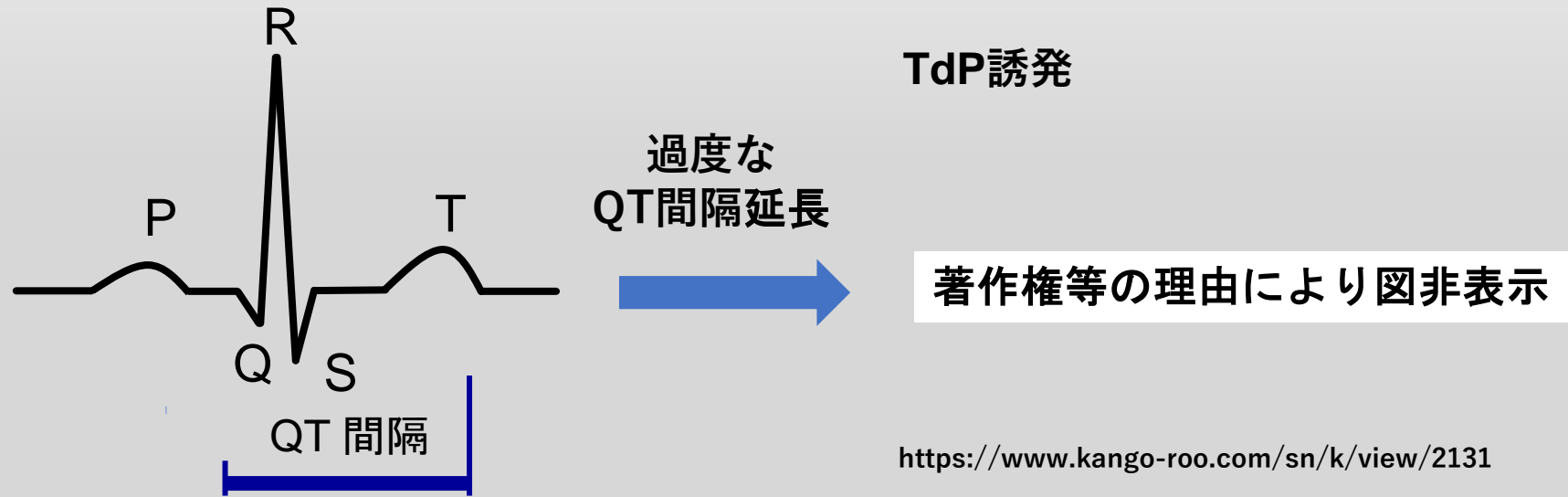


# ICH E14 S7B Implementation Working Group： 「QT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的及び非臨床的評価」に関するQ&A (案) 説明会

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
角田 聡

# 致死性の催不整脈リスクについて

1980年代後半から90年前半に、非循環器薬である抗アレルギー薬、抗神経薬を服用した患者で、致死性不整脈の一つであるトルサード型心室頻拍（Torsade de Pointes : TdP）が発生し、一部の医薬品が発売中止。



## 医薬品のQT延長リスク非臨床評価ガイドライン

- 「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」 (ICH E14)
- 「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について (ICH S7B)」

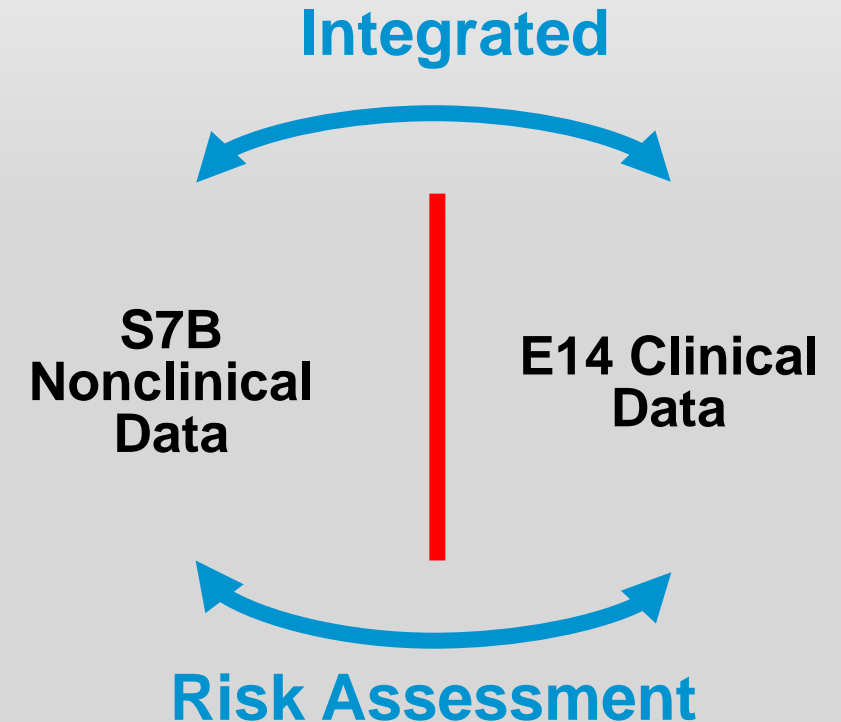
# ICH E14 S7B IWG の目的

- S7Bの非臨床試験の目的は、ヒトへの初回投与前の安全性を確認すること

- 現行のE14の臨床QT間隔の延長評価ガイドラインでは、S7Bの非臨床評価と関連したヒトリスク評価について、深く言及されていない。

- 両ガイドラインとも、非臨床と臨床の統合的なヒトリスク評価の必要性を強調

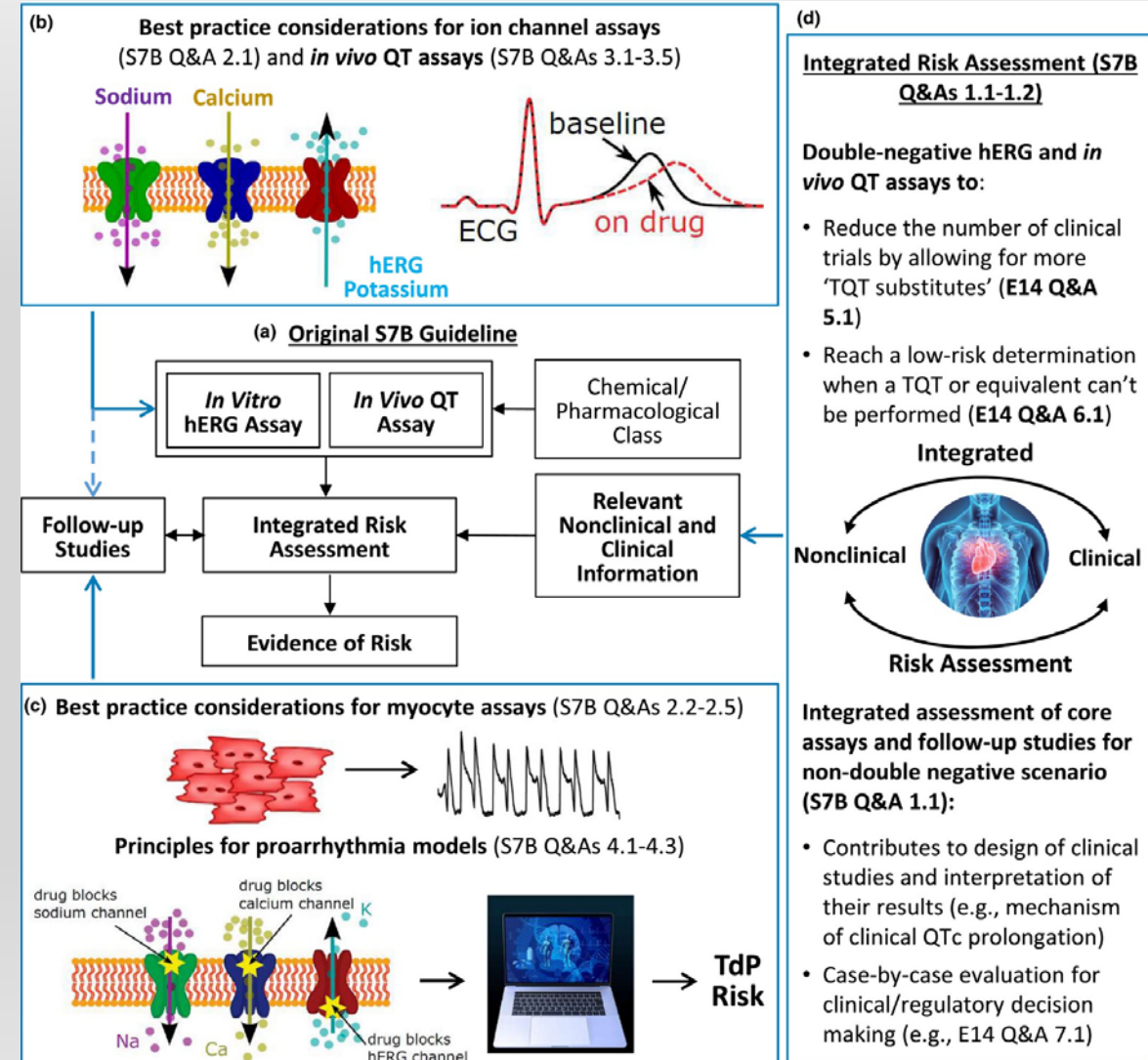
- E14 S7B IWGの現在の活動の目的は、2ラウンド（1<sup>st</sup> stage及び2<sup>nd</sup> stage）に分けて、非臨床評価が臨床試験におけるQT間隔延長及び催不整脈リスク評価の進め方や結果解釈に役立つ場合を検討すること



# ICH E14 S7B 1<sup>st</sup> stage Q&A : 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

- **統合的リスク評価 (S7B Q&A 1項)**  
非臨床におけるQT間隔延長リスク「陰性」判断の例示
- **hERGベストプラクティス (S7B Q&A 2項)**  
ベストプラクティスの実装  
IC<sub>50</sub>値に基づくヒト催不整脈リスク評価の実装
- **In vivo QTcベストプラクティス (S7B Q&A 3項)**  
ベストプラクティスの実装  
科学的根拠に基づくQTc間隔延長の閾値の設定 (MDD\*)  
動物/ヒト間のQTc間隔検出感度補正
- **ヒト細胞由来心筋を用いた評価 (S7B Q&A 2項)**  
ベストプラクティスの実装
- **Na/Caイオンチャネル評価 (S7B Q&A 2項)**  
ベストプラクティスの実装
- **In silico 催不整脈リスク評価 (S7B Q&A 4項)**  
モデルの適格性に関する評価手法の提示  
マルチイオンチャネル阻害作用の統合的なリスク評価

\* minimum detectable difference



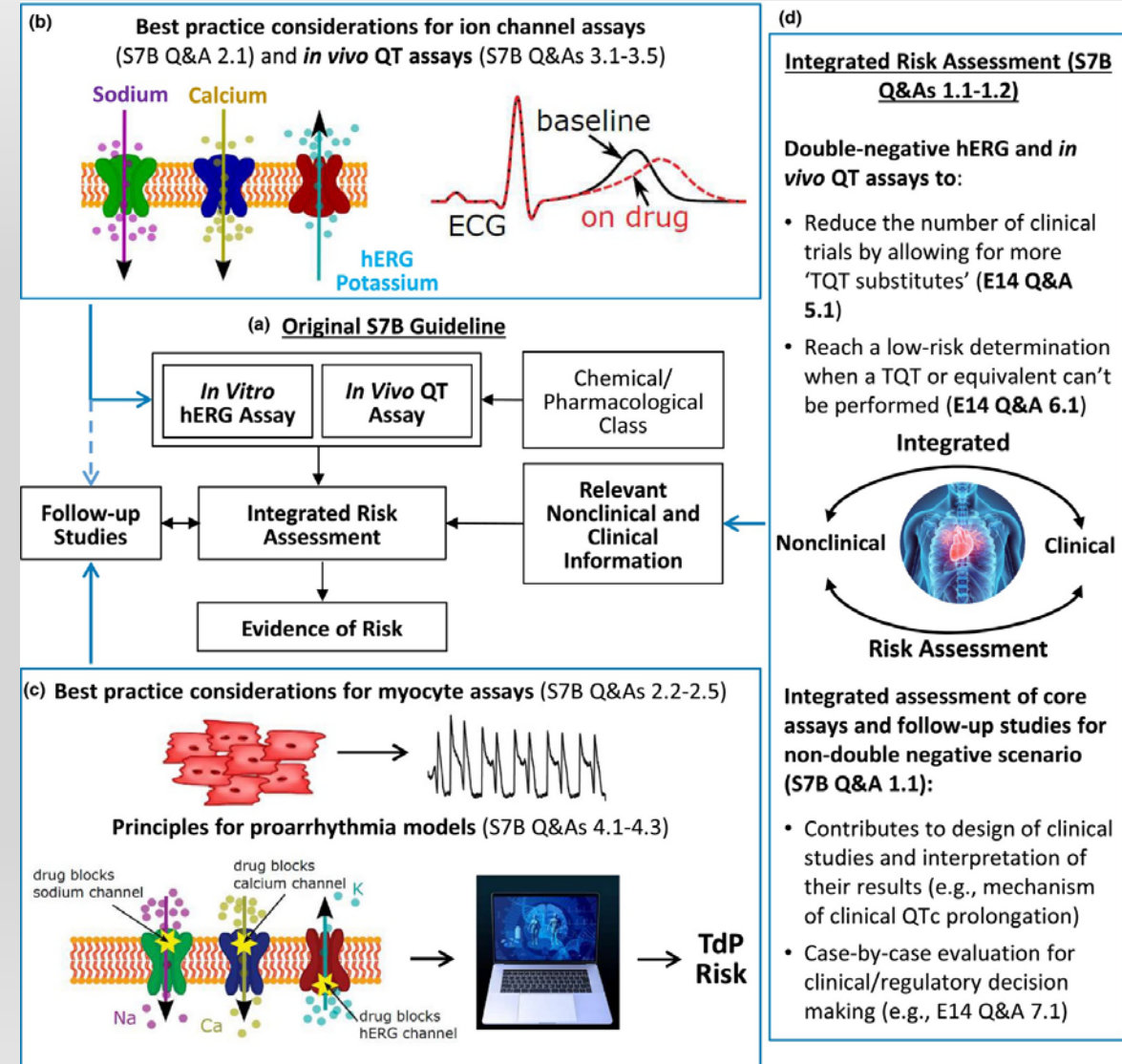
# ICH E14 S7B 1<sup>st</sup> stage Q&A : ヒト用医薬品のQT間隔延長の潜在的可能性に関する臨床的評価

- 臨床C-QTc解析の改訂 (E14 Q&A 5.1項)

高い臨床曝露量の2倍が達成困難な場合において、非臨床試験 (hREG best practice、*in vivo* QTc) のダブルネガティブシナリオに基づく、臨床との統合的リスク評価を導入

- 特別な場合 (E14 Q&A 6.1項)

QT/QTc評価試験又は濃度-QTc間隔の解析 (C-QTc解析) が実施できない場合、非臨床試験 (hREG best practice、*in vivo* QTc best practice) のダブルネガティブシナリオに基づく、臨床との統合的リスク評価を導入



# ICH E14 S7B IWG 2<sup>nd</sup> stage Q&Aの目的

---

**2<sup>nd</sup> Stageは、動物試験の縮減及びニューモダリティ医薬品への対応を議論**

- **ICH S7Bの現行適用範囲は新規化学物質に限定されている。バイオテクノロジー由来製剤の不整脈誘発可能性を評価するために非臨床試験は必要か？**
- **ICH S9、ICH S7A、ICH S6はいずれも、安全性薬理学エンドポイントを一般毒性試験に含めることができることを示唆している。ICH M3(R2)は、動物使用を削減するため、可能な範囲で毒性試験に安全性薬理学エンドポイントを組み入れることを推奨している。毒性試験データをICH E14 S7B統合リスク評価に活用するために必要な要件は何か？**
- **ICH E14 S7B Q1に記載されている統合リスク評価のような枠組みは、ニューモダリティ医薬品におけるQTc延長および不整脈誘発性評価に必要な事項を判断するために利用可能か？**

# ICH E14 S7B IWG 2<sup>nd</sup> stage Q&Aの概要

---

## S7B

- S7B ガイドラインのスコープについて（新規、S7B 1.1項）
- ニューモダリティ医薬品（ADC・核酸医薬品・ペプチド系医薬品・中分子）の非臨床評価方法について（新規、S7B 1.4項）
- ヒト由来心筋を用いた試験の統合的リスク評価への活用（新規、S7B 1.5項）
- *In vivo* QT評価の反復投与毒性試験への組み込み方法（新規、S7B 3.6項）

## E14

- E14 Q&A 6.3の改定（ニューモダリティ医薬品の臨床評価への対応）
- E14 Q&A 5.1／6.1の改訂（S7B Q&Aの改訂対応）

# ICH E14 S7B IWG 2<sup>nd</sup> stage Q&Aの現状

---

- ICH E14 S7B IWGにおいて、Step 1規制当局間でほぼ合意
- 2026年4月までに、Step 1 Q&A文書について最終化
- 各規制当局間合意のもと、パブリックコメントは実施しない
- 最終文書が合意した段階でStep 3に到達（2025年4月末予定）
- 2026年5月にStep 4到達予定
- Step 4到達後、速やかにトレーニングマテリアルを公開予定

# ICH E14 S7B Q&A 1.1, S7B Scope

## S7B Q 1.1

ICH S7Aは、ヒト用新規化学物質及びバイオテクノロジー由来製品に適用される。ICH S7Bは新規化学物質に適用される。ICH E14は、全身的バイオアベイラビリティを有する全ての新規医薬品に適用される。医薬品モダリティが多様化していることを考慮すると、ICH S7Bの適用範囲をICH E14と整合させ、原則の適用範囲を拡大することは可能か？

## S7B A 1.1

ICH S7Bの対象範囲は新規化学物質を示している。ICH E14の対象範囲を十分に認識した上で、新規モダリティの心室再分極遅延の検討において最良な非臨床試験戦略の要素（factor）は、Q&A（S7B Q&A 1.4）で示されている。したがってICH S7Bの原則は、そのQ&Aに基づき全ての医薬品モダリティに適用可能である。なお、本ガイドラインはICH S7A、ICH M3、ICH S6、ICH S9及びICH S13と併せて参照すべきである。

# S7B Q&A 1.1 解説

## Q&A作成前の状況：

- S7B：化学合成医薬品のみを対象（ICH S6において一部言及）
- E14：化学合成医薬品／バイオテクノロジー由来医薬品（Q&A 6.3）



- ガイトライン／Q&Aの作成時期により対象範囲にギャップ
- ニューモダリティ医薬品に非対応



- E14 S7B scopeの整理し、全てのモダリティ医薬品\*についてQT間隔延長リスク評価を求める。ニューモダリティの評価方法は新たなQ&Aを作成

\*核酸医薬品／中分子／抗体薬物複合体等

# ICH E14 S7B Q&A 1.1, 評価戦略

## S7B Q 1.4

ICH S7Bでは、現状の知見に基づき、*in vitro* IKr (hERG) アッセイと*in vivo* QTアッセイの両方を実施すべきであると規定されている。治療法の幅が広がり、現状の知見も進化したことを踏まえると、hERGとの直接的な相互作用による心室再分極の遅延の可能性に対処するため、最も有益な非臨床試験戦略を決定するための枠組みはどのようなものか。

### (解説)

様々なモダリティが開発される中で、低分子化合物に特化したS7Bでは対応困難。様々な医薬品モダリティに対応した非臨床における試験戦略を提示

# ICH E14 S7B Q&A 1.4, 評価戦略

## S7B A 1.4

全身への曝露が否定できない場合（全身への曝露が認められる場合）、化合物は一般的に、ICH S7AおよびICH S7B（ICH E14 S7B Q&Aを含む）に従って試験を行うべきである。

hERGチャネルとの直接的な相互作用による心室再分極の遅延の可能性は、医薬品モダリティの物理化学的特性に起因するものであることを踏まえると、最も有益な非臨床試験戦略を特定するための枠組みは以下の通りである。

### （解説）

- 全身曝露が認められない場合、心室再分極の遅延性への影響評価の意義は低いこと示した。
- 医薬品モダリティの多様化を踏まえ、心室再分極の遅延性への影響について物理化学的性状の面から心室再分極の遅延性への影響への寄与度に応じて分類を行い、分類毎に試験戦略の枠組みを提示。

# ICH E14 S7B Q&A 1.4 , Part a

## S7B A 1.4 (Part a, Not Likely)

特定のモダリティについては、hERGチャネルとの相互作用を通じて心室再分極の遅延を誘発する可能性は低いと認められている。これらのモダリティは、ICH S7Bに基づく非臨床試験は不要。*in vitro* hERGアッセイ（ICH S7B参照）や、ICH S7B Q&A 3.1～3.6に準拠した*in vivo* QT試験を行う必要はない。例としては、以下が挙げられる。

- モノクローナル抗体（mAb）および大型の標的タンパク質。大型のアミノ酸（AA）ポリマー（化学修飾の有無を問わない）該当。これらのモダリティの特徴は、膜透過性が低い、あるいは細胞膜を通過したとしてもhERGチャネル上の一般的な細胞内結合部位に到達しないもの
- 人体が生成する、あるいは食事を通じて摂取する天然由来のアミノ酸から構成されるあらゆるサイズのAAポリマー。これには、タンパク質生成に関与するL-AAおよびD-AAも該当
- 蓄積されたエビデンスに基づき、心室再分極の遅延を引き起こす可能性が低いと考えられる、特定のクラスのオリゴヌクレオチド系治療薬

# ICH E14 S7B Q&A 1.4, Part a

## (解説)

「Part a」に該当する医薬品モダリティは、hERGチャネルとの相互作用を通じて心室再分極の遅延を誘発する可能性は低いと判断され、S7B に従った評価は不要<sup>注1)</sup>である。該当するモダリティを具体的に例示：

- ① 細胞膜透過しない、又は細胞膜を透過してもhERGチャネル上の一般的な細胞内結合部位に到達しないもの
  - バイオテクノロジー由来医薬品（抗体、ペプチド）、化学合成医薬品（高分子、合成ペプチド等）
  - 化学修飾の有無を問わない<sup>注2)</sup>

注1) 非げっ歯類で交差反応性を示す場合には、一般毒性試験における心電図検査は必要

注2) ADCのペイロード及びペプチドの化学修飾部位が、代謝等によりhERGチャネル上の一般的な細胞内結合部位に到達し影響を及ぼす可能性がある場合には、有効成分／代謝物に注目した評価が必要

# ICH E14 S7B Q&A 1.4, Part a

## (解説)

「Part a」に該当する医薬品モダリティは、hERGチャネルとの相互作用を通じて心室再分極の遅延を誘発する可能性は低いと判断され、S7B に従った評価は不要<sup>注1)</sup>である。該当するモダリティを具体的に例示：

- ② 人体が生成する、あるいは食事を通じて摂取する天然由来のアミノ酸 (AA) から構成<sup>注2)</sup>されるあらゆるサイズのAAポリマー。タンパク質生成に関与するL-AAおよびD-AAも該当。
- バイオテクノロジー由来／化学合成ペプチド医薬品
  - 細胞膜透過性／分子量の大きさを問わない。

注1) 非げっ歯類で交差反応性を示す場合には、一般毒性試験における心電図検査は必要

注2) 化学修飾されたペプチド系医薬品は、細胞膜の透過性や化学修飾部位の心室再分極の遅延を誘発する可能性で判断\*

\*代謝等により遊離せず、修飾部位が細胞内へ到達しない。Kチャネル電流阻害を有しない既知化学構造など

# ICH E14 S7B Q&A 1.4, Part a

## (解説)

「Part a」に該当する医薬品モダリティは、hERGチャネルとの相互作用を通じて心室再分極の遅延を誘発する可能性は低いと判断され、S7B に従った評価は不要<sup>注1)</sup>。

- ③ 蓄積されたエビデンスに基づき、心室再分極の遅延を引き起こす可能性が低いと考えられる、特定のクラスのオリゴヌクレオチド系治療薬。
- 細胞膜透過性／分子量の大きさを問わない。
  - 蓄積されたエビデンス：これまでに承認された核酸医薬品の種類（siRNA, アンチセンス等）において、hERGチャネルとの相互作用への影響について、核酸配列（on target）及び化学構造（off target）の面から十分に評価されているもの<sup>注2)</sup>。

注1) 一般毒性試験における心電図検査は必要

注2) 既承認のオリゴヌクレオチド系治療薬では、QT間隔延長リスクを示すものは存在しないことを踏まえ、「特定のクラス」についてトレーニングマテリアルで提示予定

# ICH E14 S7B Q&A 1.4, Part b

---

## S7B A 1.4 (Part b, Likely)

細胞膜を透過し、hERGチャネルの孔内の結合部位に到達可能なモダリティ（例：低分子化合物）について、hERGとの直接的な相互作用を通じて心室再分極が遅延する可能性がある。その場合の非臨床試験戦略は、*in vitro* hERGアッセイ（ICH S7B Q&A 1.3 および 2.1 を参照）と、できれば一般的な毒性試験に統合された *in vivo* QTアッセイ（ICH S7B Q&A 3.1-3.6 を参照）で構成される。適切な場合には、統合リスク評価の中核的要素として、hERGアッセイまたは *in vivo* QT試験に代わる適格な代替アッセイ（例：*in vitro*、*ex vivo*、または *in silico*）を検討することができる（ICH S7B Q&A 1.5を参照）。

# ICH E14 S7B Q&A 1.4, Part b

---

## (解説)

「Part b」に該当する医薬品モダリティは、hERGチャネルの孔内の結合部位に到達可能なモダリティ、hERGとの直接的な相互作用を通じて心室再分極が遅延する可能性あるもの。

- 対象となる主なモダリティ：低分子化合物
- 3Rの観点から、一般毒性試験への*in vivo* QTc評価の組み込みを推奨<sup>注1)</sup>
- 「適切な場合」<sup>注2)</sup>には、hERG試験又は*in vivo* QTc試験の代わりとして、代替的なアッセイを利用可能（ICH S7B Q&A1.5項）

注1) 単独の*in vivo* QT試験の実施は否定していない。毒性発現等を考慮して適切な試験システムを選択

注2) 非げっ歯類で十分な血中曝露濃度が得られない場合やhERG阻害活性に種差がある等。現時点でヒトリスク評価に用いる代替手段として、Q&A 1.5項にヒト由来心筋細胞を用いた試験系を例示。

# ICH E14 S7B Q&A 1.4, Part c

## S7B A 1.4 (Part c, unknown)

hERG細胞との直接的な相互作用を通じて心室再分極の遅延を引き起こす可能性が不明なモダリティの非臨床試験戦略は、一般的に、*in vitro* hERGアッセイ（ICH S7B Q&A 1.2および2.1を参照）と、できれば一般的な毒性試験に組み込まれた*in vivo* QT試験（ICH S7B Q&A 3.1～3.6を参照）で評価。ICH S7B Q&A 1.4のPart b項で議論された内容と同様に、適切な場合には、統合リスク評価の中核的構成要素としてhERGアッセイまたは*in vivo* QT試験に代わる資格を有する代替アッセイ（例：*in vitro*、*ex vivo*、または*in silico*）を検討することが可能（ICH S7B Q&A 1.5参照）。化合物の薬力学的および薬物動態学的プロファイルに沿った、個別化された非臨床試験戦略を検討すべきである（ICH S7Bを参照）。*in vitro*アッセイが有益でない、又は実施不可能な場合には科学的根拠を提示する必要がある。

上記の考慮事項は、細胞膜を透過する能力を有するものの、hERGとの相互作用の可能性が低いことを裏付ける十分な蓄積されたエビデンスがない新規オリゴヌクレオチド系治療薬や、その他の新規モダリティにも適用可能。

# ICH E14 S7B Q&A 1.4, Part c

---

## (解説)

- Part cは、「Part a」及び「Part b」に該当しない医薬品モダリティが該当。
- Part cの評価原則は、心室再分極の遅延を引き起こす可能性に関する知見が蓄積するまで、Part c（低分子化合物）に従って評価を行うが、*in vitro*試験は適切な評価系の選択を許容
- 化合物の薬力学的および薬物動態学的プロファイルを考慮した非臨床試験の戦略も許容。
- 新しいモダリティの特性により *in vitro*試験系が有益ではない又は実施困難な場合には、その科学的根拠を（規制当局）に説明する必要がある。
- 新奇性の高いオリゴヌクレオチド系の医薬品は、知見が集積するまで「Part b」で評価

注) モダリティの特性面から、*in vitro*及び／又は*in vivo*試験に基づくヒトリスク評価が適切ではない場合には柔軟な評価も許容

# ICH E14 S7B Q&A 1.4, Part c

---

## S7B A 1.4 (Part c, unknown)

一部の薬剤は、異なるモダリティから構成する結合分子（例：抗体薬物複合体）も存在。脱結合が生じ、個々のモダリティが全身に分布する場合、各モダリティは、Part a、b、c項に記載されているように、hERGとの直接的な相互作用を引き起こす可能性に応じて試験を行う。

各モダリティについては、物理化学的特性、メカニズムの妥当性、および蓄積されたエビデンスの総合的な評価に基づき、hERGとの直接的な相互作用による心室再分極の遅延を引き起こす可能性に関して、「不明」から「可能性が低い」または「可能性が高い」へと再分類することができる。

# ICH E14 S7B Q&A 1.4, Part c

---

## (解説)

- Part cに該当する医薬品モダリティについて、ADCなど生体内の代謝等により、その一部の分子がhERGチャネルの孔内の結合部位に到達可能な場合には、分離した分子毎（抗体／低分子）にPart a, b及びcに当てはめて心室再分極の遅延を引き起こす可能性について評価を行うことが可能

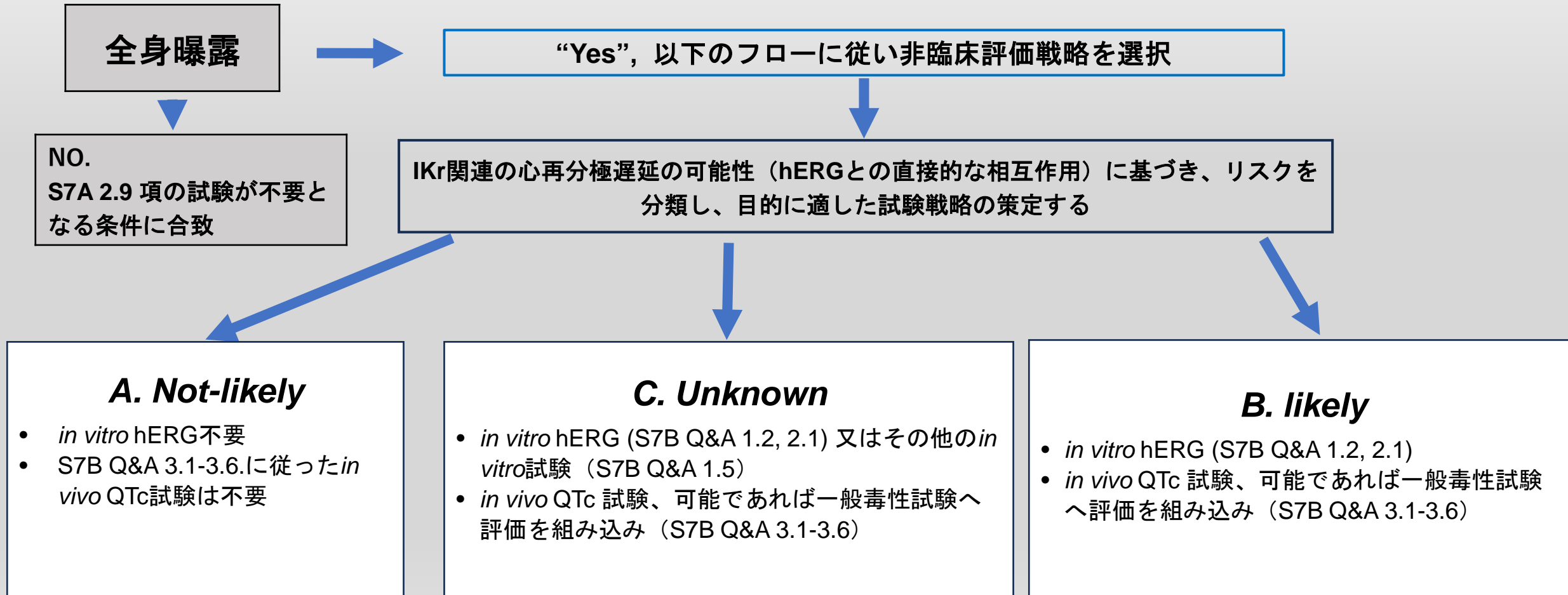
(例) 抗体＋低分子ADC ⇒ 抗体（Part a）, 低分子ADC（Part b）

- 化学修飾された天然アミノ酸からなるペプチド医薬品は、化学修飾部位の心室再分極の遅延を引き起こす可能性が評価ポイントとなる。
- 新しいモダリティが開発黎明期の場合、「Part c、unknown」と判断されるが、物理化学的特性、メカニズム（心室再分極の遅延への影響の有無等）の妥当性等の知見の蓄積に基づく総合的な評価から、「不明」から「可能性が低い」または「可能性が高い」へと再分類<sup>注)</sup>されることも可能となる。

(注) 再分類の判断基準は、トレーニングマテリアルで例示予定

# 非臨床QT間隔延長リスク評価のフレームワーク

心室再分極遅延（QT延長）の発生リスクを評価するための、最も有用な非臨床試験戦略



# ICH E14 S7B Q&A 1.5, フォローアップ試験

## S7B Q 1.5

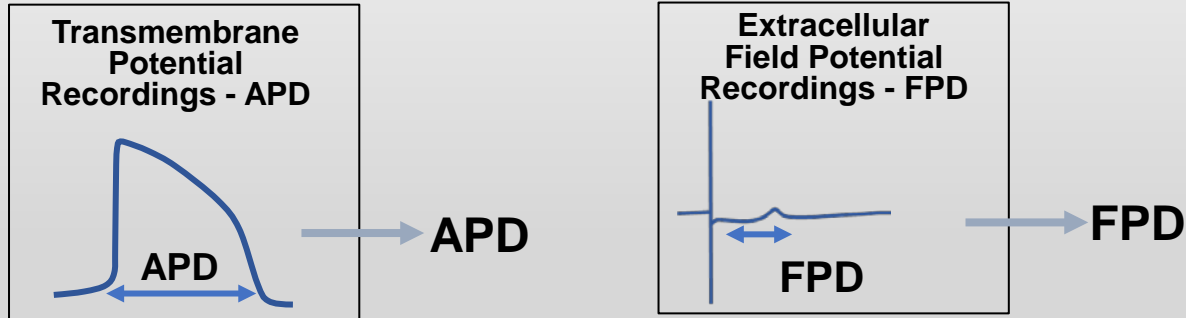
フォローアップ試験に加えて、代替試験法（例：*in vitro*、*ex vivo*、*in silico*）は、ICH S7Bに基づく統合リスク評価、あるいはE14 Q&A 5.1および6.1に基づく臨床シナリオにおいて、統合的リスク評価のコアコンポーネント（主評価）として利用可能か？

## S7B A 1.5

可能である。適格性が認められる場合のみ利用可能。ベストプラクティス（S7B Q2.2-Q2.5）および一般原則（S7B Q4.1-Q4.2）で示されている事項に基づき、適格性を判断する必要がある。例えば、E14 Q&A 5.1 および 6.1 に記載された臨床シナリオで *in vitro* ヒト心筋細胞を用いた試験をリスク評価に使用する場合、再分極遅延の誘発能は、hERG アッセイ（Q1.2）で説明されている安全マージン比較と同様の方法で、参照薬剤と比較した結果を示す必要がある。

# (解説) ヒト由来心筋細胞を用いたヒトリスク評価方法

## 現状の評価系の判断基準

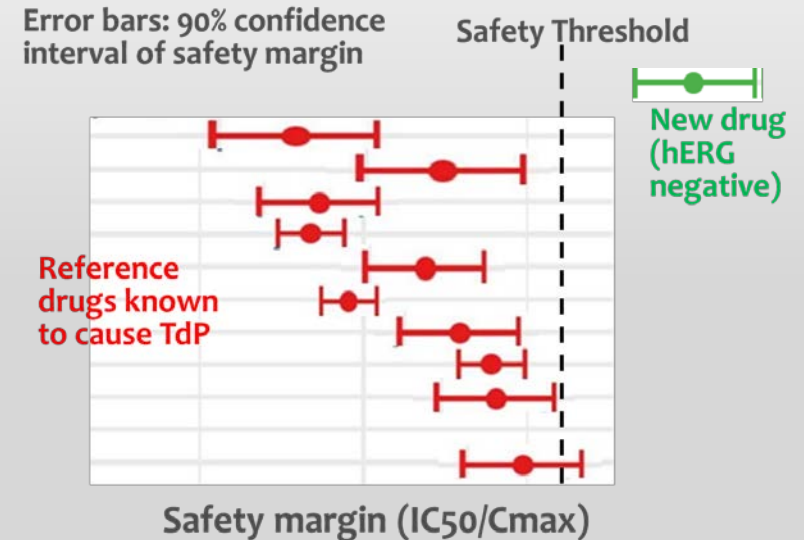


- APD/FPDの値から「QT間隔延長リスク」の有無（陰性/陽性）は判断可能
- APD/FPDの延長が認められた場合に、APD/FPDの値からヒトリスク評価方法はQ&Aで未提示



新奇性の高いモダリティ評価への活用等を考慮して、  
催不整脈リスク評価方法をQ&Aで提示

## 催不整脈リスク評価への活用



- hERG安全域評価（S7B Q1.2）と同様に陽性/陰性物質を用いて、安全域の閾値を設定
- APD/FPD値からヒトリスク評価を厳密に評価



「ヒト心筋」における「催不整脈リスク」が評価可能となる

# ICH E14 S7B Q&A 3.6, 一般毒性試験組込み

## S7B Q 3.6

一般毒性試験に組み込んだ*in vivo* QTc評価は、ICH S7Bに示さる統合リスク評価に使用できるか？

## S7B A 3.6

可能である。3Rの原則に基づき動物使用数を削減する場合、QTc評価は可能な限り一般毒性試験に組み込むべきであり、別途実施は推奨されない。一般毒性試験に含まれる*in vivo* QTc評価は、単独の安全性薬理学試験と同等の厳密性（感度）を有する場合、統合リスク評価（ICH S7B）に利用可能である。これは現行または新たな技術を用いて達成可能であるが、方法が適切に評価されていることが条件となる（ICH M3(R2) Q&A）。

*in vivo* QTc評価では、テレメトリーなど薬理的・統計学的に感度の高い手法を用いるべきである（ベストプラクティス参照：ICH S7B Q3.1-3.5）。（血液等の）サンプリングは適切なタイミングで実施し、心電図測定への影響を最小限に抑えた最適な方法で行うべきである（詳細はICH S7B Q&A 3.2参照）。

# ICH E14 S7B Q&A 3.6, 一般毒性試験組込み

---

## (解説)

- 単独の *in vivo* QTc試験の実施を禁止しているものではない
- 動物福祉（3R）の観点から、一般毒性試験へのQTc間隔延長リスク評価の組み込み方法を提示
- 反復投与毒性試験へ組み込む場合には、QTc間隔延長へ二次的に影響する毒性変化（低カリウム、低血糖等）の影響を慎重に検討
- 反復投与毒性試験の初回投与時に組み込む場合には、その他の検査の心電図検査への影響を慎重に検討（心拍への影響等）

# ICH E14 S7B Q&A 6.3, 臨床試験法

## E14 Q 6.3

hERGチャネル遮断との相互作用によって心室再分極の遅延を誘発する可能性が低い治療法の開発において、治験依頼者はQT/QTc試験を実施することが求められるのでしょうか？

## E14 A 6.3

ICH S7B Q&A 1.4 Part aに記載されているモノクローナル抗体や大型標的タンパク質を含む特定の薬剤について、hERGチャネルとの相互作用を介して心室再分極の遅延を誘発する可能性は低いと考えられる。このような状況下では、機序に関する考察や臨床・非臨床試験のデータから不整脈誘発リスクの可能性が示唆されない限り、詳細なQT/QTc試験を行う必要はない。

# ICH E14 S7B Q&A 6.3, 臨床試験法

---

## (解説)

- 旧 E14 Q&A 6.3では、高分子タンパク質やモノクローナル抗体に限定して、非臨床又は臨床において催不整脈リスクが認められない場合に、臨床QT/QTc試験を免除
- 改訂E14 Q&A 6.3では高分子タンパク質やモノクローナル抗体に加えて、「Part a」に該当する特定の薬剤について、hERGチャンネルとの相互作用を介して心室再分極の遅延を誘発する可能性は低いと考えるモダリティ<sup>注)</sup>も幅広く対象となる。

**注) 詳細は、S7B Q&A 1.4項参照**

# ICH E14 S7B Q&A 1.2, 統合的リスク評価

## S7B Q 1.2

心室再分極遅延及びトルサード・ド・ポワンツ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。

## S7B A 1.2

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・ポワンツ（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。

## （解説）

- 旧S7B 1.1項は、新たに1.1項を作成したため1.2項に移動した。序文について旧版からの変更なし

# ICH E14 S7B Q&A 1.2, 統合的リスク評価

## S7B A 1.2

~~—S7Bガイドラインに記載されている通り、in vitro IKr/hERG測定及びin vivo 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&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~~

## (解説)

- S7Bガイドラインにすでに記載されている事項、及び一般的な「用語」に解釈を記載したものであり、Q&Aの改訂に合わせて削除。

# ICH E14 S7B Q&A 1.2, 統合的リスク評価

## S7B A 1.2

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&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、*in vitro* IKr/hERG及び*in vivo* QTcデータと臨床QTc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。また、hERGまたは*in vivo* QTc試験の代替として適格な代替アッセイ（例：*in vitro*、*ex vivo*、*in silico*）を検討することができる（ICH S7B Q&A 1.5を参照）。

### （解説）

- hERG又は*in vivo* QT試験の代替試験の利用が可能となった（S7B Q&A 1.5項）ことから、統合的リスク評価への活用を記載。

# ICH E14 S7B Q&A 1.2, 統合的リスク評価

## S7B A 1.2

**hERG試験及び適格な代替試験**：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&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。**適格な代替試験を使用する場合は、ICH S7B Q&A 1.5を参照する。**S7Aガイドライン2.6項には、*in vitro*系でヒト代謝物を評価する場合の留意事項が記載されている。**この場合、*in vitro* hERGアッセイまたは適格な代替試験を用いて、代謝物のhERG阻害を評価すべきである。*in vitro* hERGアッセイまたは適格な代替アッセイを実施しない場合は、その科学的根拠を示す必要がある（ICH S7B Q&A 1.4を参照）。**

## （解説）

- hERG又は*in vivo* QTc試験の代替試験の利用が可能となった（S7B Q&A 1.5項）ことから、統合的リスク評価への活用方法を追記。

# ICH E14 S7B Q&A 1.2, 統合的リスク評価

---

## (解説)

- hERG又は*in vivo* QTc試験の代替試験の利用が可能となった (S7B Q&A 1.5項) ことから、統合的リスク評価への活用を記載した。
- 代謝物について、hERG電流阻害の懸念がある場合には、*in vitro* hERGアッセイまたは適格な代替試験を用いて、代謝物のhERG阻害を評価が可能となった。
- *in vitro* hERG試験または適格な代替試験を実施しない場合は、その科学的根拠を (規制当局に) 示す必要がある (ICH S7B Q&A 1.4を参照)。
- ICH S7Aガイドライン2.6項では、評価対象となる代謝物について具体的な記載はないが、規制当局の注目点は、*in vivo*/臨床で代謝物によるQT間隔延長の疑いがある場合、又はヒトで総投与量の10%超える代謝物 (ICH M3(R2)) である。

# ICH E14 S7B Q&A 1.2, 統合的リスク評価

## S7B A 1.2

~~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ー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&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in vivo試験においてQTc延長が認められないこと。in vitro又はin vivo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&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。~~

### (解説)

- リスク評価の考え方が他のQ&Aと重複して記載されていることから削除。

# ICH E14 S7B Q&A 1.2, 統合的リスク評価

## S7B A 1.2

代謝物や心拍数の変化などにより、非臨床試験の結果解釈が困難又は制限される要因が認められる場合、これらの具体的な課題に対応する手段として、ICH S7B (2.3.5項) に規定されるフォローアップ試験を実施することができる。

### (解説)

- 前述の削除項に、QTc間隔延長リスク評価に影響を与える因子が認められた場合における対処方法を記載。

# ICH E14 S7B Q&A 1.2, 統合的リスク評価

## S7B A 1.2

統合非臨床リスク評価に含まれる試験のいずれかで、臨床曝露量において何らかの影響が示唆された場合、当該薬剤には心室再分極を阻害するリスクがある。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（IKs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。

### （解説）

- 統合的リスク評価において、心室再分極阻害リスク評価の選択肢が増えたことを踏まえ、記載内容を修正。

# ICH E14 S7B Q&A 5.1, C-QTc

## S7B A 5.1

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。非臨床統合リスク評価は、ICH S7B Q&A 1.4のb項およびc項で定義された試験戦略に従うべきであり、ICH S7B Q&A 1.2で定義される低リスクであることを示す必要がある。

## （解説）

- モダリティ毎の非臨床評価戦略が示されたこと（ICH S7B Q&A 1.4）ことから、必要とされる非臨床試験及び低リスク判断の記載を改訂

# ICH E14 S7B Q&A 6.1, 特別な場合

## S7B A 6.1

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。

1. ICH S7B Q&A 1.4のb項およびc項に定義された試験戦略に基づく非臨床データ、ならびにフォローアップ非臨床試験（特に、臨床試験で生じた課題を克服するために選定されたもの（ICH S7B Q&A 1.5参照））
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&A 5.1参照）

## （解説）

- モダリティ毎の非臨床評価戦略が示されたこと（S7B Q&A 1.4項）、hERG又は*in vivo* QTc試験の代替試験の利用が可能となった（S7B Q&A 1.5項）ことから、必要とされる非臨床試験を改訂

# ICH E14 S7B Q&A 6.1, 特別な場合

## S7B A 6.1

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. ICH S7B Q&A 1.4のb項およびc項に定める試験戦略に従って得られた非臨床データは、ICH S7B Q&A 1.2で定義される低リスクを示す必要がある。

## (解説)

- モダリティ毎の非臨床評価戦略が示されたこと (ICH S7B Q&A 1.4) ことから、必要とされる非臨床試験及び低リスク判断の記載を改訂

# 今後の予定

---

## E14 S7B IWG について

- S7B Q&A 2<sup>nd</sup> stageは、2026年4月にstep 3に到達予定
- 規制当局／業界団体の内部意見聴取を踏まえ、2026年5月にstep 4到達予定
- ICH E14/S7B IWGは今回のQ&A作成を以て、一旦解散

## Q&A 2<sup>nd</sup> stageの新たな評価系／試験系の国内導入について

- ヒト細胞由来の心筋細胞を用いた試験におけるヒトリスク評価法
- 反復投与毒性試験への*in vivo* QT best practiceの導入  
⇒AMED ICH研究班において、導入／評価Gを形成し、国内導入を迅速化する予定

## ニューモダリティ医薬品の評価フレームワークについて

- トレーニングマテリアルで示される条件について、AMED ICH 研究班で検討を考慮

ご静聴  
ありがとうございました