

# E14: Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs

## Q & A(R1)

(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

## Q & A(その2)

ICH E14 IWG トピックリーダー

塩野義製薬

伊藤真紀

# 経緯

---

2005年 5月 ICH Brussels Step4合意  
Q&A対応のためIWG設立

2008年 6月 ICH Portland Q&A合意  
2009年10月 日本においてStep5

2009年10月 St.Louis会議にてガイドライン改訂の必要性を検討  
結論:ガイドラインの改訂は行わず新たに6つのQ&Aを作成

2011年 6月 ICHシンシナティ 会議  
結論:4Q&Aの内容の合意, 2 Q & Aは更なる議論が必要

2011年11月 ICH Seville 会議  
2011年11月以降 電話会議対応

**2012年 7月3日 4つのQ&A通知**

# Seville会議 6つのQ&A

---

1. 性差
2. 心電図データの取得及び解析(間隔の自動解析)のための新たな技術の妥当性を検証するための方法
3. 心拍数補正
4. 後期臨床試験におけるQT<sub>c</sub>評価の方法の明確化
5. TQT試験が行えない場合の後期臨床試験
6. 血中濃度－反応関係の利用(CRR)

# Seville会議終了後

---

ほぼ合意であったQ&A

1. 性差
2. 心電図データの取得及び解析(間隔の自動解析)のための  
新たな技術の妥当性を検証するための方法
3. 心拍数補正
4. 後期臨床試験におけるQTc評価の方法の明確化

Seville会議終了後の電話会議にて

lawyer check 後の対応をへて Step 4へ

2012年7月3日 日本で通知

# Seville会議終了後

---

更なる議論が必要なQ&A

5. TQT試験が行えない場合の後期臨床試験
6. 血中濃度－反応関係の利用(CRR)

# 性差

---

Q : QT/QT<sub>c</sub>評価試験には男性及び女性の両方を組み入れるべきか？

A : QT/QT<sub>c</sub>評価試験に男性及び女性を組み入れることは必須ではないが、望ましい。

性別ごとの血中濃度-反応性関係の解析が薬剤によるQT/QT<sub>c</sub>間隔への影響を検討する上で有用な場合があるが、主要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。

# 心電図データの取得及び解析(間隔の自動解析)のための新たな技術の妥当性を検証するための方法

---

Q: 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を確認すればよいか？

A: QT/QT<sub>c</sub>評価試験では陽性対照の存在により性能を確認できる。12誘導連続記録装置が広く用いられてきていることから、他の技術も陽性対照の設定された試験では評価が可能であろう。

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うる。後期臨床試験で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/QT<sub>c</sub>評価試験)で確認することが可能であろう。QT/QT<sub>c</sub>評価試験が実施されていない場合は、妥当性の確認のため、他の方法を示すことができる。

# 心拍数補正

---

Q: 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るがこれば現時点でも必要か？また、推奨される補正法は？

A: 成人では過去のBazettの補正と比較する以外は、全ての申請において必要とされるわけではない。Fridericia補正法によるデータが適切と考えられるが、他の方法がより適切な場合もある。

## 留意すべき点

1. 一つあるいは複数の補正法を選択するための基準、構成要素の根拠を解析前に設定すべき
2. 被験者ごとの心拍数-QT関係を用いた補正法はデータが十分得られていない場合にはうまく機能しないことがある。



# 後期試験におけるQT<sub>c</sub>評価の方法の明確化

---

Q：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臨床試験におけるQT<sub>c</sub>評価の適切な方法について。

## A：後期の臨床開発におけるQT<sub>c</sub>評価方法の説明

QT/QT<sub>c</sub>評価試験の目的はTdPのリスクを評価することではなく、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であり、それが陽性の場合には後期臨床試験で更なる心電図評価が必要となる可能性がある。

後期臨床試験で推奨されるモニタリングと評価の程度

- A. QT/QT<sub>c</sub>試験, 早期臨床試験で見られたQT<sub>c</sub>延長の程度
- B. 臨床的に意味のあるQT延長の生じる状況(肝腎障害等)
- C. 薬剤の薬物動態の特異性
- D. 催不整脈リスクを高めるような対象患者集団(心疾患)
- E. 催不整脈を高める可能性のある副作用の存在(低カリウム血症等)
- F. 薬剤の他の特徴(薬力学, 安全性薬理など)

# 後期試験におけるQTc評価の方法の明確化(2)

## A: 後期臨床試験における心電図モニタリングの例

1. 治療用量が陰性, 高用量が10-20msの間(第3相と比較して): 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。  
→後期臨床試験では通常的心電図モニタリングを行うのみでよい
2. 治療用量が陽性で平均QTc間隔の延長が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  
目的 1) 500msを超える懸念されるQT延長が生じる可能性のある患者の保護  
2) 著明なQT延長の頻度を同定すること  
解析: 外れ値を焦点する  
全ての患者でベースライン, 定常状態, 定期的な心電図検査が行われるべき
3. 治療用量が陰性, 高用量が10-20msの間 : 高用量が対象患者集団で生じることが想定される薬剤。  
・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で想定される。  
→2.で記載された集中的モニタリングは第Ⅲ相試験の想定される患者のみでよい。  
・高用量の曝露状況が**通常**の患者集団で想定される。  
→2.で記載された集中的モニタリングは第Ⅲ相試験の全ての患者で行う。
4. 治療用量で平均QTc間隔の延長が20msを超える場合  
→ 第Ⅱ, 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することが適切<sub>q10</sub>  
テレメトリーや24時間の記録が必要なこともありえる。

## 現在対応中のQ&A

---

- ・ TQT試験が行えない場合の後期臨床試験
- ・ 血中濃度－反応関係の利用(CRR)

4月末, 上記2つのQ&Aに対する回答(案)が作成され議論中。  
福岡会議は行わず, 電話会議にて回答(案)を対応中。

今後, 電話会議にて回答案を作成し, 11月のICH サンディエゴ  
にてSign off 予定。

## 参加メンバー

---

PhRMA	<b>Daniel Bloomfield</b> , James Keirns
FDA	John Koerner, Christine Garnett
EFPIA	Charles Benson
EU	<b>Krishna Prasad</b> , Lennart Forslund
<b>JPMA</b>	<b>Maki Ito, Yasuhiko Imai, Koichiro Ogata</b>
<b>MHLW</b>	<b>Kaori Shinagawa, Yuki Ando</b> <b>Kana Watanabe, Hiroyuki Murakami</b>
EFTA	Hans Kemmler
Health Canada	Colette Strnadova

**End of slide**