

ICH Amsterdam 即時報告会

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

July 17, 2019

本日の内容

- ICH E14/S7B Implementation Working Group (IWG)の概要
- ICH Amsterdam 会合前の状況
- ICH Amsterdam 会合での進捗
- Work planについて
- ICH Amsterdam 会合の結果とAssemblyの決定

ICH E14/S7B IWGの概要

- ICH S7B ガイドライン: Torsades de Pointes (TdP)につながる、心室再分極遅延の主要な機序の評価
- ICH E14 ガイドライン: 非抗不整脈薬のQT/QTc間隔に及ぼす影響の臨床的評価
- 両ガイドラインは、統合的リスク評価の必要性を強調
- E14/S7B IWGの現在の活動は、非臨床試験のデータが臨床試験の進め方や結果の解釈に役立つ場合について、検討することが目標

ICH Amsterdam 会合前の状況 (1)

- 2018年11月 IWGの形成
- まず主に現在までに得られている情報から作成可能なQ & Asを作成し、次いで更なるデータが必要な、催不整脈リスク評価の解釈に関するQ & Asを作成する、という段階的なアプローチを選択
 - より効率的、包括的で、機序に基づいた催不整脈リスク評価を目的とした、新たな評価法を、ガイドラインにより早期に取り入れていくため
 - 第1段階: in vitro、in vivo、in silico assayの標準化と適用、及び現行のE14ガイドラインに沿った臨床的な評価が困難な場合の非臨床的評価の役割について
 - 第2段階: 非臨床的な催不整脈リスク予測法の臨床的な評価への影響について

ICH Amsterdam 会合前の状況 (2)

- 2019年1月 サブグループ(6テーマ)を設置
 - S7Bの *In vitro* 評価法のデータ取得/解析/結果の解釈に関する best practice について
 - S7Bの *in vivo* 試験に関する best practice について
 - 催不整脈リスク評価系の原則 (*in silico*、*in vitro*、*in vivo*)
 - S7BとE14ガイドラインにおける、統合的リスク評価の事例について
 - 高分子医薬品における評価について
 - 第2段階のQ&As作成のために必要なデータについて
- 2019年2月-5月 月1回のIWG全体での電話会議
各サブグループにおける電話会議
- 4サブグループで、Q&Aのドラフト作成
 - *In vitro* best practice、*in vivo* best practice、催不整脈リスク評価系の原則、高分子医薬品における評価

ICH Amsterdam会合での進捗 (1)

- S7Bに関連する複数のQ & Aについて議論し、いくつかのQ & Asについては、概要に関して大筋で合意に至った。
 - In vitro best practice
 - In vivo best practice
 - 催不整脈リスク評価系の原則

ICH Amsterdam会合での進捗 (2)

- 非臨床的評価 (S7B) と臨床的評価 (E14) を組み合わせた、統合的リスク評価についてのQ & Aの内容と、非臨床的評価が臨床データの解釈に影響する可能性のある場合について、議論を実施。大筋について合意。
- 非臨床的評価：
 - 薬物濃度－反応モデリングに際して、陽性対照が不要と判断されるのに十分な、曝露状況におけるデータがない場合に、第 I 相試験の心電図評価を補足 (E14 Q & A 問5の改訂)
 - QT延長リスク評価の結果の解釈が困難となるような、心拍数の大きな変化をもたらす薬剤の場合に、参考となる (E14 Q & A 問6-1の改訂)
 - 忍容性の理由から健康被験者における投与が適切でない場合 (例: 抗がん剤) や、実行上の問題から患者での実施が困難な場合等、従来のQT延長リスク評価の実施が不可能な場合に、QT延長リスク評価を補足 (E14 Q & A 問6-1の改訂)

ICH Amsterdam会合での進捗 (3)

- hERG安全域を、臨床的な意志決定に利用していくためには、さらなるデータが必要
- 第2段階のトピックスについて議論
 - 高分子医薬品における評価
 - 生物学的利用能(bioavailability) の低い医薬品における評価
 - QT延長作用はあるがTdPリスクは低い医薬品を定義するために、さらに必要なデータについて議論
- ICH S9(抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン)との関連について
 - 本Q&Asで、抗がん剤において、E14ガイドラインにおける臨床的な意志決定に、安全性薬理試験が有用な場合について言及

E14/S7B IWGのWork Planについて

予定時期

成果物

- | | |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2019. 6 – 11 | <ul style="list-style-type: none">• In vitro best practice、In vivo best practice及び催不整脈リスク評価系の原則についてのQ&Aについて合意し、各局で意見収集• 各局で収集された意見を考慮して、上記のQ&Asを最終化• S7Bの統合的リスク評価に関するQ&A、及びE14の統合的リスク評価に関する改訂Q&Asについてのドラフト作成 |
| 2019.11 | <ul style="list-style-type: none">• 対面会合において、In vitro best practice、In vivo best practice及び催不整脈リスク評価系の原則についてのQ&Aを最終化• S7Bの統合的リスク評価に関するQ&A、及びE14の統合的リスク評価に関する改訂Q&Asについて、合意形成を図る• 第2段階のQ&Asについて議論 |
| 2019.11 – 2020.6 | <ul style="list-style-type: none">• S7Bの統合的リスク評価に関するQ&A、及びE14の統合的リスク評価に関する改訂Q&Asについて、各局で意見収集し、その結果をQ&Asに反映 |
| 2020.6 | <ul style="list-style-type: none">• 対面会合において、第1段階のQ&Asについてsign-off• 第2段階のQ&Asについて議論し、スケジュールの最終化 |

ICH Amsterdam会合の結果とAssemblyの決定

- E14/S7B IWGの現在の活動は、非臨床試験のデータが臨床試験の進め方や結果の解釈に役立つ場合について、検討することが目標
- S7Bに関する多くのQ & Asについて議論し、大筋で合意に到達
- S7B/E14ガイドラインにおける統合的リスク評価について、内容や非臨床データが臨床データの解釈に与える影響について、議論が進められた。
- 次回ICH Singapore会合(2019年11月)における対面会合開催を希望し、Assemblyにより承認された。