

## ○抗不整脈薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて

(平成 16 年 3 月 25 日)  
(薬食審査発第 0325035 号)

(各都道府県衛生主管部(局)長あて厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

標記について、抗不整脈薬の臨床評価に関する標準的方法を別添のとおり取りまとめたので、貴管下関係業者に対し周知方よろしくご配慮願いたい。

なお、学問の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもここに示した方法を固守するよう求めるものではないことを念のため申し添える。

(別添)

### 抗不整脈薬の臨床評価方法に関するガイドライン

抗不整脈薬の臨床評価方法に関する研究班

班長 早川弘一(日本医科大学名誉教授)

新博次(日本医科大学付属多摩永山病院内科部長)

飯沼宏之(心臓血管研究所副所長)

井上博(富山医科薬科大学医学部第二内科教授)

小川聡(慶應義塾大学医学部呼吸循環器内科教授)

杉本恒明(東大名誉教授)

故・春見建一(昭和大学名誉教授)

平岡昌和(東京医科歯科大学前教授)

松尾博司(埼玉医科大学名誉教授)

宮原英夫(北里大学名誉教授)

#### I. 序論

本ガイドラインは、新たな抗不整脈の開発に際して臨床評価を行うための一般的な原則をとりまとめたものである。なお、本ガイドラインはこれまで抗不整脈薬の臨床評価方法に関する研究班の研究班報告として示されている「抗不整脈剤の臨床評価方法に関するガイドライン」<sup>1)</sup>(1984年5月)を見直し、改定したものである。

#### 1. 抗不整脈薬の薬効評価法

対象不整脈毎に不整脈の減少、発作の減少、誘発発作抑制、あるいは予後の改善等を治療目標に設定した薬効評価を行う。各治療目標に応じて以下に示す方法で評価を行い、二重盲検法による臨床推奨用量の決定及び対照薬との比較試験を行う。なお、試験計画の妥当性を示すため<sup>2)</sup>後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験ではプラセボを対照とした比較試験を行うことが望ましい。

##### 1) 臨床所見、臨床検査

症状と身体所見は定期的に記録する。特に脈拍の異常に関連した症状(例えば身体活動の低下、動悸、胸痛、めまい、失神等)に注意を払う。

試験の前後には、血液検査、尿検査、胸部X線写真撮影等必要な諸検査を実施し、異常が生じた場合には、必要な処置をとり追跡の検査及び観察を行う。

##### 2) 心電図

標準 12 誘導心電図を適切な間隔をおいて記録し、①心拍数、②PQ 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTc 間隔、③P、QRS、ST-T、U 波の波形、及び④新たな不整脈の発生を観察する。なお、静注試験では心電図連続記録を行い、不整脈発生頻度を観察する。

##### 3) ホルター心電図

24~72 時間のホルター心電図を記録し、不整脈出現頻度の変化、新たな不整脈の出現等を観察する。

##### 4) 運動負荷心電図

運動誘発性、カテコラミン依存性不整脈を対象とする試験では実施が望まれる。

##### 5) 携帯型電話伝送心電図(携帯型電話伝送式心電計による心電図)

自覚症状を有する発作性不整脈を対象とする試験では、携帯型電話伝送式心電計等により発作時心電図を記録し不整脈の確認をする。

6) 植込み型除細動器 (ICD)

致死的心室性不整脈の治療において、ICD 植込み症例を対象とする試験では ICD の記録により不整脈を確認する。

7) 電気生理学的検査 (EPS)

自動能、興奮伝導速度、不応期、不整脈易誘発性に対する薬剤の効果は EPS により、より正確に判定することが可能である。発作性不整脈が対象の場合は、本法による不整脈誘発阻止効果の観察は特に重要である。

以下、対象不整脈毎に必須検査、必要に応じて行う検査を例示する。

	心電図	ホルター心電図	運動負荷心電図	発作時心電図*	EPS
上室期外収縮	○	○	(○)		
発作性上室頻拍	○	(○)	(○)	○	(○)
心房細動・心房粗動	○	(○)	(○)	○	(○)
心室期外収縮	○	○	(○)		
心室頻拍	○	(○)	(○)	(○)	○
心室細動	○	(○)	(○)		○

○：必須検査、( )：必要に応じて行う

\*：携帯型電話伝送心電図による

8) 観血的・非観血的血行動態検査

治験薬の血行動態に対する影響を明らかにするために、血圧、心拍出量、肺動脈圧、肺動脈毛細管圧等の測定や心エコー図検査等を行う。

9) 薬物動態

治験薬の血中濃度等を経時的に測定し、薬物動態を明らかにするとともに、対象とする不整脈に対する有効血中濃度を推定する。

2. 安全性に対する留意点

治験薬使用にあたっては特に以下の項目につき注意深い観察が必要である。

1) 催不整脈作用

2) 陰性変力作用及び血行動態への作用

3) 心臓以外の副作用(消化器症状、抗コリン作用、眼症状等)

4) 薬物相互作用

3. 生存試験

多数例により治験薬の生命予後に及ぼす影響を二重盲検試験で評価することが望まれる。致死的心室性不整脈の治療において、主たる効果の判定基準は生命予後の改善である。その他長期使用の可能性のある場合は、治験薬が生命予後に悪影響を与えないとする成績が示されることが望ましい。

II. 非臨床試験

「臨床試験の一般指針」<sup>3)</sup>、「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」<sup>4)</sup>等を参考に毒性試験及び薬理学的検討を行うが、下記の項目については十分に検討し、臨床試験を行う前に必要な資料が整備されている必要がある。

1. 基礎的資料

1) 治験薬の起原又は発見の経緯

2) 外国での使用状況

動物試験の成績のほかに、外国における臨床成績、市販の有無又は使用状況に関する情報。

2. 物理的・化学的資料

1) 治験薬の化学構造、物理的・化学的性質

2) 治験薬の安定性

3. 非臨床試験に関する資料

以下の非臨床試験では、適切な対照薬との比較を行うとともに、適切な動物種を用いて検討することが望ましい。

- 1) 一般毒性試験、特殊毒性試験及びその他の毒性試験
- 2) 効力を裏付ける試験
  - a. 単離心筋細胞の膜電流、チャネル電流への作用
  - b. 切り出し心筋標本に対する作用
  - c. 生体位 (in situ) 心に対する電気生理学的作用
  - d. 不整脈モデルに対する作用
  - e. 心機能、血行動態に対する作用
  - f. その他、心筋代謝に対する作用等
- 3) 副次的薬理・安全性薬理試験
- 4) その他の薬理試験
- 5) 薬物動態試験
  - a. 薬物の吸収、分布、代謝、排泄
  - b. その他

### Ⅲ. 臨床試験

非臨床試験の成績に基づき、治験薬がヒトにおいて許容される安全性の枠内で有効性を示すものと期待される場合に限って、臨床試験に進むことができる。

臨床試験は、「臨床試験の一般指針」<sup>3)</sup>、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP)<sup>5), 6)</sup>を遵守しながら第Ⅰ相から第Ⅳ相まで段階を踏んで実施する。薬効評価は客観的指標を用いた有効性評価と安全性評価から行われる。なお、いずれの相又は段階においても、安全性又は有効性に疑問を生じたならば、非臨床試験までを含めて、前段階に立ち戻って再検討を行う。

#### Ⅲ-1. 第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験は、非臨床試験の成績に基づき医薬品としての開発が意図された場合、ヒトへの適用を初めて検討する段階である。この相は、後の臨床試験のために必要と想定される用量範囲の忍容性を決定し、副作用を推定するために行う。また、薬物動態を検討し、第Ⅱ相試験計画に際し必要とされる成績を提供する。なお、試験はプラセボを対照とした無作為化二重盲検比較試験で行うことが望ましい。

##### 1. 試験担当者と実施医療機関

抗不整脈薬について十分な経験を有する専門医と臨床薬理学の専門医が共同し、試験を遂行するのに必要な機器及び体制が完備された医療機関において行う。

##### 2. 対象

原則として健康成人の志願者とする。

##### 3. 試験方法

原則として、入院又は入院に準じた状況の下に、経口剤は単回投与及び反復投与により、静注剤は単回静注及び持続静注により、薬理作用、薬物動態、副作用を検討する。なお、本試験は心電図モニター下で行うものとする。また、被験者の安全確保のために治験実施計画書に試験中止基準を明示しておく。

##### 1) 単回投与試験

単回投与の用量を増加し、薬理作用、薬物動態、副作用を検討する。

##### a. 投与量

ヒトに対して十分に安全と見込まれる用量(例えば、最も感受性の高い動物における反復投与毒性試験での無影響量の1/60)を初回投与量とし、安全性を確認しながら推定最大投与量を上回るまで漸増する。

##### b. 観察項目

治験薬の安全性、薬理作用を評価するために下記の項目から必要に応じて選択し試験前後、並びに適切な間隔で観察する。

- ① 臨床所見、臨床検査
- ② 心電図
- ③ ホルター心電図
- ④ 運動負荷心電図
- ⑤ 非観血的血行動態

⑥ 薬物動態

異常が生じた場合には、必要な処置をとり追跡の検査及び観察を行う。

2) 反復投与試験

a. 投与量

単回投与試験の成績に基づき推定臨床単回投与量を反復投与する。

b. 投与期間

原則として血中濃度が定常状態に達するまで反復投与を行う。

c. 観察項目

治験薬の安全性、薬理作用を評価するために下記の項目から必要に応じて選択し、試験前後、並びに適切な間隔で観察する。

① 臨床所見、臨床検査

② 心電図

③ ホルター心電図

④ 運動負荷心電図

⑤ 非観血的血行動態

⑥ 薬物動態

異常が生じた場合には、必要な処置をとり追跡の検査及び観察を行う。

3) 持続静注試験

a. 投与量

単回投与試験の成績に基づき、安全性を十分に考慮し用量を決定する。

b. 投与期間

薬剤の特性に応じ適宜決定する。

c. 観察項目

治験薬の安全性、薬理作用を評価するために下記の項目から必要に応じて選択し、試験前後、並びに適切な間隔で観察する。

① 臨床所見、臨床検査

② 心電図

③ ホルター心電図

④ 運動負荷心電図

⑤ 観血的・非観血的血行動態

⑥ 薬物動態

異常が生じた場合には、必要な処置をとり追跡の検査及び観察を行う。

Ⅲ—2 第Ⅱ相試験

第Ⅱ相試験では不整脈患者を対象とし、治験薬の安全性及び有効性を確認する。本質的には探索的な段階であるが、治験薬の電気生理学的特徴及び薬効プロフィールから上室性不整脈(上室性期外収縮等)または心室性不整脈(心室細動等)のいずれに薬効があるかについて明らかにするとともに、その臨床推奨用量を決定する。第Ⅱ相試験は前期と後期に分けられる。

Ⅲ—2—1 前期第Ⅱ相試験

前期第Ⅱ相試験は、第Ⅰ相試験終了後に治験薬を初めて不整脈患者に投与する段階であり、治験薬の安全性と有効性の探索を行う。治験薬の臨床的効果と薬効にかかわる電気生理学的作用を明らかにし、適応となりうる不整脈を決定する。

1. 試験担当者と実施医療機関

不整脈の臨床に十分な経験を有し、抗不整脈薬の薬効評価に精通している専門医が担当し、試験を遂行するのに必要な機器及び体制が完備された医療機関において行う。

2. 対象

治験薬の効果が予測される不整脈患者を対象とする。

原則として入院患者とし、以下は対象とすべきでない。

a. 小児、妊娠している可能性のある女性、妊婦

b. 病態が重症かつ不安定で(重症心不全、ショックを伴う心筋梗塞等)、試験遂行の安全性及び薬効の評価判定に問題がある患者

3. 試験方法

a. 投与量

第Ⅰ相試験で適当と判断された用法及び用量に基づく。最大用量は第Ⅰ相試験で検討された用量を超えない。必要な場合は、第Ⅰ相試験に戻り試験を追加する。もし、安全性の面から健康な者には投与できないが、患者では有効性が期待できるより高い用量まで増量したい時は、第Ⅰ相試験と同様な体制で慎重に患者に投与する。

b. 投与期間

投与期間については適応症に従って設定するが原則以下の通りとする。

- ① 経口剤で長期連用する場合は、少なくとも2週間の反復投与を行う。
- ② 静注剤では1回静注のほか、場合により長時間の持続静注を行う。

c. 症例数

統計的に妥当な結果を導き出すことのできる例数とする。

d. 観察項目

以下の項目から必要に応じ選択する。

- ① 臨床所見、臨床検査
- ② 心電図
- ③ ホルター心電図
- ④ 運動負荷心電図
- ⑤ 携帯型電話伝送心電図
- ⑥ 電気生理学的検査
- ⑦ 観血的・非観血的血行動態
- ⑧ 薬物動態

e. 併用薬

治験薬の安全性及び有効性の評価に影響を及ぼす薬剤は併用しない。

Ⅲ—2—2 後期第Ⅱ相試験

後期第Ⅱ相試験では、前期第Ⅱ相試験で治療効果が認められた不整脈に対し用量—反応関係と安全性を検討し、第Ⅲ相試験で用いる臨床推奨用量を二重盲検法で決定する。

1. 試験担当者と実施医療機関

不整脈の臨床に十分な経験を有し、抗不整脈薬の薬効評価に精通している専門医が担当し、試験を遂行するのに必要な機器及び体制が完備された医療機関において行う。

2. 対象

入院又は外来患者。除外すべき対象は、前期第Ⅱ相試験と同様とする。

3. 試験方法

a. 投与量

前期第Ⅱ相試験の成績に基づいて決定する。

b. 投与期間

投与期間については適応症に従って設定するが原則以下の通りとする。

- ① 経口剤の長期連用する場合は、少なくとも2週間の反復投与を行う。
- ② 静注剤は薬剤の特性に応じ適宜決定する。

c. 症例数

統計的に妥当な結果を導き出せる例数とする。

d. 観察項目

以下の項目から必要に応じ選択する。

- ① 臨床所見、臨床検査
- ② 心電図
- ③ ホルター心電図
- ④ 運動負荷心電図
- ⑤ 携帯型電話伝送心電図
- ⑥ 電気生理学的検査
- ⑦ 観血的・非観血的血行動態
- ⑧ 薬物動態

e. プラセボ

必要に応じてプラセボを用いる。

f. 併用薬

治験薬の安全性及び有効性の評価に影響を及ぼす薬剤は併用しない。

### Ⅲ—3 第Ⅲ相試験

第Ⅱ相試験までの段階で、その治験薬が医薬品として有用である見込みが高いとき、多数の患者を対象とする臨床試験が行われる。これが第Ⅲ相試験であり、治験薬の有用性が適切な計画に基づく比較試験で証明されることが重要である。

また、この段階で長期投与の安全性などを明らかにするための長期投与試験などが行われる。

#### Ⅲ—3—1 比較試験

後期第Ⅱ相試験で求められた用量を投与し、治験薬の有効性、安全性を確認する。そのためには、適切な対照薬を選び、適切な計画のもとに二重盲検法により行う。

##### 1. 試験担当者

不整脈の臨床に十分な経験を有し、抗不整脈薬の薬効評価に精通している専門医が担当する。

##### 2. 対象

第Ⅱ相試験における対象不整脈を有する入院又は外来患者。

##### 3. 試験方法

###### a. 投与量

後期第Ⅱ相試験の成績に基づく。

###### b. 投与期間

投与期間については適応症に従って設定するが原則以下の通りとする。

- ① 経口剤の長期連用する場合は、少なくとも2週間の反復投与を行う。
- ② 静注剤は薬剤の特性に応じ適宜決定する。

###### c. 症例数

統計的に妥当な結果を導き出すことのできる例数とする。

###### d. 観察項目

以下の項目から必要に応じ選択する。

- ① 臨床所見、臨床検査
- ② 心電図
- ③ ホルター心電図
- ④ 運動負荷心電図
- ⑤ 携帯型電話伝送心電図
- ⑥ 電気生理学的検査
- ⑦ 観血的・非観血的血行動態
- ⑧ 薬物動態

###### e. 対照薬

プラセボないし標準薬を用いる。標準薬は、我が国で広く用いられ、臨床的評価が確立しているものとする。

###### f. 併用薬

治験薬の安全性及び有効性の評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤は併用しない。

#### Ⅲ—3—2 長期投与試験

長期投与試験は、治験薬の長期投与が不整脈の抑制に有効であること、及び生命予後に悪影響を与えないことを示すために行う。そのためには数ヶ月以上の投与期間が望ましい。その間、少なくとも4週間の間隔で適切な臨床検査を行い安全性を確認する。

##### a. 投与量

第Ⅱ相試験で有効と判定された用法、用量を用いる。

##### b. 投与期間

数ヶ月以上の投与期間(300~600例で平均6ヶ月以上、あるいは少なくとも100例で1年以上)<sup>7), 8)</sup>が望ましい。

#### Ⅲ—3—3 その他の試験

##### 1) 生存試験

心筋梗塞、拡張型心筋症等重症心疾患における治験薬の生命予後に対する効果を確認しておくことは、市販後に実際に臨床で使用される際の重要な情報となるので、必要に応じて施行することが望ましい。

##### a. 投与量

第Ⅱ相試験で有効と判定された用法、用量を用いる。

b. 投与期間

治験薬の有効性を評価するのに必要かつ十分な期間で行う。

c. 試験方法

プラセボ又は対照薬との二重盲検法による。

d. 評価法

致死的不整脈の発生(再発を含む)あるいは生命予後を評価する。

2) 高齢者における不整脈

高齢者は肝機能及び腎機能の低下、分布容積の減少等加齢による影響があり、薬剤の用法、用量の設定において、非高齢者と同一視できない。高齢者に対する推奨用量を検討することが望ましい。

a. 対象

70歳以上の高齢者を対象とする。

b. 投与量

安全性と有効性を考慮し、漸増法により行う。

c. 評価法

ホルター心電図等非観血的方法により評価することが望ましい。

3) その他

次の場合には、追加試験の実施を検討する必要がある。

① 臨床で併用される場合が多いと予想される薬物がある場合

② ある種の合併症を持った患者での使用が予測される場合

### Ⅲ—4 市販後調査

市販後には、対象を広げた多くの患者で薬剤の安全性と有効性を確認する。また、安全性と有効性の評価は承認前の臨床試験と同等以上の判定基準にもとづいて行う。

1. 使用成績調査

薬剤が使用された患者について安全性と有効性に関する情報を得る。その際、多数の症例について十分な期間の長期使用による経験が重要である。

2. 特別調査

長期使用、特別な集団(重篤な病態にあるもの、諸種の合併症や多臓器障害をもつもの、超高齢のもの、小児、妊婦、産婦等、また、諸種の併用薬を使用中の状態)について安全性と有効性を確認する。

3. 市販後臨床試験

使用成績調査、特別調査、あるいはその他の検討において、得られた推定等を検証する目的で行う。特定の観察項目について、承認前の臨床試験に準拠して行うものである。

### Ⅳ. 効能、効果の記載

治験薬の効能、効果は、原則として第Ⅲ相試験を行い有効性と安全性が認められた対象不整脈に限り、試験における評価項目を考慮して記載するのが適当である。

### 文献

#### I. 序論

1) 抗不整脈薬の臨床評価方法に関する研究班：抗不整脈剤の臨床評価方法に関するガイドライン。医薬品研究 15(3)：497—503, 1984.

2) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知医薬審第 1047 号「臨床試験のための統計的原則」について。平成 10 年 11 月 30 日。

#### II. 非臨床試験

3) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知医薬審第 380 号「臨床試験の一般指針」について。平成 10 年 4 月 21 日。

4) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知医薬審第 1019 号「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」について。平成 10 年 11 月 13 日。

#### III. 臨床試験

5) 厚生省令第 28 号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」平成 9 年 3 月 27 日。

6) 厚生省薬務局長通知薬発第 430 号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」平成 9 年 3 月 27 日。

- 7) 厚生省薬務局審査課長通知薬審第 592 号「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治療段階において安全性を評価するための症例数と投与期間について」平成 7 年 5 月 24 日.
- 8) The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Human Medicines Evaluation Unit: Guidelines on antiarrhythmics. Note for guidance [EMEA status as of November 1995]CPMP/EWP/237/95.