

人用药品注册技术要求国际协调会

ICH 三方协调指导原则

人用药品延迟心室复极化（QT 间期延长）潜在作用的
非临床评价指导原则

ICH 现行第四阶段版本

2005 年 5 月 12 日

按照ICH进程，本指导原则由相应的ICH专家工作组制定，已递交管理部门征求意见。在ICH进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的监管机构采纳。

S7B
文件历史

首次编码	历史	日期	新编码 2005年11月
S7B	指导委员会批准进入第二阶段，并发布公开征求意见。	2000年2月7日	S7B
S7B	由于科学和程序的原因，指导委员会对本指导原则进行修订，重新批准作为第二阶段文件，并发布公开征求意见。	2004年7月10日	S7B

现行第四阶段版本

S7B	指导委员会批准进入第四阶段，并推荐给 ICH 三方的监管机构采纳。	2005年5月12日	S7B
-----	-----------------------------------	------------	-----

人用药品延迟心室复极化（QT 间期延长）潜在作用的
非临床评价指导原则

ICH 三方协调指导原则

在 2005 年 5 月 12 日召开的 ICH 指导委员会会议上，ICH 进程进入第四阶段，本指导原则被推荐给 ICH 三方监管机构采纳

目 录

1.前言	1
1.1 目的	1
1.2 背景	1
1.3 适用范围.....	2
1.4 一般原则	2
2.正文	2
2.1 试验目的.....	2
2.2 试验方法选择和试验设计的考虑	2
2.3 非临床研究策略	3
2.3.1 体外电生理 I_{kr} 试验.....	3
2.3.2 体内 QT 试验.....	4
2.3.3 化学/药理学分类.....	4
2.3.4 相关非临床和临床信息.....	4
2.3.5 追加试验.....	4
2.3.6 综合风险评估.....	5
2.3.7 风险证据.....	5
2.4 与临床开发相关的 S7B 非临床试验的时间安排和综合风险评估.....	5
3. 试验系统	5
3.1 试验系统的考虑	5
3.1.1 阳性对照物及参比化合物的使用.....	6
3.1.2 体外电生理试验.....	6
3.1.3 体内电生理试验.....	7
3.1.4 模拟病理状况和心律失常.....	8

人用药品延迟心室复极化（QT 间期延长）潜在作用的 非临床评价指导原则

1. 前言

该指导原则用于评价药物对心室复极化和致心律失常风险的影响，当积累了更多的数据（非临床和临床）时，将可能修订本指导原则。

1.1 目的

本指导原则介绍了评价受试物延迟心室复极化潜在作用的非临床研究策略，包括非临床研究信息和综合风险评估。

1.2 背景

心电图（ECG）中QT间期（从QRS波群开始到T波结束）反映心室去极化和复极化所需的时间。QT间期延长有先天性和后天获得（如药物诱发的QT间期延长）两类情况。当心室复极化延迟和QT间期延长，特别是伴有其他风险因素（如低血钾、结构性心脏病/器质性心脏病（structural heart disease）、心动过缓）时，患者发生室性快速型心律失常的风险增加，包括尖端扭转型室性心动过速（torsade de pointes）。因此对与延长QT间期有关药物的潜在致心律失常作用给予高度的重视。

由心脏动作电位时程决定的心室复极化是一个复杂的生理过程，是众多膜离子通道和转运体活动的结果。在生理条件下，这些离子通道和转运体的功能具有高度的相互依赖性。每个离子通道或转运体的活性受多种因素影响，这些因素包括但不限于：胞内和胞外离子浓度、膜电位、细胞-细胞电子偶合、心率、以及自主神经系统活性，心肌细胞的代谢状态（如酸碱平衡）、位置及类型也很重要。人体心室动作电位包括以下 5 个连续时相：

- 0期：主要由 Na^+ 经 Na^+ 通道瞬时快速内流（ I_{Na} ）产生的动作电位上升支。
- 1期：动作电位上升支结束， Na^+ 通道失活和瞬时 K^+ （ I_{to} ）外流产生早期的复极化相。
- 2期：动作电位平台期，是 Ca^{2+} 经L-型 Ca^{2+} 通道内流和 K^+ 复极化外流之间的平衡过程。
- 3期：动作电位持续降低，由 K^+ （ I_{Kr} 和 I_{Ks} ）经延迟整流 K^+ 通道外流产生的晚期复极化相。
- 4期：内向整流 K^+ 电流（ I_{K1} ）维持的静息膜电位相。

内向 Na^+ 和 Ca^{2+} 电流失活下降、 Ca^{2+} 电流激活增加，或者一个或多个外向 K^+ 电流

受到抑制均可导致动作电位延迟。快速和缓慢激活的延迟整流K⁺电流—I_{Kr}和I_{Ks}，对决定动作电位时程最为重要，进而对QT间期产生影响。人体hERG和KvLGT1基因编码的穿孔膜蛋白KCNH2和KCNQ1是负责I_{Kr}和I_{Ks}电流钾通道的α-亚基，这些α-亚基蛋白可以与辅助的β-亚基（即MiRP和MinK的基因产物）形成异源寡聚复合体，调节离子通道蛋白的门控活性。药物所致QT间期延长的最常见的机制是抑制负责I_{Kr} 电流的延迟整流K⁺通道。

1.3 适用范围

本指导原则是对“ICH人用药品安全药理学试验指导原则”（ICH S7A）的补充和延伸。本指导原则适用于人用新化学实体，以及已上市的药物（如当出现临床不良事件、新用药人群或新给药途径引起新的安全性担忧时）。无需进行试验的情况在ICH S7A中已有描述。

1.4 一般原则

在ICH S7A 中所述的关于试验设计的基本原则和推荐方法，也适用于本指导原则。2.3.1和 2.3.2节所述的体外 I_{Kr}和体内QT试验用于注册提交时，应执行GLP，2.3.5节中的追加试验，应尽可能最大限度的遵守GLP。

体外和体内试验是相互补充的，根据目前的了解，两种试验方法均应进行。

应基于受试物的药效学、药代动力学、安全性特征制定个性化的研究方法和风险证据。

2. 正文

2.1 试验目的

试验目的为：1) 明确受试物及其代谢产物延长心室复极化的潜在作用；2) 明确心室复极化延迟程度与受试物及其代谢产物浓度的相关性。这些试验结果可以用来阐明作用机制，并结合其它信息，评估人体心室复极化延迟和QT间期延长的风险。

2.2 试验方法选择和试验设计的考虑

非临床试验方法如下：

- 采用分离的动物或人体心脏细胞、培养心脏细胞系或克隆人离子通道的异源表达系统测定离子电流；

- 在离体心脏样本进行动作电位参数测定，或在麻醉动物中进行能体现动作电位时程的特异性电生理参数检测；

- 测定清醒或麻醉动物的 ECG 参数；

- 在离体心脏样本或动物上进行致心律失常作用测定。

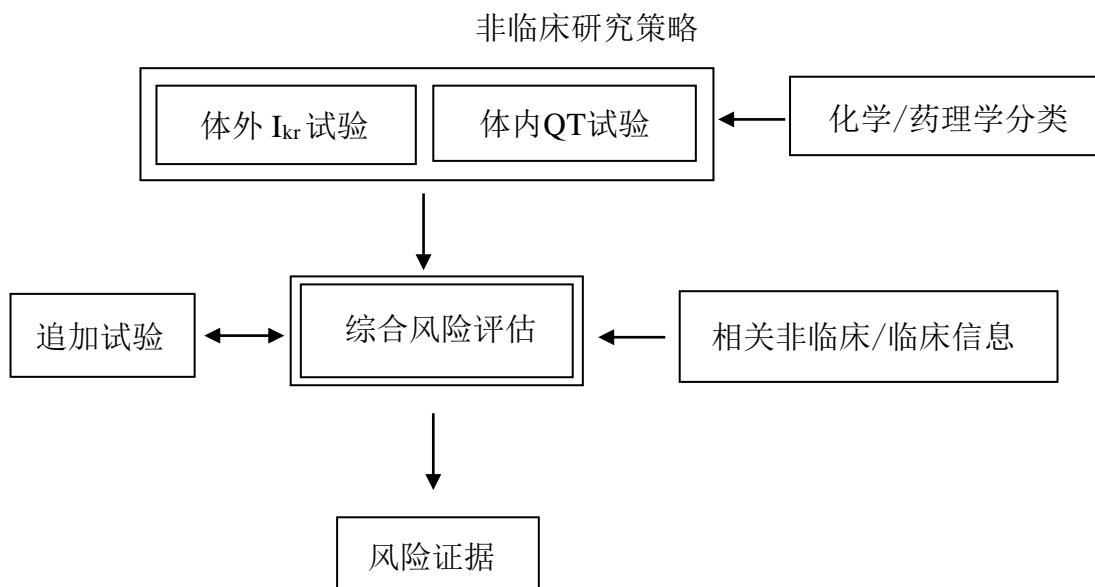
如上所述，可采用体内和/或体外方法在这 4 个功能水平上进行研究，上述功能水平的结果被认为是有用和互补的。

体外电生理试验可对体内试验数据无法显示的可能的细胞机制进行探索。其他心血管参数的变化或对多种离子通道的作用可能会使试验结果的解释复杂化。不同研究系统间的相互补充有助于对试验结果进行解释。尽管延迟心室复极化可以通过调节几种类型的离子通道发生，但药物对 I_{Kr} 的抑制作用是药物引发人 QT 间期延长的最常见机制。

采用具有比较完善的分子、生物化学、生理系统的体内模型也可以提供大量的人体对受试物反应的信息。精心设计和开展的体内试验可对原形药物及其代谢产物进行评价，并能对药物安全范围进行评估。在体心电图的评价则提供传导特性以及非心脏因素作用（如自主神经系统调节）的信息。动作电位参数的研究可提供心脏多种离子通道综合活性的信息。

2.3 非临床研究策略

基于目前的实际情况及可获得的信息，下文阐述了心室复极化延迟和 QT 间期延长风险评估的非临床研究的一般策略。下图描述了研究策略中各单元组成，而不具体于个别的试验方法及试验设计。



2.3.1 体外电生理 I_{Kr} 试验

体外 I_{Kr} 试验采用原代或表达的 I_{Kr} 通道蛋白，如由hERG编码的蛋白（见3.1.2节）评价药物对离子电流的影响。

2.3.2 体内 QT 试验

体内QT试验测定心室复极化指标，如QT间期（见3.1.3节），试验设计可结合ICH S7A（心血管核心组合试验）和S7B的目的进行。这可减少动物的使用和其他资源的消耗。

2.3.3 化学/药理学分类

应考虑受试物是否属于可诱导人QT间期延长的化学/药理学分类（如抗精神病类药物，组胺H-1受体拮抗剂、氟喹诺酮类），某些情况下，该因素可影响参比化合物的选择，应纳入综合风险评估中。

2.3.4 相关非临床和临床信息

综合风险评估的附加信息包括以下试验的结果：

- 药效学试验
- 毒理学/安全性试验
- 药代动力学试验，包括原形药物及其代谢产物的血浆浓度（包括已有的人体数据）
- 药物相互作用试验
- 组织分布和蓄积试验
- 上市后监管

2.3.5 追加试验

追加试验旨在提供更深入了解或更多关于受试物潜在的延迟人心室复极化和延长QT间期作用的信息。这些试验可以提供有关作用强度、作用机制、剂量反应曲线的斜率或反应幅度的附加信息。追加试验是为解决特定的问题，可采用各种体外或体内的试验设计。

当非临床试验的结果不一致和/或临床试验结果与非临床试验结果不一致时，回顾性评价和追加的非临床试验可以用来理解其差异。追加试验的结果是综合风险评估的重要组成部分。

在选择和设计追加试验时，应考虑相关非临床和临床信息，以及以下内容：

- 使用离体心脏心室复极化试验测量的动作电位参数（见 3.1.2 节）
- 使用麻醉动物能体现动作电位时程的特定电生理参数（见 3.1.3 节）
- 受试物重复给药试验
- 动物种属和性别的选择

- 使用代谢诱导剂或抑制剂
- 同时使用阳性对照物和参比化合物（见 3.1.1 节）
- 以往未评估过的对其它通道的抑制作用
- 在多个时间点测定电生理参数
- 在清醒动物上可能产生难以辨别的作用，如由药物诱导的心率变化或自主神经调节作用，以及震颤、抽搐或呕吐等药物毒性。

2.3.6 综合风险评估

综合风险评估是评价非临床试验的结果，包括追加试验的结果及其它相关信息。综合风险评估应以科学为基础、针对受试物个体化进行，这样的评估有益于临床研究和阐明其结果。综合风险评估应在研究者手册和非临床综述中提供（ICH M4）。根据药物不同的开发阶段，综合风险评估应考虑以下因素：

- 分析方法的敏感性和特异性
- 在 S7B 试验中，受试物相对于参比化合物的作用强度
- 在非临床试验种属上产生主要药效学作用，或在拟定的人体治疗作用下的暴露量与对复极化产生影响的暴露量之间的关系
- 代谢产物对 QT 间期延长的影响，以及人与动物之间的代谢差异

2.3.7 风险证据

风险证据是对受试物延迟人心室复极化和延长 QT 间期的综合风险评估的总体结论。

2.4 与临床开发相关的 S7B 非临床试验的时间安排和综合风险评估

在首次人体给药前应该考虑开展评估心室复极化延迟和 QT 间期延长风险的 S7B 非临床试验。作为综合风险评估的一部分，这些试验结果能够支持后续临床试验计划和解释。

3. 试验系统

3.1 试验系统的考虑

本节将对目前用于评估药物延迟心室复极化和延长QT间期潜在作用的方法进行概述。选择最为恰当的试验系统时，应考虑以下方面：

- 试验方法和试验终点应科学有效、可靠
- 试验方法和准备标准化
- 试验结果可以重现

•试验终点/参数与人体风险评估有相关性

3.1.1 阳性对照物及参比化合物的使用

在每个试验中应该采用阳性对照物的次最大有效浓度来阐明离子通道和动作电位时程试验的体外制备的反应性。在体内试验中，应采用阳性对照物验证和定义试验系统的敏感性，但不必在每一项试验中都设置阳性对照。

如受试物在化学/药理学分类上属于与延长人体QT间期有关的药物时，在体内外试验中使用现有参比化合物（同类药物）有利于比较受试药物与参比物的作用强度。

3.1.2 体外电生理试验

体外电生理试验可提供受试物对动作电位时程和/或心脏离子电流作用的有价值的信息，这些试验对评估QT间期延长的潜在作用和阐明影响复极化的细胞机制有重要意义。体外电生理试验可采用单细胞（如，异源表达系统、分离的心肌细胞）或多细胞样本（如蒲氏纤维/浦肯野纤维（Purkinje fiber）、心室乳头肌、肌条（trabeculae）、灌注的心肌膜、离体的完整心脏）。异源表达系统，表达人源离子通道蛋白的非心脏细胞系，可用于评估受试物对某个特定离子通道的作用。分离心肌细胞在技术上较体外表达系统更具挑战性，但既可评估药物对动作电位时程的影响又可评估对离子通道的作用。单细胞样本不够稳定，但该体系中药物与作用靶点间的障碍最小。多细胞样本是研究动作电位时程的稳定试验体系。分析动作电位每个时相的参数，如0期（ I_{Na} ）时相的 V_{max} 、2期（ I_{Ca} ）时相的 APD_{30} 或 APD_{40} 和3期（ I_K ）时相的“三角测量”（“triangulation”），有助于研究对这些时相特定离子通道的作用。另外，一些来源于离体心脏灌注法的参数，据报道可提供关于致心律失常的信息。

体外试验的组织 and 细胞样本来自不同实验动物种属，包括兔、雪貂、豚鼠、犬、猪，偶尔也使用人体样本。成年大鼠和小鼠复极化的离子机制与大动物（包括人）有所不同（成年大鼠和小鼠控制复极化的主要离子电流为 I_{to} ），因此，用这些种属的组织是不合适的。在选择试验体系时，应考虑心脏复极化和动作电位时程相关心脏离子通道的种属差异。当采用原代心脏组织或细胞时，应考虑所用样本的特点及来源，因为离子通道类型的分布因区域和细胞类型而不同。

体外试验中，受试物的浓度应覆盖和超过预期临床最大治疗血浆浓度。试验中逐步提高药物浓度直到能表征浓度-反应曲线或出现浓度限制性的物理化学效应。除非受细胞或组织样本活力的影响，理想状态下药物暴露时间应足够，以获得稳态电生理效应。应说明药物暴露时间。研究中应使用合适的阳性对照物，以确立该体外试验系统

的敏感性。

可能混淆或限制体外电生理试验解释的因素：

- 受试物在生理盐水中的溶解度有限而不能在试验中达到高浓度；
- 玻璃或塑料器皿的吸附、或与试验基质的非特异结合，使受试物在孵育或灌注介质中的实际浓度降低；
- 受试物浓度受到其细胞毒性或理化性质（使细胞膜完整性受到破坏而无法获得电生理终点）的限制；

•心肌细胞和组织的药物代谢能力有限，因此，采用原形药物开展的体外试验不能提供代谢产物的作用信息。当体内非临床试验或临床试验提示QT间期延长与采用原形药物开展的体外试验结果不一致时，应考虑采用体外试验系统对代谢产物进行研究。

钾通道试验新技术在不断发展。新的离子通道活性试验有助于受试物的初步筛选以确定先导化合物。重要的是，采用新技术用于注册目的前要证明传统方法与新技术的一致性。

可采用竞争性结合方法研究受试物从表达hERG的细胞株上取代放射性标记的hERG通道阻断剂的能力。但是，对放射性结合位点的竞争不能提供受试物对 I_{Kr} 的激动或拮抗作用的信息。而且这种试验不能确定在放射性结合位点之外的位点结合hERG的受试物。基于这些限制，这种试验不能替代前面提到的电压钳试验。

3.1.3 体内电生理试验

采用整体动物模型进行心室复极化或相关心律失常研究可评价所有离子通道和细胞类型的综合作用，另外，整体动物模型也存在神经及激素对药效作用的潜在影响。

心电图 QT 间期是测定受试物对心室复极化作用的最常用指标。在专门的电生理试验中，采用体内模型可获得有关心室复极化的信息（如单相动作电位时程和有效不应期），此外，可同时对其他有意义的安全性参数，包括血压、心率、PR 间期、QRS 间期以及心律失常等进行评估。

QT 间期和心率在不同种属间、同种属不同动物间存在反向非线性关系，因此心率的改变对 QT 间期有影响，这可混淆受试物对心室复极化和 QT 间期影响的评估。在两种重要情况下动物心率会有变化：一种是自律性的差别，一种是受试物对心率的影响。因此，解释体内试验系统数据时应考虑同期心率变化的影响。理想情况下，在给予受试物后获得的 QT 间期数据应与相似心率下的对照和基线数据进行比较。当心率变化不是由受试物引起时，可通过动物对环境的适应或使用麻醉动物来减少这些变

化。当变化是由受试物引起时，最常见的方法是用心率校正的 QT 间期 (QTc)，如用 Bazett 或 Fridericia 公式。应以试验系统的数据说明选择心率校正公式的合理性。当给药组和对照组的心率有很大差别时，校正公式可能不能有效地评估 QT 间期延长的风险。一种可选择的方法是用心脏起搏器维持固定的心率。分析 QT/RR 的关系，包括用公式校正的个体动物 QT 间期，可能更为合适。

用于体内电生理试验的实验动物种属包括犬、猴、猪、兔、雪貂以及豚鼠。成年大鼠和小鼠复极化的离子机制与大动物（包括人）有所不同（成年大鼠和小鼠控制复极化的主要离子电流为 I_{to} ），因此体内试验中不宜使用大鼠和小鼠。应选择最合适的体内试验系统和动物种属并予以证实。

剂量范围应与 ICH S7A 中所讨论的内容一致，只要可行，剂量范围都应包括和超过预期人体暴露水平。剂量范围可能会因动物对受试物不能耐受而受到限制，如动物出现呕吐、震颤、活动过度等。当试验用于评价延迟心室复极化程度与原形药物及其代谢产物浓度关系时，可采用持续静脉滴注的方式控制药物暴露水平。监测受试物及其代谢产物的暴露量（见 ICH S3A）有助于解释剂量-反应和浓度-反应数据，并在合适时为进一步的试验设计提供信息。

在进行试验和解释试验结果时，应考虑以下因素：

- 数据采集及分析方法；
- 试验系统的敏感性及重现性；
- 给药周期和检测点；
- 心率和其它可混淆 QT 间期数据的因素；
- 动物种属和性别差异，如心脏电生理、血液动力学或药物代谢；
- 对多种离子通道有影响的药物可能产生复杂的难以解释的剂量-反应关系。

3.1.4 模拟病理状况和心律失常

药物诱导的心室复极化延迟与致心律失常风险之间的确切关系尚不清楚。直接评估具有延长 QT 间期作用药物的致心律失常风险是合理的。致心律失常作用的指标（如电生理的不稳定性、不应期的时间和/或空间离散性、逆向频率依赖性、动作电位形状的改变）和动物模型可能用于评估致心律失常作用。一些研究组织正致力于开发这些模型，并测试它们用于预测人类风险的价值。