



ICH E14/S7B IWG

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/非臨床的評価

E14/S7B IWG Topic Leader

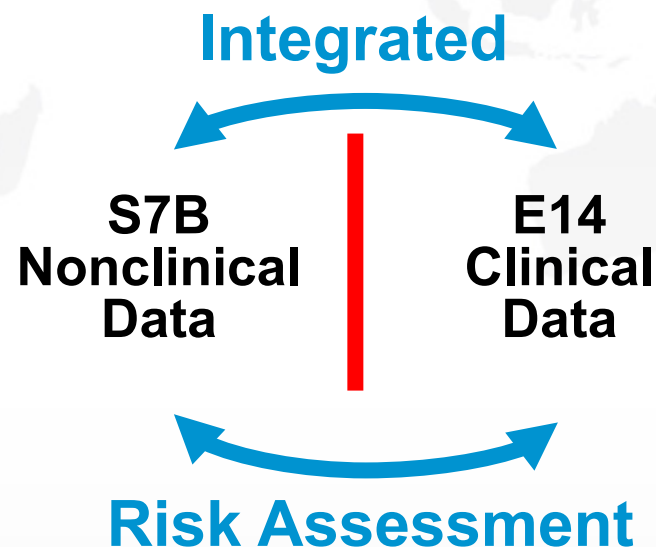
角田 聡

ICH E14/S7B 会合報告の概要

- ICH E14/S7B Implementation Working Group (IWG)の概要
- ICH最終会合（Singapore）以降の進捗状況
- パブリックコメントの状況（国外／国内）
- パブリックコメント後の対応（Q&A修正）
- ワークプランについて: 主なマイルストーンと計画
- まとめ

ICH E14/S7B IWGの概要

- 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している。
- E14/S7B IWGの現在の活動の目的は、2ステージ（Stage1及びStage2）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



トピックの概要

E14 and S7B Q&As

臨床開発における統合リスク評価の適用方法

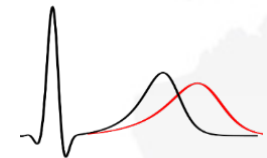
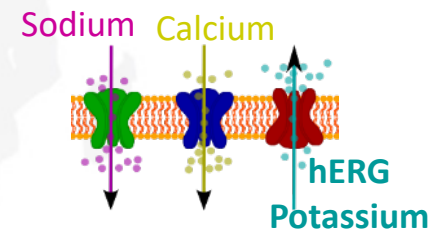


- 臨床試験（TQT）の必要性を減らすこと
- TQT（またはそれに相当するもの）が実施できない場合の規制上の意思決定へ役立つ目的

S7B ベストプラクティスに関する Q&A

Ion channels

In vivo QT



Cardiomyocytes

Proarrhythmia models



Stage 2の目標:

- QT延長作用のある薬剤に対するより具体的な推奨事項
- 詳細な臨床的 QT 評価を必要としない可能性のある低リスク薬剤の定義

ICH 最終会合（Singapore）後の進捗

- Step 2a/2b stage 1 Q&As のStep3への移行承認(2020年8月)
- Step 3 パブリックコメント(2020年9～12月)

- グローバルwebinar
>2,000名（69か国）、
2020年10月
- 国内向け説明会：約170
名、2020年11月



- Step 3 パブリックコメント検討 (2021年1～10月)
- Step 3 experts ドラフトガイドライン最終化 (2021年11月)



ICH E14 S7B Q&A Step 2b



ICH E14/S7B Implementation Working Group:

**Clinical and Nonclinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential
Questions and Answers**

**Current version
dated 15 June 2020**

Note: This document for public consultation comprises of:

- Revisions proposed to sections 5.1 and 6.1 of the current Q&As for ICH E14. Other sections are not proposed for revision. Subsequently, at *Step 4*, the revised sections 5.1 and 6.1 will be integrated with the other current Q&As for ICH E14;
- New Q&As for ICH S7B.

パブリックコメントの結果

- グローバル
234コメント
(内訳)
S7B関連：143コメント、E14関連：91コメント
- 国内
64コメントをIWGで議論（重複するコメント等を整理）
(内訳)
S7B関連：42コメント、E14関連：20コメント

パブリックコメント後のQ&A修正概要

- **E14 Q&A 5.1 「QTcデータに対する薬物濃度－反応モデルの利用について」の主な修正事項**
 - 投与量と曝露量の表記に用いる以下の用語の定義説明を追記
 - 治療用量、臨床曝露量、高臨床曝露量、高臨床用量
 - 臨床早期段階における十分な高曝露が得られない条件下における検討事項を追記
- **E14 Q&A 6.1 「特別な場合について」の主な修正事項**
 - 心拍数に対する交絡作用の定義を修正
 - 意思決定におけるQT延長が認められないことを定義するためのQT間隔延長幅に関する閾値の考え方を大幅に修正
(パブリックコメントで意見を求めた事項)

パブリックコメント後のQ&A修正概要

● S7B Q&A 1 「統合的リスク評価」の主な修正事項

- 代謝物のQT間隔延長作用に関するリスク評価を追記
- FIHとE14 Q&A5.1及びQ&A6.1に該当する臨床心血管リスク評価に求められる非臨床心血管リスク評価の違いについて明記
- 動物福祉（3R）に関する事項を追記
- hERG試験における代謝物評価の考慮事項を追記
- FIHとE14 Q&A5.1及びQ&A6.1に該当する薬剤のhERG試験成績の解釈を追記
 - 安全域比較（IC₅₀ vs Cmax）の考慮事項
 - 参考文献

パブリックコメント後のQ&A修正概要

- **S7B Q&A 2 「*In vitro* 試験に関するベストプラクティスの考慮事項について」の主な修正事項**
 - hERG、Cav1.2及びNav1.5各試験に関する具体的な電位プロトコール及び推奨測定温度を追記
 - 心筋細胞を用いた場合の筋細胞収縮又はカルシウム移行の変化に関する考慮事項について修正／追記
- **S7B Q&A 3 「*In vivo* QT試験に関するベストプラクティスの考慮事項について」の主な修正事項**
 - 測定感度について、QT間隔延長の陽性判断に用いる閾値に関する「仮説例示」を追記
 - 測定感度に関する規制側への報告内容事項を追記

パブリックコメント後のQ&A修正概要

- **S7B Q&A 4「催不整脈モデルの原則について」の主な修正事項**
 - Q&A4.1と4.2項を統合して記載を整備
 - 試験施設毎の「キャリブレーション」と「バリデーション」方法について参考文献を追記

E14/S7B IWGのWork Planについて

予定日	検討事項
2021年12月	<ul style="list-style-type: none"> Step 3 署名 と Step 4 進階 (第1段階のQ&As)
2022年1月	<ul style="list-style-type: none"> Step 4 のQ&Aと同時にオンラインに掲載するワーキンググループプレゼンテーション／トレーニングマテリアル（概要）の作成完了
2022年5月	<ul style="list-style-type: none"> 2020年10月の公開ウェビナーで発表された内容を基に、追加の技術トレーニングマテリアルの最終化
2022年6月	<ul style="list-style-type: none"> 最終化トレーニングマテリアルの普及
2022年6月	<ul style="list-style-type: none"> 第2段階のQ&Aのための、あるいは第2段階のQ&Aを進めるための潜在的なデータの必要性を提言



まとめ

- **E14/S7B IWGは前回会合から大幅に進展。**
ドラフトQ&AはStep 3 sign off 準備中。間もなくStep4到達予定
- **統合されたE14/S7Bの新しいQ&Aを確実に実行するために、具体的な情報を記載したトレーニングマテリアルを作成予定。**
 - Step4のQ&Aと同時に、プレゼンテーションやトレーニングマテリアル（概要）をオンラインで公開予定
 - より具体的な情報を記載したトレーニングマテリアルを2022年5/6月に公開予定
- **第2段階のQ&A作成の可能性を検討するための提言を実施予定**