



事 務 連 絡
平成 21 年 10 月 23 日

各都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

「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」に関するQ&Aについて

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きましては、平成21年10月23日付け薬食審査発1023第1号医薬食品局審査課長通知「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」により各都道府県衛生主管部（局）長あてに通知したところです。

あわせて、標記Q&Aにつきましても、日米EU医薬品規制調和国際会議において別添のとおり合意されましたので、ご了知の上、業務の参考として貴管内関係業者等に周知方よろしく御配慮願います。

なお、本事務連絡の写しを日本製薬団体連合会他関連団体あてに発出していることを申し添えます。

問 1

E14 ガイドラインは分析感度 (assay sensitivity) の重要性を強調し、陽性対照の使用を奨励している。「QT/QTc 評価試験 (thorough QT/QTc study)」が陰性であることを容認するためには、試験において QT 延長効果が知られている陽性対照を用いることにより分析感度が確立されていなければならない。QT/QTc 評価試験における陽性対照の適切性を評価する方法を説明して下さい。

回答 1

臨床試験において陽性対照は、関心を持たれている試験の最終目的、この場合には当該試験が 5ms 程度の QT 延長を検出する能力 (分析感度) があるか否かを確認するために用いられる。当該試験が陽性対照によるその程度の QT 延長を検出できるのであれば、被験薬によりこの程度の QT 延長がみられないことは、当該被験薬には規制当局が関心をもつ程度の QT 延長がないとする証拠となる。このような分析感度を保証するには二つの条件が必要である。

1. 陽性対照は有意な QTc 延長を示す必要がある。即ち片側 95%信頼区間の下限が 0ms を超える必要がある。このことは、当該試験が QTc の延長を検出できる能力があることを示し、被験薬についての陰性の成績が、被験薬により QTc 延長を示さないと判断するための必須条件である。
2. QT/QTc 評価試験は、5ms 程度の変化 (規制当局が関心を示す QTc の基準値) がある場合には、それを検出できる能力がなければならない。従って陽性対照の効果の大きさが特に問題となる。この目的のため、少なくとも以下の二つの方法が考えられる。
 - a. 効果が 5ms より大きい (即ち、片側 95%信頼区間の下限 > 5ms) 陽性対照を用いる方法。この方法は多くの審査事例において有用であることが証明されている。しかし陽性対照の効果が大き過ぎる場合には、当該試験が 5ms の QTc 延長を検出し得るかが疑問視されるであろう。このような場合には、陽性対照の効果を最大効果以外の時点において評価して、規制当局が関心を持つ基準値に近い効果を検出し得るか否かを判断することも可能である。
 - b. 効果が 5ms に近い (プラセボとの差の平均値の最大値の点推定値が 5ms に近く、片側 95%信頼区間の下限 > 0) 陽性対照を使用する方法。効果のより小さい陽性対照を用いる場合には、陽性対照の通常の効果適切な厳密性をもって推定出来ることが大変重要である。

どのような方法が用いられるとしても、陽性対照の効果 (最大効果の大きさと時間経過) が通常の効果と適度に類似していることが重要である。QTc の過小評価が示唆されるデータの場合には、試験法の分析感度が疑問視され、QT/QTc 評価試験の結果の受け入れが困難になる可能性がある。

問 2

心電図の判読者に関して、その要件、1 試験あたりの判読者数、判読者の訓練法、及び判読を盲検下で実施する必要性について説明して下さい。

回答 2

本ガイドラインは、心電図判読者が熟練者であるべきことを勧めているが、必要とされる特定の訓練法は定めていない。技術者が判読した後に循環器専門医が確認することはガイドラインの主旨に沿うものであろう。ガイドラインにおいて少数の判読者を推奨しているのは、一貫性の向上を意図したものである。ガイドラインは判読者内及び判読者間のバラツキの評価を要求しており、また判読者が多い場合には、バラツキが増す可能性があることから、QT/QTc 評価試験においては、「少数の熟練した判読者」（必ずしも単独の判読者である必要はない）が試験全体を評価することを推奨している。判読者の訓練も一貫性を向上させる一つの方法である。

QT/QTc 評価試験に関して、潜在的なバイアスを減少させるため中央心電図検査室では被験者と記録時間、治療法（処置）を盲検化することを推奨している。12 誘導全部を必要とする T 波の解析は、QT 解析の後で実施されても良く、観察期の心電図との比較が必要であるが、この場合にも治療法について盲検下の状態で行うことが可能である。

問 3

ベースラインの QTc には男女差があることが知られており、ガイドラインの初期の版にはその記載があった。しかしながら、E14 ガイドラインでは、性に関係なく、外れ値 (outlier) を、>450、>480、>500ms に分類することを勧めている。この勧告において性差がない理由を説明して下さい。

回答 3

450、480、500ms のカテゴリーは、E14 ガイドラインにおいて、治験依頼者が外れ値 (outlier) の特徴を示すのに適用することを想定して提案されている値である。初期の版で男性と女性について数値が明記されていたのは「正常」QTc 値についてであり、これは男性と女性では差がありうる。この部分は最終版には記載されていないが、より大きな QTc 間隔（例；480、500ms）の場合にはあまり関係ないであろう。QT/QTc 評価試験は被験薬の QTc 間隔の延長の傾向を検査する目的でデザインされているので、男性、又は女性の健康な志願者で実施することが適切である。

問 4A

E14 ガイドラインにおける、QT/QTc 評価試験や他の臨床試験に関する、以下の心電図解析法の役割について、説明して下さい。

- ・ 完全用手計測法 (fully manual)
- ・ 完全自動計測法 (fully automated)
- ・ 半自動計測法 (manual adjudication) (コンピューターの補助下で、用手法にて再判読する半自動計測法)

回答 4A

心電図の間隔の計測法として現在用いられている方法は大きく三つに分類される；即ち完全用手計測法、完全自動計測法、半自動計測法である。これらの各分類においても、誘導法の選択、T波の終点の決定法やU波の選択、除外に関する基準について、多くの異なる方法が含まれている。

心電図の計測は以下の表示波形について実施されることがある。

- ・ 生波形 (raw waveform)；単一の誘導より記録された心電図波形
- ・ 代表的波形 (representative waveform) (中間心拍、標準サイクル)；単一の誘導の総ての主要な、正常伝導の生波形のデータを用いた、調整 (aligning)、統合 (combining) を含めた、コンピューターによる平均化プロセスによって構成された波形
- ・ 包括的波形 (global waveform)；同時に記録された、すべて、あるいは幾つかの誘導における代表的な波形を重ねることにより作成された、空間ベクトル的な心臓の電気的活動の合成波形で、これは、ノイズの少ない、かつ長時間同時記録された個々の代表的波形を加重平均するか、あるいは他の方法を用いて作成される。

完全用手計測法；完全用手計測法の技術を用いる場合には、コンピューターによる判読の補助を用いずに、ヒトの判読者が心電図波形を検査し、間隔の開始点と終点となる基準点を定める必要がある。基準点決定の完全用手計測法は生波形、代表的波形、包括的波形に用いられる。完全用手計測法を単一誘導の生心電図に用いる場合には、間隔の最終決定のためには、利用可能な3心拍、あるいはそれ以上の心拍の平均をとるべきである。この方法の利点は、判読者がコンピューターが予め定める基準点に影響されないことであるが、特に測定が長期間（例えば数ヶ月）にわたって行われた時に、判読者間、判読者内のバラツキが欠点となりえる。用手計測法を用いる検査室では、基準点の定め方について事前に定めた明確な基準に基づく作業手順に従う必要がある。この検査室の全ての判読者はこれらの基準を常に用いるよう訓練されなければならない。

完全自動計測法；完全自動計測法の場合には、基準点の決定と心電図上の間隔の計測はコンピューターのアルゴリズムに依存している。心電図上の間隔の自動計測は生波形、代表的波形、包括的波形において実施可能である。大部分のデジタル心電計には包括的波形について計測を実施するアルゴリズムが装備されている。完全自動計測法は一貫性があり、再現性があるという利点を有するが、ノイズがある場合、調律異常の心電図の場合、P波やT波が低電位の場合、及びU波が重なる場合などには誤った結果をもたらすことがある。代表的波形と包括的波形の作成法や計測法は、コンピューターのアルゴリズムや、個々の機器の製造会社のソフトウェアのバージョンにより、異なっている。その結果、機器あるいはアルゴリズムが一定でない場合には、アルゴリズム間、及び製造会社内でのバラツキが、連続的な比較に影響する可能性がある。

半自動計測法 (コンピューターの補助下で、用手法にて再判読する半自動化法)：半自動計測法とは、最初にコンピューターのアルゴリズムにより初期の心電図波形の基準点の設定を行う計測法を指している。ヒトの判読者は、その後基準点の設定についてのアルゴリズムによる基準点の

設定結果を検討し、コンピューターによる計測が不正確と思われる場合には補正を行う。この方法は完全な用手計測法に比し、一貫性と再現性の点で優れており、またアルゴリズムを用いた計測による誤りを訂正する機会が与えられる。半自動計測法を用いる検査室では、基準点を補正すべき場合には、予め定めておいた補正に関する基準に基づく標準作業手順に従い決定する必要がある。検査室の全判読者は、これらの基準の一貫した適用ができるように訓練される必要がある。半自動計測法は、通常間隔の決定に用いられるすべての波形について実施されるべきである。もし、参照領域を超えるか、あるいは下回る外れ値に限定して半自動計測法を用いる、というような異なった方法が用いられる場合には、その方法については問 4B に記載されているように妥当性を確認する必要がある。

現在 E14 ガイドラインでは、QT/QTc 評価試験のように心電図による安全性の評価が重要な目的である臨床試験においては、完全用手計測法か半自動計測法のいずれかを推奨している。QT/QTc 評価試験が陽性の場合には、後期の試験における、適切な数の患者を対象にした完全用手計測法、あるいは半自動計測法を推奨している (E14 ガイドライン 2.3 参照)。QT/QTc 評価試験が陰性の場合には、後期の臨床試験における、完全自動計測法を用いた通常的心電図による安全性評価が適切であろう。

問 4B

E14 ガイドラインには、次のような記載がある。「もし完全自動化技術の使用を保証する十分に明らかなデータが入手可能となれば、心電図の間隔測定に関する本ガイドラインの勧告は修正される可能性がある」。自動計測法の妥当性を確認して適用することを望む治験依頼者が、規制当局への提出のためにすべきことを説明して下さい。

回答 4B

QT 間隔と T 波の形態を評価するための、より洗練され信頼性の高い心電図自動計測法の開発の努力は奨励されている。現時点では患者における完全自動計測法の使用の妥当性を示した大規模試験はみられない。しかし健康な志願者において、自動計測法を用いて QT 間隔の測定を行い、用手法と比較して妥当性を確認した QT/QTc 評価試験の実例はある。

QT 間隔の測定

新しい半自動計測法、あるいは完全自動計測法の妥当性を確認するための、明確で広く認められている基準は、現在存在しない。しかし新しい方法について、規制当局が関心を持つ基準値に近い、被験薬の QT/QTc 延長効果を検出する能力があることが、個別に検証されることが期待されている。新しい方法の妥当性の根拠を示すデータは提出されるべきであり、また提出に当たって記述統計、一致性に関する Bland-Altman プロット、ならびにベースライン、及びプラセボを用いて調整した時間の関数としての QTc および RR の重ね合わせた図の成績も、これらの方法を用いた臨床試験のデータとともに含められるべきである。

T波の形態の評価

形態的な異常の評価に関する、心電図自動計測法の適切性は、現在までに示されていない。もし治験依頼者が、視覚での評価なしに、形態の変化についての完全自動計測法を開発しようとする場合には、妥当性の確認のための試験では、自動計測法が、異常心電図の試験的なセット（例えばT波の形態の異常例、U波の重なる例）に関して、正しく計測し、解釈できることを示す必要がある。QT間隔の決定法については、新規方法の妥当性を確認するための、明確で広く認められている基準は、現時点ではない。

形態の変化は間隔の測定に影響しうるので、薬剤投与により形態の変化がみられた場合には、完全用手計測法又は半自動計測法（4Aに定義あり）を実施すべきである。一方形態の変化が認められない場合には、妥当性が確認されている自動計測法の使用を支持する理由となるであろう。

問5

E14 ガイドラインでは、クロスオーバー試験の解析における評価項目として、被験薬群とプラセボ群の、時間を一致させた平均値の差（ベースライン値による調整後）の、全期間を通じた最大値を用いることを勧めている。プラセボ対照並行群間比較試験として試験を実施する場合、つまり同一被験者において対応するプラセボ投与時の測定値が存在しない場合における、薬剤のQT/QTcに対する効果を評価するための、最も適切な評価指標について説明して下さい。

回答5

試験デザインに関わらず、「時間を一致させた被験薬群とプラセボ群の平均値の差（ベースライン値による調整後）の最大値」は以下のように定められる。被験薬群のQTcの平均値（対象集団における平均値）がプラセボ群のQTcの平均値（対象集団における平均値）と各測定時点において比較され、全ての時点における差のうち最大のものを「時間を一致させた被験薬群とプラセボ群の平均値の差の最大値」とする。

E14 ガイドラインにおける「ベースライン値による調整後」という用語は、統計解析においてベースラインデータが考慮されていることを意味する。

クロスオーバー試験と並行群間比較試験でのベースライン値の評価の違いについては、問6で議論する。

問6

ベースライン値の必要性について説明して下さい。また、ベースライン値が必要な場合、QT/QTc評価試験がクロスオーバー試験と並行群間比較試験のデザインで実施されるそれぞれの場合について、ベースライン値の測定方法を説明して下さい。

回答 6

ベースラインによる調整は、持ち越し効果 (carry-over effect) の検出、被験者間差の影響の低減、及び食事の影響などの日内変動の考慮といった、いくつかの目的において潜在的に有用である。ベースラインによる調整には唯一の最良の方法というものはないが、計画された全てのベースラインに関連する解析は、臨床試験の実施計画書において事前に定義されているべきである。二種類のベースラインが一般的に用いられている。被験薬の投与に先立ち、被験薬投与日と同じ時刻に測定される「時間を一致させた」ベースラインと、被験薬の投与直前に測定される「投薬前」ベースラインである。「投薬前」ベースラインは、被験者間の差の調整に用いられるが、日内変動の評価には用いられない。ベースラインの選択は、試験が並行群間比較試験かクロスオーバー試験かにより異なる。

並行群間比較試験では、時間を一致させたベースラインは、被験者間の日内変動パターンの差を検出するが、これを投薬前ベースラインにより検出することはできない。並行群間比較試験においては、時間を一致させたベースラインの測定日は、可能であれば試験開始より以前の日に設定されるのが理想的である。

一方、クロスオーバー試験では、時間を一致させたベースラインは通常必要とされない。試験デザインの性質により、被験者及び試験に固有の日内変動の調整は、QT/QTc 間隔の効果に関する、時間を一致させた被験薬群とプラセボ群の差の評価に含まれているからである。よって通常は、クロスオーバー試験において「投薬前」ベースラインを用いることは適切である。

ベースライン及びその後の時点において、数分間のうちに複数回の心電図検査の測定値（例えば、3 回程程度の心電図検査におけるパラメータの平均）を得ることにより、QT/QTc 間隔の効果の変化の推定精度を高めることができるであろう。

問 7

QT/QTc 評価試験において陽性対照を盲検化する必要性について明確にして下さい。

回答 7

質問 4A で述べたように心電図の判読が盲検下で実施され、規定された試験手順に一律に従って実施されることを保証するために注意深く試験が計画されている場合には、二重盲検化された陽性対照の使用は本質的には重要でない。これは、陽性対照の使用に際しても、被験薬やプラセボの投与、血液標本の採取、及び心電図データの収集に用いられるのと同様の実施計画書が用いられることを意味している。しかし、試験の他の側面、例えば陽性対照群と他の治療薬群の投与期間等が同一であるべきであるということの意味しているわけではない。陽性対照を盲検化する場合の一般的な方法としては、ダブルダミーの手法やカプセル封入法 (over-encapsulation) があげられる。

3. 試験系

3.1 試験系に関する配慮事項

本節では、被験物質による心室再分極遅延や QT 間隔の延長の可能性を評価するために現在使用されている方法論の概要を述べる。最適な試験系を選択するために、以下の要素を配慮すべきである：

- 試験方法や試験結果の指標が科学的に妥当で頑健であること
- 試験系及び標本が標準化されていること
- 試験結果に再現性があること
- 試験系の指標／パラメータが、ヒトにおけるリスク評価のために適切であること

3.1.1 陽性対照物質及び比較対照化合物の使用

イオンチャネル及び活動電位持続時間測定試験用の *in vitro* 標本の感度を立証するため、最大に近い作用を示す濃度で陽性対照物質を使用すべきであり、試験毎に含めるべきである。*In vivo* 試験の場合、試験系の感度を実証し明確化するために陽性対照物質を使用すべきであるが、試験毎に含める必要はない。

ヒトにおける QT 間隔延長に関連する化学的／薬理学的分類に属する被験物質については、類薬に対する被験物質の効力比較の手助けのために、比較対照化合物（同じクラスに属するもの）を *in vitro* 及び *in vivo* 試験において同時に使用することを考慮すべきである。

3.1.2 *In vitro* 電気生理学的試験

In vitro 電気生理学的試験から、被験物質の活動電位持続時間や心臓のイオン電流への影響に関し有用な情報が得られる。この試験は、QT 間隔延長の可能性を評価し再分極に影響を与える細胞レベルでの機序を明らかにする上で、重要な役割を有する。*In vitro* 電気生理学的試験には、単一細胞（例：異種発現系、単離心筋細胞）を用いるものと多細胞標本を用いるもの（例：プルキンエ線維、乳頭筋、心筋片、灌流心筋、まるごとの心臓）がある。異種発現系は、ヒトのイオンチャネルタンパク質を非心臓由来の株化細胞で発現させたもので、被験物質が特定のイオンチャネルに及ぼす影響を評価するために用いられる。単離心筋細胞は、異種発現系に比べて技術的に困難を伴うが、活動電位持続時間とイオン電流の双方への影響を評価するのに適している点で優れている。単一細胞の標本は比較的脆弱ではあるものの、薬物の作用点への拡散の障壁を最小限にすることができる。多細胞標本を用いる方法は、活動電位持続時間を測定する安定した試験系である。活動電位の各相におけるパラメータすなわち第 0 相 (I_{Na}) における V_{max} 、第 2 相 (I_{Ca}) における APD_{30} 又は APD_{40} 、第 3 相 (I_K) における三角形化 (triangulation) などを解析することは、これらの相に相当する主要なイオンチャネルが受ける影響を測定するのに有用である。それに加え

て、ランゲンドルフ心臓標本から得られるいくつかのパラメータが催不整脈リスクに関する情報をもたらすことが報告されている。

In vitro 試験に用いられる組織及び細胞標本は、ウサギ、フェレット、モルモット、イヌ及びブタなどの試験動物や、場合によってはヒトから入手される。成熟したラット及びマウスでの再分極過程におけるイオン機序はヒトを含む大型の動物種と異なる（成熟したラット及びマウスでは、再分極をコントロールする主たるイオン電流は I_{to} である）。そのため、これらの種から採取した組織を使用することは適当とは考えられない。試験系を選択する際には、どのイオンチャンネルが心筋再分極及び活動電位の持続時間に関与しているかという点について種差を考慮すべきである。本来の特性を有する（native）心筋の組織や細胞を使用する際には、部位や細胞の種類によって各種イオンチャンネルの分布が異なることから、標本の特徴や採取部位を考慮すべきである。

In vitro 試験における被験物質の処置濃度は、予想される最大治療血漿中濃度を含み、かつそれを超過するような広い範囲に涉り設定すべきである。試験は濃度－反応曲線の特性が明らかになるまで、あるいは物理化学的な理由で濃度が限界に達するまで、漸増的に濃度を上昇させて行うべきである。処置時間は、細胞や組織の活動性に影響の出ない限り、電気生理学的影響が定常状態になるまで十分にとるのが理想的である。処置時間は示さなくてはならない。その *in vitro* 試験系の感度を確認するため、適切な陽性対照物質を使用すべきである。

In vitro 電気生理学的試験の解釈を混乱あるいは制限しうる要因として以下のものが含まれる：

- 生理的塩類溶液中への溶解性が不十分なため、高濃度の被験物質の試験ができないことがあり得る。
- ガラス製やプラスチック製器材への吸着又は試験器材への非特異的結合により、被験物質の濃度がインキュベーション又は灌流液中で低下することがあり得る。
- 細胞毒性又は物理化学的特性により細胞膜の統合性を崩壊させる被験物質では、適用濃度に限界が生じることがあるため電気生理学的な評価ができなくなる場合がある。
- 心臓の細胞及び組織は薬物代謝能力が限られているため、被験物質を用いる *in vitro* 試験ではその代謝物の作用に関する情報は得られない。被験物質を用いた *in vitro* 試験で得られたデータと一致しない QT 間隔延長が、*in vivo* 非臨床試験又は臨床試験において観察された場合、*in vitro* 試験系において代謝物についての試験を実施することを検討すべきである。

カリウムチャンネル評価系のための新技術が開発されつつある。イオンチャンネル活性を評価する新しい評価系は、被験物質予備スクリーニングとして、リード候補化合物を決定す

るために有用な場合がある。規制当局への申請を目的として新技術を使用する前には、従来の方法と新技術が同等のものであることを示すことが重要である。

hERG 発現細胞株において、放射性同位体で標識された hERG チャネル遮断剤を置換する作用が被験物質にあるかどうかを検討する競合的結合試験が用いられる。しかしながら、放射性リガンド結合部位への競合試験では、被験物質が I_{Kr} に及ぼす作動的もしくは拮抗的作用に関する情報は得られない。さらにこの評価系では、放射性リガンド結合部位と異なる部位で hERG に結合する被験物質を同定することができない。これらの潜在的な限界を考慮すれば、この評価系が電気生理学的測定（ボルテージクランプ法）に代替するものとは考えられない。

3.1.3 *In vivo* 電気生理学的試験

生体位動物をそのまま用いた場合、心室再分極あるいはそれに関連する不整脈について、全てのイオンチャネル及び細胞タイプが受ける統合的な影響を検討することができる。また、生体位動物では、薬剤の薬力学的作用に対する神経及びホルモンの潜在的な影響も存在する。

心電図の QT 間隔は、心室再分極に対する被験物質の影響を測定する上で最も一般的な評価項目となる。特殊な電気生理学的試験では、心室再分極に関する情報（例：単相性活動電位持続時間及び有効不応期）も *in vivo* モデルより得られる。これに加えて、血圧、心拍数、PR 間隔、QRS 時間、不整脈のような重要な安全性パラメータも同時に評価できる。

QT 間隔と心拍数は逆向きの非線形関係にあり、この関係は動物種間及び同じ動物種でも個体間で様々である。したがって、心拍数の変化は QT 間隔に影響を及ぼし、心室再分極及び QT 間隔に対する被験物質の作用の評価を困難にする。動物間で心拍数が変動する重要な状況としては 2 通りある。1 つは自律神経緊張度の相違による変動であり、他方は被験物質の心拍数に対する作用による変動である。よって、*in vivo* 評価系のデータの解釈では、同時に起きている心拍数の変化の影響を考慮すべきである。理想的には、被験物質投与後に得られた QT 間隔のデータを、同じような心拍数において得られた対照投与時並びに被験物質投与前のデータと比較すべきである。心拍数の変動が被験物質によるものでない場合、馴化あるいは麻酔動物の使用により変動を減少させることができる。被験物質により心拍数が変動する場合、最も一般的な対処方法は Bazett あるいは Fridericia などの補正式を用いて心拍数に対して QT 間隔を補正することである (QTc)。心拍数の補正式の選択の妥当性は、試験系のデータを基に説明されるべきである。投与群と対照群との心拍数の差が大きい場合、これらの補正法は QT 間隔延長のリスクを評価するのに有効でない場合がある。別の手段として、心臓ペーシングを用いて心拍数を一定に維持する方法がある。動物個体別に補正式を用いて QT 間隔を補正することも含めた QT/RR 関係の解析がより適切であろう。

In vivo 電気生理学的試験に使用される試験動物には、イヌ、サル、ブタ、ウサギ、フェレット及びモルモットなどがある。成熟したラット及びマウスでの再分極過程におけるイオン機序はヒトを含む大型の動物種と異なる（成熟したラット及びマウスでは、再分極をコントロールする主なイオン電流は I_{to} である）。そのため、これらの種を用いることは適切ではない。最も適切な *in vivo* 試験系及び動物種を選択し、その選択の正当性を示すべきである。

用量範囲は ICH S7A に論じられているものと一致させるべきであり、可能な限りヒトでの推定曝露量を含み、さらにそれを超えるように設定されるべきである。用量範囲は例えば嘔吐、振戦、あるいは活動性亢進のような被験物質に対する動物の不耐容性により限定される。被験物質及びその代謝物の濃度と心室再分極の遅延度との関係を検討するよう計画された試験では、一定速度での点滴静注により制御された曝露法を用いることができる。被験物質及びその代謝物への曝露をモニターすることにより（ICH S3A 参照）、用量反応及び濃度反応データを解釈し、しかるべき場合にはフォローアップ試験を計画することができる。

試験の実施及び試験成績の解釈において考慮すべき事項には以下のものが含まれる：

- データの採取及び解析方法
- 試験系の感度及び再現性
- 投与期間及び測定時期
- QT 間隔データの解釈を困難にする心拍数及び他の影響
- 動物種差及び性差（例：心臓の電気生理、血行動態又は薬物代謝）
- 複数種のイオンチャネルに影響を及ぼす薬剤は解釈の困難な複雑な用量反応関係を示すことがある。

3.1.4 病態モデルと不整脈

被験物質による心室再分極の遅延と催不整脈のリスクとの正確な関係は不明である。（不整脈モデルを用いて）QT 間隔を延長する医薬品の催不整脈のリスクを直接的に評価しようとすることは、当然の試みであろう。催不整脈作用を表す指標（例：電気的不安定性、不応期の時間的／空間的ばらつき、逆頻度依存性、活動電位波形の変化）及び動物モデルは、催不整脈性を評価するのに有用かもしれない。これらのモデルを開発し、ヒトでのリスク予測における有用性を検証することを強く勧める。