

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
现行 ICH 进程第四阶段
2005 年 5 月 12 日

本指导原则由相应的 ICH 专家小组，根据 ICH 程序制定，并经各国管理部门协商，已进入第四阶段，被推荐给欧盟、日本和美国管理部门采用。

目 录

1. 前言

1.1 目的

1.2 背景

1.3 适用范围

1.4 一般原则

2. 内容

2.1 研究目的

2.2 研究方法选择和试验设计

2.3 非临床研究的策略

2.3.1 体外电生理 Ikr 研究

2.3.2 体内对 QT 的研究

2.3.3 化学/药理的分类

2.3.4 相关的非临床和临床信息

2.3.5 追加的研究

2.3.6 综合风险评估

2.3.7 风险征兆

2.4 S7B 的非临床研究和与临床研究进展相关的综合风险评价的时间安排

3. 试验系统

3.1 试验系统的考虑

3.1.1 阳性对照品及参比化合物的使用

3.1.2 体外电生理研究

3.1.3 体内电生理研究

3.1.4 模拟病理状况和心律失常

1.前言

评价药物对心室复极化和加重心律失常的危险性的影响是一个活跃的研究主题。将来积累了更多数据（非临床和临床）时，将对这些数据进行评价，并修订本指导原则。

1.1 目的

本指导原则主要是关于评价受试物延迟心室复极化的潜在作用的非临床研究策略。本指导原则包括对非临床研究的信息分析和综合风险评价。

1.2 背景

心电图中 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 延长时，包括尖端扭转型室性心动过速（torsade de pointes），及特别伴有其他风险因素（如低血钾、结构性心脏病、心动过缓）时，患者发生室性快速心律失常的风险增加。因此对药物延长 QT 间期作用有关的潜在风险或加重心律失常的作用应给予高度的重视。

由心脏动作电位间期决定的心室复极化是一个复杂的生理过程，是众多心肌细胞膜离子通道和转运子活动的结果。在生理条件下，这些离子通道和转运子的功能具有高度的相互依赖性。每个离子通道或转运子的活性受多种因素影响，这些因素包括（但不仅限于）：细胞内外离子浓度、膜电位、细胞-细胞电偶合、心率、以及

自主神经系统活动性等。心脏细胞的类型、定位以及代谢状态也是影响复极化的重要因素。人体心室动作电位包括以下 5 个相互关联的时相：

0 期：主要是由 Na^+ 经 Na^+ 通道瞬间的快速内流 (I_{Na}) 产生的动作电位上升支。

1 期：动作电位上升支结束。 Na^+ 通道失活和短暂的 K^+ (I_{to}) 外流产生早期的复极化相。

2 期：这是一个动作电位平台期，反映 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，这是由于 K^+ (I_{Kr} 和 I_{Ks}) 经延迟整流 K^+ 通道外流所致的晚期复极化相。

4 期：由整流 K^+ (I_{Kl}) 内流维持的静息膜电位相。

Na^+ 和 Ca^{2+} 内流失活下降、 Ca^{2+} 流活化增加，或者一个或多个 K^+ 外流受到抑制均可导致动作电位变化延迟。延迟整流 K^+ 流— I_{Kr} 和 I_{Ks} 的快速和缓慢激活对决定动作电位变化时程的作用最为重要，进而对 QT 间期产生影响。人体 hERG 和 KvLQT1 编码的穿孔形成蛋白分别是负责 I_{Kr} 和 I_{Ks} 流钾通道的 α -亚单位，它们分别与由 MiRP 和 MinK 基因编码的 β -亚单位形成异质寡聚复合体，调节离子通道蛋白的门控活性。药物所致 QT 间期延长的最共同的机制是抑制负责 I_{Kr} 离子流的延迟整流 K^+ 通道。

1.3 适用范围

本指导原则是对“ICH 人用药物安全性药理研究指导原则”（ICH S7A）的补充和延伸。本指导原则适用于人用药的新化合物，以及已上市的药物（如发生临床不良反应事件，新的用药人群，或增加新的以前不曾用过的给药途径）。无需进行试验的药物在 ICH S7A 中已有描述。

1.4 一般原则

在 ICH S7A 中所述的关于研究设计的基本原则和推荐方法，也适用于本指导原则。

体外 Ikr 和体内 QT 研究在 2.3.1 和 2.3.2 中，应执行 GLP。追加的研究在 2.3.5 中，应尽可能的最大限度遵守 GLP。

体外和体内研究方法是相互补充的方法，根据目前的了解，两种研究方法均应进行。

应基于受试物的药效学、药代动力学、安全性特点来个案地选择风险检测的方法和评价风险的证据。

2.内容

2.1 研究目的

研究目的为：1) 明确受试物及代谢产物延长心室复极化的潜在作用；2) 明确药物产生延迟心室复极化作用强度与受试物及代谢产物浓度的相关性。这些研究成果可以与其它信息一起，用来阐明作用机理，用于在人体的延迟心室复极化和延长 QT 间期的风险评估。

2.2. 研究方法选择和试验设计

非临床研究方法如下：

采用离体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种表达体系测定离子流。

在离体心脏标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周期的特异性电生理参数检测。

测定清醒或麻醉动物的 ECG 参数。

在离体心脏标本或动物进行致心律失常作用测定。

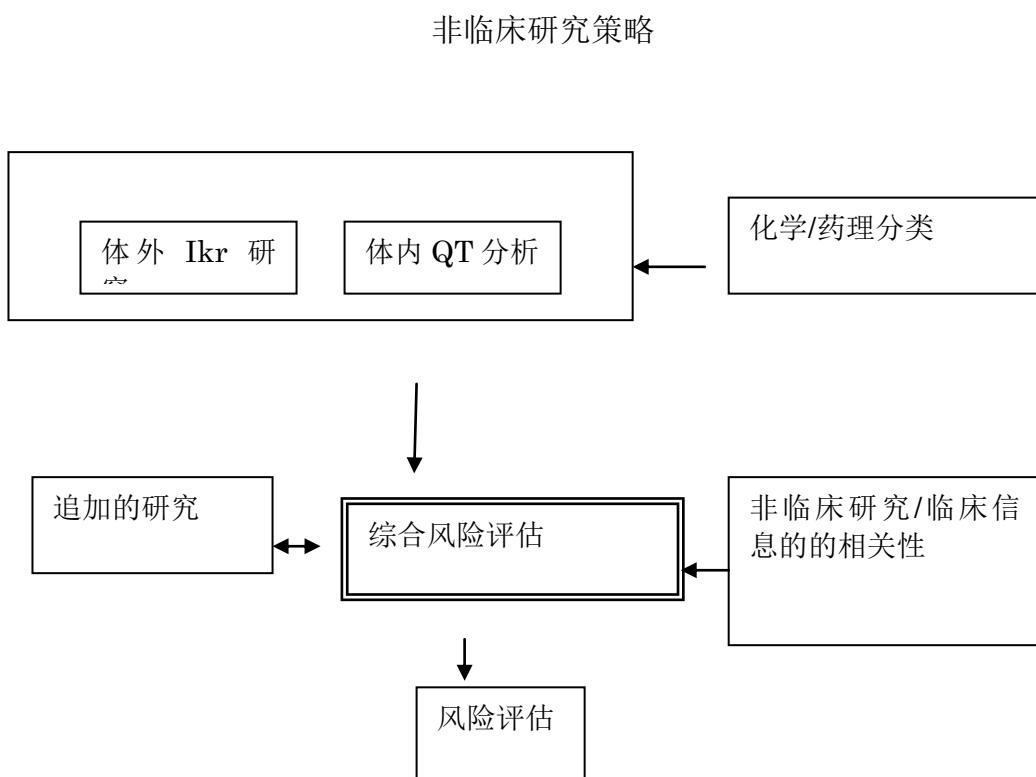
综上所述，可采用体内、外方法从 4 个不同功能水平进行药物对 QT 间期影响的研究。前 3 项研究的结果被认为是有用的，且具有互补性。

体外电生理研究可对体内试验中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，但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 间期延长的主要机制。

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如何反应的信息。精心设计和进行的体内研究可对药物代谢产物进行评价，并能对药物安全范围进行评估。在体心电图的研究则提供传导以及心脏因素以外作用（如自主神经系统调节）的信息。动作电位研究提供心脏多种离子通道活动的综合信息。

2.3 非临床研究的策略

下文将叙述一般的评价延迟心室复极化及延长 QT 间期作用的非临床研究策略，这是基于现在的实际情况及目前所获得的信息。下图描述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} 研究

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

2.3.2 体内对 QT 的研究

从体内测定心室复极化，如 QT 间期检测结果进行评价（见 3.1.3）。试验设计可结合 ICHS7A（心血管核心试验）和 S7B 的目的进行。这可减少动物和其他资源的消耗。

2.3.3 化学/药理的分类

应考虑受试物在化学结构和药理作用上是否属于可诱导人 QT 间期延长作用的药物，该类药物中已有一些显示有延长 QT 间期的作用（如抗精神病类药物，组胺 H-1 受体拮抗剂、氟喹酮类）。在合适的情况下，这将影响参比制剂的选择，并纳入综合风险评估中。

2.3.4 相关的非临床和临床信息

综合风险评估附加信息包括以下试验的结果：

药效学研究

毒理学/安全性研究

药代动力学研究，包括受试物原型和代谢物的血浆浓度（包括可利用的数据）

药物的相互作用研究

组织分布和蓄积的研究

上市前的监督

2.3.5 追加的研究

追加的研究的预期作用是提供更深入的了解或更多的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。这些研究可以提供有关作用强度、作用机理、剂量反应曲线、或更多的反应信息。追加的研究可以进行特殊的试验设计，各种体外或体内的试验设计都可以应用。

当非临床研究的结果不一致和/或临床研究结果与非临床研究结果不一致时，回顾性评价和追加的研究可以用来理解其差异。追加的研究结果是综合风险评估的重要组成部分。

为了获得相关的非临床和临床信息，可考虑选择和设计下述追加试验研究：

用离体心脏测量动作电位进行心室复极评价（见 3.1.2）

在麻醉动物中进行能体现动作电位的持续时间的特异性电生理参数检测

重复给药试验

动物种属和性别的选择

用代谢性诱导剂或用拮抗剂

用阳性药和参比化合物（见 3.1.1）

以往未研究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研究的结果，包括追加的研究及其它相关信息。综合风险评估应以科学为基础、针对受试物进行。综合风险评估有益于临床研究设计和阐明其结果。综合风险评估应在研究者手册和非临床综述中提供（ICH M4）。综合风险评估应考虑以下因素：

受试物在 S7B 所述试验中所表现出的作用强度与参比化合物的对比

体内 QT 分析的安全性范围 分析方法的敏感性和特异性 代谢物对 QT 间期延长的作用，人与动物代谢的异同

2.3.7 风险征兆

风险征兆来源于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全面结果。

2.4 S7B 的非临床研究和与临床研究进展相关的综合风险评价的时间安排

在首次给予人以前应该考虑实施评估延迟人心室复极化和延长 QT 间期风险的 S7B 的非临床研究。作为综合风险评估的一部分，这些研究结果能够支持临床研究计划和解释后续的临床研究。

3. 试验系统

3.1 试验系统的考虑

本节将对当前用于评价药物延迟心室复极化和延长 QT 间期作用的方法进行概述。选择最为恰当的试验系统时，应遵循以下标准：

试验方法和试验终点应科学有效、可靠

试验方法和样本是标准化的

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 阳性对照品及参比化合物的使用

应该采用阳性对照化合物的次最大有效浓度来阐明离子通道和动作电位周期试验的体外制备的反应性，并在每个试验中设置该浓度。在体内研究中，为了验证试验系统的敏感性，使用阳性对照品，但不必在每一项试验中都使用阳性对照品。

如受试药物在化学/药理分类上属于与延长人体 QT 间期有关的药物时，在体内外研究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 体外电生理研究

体外电生理研究可提供药物对动作电位周期和/或心脏离子流通道作用的有用信息。这些研究在评价药物延长 QT 间期的潜在作用和阐明药物复极化的作用机制有着重要意义。体外研究可采用单细胞（如，异种表达系统、分离的心肌细胞）或多细胞样本（如蒲氏纤维、心室乳头肌、肌条、灌注的心肌膜、离体的完整心脏）。将人离子通道表达于非心脏细胞系的这种异种表达系统，可用于评价药物对某个离子通道的特异作用。分离心肌细胞在技术上较体外表达系统面临更大的挑战，但更适用于评价药物对动作电位周期和离子通道的作用。多细胞样本是研究动作电位周期的稳定试验体系；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。分析每个动作电位的时相，如 V_{max} 对于 0 期 (I_{Na}) 时相， APD_{30} 或 APD_{40} 对于 2 (I_{Ca}) 期时相，“三角测量”对于 3 期 (I_K) 时相，可以用来研究特有的离子通道对这些时相的反应。另外，一些来源于离体心脏灌注法的参数，被报道可提供关于致心律失常的信息。

来源于不同实验室的体外研究的组织和细胞样本包括兔、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理与大动物（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，应考虑因心肌离子通道种属差异对心脏复极化和动作电位周期的影响。当采用原代组织或细胞时，应考虑所用样本的特点及来源，因为细胞离子通道的分布因其所处的不同区域及细胞类型而不同。

体外研究中，受试品的浓度应覆盖和超过药物预期临床用最大治疗（血药）浓度。试验中逐步提高药物浓度直到出现特征性的浓度-反应曲线或表现出浓度限制性的药物化学效应。除非受细胞或组织样本活性的影响，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品，以明确该体外试验系统的敏感性，以及证实试验所涉及的离子通道的存在及其稳定性。

可能混淆或限制体外电生理研究解释的因素：

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；

因玻璃或塑料器皿对药物的吸附、以及药物对测试基质的非特异结合，使受试物在孵育或灌注介质中的实际浓度降低；

受试药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；

由于心肌细胞和组织药物代谢的能力有限，使用原药进行的体外研究通常无法提供代谢产物的作用信息。当体内非临床研究或临床研究提示药物有延长 QT 间期作用而与采用原药进行的体外研究结果不一致时，应考虑使用体外测试系统对药物的主要代谢产物进行研究。

钾通道试验新技术一直在发展。新的离子通道活性可以用于受试物的初步筛选。重要的是，采用新技术前要证明传统方法（经典）和新技术的一致性。

另外一种筛选方法是竞争性结合方法，用从细胞表达的 hERG 置换放射性 hERG 通道阻滞剂研究受试物的作用。但是，放射性竞争位点不能提供受试物在 I_{Kr} 上的竞争或拮抗作用。而且这种试验不能确定在放射性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夹技术。

3.1.3. 体内电生理研究

采用整体动物进行心室复极化及其相关联的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，整体动物模型中也存在神经及激素对药物作用的潜在影响。

心电图 QT 间期是估计药物对心室复极化效应最常用的指标。在专门的电生理研究中，采用整体动物模型可获得有关心室复极化的局部信息（如单相动作电位周期和有效不应期），此外尚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、U 波以及心律失常等进行评价。

QT 间期和心率在不同种属间、同种不同动物间以及不同心率时存在反向和非线性关系。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 间期的影响。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。理想情况下，在给予受试物后获得的 QT 间期数据应与相同心率下的对照和基线数据进行比较。当心率变化不是因为受试物引起时，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，最通常的方法是用心率修正 QT 间期 (QTc)，如用 Bazett 或 Fridericia 公式。选择心率的修正公式，应说明从试验得到的数据是正确的。当给药组和对照组的心率有很大区别时，一种可选择的方法是用心脏起搏器以获得固定的心率。分析 QT/RR 的关系，包括用不同动物的修正公式可能更为合适。

用于体内电生理研究的动物包括犬、猴、猪、兔、雪貂以及豚鼠。成年大鼠和小鼠复极化的离子机理与大动物（包括人）有所不同（成年大鼠和小鼠控制复极化的主要离子流为 I_{to} ），因此体内研究中不宜使用大鼠和小鼠。应选择最合适体内试验体系和动物种属，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的人暴露水平。给药剂量可能会因动物对药物不能耐受而受到限制，如动物出现呕吐、震颤、活动过度等。当研究用于评价延迟心室复极化程度与原药及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。监测受试药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。

在进行研究和解释研究结果时，应考虑以下因素：

数据获取及分析方法；

试验系统的敏感性及重现性；

剂量范围和监测点；

心率和其它心血管作用等可混淆 QT 间期数据解释的因素；

动物种属和性别差异，如在心脏电生理、血液动力学、药物代谢等方面；

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

药物诱导的延迟心室复极化与致心律失常间的确切关系尚不清楚。直接评价具有延长 QT 间期作用药物的致心律失常效应是合理的，但是模拟药物诱发心律失常的临床情况是很复杂的。致心律失常作用的指标（如电生理的不稳定性、时间和/或空间性离散的不应期、动作电位形状的改变）和动物模型可用于评估致心律失常作用。一些研究组织正致力于发展这些模型，并测试它们用于预测人类风险的价值。