

事務連絡  
令和4年7月22日

各〔都道府県  
保健所設置市  
特別区〕衛生主管部（局）御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

「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」に関する質疑応答集（Q&A）について

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については、「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について」（平成21年10月23日付け薬食審査発1023第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知。以下「課長通知」という。）により通知したところです。

また、課長通知に係る質疑応答集を「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」に関するQ&Aについて」（平成29年5月23日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡。以下「旧事務連絡」という。）においてお知らせしてきたところです。

今般、医薬品規制調和国際会議において、別添のとおり改訂された質疑応答集が合意されましたので、御了知の上、業務の参考として貴管内関係業者等に御周知いただくようお願い致します。

なお、別添においては、E14ガイドラインQ&AのQ5.1及びQ6.1を改訂するとともに、旧事務連絡で示したその他のQ&Aについても再掲しています。また、S7BガイドラインQ&Aを新設しています。本事務連絡の発出をもって旧事務連絡は廃止します。



## ICH E14/S7B 実施作業部会

# 「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

## E14/S7B ガイドラインに関する Q&A

2022年2月21日採択

---

医薬品規制調和国際会議

ICH, Route de Pré-Bois 20, P.O. Box 1894, 1215 Geneva, Switzerland

Telephone: +41 (22) 710 7480 - [admin@ich.org](mailto:admin@ich.org), <http://www.ich.org>

E14及びS7Bガイドラインの補遺を目的として、ICH E14/S7B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 ガイドライン Q&A	ステップ 4 に基づき ICH 運営委員会で承認	2008 年 6 月 4 日
E14 ガイドライン Q&A (R1)	新たに追加された以下に関する 4 つの質問をステップ 4 に基づき ICH 運営委員会で承認：性差；新規技術の導入；後期モニタリング；心拍数補正。	2012 年 4 月 5 日
E14 ガイドライン Q&A (R2)	新たに追加された以下に関する 4 つの質問をステップ 4 に基づき ICH 運営委員会で承認：薬物濃度－反応関係；配合剤；大型の標的タンパク質及びモノクローナル抗体；特別な場合。	2014 年 3 月 21 日
E14 ガイドライン Q&A (R3)	QTc データの濃度反応モデリングの使用に関する質問 #5.1 の改訂をステップ 4 に基づき ICH 総会で承認	2015 年 12 月 10 日
E14/S7B ガイドラインに関する Q&A	ステップ 4 に基づき ICH 総会で承認	2022 年 2 月 21 日

### 参考資料

ICH E14	<a href="#">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</a>	2005 年 5 月
ICH E14	<a href="#">Q&amp;A (R3)</a>	2015 年 12 月
ICH S7B	<a href="#">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</a>	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 Q&A.....	5
1. 心電図検査の手法について.....	5
2. 性差について.....	11
3. 陽性対照について.....	12
4. 試験デザインについて.....	14
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.....	15
6. 特別な場合について.....	19
7. 後期臨床試験における心電図モニタリング.....	23
S7B ガイドライン Q&A.....	27
1. 統合的リスク評価について.....	27
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.....	31
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.....	38
4. 催不整脈モデルの原則について.....	42

## E14 ガイドライン Q&amp;A

## 1. 心電図検査の手法について

#	合意日	質問	回答
1.1	2008年 6月	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。	<p>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。</p> <p>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。</p>
1.2	2008年 6月	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 完全用手計測法 (fully manual)</li> <li>● 完全自動計測法 (fully automated)</li> <li>● 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</li> </ul>	<p>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。すなわち、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。</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 生波形 (raw waveform) ; 単一の誘導より記録された心電図波形</li> <li>● 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</li> </ul>

		<p>る半自動化法)</p>	<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 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。</li> </ul> <p><b>完全用手計測法</b></p> <p>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）にわたり行われた時に、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。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。</p> <p><b>完全自動計測法</b></p> <p>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</p>
--	--	----------------	---

			<p>が、連続的な比較に影響する可能性がある。</p> <p><b>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）</b></p> <p>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 1.3 に記載されているように妥当性を確認する必要がある。</p> <p>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、後期臨床試験における適切な数の患者を対象と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 項参照）。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。</p>
1.3	2008 年 6 月	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	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。

		<p>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。</p>	<p><b>QT 間隔の測定</b></p> <p>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、一致性に関する 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。</p> <p><b>T 波の形態の評価</b></p> <p>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。</p> <p>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（問 1.2 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。</p>
1.4	2012 年 4 月	<p>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の確認をすればよいか説明してください。</p>	<p>ICH で合意に至るまでの過程は、特定の領域における科学的な側面がある程度明らかになった段階で、規制上の方針を決定することに適している。一般的には、新しい技術の適格性の保証や妥当性の確認に適したものではない。</p> <p>E14 ガイドラインの 2.5.1 及び 2.5.2 項では、従来の 12 誘導心電計とヒト</p>

			<p>の判定に基づく測定以外の方法の利用について、どちらかというあまり推奨しないような記載がなされていた。E14 ガイドラインが発出されて以降、QT/QTc 評価試験においては、陽性対照の存在によりその性能を確認できることから、12 誘導連続記録装置が正式な妥当性の確認の過程を経ることなく、通常の 12 誘導心電計に代わり広く用いられてきた。他の革新的な技術の効果も、陽性対照の設定された試験において評価することが可能であろう。ある種の技術は、陽性対照が設定されていなくても、他の手法を用いることにより評価が可能かもしれないが、これはより複雑であり、本 Q&amp;A の範囲を超える。</p> <p>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る。後期臨床試験において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/QTc 評価試験）において確認することが可能であろう。QT/QTc 評価試験が実施されていない場合には、治験依頼者は当該技術の妥当性の確認のために他の方法を示すことができる。</p>
1.5	2012 年 4 月	<p>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ますが、これは現時点でも必要であるか説明してください。また、E14 ガイドラインで特定されている方法の他に、推奨される QT 間隔の補正方法があれば示してください。</p>	<p>心拍数の変動は、薬剤の再分極（すなわち、QT 間隔）への効果に多様な影響を与えることから、しばしば異なる特徴を持つ複数の補正方法が適用される。以下に示す基本的な考え方は、全ての臨床試験（QT/QTc 評価試験又はその他の試験）に適用することができる。</p> <p>成人においては、Bazett 補正法は、個体間及び個体内の心拍数の変動を補正する方法として劣った方法であることが明らかに示されている。したがって、過去の Bazett 補正法により補正された QT 間隔データと比較するというやむを得ない理由がない限り、Bazett 補正法を用いて補正された QT 間隔データはもはや全ての申請において必要とされるわけではない。ほとんどの状況において、Fridericia 補正法によるデータの提示は適切であると考えられるが、他の方法がより適切な場合もあるであろう。推奨できる唯一の他の方法はないが（問 1.4（新しい技術の利用）参照）、留意すべき点を以下に示す。</p> <p>1. 同じデータを、QT 間隔を補正するための異なるモデルを用いて解析した場合に、異なる結果が示される場合がある。したがって、バイア</p>

			<p>スを低減するために、一つあるいは複数の補正方法、補正方法を選択するための基準、補正方法の構成要素の根拠を、解析を実施する前に規定しておくことが重要である。モデル選択は客観的な基準に基づいて行われるべきであり、パラメータの推定値の不確実性を考慮するべきであろう。他の補正方法は、主要な方法があらかじめ定められた補正方法選択のための基準を満たさなかった場合にのみ用いられるべきである。</p> <p>2. 被験者ごとの心拍数—QT 関係を用いた同一被験者内データに基づく補正方法は、データが密に得られていない場合や、補正において基準とされるベースラインデータが少なくとも被験薬投与時に観察される心拍数の範囲を網羅できていない場合には、うまく機能しないであろう。</p>
--	--	--	---

## 2. 性差について

#	合意日	質問	回答
2.1	2008年 6月	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。	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 (例えば、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。
2.2	2012年 4月	QT/QTc 評価試験には男性及び女性の両方を組み入れるべきか説明してください。この場合、QT/QTc 評価試験は性別ごとに評価可能な検出力が必要か説明してください。	<p>一般的に、思春期以降の男性は、思春期前の男性及び女性と比較して、心拍数で補正された QT 間隔が短い。また、女性は、男性と比較して一般的に体が小さく、男女に同じ用量が投与されたときの薬剤の曝露量は女性のほうが高くなることから、QT 延長作用を有する薬剤では、女性のほうが曝露量は高くなり、QT 間隔がより延長すると推測される。なお、QT 延長作用を有する薬剤において、反応の性差が曝露量のみでは説明できないものがあるのか否か、さらにどの程度あるのかについては不明である。</p> <p>QT/QTc 評価試験は、健康な被験者において、薬剤による QT 間隔への影響を評価するという保守的な主要目的を持つ臨床薬理試験である。例えば年齢、合併症の有無、性別といった、何らかのベースラインの人口統計学的パラメータの違いが、それらの因子による部分集団における薬剤の QT に対する反応に、曝露量の差異では説明できない大きな相違を生じさせるとは考えにくい。</p> <p>以上より、QT/QTc 評価試験には男性及び女性の両方を組み入れることが、必須ではないが望ましい。薬剤の反応性に性差があるという根拠又は理論的な背景がある場合には、性別ごとの薬物濃度－反応関係の解析が、薬剤による QT/QTc 間隔への影響を検討する上で有用な場合がある。しかしながら、QT/QTc 評価試験の主要な解析は、全体集団で十分な検出</p>

			力を持つように計画され、実施されるものである。主要な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場合は、性別による部分集団解析を行う必要はない。
--	--	--	---

### 3. 陽性対照について

#	合意日	質問	回答
3.1	2008年 6月	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。	<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 陽性対照は有意な QTc 延長を示す必要がある。すなわち、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。</li> <li>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。 <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 効果が 5ms より大きい (すなわち、片側 95% 信頼区間の下限 &gt; 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</li> </ol> </li> </ol>

			<p>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。</p> <p>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&gt;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できることが大変重要である。</p> <p>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。</p>
3.2	2008 年 6 月	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。	<p>問 1.2 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ない。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。</p>

## 4. 試験デザインについて

#	合意日	質問	回答
4.1	2008年 6月	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。	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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 4.2 で議論する。</p>
4.2	2008年 6月	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。	<p>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。</p>
			<p>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</p>

			<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
--	--	--	--

## 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

#	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、時点ごとの解析、あるいは <b>intersection-union test</b> 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。</p>

			<p>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）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><b>用量及び曝露の定義</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 治療用量：第 3 相試験で評価した用量又は添付文書で推奨されている用量</li> <li>• 臨床曝露量：最大治療用量を投与したときの定常状態における平均最高血中濃度 (<math>C_{max,ss}</math>)</li> <li>• 高い臨床曝露量：<math>C_{max,ss}</math> の上昇に最も大きな影響を及ぼす内因性又は外因性要因（例えば臓器障害、薬物相互作用、食事の影響など）の存在下で最大治療用量を投与した場合に得られる曝露量 (<math>C_{max,ss}</math>)</li> <li>• 治療用量を上回る用量：高い臨床曝露量のシナリオを上回る曝露量（平均 <math>C_{max}</math>）をもたらす用量</li> </ul> <p><b>留意すべき点</b></p> <p>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"><li>1. 初めてヒトに投与する（FIH）臨床試験、反復投与の用量漸増（MAD）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、安全に達成可能な濃度につき、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い臨床曝露量の状況設定を反映することが条件となる。治験依頼者は、可能な限り、高濃度での作用を明らかにするために、初期の試験で幅広い用量範囲を探索することが推奨される。</li><li>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 ガイドライン及び本 Q&amp;A の問 1 を参照のこと）。</li><li>3. 仮に複数の臨床試験からの心電図間隔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。</li><li>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"><li>a) 高い臨床曝露量の相当倍（通常は2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）</li></ol>又は<ol style="list-style-type: none"><li>b) 臨床での心電図評価で高い臨床曝露量が得られたが、十分な倍数が得られていない場合（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非臨床試験の統合的リスク評価を用いることができる。より高用量の試験が実施されな</li></ol></li></ol>
--	--	--

			<p>かった理由については、適切に正当性が示されるべきである。詳細については <b>S7B ガイドライン Q&amp;A 1.1</b> を参照のこと；要約すると、非臨床試験では、(1) ベストプラクティスの考慮事項 (<b>S7B ガイドライン Q&amp;A 2</b> 参照) に従った hERG 試験で、<b>S7B ガイドライン Q&amp;A 1.1~1.2</b> に規定されている低いリスクが認められること、及び (2) 高い臨床曝露量を網羅する曝露量で、<b>S7B ガイドライン</b> に従って実施した <i>in vivo</i> 試験の測定において QTc 延長が認められないことを必要とする (<b>S7B ガイドライン Q&amp;A 1.1</b> 及び <b>3</b> を参照；一部の推奨事項はガイドライン <b>Q&amp;A 6.1</b> に基づく意思決定にのみ適用されることに留意されたい)。</p> <p><b>意思決定</b></p> <p><b>Intersection-union test</b>、及び薬物濃度－反応関係 (<b>CRR</b>) 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 延長の経時的推移を精査することは重要である。しかしながら、<b>CRR</b> 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 (<b>intersection-union test</b> 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。<b>CRR</b> 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、<b>CRR</b> 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 <b>Q&amp;A 7</b> 参照)。</p> <p><b>その他の利用法</b></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、以下に示す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

#	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、他にどのような方法を用いるべきか説明してください。</p>	<p>非臨床試験と臨床試験を統合した QT/QTc 間隔のリスク評価は、5.1 に記述した QT/QTc 間隔の評価試験と同様の品質管理が必要とされる QT/QTc 評価試験又は濃度-QTc 間隔の解析が実施できない場合に特に有用である。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に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このような局面が生じ得る。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"> <li>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&amp;A 1.1 及び 1.2 参照）。</li> <li>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 項及び同ガイドライン Q&amp;A 5.1 参照）。</li> </ol> <p>高い臨床曝露量において QT/QTc 延長作用を評価できない状況では、高い臨床曝露量を網羅する曝露量で非臨床 <i>in vivo</i> 試験を実施することが特に重要である（高い臨床曝露量の定義については ICH E14 Q&amp;A 5.1 を参照）。</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（ペーシング）や補正及び／又は意図した患者集団における 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るような場合には、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を使用できることがある。</p> <p><b>意思決定</b></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の議論が可能である。</p> <p>以下の基準を満たす薬剤は、再分極遅延による催不整脈作用の可能性が低いと考えられる。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>in vitro</i> 試験（ICH S7B Q&amp;A 2 参照）及び <i>in vivo</i> 試験（ICH S7B Q&amp;A 3 参照）に関するベストプラクティスの考慮事項に従って実施された非臨床試験において、ICH S7B Q&amp;A 1.1 に定義されているような低リスクであることが示されている。</li> </ol>
--	--	--	---

			<p>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&amp;A 1. 心電図の手法について参照）において、QT 延長していない。この場合の QT 延長は本 Q&amp;A により、概して、薬物濃度－反応解析又は intersection-union test によって算出した <math>\Delta QTc</math> に対する推定最大効果の両側 90%信頼区間の上限が 10ms 未満の場合として定義される。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、治療群又は用量群間に著明な不均衡があってはならない。</p> <p>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）。</p> <p>正当性が示された場合には、<math>\Delta QTc</math> に対する推定最大効果の両側 90%信頼区間の上限が 10ms 以上である薬剤であっても、再分極遅延による催不整脈作用の可能性が低いとする、包括的なエビデンスの議論をすることができる。判定は、臨床データ（推定 <math>\Delta QTc</math> の平均値及び上限値、濃度-<math>\Delta QTc</math> 関係の傾きなど）及び非臨床データ（被験薬の hERG 安全域と低リスクを定義する閾値との間の差など）の質及び詳細によって異なる。</p> <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 延長作用がないと結論することは困難である。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>
--	--	--	--

6.2	2014年 3月	E14ガイドラインでは配合剤の開発におけるQT測定方法について言及していません。併用又は配合剤でQT延長の測定を行うことが推奨されるのか説明してください。	2種類以上の薬剤を配合した配合剤における各成分について、臨床的に意味のある延長作用がないことが、ICH E14 ガイドラインで規定される QT/QTc 評価試験により示されているのであれば、一般的には併用又は配合剤での QT/QTc 評価試験や後期臨床試験での集中的な心電図モニタリングは必要とされないと考えられる。 配合剤における各成分のQT/QTc間隔に対する作用が明確になっていない場合には、併用又は成分ごとに評価される。
6.3	2014年 3月	高分子タンパク質やモノクローナル抗体の開発において、治験依頼者はQT/QTc評価試験を実施する必要があるか説明してください。	高分子タンパク質やモノクローナル抗体はイオンチャンネルに直接作用する可能性が低いことから、催不整脈リスクを示唆するようなデータや機序的な懸念が臨床試験や非臨床試験から認められないのであれば、QT/QTc 評価試験を実施する必要はない。

## 7. 後期臨床試験における心電図モニタリング

#	合意日	質問	回答
7.1	2012年 4月	E14 ガイドラインの 2.3 項 (QT/QTc 評価試験後の臨床試験の評価) には、「それら (モニタリングー後期臨床試験における付加的な評価) を達成する適切な心電図評価の方法は十分に確立されていない」と記載されています。後期臨床試験の前に QT 延長所見が得られた薬剤での、後期の臨床開発における QTc 評価の適切な方法は、現在は確立されているのか説明してください。	<p><b>後期の臨床開発における QTc 評価方法の説明</b></p> <p>QT/QTc 評価試験の目的は、薬剤の心室再分極(QT 間隔) に与える影響を評価することである。対象患者におけるトルサード・ド・ポワンツ (TdP) のリスクを評価することではなく、むしろ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が、QT/QTc 評価試験の目的である。規制当局が関心をもつ基準値レベルを超える QT 延長(QT/QTc 評価試験が陽性) がみられる場合には、後期臨床試験において更なる心電図評価が必要となる可能性がある。更なる心電図評価の度合いは、後期臨床試験で用いられる用量や血中濃度において、想定される QT 延長の程度に影響される。臨床試験で想定される血中濃度で、臨床的に意味のある QT 延長が生じるのであれば、後期臨床試験に組み入れられる被験者の安全性の確保や著明な QT 延長を生じる頻度についての更なる情報を得ることが重要である。治療で到達する曝露量と、著明な心電図間隔の変化の生じる曝露量との間に、広い安全域があるような場合には、集中的な心電図評価に関する方策は必要でない場合も考えられる。</p> <p>後期臨床試験で推奨されるモニタリングと評価の程度は、以下の要素に依存する：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A. QT/QTc 評価試験や早期臨床試験でみられた QTc 延長の程度</li> <li>B. 臨床的に意味のある QT 延長の生じる状況 (即ち、通常投与時なのか、あるいは薬物濃度が著明に上昇した時のみであるのか [例えば、肝、あるいは腎障害、併用薬等])</li> <li>C. 薬剤の薬物動態特性 (例えば、血中濃度の個体間変動が大きい、代謝物等)</li> <li>D. 催不整脈リスクを高めるような、対象患者集団の特徴 (例えば、器質的心疾患)</li> <li>E. 催不整脈リスクを高める可能性のある副作用の存在 (例えば、低</li> </ul>

			<p>カリウム血症、徐脈、心ブロック)</p> <p>F. 薬剤の他の特徴 (例えば、薬力学、安全性薬理、毒性、薬剤クラス、ヒステリシス)</p> <p>次の例は、QT/QTc 評価試験や早期臨床試験の結果に基づいた、推奨される心電図評価の範囲を記述したものである。これらは上記 A から F のような他の要素により変更されうる。</p> <p><b>後期臨床試験における心電図モニタリングの例</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. QT/QTc 評価試験の結果が、E14 ガイドラインの基準*に基づき、治療用量では陰性であるが、治療用量を上回る用量 (第 III 相試験の用量と比較して) で平均 QTc 間隔の延長作用が 10~20ms の間の場合: 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するという、理にかなった保証があるなら、後期臨床試験では、通常的心電図モニタリングのみを行うことが推奨される。患者で臨床的に明らかな QTc 延長が見られる可能性は低いので、この方法により安全性は再保証されると考えられる。</li> <li>2. QT/QTc 評価試験の結果が、E14 ガイドラインの基準*に基づき、治療用量で陽性であり、平均 QTc 間隔の延長作用が 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となる。</li> </ol> <p>臨床試験における集中的な心電図モニタリングには、2 つの主な目的がある。ひとつ目の目的は、500ms を超える臨床的に懸念される著明な QT 延長が生じる可能性のある患者の保護を行うことである。2 つ目の目的は、著明な QT 延長 (例えば、500ms を超える QT 延長、60ms を超える QTc 増加等) の頻度を同定することである。</p> <p>後期臨床試験において心電図を収集することの限界を考慮すると、解析の焦点は外れ値 (outlier) であって、中心傾向 (central tendency) ではない。記述統計を除いて、詳細な統計解析は期待されていない。このモニタリングについては、中央検査室は関与せずに各</p>
--	--	--	---

			<p>施設で行われることを想定している。</p> <p>心電図検査の時期は、それまでに明らかにされている薬剤の特性に基づいて規定されるべきである。全ての患者は、試験期間中には、ベースライン、定常状態及び定期的に心電図検査がなされるべきである。さらに、患者の一部、あるいは特化した試験において、初回投与後の最高血中濃度到達時間 (<math>T_{max}</math>) 付近及び／又は定常状態付近でも心電図データを収集すべきである。ピークとトラフの血中濃度の変動の少ない薬剤では、最高血中濃度到達時間 (<math>T_{max}</math>) 付近での心電図データの収集は重要ではない。もし薬剤が、遅発性の QT 延長作用を示すような場合には、心電図測定 of the 時期はこの遅れを反映すべきである。</p> <p>3. QT/QTc 評価試験の結果が、E14 ガイドラインの基準*に基づき、治療用量では陰性であるが、治療用量を上回る用量で平均 QTc 間隔の延長作用が 10~20ms の間の場合：もし QT/QTc 評価試験の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において、臨床用量で投与した時に生じることが想定されるのであれば、上述の例 2 に記載されたような集中的なモニタリングは、第 III 相臨床試験のそのような患者のみで実施される場合も考えられる。このような場合には、高曝露量の状況が通常患者集団で生じるとは思われまいという理にかなった保証があるべきである。逆に、一般的な患者集団に含まれる（あらかじめ簡単には同定できない）患者が、場合によってはこの高曝露量の状況に到達すると想定されるのであれば、第 III 相臨床試験の患者集団全体において、上述の例 2 に記載されたような集中的な心電図モニタリングがなされる必要がある。</p> <p>4. 治療用量で平均 QTc 間隔の延長作用が 20ms を超える場合：大きな QTc 延長作用を有する薬剤では、第 II 相、及び第 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行うことが適切と考えられる。TdP のリスクがあるため、後期臨床試験における心電図モニタリングの他の重要な用途は、あらゆるリスク軽減のための方策（例えば、電解質モニタリング、投与量の減量規定）を評価することである。この Q&amp;A でこれまでに推奨されている内容に加えて、付加的な心電図評価（例えば、24 時間心電図記録、テレメトリー、定常状態</p>
--	--	--	--

			<p>の間を通じた多数回のトラフ時点での心電図) も必要となる可能性がある。</p> <p>治験依頼者は、これらの方策について、第III相試験の開始に先立って、関連する規制当局に相談することが勧められる。</p> <p><i>*E14 ガイドラインの基準に基づいた、QT/QTc 評価試験の陰性とは、QTc 延長効果の95%片側信頼区間の上限が10msを下回る場合を指す。</i></p>
--	--	--	--

## S7B ガイドライン Q&amp;A

## 1. 統合的リスク評価について

#	合意日	質問	回答
1.1		心室再分極遅延及びトルサード・ド・ポワント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・ポワント（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の情報が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ことが挙げられる。</p> <p>S7B ガイドラインに記載されている通り、<i>in vitro</i> I<sub>Kr</sub>/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&amp;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。</p> <p>初めてヒトに投与する（First-in-Human）臨床試験の計画と解釈の裏付けとなることに加えて、非臨床試験の評価は、臨床試験成績が得られた開発後期段階において 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&amp;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<sub>Kr</sub>/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"> <li>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&amp;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。S7A ガイドライン 2.6 項には、<i>in vitro</i> 系でヒ</li> </ol>

			<p>ト代謝物を評価する場合の留意事項が記載されている。このような場合、代謝物の hERG 安全域も評価すべきである。</p> <p>2. <i>In vivo</i> 試験では、予想される臨床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、ヒトの主要代謝物に対する曝露の適切性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&amp;A 3.5 参照)。さらに、E14 ガイドライン Q&amp;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、臨床における QT/QTc 評価試験と同程度の QTc 延長作用を検出できる十分な感度を有する必要がある (S7B ガイドライン Q&amp;A 3.4 参照)。この追加的な考慮事項 (QT 評価に特化した臨床試験と同様の感度) は、First-in-Human 試験前又は E14 ガイドライン Q&amp;A 5.1 に基づく意思決定には適用されない。</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、TdP を生じることが知られている一連の薬剤を用いて同一の実験プロトコルで算出された安全域に基づく閾値を上回ること (さらに詳しくは S7B ガイドライン Q&amp;A 1.2 を参照)、並びに (2) 臨床曝露量を上回る親化合物及びヒト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。<i>in vitro</i> 又は <i>in vivo</i> 非臨床試験におけるヒト代謝物に関する考慮事項については、ICH S7A 2.6 項を参照すること。これらの結果を、E14 ガイドライン Q&amp;A 5.1 及び 6.1 に記載された統合的な臨床及び非臨床リスク評価戦略の裏付けとして使用する場合、追加の非臨床試験は不要である。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のある要因が認められる場合には、これらの特定の問題に対処するために、ICH S7B (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ある。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</p>
--	--	--	---

			<p>(<math>I_{Ks}</math>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延長等のその他の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 リスクを評価することも可能である。適用可能であれば、作用機序の検討はその他のイオンチャネル電流評価(S7B ガイドライン Q&amp;A 2.1 参照)、<i>in vitro</i> 心筋細胞試験(S7B ガイドライン Q&amp;A 2.2~2.5 参照)、又は <i>in vivo</i> 試験(S7B ガイドライン Q&amp;A 3.1~3.5 参照)に示すベストプラクティスの考慮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、適格性が評価された適切な催不整脈リスク予測モデル(S7B ガイドライン Q&amp;A 4.1~4.2 参照)を用いてもよい。<i>In vitro</i> モデルや <i>in silico</i> モデルを使用することで、3R(動物数の削減/苦痛の軽減/代替法の利用)原則に従ってフォローアップ試験における動物の使用を減らすこともできる。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(<math>IC_{50}</math>)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&amp;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、試験成績等から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。この方法は、薬物間相互作用のリスクに関する規制当局の評価にも使用されている。タンパク質結合値を正確に評価できない場合(例えば、生体試料中濃度分析法バリデーションの信頼性が低い、ベ</p>

			<p>ストプラクティスから逸脱している等)、定常状態における非結合型 <math>C_{max}</math> 及び総 <math>C_{max}</math> の両方について安全域を算出するべきである。</p> <p>E14 ガイドライン Q&amp;A 5.1 又は 6.1 の下での意思決定を裏付けるための安全域計算の分母に用いる曝露量に関しては、通常、E14 ガイドライン Q&amp;A 5.1 に規定された高臨床曝露量 (すなわち、定常状態における平均最高濃度 [<math>C_{max,ss}</math>] 上昇に対する影響が最も大きい内因性又は外因性要因の存在下で最大治療用量を投与したときの <math>C_{max,ss}</math>) を用いることが推奨される。</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対照薬を用いて同一の実験プロトコールで算出された安全域の範囲と比較する。特定の安全域閾値の使用を正当化するために、追加の薬理学的原理又はモデリングを使用することも可能である (例えば、半機械的薬物動態/薬力学モデル又はシステム薬理モデルから得られた hERG 阻害と QTc 延長との関係等。Leishman ら、<i>J Pharmacol Toxicol Methods</i> 2020 [<a href="https://doi.org/10.1016/j.vascn.2020.106900">https://doi.org/10.1016/j.vascn.2020.106900</a>] の例を参照)。これは、本 Q&amp;A の原則 (例えば、TdP のリスクが既知の一連の薬剤に対して同一の実験プロトコールを適用する等) に基づく実験データによって裏付けられるべきである。</p> <p>薬剤の TdP リスクが低いと定義するための安全域閾値を裏付けるデータは、提出された試験報告書中に含めるか、又は添付するべきである。本 Q&amp;A の原則に基づいて推奨される hERG 安全域の閾値が公表されている場合、同じ閾値を使用しようとする治験依頼者 (又は委託研究施設) は、同一の実験プロトコールの下で一連の対照薬を用いて算出した <math>IC_{50}</math> の施設間変動により、TdP について低リスクではない薬剤を検出するための安全域閾値の感度が有意に低下しないことを実証すべきである。試験で求めた <math>IC_{50}</math> 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

#	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<sub>Kr</sub>/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。S7B ガイドライン Q&amp;A 1.1&amp;1.2 及び E14 ガイドライン Q&amp;A 5.1&amp;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 I<sub>Kr</sub>/hERG データを使用する場合、並びに催不整脈作用評価（S7B ガイドライン Q&amp;A 1.1）の裏付けに Cav1.2 及び Nav1.5 を使用する場合は、以下の「ベストプラクティス」の側面を考慮する必要がある。本 Q&amp;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するための I<sub>Kr</sub>/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）、データの適合基準、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への外挿をより容易にする。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ボルテージクランプ法にも適用することが可能である。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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、hERG、Cav1.2、Nav1.5 などの心臓イオンチャネルを過剰発現した細胞に対して生理的温度（35～37°C）に近い温度でパッ</li> </ol>

			<p>チクランプ試験を実施する必要がある。</p> <p>2. 電位プロトコール：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、生理的に関連する心拍数において被験薬の作用を見逃す可能性を最小限度に留めるのに十分な頻度で繰り返し実施される必要がある。hERG については、0.2~1 Hz の刺激周波数が推奨される。Ca<sub>v</sub>1.2 及び Na<sub>v</sub>1.5 電流については、0.2 Hz の刺激周波数が推奨される。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（経時的なインプトレジスタンスとシリーズレジスタンスの推定）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、保持電流及びインプトレジスタンス（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の品質が担保されている場合には、十分に高い濃度の選択的阻害薬を細胞に添加し、各細胞における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ズ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ズ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、<math>IC_{50}</math> 値 (<math>\mu M</math> 及び <math>ng/mL</math> 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：<math>IC_{50}</math> 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、インプットレジスタンス、保持電流並びに薬剤の平衡の経時推移プロットを記載する。被験物質による阻害の推定にあたり、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、<math>IC_{50}</math> 及び Hill 係数を算出する。</p> <p>7. 陽性対照及び陰性対照：陽性対照薬は、Q&amp;A 1.2 で言及された「基準薬 (reference drugs)」のひとつでなければならない。陽性対照薬の試験は、基準薬データとの一貫性及び再現</p>
--	--	--	---

			<p>性を示すために、十分な回数の試験及び 20～80%のブロックを達成する 2 つ以上の濃度を用いて行うべきである。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&amp;A5.1 及び6.1に記載した目的の裏付けとして用いることは推奨されない。(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関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&amp;A 2.2～2.5 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考慮事項について示す。</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フィールド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ス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、撃発活動又は不整脈として現れる)が含まれ、これらを測定対象とする必要がある。</p> <p>薬剤が心筋細胞カルシウムハンドリング(カルシウムトランジェント、収縮性、カルシウム恒常性)に及ぼす影響は、電気生理学的活性に影響を及ぼす可能性がある。これらの作用は、催不整脈機序に関連した異常な機械的活動として現れる可能性がある(例えば、長時間の収縮、早期後脱分極などの誘発された電氣的活動に関連する単一又は複数の期外収縮)。カルシウムハンドリングの変化の評価は、潜在的な催不整脈作用の有無を明らかにするのに有用である。しかし、このような測定法は、再分極に対する薬物の電気生理学的作用を十分に特徴づけるには不十分</p>

			である。
2.3		<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>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"> <li>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／フィールド電位時間、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。</li> <li>技術プラットフォーム：使用した技術〔膜電位の記録（ホールセルパッチクランプ法、微小電極法、又は電位感受性色素法等）、フィールド電位、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記録法〕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。</li> </ul>
2.4		<i>In vitro</i> 心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>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。恒温槽の温度は生理的温度（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"><li>• 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。</li><li>• ペーシングされた標本については、被験物質の存在下及び非存在下でペーシングプロトコル（パターン及び持続時間）を記載し、実施しなければならない。</li><li>• 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安定性の推測に使用可能なその他のパラメータを記載する必要がある。</li><li>• 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。</li><li>• <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、試験チャンバーからの流出物を採取すると、被</li></ul>
--	--	--	--

			<p>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（使用した培養液中における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>心筋細胞標本の電気生理学的な感度は、心筋イオンチャ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"> <li>• 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 <math>I_{Kr}/hERG</math> 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。</li> <li>• 内向き L 型カルシウム電流 (<math>I_{CaL}</math>) 及び遅延ナトリウム電流 (<math>I_{NaL}</math>) は、再分極遅延を軽減する可能性がある。特定の <math>I_{CaL}</math> 遮断薬（ニフェジピン又はニソルジピン等）及び <math>I_{NaL}</math> 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。</li> </ul>

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

#	合意日	質問	回答
3.1		(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>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について、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。</p>
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。	<p>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&amp;A 5.1 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 vivo</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&amp;A 1.1 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を行うか、別の動物から血液のサンプリングを行う。詳細な薬物動態プロファイルとの一貫性を示すために、薬力学評価日には少なくとも1つの薬物動態評価用検体を採取する。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</p>

			<p>例えば、E14 ガイドライン Q&amp;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。その理由は、3R (動物数の削減/苦痛の軽減/代替法の利用) 原則に従って動物の使用頭数を減らすことができるからである。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。</p>
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。	<p>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 ペア数、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。非げっ歯類では、QT-RR 関係に動物種固有性と個体差が認められている。</p>	
3.4	測定法の感度をどのように評価すべきですか。	<p><i>In vivo</i> QT 試験に用いた試験系で、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&amp;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。</p> <p>E14 ガイドライン Q&amp;A 6.1 で示される非臨床試験及び臨床試験の統合的リ</p>	

			<p>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 QTc 間隔の正常範囲の種間差を考慮に入れた上で、QT/QTc 評価臨床試験と同程度の QTc 延長作用の検出感度が認められることが必要である。臨床 QT 試験と比較した非臨床試験の全体的な感度は、心電図評価及び高い臨床曝露量と比較した <i>in vivo</i> 試験で得られた曝露量の両方に依存する。これにより、3R 原則に従って動物の使用頭数を減らすことができる。特定の試験で選択した QTc 閾値及び曝露倍数の正当性は、本 Q&amp;A に記載されたベストプラクティスの推奨事項と一致する条件下において、認められている基準となる化合物を用い、試験した特定の動物種で得たデータにより示すべきであることを認識した上で、以下の仮説的な例を検討のために提供する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 仮説的な例：検出可能な最小差は、動物試験における薬物曝露が高い臨床曝露量のみを網羅している場合は 5 ミリ秒であるが、高い臨床曝露量より大きな倍数が達成された場合はそれより高くなる（例えば、3 倍高い臨床曝露量が達成された場合は 10 ミリ秒）又は、さらに大きい倍数が達成された場合は、QTc 閾値がさらに高くなる）。</li> </ul>
3.5		<p><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>	<p><i>In vivo</i> QT 測定成績の規制当局による審査を容易にするため、一般的な推奨事項を以下に示す。</p> <p>PD に関する内容</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 要約表及び図等を用いて示される試験成績：実測の平均値、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 値を含めること。</li> <li>• 試験結果を E14 ガイドライン Q&amp;A 6.1 の裏付けに用いる場合は、陽性対照のデータを含めるか、添付すること。過去の陽性対照を使用する場合、現在のデータの分散は過去に認められた分散と一致していなければならない。これは、時間分析による検出可能な最小の差を報告することによって実証できる。新医薬品のデータ</li> </ul>

			<p>及び過去のデータが、同じ実施計画書及び統計解析計画書に従って収集された旨を表明すること。逸脱がある場合は、その正当性を明確に示すこと。濃度-QTc モデリングを実施する場合、報告はヒト濃度-QTc モデリングと同様の原則に従う必要がある（ICH E14 Q&amp;A 5.1 参照）。</p> <p>PK に関する内容</p> <ul style="list-style-type: none"><li>未変化体及び代謝物の <math>C_{max}</math>、AUC、及び <math>T_{max}</math> 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数のサンプルが得られた場合）。</li></ul> <p>個々の動物から得られた測定データを提供する必要がある。</p>
--	--	--	---

## 4. 催不整脈モデルの原則について

#	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の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。<i>In vitro</i> モデルや <i>in silico</i> モデルを使用することで、3R（動物数の削減／苦痛の軽減／代替法の利用）原則に従って動物の使用を減らすこともできる。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の薬理データ、hiPSC-CM モデルでは薬剤誘発性の細胞再分極変化及び／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（個別の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、モデルのインプットとして使用する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"> <li>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。モデル評価項目の例（例えば、TdP リスク対 QT 延長リスク）は Li et al. <i>Clin Pharmacol Ther</i> 2020 (<a href="https://doi.org/10.1002/cpt.1647">https://doi.org/10.1002/cpt.1647</a>) に掲載されている。</li> <li>2. 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</li> </ol>

			<p>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、モデルの性能を評価できるようになる。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. モデルの適用可能領域／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）を得るための試験方法が含まれ、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。</li> <li>4. 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共用しないようにすること。</li> <li>5. 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。</li> <li>6. 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。</li> </ol> <p>不整脈誘発リスク予測モデルを開発した後、プロセスに従い、モデル開発がこれらの原則に適合しているかどうかを評価する。このようなプロセスは、規制目的の統合的リスク評価の一環として用いるモデルが、意図する用途に対して適格であることを裏付けることになる。一部の規制当局は、適格性が確認された用途の範囲内でモデルを使用することを可能とするための、モデルの正式な適格性確認の手順を有しているが、その適切性について規制当局が再検討し、再確認する必要はない。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</p>
--	--	--	---

			局に相談することが望ましい。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、適格性が評価済みである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、独自にモデルの校正及びバリデーションを実施する必要がある。試験施設独自の校正及びバリデーション実施プロセスに関する例を Han ら <i>J Pharmacol Toxicol Methods</i> 2020 ( <a href="https://doi.org/10.1016/j.vascn.2020.106890">https://doi.org/10.1016/j.vascn.2020.106890</a> ) に示す。
4.2	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である場合は、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、催不整脈モデルを用いて得られた結果を使用することができる。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、一連の対照化合物を用いた試験を実施し、新規に取得したデータと試験施設の背景値間に一貫性があることを評価する必要がある。試験施設が独自に用いた校正化合物及び対照化合物の数及び種類の妥当性を示すべきである。	催不整脈モデルを規制当局に提出する申請資料に含める場合には、試験報告書に、本 Q&A の一般原則に従い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に記載されており、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、特に留意すべきである。