

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
(2023年3月16日)

E14Q & A5.1: QTcデータに対する薬物濃 度一反応モデルの利用について、 E14Q & A6.1: 特別な場合について

ICH E14/S7B IWG Expert

品川 香

本発表は演者の個人的見解を示すものであり、PMDAの公式な見解ではありません。

ICH E14 ガイドライン、E14 Q&Aの基本的な原則

- 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について”
- 薬物による心室の再分極遅延の可能性を評価する臨床試験について、デザイン、実施、解析、解釈に関して勧告するもの
 - ECGの手法
 - 性差
 - 後期臨床試験でのECGモニタリング

➡ 薬物濃度—反応モデルの規制当局における意思決定への利用 (5.1)

2005
E14

2012
Q&A (R1)

2015
Q&A (R3)

2008
Q&A

- 心電図検査 (ECG)の手法
- 性差
- 陽性対照
- 試験デザイン

2014
Q&A (R2)

- ➡ 特別な場合について (6.1)
- 配合剤
 - 高分子タンパク質
 - 薬物濃度—反応モデル

改訂E14 Q&Aの基本的な原則

- ICH E14ガイドライン、及びS7Bガイドラインのいずれも、薬物によるQT延長リスクの評価において、非臨床及び臨床データに関するエビデンスの包括的な評価が必要であることを明示している
- 今回の改訂E14Q & Aは、薬物によるQT延長リスクを評価する目的での臨床試験の実施や評価に、特に非臨床データが有用である場合について解説している
- 今回のE14Q & Aの改訂は、E14Q & A5と、Q & A6のみ
 - E14Q & A5.1 QT_cデータに対する薬物濃度一反応モデルの利用について
 - E14Q & A6.1従来のQT/QT_c評価試験が実施できない、特別な場合について

改訂E14Q&A 5.1: QT_cデータに対する薬物濃度—反応モデルの利用について (1)

- **質問:** E14ガイドライン(3.2.3項)には、薬物濃度とQT/QT_c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QT_cデータの解釈が導かれるでしょうか。
- **改訂された回答:** 2つの大きな改訂を含む
 - このQ & Aで適用される、用量及び曝露の定義の項の追加
 - 留意すべき点 #4の改訂

治療において予想される最大曝露量 “worst case scenario”

Drug Xの例（蓄積性がなく、薬物動態が線形である場合）

用語	定義	
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	10 mg QD
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 ($C_{max,ss}$)	$C_{max,ss} = 100 \text{ ng/ml}$
高い臨床曝露量	$C_{max,ss}$ 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 ($C_{max,ss}$)	薬物相互作用により、 $C_{max,ss}$ が3倍に上昇 目標: 300 ng/ml
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 C_{max} ）をもたらす用量	少なくとも $C_{max} = 300 \text{ ng/ml}$ を満たす用量 $\geq 30 \text{ mg}$
Q&A 5.1において陽性対照が必要とならない可能性のある用量／曝露量	高い臨床曝露量の相当倍（通常は2倍）の曝露量	少なくとも $C_{max} = 600 \text{ ng/ml}$ を満たす用量 $\geq 60 \text{ mg}$

改訂E14Q&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 (3)

- 薬物濃度—反応解析(CRモデリング)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。

留意すべき点

- 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。

改訂E14Q&A 5.1 (4)

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。

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
又は

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。

非臨床試験では、(1)ベストプラクティスの考慮事項(S7BガイドラインQ&A 2)に従ったhERG試験で、S7BガイドラインQ&A 1.1~1.2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、S7Bガイドラインに従って実施したin vivo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(S7BガイドラインQ&A 1.1及び3;一部の推奨事項はガイドラインQ&A 6.1に基づく意思決定にのみ適用される)。

改訂E14Q&A 5.1: トレーニングマテリアルの例 (1)

- 仮想の薬剤の、改訂E14Q&A 5.1に沿った統合的なリスク評価のためのデータパッケージ
- Table1. 統合的なリスク評価
 - Table 1-A: 臨床的なQT延長リスク評価
 - Table 1-B: in vitro hERG測定の評価
ベストプラクティスからの逸脱について
 - Table 1-C: in vitro hERG測定の結果
対照薬を用いた安全域の評価
 - Table 1-D: in vivo QT試験の結果

改訂E14Q&A 5.1: トレーニングマテリアルの例 (2)

Table 1. 統合的なリスク評価 (1/3)

QT延長リスク評価の方法	<input checked="" type="checkbox"/> QT/QT _c 評価試験の代替え (Q & A5.1) <input type="checkbox"/> QT/QT _c 評価試験が実施できない場合の代わりにのQT評価(Q & A6.1)
臨床的なQT延長リスク評価の結果	高用量(250mgX1):平均最高血中濃度(mean C _{max})において、3.3 (90% CI 2.0, 4.5) ms ;高い臨床曝露量の1.8倍 治療用量(50mgQD):平均最高血中濃度(mean C _{max})において、1.7 (90% CI 1.2, 2.2) ms ➤ 健康成人に投与可能な最大用量において、高い臨床曝露量は得られたが、十分な倍数(通常は2倍)が得られていない。従って、陽性対照の代わりとして、非臨床の統合的なリスク評価を、補足的なエビデンスとして利用しうる

臨床的に意味のある最大の曝露量 (mean C_{max})において、QT_c>10ms

高い臨床曝露量は得られたが、十分な倍数(2倍)は得られていない

改訂E14Q&A 5.1: トレーニングマテリアルの例 (3)

Table 1. 統合的なリスク評価 (2/3)

in vitro hERG 測定の結果	安全域	対照薬の安全域	ベストプラクティスからの逸脱	
	親化合物	95x	51x	ベストプラクティスに合致
	代謝物 1 (薬物の全曝露量の9%)	>3369x (1000 μ Mにおいて5%の阻害)		濃度の検証はなし—hERG 安全域が対照薬よりも大きいという結論に影響するとは想定されない

➤ hERG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ールで算出された安全域に基づく閾値を上回る

ベストプラクティスに従ったhERG試験の安全域は、対照薬で算出された閾値を上回る

改訂E14Q&A 5.1: トレーニングマテリアルの例 (4)

Table 1. 統合的なリスク評価 (2/3)

in vivo QT 試験の結果	<p>最小検出感度(MDD)が10msであるイヌのQT_c試験において、高い臨床曝露量の2倍の曝露状況で、QT_c延長を認めない。</p> <p>➤ 高い臨床曝露量を上回る親化合物の曝露が得られる条件下で、QT_c延長を認めない。代謝物1は、ヒトで全曝露量の9%であり、hERG活性を有さないため、定量化していない。</p>
結論	<ul style="list-style-type: none">統合的な非臨床的な評価では、高い臨床曝露量を上回る曝露状況で、QT_c延長リスクが低いことが示された。臨床及び非臨床的な評価が、QT/QT_c評価試験の代替えとして利用されうる。

臨床及び非臨床試験の統合的な
リスク評価が、QT/QT_c評価試験
の代替えとなりえる

ベストプラクティスに従ったIn vivo試験で、
高い臨床曝露量の2倍の曝露状況でQT
延長を認めない

改訂E14Q&A 5.1: トレーニングマテリアルの例 (5)

Table 1-A. 臨床的なQT延長リスク評価 (1/2)

高い臨床曝露量の状況	高い臨床曝露量は、強力なCYP3A4/5阻害剤であるイトラコナゾール併用下で生じる(C _{max} が2.7倍上昇)。定常状態では、総曝露量の10%を超えるような代謝物はない。
評価された曝露状況	第I相試験で評価された最大用量(250mg X1)は、高い臨床曝露量の約1.8倍の曝露量をもたらす。 <u>この用量は、健康成人で忍容性のある最大用量である。</u>
試験デザイン	健康成人における、単回投与用量漸増試験(SAD); 5用量群(10-250 mg)、1群につき実薬6例、プラセボ2例。
ベースライン	Day1 の薬剤投与前のECG

より高用量を投与できない正当な理由がある

Worst case scenarioをカバーする、高い臨床曝露量は得られた

陽性対照を不要としうる、十分な曝露量(通常は2倍)は得られていない

改訂E14Q&A 5.1: トレーニングマテリアルの例 (6)

Table 1-A. 臨床的なQT延長リスク評価 (2/2)

<p>ECG測定、評価方法: デジタルECG</p> <p>複数拍か ECG測定時期</p> <p>ECG/PK測定時期</p> <p>ECG判読の方法</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>yes <input type="checkbox"/>No</p> <p>10秒の重複しないECGから選択された3拍の測定の平均</p> <p>薬剤投与前(-45、-30、-15分)、投与後0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24時間後</p> <p>親化合物と代謝物のT_{max}(各1.5時間、2時間)をカバー。全てのPK、ECG測定は、薬剤投与後最初の2時間は5分以内、3~24時間は15分以内に実施。</p> <p>半自動計測法で中央心電図検査室で実施。心電図判読者は被験者、治療法、ECG測定時間について盲検化された状況で判読。</p>
<p>併用薬</p>	<p>併用薬は許容されていない。</p>
<p>結果:薬物濃度-反応解析に関する、探索的な分析や診断プロット (該当する場合)</p>	<ul style="list-style-type: none"> White paper に記載されているモデルを利用し、有意な薬物濃度-QTc関係は認めなかった;モデルによる予測値は、最大用量(250mgX1)で C_{max} (524 ng/mL)にて $\Delta\Delta QTcF = 3.3(90\% CI 2.0, 4.5)$ ms。 モデルの誤設定やヒステリシスを示唆する所見はない。

質の高いECG測定/評価

薬物濃度-反応解析に十分なサンプルサイズ

薬物濃度-反応解析により、QTc>10ms

White paper “Scientific white paper on concentration-QTc modeling” (Garnett, C. et al., J Pharmacokinetic Pharmacodynamics 2017; doi 10.1007/s10928-017-9558-5), “Correction to: Scientific white paper on concentration-QTc modeling” (Garnett, C. et al., J Pharmacokinetic Pharmacodynamics 2018; doi 10.1007/s10928-017-9565-6).

改訂E14Q&A 6.1: 特別な場合について(1)

- **質問:** E14ガイドラインでは、薬剤の中には、従来のQT/QT_c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/QT_c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。
- **改訂された回答:** 非臨床試験と臨床試験を統合した QT/QT_c間隔のリスク評価は、5.1に記述した QT/QT_c間隔の評価試験と同様の品質管理が必要とされる QT/QT_c評価試験又は濃度-QT_c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
 - QT/QT_cの統合的リスク評価は、心拍数に対する交絡作用があり、QT_c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

改訂E14Q&A 6.1: 特別な場合について(2)

- **改訂された回答**: 非臨床試験及び臨床試験における QT/QT_c 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。
 1. hERG 測定、in vivo 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/QT_c 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&A 5.1参照)

改訂E14Q&A 6.1: 特別な場合について(3)

- **意思決定**: 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。
- 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。
 1. in vitro 試験及び in vivo 試験に関するベストプラクティスの考慮事項 (ICH S7B Q&A 2, 3) に従って実施された非臨床試験において、ICH S7B Q&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。
 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 Q&A 1) において、QT 延長していない。この場合のQT 延長は本 Q&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 Δ QTc 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。
 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)。

改訂E14Q&A 6.1: 特別な場合について(4)

臨床的なQT_c延長の閾値について

- 正当性が示された場合には、 Δ QT_c 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 Δ QT_c の平均値及び上限値、濃度- Δ QT_c 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。

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):意思決定は、従来のE14Q&A(R3)に基づく

- 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、QT_c 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 QT_c 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。

改訂E14Q&A 6.1: トレーニングマテリアルの例(1)

- 仮想の薬剤の、改訂E14Q&A 6.1に沿った統合的なリスク評価のためのデータパッケージ
- Table1. 統合的なリスク評価
 - Table 1-A: 臨床的なQT延長リスク評価
 - Table 1-B: in vitro hERG測定の評価
 - Table 1-C: in vitro hERG測定の結果
 - Table 1-D: in vivo QT試験の結果
過去の陽性対照を用いた検出感度の評価

改訂E14Q&A 6.1: トレーニングマテリアルの例 (2)

Table2. 統合的なリスク評価 (1/3)

治療用量において、
QTc>10ms

QT延長リスク評価の方法	<p>□QT/QTc評価試験の代替え (Q&A5.1)</p> <p>☑QT/QTc評価試験が実施できない場合の代わりにのQT評価 (Q&A6.1)</p> <p>➤ 高い臨床曝露量を得るための、最大忍容量よりも高い用量の投与は不可能であり、忍容性に基づき健康な被験者に薬剤を投与できないため、Q&A6.1に沿った評価は、適切である。</p>
臨床的なQT延長リスク評価の結果	<p>治療用量 (250mgQD) : 平均最高血中濃度 (mean C_{max,ss} 145ng/ml)において、3.3 (90% CI 2.0, 4.5) ms</p> <p>➤ 代替的なQT評価臨床試験デザインは、従来の“QT/QTc評価試験のデザインの特徴をECG評価にできるだけ多く組み込むべきである。</p>
臨床試験における有害事象	<p>蓄積された実薬対照試験のデータベースにおいて、TdP、心室頻拍、心室細動/粗動、突然死、失神やてんかんの報告がない。QTc間隔の500msを超える延長や、ベースラインからの60msを超える延長が報告された被験者がいない。</p> <p>➤ 被験薬の催不整脈作用の可能性を示すシグナルとなるような、有害事象の発生率が増加していない。</p>

改訂E14Q&A 6.1: トレーニングマテリアルの例 (3)

Table2. 統合的なリスク評価 (2/3)

ベストプラクティスに従ったhERG試験の安全域は、対照薬で算出された閾値を上回る

in vitro hERG 測定の結果	安全域	対照薬の安全域	ベストプラクティスからの逸脱
	親化合物 95x	51x	ベストプラクティスに合致
	<p>➤ hERG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ールで算出された安全域に基づく閾値を上回る</p>		
in vivo QT試験の結果	<p>In vivo QT試験における最小検出感度(MDD)10msは、過去の陽性対照のMDDと同程度であった。Moxifloxacinの濃度-反応解析では、ヒトでQTc閾値(10ms)をきたす1,120ng/mlのフリー体濃度でQTc延長は3.6msであった。よって、in vivo QT試験が、臨床的なQT評価試験と同程度の感度を有するためには、3倍かそれを上回る曝露比率とする必要がある。高い臨床曝露量の5倍の用量において、QTc延長は認められなかった。</p> <p>➤ 高い臨床曝露量の5倍の曝露量で実施され、MDDが10msであったことから、臨床的なQT/QTc評価試験で問題となるのと同程度のQTc延長作用を検出することのできる、十分な感度を有していた。</p>		

In vivo試験は、臨床的なQT評価試験と同程度の感度を有する

ベストプラクティスに従ったIn vivo試験で、高い臨床曝露量の5倍の曝露状況でQT延長を認めない

改訂E14Q&A 6.1: トレーニングマテリアルの例 (4)

Table2. 統合的なリスク評価 (3/3)

結論	<p>本薬剤は、再分極遅延による催不整脈作用の可能性が低い。</p> <ul style="list-style-type: none">a. in vitro 試験及び in vivo 試験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、QT_c延長リスクが低いことが示された。主要な代謝物はない。b. 代替のQT評価臨床試験で収集した質の高いECGデータにおいて、QT延長していない。この場合のQT延長は、薬物濃度-反応解析によって算出したΔQT_cに対する推定最大効果の両側90%信頼区間の上限が10ms未満として定義される。c. 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。
----	--

臨床及び非臨床試験の統合的なリスク評価により、再分極遅延による催不整脈作用の可能性が低いことの議論が可能

改訂E14Q&A 6.1: トレーニングマテリアルの例 (5)

Table2-A. 臨床的なQT延長リスク評価 (1/2)

Worst case scenarioをカバーする、
高い臨床曝露量は得られていない

陽性対照を不要としうる、十分な
曝露量は得られていない

高い臨床曝露量の 状況	治療用量は最大忍容量(250mg QD)で、 $C_{max,ss}=145\text{ng/mL}$ 。 生理学的薬物動態モデリングにより、腎機能正常者と比較して中等度～ 重度の腎機能障害患者では、約1.5倍～2倍の C_{max} になると推測される。 定常状態では、総曝露量の10%を超えるような代謝物はない。
評価された曝露状 況	代替のQT評価臨床試験において評価された最大用量(250mg QD)は、 治療用量である。
試験デザイン	対象となる疾患の患者24例における、単群、非盲検、薬物動態及び安 全性評価試験。腎機能障害患者は除外された。
ベースライン	Day1 の薬剤投与前のECG

健康成人対象ではない

プラセボ群がない

薬物濃度-反応解析は、
十分な感度を有していない

改訂E14Q&A 6.1: トレーニングマテリアルの例 (6)

Table 1-A. 臨床的なQT延長リスク評価 (2/2)

<p>ECG測定、評価方法: デジタルECG 複数拍か ECG測定時期 ECG/PK測定時期 ECG判読の方法</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>yes <input type="checkbox"/>No</p> <p>10秒の重複しないECGから選択された3拍の測定の平均</p> <p>Day1: 薬剤投与前(-45、-30、-15分)、投与後0.5、1、1.5、2、3、4、6、12時間後 Day5: 薬剤投与前、投与後1、1.5、2、3、4時間後(定常状態)</p> <p>親化合物のT_{max}(1.5時間)をカバー。全てのPK、ECG測定は、薬剤投与後最初の2時間は5分以内、3~12時間は15分以内実施。</p> <p>半自動計測法で中央心電図検査室で実施。心電図判読者は被験者、治療法、ECG測定時間について盲検化された状況で判読。</p>
<p>併用薬</p>	<p>QT_c延長作用を有する併用薬は許容されない。</p>
<p>結果: 薬物濃度-反応解析に関する、探索的な分析や診断プロット(該当する場合)</p>	<ul style="list-style-type: none"> White paper に記載されているモデルを利用し、有意な薬物濃度-QT_c関係は認めなかった; モデルによる予測値は、250mg QDで、C_{max,ss}(145ng/mL)にて $\Delta QT_c F = 3.3$ (90% CI 2.0, 4.5) ms。 モデルの誤設定やヒステリシスを示唆する所見はない。 QT_c間隔>500msや、ベースラインからの60msを超える延長は見られない。 QT_c延長による薬剤の中止や減量がない。

質の高いECG測定/評価

薬物濃度-反応解析により、QT_c>10ms

White paper “Scientific white paper on concentration-QT_c modeling” (Garnett, C. et al., J Pharmacokinet Pharmacodyn 2017; doi 10.1007/s10928-017-9558-5), “Correction to: Scientific white paper on concentration-QT_c modeling” (Garnett, C. et al., J Pharmacokinet Pharmacodyn 2018; doi 10.1007/s10928-017-9565-6).

改訂E14Q&A 5.1及び6.1についてのまとめ

- 改訂E14Q & A: 非臨床データ(特にin vivo試験、in vitro試験がいずれも陰性の場合)が、臨床的な意思決定に特に有用な場合について
 - E14Q&A 5.1 臨床試験でのQT延長リスク評価が、高い臨床曝露量を網羅している場合には、より高用量の試験が実施されない理由について適切に正当性が示される条件下では、陽性対照を不要とするために非臨床データが利用されうる
 - E14Q&A 6.1 QT/QT_c評価試験や、E14Q&A 5.1にある濃度—QT_c間隔の解析が実施できない薬剤の場合には、再分極遅延による催不整脈作用の可能性が低いとする、製造販売承認申請時の包括的なエビデンスの議論の一部として、非臨床データが利用されうる