

第39回 ICH即時報告会

E14/S7B Discussion Group: 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 Discussion Group トピックリーダー
医薬品医療機器総合機構
品川 香

December 14, 2018



本日の内容

- ICH E14/S7B Discussion Group (DG)の概要
- ICH Charlotte 会合前の状況
- ICH Charlotte 会合での進捗
- Work planについて
- ICH Charlotte 会合における議論のまとめ
- Assemblyへの要望とAssemblyの決定
- ICH S7B/E14 Q&A に関するconcept paperについて
- ICH E14/S7B IWGの設立
- ICH Charlotte 会合後の活動

ICH E14/S7B DG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 DG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 Charlotte会合前の状況 (1)

- 2013年以降 Comprehensive In Vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) 及びJapan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) による催不整脈リスク評価法の研究
- 2018年2月 FDAがS7BとE14の両方に関するQ&Aの作成を提案
- 2018年5月 ICH E14/S7B DGは、現時点ではS7B Q&Aを作成し、E14 Q&Aについては次の段階で検討する計画とすることで合意し、S7B Q&Aに関するconcept paper案を提出
- ICH Management Committee (MC)による、concept paperの承認は得られなかった

ICH Charlotte会合前の状況 (2)

- MCからの要望を受けて、S7Bの次にE14 Q & Aに取り組む、段階的なアプローチをとる計画であることを明確化した、S7B Q & Aに関するconcept paperの改訂案を提出。特にE14について将来的には検討することを言明
- 2018年8月 MCは、E14 Q & Aについて検討することを更に明確化し、S7B Q & A案がE14に与える影響を明確にすることを要求
- MCは、concept paperの最終化のために、E14/S7B DGがCharlotteで対面会合を開くことに同意

ICH Charlotte会合での進捗 (1)

- ICH S7B Q & Asに関する議論の基盤として、CiPA及びJiCSAで研究された非臨床データを確認
 - 非臨床的な評価法の実施に際しては、best practiceの推奨が必要
 - 催不整脈リスクを予測する評価系の性能について
- ICH S7B及びE14のQ & Asになりえる事項について検討
- FDAにおける、更なる非臨床データが必要と判断された、臨床評価の事例について確認
- E14 Q & Asになりえる他の事項について議論

ICH Charlotte会合での進捗 (2)

- ICH S7B 及びE14 ガイドラインのいずれも、臨床試験の実施や結果の解釈において、統合的リスク評価の重要性を強調していることを確認
- 統合的リスク評価が規制当局や企業における意志決定に役立つ状況を明確に示すことを目的とした、Q&Asの必要性を議論
- ICH S7BとE14の両方のQ&Aを、2段階で作成する意図であることを明瞭にしたconcept paperの改訂版を作成
 - 現在までに得られている情報から作成可能なQ&As
 - 催不整脈リスク評価の解釈に関するQ&As (更なるデータが必要なもの)

ICH Charlotte会合での進捗 (3)

- ICH S7B、E14 Q & Asが及ぼしうる影響について
 - 臨床試験でのQT評価計画における、非臨床試験データの活用
 - QT評価に特化した臨床試験の実施数の減少
 - E14ガイドラインに基づくQT延長リスク評価が実施できない場合や、QT評価の結果の解釈が困難な場合における、催不整脈リスク評価に貢献する
 - 催不整脈リスク評価の解釈に関するQ & As (更なるデータが必要なもの)
 - 催不整脈リスクを判断する評価スキームの提供

Work plan: 主なマイルストーン

期待される時期	成果物
2020年 6月	ICH S7B、E14 第1段階の Q & Asの最終化
2020年 6月	ICH E14 第2段階のQ & As最終化のための 詳細なタイムラインの作成

ICH Charlotte会合における議論のまとめ

- 予想されるICH S7B、E14 Q & Asは、重要な開発上の場面において、非臨床的及び臨床的評価を明確に関連づける
- 第1段階のS7B、E14 Q & As
 - 非臨床評価系の標準化
 - QT延長リスク評価に特化した臨床試験数の減少の可能性
 - S7B Q & As: 意志決定に用いることを目的とした、催不整脈リスク評価法の一般的な原則を明確化
- 第2段階のS7B、E14 Q & As
 - QT延長作用を有する薬剤の催不整脈リスク評価の解釈についても検討

Assemblyへの要望とAssemblyの決定

Assemblyへの要望

- 提出したconcept paperの承認
- ICH S7BとE14の両方のQ & Asを作成するための、Implementation Working Group (IWG) 再構成の承認
- 第1段階のQ & A案作成、及び第2段階のQ & A作成に必要なデータに関する議論のために、2019年6月のICH 会合において、対面会合を開催することの承認

Assemblyの決定

- ICH E14/S7B Q & Asに関するconcept paperの承認
- ICH E14/S7B IWG 再構成の承認
- Work planの承認

E14/S7B DG Charlotte 会合 参加メンバー

EC, Europe

Dr. Krishna Prasad (Regulatory chair)

Dr. Elke Röhrdanz

EFPIA

Dr. Charles Benson

Dr. Corina Dota

Mr. Jean-Pierre Valentin

FDA, US

Dr. David Strauss

Dr. Christine E. Garnett

Dr. Wendy Wu

Dr. Zhihua Li

Health Canada, Canada

Dr. Colette Strnadova

JPMA

Dr. Maki Ito

Ms. Yoshiko Okai

Dr. Takashi Yoshinaga

MHLW/PMDA, Japan

Dr. Kaori Shinagawa

NMPA, China

Ms. Xiaomin Hu

PhRMA

Dr. Derek Leishman (Rapporteur)

Dr. Gary Gintant

Swissmedic, Switzerland

Prof. Thomas Kleppisch

TFDA, Chinese Taipei

Dr. Yu-Chung Chiao

ICH S7B/E14 Q & A に関するconcept paperについて (1)

- まず主にS7B Q & Aを作成し、次いでE14ガイドラインQ & Aを作成する、という段階的なアプローチが必要
 - 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展開することを目的とした、新たな評価法を、S7B/E14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
 - 非臨床評価系：イオンチャネル評価、*in silico* モデル、*in vitro* ヒト心筋細胞及びiPS心筋細胞評価、*in vivo*試験について
 - 非臨床評価系の標準化について
 - 非臨床評価系を催不整脈リスク予測や、その後の臨床評価にどのように適用するか

ICH S7B/E14 Q & A に関するconcept paperについて (2)

- 第1段階 S7B/E14 Q & A:

- *in vitro*、*in silico*、*in vivo* 評価系の標準化と適応について
- 現行のE14ガイドラインに基づく評価が困難な場合における、非臨床評価の有用性を検討
 - ☆例：臨床的なQT評価が困難な場合—心拍数に影響する薬剤、十分な高用量の投与ができない場合、忍容性の問題から健康成人におけるQT評価が困難な場合
- S7B Q & A: 催不整脈リスクを予測する評価系の原則について

ICH S7B/E14 Q & A に関するconcept paperについて (3)

● 第2段階

- 催不整脈リスクを予測する評価系の結果の利用について

● 第2段階 S7B/E14 Q & A:

- さらなるデータが必要な、今後Q & Aとして検討予定の、非臨床の催不整脈リスク評価法及び心電図バイオマーカーに関するトピックス
 - 催不整脈リスクが低い(あるいは無い)と判断するために有用な評価法
 - 後期臨床試験における心電図モニタリングの程度を判断する材料となる評価法
 - 5~20msのQT延長を示す薬剤等で、心電図モニタリングの程度、臨床試験における選択基準、併用薬の規定等の計画に、参考となる情報を与えるような評価法

ICH S7B/E14 Q & A に関するconcept paperについて (4)

- 第2段階 S7B/E14 Q & A: 続き

- E14 Q & A作成に関して、必要なデータが十分得られるまで、議論を待つ。
- 十分なデータが存在しないと判断された事項については、IWGとして、追加でどのようなデータが必要なのか、提案を行う。

ICH E14/S7B IWGの設立

- Rapporteur: FDA Dr. David Strauss
Regulatory chair: MHLW/PMDA Dr. Kaori Shinagawa
- E14/S7B IWGに必要なメンバー
 - 臨床の専門家
 - TdP発生のメカニズムに関する細胞電気生理学の専門家
 - *In vitro*のイオンチャネル評価、*in vitro*の心筋細胞評価に関する専門家
 - 電気生理学的な*in silico* モデルに関する専門家

ICH Charlotte 会合後の活動

- 2018年12月11日より電話会議で活動を行う予定で、現在メンバーの選定中
- 第1段階のQ & As作成のために4つのサブグループを形成予定
 - *In vitro*評価法のデータ取得/解析/結果の解釈に関するbest practiceの作成
 - S7Bの*in vivo* 試験に関する考察
 - 催不整脈リスク評価系の原則 (*in silico*、*in vitro*、*in vivo*)
 - S7BとE14ガイドラインを組み合わせた、統合的リスク評価の事例について
- データ取得のための2つのwork streamを形成予定
 - 高分子化合物に関して、詳細なQT評価が不要と判断されるサイズの閾値について検討
 - 第2段階のQ & As作成のために必要なデータについて検討