

**ICH S7B：人體藥品致延遲心室再極化  
(QT 節段延長)可能性之非臨床評估指引  
(草案)**

**(The Non-Clinical Evaluation of The Potential  
for Delayed Ventricular Repolarization (Qt  
Interval Prolongation) by Human  
Pharmaceuticals)**

**衛生福利部食品藥物管理署**

**中華民國 113 年 0 月**

# 前言

國際醫藥法規協和會(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)於 2005 年發布 ICH S7B (The Non-Clinical Evaluation of The Potential for Delayed Ventricular Repolarization (Qt Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals) 指引，提供評估測試物質延遲心室再極化潛力的非臨床測試策略。本指引包括對於非臨床測定，與整合型風險評估的資訊。未來累積額外的數據(非臨床與臨床)，會再做評估並修正本指引。

# 目錄

一、緒論-----	1
(一)指引目的-----	1
(二)背景-----	1
(三)指引適用範圍-----	2
(四)一般性原則-----	2
二、指引內文-----	2
(一)S7B 研究目的-----	2
(二)研究選擇與設計之考量-----	3
(三)非臨床試驗策略-----	3
1.體外 IKr 測定-----	4
2.體內 QT 測定-----	4
3.化學/藥理學類別-----	4
4.相關之非臨床與臨床資料-----	4
5.追蹤性研究-----	4
6.整合風險評估-----	5
7.風險證明-----	6
(四)以臨床開發為基準之 S7B 非臨床研究與整合風險評估執行時機-----	6
三、試驗系統-----	6
(一)試驗系統考量-----	6
1.陽性對照物質與參考化合物之使用-----	6
2.體外電生理學研究-----	6
3.體內電生理學研究-----	8
4.病理狀態與心律不整之模擬-----	9

# ICH S7B：人體藥品致延遲心室再極化(QT 節段延長)

## 可能性之非臨床評估指引

### 一、緒論

評估藥品對心室再極化 (ventricular repolarization) 與致心律不整 (proarrhythmic) 風險的影響，是重要探討的課題。未來累積額外的數據(非臨床與臨床)，會再做評估並修正本指引。

#### (一) 指引目的

本指引描述，評估測試物質延遲心室再極化潛力的非臨床測試策略。本指引包括對於非臨床測定，與整合型風險評估的資訊。

#### (二) 背景

心電圖(ECG)之 QT 節段(interval)(QRS 複合開始至 T 波結束的時間)，是一個心室去極化與再極化時長的測量值。QT 節段延長可能是先天或是後天的(如：藥品誘發)，當心室再極化延遲且 QT 節段延長，心室心搏過速的風險也隨之增加，包括多型性心室心搏過速(torsade de pointes)，特別是與其他風險因素(如：低鉀血症、結構性心臟病、心搏過緩)結合時。因此，許多重點關注與 QT 節段延長有關的藥品潛在致心律不整作用。

藉由心臟動作電位期間決定心室的再極化，是一個複雜的生理過程。它是許多膜離子通道和轉運蛋白活動的淨結果。在生理狀態下，這些離子通道和轉運蛋白的功能，存在高度的相互依賴性，各個離子通道或轉運蛋白的活動，都會受諸多因素所影響，包含但不限於：細胞內與細胞外之離子濃度、膜電位、細胞間電耦合、心率，與自主神經系統活性。代謝狀態(如：酸鹼平衡)與心臟細胞的位置和類型也是重要的。人體的心室動作電位，依序由下列五階段構成：

- 第 0 階段：動作電位上升，主要是鈉離子( $\text{Na}^+$ )通道快速、短暫地流入鈉離子( $\text{I}_{\text{Na}}$ )的結果。
- 第 1 階段：動作電位停止上升，與再極化早期階段，主要源於  $\text{Na}^+$  通道不活化，與經由鉀離子( $\text{K}^+$ )通道的短暫流出鉀離子( $\text{I}_{\text{to}}$ )。
- 第 2 階段：動作電位的高原期，代表著經由 L-型態鈣離子(L-type  $\text{Ca}^{2+}$ )通道流入鈣離子( $\text{I}_{\text{Ca}}$ )，與外流再極化的鉀離子電流達到平衡。

- 第 3 階段：動作電位持續下降，與再極化晚期階段，主要源於經由延遲整流鉀離子通道流出鉀離子( $I_{Kr}$  and  $I_{Ks}$ )。
- 第 4 階段：靜止電位，由流入的整流鉀離子電流( $I_{K1}$ )所維持。

導致動作電位的延長，可能源於降低流入之鈉離子或鈣離子電流不活化、增加鈣離子電流活化，或是抑制一或多個流出的鉀離子電流。前述延遲整流鉀離子電流  $I_{Kr}$  和  $I_{Ks}$  中的快速和緩慢活化組成，應對動作電位的時長有最大的影響力，進而影響到 QT 節段。一般認為經由人體中的 hERG 以及 KvLQT1 基因編碼的成孔蛋白質 KCNH2 與 KCNQ1，分別是負責  $I_{Kr}$  和  $I_{Ks}$  人體鉀離子通道的  $\alpha$  次單元。這些  $\alpha$  次單元蛋白可與輔助性  $\beta$  次單元(如：MiRP 和 MinK 基因產物)，組成異寡聚複合物，而可能調節離子通道蛋白的閘控特性。藥品導致 QT 節段延長，最常見的機制即為抑制負責  $I_{Kr}$  的延遲整流鉀離子通道。

### (三) 指引適用範圍

本指引延伸與補充 ICH S7A：人體用藥之安全藥理學研究指引。本指引適用於人體使用之新化學成分，在適當情況下也適用於市售藥品(如：當不良臨床事件、新病患族群，或新授予途徑所引發先前未探討過的疑慮)。ICH S7A 列出無需執行研究的情況。

### (四) 一般性原則

ICH S7A 中所述的原則與建議，也適用於依照本指引所執行的研究。為執行法規所要求的送件，於第二章第(三)節中所述的體外  $I_{Kr}$  與體內 QT 測定，應遵循優良實驗室操作規範(GLP)。執行第二章第(三)節中所述的追蹤性研究，應盡可能遵循 GLP。

體外與體內測定是具互補性的，因此依照目前的理解，兩者皆應執行。

應根據測試物質的藥效學、藥物動力學與安全性概況，來個別地設計試驗方法與風險證據。

## 二、 指引內文

### (一) S7B 研究目的

研究之目的為：1)鑑別測試物質與其代謝物延遲心室再極化的潛力、與 2)建立心室再極化延遲程度，與測試物質及其代謝物濃度之關聯。研究結果可用來闡明作用機制，並一併考量其他資料，來建立人體心室再極化延遲，與 QT 節段延長的風險。

## (二) 研究選擇與設計之考量

非臨床方法可探討下列：

- 在離體的動物或人體心肌細胞、培養的心臟細胞株、人體離子通道之異源表現系統，測量離子電流；
- 離體心臟製備品的動作電位參數，或在麻醉動物中可反映動作電位時長的特定電生理參數；
- 在清醒或麻醉動物測量的心電圖參數；
- 在離體心臟製備品或動物體內，測量致心律不整的作用；

前述四種功能層次，可透過體外與/或體內方法來探討，其發現有助於且能完善相關研究之執行。

體外電生理研究可用來探索，也許無法透過體內數據明確得出的潛在細胞機制。其他心血管參數的變化，或對多重離子通道的作用，都可能增加數據解讀的複雜度，在其他系統的互補性評估可能解決此問題。雖然再極化延遲可能藉由多種離子通道的調節造成，但  $I_{Kr}$  的抑制是人體中藥品誘發 QT 節段延長，最常見的機制。

具有分子、生物化學，與生理系統的完整體內模型，可能也對測試物質在人體的反應上提供有用資訊。經謹慎設計與執行的體內研究，可評估親代物質和代謝物，以及建立安全邊際。體內心電圖評估可提供傳導性質，與非心臟性影響(如：自主神經系統張力)的資訊，而動作電位參數研究，提供心臟中多重離子通道的整合活性資訊。

## (三) 非臨床試驗策略

以下小節將說明務實且依據現有資訊的一般性非臨床測試策略，用來評估心室再極化延遲，與 QT 節段延長的風險。圖例僅列出測試策略的組成元素，但無特定的測試系統或其設計

## 1. 體外 I<sub>Kr</sub> 測定

體外 I<sub>Kr</sub> 測試評估藉由天然或表現 I<sub>Kr</sub> 通道蛋白，像是基因編碼 hERG(見第三章第(一)節)的離子電流作用。

## 2. 體內 QT 測定

體內 QT 測試可測量心室再極化指數，例如 QT 節段(見第三章第(一)節)，可依照 ICH S7A(心血管核心組合試驗)與 S7B 之目的來設計，以減少動物及資源的使用。

## 3. 化學/藥理學類別

應考量測試物質所屬的化學/藥理學類別中，是否有某些成員會在人體誘發 QT 節段延長(如：抗精神病藥品、組織胺 H-1 受體拮抗劑、氟喹諾酮類(fluoroquinolones)抗生素)，在選擇參考化合物時，應適當考慮此因素，並納入綜合風險評估。

## 4. 相關之非臨床與臨床資料

整合風險評估的額外資訊可能包括結果來自：

- 藥效研究；
- 毒理學/安全性研究；
- 藥物動力學研究，包括親代物質與代謝物的血漿濃度(包含可得的人體數據)；
- 藥品交互作用研究；
- 組織分布與蓄積研究；

上市後監測。

## 5. 追蹤性研究

追蹤性研究旨在對測試物質於人體造成心室再極化延遲，與 QT 節段延長的潛力，提供深度的了解或額外的知識。該研究可提供有關效價、作用機制、劑量

反應曲線斜率，或反應程度的額外資訊。追蹤性研究用來設計解決特定的議題，因此可以使用各種體內或體外研究設計。

當非臨床研究的結果不一致，與/或和臨床研究結果有出入時，應透過回溯性評估與追蹤性非臨床研究，來了解歧異的基礎。追蹤性研究結果可以是整合風險評估中很重要的一環。

選擇和設計追蹤性研究，應考慮以下相關的非臨床和臨床資訊：

- 使用心室再極化測定，來測量離體心臟備製品的動作電位參數；
- 使用特定電生理學參數，來找出在麻醉動物的動作電位時長；
- 重複投予測試物質；
- 選擇動物物種與性別；
- 使用代謝誘導劑或抑制劑；
- 使用陽性對照物質與參考化合物；
- 先前其他未評估通道的抑制情形；
- 多重時點電生理學參數之測量；

在清醒動物中會限制產生數據解讀的干擾作用，像是測試物質在心率或自主神經活性作用，或像是震顫、抽蓄，或嘔吐等毒性的誘發反應。

## 6. 整合風險評估

整合風險評估係用來評估包含追蹤性研究結果，以及其他相關資訊的非臨床研究結果。此整合風險評估應基於科學，並對測試物質做客製化。此一評估有助於臨床調查的設計與其結果的判讀。當可行時，整合風險評估應納入主持人手冊與非臨床概要(ICH M4)中。依據藥品開發的階段，整合風險評估也應考量：

- 測定靈敏度與專一性；
- 在 S7B 測定中，測試物質相對於參考化合物的效價；
- 對再極化作用的暴露量，與在非臨床測試物種中引起主要藥效作用，或預期人體治療作用暴露量的關係性；

代謝物對 QT 節段延長的影響程度，以及人體和動物間之代謝差異。

## 7. 風險證明

風險之證明，係從試驗物質在人體內引起心室再極化延遲，與 QT 節段延長的整合風險評估，所得出的整體結論。

### (四) 以臨床開發為基準之 S7B 非臨床研究與整合風險評估執行時機

應考量在初次人體給藥前執行 S7B 非臨床研究，評估延遲心室再極化與 QT 節段延長之風險。評估結果作為整合風險評估之一部分，有助於後續臨床研究之規劃與判讀。

## 三、 試驗系統

### (一) 試驗系統考量

本節將概述現今用來評估測試物質對延遲心室再極化，與延長 QT 節段潛力的方法。在選擇最適當測試體系時，應考慮以下：

- 具科學驗證且穩健性的測定方法與實驗指標；
- 標準化測定與配製品；
- 結果具再現性；

適用於人體風險評估的測定評估指標/參數。

#### 1. 陽性對照物質與參考化合物之使用

測定離子通道與動作電位時長，應在每一研究中使用次高有效濃度的陽性對照物質，以證實體外配製品的反應性。在體內研究中，應使用陽性對照物質來驗證和定義測試系統的靈敏度，但並非所有的研究都需要納入。

若測試物質的化學/藥理學類別，可能引起人體 QT 節段延長，應在體外和體內研究中，考慮使用參考化合物(同類別之物質)來比較，以了解測試物質相對於比較物的活性排序。

#### 2. 體外電生理學研究

體外電生理學研究，可在試驗物質對動作電位時長，與/或心臟離子電流的作用上，提供寶貴的資訊。這些測定在評估 QT 節段延長的潛力，與釐清影響再極化的細胞機制，扮演重要角色。體外電生理學研究使用單細胞(如：異源表現系統、去聚集之心肌細胞)，或多細胞(如：浦金氏纖維、乳突肌、小梁、灌流心肌、完整心臟)配製品。可用異源表現系統，於人體離子通道蛋白表現在非心臟細胞株，評估測試物質對特定離子通道的作用。去聚集心肌細胞比表現系統在技術上更挑戰，但較適合用來評估對動作電位時長，與離子電流的影響。雖然單細胞配製品更脆弱，其可將作用部位的擴散阻礙降到最低。多細胞配製品為穩定的測試系統，可用於研究動作電位時長。透過分析每一個動作電位階段的參數，如第 0 階段( $I_{Na}$ )之  $V_{max}$ 、第 2 階段( $I_{Ca}$ )之  $APD_{30}$  或  $APD_{40}$  和第 3 階段( $I_K$ )之三角測定，可有效探討負責各個階段的相對應通道。另外，研究已發現由離體心臟灌流(Langendorff)配製品所得之參數，可提供有關致心律不整風險的資料。

從兔、雪貂、天竺鼠、犬、豬等不同實驗動物物種，以及有時從人類取得來製備體外測定的組織與細胞。因為在成年的大鼠與小鼠再極化的離子機制，與包括人類等較大物種不同(成年大鼠與小鼠主要控制再極化的離子電流為  $I_{to}$ )，從這些物種所得的組織不適合用於體外測定。在選擇測試系統時，需考量物種導致心臟再極化，與動作電位時長的心臟離子通道種類並不相同。因為離子通道種類的分布，會因細胞的區域和種類而異，應考量所製備天然心臟組織或細胞的特徵與來源。

在體外研究中，測試物質濃度應為大範圍，含括且超過預期的最高治療血漿濃度。應測試濃度的遞增，直到確立濃度反應曲線，或是物化作用呈現出濃度限制性。理想狀態下，暴露時長應足以獲得穩態的電生理學作用，除非受到細胞或組織製備存活力的限制。應明確指出暴露時長，並使用適當的陽性對照物質，來建立體外測定系統之靈敏度。

以下為可能干擾或限制體外電生理學研究結果判讀的因素：

- 在生理食鹽水中有限的溶解度，限制了測試物質的高濃度測試；
- 對玻璃或塑膠的吸附，或是與測試基質的非特異性結合，都會在培養或灌注的介質中，降低測試物質的濃度；
- 測試物質的濃度，受其細胞毒性或物理化學屬性破壞細胞膜完整性的限制，導致電生理學指標無法獲得；
- 心臟細胞與組織的藥品代謝能力有限，因此，使用親代物質的體外研究，無法提供代謝物作用的資訊。當體內非臨床或臨床研究的 QT 節段延長結果，與體外研究使用親代物質的數據不一致時，應考慮在體外測試系統使用代謝物。

新的鉀離子通道測定技術正在開發。新穎的離子通道活性測定，有助於初步篩選測試物質來確認候選藥品。為符合法規之目的，採用新技術前，應證明傳統技術與新技術間的一致性。

使用競爭結合法，亦即探討測試物質從表現 hERG 的細胞株，將放射性標誌 hERG 通道阻斷劑取代的能力，無法提供測試物質對  $I_{Kr}$  促效或拮抗作用的資訊。再者，此測定無法確認在非放射配體結合部位，與 hERG 結合的測試物質。因為這些潛在的限制，此測定無法作為上述電壓鉗測定的替代方法。

### 3. 體內電生理學研究

完整動物模式可探討心室再極化，或評估對所有離子通道，與細胞類型整合作用關聯的心律不整。並且，呈現藥品在動物體潛在神經性和荷爾蒙影響的藥效作用。

心電圖的 QT 節段，是最常用來測量測試物質對心室再極化作用的指標。在專門的電生理學研究中，有關心室再極化的資訊(如：單相動作電位時長與有效不反應期)，亦可透過體內模型取得。也可同時評估額外有助益的安全性參數，包括血壓、心率、PR 節段、QRS 期間，與心律不整。

QT 節段和心率具有反向、非線性的關係性，且在不同物種，或是同物種的不同動物間也有所不同。因此，心率的變化會影響 QT 節段，進而干擾測試物質對心室再極化，與對 QT 節段作用的評估。動物間心率具有變異性，主要有兩個原因：一是自主神經活性的不同，另外是測試物質對心率的影響。因此在解讀體內測試系統的數據時，應考量其它同時對心率變化的作用。理想下，應比較給予測試物質後所得的 QT 節段數據，與在相似心率狀態的對照與基線數據。當心率變異性並非源於測試物質時，可透過適應或使用麻醉動物模型來減少。若該變異性是源於測試物質，最常用的方法為使用像 Bazett 或 Fridericia 公式，為心率校正 QT 節段(QTc)，且應從測試系統數據，來說明心率校正公式選擇的合理性。當試驗組和對照組的心率差異較大時，校正公式可能無法有效評估 QT 節段延長的風險，替代方案為使用心臟節律器維持固定的心率。更適當的做法是分析 QT/RR 相關性，包括使用個別動物的公式來校正 QT 節段。

體內電生理學研究使用的實驗動物物種，包含犬、猴、豬、兔、雪貂，與天竺鼠。成年大鼠與小鼠再極化的離子機制，與包括人類等大型物種不同(成年大鼠與小鼠主要控制再極化的離子電流為  $I_{to}$ )，因此不適合使用這些物種。應選擇最合適的體內測試體系與物種，並有合理性說明。

劑量範圍應與 ICH S7A 所討論相符合，且盡可能應包含並高於預期的人體暴露量。動物對測試物質的不耐受性，如嘔吐、震顫，或過動，會限制劑量範圍。

為找出心室再極化延遲程度，與親代物質與代謝物間之關係而設計的研究，可藉由定速的靜脈輸注來控制暴露量。在適當的情況下，監測測試物質與代謝物暴露量(見 ICH S3A)，可幫助解讀劑量-與濃度-反應數據，與設計後續的研究。

執行研究與解讀結果時，應考量下列因素：

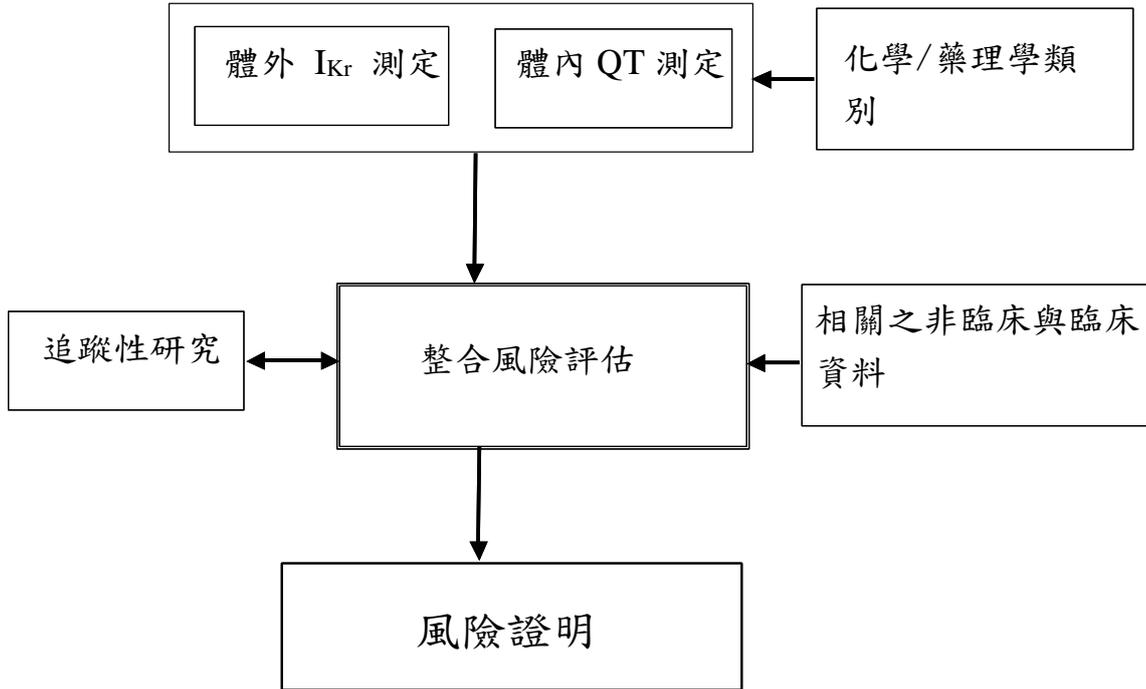
- 數據收集與分析方法；
- 測試系統的靈敏度與再現性；
- 給藥期間與測量點；
- 心率與其他會干擾 QT 節段數據解讀的作用；
- 物種間與性別差異，例如：心臟電生理學、血液動力學，或藥品代謝；

影響多個離子通道的藥品，具有複雜、不易解讀的劑量 - 反應關係性。

#### **4. 病理狀態與心律不整之模擬**

測試物質誘發心室再極化延遲，與致心律不整風險間的關係尚未確立。直接以 QT 節段延長，評估藥品的致心律不整風險，是合宜的做法。致心律不整活動的指標(如：電位不穩定性、不反應性的時間與/或空間分布、使用 - 依賴性的恢復、動作電位圖形變化)和動物模式，可能有利於評估致心律不整。鼓勵有興趣的單位可開發這些模型，並測試它們在預測人體風險的有用性。

### 非臨床測試策略



### Non-clinical Testing Strategy

