

ICH日本シンポジウム2013

E14 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評価

医薬品医療機器総合機構

安藤 友紀

本日の内容

- これまでの経緯
- 新たに合意に至ったQ&A
- 今後の活動について

これまでの経緯(1)

- 2005年5月 ICH BrusselsにてStep4合意
 - Q&A対応のため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6つの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:IWGにおいて、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

これまでの経緯(2)

- 2011年6月 ICH Cincinnatiにおいて議論
 - 結論:6つのうち4つのQ&Aの内容について合意
 - 2つのQ&Aは更なる議論が必要とされた
- 2011年11月 ICH Seville
 - これ以降、Q&Aの合意に向けて電話会議で対応
- 2012年4月 4つのQ&AについてStep4合意
 - 性差
 - 心電図データの取得及び解析(間隔の自動解析)のための新たな技術の妥当性を検証するための方法
 - 心拍数補正
 - 後期臨床試験におけるQTc評価の方法の明確化
- 2012年7月3日 上述の4つのQ&Aを通知(Step5)

これまでの経緯(3)

- 2012年4月以降 残る2つのQ&A及び追加されたQ&Aについて電話会議において検討を継続
 - 血中濃度－反応関係の利用
 - TQT試験の実施が困難な領域におけるQT延長リスクの評価
 - 配合剤
- 2013年7月 さらにQ&Aを1つ追加
 - モノクローナル抗体を含む高分子タンパクについて
- 2013年11月 ICH Osakaでも対面会合はなかったが、これまでの状況と今後の活動についてSCに報告
- 2013年12月 4つのQ&Aについて概ね合意し、Step4に向けて準備中

新たに合意に至ったQ&A

- 血中濃度－反応関係の利用
- TQT試験の実施が困難な領域におけるQT延長リスクの評価
- 配合剤
- モノクローナル抗体を含む高分子タンパクについて

以降、各Q&A内容の概略を紹介しますが、
詳細については今後のStep4文書を参照してください。

薬剤濃度－反応関係の利用

- 薬剤濃度とQT/QTc間隔の変化との関係
(Concentration-response relationship: CRR)は、
QTcデータの解釈にどのように用いられるか
- CRRはQT延長リスクの評価に重要
- 多くの異なるモデルが考えられるため、偏りを防ぐためにモデルの仮定、モデル選択の基準、モデルの構成要素の妥当性等に関する事前明記が重要

薬剤濃度－反応関係の利用

- 濃度－反応解析が有用と考えられる状況
 - － 後期の臨床試験のための用量選択に関する情報を得る
 - － 試験において直接検討されていない用法に関する見識を得る
 - － PKに影響を与える内因性及び外因性の要因によるQTcへの作用を予測する
 - － QT/QTc評価試験の不明確な結果を解明する
 - － 早期試験でCRRを用いることにより、QT延長作用の評価を充実させる

TQT試験の実施が困難な領域における QT延長リスクの評価

- 従来のQT/QTc評価試験が実施不可能な場合の、QT/QTcや催不整脈作用の評価方法
- 一般的なQT/QTc評価試験デザインの改変
 - 並行群間比較デザインや患者対象等の利用
- 適切な用量を用いたプラセボ対照との比較が不可能な場合
 - 代わりに実施する試験では可能な限り多くの従来の「QT/QTc評価試験」デザインの要素を組み込むべき
 - 非臨床試験の質、検討範囲は特に重要であり、その他、早期試験での集中的なECGデータの取得等が付加的な情報となり得る

TQT試験の実施が困難な領域における QT延長リスクの評価

- 陽性対照の使用は治験薬投与前の一回の投与であっても有用
- (改変されたデザインのものを含め) QT/QTc評価試験が実施不可能な場合、後期臨床試験でどの程度の集中的なモニタリングが必要かは、非臨床及び臨床的な評価の質と範囲に依存する

配合剤

- 配合剤の開発におけるQT延長の測定
- 配合される各単剤について、E14で規定されるQT/QTc評価試験により、臨床的に意味のある延長作用がないと示されているのであれば、一般的には配合剤に関するQT/QTc評価試験や開発後期の相の集中的なモニタリングは必要なさそうである
- QT/QTc間隔に対する単剤個々の特徴が明確にされていない場合には、配合又は個々に評価される

モノクローナル抗体を含む 高分子タンパクについて

- 高分子タンパクやモノクローナル抗体の開発におけるQT/QTc評価試験の必要性
- 直接イオンチャネル阻害の可能性が低いことから、臨床試験や非臨床試験において催不整脈リスクを示唆するようなデータや機序的な懸念がないのであれば、QT/QTc評価試験を実施する必要はない

今後の活動について

- Phase2の活動として、Implementation Working Group からDiscussion Groupに移行して活動を継続する
- 今後の情報共有
 - IQ-CSRC QT working groupによる、第 I 相試験におけるQT 評価を用いた、TQT試験結果の予測性の評価
 - in vitroのデータからTQT試験の結果を予測するMultiple Ion Channel (MICE) approachに関する情報
 - その他、将来的に明らかにされる事項等
- 情報共有に基づき考えられる将来的な提案
 - E14及び／又はS7Bをガイドライン改訂のために再開
 - 追加のQ&Aの作成
- 次回電話会議(2014年2月を予定)までにメンバーを選定

IQ-CSRC

INTERNATIONAL CONSORTIUM
INNOVATION & QUALITY
PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT

2013 GMP Workshop

Best Practices and Application of GMP for Small Molecule Drugs in Early Development

FEBRUARY 4-5, 2014 • FH1360 CONFERENCE CENTER

What is IQ?

We are a not-for-profit advancing science-based biotechnology products

News

IQ LinkedIn Group Launched!
November 2013

We are proud to announce the launch of our LinkedIn group, promoting the achievements and events of the IQ Consortium.

Cardiac Safety Research Consortium

Home About Us Papers Other Papers of Interest Projects
Think Tanks & Meetings ECG Database Library Contact Us

Cardiovascular disease is the leading cause of death in the United States, accounting for over one quarter of all deaths every year. Some medical products intended to treat cardiovascular disease and other diseases have significant and potentially dangerous side effects related to their effects on the heart. Moreover, cardiac safety concerns are a leading cause for the recall of marketed drugs and abandonment of drug development programs for any indication. The Cardiac Safety Research Consortium (CSRC) was launched in 2006 through an FDA Critical Path Initiative Memorandum of Understanding with Duke University to support research into the evaluation of cardiac safety of medical products.

CSRC supports research by engaging stakeholders from industry, academia, and government to share data and expertise. Outputs of the CSRC include research projects taking advantage of waveforms released from the FDA ECG warehouse, Think Tank Incubator programs, and consensus white papers. Additional work is under way to expand the portfolio of research projects beyond the ECG data into other areas of cardiac safety evaluation from the preclinical through the postmarket periods.

The CSRC is excited about its past accomplishments and future directions. If you are interested in exploring current opportunities for involvement with the CSRC, please email us at cardiacsafety@dm.duke.edu.

| Accomplishments | Current Projects | White Papers |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Welcome to our new CSRC Members: AliveCor, AtCor Medical, Inc, Bruce Stambler, Salix Pharmaceuticals, Perceptive Informatics, and VistaGen Therapeutics CSRC Five Year Report 2012 Accomplishments | <ul style="list-style-type: none"> CSRC CEC Adjudication Thinktank Slides are now posted. SAFE-PCI for Women announced its database lock! The study findings will be presented as a late-breaking clinical trial by Sunil Rao, MD, at the Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) | <p>The CSRC has published 15 White Papers in the American Heart Journal and is currently working on additional papers:</p> <ul style="list-style-type: none"> How Can the TQT Study Be Replaced? The Role of Concentration Effect Modeling in QT Assessment (Active Writing Group) |

Join CSRC!

SEARCH Search Site

Upcoming Meetings

CSRC/ DIA Co-Sponsored Webinar: Evaluation and Management of Cardiac Conditions in Oncology Patients
December 3, 2013
December 7, 2013

Webinar Moderator: Philip Sager, MD, FACC, FAHA, FHRS, Sager Consulting Experts, Inc.
Speakers: John Finkle, MD, FACC, FACP, GlaxoSmithKline
Daniel Lenihan, MD, FACC Vanderbilt University

[Click Here for more Information and to Register](#)

メンバー(2013年10月25日)

| | |
|---------------|--|
| PhRMA | Daniel Bloomfield*, James Keirns, Rob Wallis |
| FDA | Norman Stockbridge, John E. Koerner |
| EFPIA | Solange Rohou, Charles Benson |
| EU | Krishna Prasad**, Jan Regnstroem |
| JPMA | Koichiro Ogata, Yasuhiko Imai, Yasuhiro Itano, Maki Ito |
| MHLW/PMDA | Kaori Shinagawa, Yuki Ando, Kinue Nishioka, Kana Watanabe |
| EFTA | Hans Kemmler*** |
| Health Canada | Colette Strnadova*** |

* : Rapporteur ** : Regulatory Chair *** : Observer

おわりに

- 海外規制当局の動向等もあり、QT/QTc評価試験を他の臨床試験、非臨床試験におけるQT延長リスク、催不整脈リスクの評価に置き換えようという議論は今後ますます活発化することが予想される。
- 国内において実施される、新たな評価方法に関する研究や、国内で実施されたQT/QTc評価試験成績等を考慮するとともに、IWGから移行すると想定されるDiscussion Group において情報収集、情報交換を進め、将来のガイドラインの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。