

S7B：統合的リスク評価について 規制対応について

角田 聡

（独）医薬品医療機器総合機構（PMDA）毒性領域
PMDA/MHLW Topic Leader

報告内容

S7B：統合的なリスク評価について

Q1-1：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。

Q1-2：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。

国内規制対応について

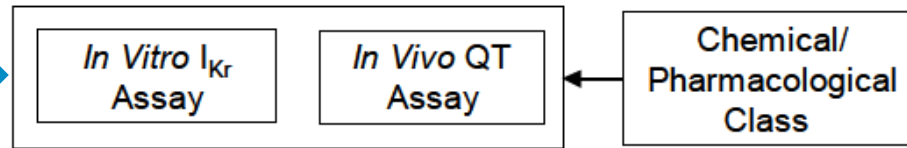
- 非臨床試験におけるGLP対応
- 試験系／試験成績の相談方法
- Q&Aに関する規制側の考慮事項（視点）

S7B 統合的リスク評価におけるQ&Aの位置づけ

現行のS7B ガイドライン

Non-clinical Testing Strategy

ベストプラクティス考慮事項
イオンチャネルアッセイ(Q&A 2.1)
in vivo QT アッセイ (Q&As 3.1-3.5)



統合的リスク評価の 考慮事項
治験開始前の非臨床評価
E14シナリオの臨床後期開発の
非臨床評価(Q&As 1.1-1.2)

ベストプラクティス考慮事項
心筋細胞アッセイ (Q&As 2.2-2.5)
催不整脈モデル(Q&As 4.1-4.2)

Evidence of Risk

ベストプラクティスは、医薬品のスクリーニング研究に影響を与えることを意図していない。
考慮事項の一部は、E14 Q&A5.1及びQ&A6.1に基づき、臨床におけるQT延長リスク評価に非臨床データを用いる場合のみに適用。

非臨床における統合的リスク評価Q&Aの概要

Q&A1-1：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

- 非臨床においてTdPリスクが低いと定義されるための条件
- E14 Q&A5.1／E14 Q&A 6.1該当薬剤、初めてヒトに投与する（First-in-Human）臨床試験のへの統合的リスク評価の適用
- hERG及び／又は*in vivo* QT試験でQTc延長が示唆される場合の統合的リスク評価の適用
- （ヒト特異的な）代謝物に対するTdPリスク評価の考え方
- 3Rの原則（*in vitro*ベストプラクティスの活用等）

Q&A1-2：hERGの安全域に関して推奨する算出方法

- E14 Q&A5.1及びQ6.1該当医薬品の意味決定に用いる場合の臨床における高曝露濃度条件の定義
- タンパク非結合型薬物濃度を用いる場合のタンパク結合率の考え方
- 安全域の閾値に基づく非臨床TdPリスク評価について
- TdPリスクが低いと定義するための安全域の閾値を裏付けるデータの（規制当局への）提示方法

非臨床における統合的リスク評価

非臨床においてTdPリスクが低いと見込まれる薬剤の定義

⇒hERG及び*in vivo* QT試験とも「陰性」を示すこと（ダブルネガティブシナリオ）

- hERG試験

評価対象の薬剤hERG安全域が、TdPを生じることが知られている一連（複数）の薬剤を用いて、同一の試験プロトコール（試験システム）を用いて得られたIC₅₀値を用いた**安全域に基づく閾値（安全域の閾値）を上回る**こと

- *In vivo* QT試験

臨床曝露量を上回る親化合物及びヒト主要代謝物の（血中）曝露が認められる条件で実施され、十分な**測定感度**を有する*in vivo*試験においてQTc延長が認められないこと

非臨床における統合的リスク評価

E14 Q&A 5.1 又は6.1該当医薬品の非臨床QTc延長リスク評価への*in vitro*/*in vivo*ベストプラクティスの適用条件、非臨床でTdPリスクが低いと判断される条件

- hERG試験

E14 Q&A 5.1 及び6.1該当医薬品は**ベストプラクティスを適用し**、hERGのIC₅₀値幅に基づく安全域が、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試験システムで算出された安全域の閾値を上回ること

- *In vivo* QT試験

- ヒト臨床曝露量の最も高い推定値（E14 Q&A 5.1参照）を上回る曝露量でQTc延長を示さないこと
- ✓ E14 Q&A 5.1該当薬剤では、現行で用いられている方法（ベストプラクティス非適用可能）
 - ✓ E14 Q&A 6.1該当薬剤では**測定感度についてベストプラクティス要適用**

hERG安全域を規定する場合の原則

- 薬剤のhERG安全域（hERG IC₅₀ / C_{max}）を、TdP誘発性を有する薬剤に基づいて決定した安全域と比較する（詳細は次のスライドを参照）
- 実験のばらつきはhERG安全性マージンの計算に含める（IC₅₀のばらつきは、安全性マージンの信頼区間に換算）
- hERG IC₅₀ は Q&A 2.1 の「ベストプラクティス」に準拠した試験で算出
 - ✓ 薬剤と陽性対照薬は同じ実験プロトコール（試験システム）を適用
- ヒトC_{max} は、推奨される最大治療量を内的あるいは外的要因で投与した場合の平均定常状態最高血中濃度（高い臨床曝露濃度／シナリオ）を採用（詳細はE14 Q&A 5.1参照）
 - ✓ 「高い臨床曝露濃度」は、開発の初期段階でも推定されるが、臨床開発段階で変更される場合がある
 - ✓ 通常、血中濃度は遊離（非結合）型を使用
 - 実験的に1%未満であると判断された場合、非結合率は1%に設定
 - タンパク質結合率を正確に評価できない場合、非結合型 C_{max}とトータル C_{max}の両方を使用

hERG安全域を規定する場合の原則

医薬品開発者／試験実施施設又は試験委託施設が hERG 安全性域の閾値を使用して hERG 陰性を定義する方法（Q&A 2.1）。

- ケース①

試験毎に、薬剤及びTdP誘発能を有する複数の薬剤をベストプラクティスで実施した上で、hERG 安全域の閾値を設定し、薬剤のTdPリスクを評価

- ケース②（推奨される方法）

あらかじめ、TdP誘発能を有する複数の薬剤をベストプラクティス適用の実験プロトコール（試験システム）でIC₅₀値を求め、hERG 安全域の閾値を設定。薬剤のTdPリスクを同じ試験システムでIC₅₀値から評価。安全域の閾値は、試験システムを変更しない限り再利用可

hERG 試験システムにおける安全性域の閾値の設定／薬剤評価

【試験システムの安全性域の閾値評価】

- ① 臨床においてTdPリスクが明らかな陽性対照物質（ex. Moxifloxacin, Ondansetron, Dofetilide）をベストプラクティスを適用した（S7B Q&A 2.1）hERG試験でIC₅₀値（90% CI）を求め、臨床曝露濃度（C_{max}）との間の安全域幅（90% CI）を求める。
- ② ベストプラクティスを適用したhERG試験システムの安全域の閾値（Safety Margin threshold）は、陽性対照物質の安全域幅からプール幅を求めて90%の上限値を採用。

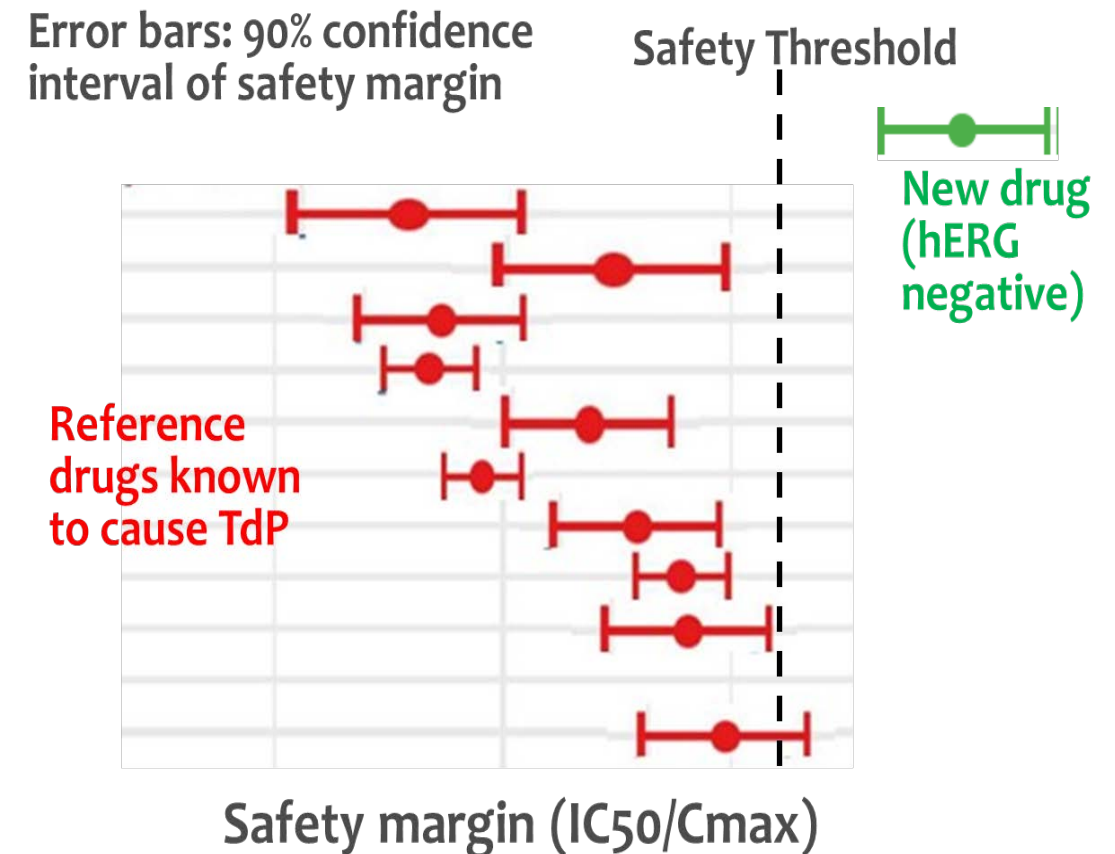
【薬剤の安全性評価】

- ① ベストプラクティス適用hERG試験から薬剤のIC₅₀値を求める。
- ② 薬剤のIC₅₀値と臨床高臨床曝露量から安全域を求める。
- ③ 薬剤の安全域と試験システムの安全域の閾値を比較*

*薬剤の安全域＞試験システムの安全域の閾値⇒TdPリスク陰性

*薬剤の安全域＜試験システムの安全域の閾値⇒TdPリスク陽性

参考資料： Leishman et al. J Pharmacol Toxicol Methods 2020



hERG試験システムの安全域の閾値の再利用方法

以下の条件を満たせば、hERG試験システムの安全性マージンの閾値を再利用可能。試験毎に安全性域の閾値を評価の意義は低い。

【再利用するための試験条件】

- ① 安全性マージン閾値を評価した陽性対照薬（Moxifloxacin, Ondansetron, Dofetilide etc.、オレンジ色セル）の中から選択（ex. Moxifloxacin）して、薬剤を評価する実験計画中で同時に陽性対照薬を評価する（青色セル）。
- ② 試験毎に設定した陽性対照薬のIC₅₀は、同じ試験システムで実施された安全域の閾値設定時のIC₅₀の範囲内であることを確認する（黄色の斜線セル）。
- ③ ②の評価で背景値の範囲内の場合、薬剤（又は代謝物）のhERG安全域を陽性対照薬の安全域の閾値と直接比較は可能（緑セル）。

【薬剤の安全性評価】

右表例示の場合、薬剤の安全域の下限は95、試験システムの安全域の閾値は>51*

* 薬剤の安全域>試験システムの安全域の閾値⇒TdPリスク陰性

	In Vitro Assay ¹	High Clinical C _{max,ss} (ng/mL) ²	Protein Binding, % ³	Mol Wt (g/mole)	hERG IC ₅₀ (μM) / (μg/mL) ⁴	Safety Margin ⁵
Parent	Protocol-001	291 (265, 319)	1	300	100 μM / 30 μg/mL	104x (95 , 114)
Positive control: moxifloxacin					85 μM	
Metabolite	Protocol-001	97 (89, 106)	2	350	5% block at 1000 μM / 350 μg/mL	>3682x (3369 , 4013)
Positive control: ondansetron					1.6 μM	
hERG Safety Margin Threshold Defined by Reference Drugs ¹²						
Reference Drugs ⁶	In Vitro Assay	Critical Concentration (ng/mL) ⁷	Protein Binding, %	Mol Wt (g/mole)	IC ₅₀ Distribution (μM) ⁸	Safety Margin ⁹
Moxifloxacin	Protocol-001	1866 (1591, 2188)	40 (37, 43)	401	62 (38, 104); N = 10	23x (13, 39)
Ondansetron		249 (152, 412)	73 (71, 76)	293	1.4 (0.8, 2.6); N = 4	10x (4, 27)
Dofetilide		0.37 (0.24, 0.55)	64 (62, 66)	442	0.01 (<0.01, 0.02); N = 4	44x (16, 117)
Pooled Safety Margin for Reference Drugs ¹⁰						22x (9, 51)
Threshold ¹¹						>51x

See Training Material Examples Supplemental File for additional details (Example 1, Table 1-C)

非臨床における統合的リスク評価

In vivo QT試験の測定感度の規制側の視点

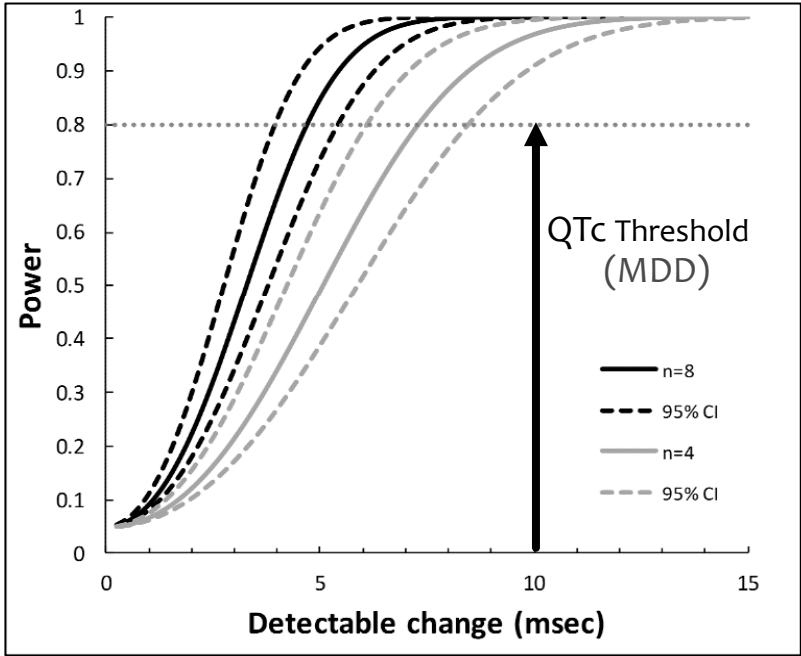
- In vivo QT試験のヒトTQT試験等と同じ検出感度を有ることが望ましい。測定感度の評価方法はベストプラクティスを例示（Q&A 3.4）
- 必要最低限の使用動物数（ex. N=4, cross over）、試験毎に陽性対照を設定しないこと（3R観点）、QTcの変化量、試験系のQTc延長陽性／陰性の閾値を考慮として、「minimal detectable difference（MDD）、検出可能な最小差」を指標とすることを例示
- MDD*は、統計学的な有意差よりも高感度の生物学的な変化（差）を検出する手法
 - *Mair et al. Environmental toxicology and chemistry, 2020
- MDD（QTc閾値）は、試験施設、試験システム（試験プロトコール）、動物数・種で異なる。
- ヒトRQT試験と同等な感度を有するin vivo QT試験システムの場合、MDDに基づくヒトTQTとin vivo QT試験間の感度補正（解説は後スライド）の必要性は低い
- 規制側に測定感度の説明が必要なケースは、E14 Q&A 6.1該当医薬品（解説は後スライド）
- E14 Q&A 6.1 以外でMDD／QTc 閾値の利用が見込まれる薬剤の事項を解説（in vivo C-QTc解析時の閾値設定など）

MDD／QTc thresholdに基づく *in vivo* QT試験の感度確認法の要点

- ① *In vivo* QT試験に用いる試験システムにおいて、複数の陽性対照物質のQTc値からMDDの95%信頼区間（ex.95%CI 6, 10）を求める
- ② 検出力0.8における試験システムのMDD／QTc threshold（N=4, ex. 10ms）を右図で例示。MDD／QTc thresholdは、同じ試験システムの陽性対照のMDD幅（ex.95%CI）の範囲内である必要がある。
- ③ MDDによる感度やQTcの閾値が規定された試験システムと同条件で、*in vivo* QT試験を実施する場合には、試験毎の陽性対照は必ずしも必要としない。
- ④ 試験システムMDDは、*in vivo* QT試験とヒトTQT試験の感度補正やC-QTc分析の陽性／陰性の閾値（QTc-threshold）として利用可。

参考：N=8の試験システム（黒実線／破線）では、検出力0.8におけるMDD/QTc thresholdは約5 ms。N=4よりQTc延長の検出感度は高い

MDD of historical positive control	8ms (95%CI: 6, 10)
MDD/QTc threshold in test system (power = 0.8)	10ms



TQT試験と*in vivo* QT試験間の感度補正 (TM slide 21) の解説



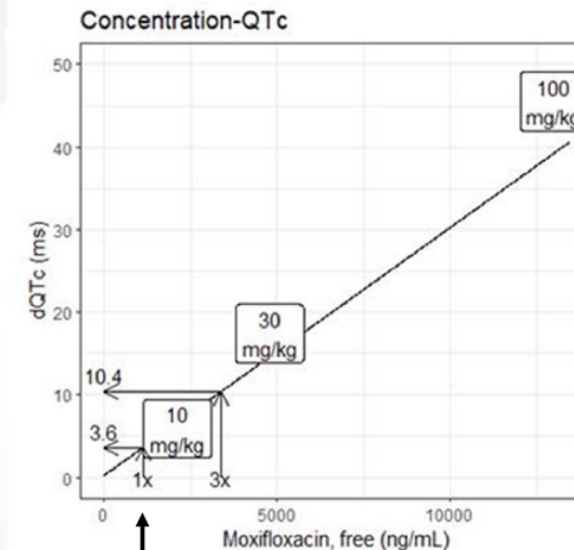
ICH E14/S7B | E14 Q&A 6 - Special Cases

Table 2-D: Sensitivity using historical positive control

- Minimal detectable difference (MDD)* in QT study is similar to MDD of historical positive control with same study design (XO, N=4)
 - Historical data can be used to inform exposure ratio
- Based on the C-QTc relationship for moxifloxacin, the QTc prolongation at free critical concentration (1120 ng/mL) is 3.6 ms
- Study design is $\sim 1/3$ $[3.6/10]$ the sensitivity of clinical QT study: the study would need 3x exposure ratio to have similar sensitivity as clinical QT study

*See slide 72 for additional details on MDD and Training Material Examples Supplemental File (Example 2, Table 2-D)

MDD of historical positive control:	8 ms (95% CI: 6, 10)
MDD current in vivo QT study:	10 ms



Critical concentration gives 10 ms in clinical QT study (1x)

TQT試験とin vivo QT試験間の感度補正（TM slide 21）の解説

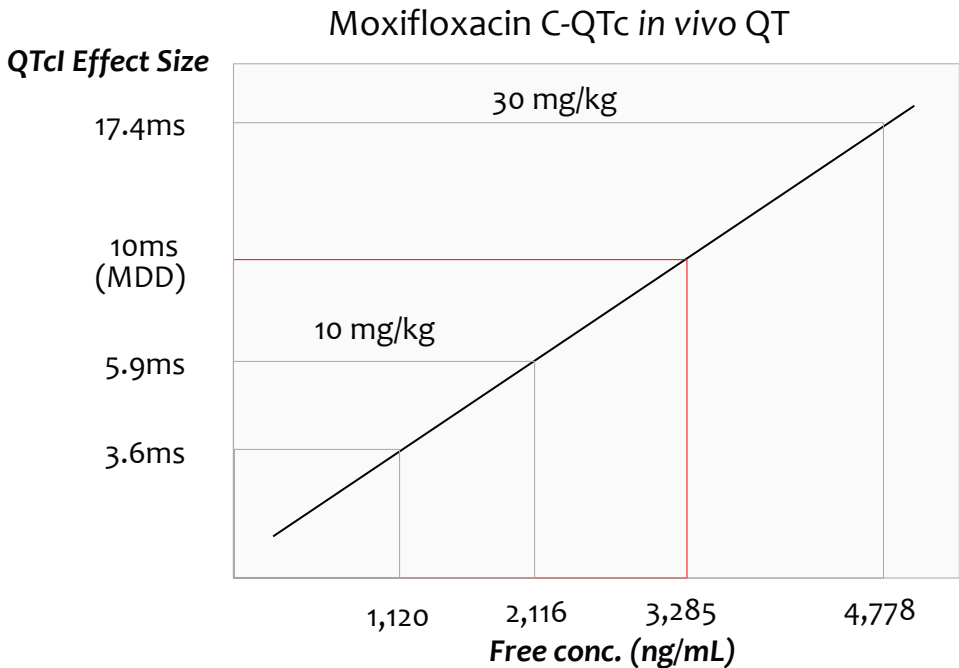
E14/S7B TM supplement file (E14 Q&A6.1)中のTable 2Dの数値から、E14/S7B TM slide 21のヒトTQT 及びin vivo QT試験間の感度補正方法の解説

【in vivo QT試験のMDDを用いた臨床TQTとの感度補正】

- ① 感度補正に用いる薬剤は、ヒトTQT試験でQT延長を示すもの（ex. moxifloxacin）。当該薬剤のヒトQTc閾値（10ms）におけるヒト血中フリー体濃度（ex. 1,120 ng/mL）を入手する。
- ② In vivo QT試験で陽性対照（ex. Moxifloxacin）のQTc評価を行い、C-QTcモデリングから、ヒトヒトQTc閾値時の1,120 ng/mL曝露濃度におけるQTc値を算出（ex. 3.6 ms）
- ③ In vivo QT試験*の検出力0.8におけるMDDが、試験システムの陽性対照の背景MDD幅（95%CI: 6, 10）内である場合に、ヒトTQT間との感度補正が可能であることに留意（事前に確認）。
*In vivo QT試験は陽性対照を評価した同一の試験システムで実施
- ④ ③の条件を満たすことを前提条件として、ヒトTOTとin vivo QT試験システムとMDD（ex. 10ms）を用いてヒトTQT試験との感度差**を算出
** $3.6\text{ ms} / 10\text{ ms (MDD)} = 0.36$ （約1/3）

in vivo QT試験システムの感度は、ヒトTQT試験と比較して約1/3

MDD of historical positive control	8ms (95%CI: 6, 10)
MDD in current assay	10ms
Human free conc. of moxifloxacin in clinical QTc threshold (ex. ΔQTc=10 ms)	1,120 ng/mL
QTc effect size in 1,120 ng/mL from C-QTc in vivo QT	3.6ms
Sensitivity; in vivo QT vs human TQT	$3.6\text{ms} / 10\text{ms} = 0.36$ (~1/3)



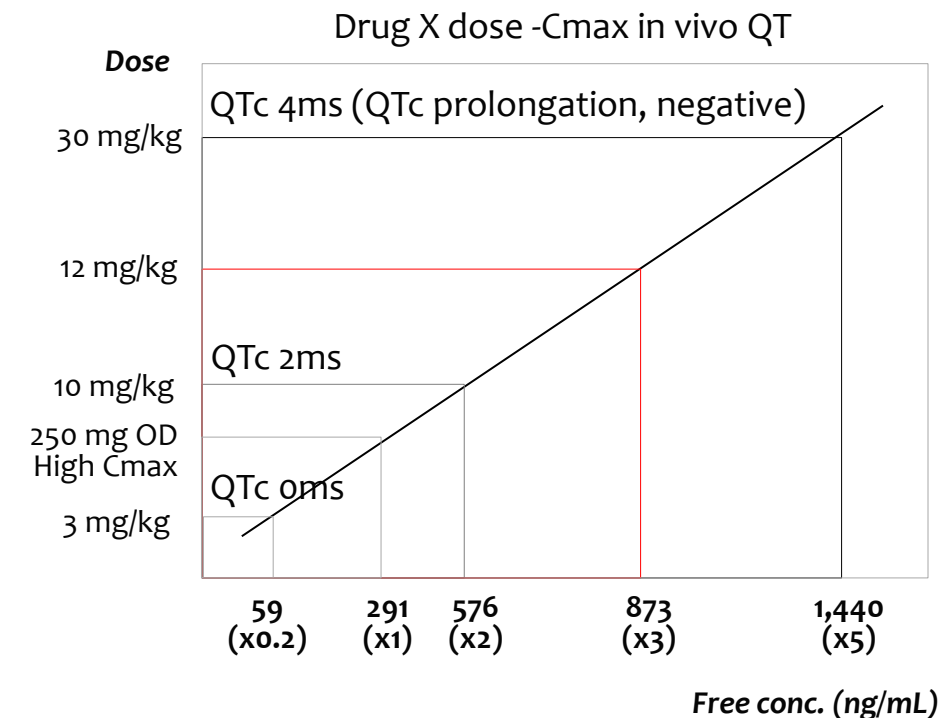
E14 Q&A 6.1 該当医薬品の感度補正に基づく *in vivo* QT試験の陰性判断の条件（TM slide 21、Table 2D） 解説

E14/S7B TM supplement file (E14 Q&A6.1) Table 2D 解説

【薬剤の *in vivo* QT試験の陰性条件の検討】

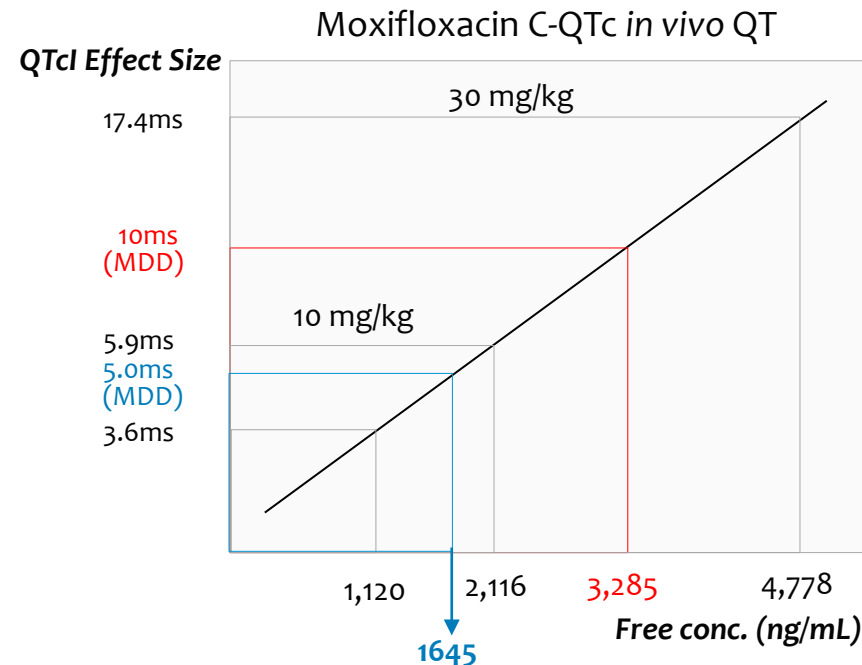
- ヒト臨床曝露濃度（C_{max}）は、臨床最大用量投与時の想定される最も高値*（高い臨床曝露濃度）を採用
*定義の詳細はE14 Q&A5.1参照
- In vivo* QT試験の感受性差（1/3）を考慮して *in vivo* QT試験では臨床最大用量を投与時の最も高い推定血中曝露濃度（ex. 291 ng/mL）の約3倍）の曝露量（ex. 873 ng/mL）を超える曝露量でQTc延長の陰性を示す必要
- TM supplement Table 2Dの例示では、最大臨床曝露量の5倍の曝露でQTc延長（4ms）。MDD（10ms）より低値⇒陰性。

Sensitivity; <i>in vivo</i> QT vs human TQT	~ 1/3
C _{max} in highest clinical dose (250 mg OD)	145 ng/mL
clinical high exposure scenario (C _{max})	291 ng/mL
PK study (1, 3, 10 mg/kg)	100, 300, 1,000 ng/mL
Human worst case C _{max} × Sensitivity correction	291 ng/mL × 3 = 873 ng/mL
Qtc negative <i>in vivo</i> QT (30 mg/lg)	1,140 ng/mL



E14 Q&A 6.1の *in vivo* QT試験の「陰性」条件を満たす。

MDDと感度補正の関係（Q&A 3.4、仮説の例示の解説）

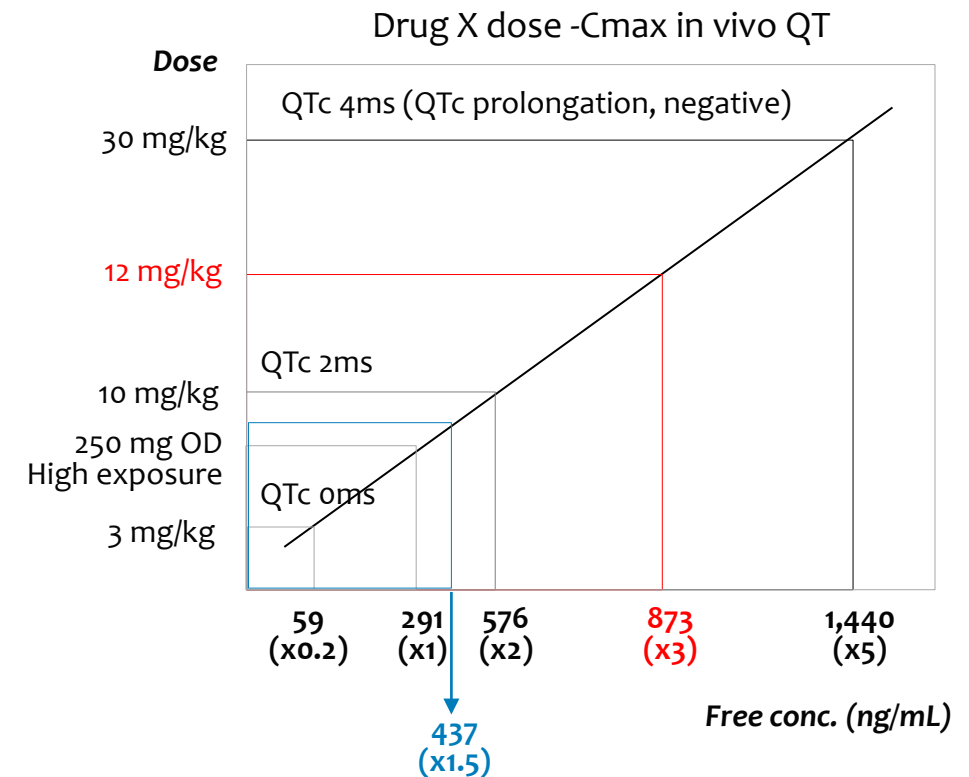


ケース1：MDDが10msの場合

感度：ヒトTQT vs *in vivo* QT:約1/3
薬剤の*in vivo* QT試験では高い臨床曝露濃度の約3倍で「QTc延長陰性」が必要

ケース2：MDDが5msの場合

感度：ヒトTQT vs *in vivo* QT:約1/1.5
薬剤の*in vivo* QT試験では高い臨床曝露濃度の約1.5倍で「QTc延長陰性」が必要



Q&A3.4項の仮説の例示を具体的に解釈すると

- 試験システムの感度がMDDとして5ms以下である場合、高臨床曝露量の1.5倍程度（高い曝露濃度）で「QTc陰性」が必要
- 試験システムの感度がMDDとして10msである場合、高臨床曝露量の3倍程度で「QTc陰性」が必要。
- 試験システムの感度がMDDとして20msである場合、高臨床曝露量の6倍程度で「QTc陰性」が必要。

感度の高い試験システムを用いれば、より低い濃度で「QTc陰性」を担保すればよい。

理想の*in vivo* QT試験システム⇒*in vivo* QT試験の感度≒ヒトTQT試験の感度

非臨床における統合的リスク評価

ヒト初回投与（FIH）前における非臨床QT_c延長リスク評価への*in vitro*/*in vivo*ベストプラクティスの適用

- E14 Q&A 5.1及び6.1に該当しない医薬品の場合、ベストプラクティスの適用は求められていない。ただし、hERG及び／又は*in vivo* QT（予備）試験等から、推定臨床高曝露濃度（ex. PI試験の推定曝露上限濃度）QT_c延長作用が推測される場合、ベストプラクティスを適用した試験実施を考慮
- E14Q&A5.1及び6.1への該当が想定される医薬品の場合、治験開始前の段階でベストプラクティスを適用したhERG及び*in vivo* QT試験の実施を考慮（繰り返し実施を避ける目的）

非臨床における統合的リスク評価 (主にFIH前)

hERG及び／又は*in vivo* QT試験で、臨床曝露量におけるQTc延長作用が示唆

(例) 「hERG試験 陽性」、 「*in vivo* QT 試験陰性」、 「hERG IC₅₀≒薬理作用濃度」

(例) 「hERG試験 陰性」、 「*in vivo* QT 試験陽性」

(例) 「hERG試験 陽性」、 「*in vivo* QT 試験陽性」

- S7B Q&A *in vitro* ベストプラクティスの適用を考慮

- ✓ Nav 及びCavイオンチャネルアッセイ(Q&A 2.1)

- ✓ ヒト由来心筋細胞 (Q&As 2.2 - 2.4)

- ✓ 催不整脈モデル (Q&As 4.1 - 4.2)

} マルチイオンチャネル阻害／その他の影響を評価

- S7B *in vivo* QT試験ベストプラクティス適用を考慮

- ✓ QTc延長陰性の厳密な曝露量(NOEL)の設定

- ✓ ヒトと動物のQTc延長感度を考慮した臨床曝露濃度上限の設定 (後述)

非臨床における統合的リスク評価（FIH）

hERG 試験 及び *in vivo* QT（予備）試験で**ダブルポジティブ**が想定される場合
の*in vivo* QT試験ベストプラクティスの適用（例示）

S7B Q&Aに示されている*in vivo* QT試験ベストプラクティスの適用項目

- ✓ 試験系の測定感度の担保、測定感度に基づくQTc thresholdの設定（Q&A 3.4）
- ✓ 薬物濃度-QT解析によるQTc thresholdに基づく曝露濃度上限の検討（Q&A 3.2）
- ✓ ヒトTQTと*in vivo* QT試験の感度違いを考慮した臨床試験における曝露濃度上限の設定（ref. E14/S7B TM slide 21を応用、詳細は後述）

適切な測定感度下の*in vivo* QT試験に基づくQT間隔の陰性曝露濃度条件（曝露上限の設定）下で臨床第I相試験の厳密な用量条件を設定可能

QTc閾値を利用した臨床曝露上限の設定（仮説例示）

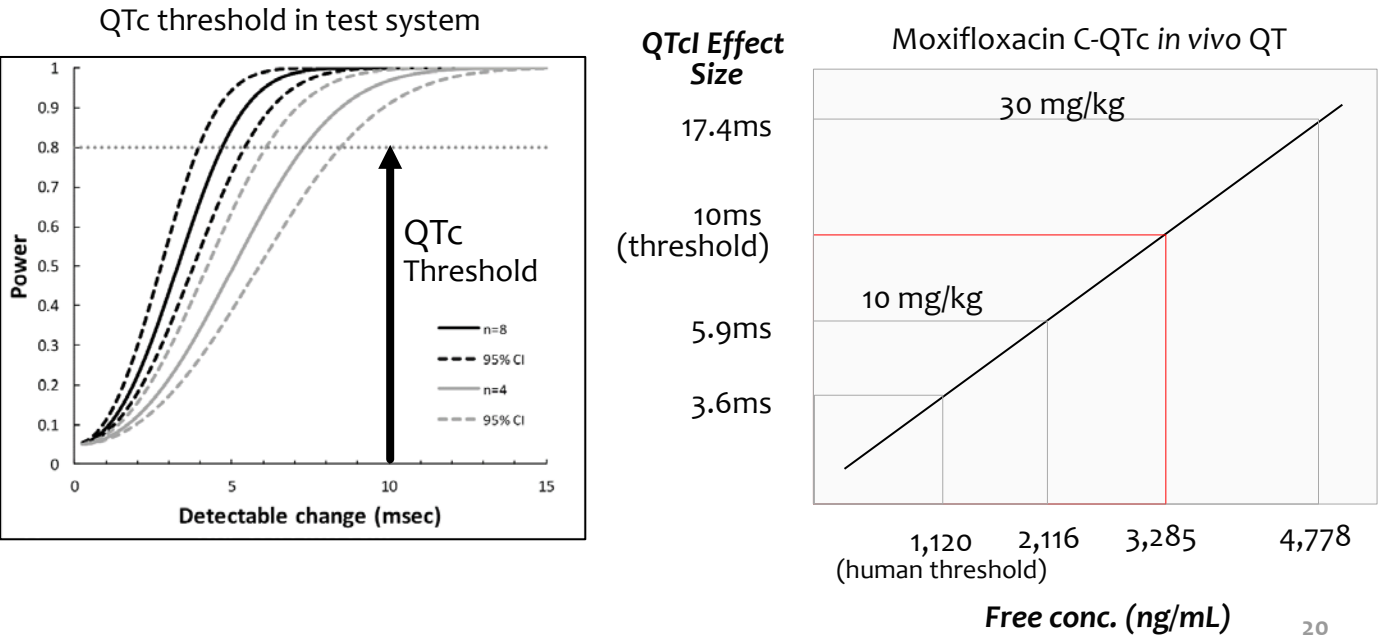
【in vivo QT試験のQTc閾値の設定】

試験施設の陽性対照の背景QTc値からMDDの95%信頼区間（95%CI: 6, 10）を求め、検出力0.8における試験システムのQTc閾値（QTc threshold/MDD）を設定（ex. 10ms）

【ヒト及び動物間の感受性補正】

- ① 陽性対照（ex moxifloxacin）のヒトC-QTcモデリングで、ヒトでQTc延長閾値（10ms）時のヒト血中フリー体血中濃度（ex.1,120 ng/mL）を参考文献等から入手
- ② 陽性対照であるmoxifloxacinのIn vivo QT試験からヒト血中1,120 ng/mL濃度時のQTc延長を算出（ex. 3.6ms）
- ③ 感受性の種差に関する補正值**（0.36）をin vivo QT試験のQTc threshold/ MDD（10ms）から算出
 - **3.6ms（1,120 ng/mL時QTc延長値）／10ms
 - =0.36（ヒトTQT試験との感度比は約1/3）

MDD of historical positive control	8ms (95%CI: 6, 10)
QTc threshold in test system	10ms
Human free conc. in QTc threshold (Δ QTc=10ms)	1,120 ng/mL
QTc effect size in 1,120 ng/mL from C-QTc in vivo QT	3.6 ms
Sensitivity; in vivo QT vs human TQT	3.6ms / 10ms = 0.36 (~1/3)



QTc閾値を利用した薬剤臨床曝露上限の設定（感度補正 vs 安全域）

【in vivo QT試験とTQT試験の感度補正による臨床曝露上限の設定】

In vivo QT試験のQT延長閾値に基づく臨床における曝露上限を、in vivo QTとヒトTQTで感度を補正して設定する。

- ① 被験物質（drug x）のin vivo QT試験でC-QTcモデリングを実施
- ② QTc閾値（ex.10ms）のフリー体曝露濃度を算出（ex. 2,500 ng/mL）
- ③ 感度補正值（1/3）を用いて臨床試験の血中フリー体曝露上限*を設定

$$*2,500 \text{ ng/mL (10ms、QTc閾値)} \times 1/3 = 833 \text{ ng/mL}$$

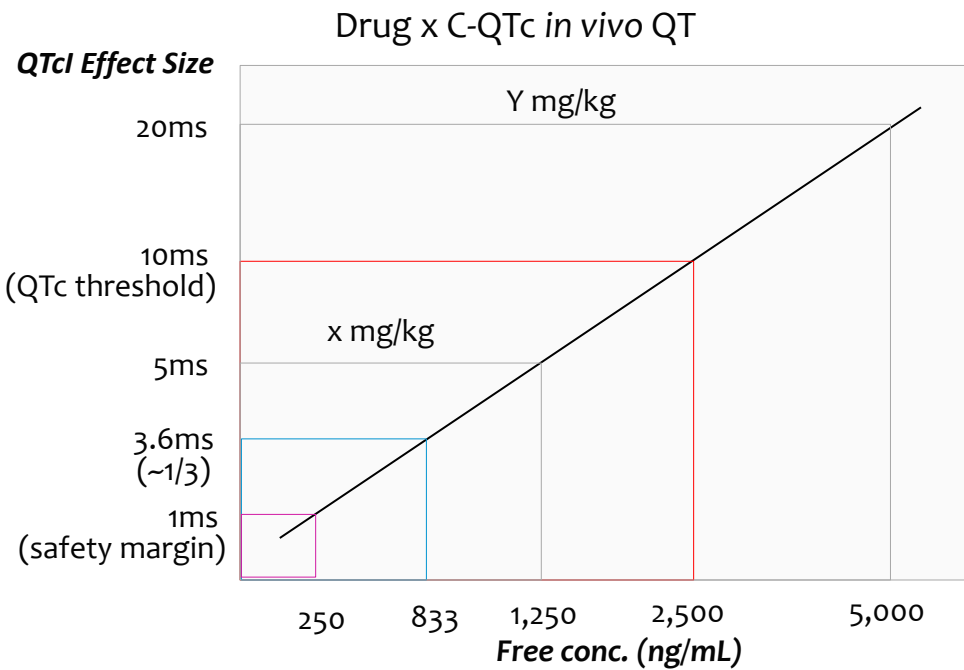
QTc threshold in test system	10ms
Drug x free conc. in QTc threshold	2500 ng/mL
Sensitivity; in vivo QT vs human TQT	1/3
Safety margin, human vs non-rodent	10

【安全域を用いた臨床曝露上限の設定（参考）】

ヒトと動物の種差を考慮した安全域（10）を考慮して臨床試験の血中フリー体曝露上限を設定

- ① 被験物質（drug x）のin vivo QT試験でC-QTcモデリングを実施
- ② QTc閾値（10ms）のフリー体曝露濃度を算出（ex. 2,500 ng/mL）
- ③ 種差安全域（ex.10）を用いて臨床試験の血中フリー体曝露上限*を設定

$$*2,500 \text{ ng/mL (10ms、QTc閾値)} \times 1/10 = 250 \text{ ng/mL}$$



感度補正は安全域より高臨床曝露上限（約3倍）を設定可（仮定比較）

非臨床における統合的リスク評価の応用（FIH前）

hERG IC₅₀濃度と 薬理活性濃度（IC₅₀）間で**十分な濃度比がない場合**のベストプラクティスの適用（例示）

- ✓ ベストプラクティス適用下hERG試験のIC₅₀値と既知陽性物質IC₅₀値間の比較（Q&A2.2項）
- ✓ *in vitro*ベストプラクティスの適用（マルチイオンチャネル阻害の影響）を考慮
- ✓ S7Bベストプラクティス適用の*in vivo* QT試験のQT_c閾値に基づく臨床曝露上限濃度の推定

「薬理活性濃度」⇔「hERG₅₀値」⇔「*in vivo* QTのQT_c閾値血中曝露上限」がより厳密に比較可能

非臨床における統合的リスク評価（代謝物、規制側の視点）

ヒト特異的な代謝物はICH-M₃(R₂)に従って同定（時期／種類）

- ICH-M₃(R₂)の通知発出時期はICH-S₇Aより後であることを考慮
- 代謝物の注目した安全性薬理試験が必要な条件は、親化合物で予測できなかった安全性薬理的な特徴*が認められた場合（ICH-M₃(R₂)、Q&A 9）

*ex. ヒトのQTc延長に代謝物の影響が疑われる場合等

代謝物を用いた評価対象は、ICH-S₇A 2.6項に従って選択

- ヒトの主な代謝物が動物で存在しない場合／少ない場合で*in vivo*試験で代謝物を十分に評価できない場合
- ヒト代謝物が薬理作用に寄与している場合

ICH-S₇A 2.6項、ICH-M₃(R₂)及び同Q&A 9項に該当する場合

- ICH E14 Q&A 5.1及び6.1に該当する薬剤についてはベストプラクティス適用下のhERG試験で安全域を評価
- *In vivo* QT試験は、ICH-S₇A 2.3.3.2及び2.6項に従って評価。ICH E14 Q&A 6.1に該当する場合、測定感度はベストプラクティス（Q&A 3.4）を適用

国内規制対応／規制側の考慮事項

非臨床試験におけるGLP対応／規制当局への確認

- *In vitro*試験の実験操作
- *In vivo* QT試験操作及び解析データ
- 催不整脈モデルの規制当局への確認（S7B Q4関連）

試験系／試験成績の相談方法

- 規制側（PMDA）へE14 Q&A 5.1、Q6.1関連相談の留意点

E14/S7B Q&A適用における規制側の考慮事項（視点）

- E14 Q&A 5.1／Q6.1が適用となりうる医薬品例

非臨床試験におけるGLP対応／規制当局への確認

- **In vitro試験の実験操作**

- ✓ hERG（ベストプラクティス）、CaV1.2及びNaV1.5 チャネルアッセイ
- ✓ In vitroヒト心筋細胞再分極フォローアップ試験
⇒当面の間、GLP非適用条件で試験実施可（信頼性は自主基準）

- **In vivo QT 試験操作及び解析データ**

- ✓ ベストプラクティス適用下の実験操作／心電図検査
⇒原則、GLP適用下で実施（困難な操作がある場合には、非適用部を最終報告書へ記載）
- ✓ 綿密な曝露－反応モデリング
⇒GLP非適用下で解析可（信頼性は自主基準）、別途、報告書作成も許容
- ✓ 試験系の測定感度の担保バリデーション
⇒GLP非適用下で陽性／陰性対照物質等の測定可
⇒陽性対照物質の選定基準、解析結果、MDD／QTc閾値等は報告書作成を推奨

非臨床試験におけるGLP対応／規制当局への確認

催不整脈モデルの規制当局への確認（S7B Q&A4関連）

- 医薬品開発に伴う（使用する／した）モデルの適切性／試験成績の妥当性について助言
⇒モデル単独の適切性に関する相談は不可
- モデル及び評価結果の信頼性については、GLP適用を求めない（信頼性は自主担保）
⇒ICH-M7、変異原性QSARモデルを用いた評価と同様な対応
- モデルの適切性については承認申請前／治験開始前に機構への相談を推奨
⇒医薬品安全性相談等（相談区分も含め、要事前面談）
⇒治験開始判断に関わる場合には、治験開始前に相談
- その他
⇒変異原性QSARモデル等と同様に汎用／商用モデルの開発を期待

試験系／試験成績の相談方法

規制側（PMDA）へE14 Q&A 5.1、Q6.1関連相談を実施する場合の留意点

Q&A5.1又はQ&A6.1の適用が想定される場合には、以下の点について対面助言を行うことを推奨

- Q&A5.1適用を予定している薬剤
 - ✓ ベストプラクティス適用（S7B Q2.1）hERG試験に基づく安全域、*in vivo* QT試験成績（陰性条件）
 - ✓ Q&A5.1の適用が可能と判断した根拠
 - ✓ Q&A5.1適用臨床評価計画の適切性（用量範囲／検査・評価）
- Q&A 6.1適用を予定している薬剤
 - ✓ ベストプラクティス適用（S7B Q2.1）hERG試験成績に基づく安全域
 - ✓ 測定感度ベストプラクティス適用*in vivo* QT試験成績（陰性条件）
 - ✓ Q&A6.1の適用が可能と判断した根拠
 - ✓ Q&A6.1適用臨床評価計画の適切性（用量範囲／検査・評価）

E14/S7B Q&A適用における規制側の考慮事項（視点）

E14 Q&A 5.1／Q6.1が適用となる医薬品例

- 想定されるE14 Q&A 5.1医薬品

全身曝露飽和量と期待される治療用量時の曝露量が近似する医薬品

⇒ある種の経口抗ウイルス薬・抗菌薬

技術的な投与可能用量に限界がある薬剤

⇒局所（眼、皮膚、関節等）投与で薬物の血中移行性が高く評価が必要な場合

- 想定されるE14 Q&A 6.1医薬品

倫理的に健康成人へ投与が困難な医薬品／治療用量を超える投与が困難な医薬品

⇒中枢神経薬、毒性の強い抗真菌／抗菌薬

⇒遺伝毒性を有する抗ウイルス／抗真菌薬

⇒抗悪性腫瘍薬*

*臨床試験において、患者を重大なリスクにさらすような新たな具体的懸念がある場合（ICH-S9 2.2項）

まとめ

Q&A1-1：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

- 非臨床においてTdPリスクが低いと定義されるためのhERG及び*in vivo* QT試験条件（ダブルネガティブシナリオ）
- E14 Q&A5.1／E14 Q&A 6.1該当薬剤、初めてヒトに投与する（First-in-Human）臨床試験の統合的リスク評価への統合的リスク評価へのベストプラクティス適用方法
- hERG及び／又は*in vivo* QT試験でQTc延長が示唆される場合の統合的リスク評価のベストプラクティス適用方法
- （ヒト特異的な）代謝物評価の考え方

Q&A1-2：hERGの安全域に関して推奨する算出方法

- E14 Q&A5.1及びQ6.1該当医薬品の意味決定に用いる場合の臨床における高曝露量条件の定義
- タンパク結合率の考え方
- 安全域の閾値の評価／算出方法、非臨床におけるTdPリスク陰性判断について

国内規制対応／規制側の考慮事項

- 非臨床試験におけるGLP対応／規制当局への確認
- 試験系／試験成績の相談方法
- E14 Q&A 5.1／Q6.1が適用となりうる医薬品例