



薬食審査発1023第4号
平成21年10月23日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



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

医薬品の製造販売承認申請における薬理試験等の取扱いについては、平成13年6月21日付け医薬審発第902号医薬局審査管理課長通知「安全性薬理試験ガイドラインについて」等により取り扱ってきたところですが、今般、新たに「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」(以下「本ガイドライン」という。)を別添のとおり定めましたので、下記事項を御了知の上、貴管内関係業者等に対し周知方御配慮願います。

記

1. 背景

優れた医薬品の国際的な研究開発の促進及び患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的なハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。このような要請に応えるため日米EU医薬品規制調和国際会議(以下「ICH」という。)が組織され、その合意に基づき、ICHガイドライン「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」が制定された。

2. ガイドラインの要点

本ガイドラインは、被験物質が心室再分極を遅延させる可能性を評価するための、非臨床試験の進め方について述べたものであり、「安全性薬理試験ガイドラインについて」の別添2.7.2「心血管系」及び注3で示した、再分極に関連した心室拍動(例えばTorsade de pointes)に対するリスクの検討に望ましいアプローチを補完するものである。

3. 今後の取扱い

この通知の施行の日より、今回の改正に基づいて実施された試験による資料を医薬品の製造販売承認申請に際し添付すべき安全性薬理試験に関する資料とすることができるものとする。

以上

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

目次

1. 緒言

1.1 ガイドラインの目的

1.2 背景

1.3 ガイドラインの適用範囲

1.4 一般原則

2. ガイドライン

2.1 S7B 試験の目的

2.2 試験の選択及び計画における配慮

2.3 非臨床試験の進め方

2.3.1 *In vitro* I_{kr} 測定

2.3.2 *In vivo* QT 測定

2.3.3 化学的/薬理学的分類

2.3.4 非臨床及び臨床関連情報

2.3.5 フォローアップ試験

2.3.6 統合的リスク評価

2.3.7 リスクの裏付け

2.4 臨床開発に関連した S7B 非臨床試験及び統合的リスク評価の実施時期

3. 試験系

3.1 試験系に関する配慮事項

3.1.1 陽性対照物質及び比較対照化合物の使用

3.1.2 *In vitro* 電気生理学的試験

3.1.3 *In vivo* 電気生理学的試験

3.1.4 病態モデルと不整脈

1. 緒言

医薬品が心室再分極及び不整脈リスクに及ぼす影響の評価については、活発に研究が行われている。今後、非臨床及び臨床のデータが追加的に蓄積されれば、それらを実地の上、本ガイドラインは改訂されることがある。

1.1 ガイドラインの目的

本ガイドラインでは、被験物質が心室再分極を遅延させる可能性を評価するための、非臨床試験の進め方について述べる。本ガイドラインには、非臨床試験法及び統合的リスク評価に関する情報が含まれる。

1.2 背景

心電図のQT間隔（QRS群の開始からT波終了までの時間）は、心室の脱分極から再分極までの時間を表す指標である。QT間隔の延長は先天的あるいは後天的（例：医薬品誘発性）に起こり得る。心室再分極が遅延しQT間隔が延長すると、特に他の危険因子（例：低カリウム血症、器質的変化を伴う心疾患、徐脈）と合併した場合には、Torsade de pointesを含む心室性頻脈性不整脈の発生のリスクが増加する。そのため、QT間隔の延長に関連する医薬品の潜在的な不整脈作用が重要視されている。

心臓の活動電位の持続時間として求められる心室の再分極は、複合的な生理学的過程により形成されている。それは多くの膜イオンチャネル及びトランスポーターの活動の総和として現れる結果である。生理的条件下において、これらイオンチャネル及びトランスポーターの機能は高度に相互依存している。それぞれのイオンチャネルあるいはトランスポーターの活性は、細胞内外のイオン濃度、膜電位、細胞間電氣的共役、心拍数、自律神経系活動を含む様々な要因によって影響を受ける。代謝状態（例：酸-塩基平衡）や心筋細胞の位置する部位及び種類もまた重要である。ヒトの心室の活動電位は連続する5つの相から形成される：

- 第0相：活動電位の立ち上がりに相当し、主にナトリウムチャネルを介したナトリウムイオンの急速な一過性の流入（ I_{Na} ）による。
- 第1相：活動電位の立ち上がりの終わりと早期再分極相に相当し、ナトリウムチャネルの不活性化とカリウムチャネルを介した一過性のカリウムイオンの流出（ I_{to} ）の結果として生じる。
- 第2相：活動電位のプラトー相に相当し、L型カルシウムチャネルを介したカルシウムイオンの流入（ I_{Ca} ）と外向き再分極カリウムイオン電流との間の均衡を反映する。
- 第3相：活動電位の持続的な下向き波形と後期再分極相に相当し、遅延整流カリウムイオンチャネルを介したカリウムイオン流出（ I_{Kr} 及び I_{Ks} ）の結果として生じる。

- 第4相：静止電位相に相当し、内向き整流カリウムイオン電流 (I_{Kr}) により静止電位を維持する。

活動電位を延長させ得る要因として、内向きナトリウムイオンあるいはカルシウムイオン電流の不活性化の減少、カルシウムイオン電流の活性化の増大、あるいは1種類以上の外向きカリウムイオン電流の抑制がある。急速並びに緩徐に活性化する遅延整流カリウムイオン電流である I_{Kr} と I_{Ks} は、活動電位の持続時間、つまり QT 間隔の決定に最も影響を与える要因であると考えられる。ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子 (human ether-a-go-go related gene; hERG) 及び KvLQT1 遺伝子は、チャネル孔を構成するタンパク質 KCNH2 及び KCNQ1 をそれぞれコードしており、それらのタンパク質はそれぞれ、 I_{Kr} 及び I_{Ks} 電流の経路となるヒトカリウムチャネルの α -サブユニットに相当すると考えられる。これらの α -サブユニットタンパク質は、チャネルタンパク質のゲート開閉特性を調節すると考えられている補助的な β -サブユニット (すなわち MiRP 及び MinK 遺伝子産物) と共にヘテロオリゴマー複合体を形成する。医薬品による QT 間隔延長の最も一般的な機構は、 I_{Kr} を発生させる遅延整流カリウムイオンチャネルの抑制である。

1.3 ガイドラインの適用範囲

このガイドラインは、「安全性薬理試験ガイドライン」(ICH S7A ガイドライン) を拡張し、補完するものである。本ガイドラインは、ヒトに使用される新規化学物質及び該当する場合 (例：臨床上の有害事象、新しい患者集団、あるいは新たな投与経路によりそれまで対処されたことのない問題が浮上した場合) には市販後の医薬品に適用される。試験が不要とされる条件については、ICH S7A に記載されている。

1.4 一般原則

ICH S7A に記載されている原則と推奨事項は、本ガイドラインに従って実施される試験にも適用される。規制当局へ提出するために、2.3.1 節の *in vitro* I_{Kr} 測定及び 2.3.2 節の *in vivo* QT 測定を行う場合は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 (GLP) に従うべきである。2.3.5 節に記載されたフォローアップ試験の実施においても、GLP には可能な限り最大限従うべきである。

In vitro 及び *in vivo* 試験は相補的な方法である。そのため、現在までに得られた知見に基づいて考えれば、両方の種類の試験が実施されるべきである。

研究方法及びリスクの裏付けは、被験物質の薬力学、薬物動態学及び安全性プロフィールに基づいて、被験物質ごとに個別に検討されるべきである。

2. ガイドライン

2.1 S7B 試験の目的

試験の目的は、1) 被験物質及びその代謝物が心室再分極を遅延させる可能性を検出すること、並びに2) 被験物質及びその代謝物の濃度と心室再分極遅延の程度を関連付けることである。この試験結果は、それらの作用機序を明らかにするため、並びに他の情報も考慮の上で、ヒトにおける心室再分極遅延及び QT 間隔延長のリスクを算定するために使用することができる。

2.2 試験の選択及び計画における配慮

非臨床試験では、以下の事項を検討することができる：

- 動物あるいはヒトから単離された心筋細胞、培養心筋細胞株又はクローン化されたヒトのイオンチャネルの異種発現系において測定されるイオン電流
- 摘出された心臓標本における活動電位パラメータあるいは麻酔下動物における活動電位持続時間を示す特定の電気生理学的パラメータ
- 覚醒下あるいは麻酔下動物において記録される心電図パラメータ
- 摘出心臓標本あるいは、生体位動物で測定される催不整脈作用

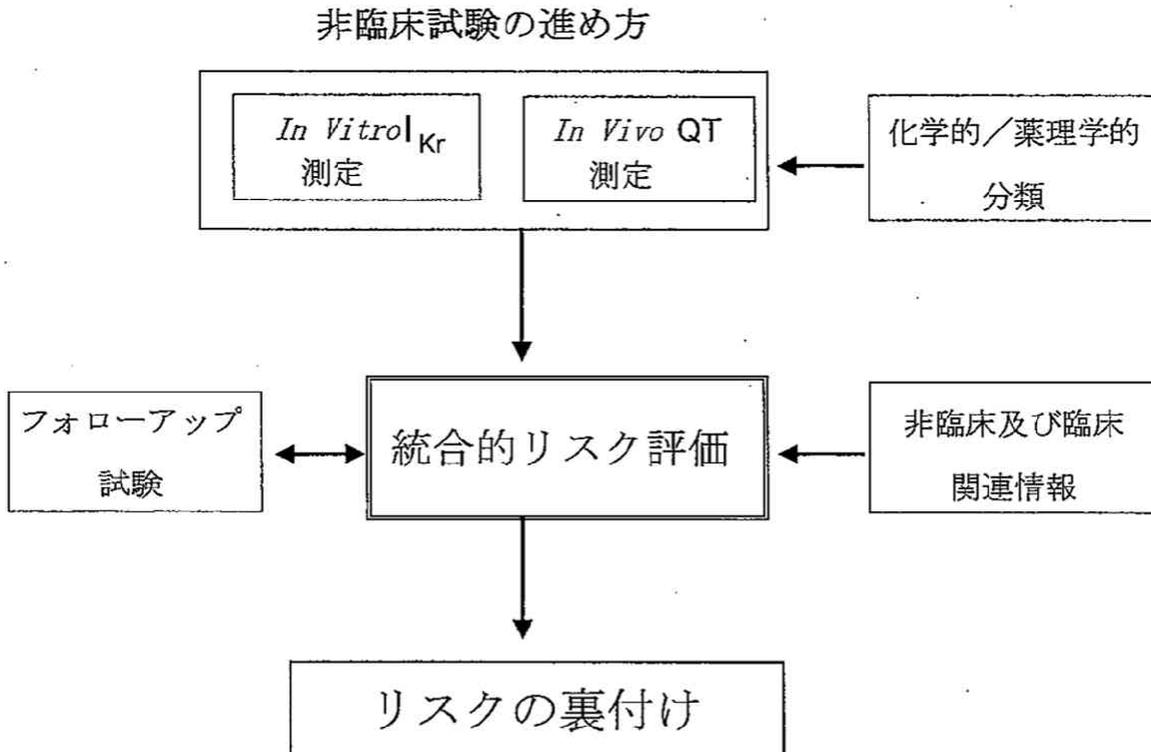
これら 4 つの事項は *in vitro* 試験あるいは *in vivo* 試験、またはその両者を用いて検討することができる。上記の機能レベルから得られた知見は有用で相補的なものと考えられる。

In vitro 電気生理学的試験は、*in vivo* 試験のデータでは明らかとならない可能性のある細胞の機序を探索することができる。データの解釈は、他の心血管系パラメータの変化あるいは複数のイオンチャネルに対する作用により複雑になる場合がある。この問題には、他の試験系を利用し相補的に評価することで対応できる。再分極の遅延はいくつかの種類のイオンチャネルの変調を介して起こり得るが、医薬品がヒトの QT 間隔延長を引き起こす最も一般的な細胞レベルでの機序は、 I_{Kr} の抑制であると考えられている。

分子的、生化学的、生理的な機構を全て有する *in vivo* モデルからも、ヒトにおける被験薬への反応に関し、情報を得られる可能性がある。注意深く計画され、実施された *in vivo* 試験では、被験物質及びその代謝物の評価、また安全域の推定も可能である。*In vivo* での心電図評価により、各刺激伝導系に及ぼす影響や心臓に対する間接的な作用（例：自律神経系緊張）による影響についての情報を得ることができる。活動電位パラメータを測定することで、心臓における多数のイオンチャネルの活動に関する統合的な情報を得ることができる。

2.3 非臨床試験の進め方

以下のセクションでは、実際的かつ現在入手可能な情報に基づき、再分極遅延と QT 間隔延長のリスクを評価するための一般的な非臨床試験の進め方について述べる。図は試験を進める上での構成要素を示しており、特定の試験系や試験デザインを示すものではない。



2.3.1 *In vitro* I_{Kr} 測定

In vitro I_{Kr} 測定では、天然の I_{Kr} チャンネルもしくは hERG によりコードされた I_{Kr} チャンネルタンパク質発現系などを介するイオン電流への影響を評価する (3.1.2 節参照)。

2.3.2 *In vivo* QT 測定

In vivo QT 測定では、QT 間隔など心室再分極の指標を測定する (3.1.3 節参照)。この測定は、ICH S7A (心血管系コアバッテリー試験) 及び S7B ガイドライン双方の目的に合わせて計画することができる。それにより、動物その他の資源の使用が削減されるであろう。

2.3.3 化学的/薬理学的分類

被験物質が、ヒトにおける QT 間隔延長の誘発作用が示されているいくつかの医薬品と化学的/薬理学的に同じグループに属しているかどうかを考慮するべきである (例: 抗精

神病薬、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬、フルオロキノロン系抗菌剤)。該当する場合には、この要素を考慮の上で比較対照化合物を選択するべきであり、統合的リスク評価にはこの要素を含めるべきである。

2.3.4 非臨床及び臨床関連情報

統合的リスク評価のための補足的情報には、以下の試験での成績が含まれる：

- 薬力学的試験
- 毒性/安全性試験
- 被験物質及びその代謝物の血漿中濃度（可能であればヒトでのデータを含める）などに関する薬物動態試験
- 薬物相互作用に関する試験
- 組織内分布及び蓄積に関する試験
- 製造販売後調査

2.3.5 フォローアップ試験

フォローアップ試験の目的は、被験物質がヒトにおいて心室再分極遅延や QT 間隔延長を引き起こす可能性についてより深く理解すること、もしくは追加的知識を得ることである。フォローアップ試験からは、作用の強さ、作用機序、用量反応曲線の傾き、反応の程度についての追加的な情報が得られる。フォローアップ試験は特定の問題点に対応するために計画されるため、*in vivo* もしくは *in vitro* の様々な試験デザインを適用することが可能である。

非臨床試験間でデータが一致しない場合や臨床試験と非臨床試験の結果が異なる場合には、両者の矛盾の原因を理解するために、データの再評価や非臨床フォローアップ試験を行うことができる。フォローアップ試験の成績は、統合的リスク評価を構成する重要な要素となり得る。

・フォローアップ試験の選択と計画にあたっては、非臨床及び臨床の関連情報とともに以下の事項を考慮するべきである。

- 摘出心臓（心筋）標本において活動電位パラメータを測定する心室再分極測定法の使用（3.1.2 節参照）
- 麻酔動物における活動電位持続時間の指標となりうる特定の電気生理学的パラメータの使用（3.1.3 節参照）
- 被験物質の反復投与
- 動物種と性別の選択

- 代謝促進剤もしくは阻害剤の使用
- 試験内での陽性対照物質及び比較対照化合物の使用 (3.1.1節参照)
- その時点までに評価されなかった他のチャンネルの阻害
- 多時点における電気生理学的パラメータの測定
- 被験物質が心拍数や自律神経緊張度に及ぼす作用、あるいは振戦、痙攣、嘔吐などの毒性など、覚醒動物においてデータ解釈を制限するような妨害作用

2.3.6 統合的リスク評価

統合的リスク評価は、フォローアップ試験の結果や他の関連する情報を含めた非臨床試験成績の評価である。統合的リスク評価は、科学的根拠に基づき、被験物質ごとに個別に行わなければならない。この評価は、臨床試験の進め方及びその成績の解釈に役立てることが出来る。可能であれば、治験薬概要書 (Investigator's Brochure) 及び非臨床に関する概括評価 (Nonclinical Overview) (ICH M4) にこの評価を記載すべきである。この統合的リスク評価では、医薬品開発の段階に応じて、さらに次の事項を考慮すべきである：

- 測定法の感度と特異度
- S7Bの測定法における比較対照化合物に対する被験物質の作用の強さ
- 再分極に影響を及ぼす曝露量と、非臨床試験動物において主要な薬力学的効果を引き起こす曝露量あるいはヒトにおいて予想される治療効果を引き起こす曝露量との関係
- ヒトと動物との代謝の違い及び代謝物が QT 間隔延長へ及ぼす影響

2.3.7 リスクの裏付け

リスクの裏付け (evidence of risk) とは、ある被験物質がヒトにおいて心室再分極を遅延させ、QT 間隔を延長させる可能性に関する統合的リスク評価から得られる総括的結論である。

2.4 臨床開発に関連した S7B 非臨床試験及び統合的リスク評価の実施時期

心室再分極遅延及び QT 間隔延長のリスクを評価する S7B 非臨床試験は、その薬剤をヒトへ初めて投与する前に実施するよう考慮されるべきである。これらの結果は、統合的リスク評価の一部として、その後の臨床試験の進め方及びその結果の解釈に役立つ。