

ICH E14/S7B 问答: QT 间期延长和致心律失常 潜在作用综合风险评估的新策略及其挑战

New strategies and challenges raised by ICH E14/S7B Q&As: Integrated risk assessment of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential

宁娜, 徐小文, 张晓东,
王水强, 王庆利

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京
100022)

NING Na, XU Xiao-wen,
ZHANG Xiao-dong,
WANG Shui-qiang,
WANG Qing-li

(Center for Drug Evaluation, China
National Medical Products
Administration, Beijing 100022, China)

收稿日期: 2022-04-11

定稿日期: 2022-04-28

作者简介: 宁娜(1985-), 女, 博士, 主要从事药
品技术审评工作

通信作者: 张晓东, 主任药师

Tel: (010) 85243167

E-mail: zhangxd@cde.org.cn

王水强, 研究员

Tel: (010) 85242749

E-mail: wangshq@cde.org.cn

摘要: 随着致心律失常机制研究的深入、非临床研究试验技术的发展和临床回顾性分析数据的积累, 采用经验证的非临床研究方法进行心血管安全药理学评价, 并增加其在风险评估中的权重, 减少低风险药物进行不必要的临床全面 QT/QTc 研究等整体研究策略逐渐成熟。本文主要介绍了国际人用药品注册技术协调会 E14/S7B 问答(Q&A) 中新增或修订的内容, 包括明确用于综合风险评估的试验要求和不同情况下低风险药物的定义, 鼓励致心律失常模型的验证和应用等, 并结合国内指导原则的实施现状, 对整体试验策略带来的挑战进行了分析。

关键词: 指导原则; 综合风险评估策略; 致心律失常模型

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.12.028

中图分类号: R97 文献标志码: C

文章编号: 1001-6821(2022)12-1424-04

Abstract: With the progressing research on the mechanism of arrhythmia, the continuous accumulation of nonclinical toxicity testing methods and clinical retrospective data, the overall cardiovascular system safety evaluation strategies become mature now. The main updated contents of International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH) E14/S7B Q&A intended to increase the weight of nonclinical data in proarrhythmic evaluation, to reduce the unnecessary thorough QT research. This article firstly introduced the contents of ICH E14/S7B Q&A, including testing requirements for integrated risk assessment and the definition of low risk drugs in different situations, encouraged qualification and application of proarrhythmia models, discussed the challenges from integrated risk assessment or the overall cardiovascular system safety evaluation strategies based on the domestic research status.

Key words: guideline; integrated risk assessment; proarrhythmia models

国际人用药品注册技术协调会(International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use, ICH)《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 S7B)和《非抗心律失常药物致 QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常作用的临床评价指导原则》(ICH E14)于 2005 年进入 Step 4 阶段^[1-2], 为候选药物的心血管安全性风险评价提供技术支持。但是, 在临床研究中, 常因系统暴露和安全性等原因无法

进行全面 QT/QTc(thorough QT, TQT) 研究。随着致心律失常机制研究的深入、非临床研究试验技术的发展和临床回顾性分析数据的积累^[3-4],采用经验证的非临床研究方法进行心血管安全药理学评价,结合药物浓度-QT/QTc(concentration QT, c-QT) 研究等早期临床数据进行综合风险评估等整体研究策略逐渐成熟。因此,ICH 于 2018 年启动 E14/S7B 指导原则问答(ICH E14/S7B Q&A) 的起草/修订工作,并于 2022-02-21 通过了新修订版本^[5]。本文对 ICH E14/S7B 问答提出的心血管安全性综合风险评估策略进行解读分析,以期对相关工作者提供参考。

1 起草目的

按照国内药品注册的一般研究进程,非临床心血管安全药理学研究主要用于提示首次人体应用风险,后续早期临床期间需进行 TQT 研究,必要时在研发晚期阶段进行扩大的心电图安全性评价。新起草的 ICH E14/S7B 问答提出^[5],用于上市申请的 QT 延长风险总体评估可包括非临床资料、临床 QT 延长的时间进程和幅度、离群值的分类分析以及患者中某些可能预示潜在的促心律失常影响的不良事件。本次问答列举了用于综合风险评估的非临床和临床研究数据要求以及判断标准,旨在减少对低风险药物进行不必要的临床心血管安全性评价。

2 问答内容

ICH E14/S7B 问答包括 E14 修订版问答和 S7B 新问答。

已发布的 ICH E14 指导原则及其问答^[2,6-7]鼓励在临床 TQT 研究不可行时采用 c-QT 研究等替代设计说明致心律失常风险,并提出了替代设计的关注点,包括试验质量、模型确定及数据分析等。本次 E14 修订版问答主要对原版本 5.1 和 6.1 进行了修订,明确高临床暴露等定义,并提出在无安慰剂/阳性对照或未能达到较高的临床暴露量等特殊情况下,可基于非临床双阴性结果、c-QT 研究或交叉联合检验(intersection-union test) 等替代性临床 QT 研究、药物促心律失常不良事件发生率未见增加等因素进行综合风险评估,判断候选药物延长 QT/QTc 间期及致心律失常作用低风险。

S7B 新问答主要用于 QT 延长综合风险评估的非临床研究问题进行了阐述,包括综合风险评估策略、体内外研究的最佳实践(Best Practice) 考虑和致心律失常模型的应用原则四部分内容。

2.1 综合风险评估策略

S7B 新问答第一部分针对纳入综合风险评估的

非临床研究试验方法灵敏度要求、数据的阳性判断标准等进行了细化。

体外实验通过快速延迟整流钾电流(I_{Kr}) 通道 *hERG* (human ether-a-go-go-related gene) 基因编码蛋白的半数抑制浓度(IC_{50}) 与临床系统暴露定义安全范围。问答明确指出,应在候选药物的体外实验方案与阳性对照药的试验方案一致的前提下,对研究药物的试验结果与已知可导致尖端扭转型室性心动过速(torsades de points, TdP) 药物 $I_{Kr}/hERG$ 阻滞的安全范围进行比较,以判定 $I_{Kr}/hERG$ 抑制作用的风险。临床系统暴露与 E14 修订版问答部分定义的高临床暴露一致,即存在代谢/排泄器官损伤、药物-药物相互作用等可能影响临床暴露量的因素时,最大临床治疗剂量下的稳态血药峰浓度($C_{max,ss}$)。如因血浆蛋白结合存在浓度依赖性等情况无法准确评估游离 C_{max} 值时,应同时计算稳态时游离 C_{max} 和总 C_{max} 的安全范围。

体内试验主要评估动物系统暴露量涵盖高临床暴露量时心电图(electrocardiogram, ECG) 参数 QT/QTc 的变化,并首次提出用于综合风险评估的体内试验应对试验方法进行充分的灵敏度验证,通过阳性对照的最小可检测差异(minimum detectable difference, MDD) 或其剂量-效应分析^[8],确定检测的体内 QTc 延长幅度类似于临床 QT 研究。

如果出现体外 $I_{Kr}/hERG$ 试验安全范围为临界值等难以判断的情况,或体内试验存在人体特有代谢产物、药物引起心率变化等可能混淆或限制证据权重分析的因素时,可考虑开展多离子通道抑制活性、离体心脏动作电位、致心律失常模型等附加研究,结合 *hERG* 阻滞和 QTc 延长的相关性理论或模型进一步探讨其机制^[4,9],有助于非临床研究结果的解释和后续临床试验的设计。

2.2 体外实验要求

体外实验通常采用膜片钳技术和过表达细胞系评价候选药物对心脏复极化相关离子通路的影响。问答结合体外电生理试验方法学研究进展,对影响体外研究最佳实践的试验设计要素进行了具体要求,如记录温度、电压方案、记录质量和终点指标等。

近年来,人诱导多能干细胞分化来源的心肌细胞(Human induced pluripotent stem cells-derived cardiomyocytes, hiPSC-CMs) 相关试验技术逐渐成熟。hiPSC-CMs 较转染 I_{Kr} 通道蛋白的细胞系与人同源性更强,细胞动作电位、搏动特征等方面与心肌细胞更接近,可反映对多种离子电流的综合效应,已用于体外心室复极化等附加研究。问答对 hiPSC-CMs 来

源、培养条件、记录质量以及灵敏度验证要求等进行建议,指导体外研究的最佳实践,提高临床风险的预测程度。

2.3 体内试验要求

体内试验的最佳实践同样从减少不确定因素和数据变异性、提高风险预测性等角度出发,对动物种属、记录质量及心率校正方案、暴露量及统计分析计划等试验方法提出建议,如采用和重复给药毒性试验相同的非啮齿类动物有助于观察直接或间接影响 ECG 的系统毒性;首选清醒非束缚的动物进行遥测,选择替代模型方法(如麻醉或起搏动物)应在注册申报资料中进行合理性说明;体内试验应在不影响动物一般状态和药物效应前提下进行充分的药代动力学采样,提示系统暴露量涵盖预期的高临床暴露量;参考临床 c-QT 研究进行候选药物暴露量-效应分析有助于体内试验阴性结果的判断等。

2.4 致心律失常模型的应用原则

ICH 鼓励采用体外模型或计算机模型,以减少动物使用。本次起草的问答推荐了致心律失常风险模型开发的原则,包括参数变量、分析计划、使用/评估范围和局限性等,提高模型对 TdP 风险的预测性。模型的开发和验证过程应当进行区分,即基于一系列参比化合物的非临床数据进行模型的开发,描述变量与心律失常机制的相关性,再通过另一系列参比化合物进行模型验证,同时收集不确定性因素并对变异性进行量化,转化为风险的预测概率。致心律失常模型的应用不仅可用于综合风险评估,也为继续推进综合性离体致心律失常风险评估(comprehensive *in vitro* proarrhythmia assay, CiPA)策略奠定了基础。

3 综合风险评估的挑战

3.1 非临床研究试验设计

目前,非临床心血管安全药理学研究主要用于提示首次人体试验的安全性风险,试验系统由研究机构各自验证。如果将非临床学研究数据用于 QT 延长和致心律失常作用的综合风险评估,则需要参考临床 QT 研究要求设计合理的非临床研究方案,包括试验总体设计、方法学验证和数据分析等。

体外实验中,在确保记录质量的基础上使用同一记录细胞测试多个浓度有利于减少组间差异,数据分析时使用测量浓度构建浓度-效应曲线有助于提高安全范围的计算准确性,尤其是低浓度下即可产生强效 *hERG* 阻滞的候选药物。而体内试验的检测灵敏度取决于动物数、偏差控制、QTc 校正方法、统计分析计

划等^[3],如交叉设计和平行设计在消除个体差异、操作效应和/或日间差异等方面较剂量递增设计更具优势;ECG 参数采集时间点的设置应充分考虑达峰时间、消除半衰期等药代动力学因素,有助于药物相关性判断、QT/QTc 随血药浓度的变化及其延迟效应等的分析。近年来部分研究机构通过给药前后一段时间内连续记录的 QT/QTc 平均值提示 ECG 参数的变化,认为可减少 ECG 参数高变异性对试验结果判断的干扰。但超级间隔法在消除高变异度的同时,可能产生药物相关的一过性变化被掩盖等问题,因此使用前应进行严格的方法学验证。根据模型判断典型离群值,并通过阳性对照的 MDD 确定统计方法的灵敏度,选择最能代表候选药物相关性的时间间隔进行统计^[10]。

3.2 临床风险预测

非临床心血管安全药理学研究数据如何应用于指导临床试验设计是本次问答实施的难点。

非临床研究用于提示首次人体应用风险时,一般认为体外实验中 *hERG* 阻滞的 IC₅₀ 值与临床试验最大剂量的游离药物浓度比值大于 30 倍时 QT 延长风险较低^[4],而体内试验仅在 QT 延长 10% 及以上时才提示临床应用风险^[11]。而参考新起草的 ICH E14/S7B 问答,用于综合风险评估的非临床研究数据并没有固定阈值,而是采用公认的致心律失常阳性药物对试验系统的灵敏度进行充分验证后,将 *hERG* 阻滞的 IC₅₀ 值和 ΔQTc 延长效应与阳性药物的阈值进行对比判断。在非临床研究结果判断为双阴性(定义为候选药物和/或其人体主要代谢产物的 I_{Kr}/*hERG* 阻滞安全范围高于阳性对照阈值,且体内试验中系统暴露量超过预期高临床暴露量时 QTc 延长幅度仍小于 MDD)的情况下,如果替代性临床 QT 研究参考 TQT 研究的设计进行高质量的 ECG 评估,且可排除高临床暴露量时 ΔQTc 延长效应的双侧 90% 置信区间上限 ≥ 10 ms 的可能性,没有发现其它提示药物致心律失常作用的特定不良事件,则非临床和临床研究的综合风险评估提示 TdP 低风险,不需要进行临床 TQT 研究。

4 讨论

在原指导原则基础上,ICH E14/S7B 问答提供了 QT/QTc 延长和致心律失常潜在作用综合风险评估的新途径。当临床 TQT 研究受到心率变化,安慰剂/阳性对照不可行,药物系统暴露受到吸收饱和或安全性因素的限制时,非临床双阴性结果可作为药物浓度-临床 QT/QTc 分析的补充,替代 TQT 研究甚至开发晚期扩大的心血管安全性评价,支持候选药物的上市申

请。但问答在实施过程中尚存在很多问题,如临床c-QT研究的模型分析^[7,12]、非临床研究试验方法灵敏度验证的阳性对照,不同机构间阳性对照的安全范围阈值和/或浓度-效应关系存在差别等,ICH工作组正协调各成员国研究机构进行联合验证。此外,体外实验如何考虑病理状态下细胞内pH值变化、血钾浓度及交感神经/副交感神经改变等对 I_{Kr} 抑制的影响,体内试验如何结合血液动力学、血糖状态和体温等因素考虑QT延长的致心律失常风险^[13],复杂的非临床附加研究结果如何用于综合风险评估等问题尚需更深入的研究来阐释,以提高非临床研究结果的转化和风险预测水平。随着非临床和临床研究参数和算法的不断完善,最终致心律失常风险可能通过CiPA等体外模型实现综合风险评估,促进候选药物致心律失常风险的早期评估,减少不必要的实验动物或受试人群,缩短研发流程。

参考文献:

- [1] ICH S7B. The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals [EB/OL]. Geneva: ICH, 2005-05-12 [2022-03-10]. https://database.ich.org/sites/default/files/S7B_Guideline.pdf.
- [2] ICH E14. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs [EB/OL]. Geneva: ICH, 2005-05-12 [2022-03-10]. https://database.ich.org/sites/default/files/E14_Guideline.pdf.
- [3] BAUBLITS J, VARGAS H M, ENGWALL M J. The *in vivo* QTc core assay: An evaluation of QTc variability, detection sensitivity and implications for the improvement of conscious dog and non-human primate telemetry studies[J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2021, 109: 107067. 2021-12-30 [2022-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34334315/>.
- [4] WALLIS R M. Integrated risk assessment and predictive value to humans of nonclinical repolarization assays[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 159: 115-121. 2010-01-19 [2022-03-10]. <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1476-5381.2009.00395.x>.
- [5] ICH E14/S7B questions and answers: Clinical and nonclinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential [EB/OL]. Geneva: ICH, 2022-02-21 [2022-03-10]. https://database.ich.org/sites/default/files/E14-S7B_QAs_Step4_2022_0221.pdf.
- [6] ICH E14 questions & answers (R3): The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs [EB/OL]. Geneva: ICH, 2015-12-10 [2022-03-10]. https://database.ich.org/sites/default/files/E14-Q%26As_R3_Q%26As.pdf.
- [7] 萧惠来. ICH E14《非抗心律失常药所致QT延长临床评价:问答第3次修订版》介绍[J]. *药物评价研究* 2017, 40(10): 1378-1385.
- [8] MAIR M M, KATTWINKEL M, JAKOBY O, *et al.* The Minimum Detectable Difference (MDD) concept for establishing trust in non-significant results: A critical review [J]. *Environ Toxicol Chem*, 2020, 39(11): 2109-2123.
- [9] LEISHMAN D J, ABERNATHY M M, WANG E B. Revisiting the hERG safety margin after 20 years of routine hERG screening [J/OL]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2020, 105: 106900. 2020-08-05 [2022-04-11]. <https://sci-hub.se/10.1016/j.vascn.2020.106900>.
- [10] SIVARAJAH A, COLLINS S, SUTTON M R, *et al.* Cardiovascular safety assessments in the conscious telemetered dog: Utilisation of super-intervals to enhance statistical power [J/OL]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2010, 62: 12-19. 2010-06-04 [2022-04-11]. <https://sci-hub.se/10.1016/j.vascn.2010.05.011>.
- [11] HOLZGREFE H, FERBER G, CHAMPEROUX P, *et al.* Preclinical QT safety assessment: cross-species comparisons and human translation from an industry consortium [J/OL]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2014, 69: 61-101. 2013-05-17 [2022-04-11]. <https://sci-hub.se/10.1016/j.vascn.2013.05.004>.
- [12] 陈程, 王一楠, 夏云龙. 全面QT/QTc研究、药物浓度QTc研究与心脏安全 [J/OL]. *中国食品药品监管* 2021, 4: 94-99. 2021-04-30 [2022-04-11]. <http://www.cfdam-health.com/jgz-kbg/1113.jhtml>.
- [13] VARGAS H M, ROLF M G, WISIALOWSKI T A, *et al.* Time for a fully integrated nonclinical-clinical risk assessment to streamline QT prolongation liability determinations: A pharma industry perspective [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 109(2): 310-318. (本文编辑 孟海峰)