

ICH E14/S7B IWG

E14/S7B IWG: 「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/非臨床的評価」に関する質疑応答集

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 スペシャリスト（毒性担当）

MHLW/PMDA Topic Leader

角田 聡

ICH E14/S7B IWG会合報告の概要

- ICH E14/S7B Implementation Working Group (IWG)の概要
- ICH IWG 2nd stageの目的／議論の概要
- ICH IWG 2nd stageにおけるSingapore会合までの議論とQ&Aの概要
- ワークプラン: 今後の予定
- まとめ

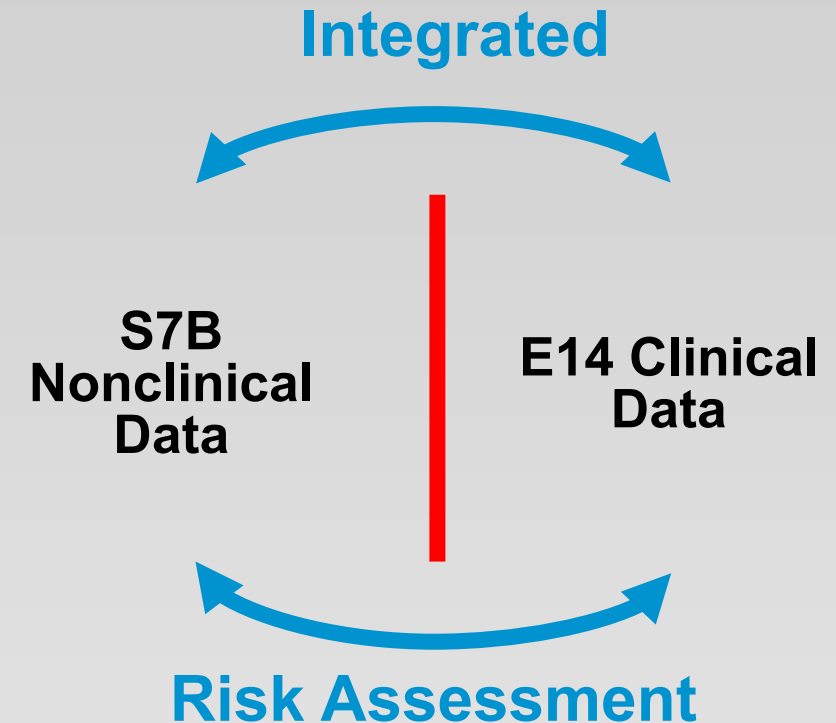
ICH E14/S7B IWG の目的

- 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ICH E14の臨床QT間隔の延長評価ガイドラインでは、ICH 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。

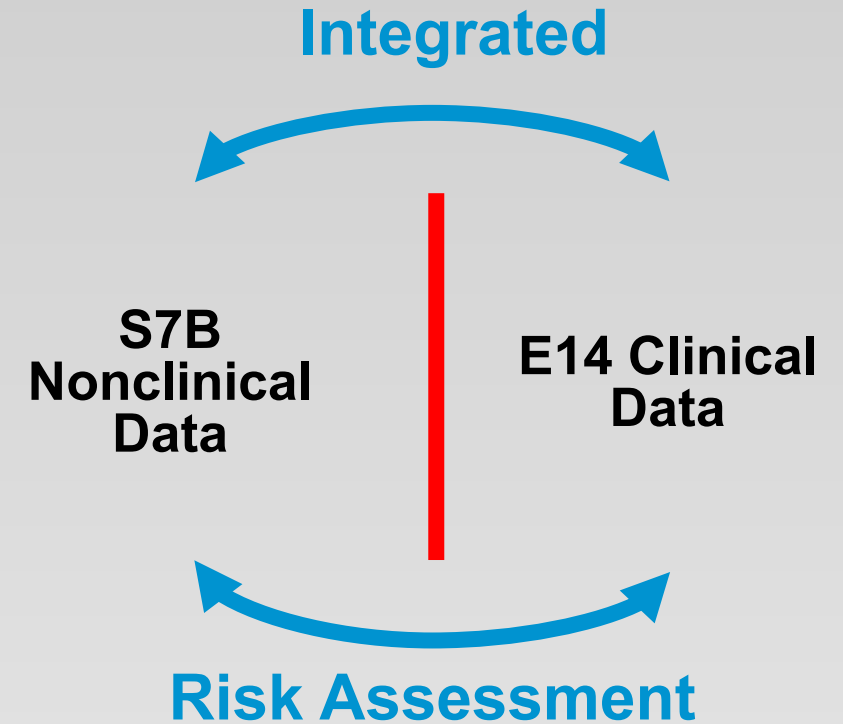
- 両ガイドラインとも、非臨床と臨床の統合的なヒトリスク評価の必要性を強調

- E14/S7B IWGの現在の活動の目的は、2つのステージ（1st stage及び2nd 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 IWG 1st stageの議論

- 1st stageでは、S7B とE14の評価を統合した統合的リスク評価の手法についてQ&A作成
- S7Bの統合的リスク評価方法（S7B Q&A 1項）
- 新たな*in vitro*/*in vivo* 試験方法（S7B Q&A 2, 3, 4項）
- QT/QTc試験に代わるヒトQT間隔延長リスク評価方法
 - ✓ 薬物濃度－反応モデリングにおける高い臨床曝露量未達時の統合的リスク評価方法（E14 Q&A 5.1）
 - ✓ 従来のQT/QTc試験が困難な場合の統合的リスク評価方法（E14 Q&A 6.1）



ICH E14/S7B IWG Q&Aの概要

hERG 試験

- ✓ 試験方法に関するベストプラクティスの例示
- ✓ IC₅₀値に基づく統合的なリスク評価

In vivo QT 試験

- ✓ 試験方法に関するベストプラクティスの例示
- ✓ 試験系の測定感度の証明方法（陽性対照、MDD*）
- ✓ ヒトと動物間の感度補正に関する手法の例示

In vitro / In silico 新規評価系 ヒト心筋細胞を用いた評価

- ✓ 試験系バリデーション方法の例示
- ✓ マルチイオンチャネル阻害の統合的な影響評価方法

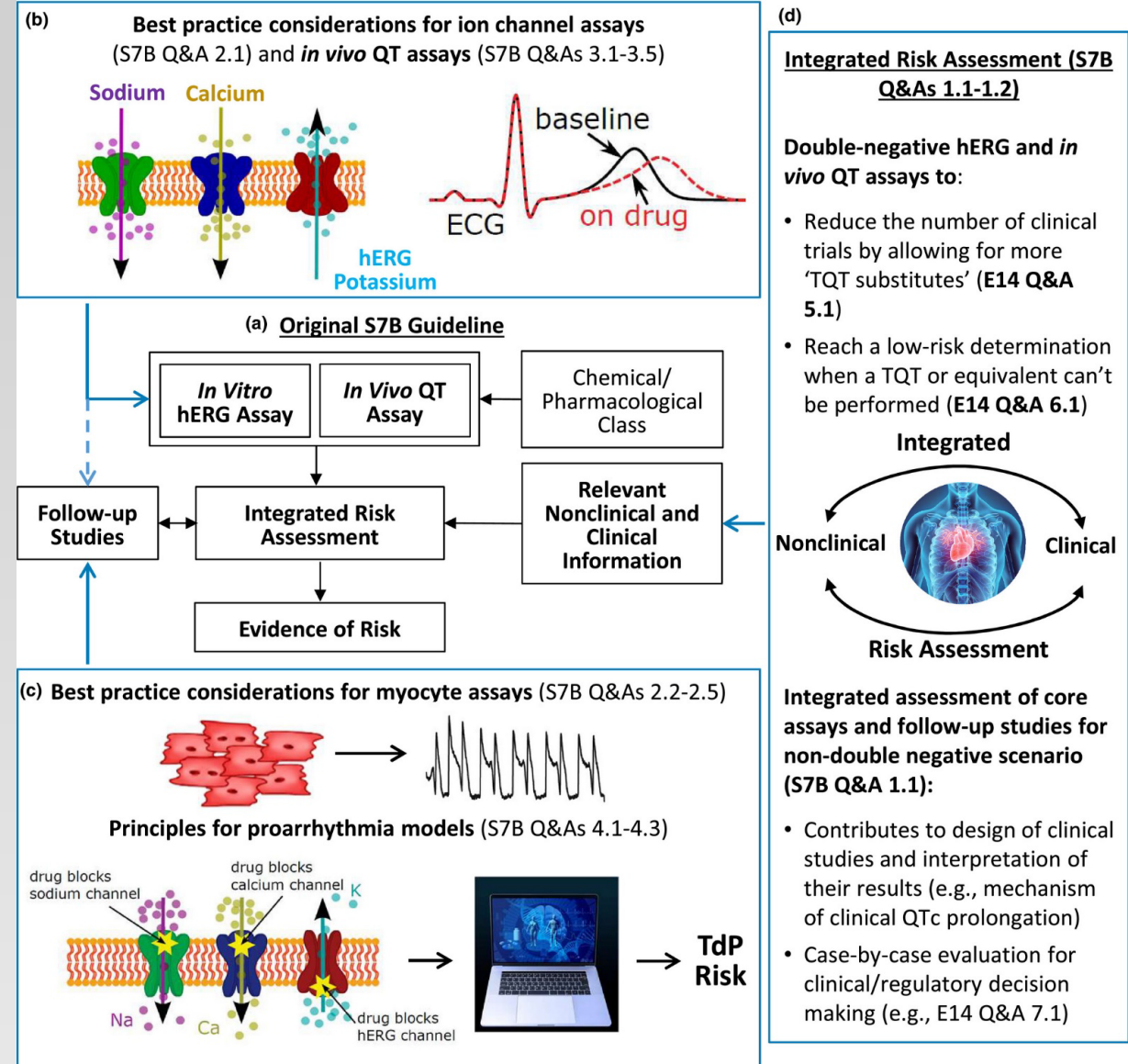
Na 及びCaチャネル阻害評価

- ✓ 評価方法に関するベストプラクティスの提示

In silico 催不整脈リスク評価

- ✓ 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 IWG 2nd stageの目的

1st stageに引き続き以下の内容について議論を行い、Q&Aの作成を実施

- 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 S6、ICH S7A、ICH S9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 2nd stage Q&Aの概要

S7B

- *In vivo* QT評価の反復投与毒性試験への組み込み方法（新規）
- 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 Q&A 1.1項改訂）
- S7B ガイドラインのスコープについて（新規）
- 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）

E14

- ニューモダリティ医薬品の臨床評価に関連したE14 Q&A 6.3の軽微な修正
- S7B Q&Aの改訂ともなうE14 Q&A 5.1／6.1の記載内容の軽微な修正

ICH E14/S7B IWG 2nd stage Q&Aの概要

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生体内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学的・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 IWG 2nd stage Q&Aの概要

S7B Q 1.3

フォローアップ試験に加えて、代替試験法（例：*in vitro*、*ex vivo*、または*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 1.3

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。

ICH E14/S7B IWG 2nd stage Q&Aの概要

S7B Q 1.x (S7B scope)

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.x (S7B scope)

ICH S7Bは対象範囲において新規化学物質を指す。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がQ&A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。

ICH E14/S7B IWG 2nd stage Q&Aの概要

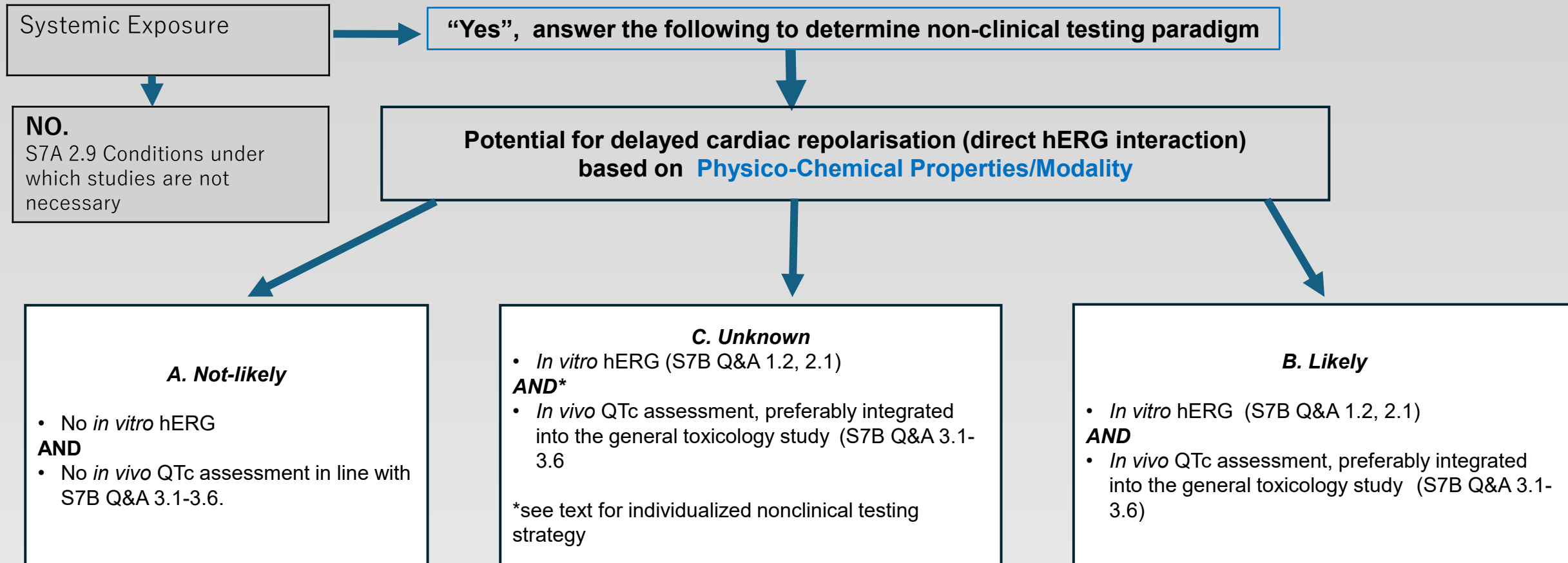
S7B Q&A 1.x（附番未定）

ICH S7Bでは、現在の知見に基づき、*in vitro* Ikr試験と*in vivo* QT試験の両方を実施すべきと規定している。医薬品モダリティが多様化し、現在の知見が進化したことを考慮すると、hERGとの直接的相互作用による心筋再分極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の枠組みはどのようなものか？

ICH E14/S7B IWG 2nd stage Q&Aの概要

非臨床QT評価のframework（案）

Determination of the most informative Non-Clinical Testing Paradigm
to assess the likelihood for Delayed Ventricular Repolarisation (QT Prolongation)



ICH E14/S7B IWG 2nd stage Q&Aの概要

医薬品モダリティの定義（案）

A. Not-likely

hERGチャネルと相互作用を介した遅延性心筋再分極を誘発する可能性は低いと認識される特定のモダリティ

- バイオ医薬品
- L型／D型アミノ酸（食品等から摂取経験あり）で構成する合成ペプチド
- 明らかに再分極遅延を誘発しないと考えられる核酸医薬品のクラス

B. Likely

細胞内への透過が可能。細胞内のhERG結合部位にアクセスしてイオン透過を阻害できる化合物については、hERGとの直接的な相互作用による心筋再分極遅延の可能性が高い（主に低分子化合物が該当）

C. Unknown

AとBに該当せず、hERGチャネル阻害・*in vivo* QT間隔延長の潜在的リスクが不明であり、薬剤の性状（細胞膜透過性）やhERGチャネルとの直接的な相互作用（分子量とチャネルへの結合）観点からケースバイケースでリスク評価が必要なもの^{注）}。

注）Q&Aには該当する定義の詳細が記載される予定

ICH E14/S7B IWG 2nd stage 今後の予定

2025年12月～2026年1月頃

Step 2 sign off

2026年1月～3月（予定）

製薬企業／規制当局内意見聴取

注）パブリックコメントは実施予定なし（各規制当局合意事項）

Q&A説明会を予定（PMDA／MHLW／JPMA共催）

2026年5月（予定）

Step 4 到達予定

トレーニングマテリアル公開

まとめ

- 2nd stage Q&Aについて、Concept Paperにて議論が予定された全てのQ&Aの作成を終了
- Step 2 sign off後、概ね6カ月後にStep 4に到達予定
 - ・ パブリックコメントの実施予定なし（各規制当局間合意事項）
 - ・ 規制当局内／JPMAにおいて内部意見聴取を実施予定
 - ・ トレーニングマテリアルは、Step 4到達と同時に公開予定
- 2018年より開始されたICH E14/S7B IWGは今回のQ&Aの作成完了を以て、一旦解散