、当該薬剤または当該薬剤の化学的、薬理学的分類上の類薬が、市販後調査において QT/QTc 延長、TdP あるいは心臓突然死に関連していたならば、その薬剤の QT 間隔への影響を評価することも重要と考えられる。

2. 臨床試験

2.1 QT/QTc 間隔への薬剤の作用の評価方法の概要

薬剤は、臨床開発の早期に心電図を用いた臨床評価を受けることが必要である。一般的にはその評価には、薬剤による心室の再分極への影響を評価することを目的とした単独の試験である「QT/QTc 評価試験（thorough QT/QTc study）」が含まれる。健康な志願者もしくは患者において試験が実施不可能である場合、薬剤の試験方法および使用方法（例えば、継続的なモニタリング下で投与する場合）、あるいは非臨床試験の成績などによっては、この種の試験を行う必要性は軽減される可能性がある。

2.1.1 被験者の登録

試験への被験者の登録は、心室の再分極に対する当該薬剤の作用に関して、既に得られている臨床的及び非臨床的情報に影響されるであろう。当該薬剤の QT/QTc 間隔への作用が特徴付けられるまでは次のような除外基準が提案される：

- 試験前に、QT/QTc 間隔の著明な延長がある者（例えば、QTc 間隔 > 450ms が繰り返し認められる者）
- TdP に対するその他の危険因子の既往歴がある者（例えば、心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴）
- QT/QTc 間隔を延長する薬を併用している者

初期の臨床試験で得られた QT/QTc 間隔データにより支持された場合には、後期の臨床試験では被験者の選択基準を拡大し、承認後に当該薬剤が投与される可能性の高い広範な患者集団を含めることが可能となる。

2.1.2 安全性モニタリング及び中止基準

臨床試験の実施計画書には、TdP を示唆する有害事象が患者に発生した場合に従う手順を記述しておくべきである。

被験薬を用いた治療中に QT/QTc 間隔の著明な延長がみられ、特にそれが心電図上で 2 回以上認められた場合には、その被験者の臨床試験の中止を検討すべきである。QT/QTc 間隔の 500ms を超える延長もしくはベースラインからの 60ms を超える延長が、試験中止を検討するための一般的な基準として用いられるが、個別の試験における厳密な判断基準は、当該適応症及び当該患者群について適切と考えられるリスクと忍容性のレベルによって決まるであろう。

2.2 QT/QTc 評価試験

QT/QTc 評価試験の目的は、被験薬に心室再分極に対する一定の大きさ以上の薬理作用があるか否かを決定することであり、その値は QT/QTc 間隔の延長として検出される。規制当局が関心をもつ基準値レベルについては後述するが、QTc 間隔への作用の平均値としておよそ 5ms であり、95%信頼区間の上限を 10ms とするものである。この試験は通常、健康な志願者（不整脈の危険性が高い集団ではなく）を対象に実施され、医薬品開発の後期に、目標とする患者集団において当該薬剤の QT/QTc 延長作用を入念に調べる必要があるか否かを決定するために用いられる。この試験は、薬剤に催不整脈性があることを示すことを目的とはしていない。民族差についてのデータは限られているが、民族的要因は QT/QTc 評価試験の成績に影響することはないと考えられている。

QT/QTc 評価試験は後期の臨床試験における最大の指針となるため、正確な実施時期は、開発中の薬剤の特性により異なるものの、一般的に臨床開発の早期に実施される。この試験のデザイン及び実施には、忍容性及び薬物動態を含めた基礎的な臨床データが重要であるため、この試験は通常は最初の試験にはならないと考えられる。薬剤の中には、忍容性に関わる問題があり、健康な志願者における試験に適さないものがある（例えば、抗精神病薬、化学療法薬）。

QT/QTc 評価試験の結果により、開発の後期段階において収集されるべき情報量が異なる：

- QT/QTc 評価試験において陰性であった場合、通常その後の医薬品の開発段階において十分な評価を行うために、各診療分野の通常診療における心電図を収集することで容認される（第 2.3 節参照）。
- QT/QTc 評価試験において陽性であった場合、通常その後の医薬品の開発段階において、心電図を用いたより詳細な安全性評価が要求される（第 2.3 節参照）。

稀に、QT/QTc 評価試験が陰性であるにもかかわらず、非臨床データが強い陽性を示していることがある（例えば、低濃度の薬剤における hERG 試験の陽性成績、*in vivo* 動物試験における強い陽性の成績）。このような矛盾が他のデータによって説明できず、かつ当該薬剤が薬理的に懸念される分類に属する薬剤である場合には、その後の医薬品の段階において心電図を用いたより詳細な安全性評価を行うことが適切であろう（第 2.3 節参照）。

2.2.1 QT/QTc 評価試験のデザイン

QT/QTc 評価試験は、無作為化、適切な盲検化、プラセボ対照群の同時設定といった潜在的なバイアスに対処するための方策が取られ、適切かつよく管理された試験でなければならない。この試験は、その後の医薬品の開発段階におけるデータ収集の程度を決定する上で決定的な役割があるため、臨床的に意味のある差を検出し得る高い信頼性を有することが重要である。分析感度 (assay sensitivity) を確立するための陽性対照群 (薬理的、もしくは非薬理的) を同時に用いることにより、試験における QT/QTc 延長の検出能力の信頼性を大いに高めることができる。陽性対照は QT/QTc 間隔の平均値をおよそ 5ms 変化させる効果を示す必要がある (即ち、規制当局が関心をもつ基準値である QT/QTc 間隔を 5ms 程度変化させる作用に近い作用)。陽性対照の作用が検出できれば、被験薬についてもその試験で同様の作用を検出する能力が証明されることになる。陽性対照を用いない場合には、その妥当性を明らかにし、分析感度 (assay sensitivity) を確立する別の方法を示す必要がある。

被験薬が QT/QTc 延長を示している化学的もしくは薬理学的分類に属する場合には、QT/QTc 延長作用の大きさの比較を、できれば等力価の治療用量間で実施することを可能とするため、その分類に属する別の薬剤を陽性対照として選択することを検討すべきである。

QT/QTc 間隔延長を引き起こす薬剤の可能性を評価する試験には、クロスオーバー試験または並行群間比較試験のデザインが適しているであろう。クロスオーバー試験には、少なくとも二つの利点がある：

- クロスオーバー試験では被験者自らが対照ともなるため、個体間変動に関連する差のパラツキが少なく、一般的に並行群間比較試験より少人数の被験者で実施できる。
- クロスオーバー試験では、被験者ごとのデータに基づく心拍数での補正がし易い場合がある。

並行群間比較試験は、ある状況下では好ましい場合がある：

- 消失半減期が長く、定常状態あるいは完全な消失を達成するのに長い時間間隔が必要な薬物の場合
- 持ち越し効果が他の理由により顕著な場合、例えば非可逆的な受容体への結合、または活性代謝物の半減期が長いなどの理由による場合
- 複数用量群または多くの治療群を比較する場合

QT/QTc 間隔の測定における重要な問題点は、個体内変動である。この変動は、活動レベル、姿勢の変化、24 時間周期のパターン (circadian patterns)、食物摂取などの多くの要因に起因する。この個体内変動への対処は QT/QTc 評価試験を実施する上で不可欠である。その方法は幾つかあるが、観察期及び試験期間において多数回の心電図データを収集することはその一つである。

2.2.2 QT/QTc 評価試験における用量-効果と時間経過の関係

医薬品の適切な開発計画においては、予想臨床用量投与時の血中濃度より高い血中濃度についての調査も含め、QT/QTc 間隔延長に関する用量-反応及び一般的には薬物濃度-反応関係が明らかにされていることを確認する必要がある。この評価には心電図を評価した前後における血中薬物濃度データが役立つであろう。もし副作用に関しての安全性や忍容性を検討した上で不可能でなければ、治療において予想される最大曝露量の相当倍までを使用してその薬物を検査するべきである。別の方法として、もし代謝酵素（例えば、CYP3A4、CYP2D6）やトランスポーター（例えば、P 糖蛋白）が関与する薬物間相互作用又は薬物・食物間の相互作用により薬剤の血中濃度が上昇し得るならば、これらを最大限阻害した条件下での検討も可能であろう。この方法を用いるためには、親化合物及びヒトでの重要な代謝物について、薬物動態学的及び薬力学的な特性を理解している必要がある。一般的に、適切な濃度での薬物及びその活性代謝物の作用を特徴付けるためには、十分な投与期間や用法用量を用いるべきである。

2.2.3 QT/QTc 評価試験における心電図検査の時期

QT/QTc 評価試験における心電図検査の時期及び試験デザイン（例えば、単回投与、反復投与、投与期間）は、当該薬剤の薬物動態特性に関する利用可能な情報に基づいて決定されるべきである。半減期が短く活性代謝物のない薬物では、単回投与試験で十分である場合がある。試験では投与間隔の全体にわたって、薬物が QT/QTc 間隔に及ぼす作用を調べる必要がある。血中濃度が最高となる時に QT/QTc 間隔への作用が最大となるとは限らないが、最高血中濃度 (C_{max}) となる周辺の時点で心電図を記録するよう注意すべきである。陽性対照を置く目的の一つは分析感度 (assay sensitivity) を確立することであるので、新薬の反復投与試験では、陽性対照はその予想される効果が出現するまでの十分な期間使用されればよい。

2.2.4 QT/QTc 評価試験の解釈

薬剤の QT/QTc 間隔の平均値に対する作用がどの程度小さいと影響がないかを判断するのは困難である。しかし、QT/QTc 間隔の平均値を延長する作用が約 5ms またはそれ以下である薬剤は、TdP を引き起こしていないようである。そうした前提の上で、陽性対照（薬理的、もしくは非薬理的）には、その特徴が明らかにされており、規制当局が関心をもつ基準値 (5ms、第 2.2 節参照) 付近の QT/QTc 間隔の変化を常に示すものを使用するべきである。

同様の考え方にに基づき、QT/QTc 評価試験が陰性とは、その薬剤の QTc 間隔への時間を一致させた平均効果の最大値に対する 95% 片側信頼区間の上限が 10ms を下回る場合を指す。この定義は、被験薬の QT/QTc 間隔への作用の平均がおよそ 5ms を超えないことを合理的に保証するために選択されている。時間を一致させた差の最大値がこの基準値を超える場合、試験結果は陽性とされる。試験結果が陽性であれば、その後の医薬品の開発段階における評価方法には影響を与えるが、この試験結果はその薬剤が僅不整脈性であることを意味するものではない。

他のデータと同様、外れ値 (outlier) の有無についても探索するべきである (第 3.2.2 節参照)。

2.2.5 QT/QTc 間隔に対する作用を評価するための代替方法

QT/QTc 評価試験の代替となる方法の研究は現在、活発に行われている。例えば、早期の臨床試験で収集されたデータに基づき、薬物濃度と QT/QTc 間隔への作用との関連を評価すること、あるいはより徹底的な心電図評価を行うことなどである。

2.3 QT/QTc 評価試験後の臨床試験の評価

QT/QTc 評価試験が陰性の場合（第 2.2 節参照）には、各治療分野の現行の臨床試験における検査基準に従い、観察期及び治療期に定期的な心電図検査を行えば、その後の医薬品の開発段階における評価として十分である場合がほとんどである。

QT/QTc 評価試験が陽性の場合には、その後の臨床試験において付加的な評価を実施すべきである。この評価の目的の一つは、治療対象となる患者群における薬剤の QT/QTc 間隔への作用を、用量、濃度との関係に特に注意して十分に明らかにすることである。考えられる最大用量まで曝露した患者、及び TdP の付加的な危険因子をもつ患者をこの評価に含めることは重要である。通常、分析の中心となるのは外れ値及び QT/QTc 間隔の平均値の変化である。QT/QTc 評価試験で認められた作用の大きさによっては、TdP についての付加的な危険因子をもつ患者に対し、より集中的なモニタリングが必要となることがある。

それら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いないが、後期の臨床試験において追加的な心電図データを多数の患者から適切に収集することにより、必要な情報は得られるであろう。その場合、QT/QTc 評価試験及び対象患者集団の薬物動態学的情報に基づき、薬剤の作用が最大になると予測される時点で心電図データを収集することが重要であろう。

この評価におけるもう一つの目的は、QT/QTc 評価試験で陽性を示した薬剤について、その後の試験で発生する有害事象に関する情報を収集することである。それには、著しい QT/QTc 延長（例えば、 $>500\text{ms}$ ）を示した患者、あるいは不整脈（例えば、TdP）を示唆する重篤な心血管系の有害事象を経験した患者についての情報などが含まれる。そのような患者については、その事象に関与した可能性のある危険因子について詳しく評価すべきである（例えば、QT 延長症候群の遺伝子解析など。第 4.3 節参照）。

QT/QTc 評価試験が陽性の場合には、次のような患者の部分集団から得られる心電図及び有害事象データの解析は特に重要である：

- 電解質異常の患者（例えば、低カリウム血症）
- うっ血性心不全の患者
- 薬物代謝能またはクリアランスに障害のある患者（例えば、腎臓または肝臓の障害、薬物相互作用が認められる場合）
- 女性の患者