

最新 ICH E14/S7B Q&A に基づく新薬候補化合物の 心臓安全性評価

杉山 篤

東邦大学医学部薬理学講座

要約：2005年に薬物性QT延長症候群の発生を回避するために制定されたICH S7B/E14ガイドラインは、催不整脈リスクが証明されていない潜在的に価値ある化合物の開発を阻害するものであった。2013年にCSRC/HESI/FDA主導のシンクタンク会議は新規候補化合物の催不整脈作用のリスク評価を推進するために、「包括的in vitro催不整脈評価」と「曝露-反応モデリング」を提案した。2022年にはICHは「ダブルネガティブ」化合物の臨床試験における安全性評価の進め方を記載した最新E14/S7B Q&A (Stage 1)を採用した。また、「非ダブルネガティブ」化合物に対する新たなQ&A (Stage 2)の策定も進行中である。本総説では、これらQ&Aの適切な運用に必要な薬物性トルサード・ド・ポアントの発生メカニズムおよび代替指標を用いた致死性不整脈の発生予測法について掘り下げ、抗がん薬などの心臓安全性評価への展開を紹介した。これらの洞察は、新薬候補化合物の心臓安全性評価にこの新しいQ&Aを効果的に応用するために極めて重要である。

東邦医学会誌 72(1): 31-36, 2025

索引用語：医薬品規制調和国際会議 E14/S7B Q&A, 薬物性QT延長症候群, 再分極予備力, トルサード・ド・ポアント

はじめに

薬物が心電図上のQT間隔を延長し、トルサード・ド・ポアント (TdP) と呼ばれる致死性心室不整脈を誘発する病態を「薬物性QT延長症候群」という¹⁻³⁾。このような重篤な有害事象を回避するため、2005年5月に医薬品規制調和国際会議 (ICH) はS7BとE14ガイドラインを採用し、非臨床試験と臨床試験の内容と役割を明確に定義した^{4,5)}。S7BおよびE14ガイドライン施行後、TdPを誘発する危険性のある新薬候補化合物数は激減した。その一方で、催不整脈作用がないと想定されるにもかかわらず、S7BあるいはE14が陽性判定であるため開発中止となった有望な新薬候補が少なくないことも明らかになった。非臨床試験と臨床試験を統合した評価法が確立されていなかったことも一因である³⁾。このような課題に対処するため、2013年7月にCSRC/HESI/FDA主導のシンクタンク会

議が米国で開催され、薬物性不整脈のリスク評価に関する新たなパラダイムを議論した。その突破口として、「包括的in vitro催不整脈評価 (CiPA)」と「曝露-反応モデリング (ERM)」が提案された^{3,6)}。その後さらに議論は継続され、2022年2月に遂にE14/S7B Q&AがICH調和ガイドラインとして最終合意された⁷⁾。

このQ&Aは、E14ガイドラインの改訂Q&A (6.1, 6.2) とS7Bガイドラインに対しては初めてとなるQ&A (1.1~1.2, 2.1~2.5, 3.1~3.5, 4.1~4.2) から構成され、新規候補化合物の心臓安全性評価を新たな段階へと導くものである。不整脈の危険性が低い候補化合物を開発するためのガイドラインがStage 1としてまとめられているが、特記すべき点は、薬物が臨床的に関連するQTc延長を生じないことを示す「ダブルネガティブ」の非臨床シナリオの概念が導入されたことである^{8,9)}。この「ダブルネガティブ」とは、「hERG評価で危険性が低い」ことに加えて「in vivo

QTc 試験において、臨床最大治療量を投与した際に想定されうる高臨床曝露濃度の2倍以上でも QTc 延長を示さない」ことが証明された場合を指す。非臨床試験が「ダブルネガティブ」でかつ第 I 相臨床試験での ERM 解析においても陰性が証明された場合(いわゆる「トリプルネガティブ」)には、健康人を対象とする綿密な QT (TQT) 試験

が免除される可能性がある^{8,9)}。そこで本総説では、これら Q&A の適切な運用に必要な薬物性 TdP の発生メカニズムと共に代替指標を用いた致死性不整脈の発生予測法について掘り下げ、抗がん薬などの心臓安全性評価への展開を紹介する。

薬物性 TdP の発生メカニズム

TdP 発生の主な原因は、薬物による心臓の I_{Kr} の抑制である。しかし、 I_{Kr} が抑制されても、QT 間隔の延長や TdP を発生する患者はわずかである (Fig. 1)。すなわち、 I_{Kr} の抑制は必要条件ではあるが、大部分の患者において TdP を発生させるには十分ではない¹⁾。In vitro I_{Kr} 評価に内在するこうした課題を克服するために、薬物性 QT 延長症候群を発生した患者の心臓内に想定される病態を有する TdP 動物モデルが開発され、研究に用いられてきた。TdP 発生に至る機序を Fig. 2 に示す。

薬物の心臓への分布

薬物による QT 間隔延長の程度は、阻害された心室 K^+ チャンネル数>心筋細胞内薬物濃度>血漿中薬物濃度の順に反映される。ある薬物が in vitro 評価で I_{Kr} を強力に阻害したとしても、薬物の代謝・排泄が速く、かつ/または脂溶性が非常に低いために薬物が心臓に十分に分布しない場合には、QT 間隔延長や TdP を誘発する危険性は非常に

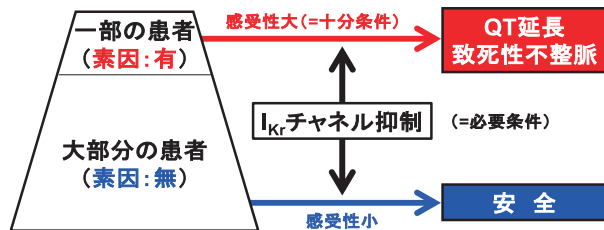


Fig. 1 I_{Kr} チャンネル抑制と、患者における QT 間隔延長や致死性不整脈などの有害事象の発生との因果関係。 I_{Kr} チャンネル抑制に対する感受性には患者間で大きなばらつきがあるため、 I_{Kr} チャンネル抑制が常に QT 間隔延長や致死性心室不整脈であるトルサード・ド・ポアントを誘発するとは限らない。実際、そのような重篤な有害事象は大部分の患者には起こらず (青矢印)、ごく少数の患者のみに誘発される (赤矢印)。従って、候補化合物による薬物性 QT 延長症候群の発生危険性を開発初期段階で確実に予測できる評価システムの確立が必要である。

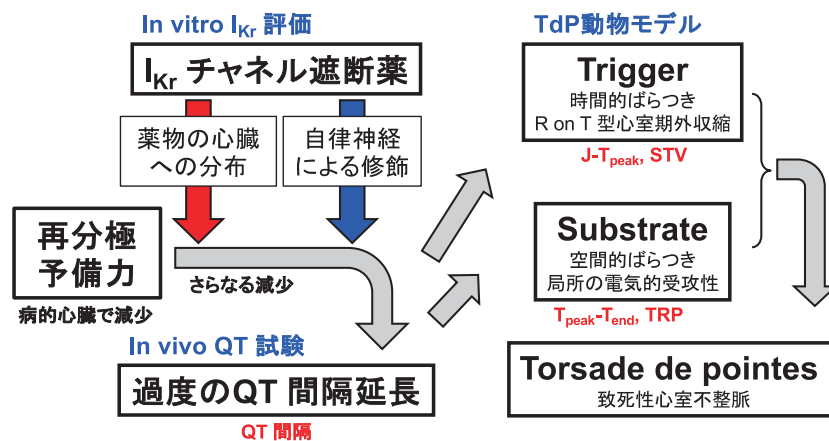


Fig. 2 薬物性トルサード・ド・ポアント (torsade de pointes : TdP) の発生メカニズム。 I_{Kr} チャンネル遮断薬が心筋細胞へ分布することにより、再分極予備力を減少させる。心臓に分布する自律神経は再分極予備力を両方向性に修飾しうる。過度の QT 間隔の延長は、torsade de pointes 発生に必要な「trigger」と「substrate」の両者を形成する。「trigger」には再分極の時間的ばらつきが含まれ、R on T 型心室期外収縮の発生につながる。一方、「substrate」は再分極の空間的ばらつきと心室の局所の電氣的受感性を含む。この概念を用いて、いくつかの催不整脈代替指標が考案されている。例えば、 $J-T_{peak}$ は、1 拍ごとの拍動間短期変動 (STV) によって定量化できる時間的ばらつきを引き起こす心筋細胞の Ca^{2+} 過負荷の発生を予測できる。 $T_{peak}-T_{end}$ は、スパイラルリントリーを開始するための心室再分極の空間的ばらつきを反映し、一方、再分極終末相 (TRP) はリントリー回路を持続させるための心室筋局所の電氣的受感性を反映する。

小さくなる¹⁰⁾ (Fig. 2). したがって、そのような薬物動態学的特性および/または物理化学的特性を有する化合物は、非心血管系薬物であれば、心臓への悪影響が少ない治療薬になり得る。

心臓に対する自律神経支配

薬物性 TdP の発生には、心臓に分布する自律神経が深く関与している (Fig. 2). 例えば、 I_{Kr} 遮断薬が血管拡張作用を併せ持てば、生体では血圧が低下し、反射を介した交感神経緊張の亢進が誘発され、心拍数の促進により生理的に I_{Ks} 電流が増加する。さらに I_{Ks} は、心拍数が変化しなくても、交感神経緊張の亢進から生じる cyclic AMP の増加によって活性化する¹¹⁾。交感神経緊張に依存した I_{Ks} の亢進に加え、投与された I_{Kr} 遮断薬が I_{CaL} や I_{NaL} のような内向き電流も阻害する場合、これらの作用が I_{Kr} 阻害による心室再分極時間延長作用を相殺し、QT 間隔をほとんど変化させない可能性もある。したがって、薬物/化合物の催不整脈作用を評価する際には、各イオン電流に対する修飾作用を、自律神経系の調節作用とともに常に統合的に考慮する必要がある。

心室再分極予備力の低下

I_{Kr} 阻害薬による過剰な QT 間隔延長は、病的な心臓で起こる¹⁾。これは「再分極予備力の低下」という概念で説明されている (Fig. 2)^{1, 2, 12)}。心室 K^+ チャネルの密度低下は、病態を構成する最も代表的な例である。正常なイスやサル的心臓では、 K^+ チャネルは生理的な再分極を維持するのに必要な密度の 2 倍以上存在すると想定されており¹⁾、薬物や低カリウム血症によって K^+ チャネルが多少抑制されても、QT 間隔の延長は起こりにくい。すなわち K^+ チャネルの密度が高いほど、QT 間隔を正常範囲内に維持する能力が高い。これが再分極予備力であり、再分極過程の恒常性を維持する上で重要な役割を担っている。一方、慢性心不全や特定の心筋 K^+ チャネルの遺伝子変異を含む病態では、正味の K^+ チャネル密度が低下し、 I_{Kr} 阻害薬や低カリウム血症によって QT 間隔が延長しやすくなる。

心室再分極過程の時間的ばらつき

心室再分極過程の時間的ばらつきは、以下に述べるように早期再分極相時間で予測することができる¹³⁻¹⁵⁾。早期再分極相時間は心電図の J-T_{peak} 間隔より推定される (Fig. 2)。内向き電流 (I_{NaL} , I_{CaL}) および外向き電流 (I_{Ks} , I_{Kr}) に対する薬物の正味の作用は、主に J-T_{peak} 間隔に反映される。J-T_{peak} 間隔の延長は最終的に心筋の Ca^{2+} 過負荷を引き起こし、再分極の時間的ばらつきを増大させ、早期後脱分極と心室期外収縮を誘発し、TdP の引き金となる。再分極過程の時間的ばらつきには I_{NCX} と I_{K1} も関与する。 Na^+/Ca^{2+} 交換体は 1 サイクルあたり $3Na^+$ を $1Ca^{2+}$ と交換して輸送し、内向き電流 (I_{NCX}) を生成する。 I_{NCX} は $[Ca^{2+}]_i$ が低く膜電位が正の活動電位初期には外向きであるが、活動電位

後期のプラトー相、再分極初期および後期、さらに拡張期には内向きになる。 Ca^{2+} 過負荷の条件下では、 Na^+/Ca^{2+} 交換体による内向き電流が増加し膜電位を脱分極させ、早期/後期後脱分極を引き起こして心室期外収縮の発生につながる¹²⁾。一方、 I_{K1} は活動電位の第 3 相および第 4 相の再分極過程に寄与し、 Ca^{2+} 過剰負荷によって誘発される後脱分極を相殺する¹²⁾。時間的ばらつきは、細胞内 Ca^{2+} ハンドリングの変化を反映する心室再分極時間の 1 拍ごとの拍動間短期変動 (STV) を用いてより正確に定量化できる^{12, 16, 17)}。STV は、危険な QT 間隔延長と比較的安全な QT 間隔延長の鑑別に用いられてきた (Fig. 2)¹⁸⁾。

心室再分極過程の空間的ばらつき

心室再分極過程の空間的ばらつきは、以下に述べるように後期再分極相時間を用いて予測することができる¹³⁻¹⁵⁾。この後期再分極相時間は心電図の T_{peak}-T_{end} 間隔より推定される (Fig. 2)。 I_{Kr} は第 3 相再分極を担う最も重要な電流である。 I_{Kr} 阻害による T_{peak}-T_{end} 間隔の延長は、「再分極を完了した心室細胞群」と「再分極過程にある心室細胞群」の共存時間が延長することを意味し、心室の電氣的脆弱性の増大を反映する¹⁹⁾。したがって、T_{peak}-T_{end} 間隔を測定することにより、心室壁の再分極過程の空間的ばらつきを定量化することができる。薬物による QT 間隔の延長によって誘発される心室期外収縮の開始時点は、通常、活動電位の第 3 相 (心電図上の T_{peak}-T_{end} 間隔) に一致する。心室の空間的ばらつきが増大すると、スパイラルリエントリーの開始が促進され、TdP の発生を容易にする。

スパイラルリエントリーを持続させる心室局所の電氣的受攻性

局所の電氣的受攻性は以下に述べるように心室の再分極終末相 (TRP) 時間を用いて推定することができる (Fig. 2)。TRP は、同一部位における単相性活動電位持続時間 (MAP₉₀) と心室有効不応期 (ERP) の差 (TRP = MAP₉₀ - ERP) であり、基本刺激周期長 400 ms で計測される¹⁾。 I_{Kr} 阻害薬による TRP の延長は、より完全でない再分極レベルでの早期収縮またはリエントリー回路に由来する興奮の侵入を容易にし、心室頻拍中の局所の電氣的受攻性、すなわち、スパイラルリエントリー持続のための「基質」形成を示す²⁰⁾。TRP の延長は TdP の持続を促進する。

ICH E14/S7B Q & A の概要^{7, 8)}

S7B Q&A 1.1 には、非臨床試験の成績を、臨床試験計画の立案および成績の解釈に役立てるための、一般的な進め方が記載されている。S7B Q&A 1.2 には、hERG 評価の安全域に関して推奨される算出方法が記載されている。S7B Q&A 2.1 にはイオンチャネル評価のベストプラクティスが記載されている。hERG 評価はコアバッテリーに、その他のイオンチャネル評価はフォローアップ試験に分類

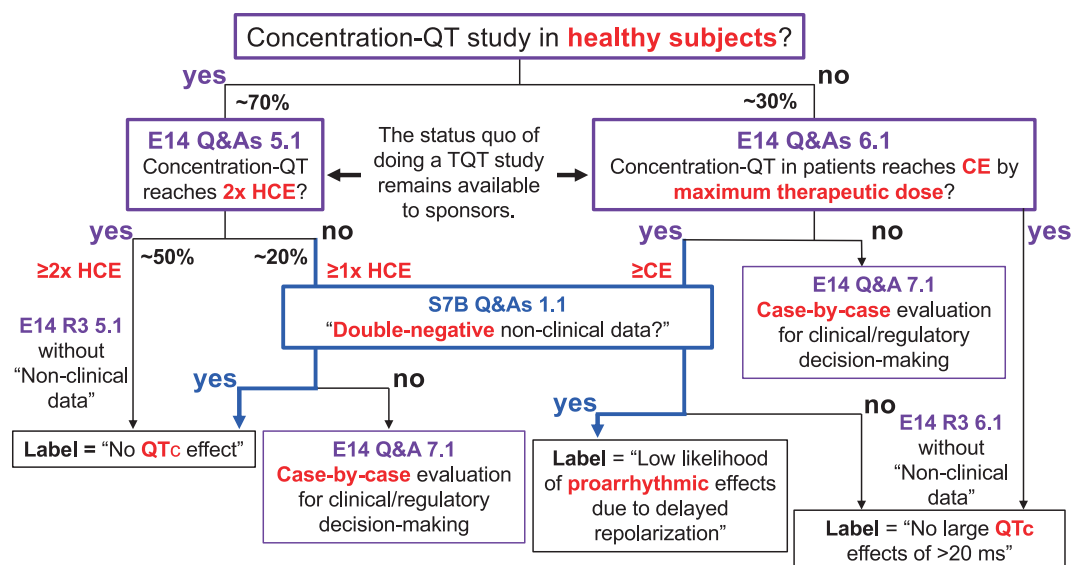


Fig. 3 曝露-反応モデリングによる臨床試験 (Concentration-QT study) に対する E14 Q&A 5.1 および 6.1 に基づく新しい判定手順 (青太線). E14 Q&A 5.1 には、健康人で実施可能な候補化合物の臨床試験の進め方が記載されている (図左). 例えば、臨床最大治療量を投与した際に想定される最大臨床曝露濃度 (HCE) 以上を第 I 相臨床試験で達成し、かつ hERG 評価と通常の in vivo QT 試験より構成される非臨床コアバッテリーでダブルネガティブであれば、陽性対照薬を評価しなくとも QTc 作用はないと判定することができる (青太線). 一方、コアバッテリーのいずれか、あるいは両方が陰性ではなかった場合、E14 Q&A 7.1 に基づき、後期臨床試験での更なる心電図評価を実施することが要求される. E14 Q&A 6.1 には、抗がん薬のように、HCE を得るための治療用量を上回る用量やプラセボの投与ができない状況での試験の進め方が記載されている (図右). 例えば、臨床最大治療量を投与した際に想定される臨床曝露濃度 (CE) 以上が達成され、かつ広い安全域による hERG 評価と TQT 試験と同等の感度を有する in vivo QT 試験 (powered in vivo QT assay) より構成される非臨床コアバッテリーでダブルネガティブであれば、プラセボの評価や HCE を達成しなくとも「再分極遅延による催不整脈作用の可能性が低い」と判定できる (青太線). 一方、CE が達成されていなかった場合は、以前の E14 Q&A 7.1 に記載されている評価を実施することになる. しかし E14 Q&A 5.1 および 6.1 の結果に関わらず、開発担当者は健康人を対象とした綿密な QT 試験の実施を選択することができる.

されている. S7B Q&A 2.2~2.5 には iPS 細胞由来心筋細胞を含めた心筋細胞を用いた評価のベストプラクティスが記載されている. これはフォローアップ試験に分類されている. S7B Q&A 3.1~3.5 には in vivo QT 試験のベストプラクティスが記載されている. これらの試験はコアバッテリーおよびフォローアップ試験に分類されている. S7B Q&A 4.1~4.2 には催不整脈モデルの原理が記載されている. これはフォローアップ試験に分類されている. コアバッテリーである in vitro I_{Kr} 評価と in vivo QT 試験の両方が陰性 (ダブルネガティブ) であった場合の臨床試験の進め方が、E14 Q&A 5.1 と 6.1 に記載されている. E14 Q&A 5.1 には第 I 相臨床試験等から得られた情報を使用して ERM 解析を実施する際における陽性対象免除の要件が記載されている. 一方、E14 Q&A 6.1 には抗がん薬のように、高い臨床曝露量を得るために TQT 試験と同等の試験 (治療用量を上回る薬物投与、プラセボの投与) を実施できない状況での試験の進め方が示されている (Fig. 3).

コアバッテリーのいずれか、あるいは両方が陰性ではな

かった場合 (非ダブルネガティブ) の進め方は、S7B Q&A 1.1 では、フォローアップ試験を用いた TdP リスクの評価を必要に応じて実施し、関連するその他の非臨床および臨床から得られる情報と合わせて評価に用いることは、以降の臨床試験計画および試験成績の解釈に有用であると記載されている. 一方、E14 Q&A 7.1 はそのような場合、後期臨床試験での更なる心電図評価を要求している. 「非ダブルネガティブ」化合物に関する新たな Q&A は、現在 ICH E14/S7B 作業部会で議論されており、Stage 2 として制定される見込みである.

まとめ

本稿では、ICH E14/S7B Q&A の適切な運用に必要なとなる薬物性 TdP の発生メカニズムおよび代替指標を用いた致死性不整脈の発生予測法に関する最新の知見をまとめた. また、ICH E14/S7B Q&A に準拠した候補化合物の心臓安全性評価への応用についても紹介した. 本総説が今後の新薬の心臓安全性評価の一助となることを期待する.

原稿内容の確認にご協力いただいた神林隆一助教、後藤愛講師、中瀬古寛子准教授および武井義則准教授（薬理学講座）に心より感謝する。また、Fig. 3の作成に際して貴重で的確な助言をいただいたDr. Derek Leishman (Eli Lilly and Company) および千葉克芳博士（第一三共株式会社）にも深く感謝する。さらに、原稿準備における支援をいただいた市川由理秘書、篠崎誠技術員および齋藤美佐子技術員にも感謝の意を表す。

Conflicts of interest : 本稿作成に当たり、開示すべき conflict of interest (COI) は存在しない。

文 献

- 1) Sugiyama A. Sensitive and reliable proarrhythmia in vivo animal models for predicting drug-induced torsades de pointes in patients with remodelled hearts. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 154: 1528-37.
- 2) Kannankeril P, Roden DM, Darbar D. Drug-induced long QT syndrome. *Pharmacol. Rev.* 2010; 62: 760-81.
- 3) Sager PT, Gintant G, Turner JR, Pettit S, Stockbridge N. Rechanneling the cardiac proarrhythmia safety paradigm: A meeting report from the Cardiac Safety Research Consortium. *Am. Heart J.* 2014; 167: 292-300.
- 4) ICH Steering Committee. The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals (S7B) [Internet]. 2005. <https://www.pmda.go.jp/files/000156513.pdf> (cited 2024 Feb. 12).
- 5) ICH Steering Committee. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs (E14) [Internet]. 2005. <https://www.pmda.go.jp/files/000156582.pdf> (cited 2024 Feb. 12).
- 6) Darpo B, Sarapa N, Garnett C, Benson C, Dota C, Ferber G, et al. The IQ-CSRC prospective clinical Phase 1 study: "Can early QT assessment using exposure response analysis replace the thorough QT study?". *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2014; 19: 70-81.
- 7) ICH E14/S7B Implementation Working Group. Clinical and non-clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential questions and answers [Internet]. 2022. <http://www.pmda.go.jp/files/000247627.pdf> (cited 2024 Feb. 12).
- 8) Strauss DG, Wu WW, Li Z, Koerner J, Garnett C. Translational models and tools to reduce clinical trials and improve regulatory decision making for QTc and proarrhythmia risk (ICH E14/S7B updates). *Clin. Pharmacol. Ther.* 2021; 109: 319-33.
- 9) Rossman EI, Wisialowski TA, Vargas HM, Valentin JP, Rolf MG, Roche BM, et al. Best practice considerations for nonclinical in vivo cardiovascular telemetry studies in non-rodent species: delivering high quality QTc data to support ICH E14/S7B Q&As. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* 2023; 123: 107270.
- 10) Goto A, Sakamoto K, Hagiwara-Nagasawa M, Kambayashi R, Chiba K, Nunoi Y, et al. Utilization of the chronic atrioventricular block cynomolgus monkey as an in vivo model to evaluate drug interaction-associated torsade de pointes. *J. Pharmacol. Sci.* 2020; 142: 172-5.
- 11) Marx SO, Kurokawa J, Reiken S, Motoike H, D'Armiento J, Marks AR, et al. Requirement of a macromolecular signaling complex for β adrenergic receptor modulation of the KCNQ1-KCNE1 potassium channel. *Science.* 2002; 295: 496-9.
- 12) Varró A, Baczkó I. Cardiac ventricular repolarization reserve: A principle for understanding drug-related proarrhythmic risk. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 164: 14-36.
- 13) Johannesen L, Vicente J, Gray RA, Galeotti L, Loring Z, Garnett CE, et al. Improving the assessment of heart toxicity for all new drugs through translational regulatory science. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2014; 95: 501-8.
- 14) Johannesen L, Vicente J, Mason JW, Scanabria C, Waite-Labott K, Hong M, et al. Differentiating drug-induced multichannel block on the electrocardiogram: Randomized study of dofetilide, quinidine, ranolazine, and verapamil. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2014; 96: 549-58.
- 15) Hagiwara-Nagasawa M, Kambayashi R, Goto A, Nunoi Y, Izumi-Nakaseko H, Takei Y, et al. Cardiohemodynamic and arrhythmogenic effects of the anti-atrial fibrillatory compound vanoxerine in halothane-anesthetized dogs. *Cardiovasc. Toxicol.* 2021; 20: 419-26.
- 16) Thomsen MB, Verduyn SC, Stengl M, Beekman JD, de Pater G, van Opstal J, et al. Increased short-term variability of repolarization predicts d-sotalol-induced torsades de pointes in dogs. *Circulation.* 2004; 110: 2453-9.
- 17) Takahara A, Sugiyama A, Ishida Y, Wang K, Nakamura Y, Hashimoto K. Long-term bradycardia caused by atrioventricular block can remodel the canine heart to detect the histamine H_1 blocker terfenadine-induced torsades de pointes arrhythmias. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 147: 634-41.
- 18) Takahara A, Nakamura Y, Sugiyama A. Beat-to-beat variability of repolarization differentiates the extent of torsadogenic potential of multi ion channel-blockers bepridil and amiodarone. *Eur. J. Pharmacol.* 2008; 596: 127-31.
- 19) Shimizu W, Antzelevitch C. Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade de pointes in LQT2 as well as LQT3 models of the long QT syndrome. *Circulation.* 1997; 96: 2038-47.
- 20) Sugiyama A, Hashimoto K. Effects of a typical I_{Kr} channel blocker sotalol on the relationship between ventricular repolarization, refractoriness and onset of torsades de pointes. *Jpn. J. Pharmacol.* 2002; 88: 414-21.

Cardiac Safety Evaluation of New Drug Candidates Based on the Latest ICH E14/S7B Q&A

Atsushi Sugiyama

Faculty of Medicine, Toho University

ABSTRACT: The ICH S7B/E14 guidelines, established in 2005, aimed to prevent drug-induced long QT syndrome but inadvertently hindered the development of potentially beneficial compounds lacking demonstrated proarrhythmic risk. In response, a CSRC/HESI/FDA-led think tank in 2013 introduced concepts comprising “comprehensive in vitro proarrhythmia assay” and “exposure-response modeling” to enhance the risk assessment of new drug candidates’ proarrhythmic effects. By 2022, the ICH formally adopted an updated E14/S7B Q&A (Stage 1) outlining procedures for the safety assessment of double negative compounds in clinical trials. Moreover, a new Q&A (Stage 2) addressing non-double negative compounds is currently under development. This review explores the mechanisms underlying drug-induced torsade de pointes using surrogate markers to predict lethal arrhythmias. These insights are crucial for the effective application of the new Q&A in assessing the cardiac safety of new drug candidates.

J Med Soc Toho 72 (1): 31–36, 2025

KEYWORDS: ICH E14/S7B Q&A, drug-induced long QT syndrome, repolarization reserve, torsade de pointes