



ICH日本シンポジウム2015

E14 Discussion Group:
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
に関する臨床的評価



Pmda.com

E14 トピックリーダー
医薬品医療機器総合機構
品川 香

07. 23. 2015

E14 DG: これまでの経緯 (1)



- 2005年5月 ICH BrusselsにてE14ガイドラインStep4合意
 - Q&A対応のためImplementation Working Group (IWG) 設立
- 2008年6月 ICH PortlandにてQ&A合意
- 2009年10月 日本において E 14ガイドライン及びQ&A Step5
- 2009年10月 ICH St.Louisにてガイドライン改訂の必要性を検討
 - 結論：ガイドラインの改訂は行わず新たにQ&Aを作成
 - Phase1：現在のガイドラインの内容をより明確化するためのQ&Aを作成
 - Phase2：さらなるデータに基づき、E14及びS7Bの改訂に繋がる可能性のある問題点に関する検討を行う

E14 DG: これまでの経緯 (2)



- 2012年4月 4つのQ&AについてStep4合意
- 2012年7月 日本でQ&Aを通知 (Step5)
- 2013年11月 残りの4つのQ&Aについて合意
(2014年3月step4、2015年7月10日 日本で通知 Step5)
- Phase1 完了
- E14/S7B Discussion Group (DG) に移行
 - 薬物濃度-反応モデル (Concentration- Response modeling: CR モデリング) の利用に関連した研究の進歩について、情報共有
 - Comprehensive in vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) の進捗状況について、情報共有
 - 適切な時期に、新たな情報に基づいて、追加Q&Aの作成、あるいはE14の改訂を検討

CR モデリングに関する研究の進歩 (1)



- 第 I 相試験での CR 解析により、薬剤の QTc 間隔に及ぼす影響に関する情報が十分に得られ、QT/QTc 評価試験 (TQT) を別途実施する必要がないとみなされる場合があるか？
- CR モデリングに関する Q&A についての議論中に、第 I 相試験での CR 解析についての前向きなデータは、上記の点の検討に役立つ可能性が指摘された
- IQ-CSRC study は、第 I 相試験に準じた環境における CR モデリングの利用が、QTc 延長の可能性をどの程度正確に評価できるのかを前向きに検討するために計画された
- 2014年1月 IQ-CSRC study のデザインに関する論文の発行

Darpo B, et al. Ann Noninvasive Electrocardiol 2014;19:70-81

CR モデリングに関する研究の進歩(2)

- 2014年9月 IQ-CSRC study の結果がE14 DGに発表された
- 2015年4月 IQ-CSRC study の結果に関する論文の発行
Darpo B, et al . Clin Pharmacol Ther 2015; 97:326-35
- E14 DG において、IQ-CSRC study の結果及びそのE14 ガイドラインへの適用について、広範な議論が行われた
 - 電話会議 8回
 - CSRC による2日間の公開会合、及び両日のE14 DG メンバーによる非公式な会合（2014年12月）
- E14 DGの電話会議において、CRモデリングに関する研究が著明に進歩し、それを踏まえてQ&Aの作成あるいはE14の改訂を考慮するのが適切、とのことで合意された

ICH福岡会合での議論



- E14 DG の電話会議でConcept paperが作成、議論され、福岡会合に先立ちほぼ最終版に近いものとなっていた
- 残された論点：CRモデリングをガイドラインに取り入れるにあたり、Q&Aの作成、E14の改訂のいずれが適切か？
- ICH福岡会合の初日に、E14 DGは Q&Aの作成（改訂）の方針で合意し、Concept paper を Steering Committeeに提出した

Q & A改訂の理論的根拠 (1)

- E14 DG の多くのメンバーは、既存のQ&AとCRモデリングに関する新しい情報を取り入れて、いずれかの時点でE14ガイドラインを改訂することが有益と考えている
- E14ガイドライン改訂の範囲については、各パーティーの意見が異なっていた
 - 完全なE14ガイドラインの改訂
 - 合意したQ&A に基づく限定的な改訂
- そのため、E14 ガイドライン改訂の場合の展望は不明確

Q & A改訂の理論的根拠 (2)

- E14ガイドラインの、CRモデリングの規制への利用に関する部分の改訂は、比較的短期間で行える可能性がある
- 改訂Q & A は、新薬のQTcへの影響を評価するための試験のデザインや実施に、即座に影響する可能性がある
- 規制当局の意思決定の方法が、各局間で調和していることが非常に重要
- E14 DGは、別途Q & Aを作成するよりも、既存のQ & Aを改訂するほうが良いとのことで合意した

ICH福岡会合における議論の進捗状況



- CRモデリングに関する改訂Q&A のドラフトが作成され、 E14 DG 内で内容が検討された
 - ドラフトQ&Aの構成について、合意された
 - ドラフトには、主要なコンセプトが全て含まれているとのことで、合意された

さらに議論が必要な事項

- CRモデリングによるQTc延長リスク評価が困難な場合について、どのように議論するか
- 陽性対照は必ずしも必要ではないとのことで合意したが、どのような条件下で受け入れられるのか、グループ内でコンセンサスの形成が必要
- Health Canadaは、CRモデリングを用いたQTc延長リスク評価における、陽性の基準値として10msを設定することに関して、エビデンスに基づいた根拠の提示を要求した

今後の活動について



- E14DGは IWGに移行して、定期的（1回/月）な電話会議を継続する予定
- E14 IWGは、改訂Q&Aは今後数ヶ月で最終版に近い状態に到達するものと考えている
- E14 IWGは、次回のICH Jacksonville会合における、対面会合の実施を希望する予定
 - Q&Aを最終化し、次のステップに進める
 - E14ガイドライン改訂の展望や改訂範囲を評価
 - E14改訂及びそのためのExpert Working Group の形成を要望するか否かを、SCに提示
 - CiPAの活動の進行について議論する

E14/S7B Discussion Group



- CiPA initiativeは、現行の新薬の催不整脈作用の潜在的可能性に関する標準的な評価（S7A&B、E14）の感度と効率を高めることを目的としている
- E14/S7B Discussion Groupとしては、CiPAに関連した研究の進展に関する議論を今後もグループとして継続していくことを確認した

メンバー (2015年6月10日)

* : Rapporteur

Oginda.com

PhRMA	Daniel Bloomfield*, James Keirns, Derek Leishman
FDA	Norman Stockbridge, John E. Koerner, Christine E. Garnett, Yi Tsong
EFPIA	Charles Benson, Corina Dota
EU	Krishna Prasad*, Jan Regnstroem
JPMA	Maki Ito, Yasuhiro Itano, Koichiro Ogata, Yoshiko Okai
MHLW/PMDA	Kaori Shinagawa, Kinue Nishioka, Yuki Ando, Kana Watanabe
Swissmedic	Hans Kemmler, Joerg Putzke
Health Canada	Colette Strnadova

おわりに

- CRモデリングに関するQ&Aの改訂作業が開始され、将来的にはTQTを他の臨床試験におけるQTc延長リスクの評価に置き換えることが許容される場合も生じると想定される
- S7B及びE14ガイドラインに基づく評価に比べて、より効率や精度の良い、非臨床試験及び臨床試験における催不整脈リスクの評価方法の確立を目指した研究が、盛んに行われており、今後E14及びS7Bガイドラインを改訂しようという議論はさらに活発化することが予想される
- 国内の新たな評価方法に関する研究や、国内TQT成績等を考慮すると共に、IWGにおいて情報収集、情報交換を進め、将来の国内での改訂Q&Aの適用及びガイドライン改訂等が考えられる場合のために準備する必要があると考える