



ICH 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非臨床的評価」、in vivo QTベストプラクティス試験法に関する研究グループ参画に関するミニシンポジウム

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 毒性領域

角田 聡

ミニシンポジウムの内容

- ① S7B Q&A 3項、In vivo QT試験に関するベストプラクティスの概要、リスク評価への適用について
- ② In vivo QT試験へのベストプラクティス適用の課題
～MDDを用いた測定感度を中心に～
- ③ In vivo QT試験ベストプラクティス適用試験法の検討に関する研究グループの目的と概要
- ④ In vivo QT試験に関するベストプラクティスを試験へ適用に関する実務面から課題に関する情報交換研究グループ参加に関する事前質問への回答等

S7B in vivo Q & A 3項ベストプラクティスの概要

- Q&A 3.1：動物種の選択／一般的なデザインに関する考慮事項について
- Q&A3.2：曝露評価に関する考慮事項
- Q&A 3.3：心拍補正方法の選択について
- Q & A3.4：測定法の感度について
- S7B Q3.5：試験成績の（規制当局への）報告方法について
- その他関連する事項
 - ✓ QTc間隔延長の陽性／陰性判定基準
 - ✓ S7B Q&A 1.2項、統合的リスク評価（E14 Q&A5.1／6.1適用薬剤）におけるin vivo QT試験成績の留意事項
 - ✓ hERG陽性／Kチャネル阻害剤等のin vivo QT試験によるリスク評価

S7B in vivo Q & A 3項ベストプラクティスの概要

- Q&A 3.1：動物種の選択／一般的なデザインに関する考慮事項について
- Q&A3.2：曝露評価に関する考慮事項
- Q&A 3.3：心拍補正方法の選択について
- Q & A3.4：測定法の感度について
- S7B Q3.5：試験成績の（規制当局への）報告方法について
- その他関連する事項
 - ✓ QTc間隔延長の陽性／陰性判定基準
 - ✓ S7B Q&A 1.2項、統合的リスク評価（E14 Q&A5.1／6.1適用薬剤）におけるin vivo QT試験成績の留意事項
 - ✓ hERG陽性／Kチャネル阻害剤等のin vivo QT試験によるリスク評価

Q&A 3.1：動物種の選択／一般的なデザインに関する考慮事項について

① 適切な動物種の選択

- ✓ 適切な動物種を選択（S7B 3.1.3）し、選択の妥当性を要説明
- ✓ 反復投与毒性試験は同一の動物種選択を推奨

② 試験系

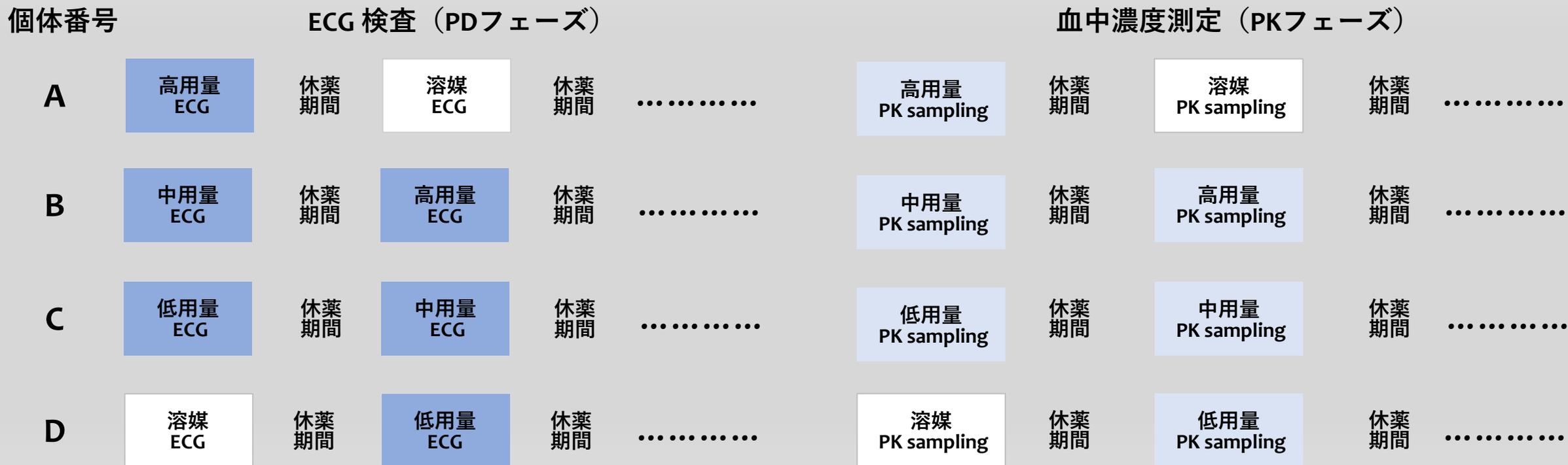
- ✓ 一般的に覚醒下かつ自由行動下でテレメトリー機器を装着した動物を使用することが一般的
- ✓ 化合物特有の問題点（心拍数の変化、覚醒下動物の忍容性等）で、代替するモデル（例えば麻酔下又はペーシング動物）アプローチの可

③ その他（関連する事項）

- ✓ 一群当たり動物数、Cross-Over、Parallel等の試験条件は、試験施設の試験条件、被験物質の特性等に基づき設定可能
- ✓ 反復投与毒性試験への組み込みについては、制限を設けていない
例）全身曝露の低い医薬品、ICH-S6該当医薬品では、組み込み評価が実施されるケースが多い

Q&A 3.2 : 曝露 - 心電図検査の方法 (例示)

ECG (PD) とPK評価を同じ動物で実施する場合 (Cross-Over)



N = 4

Q&A 3.2：曝露－心電図検査の方法（例示）

ECG（PD）と限定PK評価（Cross-Over）＋他のPKデータを外挿



他非臨床試験とは
 一般毒性試験、薬物動態 PK試験、単
 回TK試験 etc.

N=4

限定PK：一貫性を示すため、少なくとも適切な1ポイントでの採血実施

その他：曝露－心電図検査の方法（Parallel）

In vivo QT試験（Parallel法）

個体番号	群構成	ECG 検査／血中濃度測定（PD／PKフェーズ） 単回投与		
A1, A2, A3, A4	4匹／群	高用量 ECG	休薬 期間	高用量 PK sampling
B1, B2, B3, B4	4匹／群	中用量 ECG	休薬 期間	中用量 PK sampling
C1, C2, C3, C4	4匹／群	低用量 ECG	休薬 期間	低用量 PK sampling
D1, D2, D3, D4	4匹／群	溶媒 ECG	休薬 期間	溶媒 PK sampling

N = 16

ex. 血中半減期が非常に長い薬剤等、Cross-Over試験が困難な場合（抗体製剤等）には十分な休薬期間を設ける必要がある。

ECG測定への影響のない時点での採血（PD/PKを同じフェーズで実施）

ex. 一貫性を示すため、少なくとも適切な1ポイントでの採血実施し、反復投与毒性試験の曝露と比較することも重要。反復投与毒性試験への組み込みも考慮可能

Q&A 3.2：曝露－反応（C-QTc）モデリングの方法

カニクイザルを用いた評価系

著作権関係上非開示

イヌを用いた評価系

著作権関係上非開示

Chui *et.al*, Clinical and Translational sci. 2021; 00:1-12

利用方法

- 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（E14 Q&A6.1）
- hERG 試験成績に基づきQTc延長が認められる又は予想される場合

Komatsu *et.al*, J Pharmacol Toxicol Methods. 2019; 99:106606.

Q&A 3.3：心拍補正方法について

心拍補正方法の選択／QTc間隔とRR間隔との間に関連性がないことについて

補正方法の影響

関連性がないことの説明要件

著作権関係上非開示

QTc間隔とRR間隔を対比するプロット(左図)

マッチさせたQTc-RRペア数

相関指標

95% 信頼区間

P値

Holzgrefe et.al, J Pharmacol Toxicol Methods. 2014; 69: 61-101.

薬剤が心拍数に影響を及ぼす場合には、一般的な方法（Bazett、Fridericia、Van de Waterなど）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

個別のQT 補正例

- $QT_{ca} = RR_{ref}^{\beta} \times QT_{raw} / RR_{raw}^{\beta}$

(Miyazaki and Tagawa, Exp Anim. 2002; 51: 465-75)

- $QT_{ca} = QT_{raw} / (QT_{raw} / RR_{ref})^{\beta}$

(Holzgrefe et.al, J Pharmacol Toxicol Methods. 2014; 69: 61-101.)

Q&A 3.4：測定感度について（MDDの課題は別途説明）

- In vivo QT試験の試験系は、頑健（robust）な反応が得られることが必要
- 試験システムの検出感度を評価し、それに基づきデータを解釈し、報告書を作成する。
- 試験システムの検出感度は、検出可能な最小差（minimum detectable differences；MDD）及び陽性対照を用いた試験により説明可能
- MDDは、少ない動物数で、小さなQTc効果（ ΔQTc 10 ms）を検出可能
- 統計学的な検出力（Statistical power）は、同一の試験方法を用いた試験施設における背景データを用いて算出可能
- ①陽性対照の背景データを用いて検出感度を立証する場合、②統計的な検出力を算出する場合、試験成績の分散が、背景データの分散と一致することを示す必要がある
- （Q&A3.4を適用することにより）試験毎の陽性対照の設定は不要
- 検出感度は、試験施設において試験システムの導入や変更（ex.動物種、心電図検査システム）した場合に要検証
- 試験システムのMDD（QTc threshold）は、試験施設の背景値を用いたレトロスペクティブな検出力分析により決定可能

Q&A 3.4 : MDDを用いた生物学的な有意性の評価方法の概要

著作権関係上非開示

Filter 1 : 統計的な評価 (ex. ANOVA)

- 大きな変化 : ($p\text{-value} \leq \alpha$) → 有意なQTc延長
- 小さな変化 : ($p\text{-value} \geq \alpha$)

↓
有意な変化が無い場合 : Filter 2を実行
MDDを用いた評価
(試験システムの感度担保が必要な場合)

Filter 2 : MDDを用いた評価

- 薬物投与群の ΔQTc
- 薬物投与群 / 試験におけるMDD (試験MDD、左図 : pMDD)
- 背景値のレトロスペクティブ検出力分析から得られた試験システムのMDD (QTc threshold)
- $\Delta\text{QTc} / \text{個々試験MDD} \geq \text{QTc threshold}$ → 有意なQTc延長
- $\Delta\text{QTc} / \text{個々試験MDD} \leq \text{QTc threshold}$

Q&A 3.4 : MDDの算出方法の例示

① 環境毒性評価方法として提示された方法

$$MDD = (\bar{x}_2 - \bar{x}_1) = (t_{1-\alpha, df} + t_{1-\beta, df}) \sqrt{\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}}$$

S_1 : variance of control (対照群の分散)

S_2 : variance of treatment (投与群の分散)

n_1 : the numbers of control (対照群の測定数)

n_2 : the numbers of treatment (投与群の測定数)

\bar{x}_1 : arithmetic mean of control (対照群の平均)

\bar{x}_2 : arithmetic mean of treatment (投与群の平均)

$$S^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

EFSA, 2013; EFSA Journal. 11: 3290, 186 pp

② 検出力 ($t_{1-\beta}, df$) を省略した方法

$$MDD = (\bar{x}_2 - \bar{x}_1) = (t_{1-\alpha, df}) \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{df}} \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

x_i : 測定値

\bar{x} : arithmetic mean of value (測定値の平均値)

n_1 : the numbers of control (対照群の測定数)

n_2 : the numbers of treatment (投与群の測定数)

\bar{x}_1 : arithmetic mean of control (対照群の平均)

\bar{x}_2 : arithmetic mean of treatment (投与群の平均)

$$\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{df}} : \text{Residual standard error (残差の標準誤差)}$$

Duquene et. al, 2020; Environ Sci Pollut Res. 27:8814–8821

Q&A 3.4 : MDDの算出方法の例示

③ E14 S7B TM supplemental p.10の例示

$$MDD \approx (\bar{x}_2 - \bar{x}_1) = (t_{1-\alpha}, df) \times \sqrt{\frac{2}{n}} (\text{Residual})$$

Crossoverのin vivo QT試験条件で②の考え方を考慮

- 検出力 (β) : 考慮しない
- 測定数 (n) : 対照群と実験群で同数、 $n_1 = n_2 = n$ (ex. N=4)
- S : n数が同一なので $S_1 = S_2 = S$
- 動物数は対照と投与群で同一

$$\text{Residual (残差)} = \sqrt{s^2} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n}}$$

④ RMSEを用いた方法

$$MDD \approx (\bar{x}_2 - \bar{x}_1) = (t_{1-\alpha}, df + t_{1-\beta}, df) \sqrt{\frac{2}{n}} (RMSE)$$

RMSE (Root Mean Square Error) : 残差の標準誤差

③の試験条件 (crossover) In vivo QT試験では残差 (*Residual*) とRMSEは同じ、検出力 (β) を考慮

$$\text{Residual} = RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n}}$$

Rossman et. al, 2023; J Pharmacol Toxicol Methods. 123:107270

Q&A 3.4：試験施設におけるMDD（QTc threshold）の求め方

① 試験施設背景値の選択

著作権関係上非開示

Q&A 3.4：試験施設におけるMDD（QTc threshold）の求め方

② MDDの算出、試験毎に有意水準（ α ）5%、検出力（ β ）80%時のMDDを算出

イヌ

サル

著作権関係上非開示

③ 各試験から得られたMDDの値をもとにレトロスペクティブに試験システムのMDD（QTc threshold）を決定

著作権関係上非開示

MDD
(QTc threshold)
N=8; 4.7 ms
N=4; 約7 ms

著作権関係上非開示

MDD
(QTc threshold)
N=8; 6.5 ms
N=4; 約10 ms

Q&A 3.4：動物とヒト間のQTc延長（10ms）の血中濃度の種差

イヌ

著作権関係上非開示

- QTc間隔延長10 ms（QTc延長の閾値）における血中濃度：4,627 ng/mL（フリー体：3,238 ng/mL）
- 有意（ $p < 0.05$ ）なQTc間隔延長が認めれた用量（10 mg/kg）時のCmax：2,980 ng/mL（フリー体：2,085 ng/mL）

Chui et.al, Clinical and Translational sci. 2021; 00:1-12

QT間隔延長に関するイヌとヒトの感受性差（例示）

- QTc間隔延長10 ms（注：当該文献ではMDDによる閾値ではない）における血中濃度：イヌ vs ヒトで約3倍
- 有意（ $p < 0.05$ ）なQTc間隔延長が認めれたCmax,u：イヌ vs ヒトで約2倍

⇒ In vivo QT試験の成績からヒトリスク評価を行う場合、検出感度の違いに基づく何らかの補正が必要

ヒト vs イヌ

- Moxifloxacinの臨床QT試験において、QTc間隔延長リスクの閾値（10 ms）におけるフリー体濃度は、1,120 ng/mL（J Clin Pharmacol. 2011; 51: 1152-1162）

著作権関係上非開示

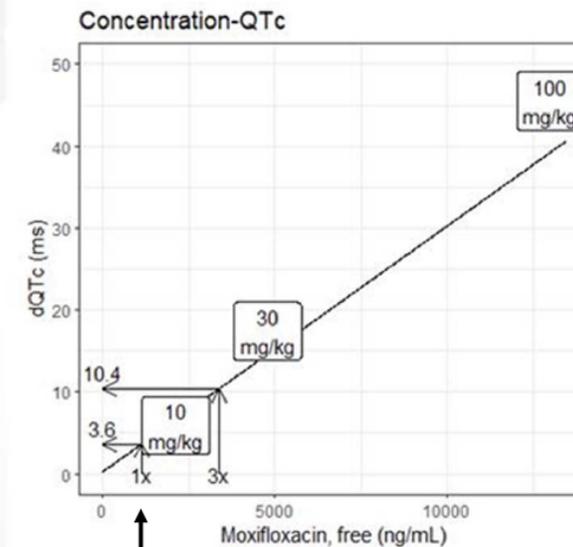
Q&A 3.4 : MDDを用いた検出感度の種差補正 (E14/S7B Q&A TM解説)

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 ~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)

Q&A 3.4 : MDDを用いた検出感度の補正 (E14/S7B Q&A TM解説)

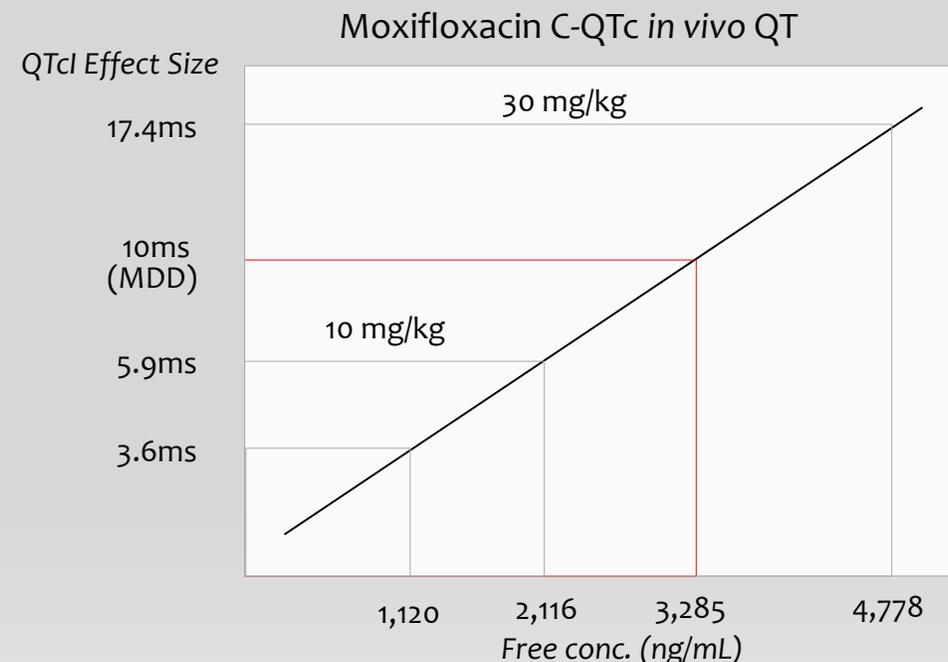
【in vivo QT試験のMDDを用いた臨床TQTとの感度補正】

- ① 試験施設背景値から、試験システムのMDD (ex. 10 ms、QTc threshold) を規定。
- ② ヒトTQT試験でQTc間隔延長が十分評価されている陽性対照薬剤 (ex. moxifloxacin) を選択。ヒトQTc閾値 (10ms) におけるヒト血漿中フリー体濃度 (ex. 1,120 ng/mL) を入手
- ③ 陽性対照 (ex. moxifloxacin) の in vivo QT 試験を実施、moxifloxacinのMDD (8ms) 及びC-QTc解析
- ④ moxifloxacinのMDD (8ms [95%CI: 6, 10])は、試験システムのMDD (ex. 10 ms, QTc threshold) と同様であることを確認 (ex. 95%CI 上限 ≤ 10 ms)。同様な場合、補正基準として利用可。
- ⑤ In vivo QT試験で陽性対照 (ex. Moxifloxacin) の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)
- ⑥ ④の条件を満たすことを前提条件として、ヒトTQT試験と in vivo QT試験システムのMDD (ex. 10ms) の感度差**を算出

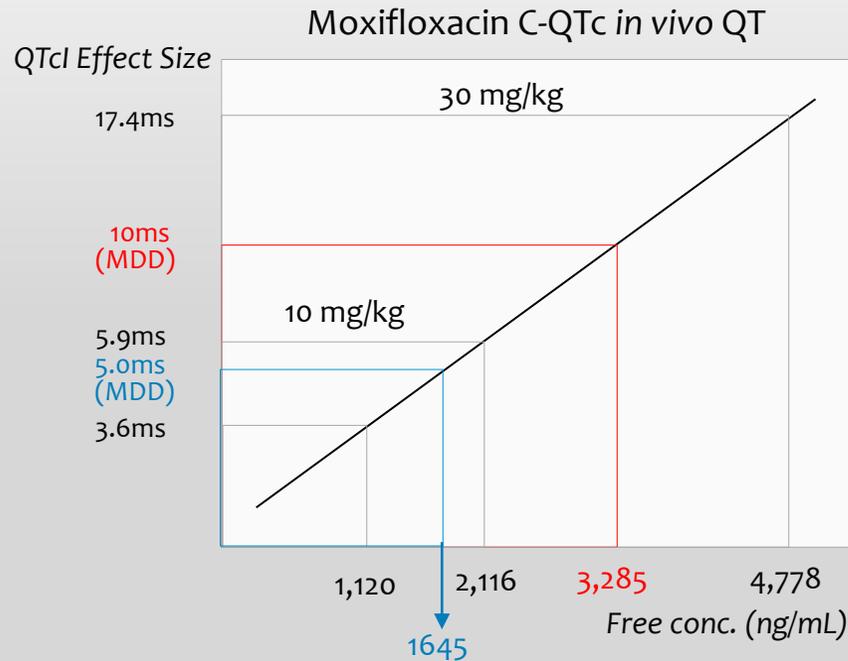
**3.6 ms / 10 ms (MDD) = 0.36 (約1/3)

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 moxifloxacin (補正に用いる陽性対照)	8ms (95%CI: 6, 10)
試験システムのMDD (QTc threshold)	10ms
moxifloxacinヒトQTcの閾値 (ex. ΔQTc=10 ms) における血漿中フリー体濃度	1,120 ng/mL
ヒトQTc閾値時の血漿中フリー体濃度 (1,120 ng/mL) 時のin vivo QT試験のQTc値QTc延長値	3.6ms
測定感度: in vivo QT vs ヒトTQT	3.6ms / 10ms = 0.36 (~1/3)



Q & A3.4 : 試験システムMDDと感度補正との関連性

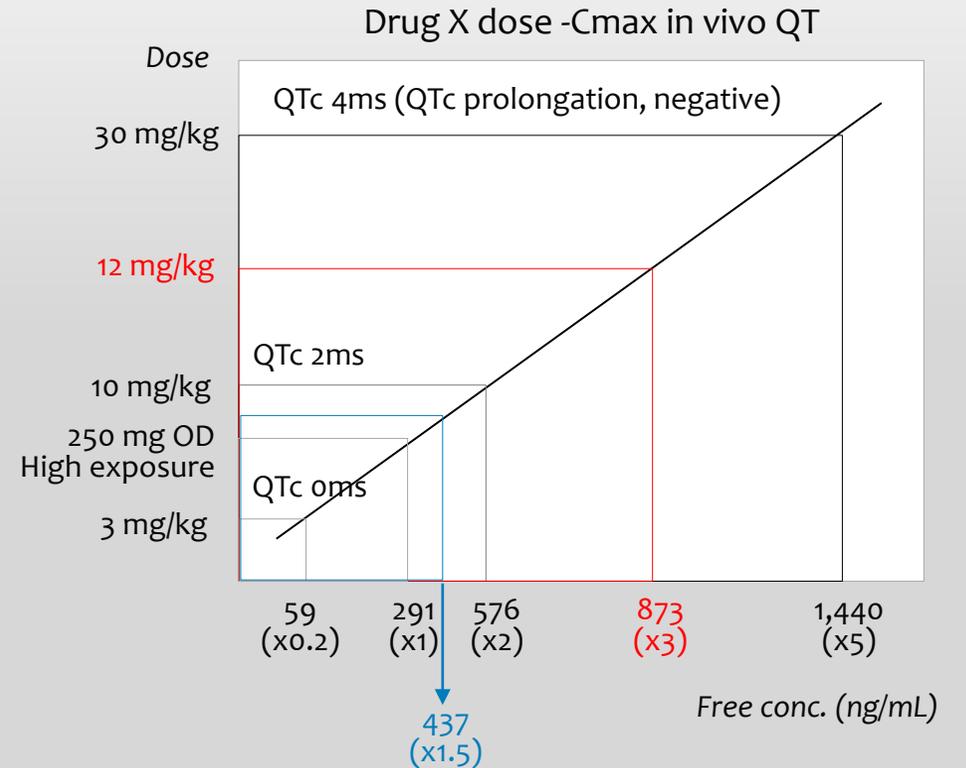


ケース1：MDDが10msの場合

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」

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」



Q&A3.4項の仮説の例示の解釈

- 試験システムの感度がMDDとして5ms : 高臨床曝露量の1.5倍程度 (高い曝露濃度) で「QTc陰性」でOK
- 試験システムの感度がMDDとして10ms : 高臨床曝露量の3倍程度で「QTc陰性」でOK
- 試験システムの感度がMDDとして20ms : 高臨床曝露量の6倍程度で「QTc陰性」でOK

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

Q & A 3.5 : 試験成績の説明方法

規制当局^{注)}による審査を容易にするための一般的な推奨事項

注) PMDAは特定の書式／形式による報告は求めている。

薬力学パラメータ

図と表で以下の(QTcに関する)試験成績概要を示す。

- 実測の平均値、ベースラインからの平均変化率(%)、信頼区間
- ベースライン及び媒体対照からの変化量のp値

試験結果をE14ガイドラインQ&A 6.1の裏付けに用いる場合;

- 時間分析による検出可能な最小差を示す必要性
- 陽性対照のデータを(最終報告書に)含めるか、又は添付する
- 新医薬品のデータ及び過去のデータが、同じ実施計画及び統計解析に従って実施されたことを示す。逸脱がある場合はその正当性(評価に与える影響)を示す

濃度-QTcモデリングを実施する場合;

- 報告方法はヒトC-QTcモデリングと同様の原則に従う (ICH E14 Q&A 5.1)

Q & A3.5：試験成績の説明方法

規制当局^{注)}による審査を容易にするための一般的な推奨事項

注)PMDAは特定の書式／形式による報告は求めている。

PKパラメータ

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、血中濃度の経時推移

著作権関係上非開示

Q & A3.5：試験成績の説明方法の補足

試験システムのMDD (QTc threshold) について

- 薬物を投与したin vivo QT試験の基準となることから、単独の試験報告書作成を推奨、GLPの適用は必須ではない
- 報告書への記載又は添付が必要な事項：試験条件 (cross-over, parallel)、動物種、評価薬剤の選択理由、薬剤の投与条件、試験方法 (心拍補正方法含む)、各薬剤のQTc評価結果、各薬剤のMDD、検出力分析に基づく試験システムのMDD (QTc threshold、ex N=4, N=8)

陽性対照物質 (ex. moxifloxacin) の濃度-QTcモデリングについて

- MDDを用いたヒトへの補正值を含め、単独の試験報告書作成を推奨
- 過去に実施した試験成績を活用する場合には、MDD (QTc threshold) の評価が終了した後に報告書の作成は許容可
- 試験実施条件についてGLPの適用は必須ではない

薬剤のC-QTcモデリングについて

- QTcの測定 (ex. CRO) とC-QTcモデリング (ex. 委託側企業) で分担実施は許容
- 濃度-QTcモデリングと解析はGLP非適用を許容。承認申請に耐えうる信頼性は要確保
- 濃度-QTcモデリングに基づく、QTc延長の「陽性」判断は動物試験を実施した試験責任者が実施を推奨

S7B in vivo Q & A 3項ベストプラクティスの概要

- Q&A 3.1：動物種の選択／一般的なデザインに関する考慮事項について
- Q&A3.2：曝露評価に関する考慮事項
- Q&A 3.3：心拍補正方法の選択について
- Q & A3.4：測定法の感度について
- S7B Q3.5：試験成績の（規制当局への）報告方法について
- **その他関連する事項**
 - ✓ QTc間隔延長の陽性／陰性判定基準
 - ✓ S7B Q&A 1.2項、統合的リスク評価（E14 Q&A5.1／6.1適用薬剤）におけるin vivo QT試験成績の留意事項
 - ✓ hERG陽性／Kチャネル阻害剤等のin vivo QT試験によるリスク評価

その他：QT間隔延長陽性／陰性判断

著作権関係上非開示

Filter 1：統計的な評価（ex. ANOVA）

- 大きな変化：（ $p\text{-value} \leq \alpha$ ） → 有意なQTc延長
- 小さな変化：（ $p\text{-value} \geq \alpha$ ）

↓ 感度担保が必要（ex. E14 Q&A 6.1適用薬剤）で
有意な変化が無い場合：Filter 2を実行
MDDを用いた評価

Filter 2：MDDを用いた評価

- 薬物投与群の ΔQTc
- 薬物投与群／試験におけるMDD（試験MDD、左図：pMDD）
- 背景値のレトロスペクティブ検出力分析から得られた試験システムのMDD（QTc threshold）
- $\Delta\text{QTc} / \text{個々試験MDD} \geq \text{QTc threshold}$ → 有意なQTc延長
- $\Delta\text{QTc} / \text{個々試験MDD} \leq \text{QTc threshold}$

その他：QT間隔延長陽性／陰性判断

時間毎におけるQTcの統計解析を行う場合（Filter 1）

統計解析について

- QTc間隔延長「陽性」：薬物投与の影響に対して統計的な有意差を示す
補足）薬物投与によるQTc間隔延長は、用量／時間依存性を示す（ex. MoxifloxacinのC-QTcモデリング）
- QTc間隔延長「陰性」：薬物投与後統計的な有意差を示さない
補足）薬物投与によるQTc間隔は、溶媒対照群と同様（ex. LevocetirizineのC-QTcモデリング）

統計開始手法を用いる場合の留意点

- 試験の感度は、試験デザインや統計的手法に依存
- 変動要因である薬物処理、動物、及び実験日の効果を評価する試験デザインにおいて、分散分析（ANOVA）等の十分な感度を有する統計的手法を推奨
- 分散分析（ANOVA）は、Cross-Over及びParallelデザインの両方に適用可能
- 試験システムが十分な統計的検出感度を有していることが前提（ex.陽性対照物質の統計解析に基づく適切な動物数）
- 安全域 ：ヒトと動物間の感度を要補正（ex.種差、陽性対照物質の感度差）

その他：QT間隔延長陽性／陰性判断

MDDを用いた評価を行う場合（Filter 2）

MDDを用いた解析について

- QTc間隔延長「陽性」：時間毎における $\Delta QTc \geq MDD$ （QTc threshold）
補足）薬物投与によるQTc間隔延長は、用量／時間依存性を示す（ex. MoxifloxacinのC-QTcモデリング）
- QTc間隔延長「陰性」：時間毎における $\Delta QTc < MDD$ （QTc threshold）

MDDを用いる場合の留意点

- 試験の感度MDD（QTc threshold）は、試験システム（動物種、心電図検査方法、N数等）に依存
- 試験施設の背景値を用いてレトロスペクティブ検出力分析から得られた試験システムのMDD（QTc threshold）を事前設定
- 動物のヒトの感度補正には、陽性対照物質（ex. Moxifloxacin）のC-QTcモデリングの試験成績が必要
- 陽性対照物質のQTcの分散は、試験システムのMDDを求めた背景値の分散と一致
ex. Moxifloxacin のMDD値の95%CI値は、試験システムのMDD（QTc threshold）を超えない

統合的リスク評価のin vivo QT試験の位置づけ

E14 Q&A 5.1 該当医薬品

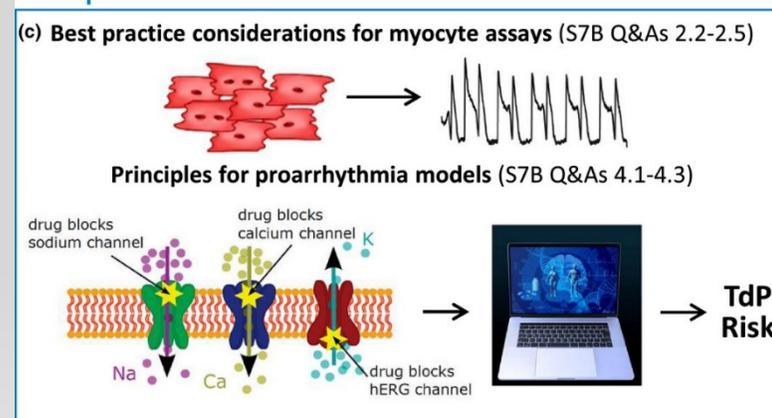
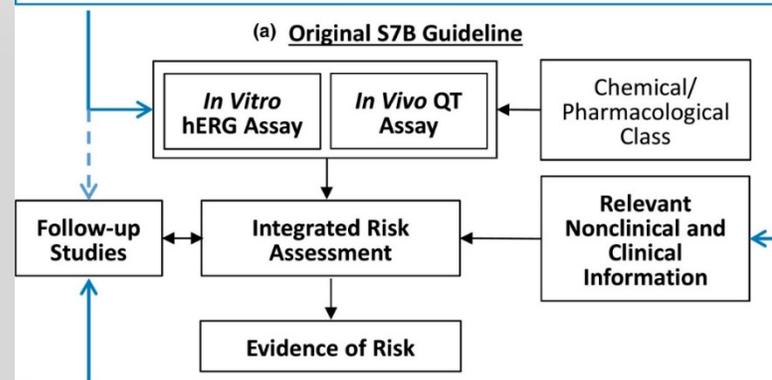
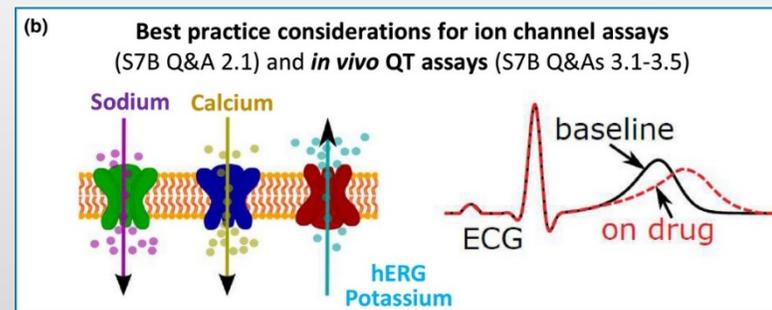
- ✓ 一般的なin vivo QT試験を許容
- ✓ In vivo QT試験の曝露（用量）設定がリスク評価に影響

E14 Q&A 6.1 該当医薬品

- ✓ In vivo QT試験の測定感度（Q&A3.4）の担保が必須
- ✓ In vivo QT試験の曝露（用量）設定がリスク評価に影響
- ✓ 毒性発現条件下でin vivo QT試験が実施される場合有

その他非臨床でQT間隔延長リスク評価

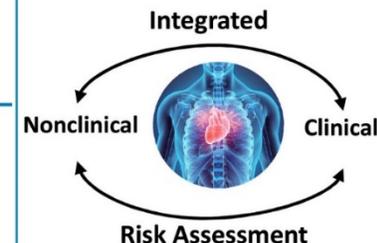
- ✓ ダブル陽性（hERG・in vivo QT）条件下
- ✓ シングル陽性（hERG/in vivo QT）条件下
- ✓ In vivo 試験におけるQTc閾値に基づく厳密な陰性曝露上限の設定（Q&A3.2、3.4）
- ✓ 厳密な（種差を考慮した）陰性曝露上限を設定する場合、測定感度（Q&A3.4）の動物とヒト間の補正



(d) Integrated Risk Assessment (S7B Q&As 1.1-1.2)

Double-negative hERG and *in vivo* QT assays to:

- Reduce the number of clinical trials by allowing for more 'TQT substitutes' (E14 Q&A 5.1)
- Reach a low-risk determination when a TQT or equivalent can't be performed (E14 Q&A 6.1)



Integrated assessment of core assays and follow-up studies for non-double negative scenario (S7B Q&A 1.1):

- Contributes to design of clinical studies and interpretation of their results (e.g., mechanism of clinical QTc prolongation)
- Case-by-case evaluation for clinical/regulatory decision making (e.g., E14 Q&A 7.1)

E14 Q&A 5.1評価とin vivo QT試験計画との関連性

PIでC-QTc解析を実施する場合のin vivo QT試験の考慮事項

- ✓ 高い臨床曝露量は、臨床ADMEの成績からC-QTc解析後に推定
例) 後期PII段階 (PIII開始段階) で、高い臨床曝露量が確定
- ✓ 臨床で高い臨床曝露量の相当倍 (通常は2倍) の状況で陰性
- ✓ 相当倍の曝露が確保できない場合、in vivo QT試験の成績をリスク評価へ採用 (S7B Q&A 1.1項)

In vivo QT試験

- ① 後期PII段階で推定される高い臨床曝露量を網羅する曝露量でQTc延長が認められないことを担保するために、前臨床段階のin vivo QT試験の用量 (曝露量) を考慮する必要がある
- ② 代謝物の影響について、マスバランス試験前に適切な動物種選択に対して考慮

最大臨床曝露量に対する非臨床における安全性担保 (計画段階)



E14 Q&A 5.1 評価薬剤でin vivo QT追加試験が必要なケース

実在した事例

- ✓ 高い臨床曝露量時のQTは評価可能、高い臨床曝露量の2倍は未達
- ✓ 高い臨床曝露量（推定値）が、臨床試験の最大用量投与時の曝露量を超

注）高い臨床曝露量は推定値

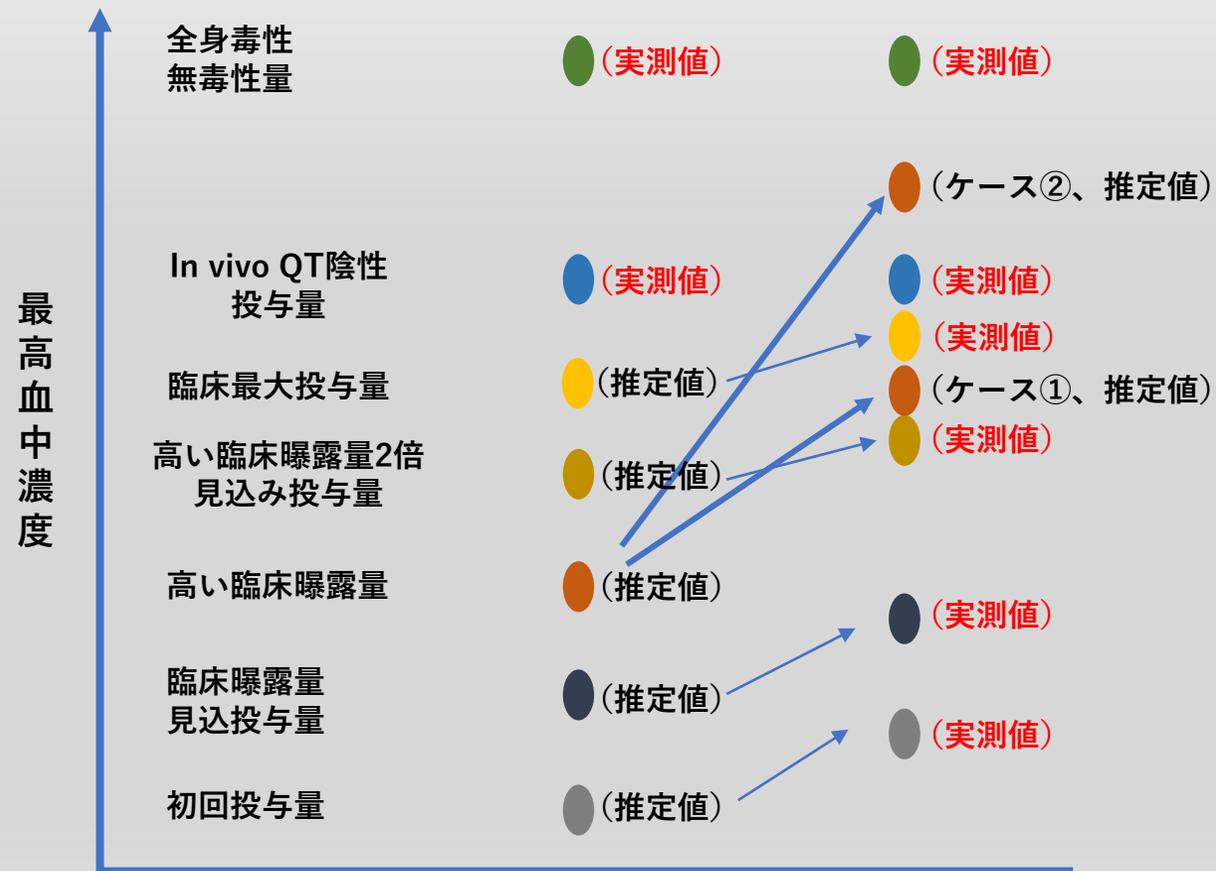
リスク評価の選択肢

- ① 統合的リスク評価（E14 Q&A 5.1）
- ② ヒトC-QT_c試験の再実施（高い臨床曝露量の2倍達成を目的）
- ③ ヒトTQT試験の実施

リスク評価の選択結果

- ✓ PIII開始段階のため②及び③の選択は困難
- ✓ 開発者は①を選択。in vivo QT試験の最大投与量時の曝露量は、高い臨床曝露量を下回り（右図）、統合的リスク評価条件未達
 - 追加in vivo QT試験の実施上、統合的リスク評価
 - PIII試験では、QT間隔延長リスク有りと同様な対応（綿密な心電図評価）

高い臨床曝露量（推定値）とin vivo QT試験の関係性



治験開始前に実施のin vivo QT試験は様々なケースを想定して投与量を要設定

種差／試験感度／統合的リスク評価事例

非循環器系の薬剤（低分子 X、経口）、海外治験先行、未承認

試験項目	試験成績				その他
治験開始前					
hERG	IC ₅₀ : x μmol/L, (y μg/mL)（当該値に近似した濃度が低濃度処理群）				ヒトC _{max} -freeの約4,000倍
イヌ テレメトリー	xxx mg/kg(最高用量)：陰性 (C _{max} : xxx ng/mL)				ヒトC _{max} -freeの約50倍
PI試験					
ヒト心電図 ΔQTcF C _{max} -free	x mg ≥10 (x) ms x ng/mL	x *2 mg 10 (x)*1.3倍ms x*2 倍	x *4 mg 10 (x)*1.6倍ms x*2.5 倍	x *8 mg 10 (x)*1.6倍ms x*3 倍	曝露飽和 C-QTc解析困難 不整脈関連有害事象無
PI終了後、追加検討					
サル テレメトリー	X mg/kg (1用量)：陽性 (ΔQTcB：≥10(x) ms) (C _{max} : x ng/mL)				ヒトC _{max} -freeの約10倍
iPS-心筋	≥x μmol/L, (y μg/mL)：APD ₉₀ 延長（低用量）				ヒトC _{max} -freeの約1,000倍
イオンチャネル	hCav1.2：≥x μmol/L, 陰性、 Nav1.5 (late)：≥x μmol/L, 陰性				
統合的リスク 評価	Ikr阻害に基づくQTc間隔延長 種差の原因は不明（イヌvsサル、動物 vs ヒト）、非臨床から安全性担保は困難				
被験者安全性	PII以降、詳細な心電図評価（全例対象）				

規制側の評価／レトロスペクティブ検証

- 「低分子X」の場合、QT間隔延長リスクを有する条件下でPII試験を管理（綿密な心電図検査）、規制側はサルQT試験によるC-QTc解析等のリスク評価は非要求
- 仮にQT間隔を示さない（陰性）曝露条件にてPII試験を実施する場合、以下に示すQ&Aを考慮した試験実施／評価が必要

① hERG陽性について

⇒Ikr阻害作用を有する可能性があるを前提に、阻害の程度（IC₅₀値）も含めリスクの程度慎重に考慮
例）S7B Q&A 2.1項、hERG IC₅₀値に基づくリスク評価も考慮

② 動物種選択について（Q&A3.1項）

⇒血中曝露／薬理作用の観点からイヌの選択は適切
⇒hERG試験とin vivo QT試験に矛盾がある場合には、感受性の種差を考慮し、別種の実施も考慮（治験開始前課題）QT間隔延長リスク評価の観点では、サルが適切な動物種とPI後の追加検討で判断
⇒代謝物の影響が想定される場合、代謝物生成の観点から動物種選択を考慮

③ 曝露評価について（Q&A3.2項）

⇒QT間隔延長リスクを有し、そのリスクがヒトで管理できない場合（陰性条件下の臨床試験実施）、in vivo QT試験のC-QTc解析からヒト曝露上限を厳密に設定が必要

④ 試験感度について（Q&A3.4項）

⇒hERG試験とin vivo QT試験に矛盾がある場合には、in vivo QT試験感度の影響も考慮
⇒QT間隔延長リスクを有する場合に、in vivo QT試験からヒト曝露上限決定する場合、試験施設の測定感度によるヒトと動物間の補正が必須

非臨床でQT間隔延長リスク陽性薬剤のヒトリスク評価

QTc間隔延長リスク陽性薬剤とは（規制側の視点）

- hERG試験：薬剤濃度相関性のあるIkr阻害活性
- In vivo QT試験で、統計的に有意なQTc間隔の延長
- 閾値（MDD[QTc threshold]）を超える Δ QTc

臨床曝露上限の設定

通常、QTc延長を示さない曝露上限の範囲内で臨床試験を実施 ⇒ in vivo QT試験で曝露上限を設定。

①統計的に有意差を示さない用量を基準とする場合

統計的有意差を示さない薬剤の用量における C_{max} × ヒト／動物の感受性差（少なくとも3倍*）

*Chui et.al, Clinical and Translational sci. 2021; 00:1-12

②in vivo QT試験におけるC-QTcモデリングからヒトのQTc閾値（10ms）を曝露上限とする場合

ヒトのQTc閾値（10ms）における血中濃度 × ヒト／動物の感受性差（少なくとも3倍*）

③ in vivo QT試験におけるC-QTcモデリングからMDD（QTc threshold）を曝露上限とする場合（Q&A3.4を準用）

MDD（QTc threshold）における血中濃度 × ヒト／動物の感受性差（MDDにより変化）

検出感度：MDD > 統計 > 10ms閾値 ⇒ ③MDDを用いることを推奨

ミニシンポジウムの内容

- ① S7B Q&A 3項、In vivo QT試験に関するベストプラクティスの概要、リスク評価への適用について
- ② **In vivo QT試験へのベストプラクティス適用の課題
～MDDを用いた測定感度を中心に～**
- ③ In vivo QT試験ベストプラクティス適用試験法の検討に関する研究グループの目的と概要
- ④ In vivo QT試験に関するベストプラクティスを試験へ適用に関する実務面から課題に関する情報交換研究グループ参加に関する事前質問への回答等

In vivo QT試験へのベストプラクティス適用の課題

In vivo QT試験のベストプラクティスを適用する場合の現時点における課題^{注)}の概要

注) 規制側からの私見、具体的な検討課題及び優先順位は、研究グループ内で検討

- Q&A 3.1：動物種を選択／一般的なデザインに関する考慮事項について
 - ①ミニブタへのベクトプラクティスの適用
- Q&A3.2：曝露評価に関する考慮事項
 - ①In vivo QT試験へのPKの実装、②C-QTc解析の実装
- Q&A 3.3：心拍補正方法の選択について
 - ①補正方法選択の基準、②QTc補正方法の実装
- Q & A3.4：測定法の感度について
 - ①MDDの実装に向けたバリデーション、②動物とヒトの感度補正方法、③MDDに与える因子の影響評価、④その他
- S7B Q3.5：試験成績の（規制当局への）報告方法について
 - ①MDD及び陽性対照を用いた測定感度、②C-QTc解析結果

Q&A 3.1：動物種を選択／一般的なデザインに関する考慮事項について

①ミニブタへのベクトプラクティスの適用

ベストプラクティスの適用に関する文献報告

① Q&A 3.2項（C-QTc解析）

イヌ：Chui et.al, Clinical and Translational sci. 2021; 00: 1-12

NHP：Komatsu et.al, J Pharmacol Toxicol Methods. 2019; 99:106606

ミニブタ：？

② Q&A 3.3項（心拍補正）

イヌ／NHP／ミニブタ：Holzgreffe et.al, J Pharmacol Toxicol Methods. 2014; 69:61-104

NHP：Nakayama et.al, Exp. Anim. 2020; 69: 18–25、 Holdsworth et. al, 2023; J Pharmacol Toxicol Methods. 120:107253

イヌ：Rossman et.al, J Pharmacol Toxicol Methods. 2023; 123: 107270

③ Q&A 3.4項（測定感度、MDD）

NHP／イヌ：Bublits et. al, 2021; J Pharmacol Toxicol Methods. 109:107067

イヌ：Rossman et. al, 2023; J Pharmacol Toxicol Methods. 123:107270

ミニブタ：？

Q&A 3.1：動物種を選択／一般的なデザインに関する考慮事項について

① ミニブタへのベストプラクティスの適用

① Q&Aにおける記載事項

S7B Q&A 3.1項：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。

② 背景

- In vivo QT試験では、毒性試験と同一の動物を使用することが推奨
- 一般的に使用されるイヌ及びNHPにおいては、ベストプラクティス適用の報告は豊富
- ミニブタにおいて、in vivo QT試験法に関する報告は乏しい
- ミニブタは、主に経皮投与製剤の毒性試験に用いられるが、一定の全身曝露が認められる場合には非臨床／臨床とも、QTc間隔延長リスクが必要。NHPに代わり経口剤でも使用が増加傾向

③ ミニブタへのベストプラクティスについて

- 使用実績等を考慮して、研究グループにてベストプラクティス適用に関する検討の要否を判断

Q&A3.2：曝露評価に関する考慮事項

① In vivo QT試験へのPKの実装、② C-QTc解析の実装

① In vivo QT試験へPKを実装する場合の課題

- 参考となる文献。イヌとNHPについて試験方法の新規検討の必要性は低い
イヌ：Chui et.al, Clinical and Translational sci. 2021; 00: 1-12
NHP：Komatsu et.al, J Pharmacol Toxicol Methods. 2019; 99:106606
- GLP適用下のPKを含めたcross over試験の実装
- In vivo QT試験における少数ポイント採血で、他のPK/TK試験から血中濃度を推定する場合の推定可能/不可能な条件の明確化
ex.推定可能な採血ポイント、他のPK/TK試験の選択/評価可能な条件

② C-QTc解析の実装に関する課題

- C-QTc解析手法の各試験施設へ導入する場合の実行性面からの課題について
- In vivo QT試験と解析を別施設（ex. In vivo QTc：CRO、C-QTc：委託企業）で実施する場合の陽性/陰性判断の責任について（GLP対応も含め）。

Q&A 3.3：心拍補正方法の選択について

①補正方法選択の基準、②個別のQTc補正方法の実装

Q&A 3.3項の記載

- 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**

① 補正式の選択／妥当性に関する評価方法の実装に関する課題

- Q&Aでは個別の補正を行うことを推奨しているが、Bazett式、Fridericia式、又はVan de Water式等の従来法の利用は制限していない。

ex.解析ソフトウェアで一括補正。適切な「方法」をレトロスペクティブに選択等

② 個別補正式の実装に関する課題

- 個別の補正式を用いて、実データの補正の実践について

Q & A3.4：測定法の感度について

①MDDの実装に向けたバリデーション、②動物とヒトの感度補正方法、③MDDに与える因子の影響評価

測定感度に関する文献報告

- NHP／イヌ： Bublits et. al, 2021; J Pharmacol Toxicol Methods. 109:107067
- イヌ： Rossman et. al, 2023; J Pharmacol Toxicol Methods. 123:107270
- NHP： Leishman et. al, 2023; J Pharmacol Toxicol Methods. 123:107229

① MDDの実装に向けたバリデーション課題

- レトロスペクティブなMDD (QTc threshold) 検出力に用いる背景値の選択の種類について

② 動物とヒトの感度補正方法の課題

- ヒトでQTc延長を示す陽性対照物質の選択について
- 試験に用いるシステムにおける陽性対照物質のC-QTcモデリングについて

③ MDDに与える因子の影響評価に関する課題

- MDDを求める場合の背景値の選択範囲について
- MDDに与える因子を考慮した試験システムの構築について

Q & A3.4：測定法の感度について

①MDDの実装に向けたバリデーション、②動物とヒトの感度補正方法、③MDDに与える因子の影響評価

背景値選択の検討課題について

背景値を用いる際の条件（Q&A.3.4項）

- ①陽性対照の背景データを用いて検出感度を立証する場合、②統計的な検出力を算出する場合、試験成績の分散が、背景データの分散と一致するを示す必要がある

背景値を用いたMDDの算出事例

- Bublits et. al, 2021; J Pharmacol Toxicol Methods. 109:107067
イヌ：16試験（陽性：2、陰性：10、被験物質：4）、NHP：8試験（陽性：3、被験物質：5）
- Rossman et. al, 2023; J Pharmacol Toxicol Methods. 123:107270
イヌ：40試験（詳細不明）

⇒MDDの評価に用いる背景値の種類（陰性／陽性対照物質）と数については慎重な選択が必要

Q & A3.4：測定法の感度について

①MDDの実装に向けたバリデーション、②動物とヒトの感度補正方法、③MDDに与える因子の影響評価

背景値と検出感度（MDD）との関連性

イヌ：40試験のRMSEを求め、レトロスペクティブにMDD（QTc threshold）の検出力を検討

名称	RMSE値
Low	1.7 (2.5 th percentile)
Median	2.6 (median)
High	4.1 (97.5 th percentile)

著作権関係上非開示

Rossman et. al, 2023; J Pharmacol Toxicol Methods. 123:107270

背景RMSE値の選択は検出力に影響する。⇒背景値の選択範囲は慎重な検討が必要

Q & A3.4：測定法の感度について

②動物とヒトの感度補正方法

感度補正方法に関する検討課題について

Q&A.3.4項の記載

- E14ガイドラインQ&A6.1で示される非臨床試験及び臨床試験の統合的リE14/S7B ガイドラインに関する Q&Aの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。**

動物とヒト間の感度補正について

- 陽性対照の選択方法について（例示／文献ではMoxifloxacinの一択）
- MDD（QTc threshold）を用いた補正方法はTMで例示。各試験施設で、実際の陽性対照を用いた成績で感度補正が実行可能であるか
- 陽性対照物質のQTcの分散が、MDDを評価した背景値の分散と同等であるか（TMでは、MDDを用いた比較）

Q & A3.4 : 測定法の感度について

③MDDに与える因子の影響評価

補正モデルと検出感度との関連性

評価条件 : NHP, N=4, crossover, Dofetilide, 0, 0.03, 0.10, 0.30 mg/kg (Graph A ・ Graph B)

: NHP, N=6, parallel, Moxifloxacin, 0, 80 mg/kg (Graph C ・ Graph D)

Dofetilide QT-RRプロット

Dofetilide

著作権関係上非開示

著作権関係上非開示

Moxifloxacin

Q&A 3.4：測定法の感度について

①MDDの実装に向けたバリデーション、②動物とヒトの感度補正方法、③MDDに与える因子の影響評価

試験系（Cross over / Parallel）と検出感度（MDD）との関連性

評価条件：NHP, N=6/sex, crossover, Moxifloxacin, o, 80 mg/kg

：NHP, N=6/sex, parallel, Moxifloxacin, o, 80 mg/kg

著作権関係上非開示

Leishman et. al, 2023; J Pharmacol Toxicol Methods. 123:107299

同一動物数において、ParallelとCross-Overでは検出感度が異なる
⇒ ParallelとCross-Over系とも検出力評価が必要

Q & A3.4 : 測定法の感度について

④ その他

Fisher's Least Significant Difference (LSD)利用検討

$$LSD = (\bar{x}_2 - \bar{x}_1) = (t_{1-\alpha, df}) \sqrt{\frac{2}{n}} (RMSE)$$

LSDは検出力 (β) が50%におけるMDDと同等

RMSE、LSD、MDDの特徴			
	RMSE	LSD	MDD
統計学的意味	Residual Error	Threshold above which treatment difference in a study will be significant	Ture treatment difference that will be statistically significant with a high probability
サンプルサイズの影響	NO	YES	YES
使用方法	Measure of the intrinsic variability of the data, not explained statistical model	Determination of the threshold difference that is statistically significant in a single study	Quantification of statistical power based on historical studies of a specific study design at the facility

QTc延長評価における位置づけ

$\Delta QTc < LSD$: QTc延長なし、 $\Delta QTc > LSD$: QTc延長の疑い、 $\Delta QTc > MDD$: QTc延長作用あり

Q & A3.4 : 測定法の感度について

④ その他

① MDD (QTc threshold) を試験施設間で比較する意味がない理由

QTc延長測定感度は、MDD (QTc threshold) と陽性対照物質の反応性で決定される (仮説例示)

	MDD (QTc threshold) Moxifloxacin free conc. in MDD	Moxifloxacin human QTc threshold (10ms) free conc.	Sensitivity (animal vs human)
A社	5 ms 3,200 ng/mL	1,120 ng/mL	3
B社	10 ms 2,200 ng/mL		2
C社	15 ms 1,100 ng/mL		1

- MDD : A社 < B社 < C社
- 測定感度 : C社 > B社 > A社 (C社がもっとも感度の高い試験系を有する)

② 陽性対照物質のQTcの分散は背景値から MDD (QTc threshold) を求めた分散と同様である必要がある

偏った背景値によるMDD (QTc threshold) は、陽性対照の分散が外れる場合がある (仮説例示)

背景値選択	MDD (QTc threshold)	Moxifloxacin MDD	背景値適切性
陰性対照	4ms (95% CI 2,5)	8.3 ms	否
陽性対照	7ms (95% CI 4,8)		否
多様	10ms (95% CI 6,10)		合

S7B Q3.5：試験成績の（規制当局への）報告方法について

①MDD及び陽性対照を用いた測定感度、②C-QTc解析結果

① MDD及び陽性対照を用いた測定感度について

規制当局／試験委託者への提出を想定した報告書の作成について

- 報告書への記載方法／内容について、研究グループ内で検討
- CROにおいてMDDを求める背景値に、薬物投与の情報が含まれる場合には、開示方法を要検討

② C-QTc解析の結果について

血中濃度測定の結果及び解析結果に基づく、QTc延長リスクのに関する最終報告書の記載について

- C-QTc解析結果の示し方について。Q&Aでは、臨床試験におけるC-QTc解析と同じ方法を求めているが、具体的な解析結果の記載方法について
- 試験実施者とC-QTc解析者が異なる場合の対応（分担の位置づけと陰性／陽性の判断）

ミニシンポジウムの内容

- ① S7B Q&A 3項、In vivo QT試験に関するベストプラクティスの概要、リスク評価への適用について
- ② In vivo QT試験へのベストプラクティス適用の課題
～MDDを用いた測定感度を中心に～
- ③ **In vivo QT試験ベストプラクティス適用試験法の検討に関する研究グループの目的と概要**
- ④ In vivo QT試験に関するベストプラクティスを試験へ適用に関する実務面から課題に関する情報交換研究グループ参加に関する事前質問への回答等

In vivo QT試験ベストプラクティス適用試験法の検討に関する 研究グループの目的と概要

① 研究グループ設置の背景

- in vivo QT試験ベストプラクティスにおいて、従来実施されているin vivo QT試験と異なる評価手法（C-QTc、MDD）が示されており、試験系の導入にあたり、実データを用いた詳細な試験条件等を検討する必要がある
- 個々の試験施設における評価では、規制側への受け入れ等、適切性に関する評価／判断が困難となることが予想される
- Q&A発効後、米国の研究グループを中心に評価結果の概要／課題が報告されているが、各試験施設の実評価に取り込んだ場合の情報が不足

② 研究グループの目的／方法

- 試験感度（MDD）の関する検討を中心に、in vivo QT試験ベストプラクティスに関する課題について、参加施設において背景値／追加データを用いて検討し、in vivo QT試験にベストプラクティスを実装可能とする

In vivo QT試験ベストプラクティス適用試験法の検討に関する 研究グループの目的と概要

③ 研究グループ位置づけ

- 「医薬品の品質及び安全性確保のための評価手法等に係る国内基盤整備と国際調和の推進に資する研究」、非臨床における心室再分極遅延（QT間隔延長）評価に関する研究（S7B分班、以下、「S7B AMED研究班」）に研究グループを設置して研究活動を実施

研究責任者：角田 聡（PMDA）、研究担当：吉永 高志（JPMA）、千葉 克芳（JPMA）

④ 研究グループの参加方法

- 公募。ただし、実際の試験データを用いて評価解析を行うことが可能なこと（オブザーバ参加は不可）
- 参加研究施設の代表者（対面打合せへの参加者）は、S7B AMED研究班へ研究協力者として登録
- PMDA等の会議への対面参加における旅費等は研究班より支給可能

⑤ 研究成果について

- 研究成果は、学会発表／論文投稿を予定。評価手法の詳細を示した手順書の作成も検討
- 各試験施設の成績は匿名化。**感度向上等の各研究施設のノウハウは非開示を許容**

In vivo QT試験ベストプラクティス適用試験法の検討に関する 研究グループの目的と概要

⑥ 公募／研究開始／研究期間

- 公募期間：2024年6～7月うち（約1カ月間）、研究グループ発足に関する趣意書を業界関連団体へ配布、PMDA HPで情報適用予定
- 参加者が決定したのち、AMED研究班へ登録。第1回会合は、8月にPMDAで対面、定期会議はwebを予定
- 研究期間：最大で2年間（1年程度を予定）

⑦ 研究グループの参加メリット

- ベストプラクティス準拠のIn vivo QT試験法の導入が円滑に可能となる（規制側の対話も含め）
- 研究グループ参加施設であることをアピール可能

⑧ その他

- 研究参加に当たり、各試験施設の**統計学の専門家の助言**を受けれる体制が望ましい

事前質問と回答

Q1：MDD算出には同一施設における同一試験デザインのhistorical studyが必要ですが、算出に必要な試験数、各試験の動物数は最低どの程度必要でしょうか？

A：試験システムのMDDを求めるあたり、試験の種類（陰性対照、陽性対照、薬剤）、試験数及び動物数について一定の基準は示されていないが、正常範囲を信頼性高く設定するためには、少なくとも120のサンプルが必要と言われている。検出力等を仮定し算出した数値ではなく、信頼性の高い百分位数推定が可能になるのが根拠だと認識している。以上を踏まえると、幅広い試験成績を用いてMDDを求める必要があると思われる。なお、Q&Aでは陽性対照物質の分散が、MDD（QTc threshold）の検出力分析に用いた背景値の範囲内であることの説明を求めている。なお、背景値の選択については、研究グループにおいて検討を行いたいと考えている。

事前質問と回答

Q2：1つの試験からMDDを算出することも可能でしょうか？この場合、MDDは1つの試験に対する指標となり、将来的な試験計画の立案には有用ではないという認識になるのでしょうか？

A：試験毎にMDDを算術的に求めることは可能である（Leishman et. al, 2023）。試験毎に算出したMDDと試験背景値を用いた検出力分析から得られたMDD（QTc threshold）と比較することで、生物学的有意性は検討可能である（Mair et. al, 2020）。また、試験毎にQTc延長判断の閾値としてLSDの考えた方も示されている（Rossman et. al, 2023）。

試験毎のMDD値は薬剤評価における試験計画に寄与する性質のものではないと理解している。なお、Q1で示したように、少数例のデータから算出は、集団を代表しないようなデータが集まる可能性があることから推奨されない。MDDを算出するための背景値は、対象施設で基準を決め定期的に蓄積される必要がある。飼育環境の変化や測定手技に変更等は観測値に影響を与える可能性があり、背景値の適切な管理も必要と考える。

最後に

In vivo QT試験に関わるシンポジウムに参加して頂きありがとうございます。

- 現時点で研究班への参加を希望されている施設の皆様には、研究目的／条件を記載した「研究趣意書（仮題）」を、6月末までにお送りいたします。社内手続き等へご活用ください。なお、社内手続き等により研究代表者（国衛研 平林先生）の署名／捺印等が必要な場合には、別途、ご連絡をお願いします。
- 研究趣意書（署名／捺印無）につきましては、関連団体等又はミニシンポジウム参加の皆様へ改めてお送りいたします。
- 今回のミニシンポジウムに参加し、改めて参加を希望する場合には、当該ミニシンポジウムの事務局のメールアドレスへご連絡ください。