

第33回 ICH即時報告会

**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 Q & A**

E14 トピックリーダー  
医薬品医療機器総合機構  
品川 香



Jan 15, 2016

# E14 Discussion Groupの経緯 2005-2015 (ICH福岡会合以前) (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E14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: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

## E14 Discussion Groupの経緯 2005-2015 (ICH福岡会合以前)(2)

- 2013年11月 全てのQ&Aについて合意  
(2014年3月step4、2015年7月日本で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 Assessment (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

# ICH福岡会合(2015年6月)での議論

- Concept paper の作成
  - CR モデリングに関する既存のQ & Aを改訂する方針で合意
  - E14ガイドライン全体を改訂するか否かの決定は、Q & A完成後に行う
  - CiPAの進捗状況について、引き続き情報共有する
- CRモデリングに関する改訂Q & A のドラフト作成
  - 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
  - Q & Aでは、CRモデリングの技術的な詳細についての、細かすぎる記載は避けるべき

# ICH福岡会合でのSteering Committeeによる決定

- E14 Concept paper を承認  
E14 Implementation Working Group 設立に同意
- 福岡会合以降、次回Jacksonville会合（2015年12月）までの活動に関する、E14 work planを承認
- E14 Rapporteur とRegulatory Chairのノミネーション

# ICH福岡会合からJacksonville会合までの活動

- 電話会議（月1回）
  - CR モデリングに関する改訂Q & Aのドラフトについて、表現を検討
  - 改訂Q & Aのドラフトについて、Jacksonvilleでの対面会合でさらに議論すべき事項を同定
  - CiPA initiativeの各work streamのリーダーより、Jacksonville会合での議論の基礎となるような、CiPAに関連する研究が紹介された
- Jacksonville 対面会合における検討事項とスケジュールが合意された

# Jacksonville 会合における検討事項

- CRモデリングに関する改訂Q&A (5.1)の最終化
- パブリックコメントを求めるか、直接step 4に進めるかの決定
- CRモデリングの技術的な詳細に関するwhite paper作成の必要性について
- CRモデリングに基づく申請の際に、規制当局における審査を促進するために提出する内容について(生データの再解析を規制当局で実施しない場合)
- E14ガイドライン全体を改訂し、全てのQ&Aを含めて、一つの統合的な文書にするかどうか
- 陽性対照のない状況で収集した心電図のvalidationについて、提案された方法の検討
- CiPA initiativeの研究について

# Jacksonville 会合における議論の進捗

- E14 IWGの全てのパーティーは、  
CRモデリングに関する改訂Q & A (5.1) を  
Step 4 に進めることに合意

本改訂Q & Aにより、既存のCRモデリングに関する  
Q & A (5.1) は置き換えられる



# CRモデリングに関する改訂Q&A (5.1)

- CR モデリングは、全用量における利用可能な全てのデータを用いて、薬剤のQT<sub>c</sub>への作用を特徴付ける方法
- CR モデリングは、薬剤のQT延長リスクを分類する上での主要な評価方法として、E14ガイドラインに基づく、時間を一致させた被験薬群とプラセボ群のQT<sub>c</sub>の平均値の差を用いた中心傾向の解析 (Intersection Unit Test) の代わりになりえる
- CR モデリングを利用する場合の留意点
  - 臨床最大用量を十分上回る曝露量におけるデータが得られるように、First-in-human試験、反復投与試験等におけるデータが用いられる
  - QT/QT<sub>c</sub>評価試験と同様な、試験の質の確保が必要 (厳密な心電図測定と解析により、心電図間隔評価の信頼性を確保)
  - 予想される最大曝露量の相当倍までのデータが用いられた場合には、陽性対照は必ずしも必要とはならない

# Jacksonville 会合における議論の進捗

- CRモデリングの技術的事項に関するwhite paperは有用
  - 製薬企業と規制当局に、CRモデリングの方法と解釈に関する詳細を提供

# Jacksonville 会合における議論の進捗

- E14ガイドライン全体の改訂は、現時点では正当化されない、との判断で全パーティーが合意
  - 現行のガイドラインとQ & Aが適度に効果を上げている
  - E14ガイドラインに沿ったQT延長リスク評価は、標準的な方法となっている
- 将来的なE14改訂のきっかけとなる可能性のある事項
  - CRモデリングに関する改訂Q & Aにより混乱が生じた場合
  - CRモデリングやIntersection Unit Testに関する、新しいデータが得られ、QT延長リスク評価への利用方法が大きく変わる場合
  - CiPA initiativeが、規制当局の意思決定に用いることのできるような評価方法を開発した場合

# Jacksonville会合で議論されたその他の事項

- 陽性対照の代わりとなるような、心電図データの解析方法について
- CiPA initiativeに関する議論

# E14 Working GroupからE14/S7B Discussion Groupへの移行

- E14 WGは、DGのメンバーとして、臨床 (E14)と非臨床 (S7B) の医薬品開発の専門家を含めることを要望
  - QT延長リスクの臨床的な評価(E14)に関する科学の進歩を議論する
  - CiPAに関する議論を継続する (S7B)
- 各パーティーは、必ずしも臨床と非臨床の両方の専門家を含める必要はない  
DG全体としてバランスが取れていれば良い
- 上記事項は、福岡会合で承認されたConcept Paperの内容に一致している

# E14 IWGのAssemblyへの要望

- E14 WGは、以下の事項を勧告
  - CRモデリングに関する改訂Q&A 5.1の承認
  - 改訂Q&A 5.1 のStep 4 への移行
  - 臨床と非臨床の専門家を含めた、E14/S7B Discussion Groupの状態に戻ること

# Jacksonville 会合後の状況

- Assembly の決定
  - 臨床と非臨床の専門家を含めた、E14/S7B Discussion Groupの状態に戻ることを承認
  - E14ガイドライン全体を改訂のためにreopenしないことに同意
- 改訂Q&A 5.1 は、E14 Q&A (R3)として、ICH ウェブサイトに掲載 (Step 4)
- 2016年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

# E14 IWG Jacksonville 会合参加者

- Daniel Bloomfield, Merck, PhRMA, Rapporteur
- Krishna Prasad, MHRA, UK, Co-Rapporteur
- Flora Musuamba-Tshinanu, Federal Agency for Medicine & Health Products, Belgium, EMA
- Jim Keirns, Astellas, PhRMA
- Derek Leishman, Lilly, PhRMA
- Charles Benson, Lilly, EFPIA
- Corina Dota, AstraZeneca, EFPIA
- Kaori Shinagawa, PMDA, Japan
- Kinue Nishioka, PMDA, Japan
- Maki Ito, MSD K.K., JPMA
- Yoshiko, Okai, Takeda, JPMA
- Koichiro Ogata, Daiichi-Sankyo, JPMA
- Norman Stockbridge, FDA, US
- Christine Garnett, FDA, US
- Yi Tsong, FDA, US
- Hans Kemmler, Swissmedic
- Colette Strnadova, Health Canada
- Philip Sager, consultant, CIPA
- Caroline Nishikawa, ANVISA, Brazil