

ICH E14/S7B Implementation Working Group :

「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及び非臨床的評価」に関する Q&A

最新バージョン : 2020 年 6 月 15 日

注意 : 本パブリックコメント文書の構成は以下のとおりである。

- ICH E14 ガイドラインに関する現行 Q&A の問 5 及び問 6 - 1 の改訂案。その他の各問に対する改訂案はない。今後、ステップ 4 において、改訂した問 5 及び問 6 - 1 を ICH E14 ガイドラインに関する現行 Q&A と統合する予定である。
- ICH S7B ガイドラインに関する新規 Q&A。

E14 及び S7B ガイドラインの補遺を目的として、ICH の専門家が以下の Q&A を作成した。

E14/S7B ガイドラインに関する Q&A 変更履歴

コード	変更内容	日付
E14/S7B ガイドラインに関する Q&A	ICH 総会による承認（ステップ 2）及び総会の ICH 規制当局委員による承認（ステップ 2b）。	日付

参考資料

ICH E14	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	2005年5月
ICH E14	Q&A (R3)	2015年12月
ICH S7B	ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価	2005年5月

法的通知：本文書は著作権によって保護されており、本文書に関する ICH の著作権を常に表示することを条件に、ICH のロゴを除き、パブリックライセンスに基づき本文書の使用、複製、他の作成資料での引用、改変、修正、翻訳、又は配布が許諾される。本文書を改変、修正、又は翻訳する際には、明瞭な表示、区分、又はオリジナル文書に変更を加えたこと、若しくは変更がオリジナル文書に基づいていることを明らかにするその他の方法によって合理的に実施すること。オリジナル文書の改変、変更、又は翻訳を ICH が承認又は依頼したような印象を与えてはならない。

本文書は現状のまま提供され、いかなる保証も行わない。いかなる場合においても、ICH 及びオリジナル文書の著者は、本文書の使用に伴う請求、損害、及びその他の責任を一切負わない。

上記の許諾は、第三者が提供した内容には適用されない。よって、文書の著作権が第三者に帰属する場合、当該著作権所有者から複製の許諾を取得すること。

目次

E14 ガイドラインに関する改訂 Q&A

5. QTc データに対する薬物濃度 - 反応モデルの利用について	4
6. 特別な場合について	7

S7B ガイドラインに関する新規 Q&A

1. 統合的リスク評価について	9
2. <i>In vitro</i> 試験に関するベストプラクティスの考慮事項について	12
3. <i>In vivo</i> QT 試験に関するベストプラクティスの考慮事項について.....	17
4. 催不整脈モデルの原則について	20

E14 ガイドラインに関する改訂 Q&A

5. QTc データに対する薬物濃度 - 反応モデルの利用について

番号	合意日	質問	回答
5.1		<p>E14 ガイドライン (3.2.3 項、11 ページ) には、薬物濃度と QT/QTc 間隔の変化との関係の解析については活発に研究が行われているとあります。この研究に基づいて、医薬品開発における薬物濃度 - 反応モデリングに対する合理的なアプローチがもたらされたでしょうか。薬物濃度 - 反応関係の評価からどのように QTc データの解釈が導かれるでしょうか。</p>	<p>薬物濃度 - 反応解析では、全ての用量における全ての利用可能なデータが、薬剤の QTc 間隔への影響の可能性を特徴付けることに用いられる。薬物濃度 - 反応解析は、薬剤のリスク分類を決定するための主要な基盤として、E14 ガイドラインに基づく時点ごとの解析、あるいは intersection union test の代わりになり得る。いずれにせよ、薬物濃度 - 反応解析の結果は、QT 延長リスクに関するエビデンスの包括的な評価において重要な構成要素となる。QT 延長のリスクに関する総合的な評価で考慮されるものとして、非臨床データ、QT 延長の経時的変化、QT 延長の程度、外れ値のカテゴリカル解析及び患者における潜在的な催不整脈作用のシグナルとなり得る特定の有害事象がある。薬物濃度 - 反応データの解析のためのモデルには、記述的な Pharmacodynamic (薬力学) モデル (例えば、線形又は Emax モデル) や、Pharmacokinetic (PK) モデル (用量 - 濃度 - 反応モデル) を薬力学モデルと結びつける経験的モデルなど、多くの異なる種類がある。同一データに対して、異なる仮定に基づくモデルを用いて薬物濃度 - 反応解析を実施した場合、一致しない結果が得られる可能性があることは知られている。したがって、バイアスを低減させるために、モデル化の方法と仮定、モデル選択の基準、モデルの要素の根拠及び複数の臨床試験で得られたデータを併合する可能性を、解析に先立って規定しておくことが重要である。また、薬理学的な知識に基づいてモデルの特徴 (例えば、構造モデル、目的関数の基準、適合度) を、可能な限り事前に規定することが推奨される。QT 延長作用が血漿中濃度に直接関係しない場合がある。例えば、タンパク質合成やタンパク質輸送の変化の結果として QT 延長を起こす薬剤や心筋組織への蓄積を示す薬剤は、ヒステリシスを示す可能性がある。モデルの仮定の検討、ヒステリシス (時点ごとのデータのプロット、ヒステリシスループ・プロット)、及び適合度 (Goodness of fit) に関しては、記載されるべきである。配合剤の成分が QTc 延長作用を有する場合、あるいは親化合物と代謝物の両方が QTc 延長作用を有する場合には、薬物濃度 - 反応解析は困難となる可能性がある。</p> <p>留意すべき点 薬物濃度 - 反応データは、QT/QTc 評価試験からのものである必要はなく、単一の臨床試験からのもの</p>

<p>のである必要もない。しかしながら、いくつかの新たな、重要な留意点がある。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 初めてヒトに投与する臨床試験、反復投与の用量漸増臨床試験、あるいは他の臨床試験において得られたデータが利用されうる。ただし、達成される濃度につき、定常状態での最大臨床用量における曝露を十分に上回る曝露であること、並びに薬物間相互作用、薬物・食物間の相互作用、臓器機能障害、及び/又は薬物代謝酵素の遺伝子多型等の高曝露の状況設定を反映することが条件となる。2. QTc 延長リスク評価以外の目的で実施した臨床試験で得られたデータを用いて、薬物濃度 - 反応解析を効率的に行うには、QT/QTc 評価試験で必要とされるのと同程度の質を確保する必要がある。これには、心電図間隔の測定の妥当性を支持するのに十分な、頑健で質の高い心電図の測定と解析が含まれる（E14 ガイドライン及び E14 ガイドライン Q&A 1 参照）。3. 仮に複数の臨床試験からのデータを併合することを意図しているのであれば、不均一性（heterogeneity）の検討を行うことは重要である。あらかじめ併合する目的で計画されたのではない試験間のデータを併合した場合には、バイアスを生じる可能性がある。バイアスを生じる可能性について、解析計画で批判的に考察する必要がある。4. 以下の条件のいずれかに該当する場合には、陽性対照は必要とならない可能性がある。<ol style="list-style-type: none">a) 治療において予想される最大曝露量の相当倍の状況での反応を特徴づけるデータがある場合（E14 ガイドライン 2.2.2 項参照） 又はb) 臨床での心電図評価で治療における最大曝露量が十分に網羅されたが（例えば、内因性及び/又は外因性因子がバイオアベイラビリティを高めるような状況における、最大推奨用量投与時の、定常状態での濃度を網羅する場合）、治療において予想される最大曝露量の相当倍のデータが得られない場合（例えば、安全性、忍容性、飽和吸収の理由で）には、補足的な証拠として、hERG 測定、<i>in vivo</i> QT 試験、及びフォローアップ試験を含む非臨床試験の統合的リスク評価を用いることができる。詳細は S7B ガイドライン Q&A 1.1 を参照のこと。要約すると、非臨床試験では、(1) トルサード・ド・ポワンツ (TdP) を生じることが明らかになっている
--

			<p>一連の薬剤に関して、同一の治験実施計画書に基づき算出された安全域を上回る hERG の安全域が認められること、並びに (2) 臨床曝露量を上回る、親化合物及びヒト固有の主要代謝物の曝露量で実施した十分な感度を有する <i>in vivo</i> 測定において QTc 延長が認められないことを必要とする。</p> <p>意思決定</p> <p>Intersection-union test、及び薬物濃度 - 反応解析のいずれも、薬剤による最大の QTc 延長作用を推定することが可能であるが、それらは同じ仮説を検定するために用いられるわけではない。上述のように、QT 延長の経時推移を精査することは重要である。しかしながら、薬物濃度 - 反応解析のためにデザインされた試験では、各計測時点での QT 延長の程度を評価するための検出力を有さないのであれば、時点ごとの解析 (intersection union test や点推定値と信頼区間の算出) による仮説の検証は不適切である。薬物濃度 - 反応解析を薬剤の QTc 延長作用に関するリスク分類の決定のための主要な基盤として用いる場合には、薬剤開発の後期において心電図を用いたより詳細な安全性評価が不要であると結論するためには、臨床的に意味のある最大の曝露状況において、薬物濃度 - 反応解析で推定された、薬剤の QTc 間隔への作用の両側 90% 信頼区間の上限が、10ms 未満である必要がある。(E14 ガイドライン 2.2.4 項及び E14 ガイドライン Q&A 7 参照)。</p> <p>その他の利用法</p> <p>規制当局における意思決定の基盤を提供することに加えて、薬物濃度 - 反応解析の有用性は、以下に列挙するような状況において確立されている。</p> <p><u>試験において直接検討されていない用法についての洞察</u></p> <p>薬物濃度 - 反応解析を把握することは、試験において直接検討されていない用量、用法、投与経路又は製剤組成における QT 延長効果を予測するのに有用である。試験において検討された濃度範囲内での内挿は、範囲外の外挿と比較して信頼性が高いと考えられている。</p> <p><u>PK に影響する内因性及び外因性因子による QTc への作用の予測</u></p> <p>QTc 延長作用は、開発後期の相の試験における選択基準や用量調整に影響する可能性があるが、CRR を把握することは、内因性因子 (例えば、チトクローム P450 アイソザイムの遺伝子多型) 又は外因性因子 (例えば、PK の薬物相互作用) による QTc 延長作用を予測するのに有用である。</p>
--	--	--	---

6. 特別な場合について

番号	合意日	質問	回答
6.1		<p>E14 ガイドラインでは、薬剤の中には、従来の QT/QTc 評価試験が実施できないものがある可能性について言及しています。そのような場合には、QT/QTc 間隔への作用と催不整脈作用の潜在的可能性について評価するのに、他のどのような方法を用いるべきか説明してください。</p>	<p>プラセボ対照比較試験が不可能である場合や、安全上の理由により、高い臨床曝露量を得るための、治療用量を上回る用量での投与ができない、及び/又は安全性若しくは忍容性にに基づき、健康な被験者に薬剤を投与できないといった状況では、非臨床試験及び臨床試験における QT/QTc の統合的リスク評価が特に有益となり得る。デザイン要素にプラセボ及び健康な被験者への投与を組み入れることはばらつきの低減に有用であるが、これらの要素がなくても必ずしも解釈不能になるとは限らない。</p> <p>非臨床試験及び臨床試験における QT/QTc の統合的リスク評価には、以下の要素を含める必要がある。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. hERG 測定、<i>in vivo</i> QT 測定、及びフォローアップ非臨床試験（特に、臨床試験で発生した課題を克服するために選択されたもの）（S7B ガイドライン Q&A 1.1 及び 1.2 参照）。 2. 従来の QT/QTc 評価試験のデザインの特徴を心電図評価にできるだけ多く組み込んだ代替的な QT 評価臨床試験デザイン（E14 ガイドライン 2.2 項及び E14 ガイドライン Q&A 5 参照）。 <p>推奨治療用量で予想される曝露量よりも高い曝露量において QT/QTc への影響を評価できない状況では、臨床曝露量を上回る曝露量で非臨床 <i>in vivo</i> 試験を実施することが特に重要である。</p> <p>QT/QTc の統合的リスク評価は、心拍数に対する交絡作用（即ち、20bpm 超）があり、QTc の正確な決定に影響を及ぼす可能性がある薬剤の場合にも特に有用となり得る。非臨床 <i>in vivo</i> 試験での心拍数変化の抑制や補正及び/又は患者の QTc 評価実施に関する先進的な方法は、このような薬剤の評価に有益かもしれない。反復投与により変時作用に対する耐性が生じた場合には、薬剤誘発性の心拍数変化が QTc 変化に及ぼす交絡作用を防止又は最小化するために漸増レジメンを使用できることがある。</p> <p>意思決定</p> <p>製造販売承認申請時に、非臨床試験及び臨床試験における QT/QTc の統合的リスク評価に基づく、包括的なエビデンスに基づく議論が可能である。薬剤が再分極遅延に起因する催不整脈作用を生じる</p>

			<p>可能性が低いことを裏付けるためには、評価において以下の点を示す必要がある。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>In vitro</i> 試験及び <i>in vivo</i> 試験のベストプラクティスに関する考慮事項（それぞれ、S7B ガイドライン Q&A 2 及び 3 を参照）に従って実施した、非臨床試験において、以下の点を含め、低リスクであることを示す：（1）同一の治験実施計画書に基づき安全域を算出した場合に、TdP を生じることが明らかになっている一連の薬剤に関して算出された安全域を上回る hERG の安全域が認められること、並びに（2）QT/QTc 評価臨床試験と同程度の QTc 延長作用の十分な検出力を有する <i>in vivo</i> 測定によって、臨床曝露量を上回る、親化合物及びヒト固有の主要代謝物の曝露量において、QTc 延長が認められないこと（詳細は ICH S7B ガイドライン Q&A 1.1 参照）。 2. 代替の QT 評価臨床試験で収集した質の高い心電図データ（E14 ガイドライン及び E14 ガイドライン Q&A 1 参照）において、QT 延長していない。この場合の QT 延長は、概して、薬物濃度 - 反応解析（E14 ガイドライン Q&A 5 参照）又は intersection-union test によって算出した QTc 間隔の変化量が 10ms 超の場合と定義される。臨床の心電図データの強度は、QTc 間隔変化量の平均値の推定値に対する両側 90% 信頼区間の上限に依存する。上記の条件に該当する場合、外れ値の閾値を超える被験者の割合に関して、治療群 / 用量群間に著明な不均衡があってはならない。 3. 心血管系の安全性データベースにおいて、催不整脈作用の可能性を示す有害事象の発現率上昇が示唆されない（E14 ガイドライン 4 項参照）。 <div data-bbox="846 954 1966 1072" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>ICHE14/S7B 実施作業部会は、上記の基準 1 及び 3 も満たしながら、特に基準 2 に関して臨床的に意味のある QT 延長が認められないことを定義する方法について、パブリックコメント経由で意見を求めている。</p> </div> <p>非臨床試験で低リスクであることが示されなかった場合（又はそのような非臨床試験が実施されなかった場合）において、陽性対照が設定されないときには、QT 延長作用がないという結論を導くことは困難である。しかしながら、QTc 間隔変化量への作用が最大と推定される周辺時点での両側 90% 信頼区間の上限が 10ms 未満であれば、実際の QTc 間隔に及ぼす作用の平均値が 20ms に達する程度とは考えにくい</p>
--	--	--	---

*E14 ガイドライン Q&A6.2 及び 6.3 は改訂しない点に留意すること。

S7Bガイドラインに関する新規Q&A

1. 統合的リスク評価について

番号	合意日	質問	回答
1.1		心室再分極遅延及びトルサード・ド・ポワンツ非臨床試験の成績を、臨床試験計画の立案及び成績の解釈に役立てるための一般的な進め方を説明してください。	<p>S7B ガイドラインでは、心室再分極遅延及び QT 間隔延長のリスクを評価するための非臨床試験の進め方について示している（2.3 項参照）。トルサード・ド・ポワンツ（TdP）のリスク評価に必要な情報について、以前よりも非臨床試験から多く入手可能となった理由として、TdP 発生に関する作用機序の理解が深まり、新しい種類の測定法が開発されたためである。</p> <p>S7B ガイドラインでは、<i>in vitro</i> I_{Kr}/hERG 測定及び <i>in vivo</i> QT 測定、並びに必要に応じて実施されるフォローアップ試験は、心室再分極遅延と関連するハザードの特定及びリスク評価を目的として実施される。心室再分極を遅延させる薬剤 [本 Q&A の用語「薬剤」(drugs) は、S7B ガイドラインの用語「薬剤、医薬品」(pharmaceuticals) と同義である] は、TdP のリスクを増加させる可能性があることが一般的に知られている。これらの非臨床試験法は、ヒト初回 (First-in-Human) 投与試験の計画及び成績の解釈をサポートするために、ヒトに投与される前に実施すべきである。</p> <p>非臨床試験の評価は、臨床試験成績が得られた臨床後期の開発段階において TdP の統合的リスク評価を実施する場合でも有用となりうる。E14 ガイドライン Q&A 5.1 及び 6.1 で示される臨床試験の状況において、統合的リスク評価の一環として、<i>in vitro</i> I_{Kr}/hERG 及び <i>in vivo</i> QT データと臨床 QT データを合わせて利用する場合には、以下の点を考慮する必要がある。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. hERG 阻害による心室再分極への影響又は TdP のリスクが生じるかを予測するため、ベストプラクティスで実施された試験 (S7B ガイドライン Q&A 1.2 及び 2.1 参照) 成績に基づき、hERG の安全域を評価することが推奨される。安全域の解釈に影響を与える要因として、薬剤がその他の心臓イオンチャネルを遮断する

			<p>可能性、内因性又は外因性の要因により臨床曝露量が大きく逸脱する可能性、並びに代謝物による hERG チャンネル阻害への関与が挙げられる。</p> <p>2. <i>In vivo</i> 試験では、予想される臨床試験の高曝露量設定を網羅する曝露量において QTc 間隔に対する影響を評価する必要がある。また、ヒト特有の主要代謝物に対する曝露量についても評価を行う (S7A ガイドライン 2.3.3.2 及び 2.6 項、並びに S7B ガイドライン Q&A 3.5 参照)。さらに、E14 ガイドライン Q&A 6.1 で示されている従来の QT/QTc 評価試験を実施できない条件において、臨床試験及び非臨床試験の統合的リスク評価の一環として、試験を実施する場合には、<i>in vivo</i> 試験においては、QTc 延長作用について臨床における QT/QTc 評価試験と同程度の十分な検出力を有する必要がある。</p> <p>TdP リスクが低いと見込まれる薬剤は以下の (1) 及び (2) の条件を満たす必要がある。 (1) (薬剤における) hERG の安全域が、(薬剤の評価と) TdP を生じることが知られている一連の薬剤で用いた同一の試験プロトコールで算出された安全域を上回ること、並びに (2) 臨床曝露量を上回る親化合物及びヒト特有の主要代謝物の曝露が得られる条件で実施した十分な感度を有する <i>in vivo</i> 試験において QTc 延長が認められないこと。E14 ガイドライン Q&A 5.1 及び 6.1 で示されるように、臨床試験及び非臨床試験の統合的リスク評価の戦略を取るにあたり、以上に示す結果を用いる場合には、代謝物及び心拍数変化など、非臨床試験の解釈に影響又は限定的にする可能性がある要因が認められる場合を除き、追加的な非臨床試験は不要である。これらの要因が認められる場合には、これらの特定の問題に対応するために、S7B ガイドライン 2.3.5 項に記載されているフォローアップ試験が実施される。</p> <p>hERG 及び / 又は <i>in vivo</i> QT 試験において、臨床曝露量における QTc 延長作用が示唆される場合には、薬剤は心室再分極に影響するリスクが高い。このシナリオにおける薬剤の TdP リスクは、その他の再分極電流 (I_{Ks} 等) の遮断、内向き電流 (ナトリウム及び L 型カルシウム電流等) の遮断、イオンチャネルタンパク質の細胞質部位から細胞表面膜への輸送に対する影響、イオンチャネル活性を有する代謝物、及び非イオンチャネル媒介性の QT 延長等のその他多様な因子の影響を受ける可能性がある。フォローアップ試験 (S7B ガイドライン 2.3.5 項参照) を実施し、作用機序をさらに検討した上で TdP リスクを評価する。作用機序の検討は、その他イオンチャネル電流評価 (S7B ガイドライン Q&A 2.1 参照)、<i>in vitro</i> 心筋細胞試</p>
--	--	--	--

			<p>験（S7B ガイドライン Q&A 2.2～2.4 参照）、又は <i>in vivo</i> 試験（S7B ガイドライン Q&A 3.1～3.5 参照）に示すベストプラクティスの考慮すべき事項に従って実施する。ヒトにおける TdP の可能性を評価する目的で、適切な適格性を評価した催不整脈リスク予測モデル（S7B ガイドライン Q&A 4.1～4.3 参照）を用いてもよい。このようなフォローアップ試験を用いた TdP リスクの評価を必要に応じて実施し、関連するその他の非臨床及び臨床から得られる情報と合わせて評価に用いることは、以降の臨床試験計画及び試験成績の解釈に有用である。</p>
1.2		<p>hERG の安全域に関して推奨する算出方法を説明してください。</p>	<p>患者に対する安全域を算出する場合には、通常、50%阻害濃度（IC₅₀）として算出される薬剤の hERG 阻害能を、薬剤の臨床的に意義のある曝露量推定値（定常状態における遊離 C_{max} 等）と比較する。臨床開発の中で（薬剤の）情報がさらに得られるにつれて、臨床曝露量推定値の精度を高めることが可能となる。hERG 阻害能を推定する場合には、標準的な手法を使用し、S7B ガイドライン Q&A 2.1 に示される原則を考慮することが推奨される。</p> <p>血中遊離薬物濃度は、薬剤の総血漿中濃度及びタンパク質結合率を用いて算出する。タンパク質結合の測定値には不確実性を伴うため、経験的に 1%未満と判断できる場合には、血漿中の非結合（遊離）分画を 1%に設定する。タンパク質結合値を正確に評価できない場合（例えば、生化学分析法バリデーションが低信頼性、ベストプラクティスからの逸脱、及び/又は結合特性が濃度に依存）又は組織内濃度が遊離血漿中濃度を上回る可能性が高い場合には、定常状態における遊離 C_{max} 及び総 C_{max} の両方について安全域を算出する。</p> <p>hERG 阻害により心室再分極遅延又は TdP のリスクを生じるか否かを評価するため、上記の評価から得られた安全域について、TdP の臨床におけるリスクが明らかで、かつ多様な電気生理学的特性を網羅した一連の薬剤に関する同一の試験方法に基づき算出された安全域範囲と比較する。安全域に関して考察を示す必要がある場合には、基準となる化合物に関する前述のデータを試験報告書の一部として、又は添付資料として提供すること。試験の変動を定量化し、信頼/信用区間として安全域の不確実性を求めるためには、適切な統計解析方法を適用する。</p>

2. *In vitro* 試験に関するベストプラクティスの考慮事項について

番号	合意日	質問	回答
2.1		<p>パッチクランプ法により、過剰発現細胞株を用いた心臓のイオンチャンネル電流に影響する薬剤の作用の強さを評価する場合、「ベストプラクティス」としてどのような点を考慮する必要がありますか。</p>	<p>S7B ガイドラインに示されているように、<i>in vitro</i> I_{Kr}/hERG 測定は、ヒトへ初めて投与する前に、再分極遅延及び QT 間隔延長のリスクを評価する上で非常に重要な役割を担っている。非臨床試験は、QT 間隔に関する臨床試験成績が得られた後期開発段階において統合的リスク評価を実施する際にも有用となり得る。以下に示す「ベストプラクティス」の留意事項は、S7B ガイドライン Q&A1.1 及び 1.2 並びに E14 ガイドライン Q&A5.1 及び 6.1 に示される特定の状況において、治験依頼者が臨床試験で得られた QT 間隔に関するデータの解釈を裏付けるために、非臨床試験のデータを使用する場合に考慮する必要がある。本 Q&A は、治験依頼者の化合物のスクリーニング及びヒトへの初回投与をサポートための I_{Kr}/hERG 測定に対して、具体的な推奨を行うことを意図するものではない。</p> <p>薬剤が心臓のイオン電流に及ぼす作用の強さに対して、試験の複数の因子が影響することが明らかになっている。このような因子には、特定のイオン電流の誘発に使用した電位プロトコール、試験の条件（測定温度、溶液の組成、手動又は自動化した試験系等）、データの適格基準、及び使用したデータ解析方法が含まれる。そのため、推奨されるベストプラクティスの一部は、<i>in vitro</i> 試験の結果の再現性及び臨床所見の理解をより容易にする。以下の推奨事項は、薬剤による心筋イオン電流阻害（又は増強）の強さを明らかにする電位固定試験にも適用することが可能である。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 測定温度：一部の薬剤の作用には温度感受性があり、現時点ではどの分子が温度依存的な作用を示すか、また温度依存的な作用がどの程度かを予測する方法は存在しない。よって、生理的温度（35～37℃）に近い温度で、イオンチャンネルを過剰発現した細胞に対してパッチクランプ試験を実施する必要がある。 2. 電位プロトコール：被験物質の頻度依存性について検討し、その特性を把握することが可能となるように、イオン電流の誘発に使用する電位プロトコールは、心室活動電位の適切な要素が反映されたもので、生理的間隔で繰り返し実施される

			<p>必要がある。電位プロトコールには、試験中の細胞の状態及び一貫した電気生理学的な記録（経時的な入力抵抗及び直列抵抗の推定）のモニターが可能となるような手順を含めるべきである。十分に高いシール抵抗が得られた場合には、保持電流及び入力抵抗（静止状態の受動的膜特性の指標）を細胞の状態及び試験の安定性の指標として使用できる。被験物質の添加後においても測定品質が担保されている場合には、飽和濃度の選択的阻害薬を細胞に添加し、バックグラウンドの残留電流を測定する。もしバックグラウンド電流が異常に大きい場合、バックグラウンド電流も作用強度の算出時の因子として考慮すべきである。</p> <p>3. 記録の質：電位プロトコールで規定する全ての電位でのリークコンダクタンス及びシリースレジスタンスが電位コントロールを妨げないように、シール抵抗が十分に高い必要がある。電位コントロールを最適化するために使用したシリースレジスタンスの補正の度合いを記録すべきである。イオン電流の安定性は、薬剤とは無関係の変化（電流のランダウン等）を明らかにできるまでベースライン（被験物質添加前）を記録し続けることで証明される。定常状態になるまで被験物質作用の経時的推移をモニタリングする。各細胞は、細胞の状態及び記録の質が引き続き安定している限り、被験物質の評価濃度数を複数設定し曝露させてもよい。</p> <p>4. 主要評価項目：算出する主要評価項目は、IC_{50} 値（μM 及び ng/mL の両単位で報告する）等の阻害濃度及び Hill 係数とするべきである。50%電流阻害を達成できなかった場合には、評価した最高濃度の妥当性ととも、同濃度と治療における遊離被験物質濃度及び総被験物質濃度との関係を示す必要がある。必要に応じて検査対象の電流を分別する場合には、高濃度の選択的な阻害薬の投与後にバックグラウンドの残留電流を差し引く。選択的な阻害薬によって検査対象の電流が阻害されなかった場合には、リーク電流を算出し、電流トレースから差し引く。このアプローチでは、検査対象の電流のみが電位依存性であることを仮定するため、このアプローチの使用理由について証拠及び根拠を示す必要がある。</p> <p>5. データの要約：IC_{50} 及び Hill 係数の平均値（並びにデータ変動に関する適切な指標）とともに、細胞ごとの被験物質の各濃度における阻害データについても示す</p>
--	--	--	---

			<p>必要がある。記録の質を担保するため、試験報告書には、被験物質添加後の各細胞の電流値、入力抵抗及び保持電流の経時推移プロットを記載する。被験物質による障害の推定にあたり、ベースライン条件における電流のランアップ又はランダウン等の時間依存的な変化を補正した場合には、用いた補正法を説明する必要がある。</p> <p>6. 濃度の検証：細胞へ曝露された被験物質濃度について、細胞チャンバーから採取した溶液をバリデートされた分析法を用いて測定する。濃度については理論値及び測定値の両方を示す必要がある。理論値と測定値が著しく異なる場合には、測定値を使用して薬物濃度 - 反応関係を構築し、IC₅₀ 及び Hill 係数を算出する。</p> <p>7. 陽性対照及び陰性対照：20～80%の範囲で障害する 2 つ以上の濃度における陽性対照を使用し、試験法の感度を明らかに説明する必要がある。陽性対照のデータが予測値の範囲外となった場合には、当該試験成績の正確な結論は得られないため、E14 ガイドライン Q&A5.1 及び 6.1 に記載した目的と試験成績として用いるべきではない。（試験には）媒体（陰性）対照を試験に含める必要がある。媒体には、被験物質を含む溶液中に含まれる被験物質以外の全ての物質（可溶化剤及び防腐剤等）を含めるべきである。</p>
2.2		<p><i>In vitro</i> ヒト心筋細胞再分極フォローアップ試験において、有益な情報が得られる評価項目について説明してください。</p>	<p>S7B ガイドラインで示されているように、フォローアップ試験（2.3.5 項参照）として <i>in vitro</i> 心室再分極測定を用いてもよい。フォローアップ試験は、製造承認販売申請に際して必ずしも必要ではなく、特定の問題点を解決するために実施される。S7B ガイドラインの施行以降、ヒト誘導多能性幹細胞由来心筋細胞（hiPSC-CM）を用いた測定法を含め、新しい技術が利用可能になっている。S7B ガイドライン Q&A 2.2、2.3 及び 2.4 において、フォローアップ試験として <i>in vitro</i> 心筋細胞試験を実施する場合のベストプラクティスの留意事項について示す。</p> <p>hiPSC-CM 及び急性単離したヒト成人由来の心室筋細胞を用いて測定された細胞内又は細胞外活動電位の波形にみられる薬剤誘発性の変化は、複数のイオン電流、交換機構及び担体に対する複合的な作用として示される。心室性不整脈のマーカーとして認められている細胞再分極の変化には、再分極遅延及び異常（早期後脱分極、誘発活動又は不整脈として現れる）</p>

			<p>が含まれ、これらを測定対象とする必要がある。</p> <p>筋細胞収縮又はカルシウム移行の変化は、収縮反応の変化に繋がる薬剤の電気生理学的作用（誘発電気活動と関連する早期収縮、カルシウム恒常性と関連するカルシウム移行の変化等）をさらに明確化する上で有用な場合がある。以上のような作用が、電気機械的カップリング又は収縮性に対する薬剤の直接作用によるものではない根拠を示す必要がある。</p>
2.3		<p><i>In vitro</i> ヒト心筋細胞再分極測定法の試験系に関して、どのような点に留意する必要がありますか。</p>	<p>ベースラインの電気生理学的特性及び薬剤反応を規定する生物学的標本及び技術プラットフォームを説明することが重要である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 生物学的標本：使用した細胞の由来及びヒトドナーの背景を明らかにする必要がある。hiPSC-CMを含む様々な標本（共培養、オルガノイド、遺伝子操作した心臓組織等）を使用する場合には、これらの標本作製に使用した方法を説明する必要がある。ヒト初代心筋細胞標本の場合、組織の由来並びに採取、分離及び濃縮の手順を説明する必要がある。許容可能な標本の形態的及び機能的選択基準、並びに電気生理学的特性 [ベースラインの活動電位 / 細胞外電位持続時間、自律拍動数及び変動（該当する場合）、静止膜電位、アップストローク特性、伝導パターン及び / 又は伝導速度を含む] を明確に規定しておくべきである。基準を満たした標本割合の推定値を含める必要がある。 ● 技術プラットフォーム：使用した技術 [膜電位の記録（全細胞パッチクランプ法、微小電極法、又は電位感受性色素法等）、細胞外電位、ビジュアル若しくはインピーダンスに基づく動性アプローチ、又はカルシウム感受性色素を用いた細胞外の測定] を明確に説明する必要がある。波形のマーキング及び解釈に使用した解析パッケージを説明し、併せて代表的な記録（関連する波形のマーキングを含む）を示す必要がある。試験に使用したプレート又はチャンバー（フローの有無、基質の組成、記録用電極の特性を含む）についても示す必要がある。

2.4		<p><i>In vitro</i> 筋細胞再分極試験計画を立案し、実施する場合において重要な留意事項を説明してください。</p>	<p>試験計画は、特定の問題点（再分極に対する濃度依存的な作用等）を解決できるように立案すべきである。単回又は連続投与プロトコルを選択した合理的な理由を明らかにする必要がある。恒温槽温度は生理的温度（35～37℃）で安定させるべきである。データ収集時のサンプリング期間を明確に規定するべきである。試験計画からの逸脱については、予想される影響を明瞭に示すべきである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 自律拍動標本については、再分極電流に対する薬剤の直接的な作用とは無関係に、拍動数の変化が再分極に影響する。薬剤の非存在下及び存在下における自発的拍動数を、被験物質で誘発される拍動数変化の程度とともに明示しなければならない。自律拍動標本における再分極作用を評価する場合に使用した補正式とその選択理由を示すべきである。自律拍動する hiPSC-CM の拍動数補正には限界があるため、被験物質が拍動数を変化させる場合には、潜在的な再分極の変化を解釈できない可能性がある。 ● ペーシングを与えられた標本については、ペーシングの条件（パターン及び時間）を説明するとともに、標本が被験物質の存在下及び非存在下で外部刺激を受けたことを明示しなければならない。 ● 試験成績の質を確保するため、試験報告書には主要評価項目の経時推移プロット（薬剤の平衡を示す）、並びに標本及びシグナル記録の一般的な安定性を記載する必要がある。 ● 濃度依存的な再分極に対する作用は、被験物質で処理した標本と媒体で処理した標本との間で、媒体のデータで補正した及び/又はベースラインの差分比較を行うことで明らかにできる。マルチウェルプラットフォームの場合には、媒体及び被験物質の測定を同一プレート上で実施することが望ましい。試験を繰り返した回数（再現性の評価に有用であるが、推定統計学的検定には使用できない）を報告する必要がある。再分極の評価項目に対する統計学的感度を明らかにするためには、検出力の算出が有用である。 ● <i>In vitro</i> 心筋細胞再分極試験では、被験物質曝露の特性を明らかにすることが重要である。ウェルを用いた試験の場合、被験物質の濃度は試験で用いたウェル又は「サテライト試験」（同一の試験方法及び試験条件を使用し、電気生理学的な測定を実施しない並行試験）から採取した培地を用いて測定する。灌流システムの場合、試
-----	--	---	---

			<p>験チャンバーからの流出物を採取すると、被験物質の濃度評価に有用である。濃度は、総被験物質濃度及び遊離被験物質濃度（使用した培養液に関して血漿タンパク質結合特性が判明している場合）として示すべきである。</p>
2.5		<p><i>In vitro</i> 心筋細胞再分極測定法の感度をどのように規定しますか。</p>	<p>心筋細胞標本の感度は、心筋イオンチャンネルを薬理的に阻害することが明らかな陽性対照を用いて検証し、「目的に適合する」ことを確認するべきである。この点は、一般によく知られている特定のイオン電流を阻害する薬剤を用いて薬物濃度 - 反応曲線を作成することで可能である。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 少なくとも、適切な濃度範囲で特定の阻害薬（E-4031 又はドフェチリド等）、外向き再分極電流 $I_{Kr}/hERG$ を阻害した場合の感度の特徴を明らかにすることが重要である。 • 内向き L 型カルシウム電流（I_{CaL}）及び遅延ナトリウム電流（I_{NaL}）は、再分極遅延を軽減する可能性がある。特定の I_{CaL} 遮断薬（ニフェジピン又はニソルジピン等）及び I_{NaL} 遮断薬（メキシレチン又はリドカイン等）に対する感度を明らかにすることは、マルチチャンネル阻害薬に対する細胞の統合的な電気生理学的反応を明確にする上で有用である。

3. *In vivo* QT 試験に関するベストプラクティスの考慮事項について

番号	合意日	質問	回答
3.1		<p>（標準的な）<i>in vivo</i> QT 試験の動物種の選択及び一般的なデザインに関して、ベストプラクティスの考慮事項を説明してください。</p>	<p>最適な動物種を選択し、その選択の正当性を示す必要がある（S7B ガイドライン 3.1.3 項参照）。通常、安全性薬理試験及び非げっ歯類の毒性試験は同一の動物種を使用して、心血管系の薬力学的な作用による有害性と心臓への構造的な作用との関係性をより理解を深めるとともに、血中曝露量に対する補足的な情報（トキシコキネティクス）を入手することが望ましい。</p> <p><i>In vivo</i> QT 試験において、一般的に覚醒下かつ自由行動下でテレメトリー機器を装着した動物を使用するが、十分な血中曝露量を得る目的、又は化合物特有の問題点（心拍数の変化、覚</p>

			醒下動物の忍容性又はバイオアベイラビリティの限界等)に対応する目的で、通常モデルを代替するモデル(例えば麻酔下又はペーシング動物)アプローチの選択が適切な場合がある。
3.2	<i>In vivo</i> QT 試験における曝露評価に関して考慮すべき事項を説明してください。		S7B ガイドラインでは、被験物質の血中曝露量は、予想される治療濃度を含み、かつそれを超える濃度の設定を求めている。E14 ガイドライン Q&A Q5.1 及び 6.1 で示される臨床試験において、統合的リスク評価の一環として <i>in vitro</i> QT データを使用する場合には、血中曝露量は予想される臨床試験における最も高い濃度設定を網羅する必要がある(S7B ガイドライン Q&A1.1 参照)。薬力学評価に使用したのと同じ動物を用いて、血中曝露量を評価することが推奨される。血液のサンプリングは、適切な時点において薬力学作用への干渉を防ぐ方法を用いて実施する。そのためには、被験物質を投与後の十分な休薬期間を設定し、別の日に同じ動物で詳細な薬物動態プロファイルを目的とした血液サンプリングするか、薬力学評価時に得られた限定的な血液サンプルを使用して限定的な PK を評価し、別試験の異なる動物から得られた詳細な PK プロファイルとの一貫性を説明する。QTc 間隔の解析とともに十分な PK サンプリングを行うと、臨床 QT 試験の薬物濃度 - QT 解析と類似した綿密な曝露 - 反応モデリングを実施可能な場合もある。これは、 <i>in vivo</i> QT 試験において、QT/QTc 評価臨床試験と同程度の作用の検出力が求められる場合(例えば、E14 ガイドライン Q&A 6.1 で示される非臨床試験及び臨床試験の統合的リスク評価の一部として <i>in vivo</i> QT データを使用する場合には有用となり得る。さらに、曝露 - 反応モデリングは、hERG 試験成績に基づき QT 延長が認められる又は予想されるその他の状況でも有用なことがある。
3.3	<i>In vivo</i> QT 測定における心拍数補正方法の選択を裏付ける際には、どのような情報が必要ですか。		治験依頼者は、QTc 間隔と RR 間隔を対比するプロット及び付随するその他の情報(マッチさせた QTc - RR 対数、相関指標、95%信頼区間、p 値等)によって、試験中の QTc 間隔と RR 間隔との間に関連性がないことを説明する必要がある。QT 間隔と RR 間隔との関係も重要である。被験物質が心拍数に影響する場合には、QT 測定値に対して使用する補正式が正当である理由を説明する必要がある。被験物質が心拍数に影響を及ぼす場合には、Bazett 式、Fridericia 式、又は Van de Water 式等の一般的な方法と比較して、精度及び感度が高いとされる QT-RR 関係に基づく個別の QT 補正が望ましい方法とされることがある。これらの一般的な補正式を用いない主な理由は、心拍数の補正係数が固定されている点にある。非げっ

3.4		測定法の感度をどのように評価すべきですか。	<p>歯類では、QT-RR 関係に動物種固有の個体差が認められている。</p> <p><i>In vivo</i> QT 測定試験から、頑健な反応が得られることが必要である。関連する機能的評価項目の測定法の感度について評価を行い、それに基づきデータを解釈し（初めてヒトに投与する試験の開始や、E14 ガイドライン Q&A 5.1 若しくは 6.1 の設定に基づき適用する非臨床試験及び臨床試験の統合的リスク評価の裏付けとして）、報告書を作成できるようにしておく。測定法の感度は、最小検出感度の定義及び陽性対照を用いた試験によって説明可能である。統計学的な検出力は、同一試験方法を用いた同一の検査施設における背景を用いて算出することも可能である。陽性対照の背景データを用いて、測定法の感度の正当性を立証する場合又は統計学的な検出力を算出する場合には、実際の試験成績の分散が背景データの分散と一致することが必要である。E14 ガイドライン Q&A 6.1 で示される非臨床試験及び臨床試験の統合的リスク評価の根拠として、試験成績を用いる場合には、当該試験において、QT/QTc 評価臨床試験と同程度の QTc 延長作用の検出力が認められることが必要である（S7B ガイドライン Q&A 1.1 参照）。</p>
3.5		<i>In vivo</i> QT 測定の薬力学及び薬物動態から得られた試験成績を（最終報告書中で）示す場合には、どのような内容が推奨されますか。	<p><i>In vivo</i> QT 測定成績を製造販売承認の審査において必要とされる一般的な試験成績を以下に示すが、個々の規制当局によってその内容が異なることがある。</p> <p>PD に関する内容</p> <ul style="list-style-type: none"> 要約表及び図等を用いて示される試験成績：絶対平均値、ベースラインからの平均変化率（%）、信頼区間、並びにベースライン及び媒体対照からの変化量の p 値。 <p>PK に関する内容</p> <ul style="list-style-type: none"> 未変化体及び代謝物の C_{max}、AUC、及び T_{max} に関する要約統計量の集計表、血漿中濃度の経時推移プロット（薬物動態データの算出結果を裏付ける十分な量のサンプルが得られた場合）。 <p>個々の動物から得られた測定データ。</p>

4. 催不整脈モデルの原則について

番号	合意日	質問	回答
4.1		<p>S7B ガイドライン（3.1.4 項）には、（不整脈モデルを用いて）QT 間隔を延長する医薬品の催不整脈のリスクを直接的に評価しようとすることは当然の試みであり、そのためのモデルを開発し、ヒトでのリスク予測における有用性を検証することを強く勧めるという記載があります。統合的リスク評価の進め方の一環として催不整脈リスク予測モデルが使用可能か評価するにあたっての一般原則を説明してください。</p>	<p>統合的リスク評価の進め方の一環として、様々なモデル（<i>in silico</i>、<i>in vitro</i>、<i>ex vivo</i>、及び <i>in vivo</i> モデル等）を使用し、QT 延長を生じる医薬品によるヒトの催不整脈リスクを評価することができる。これらのモデルは、非臨床試験のデータから催不整脈リスクの予測を行う点で共通することから、一般的に「催不整脈リスク予測モデル」と呼ばれる。ただし、モデルのインプットとして非臨床試験で得られるデータは、モデルによって異なる。例えば、<i>in silico</i> モデルではイオンチャネル薬理データ、hiPSC-CM モデルでは薬剤誘発性の細胞再分極変化及びノ又は不整脈イベント、<i>ex vivo/in vivo</i> モデルでは薬剤誘発性の心電図変化に関するデータである。一方、異なるモデル間においても、催不整脈リスクの予測としてのアウトプット（個別分類されるリスクカテゴリー又は連続的なリスクスコア）は類似している。このような特徴により、非臨床試験から得られるデータは異なっても、催不整脈リスク予測モデルの予測可能性を評価するための一般原則を規定することは可能である。以下の一般原則は、規制当局に提出する統合的リスク評価の一部として使用される全ての催不整脈リスク予測モデルに適用すべきである。以下の一般原則は、主に TdP リスクに関するモデルの予測可能性を評価するためのものであるが、様々な種類の催不整脈予測モデルの作成指針にもなり得る。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 評価項目が明確であり、モデル使用の状況と一致すること。 2. モデルの適用範囲及び検討可能な限界が明確であること。これにはモデルのインプット（薬剤の薬理学的作用が記録された試験データ）を得るための試験プロトコルが含まれ、被験物質はモデルで検討可能な不整脈の作用機序を有することが必要である。 3. 解析計画及びモデルの予測可能性を評価する基準が事前に規定されていること。解析計画には、トレーニングステップとバリデーションステップを区別する方法を含めるべきである。トレーニングステップでは、一連の基準となる化合物を使用してモデルを調節する。バリデーションステップでは、別の一連の基準となる化合物を使用し、事前に規定したモデルの性能を評価する。トレーニングステッ

		<p>プ及びバリデーションステップで使用する基準となる化合物は同一のものをうい ないようにすること。</p> <p>4. 十分に開示されたアルゴリズムによって試験の測定値（モデルのインプット）を 催不整脈リスク（モデルのアウトプット）に変換すること。これにより、関連す るトレーニング及びバリデーションデータセットを使用してモデル作成プロセス を単独で再現し、モデルの性能を再評価できるようになる。</p> <p>5. 試験の測定値の不確実性を把握し、モデルの予測に反映すること。試験の測定値 のばらつきについては適切な統計モデルを用いて定量化し、予測したリスクがど の程度起こり得るものであるのかを説明すること。</p> <p>6. 非臨床試験の測定値と不整脈の発現機序との関連性について作用機序の観点から 説明すること。</p>
4.2	催不整脈リスク予測モデルの使用に際してさらに留意すべき事項はありますか。	催不整脈リスク予測モデルを作製した場合、モデルが S7B ガイドライン Q&A 4.1 の 6 つの原則に従って作製されたことを評価するとともに、モデルが利用可能な具体的な状況を明確にする。このプロセスは「モデルの適格性評価」と呼ばれる（適格性評価プロセスに関する S7B ガイドライン Q&A 4.3 参照）。適格性評価済みのモデルは、適格性評価を行った試験施設に限定することなく利用可能である。ただし、適格性が評価済みのモデルを別の試験施設で使用する場合には、モデル作成時に使用した基準となる化合物のサブセットを用いて、独自にモデルのバリデーションを実施する必要がある。
4.3	治験依頼者は、規制当局への提出資料としてモデルをどのように使用できますか。また、使用に際してはどのような制限がありますか。	治験依頼者は、モデルが作製され、さらに適格性が評価済みの場合は、包括的なエビデンスに基づくリスク評価アプローチの一つとして、催不整脈モデルの結果を使用することができ。施設が規制当局への提出資料のデータを得るためにモデルを使用する場合には、一連の対照物質を用いた試験を実施し、新しく得られたデータと試験施設の背景値の間に一貫性があることを評価する必要がある。モデルの適格性評価に関して、正式な手順として規定される事項は各規制当局で異なるため、モデルの作製者は、モデルの適格性評価に関する具体的な手順について規制当局に相談することが望ましい。催不整脈モデルを規制当局への提出資料に含める場合には、試験報告書に、当該ガイダンスの一般原則に従ってモデルの適格性を評価した旨の資料を添付する必要がある。もし公表論文等においてバリデーションデータセ

			ットの詳細が十分記載されており、モデルの適格性が評価可能な場合には、補足資料として公表論文を用いても良い。この Q&A で示したモデルの適格性評価の一般原則は、非臨床及び臨床試験成績に基づく統合的リスク評価の一部として催不整脈リスク予測モデルを使用する場合のみ適用されることに特に留意する。
--	--	--	---