

ICH E14: 一项新的评价新药研发中药物临床心脏安全性的国际药政法规

Rose Gao



About Author: Rose Gao received her B.Sc. in pharmacy from China Pharmaceutical University, China and M. Sc in pharmaceutics from University of Rhode Island, USA. She is currently working a Senior Regulatory Scientist. She worked at R&D Division of Abbott Laboratories, Schering-Plough, Bristol-Myers Squibb and Merck, and experienced in various stages of drug product development, e.g., preformulation, clinical formulation, process optimization and scale-up etc. Her current responsibilities include worldwide regulatory CMC submissions, FDA supplements and INDs, response to Governmental Drug Agency questions worldwide, annual reports, registration renewals and regulatory assessment for process changes and OOS investigations.

Abstract

2005年5月, 国际协调会议组织(ICH)正式颁布了有关在药物临床研究中如何确定新药的心脏安全性的规范化条例, 即ICH协调性三方指南: 非抗心律不齐药物的致QT/QTc间期延长和致心律失常的临床评价¹。这项指南现在已被三个ICH区域(欧盟, 日本和美国)的药政当局采纳并实施。本文拟对该指南作一分析总结, 使有助于中国临床试验领域能根据该指南制定出符合自己的战略, 并确保能融合全球GCP的范畴。

ICH E14是第一个全球化协调性的指南, 它的制定是为了确保临床研究中药物心脏安全性评价有依可循。与此同时, ICH还制定并实施了另一个与ICH E14相似的ICH S7B指南: 人体药物致延长心室极化(QT间期延长)的非临床性评价²。ICH S7B的宗旨是为了鉴别出非临床试验状态下候选药物可能导致的延长心室去极化的危险性, 并可使这一风险与该药物浓度及其代谢产物相关联³。所有这些非临床和临床研究的评价可使人们能更清楚地对研发药物的致心律不齐的危险作出整体性的判断。可以预见各国的药政当局将会根据ICH E14原则对全球性临床研究过程提出进行心脏安全性评估的要求。而这一结果将会使人们对新药的ECG数据作出更仔细和统一化的评价。随着时间的推移, 大量数据和信息以标准化的方式的累计将会使各治疗领域的新化合物的安全性评价更加有效而准确。

临床前研究的作用

在制定ICH E14过程中, 对于临床前研究在预测化合物对人体心脏影响的作用曾有过广泛的讨论。这些研究通常包括药物影响与hERG电流有关的作用, 体内动物模型研究中的QT间期变化的评价, 以及体外单细胞测定来确定药物对动作电位期(APD)的作用。从有关数据分析看, 单细胞动作电位测定似乎敏感性不高。此外, 从FDA数据库的数据分析来看, 有些化合物的临床前心脏影响研究结果为阴性, 但QT研究结果却显阳性, 因而可以看出1) 临床前实验的阴性结果并不能排除QT研究结果为阳性。所以无论临床前实验结果如何, 都有必要对化合物进行全面地QT研究。2) 临床前和临床试验结果的差异可能还涉及其它一些因素, 如自主神经系统的作用。所以一些药物的临床前结果阴性也还是有必要进行全面QT研究。显然, 进一步发展临床前研究模式, 包括开发一些新技术来评价心脏安全性, 十分必要。随着体外模型的不断开发, 进行全面QT研究的必要性总有一天会降低。

全面的QT/QTc研究

ICH E14的主要重点就是要求对所有新的化合物进行全面的QT/QTc研究，或更确切地说是全面的心电图(ECG)试验(TET)^[9]。虽然ICH E14着眼于QTc间期，但TET的要求使得临床试验必须对所有ECG变化作出全面地观察和描述。所以一个临床试验应当包含一个新化合物对健康人体心脏影响的检测。这一点不仅适用于所有新的生物活性化合物，而且对于一个已经被批准的药物来说，如果其要求增加新的剂量，服用途径或新的适应症及适应人群，特别是增加服用频率或浓度时更被要求进行TET试验。

在获得相关药理和早期临床有效性数据后，TET应当尽可能地在临床研发早期进行，最好是在接触大量病人的IIb和III期临床研究之前进行。一般建议在IIa期阶段进行TET研究。这样做的好处在于投资者可以对其候选药物的心脏安全性有更早的了解，有利于根据TET的初步结果来确定有否必要继续进行药物试验，或在更大人群的临床试验中制定出更切合实际的ECG监测方案。

一般的全面QT研究TET试验可以运用平行或交叉试验设计来完成。但交叉研究在所需病人较少时比平行研究有优势，而平行试验设计通常对具有长半衰期的药物或多剂量或治疗组须进行比较时较为适用^[9]。在实际运用中，交叉试验研究所需周期较长，因而存在着受试者退出试验而使整体结果失效的危险。此外，单剂量的药代常数与多剂量达到稳定态后的药代常数相同时，在TET试验中可以采用单剂量研究法。

一个典型临床试验药物的TET试验设计至少包括四个治疗组别：安慰剂，阳性对照，治疗剂量（单或多剂量）和超级治疗剂量。ICH E14规定如果研究药物属于某一已知有QT/QTc延长作用的药物类别的话，那么应当考虑从此类药物中选一个已知药物来作为增加的治疗对照组^[9]。应用已知QT/QTc作用的药物作为阳性对照是为了检测任何可能出现的异常阈值信号，通常为正常阈值10微秒以上的任何5微秒为单位的变化^[7]（表1）。阳性对照只有在试验药物进入观察药物的QT作用时才服用。常用的口服阳性对照药物多为moxifloxacin（400mg）^[9]。该药可以作为单剂量药物在多剂量药物达到稳定态的研究中被应用。这种情况下，在给予moxifloxacin之前的若干天中，阳性对照组可以适当地给予安慰剂，以使得阳性对照和其它治疗组在临床试验中可以同步进行。其它阳性对照药物有ibutilide，低剂量d,l-sotalol和haloperidol。阳性对照和安慰剂在可能的情况下应采取双盲制。阳性对照应当在应用安慰剂和新药的随机临床试验中被应用，这样阳性对照不会在交叉设计中被第一个或最后一个被服用，或在平行设计中在随机病人之前被服用。此外，也有应用非药理性方法来作

为阳性对照，如深呼吸或体位性变化等。这样可以减少研究组别，因为非药理性方法可以和安慰剂组或药物族混为一组。

有些药物的TET研究，如多巴胺激动剂，神经安定药

表1 平均QTc间期安慰剂矫正的峰值临床意义

≤ 5 ms	无危险
6-10 ms	不可能有危险
11-15 ms	可能危险
16-20 ms	也许危险
21-25 ms	差不多有危险
≥ 26 ms	肯定有危险

等，必须在病人中进行。有些药物，如抗癌药物，不可能在健康人体中进行全面TET研究。在这些情况下，不存在服用安慰剂或阳性对照药物的可能。仔细收集服用这些药物的病人的ECG数据将是评价它们的可行方式。此外，如果一个药物临床试验是在有不间断地心脏监督的环境中进行的话，TET研究的必要性则大为降低。有些不是通过全身吸收的药物，如皮肤用药或局部用药等，也可以减少TET研究的必要性。

超级治疗剂量的目的是为了健康志愿者的受试剂量能达到最高血浆浓度或像病人一样全身都可能接触母体药物或其代谢产物，以确定新药物是否有增加心律不齐的风险。显然，如果新药的最大耐受剂量还未经过I期临床试验建立的话，就必须进行不同的研究来确定理想的超级治疗剂量对于参加TET试验的志愿者来说，是否达到真正的耐受度和安全度。对于没有活性代谢物的药物来说，可采用单剂量法来研究，并采取阻止药物代谢途径的方法来设法达到所需的血药浓度，以确定超级治疗剂量对QT间期的影响。对于有较短半衰期的药物来说，志愿者服用比常用剂量更高的剂量的方法以使药物在体内能达到所需的药物浓度稳定态。

ECG值的测定应当采用多点测定制，包括收集C_{max}前后时间点和最大药物作用时间点前后药物对QT间期的影响。在每一个治疗组的基线收集不同时间点的ECG值，然后在每一治疗段的同一时间点重复收集ECG值是TET试验设计的重要原则。这一技术是确定所进行的临床试验是否可将每一被观察的受试者的最大自发QTc变量降到最低的可靠方法。显然，QT间期测定中将变量尽可能降至最低至关重要，因为它可以增加QT研究的可信限，以减少伪阳性结果的几率。QTc变量来自于不同方面，如饮食，每天活动变化，或其它自主性影响等。一般来说，无论在基线或治疗段的每一ECG值收集时间点，ECG值应当至少被测定3次。近一步说，饮食种类及时间，受试者身体活动程度，体姿变化和环境压力在基线和治疗段期间应当尽可能的保持一致。ECG测

定的条件也应当总是保持不变，如躺卧至少10分钟以保证QT间期的稳定，用于药代动力学研究的血样应在ECG完成后才采集等。这些要求都应当在TET研究前被仔细筹划，并由有经验或受过专门培训的人员和装备良好的临床药理单位来承担。

平均时间和对比时间分析

ICH E14的一项最据意义的规范是将ECG的“平均时间”分析变成“对比时间”分析。早期的ECG试验都是平均时间分析法。平均时间法要求每位受试者的基线值平均化，所有治疗期ECG也平均化。接受有效药物治疗的受试者的ECG值通过安慰剂组被校正，并由此而算出每位受试者与基线相比的平均变化值。这一过程重复进行直到获得所有治疗组的受试者的平均变化值。这一方法的主要限制在于QTc间期最大效应被“稀释化”，因此在缺乏最大平均中心倾向（maximum mean central tendency）的不同分析下，可能会得出不真实的阴性结论。为了避免这一点，对比时间法被采用。这个方法治疗期（有效药物，安慰剂，或阳性对照）的每一时间点都将和基线值的相应时间点作对比。每个时间点的ECG值都通过每个人的相应时间点的平均ECG值而获得。这使得人们可以计算每个治疗组中每一时间点与基线值相比QTc间期的增加（QTc），而治疗组与安慰剂组间的变化（同一时间点的二个QTc差值）构成了最大差异参数（QTc）。这一方法要求基线和治疗期的时间点要一致。因此这一分析可有助于自主QTc变化的影响被降至最低。

阴性全面QT研究定义

ICH E14所关心的是一个药物是否会使得平均QTc间期值增加5微妙以上。ICH E14规定决定一项研究结果是阳性还是阴性完全取决于最大平均QT作用的上限置信度，而不是值点估测。ICH E14认为当药物对QTc间期的最大对比时间平均作用不超过10微妙（95%单侧置信区域上限）时，全面QT研究结果为阴性。安慰剂最大对比时间平均差异可通过试验药物在基线每一时间点的QTc值减去相应安慰剂值而获得。这些差异值在受试者中可以被平均化，服药后任何时间的最大QTc作用可视为最大对比时间平均QTc作用。当95%置信区域上限的QT间期的对比时间作用超过10毫微微秒，则QT研究结果为阳性。然而，需注意的是轻微阳性QT试验本身并不意味着一个药物会致心律不齐。但毫无疑问可延长平均QTc达20毫微微秒以上的药物必定可能有致心律不齐性。这种致心律不齐性在后期的临床试验中还会出现。与此相比，5毫微微秒阈值的延长似乎应有所警惕（表1）。有些情况下，未出现QTc延长的药物也有可能产生可能是致命的torsade de pointes (TdP)心律不齐症。因此，即使有严格的TET标准也可能监测不出药物的极低致心律

不齐性^[9]。另外，根据TET试验结果，还可进行专项类别分析，包括检查QTc间期超过450，480，500毫秒的受试者人数，以及QTc间期与基线相比变化超过30或60毫秒的受试者人数。这些分析都是通过推演法而得出的，因为TET研究不会有足够的可信水准来评价这些变化。

虽然QT间期与心律有关，但目前还没有一个公认的最好方法对其进行检测。因为TET研究是为了检测出相对凸出的5毫微微秒的变化，QT校正公式的影响就显得较为重要。Bazett校正法是最常用但不是最佳的公式选择，其它方法还有Fridericia校正法，其它人群或个人演绎校正法等。对于这些方法的最主要的争议在于对于一个增加心律（如自主神经系统作用）的药物来说，QT校正可能会导致与去极化作用无关的阳性全面QTc结果。在TET研究中，应用二个公式得出的QT数据需要和未校正的QT, RR以及心率数据一起被提交^[10]。近年来新发展的校正QT/RR关系的公式似乎适用于这类TET研究中^[11]。

全面QT研究后的临床计划

全面QT研究的结果对进一步的临床计划有积极影响。如果研究结果是阴性，那么进一步的研究与否“差不多总是按照各治疗领域的常用实践方法随着治疗的进行来收集ECG数据”^[12]。这样，如果某一药物的研发通常不需ECG测定的话，则不要求进行进一步的ECG研究，即使临床前信号显示阳性也是如此。当TET研究为阴性和非临床研究QT作用结果则为阳性，而其间的差异无法解释，或研发药物属于高QT危险类药物时，扩大后期临床研究的ECG收集和分析则应当被考虑。同样，因为心血管药物在发展中常常要求ECG测定，所以这类药物也需要进一步收集ECG数据，但测定和分析结果可以不用由中心实验室来完成，由参加研究的医生本人或小组解读即可。

另一方面，如果全面QT研究结果为阳性，那么在临床研究后期阶段就必须进行进一步的深入ECG评价，并且需由中心实验室来完成。其中评价QT间期在特定病人中的作用和剂量效应，药物相互反应，以及对拥有torsades de pointes (TdP)危险性的病人的影响尤为重要。除了平均QT/QTc变化外，偏差值分析也很重要。此外，对于一些病人来说，这种分析尤其应当重视。这些人群包括：

- 电解质异常者，如低钾
- 充血性心力衰竭
- 不正常的药物代谢或清除能力，如肝或肾功能紊乱，药物相互作用
- 女性
- 儿童(<16岁)或老人(>65岁)

显然，阳性全面QT研究结果必将导致在II/III期临床研究阶段更全面而细致地收集ECG数据。这些专项ECG测定应依化合物情形或适应症个案而定，也必须通过和药政当局的预先沟通来制定。

未来药物发展的影响

ICH E14为TET在临床发展中的重要作用作了明确概述。根据ICH E14指南以及目前的常规实践，可以预料全面QT研究的结果将会被记载在药物标签说明中¹¹。尤其当QT研究结果显阳性时，可能还会增加警语标示。ICH E14指出“出现许多QT/QTc间期延长，无论有或没有心律不齐的记载，都可构成一个药物不被批准的理由，或临床研究中止的依据，特别是当该药物并没有明显的治疗优势或目前的其它治疗手段可以满足大多数病的治疗需要时。”¹¹。所以显著的QT间期作用结果可能改变研发药物的利弊平衡。此外，考虑其它可以衍生“心脏安全性”数据和因素也很重要。其中最关键的是非临床研究和通过常规临床监督来考察药物对心脏的作用。阴性非临床数据和阳性TET结果都不应该视为绝对“黑箱”标志。即使在阴性TET的情况下，显著的非临床信号仍可以要求在整个临床研究发展中加强新药的心脏安全性监督。

总之，ICH E14将对医药商们在开发药物时更加注意药物对心室去极化的作用产生重大影响。ICH E14和S7B将会成为催化这一领域的科学研究更迅速发展的动力。ICH E14也会随着新的数据的出现不断被完善。

参考文献

- 1 International Conference on Harmonization. E14: the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs (step 4). Available at: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>. Accessed July 15, 2005
- 2 International Conference on Harmonization. S7B: the nonclinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals. Available at: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
- 3 ICH Harmonized Tripartite Guideline: The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular polarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals. S7B, Step 4, 12 May 2005, Page 2, Section 2.1
- 4 ICH Harmonized Tripartite Guideline: The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs, E14, Step 4, 12 May 2005, Page 3, section 2.2
- 5 ICH Harmonized Tripartite Guideline: The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs, E14, Step 4, 12 May 2005, Page 4, Section 2.2.1
- 6 ICH Harmonised Tripartite Guideline: The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs, E14, Step 4, 12 May 2005, Page 3-4, Section 2.2.1
- 7 ICH Harmonised Tripartite Guideline: The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs, E14, 12 May 2005, Page 5, Section 2.2.4
- 8 Committee for proprietary medicinal products. Points to Consider: the assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products. December 17, 1997. Available at: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/swp/098696en.pdf>. Accessed July 15, 2005
- 9 Shah, RR. Drugs, QT interval prolongation and ICH E14: the need to get it right. *Drug Safety*, 2005; 28(2):115-125
- 10 ICH Harmonised Tripartite Guideline: The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs, E14, Step 4, 12 May 2005, Page 8, Section 3.1
- 11 ICH Harmonised Tripartite Guideline: The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs, E14, Step 4, 12 May 2005, Page 9, Section 3.1.2
- 12 Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N. Engl J Med*. 2005; 350:1013-1022