

- 年齢が 16 歳未満の患者及び 65 歳を超えた患者

たとえ QT/QTc 評価試験が陰性でも、その後の試験の患者集団において、何らかの作用（例えば、著しい QT/QTc 延長、TdP）を示す証拠がみられた場合は、追加の試験が必要となるであろう。

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

薬剤の中には、安全性あるいは忍容性の懸念のため、健康な志願者において試験を実施できないものがある（例えば、細胞毒性を有する抗がん薬）。その場合、QT/QTc 評価試験を患者集団において行うことがしばしばあり得る。それが不可能な場合には、この安全性リスクの検出と軽減は重要な問題であるので、QT/QTc 間隔への作用を検出する他の方法を開発することが必要となる。その方法としては、開発の早期に広範囲の用量を用いて、厳密な管理下における心電図データを複数時点で収集することなどが考えられる。

2.5 心電図データの収集、評価及び提出

以下の勧告は、QT/QTc 評価試験を実施する場合、心室再分極への作用があることが判明している薬剤を調べる試験を実施する場合、及び QT/QTc 評価試験 が実施できない場合などに最も関連がある。

2.5.1 標準 12 誘導心電図データの収集及び評価

臨床における心電図のデータベースは、ホルター心電図法も将来用いられる可能性もあるが、典型的には 12 誘導の体表心電図検査から得られたデータを基にしている（第 2.5.2 節参照）。心電図データベースの質は、デジタル信号処理が可能な最新機器を使用するか否かに依存する。機器は検査前に点検され、調整されている必要がある。機器の調整記録及び性能データはファイルに保存されなければならない。多施設共同試験の場合、測定者の技術（例えば、皮膚の前処置、電極（リード）の配置、患者の体位）及び実際のデータ測定方法の一貫性を保つため、研修を実施することが望ましい。

臨床試験で用いられている心電図の間隔の測定方法は幾つかあるので、治験依頼者はその試験について、選択した方法での QT/QTc 間隔測定の正確性 (accuracy) 及び精度 (precision) を記述すべきである。検査方法は、その試験で適切とされる精度のレベルに応じて決められる。例えば QT/QTc 評価試験 の場合には、間隔の測定に特に注意が払われたことを保証することが必要であろう。現在、その場合に通常行われるのは、（コンピュータによる補助の有無にかかわらず）少数の熟練した判読者による中央心電図検査室での測定であろう。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になれば、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。心電図の判読者は、記録時間、治療法（処置）及び被験者の識別情報について盲検下に置かれるべきであり、1 人の被験者の心電図データは 1 人の判読者がその全てを判読すべきである。同一の判読者内及び複数の判読者間におけるバラツキの程度は、評価者が盲検下でデータの一部（正常、異常の両方）を再度判読することで判断されるべきである。

初期の臨床試験で問題が認められない場合には、心電図の機械による判断が心電図に基づく迅速な安全性評価に役立つ。治験依頼者は、心電図診断及び有害事象の決定の基準を事前に定めておくべきである。

QT 間隔を測定するのに最も適当な誘導及び測定方法は確立されていないが、胸部誘導及び第Ⅱ誘導がしばしば用いられる。同一の試験では同一の測定法を用いるべきである。

T-U 波群では形態の変化が起こり得る。T 及び U 波の形態の変化に関しても情報を記載すべきである（第 3.3 節参照）。離れた U 波は、QT/QTc 間隔測定からは除外されるべきである。

● 2.5.2 ホルター心電図（ambulatory ECG）モニタリング

ホルター心電図モニタリングは、QT/QTc 間隔の主要な評価方法としてこれまでに十分に検証されたとは考えられていないが、新しい方法によって体表心電図に近い多誘導のデータ記録が可能となれば、間隔データの収集に使用できる可能性がある。さらに、ホルター心電図モニターを用いることにより、一日のうちで稀に起こる QT/QTc 間隔の極端な変化、及び無症候性の不整脈の検出が可能となるであろう。また、ホルター心電図モニタリングから得られる QT/RR データが、個人別の QT 補正を計算する上で有用であることがある。しかし、ホルター心電図モニタリングにより測定された QT/QTc 間隔は、標準的な体表心電図のデータと定量的に対応しない場合があるため、この二つの方法から得られたデータを関連する同一の基準値を用いて、直接的に比較、集積、解釈することは適当ではないと思われる。

2.5.3 間隔及び波形データの提出

心電図上の間隔データ及び総合評価の提出に関する情報については、地域ごとに指導を求めるべきである。

3. 臨床試験における心電図データの解析

薬物による心電図上の間隔及び波形への影響の評価は、全ての新医薬品申請において、安全性データベースを構成する基本的な要素と考えられる。

QT/QTc 評価試験の結果にかかわらず、全ての試験について、有害事象として記録された心電図の変化は解析のために集積すべきである。QT/QTc 評価試験から得た心電図の間隔のデータは、心電図のデータの収集と分析に関して同様の厳密さを有するその後の試験データに限り、併せて集積すべきであるが、厳密さに劣る心電図検査のデータとは併せて集積してはならない。一つの臨床試験計画内において類似した試験がある場合には、心電図データの収集法を標準化することにより、集積したデータの解析が容易になるであろう。

3.1 QT 間隔の補正式

QT 間隔は心拍数と負の相関を有するので、ベースラインと比較して延長したか否かを決定するため、測定された QT 間隔は一般的に心拍数で補正される。提案されている様々な補正式のうち、Bazett 法や Fridericia 法の補正式が最も広く用いられている。新薬の QT/QTc 間隔への作用を健康な志願者において評価する初期の試験で、比較的小さい作用（例えば、5ms）の検出を目的としている場合には、利用できる最も正確な補正法を使用することが重要である。

最適な補正法については意見が分かれているため、全ての申請において、QT 及び RR 間隔の未補正データ、心拍数のデータ並びに Bazett 補正法及び Fridericia 補正法を用いて補正した QT 間隔データを提出するとともに、また他の式を用いて補正した QT 間隔データがあればそれも提出しなければならない。新しい補正法（例えば、被験者別の補正法）を用いる場合は、その補正式により QT/QTc 間隔に関連する作用を適切に検出することが可能であることを示すため、同時に陽性対照群を設けることが強く勧められる。

3.1.1 集団データに基づく補正方法

補正法の例を以下に示す：

- 1) Fridericia 補正法： $QTc = QT/RR^{0.33}$
- 2) Bazett 補正法： $QTc = QT/RR^{0.5}$

Bazett 補正法は、診療及び医学文献においてしばしば用いられる。しかし Bazett 補正法は一般に、増加した心拍数では過大な補正、毎分 60 拍を下回る心拍数では過小な補正となることから、理想的な方法ではない。Fridericia 補正法は、そのように心拍数が変化する被験者においては Bazett 補正法より正確である。

3) 線形回帰法に基づく補正

プラセボ群または観察期の試験集団の QT/RR データをプロットし、線形回帰法を適用することにより、傾斜 (slope) (b) が推定できる。この傾斜は、被験薬群と対照群双方のデータを毎分 60 拍という心拍数で正規化し、それに対する標準値を示すのに用いることができ、その際使われる方程式は $QT = a + b(1-RR)$ である。Framingham の補正法 [$QTc = QT + 0.154(1-RR)$] は、線形回帰により導かれる補正の一例である。

4) 大規模データベースから集積されたデータに基づく線形または非線形の回帰モデルを用いる補正

3.1.2 同一被験者内データに基づく補正方法

個別の被験者データを用いた心拍数補正法が開発されている。それらの方法では、治療前のある範囲の心拍数における被験者ごとの QT 及び RR 間隔のデータに対して回帰分析法を適用し、その上で治療時の QT 間隔の値に対してこの補正を適用する。QT/QTc 評価試験及び早期の臨床試験では、広範囲の心拍数についての QT 間隔測定値が被験者別に多く得られるため、この方法が最も適して

いると考えられる。心拍数が変化しても QT/QTc 間隔は瞬間的には対応しないという QT/RR ヒステリシス効果があるため、心拍数が急に変わる時点において収集された心電図記録は除外するよう注意すべきである。

3.2 QT/QTc 間隔データの解析

QT/QTc 間隔のベースラインに比しての延長は注意すべき徴候であるが、それらは平均値への回帰や極端な値を選択したためなど薬物療法に無関係な要因による変化である可能性があるため、QT/QTc 間隔のベースラインとの差の解釈は複雑である。平均値への回帰とは、高いベースライン値をもつ被験者では後の時点で値が低下する傾向がある一方、低いベースライン値をもつ被験者では値の増加する傾向があることを指す。回帰の方向は、試験開始時の選択基準によって異なる（例えば、QT/QTc 間隔のベースライン値が高い被験者が試験から除外されれば、試験期間中に記録される値はベースライン値に比し上昇する傾向があるであろう）。また多くの観測値のうち最大の値を選択すれば、どのベースライン値から見てもほとんど常に明白な変化を示すことになるであろう。この現象は、被験薬群及びプラセボ群の双方においてみられる。

QT/QTc 間隔データは、中心傾向（central tendency）の解析（例えば、平均値、中央値）及びカテゴリカル解析の両方の形で示すべきである。どちらの解析も、臨床上的リスクを評価する際の適切な情報となり得る。

3.2.1 中心傾向（central tendency）の解析

被験薬が QT/QTc 間隔へ与える作用の解析は、最も一般的には、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、収集の全期間を通じた最大値を用いて行われる。また中心傾向の追加的な評価法として、各被験者の最高血中濃度（Cmax）付近で生じる変化を解析することも含まれる。被験薬の吸収率あるいは代謝率において被験者間での変動が大きい場合は、後者の解析方法は特に重要となろう。

3.2.2 カテゴリカル解析（categorical analysis）

QT/QTc 間隔データのカテゴリカル解析には、あらかじめ設定した何らかの上限値に一致するか、あるいはそれ以上を示した被験者の数及び百分率を用いる。臨床的に注目すべき QT/QTc 間隔の変化は、QT/QTc 間隔の絶対値、あるいはベースラインからの変化値として定義されるであろう。ベースラインにおいて QT/QTc 間隔が正常な被験者群と延長している被験者群は、分けて解析すべきである。他の QT/QTc 間隔の解析と同様に、基準を超えた所見の割合を被験薬群及び対照群で比較することが可能な場合には、カテゴリカル解析は非常に有益である。

QT/QTc 間隔の絶対値の上限値及びベースラインからの変化の上限値の選択に関しては、一致した見解はない。上限値を下げれば偽陽性率が高くなり、上限値を上げれば、懸念すべき徴候を検出できないリスクが増加する。臨床試験では、治療期間中の 500ms を超える QTc の延長は特に懸念すべ

き基準値とされている。この不確実性に対する一つの合理的な対処方法は、異なる上限値を用いて複数の解析を行うことであり、異なる上限値としては以下のものがある：

- QTc 間隔絶対値の延長：
 - QTc 間隔 > 450
 - QTc 間隔 > 480
 - QTc 間隔 > 500
- QTc 間隔のベースラインからの変化：
 - ベースラインからの QTc 間隔の増加 > 30
 - ベースラインからの QTc 間隔の増加 > 60

3.2.3 薬剤曝露量と QT/QTc 間隔の変化との関係の解析

薬剤濃度と QT/QTc 間隔の変化との関係が確立されれば、心室再分極を評価する試験の計画及び解釈に役立つ情報がさらに得られるであろう。この領域では、現在活発に研究が行われている。

3.3 心電図波形の形態的解析

U波の出現など心電図上にみられる波形の変化の予測的な価値は確立されていないが、波形の異常は記述されるべきであり、データの中に、ベースラインから変化が認められた、つまり波形異常の出現、または悪化を示した各被験薬群における被験者数及び百分率を示す必要がある。これらのデータは、通常 QT/QTc 評価試験の結果の一部として得られる。

4. 有害事象

心電図上の間隔変化のデータの外、有害事象のデータから催不整脈の可能性についての情報が得られることがあり、それには以下の情報が含まれる：

- 臨床試験中の早期中止例及び用量変更例
- 入手可能であれば、市販後の有害事象報告

4.1 臨床試験における有害事象

薬剤により誘発される QT/QTc 間隔延長は通常は無症候性であるが、被験薬を服用している被験者においてある種の有害事象の発生率が増加することは、潜在的な催不整脈作用を示唆している可能性がある。特に QT/QTc 間隔に作用する根拠がある場合には、被験薬群及び対照群の被験者における次のような臨床的事象の発生率を比較する必要がある：

- TdP
- 突然死
- 心室性頻脈
- 心室細動及び心室粗動
- 失神
- てんかん発作

TdP が臨床のデータベースにおいて捉えられるのは非常に稀であり、それは重大な催不整脈性の作用を有していることが知られている薬剤においても同様である。その事実からみると、心電図や他の臨床データから催不整脈リスクが疑われる薬物の場合には、申請データベースにおいて TdP の発症が観察されなかったことをもって、その潜在的なリスクを否定する十分な根拠とみなすことはできない。TdP 以外の上記の有害事象は、心室の再分極との因果関係は TdP ほど特異的ではないものの、臨床試験ではより一般的に認められるものであり、試験群間でそれらの発生頻度に差がある場合には、その被験薬の催不整脈作用の可能性を示すシグナルとなり得る。年齢、性別、既往の心疾患、電解質異常、併用薬という点について部分集団解析を実施すべきである。死亡率を死因別に比較することは困難であるが、総死亡のうち「突然死」とされる割合に差がある場合も、その差を潜在的な催不整脈作用を示す一つの指標とすることが提案されている。

重篤な心臓の有害事象全てについて、患者からの詳細な情報は報告されなければならないが、それはいかなる重篤な事象、または試験中止に至った事象の場合にも同様である。薬剤誘発性の QT/QTc 間隔延長とその事象との間で考え得る因果関係を評価する際には、時間的關係及びその事象の発生時点で記録された心電図所見に注意すべきである。QT/QTc 間隔は大幅に変動しやすいため、有害事象が起きる前やその付近で治療中に記録された心電図が正常であったからといって、その薬剤が QT/QTc 間隔延長に関与している可能性を否定すべきではない。適切な副作用報告以外にも、顕著な QT/QTc 延長を示した、または TdP を発症した患者からの情報はリスク管理のために有益であろう。そのため、そうした例において患者が特定される場合には、他の危険因子についても詳細に検査すべきである（例えば、遺伝的素因など。第 4.3 節参照）。適切なモニター下で被験薬を再投与する試験を行うことで、用量反応関係及び濃度反応関係に関する有益な情報が得られる可能性がある。

新薬剤の安全性データベースを評価するにあたり、試験対象患者の選択基準及び除外基準が、QT/QTc 間隔延長及び関連する有害事象のリスクに関し、試験集団にどの程度影響を与えたかを検討すべきである（例えば、心臓の合併症あるいは腎臓/肝臓障害をもった患者の除外、利尿剤の併用禁止）。理想的には、主要な臨床試験には、その薬剤の使用が予想される患者集団に典型的にみられる合併症を有する患者及び併用薬を使用している患者、さらには女性及び高齢の患者についても適切な例数を含めるべきである。

患者が臨床試験期間中に不整脈を示唆する症状、または心電図所見を示した場合には、その患者を治療し、その療法の継続/再開を検討するために、心臓の専門医による迅速な評価を行うことが勧められる。

4.2 早期の中止または用量の減量

QT/QTc 間隔延長のため臨床試験を中止した被験者に対しては、特別な注意を払う必要がある。早期に試験を中止した被験者については、その理由（例えば、試験の実施計画書で規定された上限を

超えた QT/QTc 間隔の値、不整脈の症状を伴う QT/QTc 間隔の延長の出現) の他、治療用量及び投与期間、可能であれば血中濃度、人口統計学的特性、不整脈リスク因子の有無について情報を提出するべきである。

また、QT/QTc 間隔延長により用量を減量した場合には、それも記録するべきである。

4.3 薬理遺伝学的 (pharmacogenetic) 考察

現在、QT 延長症候群の病型の多くが、心臓のイオンチャネルの蛋白質をコードする遺伝子の突然変異に関連していることが知られている。不完全浸透という現象のため、心電図スクリーニング検査を行っても、変異したイオンチャネル遺伝子の保持者全てが QT/QTc 間隔の延長を示すことはないであろう。遺伝子多型はイオンチャネルに影響を与え、再分極に影響する薬剤への感受性を高める可能性がある。薬物療法中に、QT/QTc 間隔の顕著な延長、または TdP を示した被験者については、遺伝子型の特定を検討するべきである。

4.4 市販後有害事象報告

TdP の症例報告は、QT/QTc を延長する薬剤においても比較的稀であるため、市販後に多数の患者が投与を受けるようになるまで報告されないことがしばしばある。市販後の有害事象のデータで利用可能なものについては、QT/QTc 間隔の延長及び TdP の証拠を調べるとともに、心停止、心臓突然死、心室性不整脈 (例えば、心室性頻脈、心室細動) など QT/QTc 間隔延長との関連が考えられる有害事象も調査すべきである。TdP の特徴的な症例は薬物使用に関連している可能性が高いが、より普通に報告されるその他の事象についても、リスクの低い集団において発生したことが報告された場合には (例えば、若い男性における突然死)、特に注意すべきであろう。

5. 薬事規制への影響、添付文書の記載及びリスク管理法

5.1 QT/QTc 間隔延長作用と承認プロセスとの関連性

QT/QTc 間隔が著明な延長を示す場合には、不整脈が実際に記録されたか否かにかかわらず、薬剤の不承認、あるいは臨床開発の中止の根拠となり得る。特にその薬剤において、既に利用可能な治療法を上回る明確な利点がなく、かつ既存の治療法がほとんどの患者の必要性を満たしている場合はそうである。薬剤の QT/QTc 間隔延長の可能性に関して適切な臨床評価を行っていない場合も同様に、製造販売承認が遅れたり、拒否されたりする正当な理由となり得る。非抗不整脈薬の場合、一般的にリスク-ベネフィット評価に影響する要素は、QT/QTc 間隔延長作用の大きさ、それがほとんどの患者で発生するのか、ある限定された例外的な患者にのみ発生するのかという点、その薬剤の総合的な有益性、リスク管理手段の利便性や実行可能性であろう。もし臨床の現場において勧告内容が実施される見込みがないと判断される場合には、注意事項を記載することは必ずしも適切なリスク管理の方策とは考えられないであろう。

当該の治療分野に属する他の医薬品にも QT/QTc 間隔延長という特徴がある場合には、それらを陽性対照群として用いて QT/QTc 間隔延長作用の大きさと発生率を比較することがその新薬の評価においては有益であろう。

QT/QTc 間隔の平均値への作用が小さい場合に、その影響が重要でないかどうかを判断するのは困難であるが、不整脈のリスクは QT/QTc 延長の程度とともに増大するようである。平均 QT/QTc 間隔の延長が 5ms 前後、あるいはそれ未満の薬剤は、TdP を引き起こさないようである。それは薬物のリスクが増大しないためなのか、あるいはリスクは増大するが非常に小さくて検出できないためなのかは不明である。QT/QTc 間隔の平均への延長作用が 5ms 程度から 20ms 未満までの薬剤については結論は出ていないが、中には催不整脈リスクとの関連を示しているものもある。QT/QTc 間隔の平均値への延長作用が 20ms を超える薬剤は、催不整脈リスクがある可能性が実質的に高く、医薬品開発期間中に不整脈の事象が臨床的に認められる可能性がある。

薬剤の開発や承認の決定は、QT/QTc 間隔延長作用の程度にかかわらず、その疾患や障害が治療されなかった場合の罹病率及び死亡率並びにその薬剤について実証された臨床上的有用性により判断されるものであり、特にそれらを他の使用可能な薬剤と比較した結果が問題とされるであろう。それ以外に臨床的に考慮すべき事項は、同じ疾患を対象とする既承認の薬剤に治療抵抗性を示す患者、あるいは忍容性のない患者、あるいは既承認の薬剤の添付文書に表示された禁忌をもつ患者においてその薬剤の有益性が実証された場合であり、このような患者への適応に限定される場合には、その薬剤の承認の正当な理由となり得る。

QT/QTc 間隔延長のリスクを修飾し得るいくつかの条件が提案されている。例えば、増量により QT/QTc 間隔を「プラトー」値まで延長させるが、それ以上には用量依存的な延長を示さない薬があることが示唆されている。ただしそれは、現在のところ適切に実証されているわけではない。また、催不整脈リスクが他の薬理学的作用（例えば、他のチャネルの作用）の影響を受けている可能性も示唆されている。いずれにしろ、リスク評価の中で QT/QTc への作用が示された薬剤については、「最悪条件下の設定」（すなわち、対象患者集団において、作用が最大の時点、かつ治療中に到達し得る最大血中濃度において測定された QT/QTc 間隔）を確認することは重要である。

5.2 QT/QTc 間隔を延長する医薬品の添付文書の記載

添付文書への記載事項が地域により異なることは認められている。しかし、以下の事項に配慮することが望ましい：

- QT/QTc 間隔を延長するリスクに関する警告／注意事項
- QT/QTc 間隔への作用が示されなかった場合も含め、それを検討した試験のデザイン及び成績の記述
- 推奨用量
- 催不整脈リスクを増大させることが知られている病態のリスト（例えば、うっ血性心不全、QT 延長症候群、低カリウム血症）

- QT/QTc 間隔延長作用をもつ 2 つ以上の医薬品の併用及びリスクを増大させる他の相互作用に関する注意事項
- 患者モニタリング（心電図及び電解質）及び QT/QTc 間隔の延長がある患者、または不整脈の徴候を示す患者の管理に関する推奨事項

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

抗不整脈薬の投与を受けている入院患者においては、治療開始後の用量調節により、TdP のリスクを実質的に軽減できるようであるが、他の治療分野に属する医薬品については、この点に関して利用可能なデータはない。QT/QTc 間隔を延長させる既承認薬について、その使用に伴う不整脈の発生を最小限とするための危険防止策は、医療従事者及び患者への教育が中心となる。