



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 Singapore会合前の状況
- ICH Singapore会合における進捗
- ICH Singapore会合終了時の状況
- ワークプランについて: 主なマイルストーンと計画
- 結論

ICH E14/S7B IWGの概要

- ICH S7Bガイドラインの目的：不整脈のトルサードポアント（TdP）につながる再分極延長の重要な機序評価
- ICH E14ガイドラインの目的：ヒトのQT間隔に対する薬物の影響評価
- 現行のICH E14の臨床QT間隔の延長評価ガイドラインは、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。
- ただし、両ガイドラインとも非臨床と臨床を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の現在の活動は、非臨床評価が臨床試験のQT間隔延長評価の進め方や結果解釈に役立つ場合を検討することを目的

ICH Singapore 前の状況①

- 2018年11月 IWGの形成

- Q&As の作成 : 2 stageに分けて検討

1st stage (5サブグループ)

- ✓ In vitro、in vivo、in silico 試験系について既存試験方法の標準化・新規方法の利用可能条件、S7B非臨床の総合的リスク評価の補足を議論
- ✓ 現行のE14ガイドランに沿った臨床的なQT間隔延長評価が困難な場合の非臨床評価の役割を議論

2nd stage (2サブグループ)

- ✓ QT 間隔 延長を示す医薬品の中で、TdPリスクが低いと定義するために必要な非臨床及び臨床の追加試験データ（特に質と量）について議論
- ✓ 高分子量医薬品（核酸医薬品等）の評価範囲について議論

ICH Singapore 前の状況②

- **1st stage : S7B 及びE14の Q&A作成状況**
 - S7B : in vitro ベストプラクティス、2 Q&A
 - S7B : in vivo ベストプラクティス、1 Q&A
 - S7B : in vitro ・ in silico ・ in vivo不整脈モデルの原則、3 Q&A
 - S7B : 統合的なリスク評価、1~2 Q&A
 - E14 : 特定のシナリオ（ケース）におけるQT間隔を評価する場合の臨床試験（E14 Q&A 5.1、Q&A 6.1）に対する非臨床試験成績の利用、2Q&Aの検討

ICH Singapore 会合時の進捗 (E14)

- 特定のシナリオ（ケース）におけるQT間隔を評価する場合の臨床試験（E14 Q&A 5.1、Q&A 6.1）に対する非臨床試験成績の利用に関する検討
 - 薬物濃度－反応データの解析モデルにおいて、陽性対照を設定せず、かつ十分な安全域が確保できない場合の第I相試験ECG評価の補足について（E14 Q&A 5.1修正の骨子：メンバー内合意）
 - 抗がん剤などの安全性の面から健康人への投与が困難な場合や、患者を対象としたQT間隔延長評価が困難な場合の評価の補足について（E14 Q&A 6.1の修正を継続検討）
 - 大幅な心拍数変化を示す薬剤におけるQT間隔延長が適切に評価困難な場合の補足について（E14 Q&A 6.1の修正を継続検討）

ICH Singapore 会合時の進捗 (S7B)

- **S7B Q&Aの検討**

- In vitro ベストプラクティス

- ✓ 会合前にサブメンバー合意のQ&A（案）作成。IWGメンバーで確認。各局・関連団体へ意見聴取を予定

- In vivo ベストプラクティス

- ✓ 前回会合時に基本合意したQ&Aについて、各局・関連団体の意見・コメントをIWGメンバーへフィードバック。Q&Aを再修正。2回目の各局・関連団体への意見聴取を予定

- 不整脈モデルの原則（in vitro・in silico・in vivo）

- ✓ 前回会合時に基本合意したQ&Aについて、各局・関連団体の意見・コメントをIWGメンバーへフィードバック。Q&Aを再修正。2回目の各局・関連団体への意見聴取を予定

- 統合的なリスク評価

- ✓ IWGメンバー内でQ&A基本合意。各局・関連団体へ意見聴取を予定

ICH Singapore 会合後の検討課題

- E14 Q&A 6.1に対する追加検討
- 大幅変更となったS7B in vivo Q&Aに対する改定・確認
- S7B 総合的リスク評価Q&Aに対する改定・確認
- 2nd stage Q&A トピックの検討
 - QT 間隔 延長を示す医薬品の中で、TdPリスクが低いと定義するための追加試験データ（質と数）の必要性について継続的な議論が必要
 - 高分子量医薬品（核酸医薬品等）の評価について

E14/S7B IWGのWork Planについて

Expected Completion date	Deliverable
2019年 11月 ～2020年 5月	<ul style="list-style-type: none"> • In vitro Q&A – 各局・関連団体へ意見聴取。意見聴取結果を踏まえた修正 • In vivo Q&A – 2回目の各局・関連団体へ意見聴取 • 不整脈モデルの原則 (in vitro・in silico・in vivo) Q&A – 2回目の各局・関連団体への意見聴取。再修正 • S7B 総合的リスク評価Q&A – 各局・関連団体への意見聴取。再修正 • E14 Q&As – グループ内で Q&A修正・最終化。各局・関連団体からの意見聴取 • Q&Aに対するトレーニング資料作成の必要性を検討 • 2nd stage Q&A – Q&A作成に必要な追加データの具体的な内容、Q&Aの骨子について議論を継続
2020年 5月	<ul style="list-style-type: none"> • 1st stage Q&Aについて、対面会合でsign off • 2nd stageについて議論し、今後のスケジュール作成

まとめ

- IWGの現在の活動は、非臨床評価が臨床試験のQT間隔延長評価の進め方や結果解釈に役立つ場合を検討することを目的
- S7B in vivo ベストプラクティス及びS7B 不整脈モデルの原則（in vitro・in silico・in vivo）Q&Aについて、各局・関連団体からの意見・コメントをIWGメンバーへフィードバックし、検討・再修正
- S7B in vitro ベストプラクティス及びS7B総合的リスク評価Q&Aについて、現行案を検討しIWGメンバー内で基本合意。各局・関連団体へ意見聴取
- E14 Q&Aの検討
 - E14 Q&A 5.1 修正についてメンバー内基本合意
 - E14 Q&A 6.1の修正について、会合後もメンバー内で議論を継続
- 2nd stageのQ&A作成に関する議論もメンバー内で継続実施
- 2020年5月の対面会合を希望