

# 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説明会

日時 : 2023年3月16日、13:00～17:00

企画 : 厚生労働省／（独）医薬品医療機器総合機構／日本製薬工業会

# 議 題

- ① パブリックコメント説明会の注意事項、E14/S7B Q&Aの概要（10分）  
角田 聡（MHLW/PMDA）
- 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、催不整脈モデルの原則について（40分）、吉永 貴志（JPMA）
- 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（25分）  
千葉 克芳（JPMA）
- ④ S7B：統合的リスク評価について、規制対応について（40分）  
角田 聡（MHLW/PMDA）
- ⑤ E14 Q&A 5.1：QT<sub>c</sub>データに対する薬物濃度－反応モデルの利用について、E14 Q&A 6.1：特別な場合について（40分）、品川 香（ICH E14/S7Bエキスパート）
- ⑥ 事前質問への回答（30分）

# E14/S7B Q&Aの概要

- E14 Q&A 5.1 : QTcデータに対する薬物濃度－反応モデルの利用について
- E14 Q&A 6.1 : 特別な場合について
- S7B Q1 : 統合的リスク評価について
- S7B Q2 : *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
- S7B Q3 : *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
- S7B Q4 : 催不整脈モデルの原則について

2022年7月に事務連絡として本邦で発出済み

# 報告内容に関する補足事項

- 本日の説明は、Q&Aの補遺として作成されたトレーニングマテリアルを元に個々の事例等を交えて行います。
- S7Bパートに関わる解説は、医薬品非臨床試験法ガイドライン解説の改定を検討しています。
- 新しい非臨床試験系のGLP適合性については、本報告会でも説明しますが、別途、GLP研修会等において情報提供を検討しています。

# 主な原則– ICH E14 及びS7B統合的なリスク評価

- これまで実施されてきたS7B試験は、主にヒトへの初回投与前の安全性を評価。
- 一般に、医薬品が臨床開発に入ると、（心電図検査やTQT試験等が実施されることから）S7Bの試験成績がヒトへの安全性評価や承認申請時のヒトへの安全性評価の意思決定において考慮は稀。
- ICH S7BとE14の両ガイドラインとも、非臨床と臨床で得られた試験成績をを統合してヒトに対するリスク評価の必要性を強調している。
- 新たに作成したQ&Aは、臨床試験の実施と評価において、非臨床試験の成績が有用である場合に、ICH S7BとE14ガイドラインの統合的リスク評価に焦点。

# E14/S7B Q&Aの経緯

- ICH E14/S7B コンセプトペーパー作成、IWG活動開始 (2018年11月)
- Step 2 署名・公開、パブリックコメント／説明会実施 (2020年6～11月)
- Step 4 署名・公開、トレーニングマテリアルの公開 (2022年2月、3月)
- Step 5 事務連絡発出 (2022年7月)

## (国内周知活動)

- S7B : 日本毒性学会シンポジウム (2022年、札幌)
- S7B : 日本安全性薬理研究会ワークショップ (2023年、東京)
- E14/S7B : Q&A説明会 (2023年3月、web形式)

# E14/S7B Q&Aのスコープ

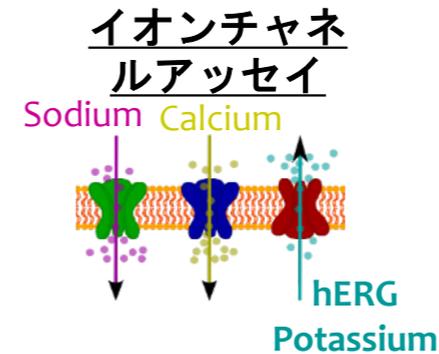
## E14及びS7B Q&As

臨床開発における統合リスク評価の適用方法

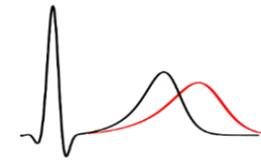


- 臨床におけるTQT（Thorough QT）試験の必要性を減らす目的として（E14 Q&A 5.1）
- TQT（または同等の試験）が実施できない場合の規制当局の意思決定に対する情報提供のため（E14 Q&A 6.1）

## S7B Q&As : ベストプラクティス



In vivo QT  
アッセイ



IPS由来心筋細胞  
の利用



In silico 催不整脈  
モデル



# Q&As概要の詳細

- S7Bガイドラインにおける統合的リスク評価の概念図
- 新しいS7B Q&A : hERG、*in vivo* QTアッセイ、フォローアップ試験として使用可能なイオンチャンネルアッセイに関するベストプラクティスを作成
- 新しいS7B Q&A : *in vitro*心筋細胞アッセイにおけるベストプラクティス及び催不整脈モデルの原則を作成
- 新しいS7B 統合リスクアセスメントQ&Aと改訂されたE14 Q&Aの組み合わせでは、TQTまたは同等の試験を実施できない場合に、非臨床試験の成績を用いてTQT試験実施を減らし、低リスクの判定に至る方法を説明。
- 統合リスクアセスメントでは、QTc延長作用を有する薬剤のTdPリスクの把握と予測にフォローアップ試験が利用可能であるが、ケースバイケースで評価。

ECG, electrocardiogram; ICH, International Council for Harmonisation; Q&A, question and answer; QTc, heart rate corrected QT interval; TdP, torsade de pointes; TQT, thorough QT.

