

ICH E14

The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non antiarrhythmic drugs

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評価

E14 JPMA Topic leader
塩野義製薬 安全管理部
Medical Affairs
伊藤真紀

E14の経緯

2005年5月 ICH Brussels Step4合意

Q&A対応のためIWG設立

2008年6月 ICH Portland Q&A合意

2009年10月 日本においてStep5

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について

(薬食審査発1023第1号 平成21年10月23日)

Q & A (審査管理課からの事務連絡)

(S7B:ヒト用医薬品の心室再分極遅延(QT間隔延長)の潜在的可能性に関する非臨床的評価について(薬食審査発1023第4号 平成21年10月23日))

St.Louis 会議前

10月13日 6極+オブザーバーで電話会議

トピックス:

- 薬剤の催不整脈作用の全体的な評価におけるE14の臨床的インパクト(非臨床試験を含む)
- E14で推奨された統計学的手法
- QT評価の方法論の問題
 - PK/PDにおける解析
- 新規の技術など
 - QT間隔自動測定バリデーションなど

上記の項目においてSt.Louis 会議でデータを示しプレゼンテーションの指名

ICH E14 informal Disc Group

St.Louis 会議

目的

- ・2005年の規制化以降、蓄積された情報、データの共有
- ・E14ガイドラインの改訂を行う必要性の検討
- ・E14の今後について

St.Louis 会議

各極が臨床及び非臨床のQTに関するデータをプレゼンテーション

日本はSt. Louis会議前日にガイドラインの通知のため

PMDA 日本の現状

JPMA 会議で明確にしたい内容

St.Louis 会議

- **現時点でのE14ガイドラインの改訂は行わない**
- **問題点に対し段階的に対応する**
 - **IWGを構成し、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を作成する。**
 - **IWGにおいて、更なるデータ収集・解析に基づきE14及びS7Bの改定につながる可能性のある問題点に関する検討を行う。**

St.Louis 会議

新しいQ&Aの6項目の作成についてSt. Louis会議後ラポーターよりShort summaryを作成しTallinnでF2Fを行うと連絡

1. TQT試験における血中濃度－反応関係の利用
2. QTc評価の精度を高めるための血中濃度－反応関係と新たなデザインによるPhase I 試験の利用
3. 性差に関する解説
4. 心電図データ取得及び解析(間隔の自動解析)のための新しい技術の妥当性を検討するための方法
5. 心拍数補正の妥当性を評価するための方法の明確化
6. 後期臨床試験におけるQTc評価方法の明確化

Tallinn 会議に向けて

各Q & Aに対しshort summary 作成(期限:2010年2月24日)し
ラポーターに送付

しかし、その後ラポーターからの連絡なし。
最終的にTallinn会議を行わないことが決定された

★理由として

ラポーターとSCの誤解があったと説明

今後の対応

Tallinn 会議が開催されないため電話会議やメールでQ & A
の作成を検討し福岡会議で議論を予定

電話会議

4月30日 電話会議を開催

1. Q&A作成について再検討

Qごとにグループを作成(Q1とQ2は同じグループで5グループ)

当局と産業側が各1名がリーダーとなり検討する

2. 福岡会議までの予定(4月30日時点での予定)

6-8月:グループごとの会議

7-8月:IWG会議(TC)

9月 : IWG会議(TC) × 2

10月 : IWG会議(TC) × 2

11月 : IWG会議(TC) F2F福岡会議を予定

Small group 会議現状

8月31日にE14メンバーで電話会議を行った

1. 各グループごとでどれだけ電話会議を行い何をしたかを報告

2. ドラフト作成（1グループ） 性差

ドラフト未作成 対応中（2グループ）

- TQT試験における血中濃度－反応関係の利用及びQTc評価の精度を高めるための血中濃度－反応関係と新たなデザインによるPhase I 試験の利用
- 後期臨床試験におけるQTc評価方法の明確化

電話会議も行っていない(1グループ)

- 心電図データ取得及び解析(間隔の自動解析)のための新しい技術の妥当性を検討するための方法

グループにメンバーがノミネートしていない(1グループ)

- 心拍数補正の妥当性を評価するための方法の明確化

福岡 会議

ほとんどが福岡開催を要求したが、Q&Aのドラフト作成が十分でなかった。
しかし、意見は分かれるところではあるが、今回の福岡会議は開催せず電話
会議での活動を続け次回Cincinnati会議でF2Fを行いQ&Aを作成する

問題点

1. 進捗が遅い

Answerの作成に苦心している

(Small Group内でも意見が分かれる)

TQT試験における血中濃度一反応性

後期臨床試験

性差

2. グループに参加していなければ情報が回らない

Cincinnati 会議に向けて

3つのQ&Aのドラフト(案)を盛り込みWork Planを作成(10月26日), 福岡会議でSCへ提出

次回 2011年 6月 に予定されているICH Cincinnati会議 を強く要望

福岡会議SCでE14 Cincinnati会議を開催することを決定

Cincinnati会議に向けて

電話会議, Web会議等にて各グループ間の情報共有

各グループ案に基づき、最終的にはE14メンバー全員でQ&Aを作成

ICH E14 IWG member

PhRMA	Daniel Bloomfield, James Keirns, Rob Wallis
FDA	John Koerner, Norman Stockbridge, Christine Garnett
EFPIA	Solange Rohou , Charles Benson
EU	Krishna Prasad, Lennart Forslund
JPMA	Maki Ito, Yasushi Orihashi, Yasuhiko Imai
MHLW	Kaori Shinagawa, Yuki Ando, Hiroyuki Murakami, Kana Watanabe
EFTA	Bärbel Wittke
Health Canada	Colette Strnadova