

問 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 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 5ms 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。即ち片側 95%信頼区間の下限が 0ms 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、5ms 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 5ms より大きい (即ち、片側 95%信頼区間の下限 > 5ms) 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 5ms 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 5ms に近い (プラセボとの差の平均値の最大値の点推定値が 5ms 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出来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 2

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 2

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 3

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、>500ms 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 3

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 4A

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 4A

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；即ち完全用手計測法、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) にわたって行われた時に、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 4B 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 4B

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 4B

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、一貫性に関する 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（4A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5

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下さい。

回答5

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6で議論する。

問6

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 6

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。

問 7

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下さい。

回答 7

質問 4A 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。