

《药物安全药理学研究技术指导原则》和《药物QT间期延长潜在作用非临床研究技术指导原则》与ICH S7A/S7B的对比研究及实施建议

刘 美¹, 田 心^{2*}

1. 苏州康宁杰瑞生物科技有限公司, 江苏 苏州 215000

2. 正大天晴药业集团股份有限公司, 江苏 南京 210023

摘 要: 对比我国《药物安全药理学研究技术指导原则》和《药物QT间期延长潜在作用非临床研究技术指导原则》与ICH S7A/S7B相关指导原则的差别, 为前者的修订和实施提供参考。以ICH S7A/S7B为基础, 逐个条目对比我国相关两个指导原则的差别, 并分析国内指导原则的修改方向及可实施性。我国的两个指导原则与ICH S7A/S7B的对比结果显示, 我国和ICH在总体上对于非临床研究中对于药物安全药理学和QT间期延长潜在作用问题上的处理意见相同, 在某些细节上, 我国的两个指导原则描述的内容更为全面和具体。因此, 国内指导原则可对ICH S7A/S7B有所借鉴, 并依据国内实际情况加以修订和实施, 从而提高指导原则对实际操作的指导意义。

关键词: 指导原则; 安全药理学; QT间期延长; ICHS7A/S7B

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)10-2745-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.061

Comparison and suggestion for implementation of “Safety pharmacology studies guideline for human pharmaceuticals” and “the non-clinical evaluation guideline of the potential for QT interval prolongation by human pharmaceuticals” with ICH S7A/S7B guidelines

LIU Mei¹, TIAN Xin²

1. Alphamab CO., Ltd, Suzhou 215000, China

2. Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group CO., Ltd, Nanjing 210023, China

Abstract: The differences of “Safety pharmacology studies guideline for human pharmaceuticals” and “the non-clinical evaluation guideline of the potential for QT interval prolongation by human pharmaceuticals” with ICH S7A/S7B guidelines were compared, which provides a reference for amendment and implementation of the former. The differences between Chinese two guidelines and ICH S7A/S7B were described, and the revise orientation and applicable in China were analyzed. The contrasted results indicate that Chinese and ICH guidelines have the same opinions on researches of the safety pharmacology and QT interval prolongation in non-clinical studies, and the descriptions in certain parts of Chinese two guidelines are more comprehensive and specific. Therefore, according to ICH S7A/S7B, Chinese guidelines should be revised and operated based on domestic situation to enhance the guided significance for operation.

Key words: guidelines; safety pharmacology; QT interval prolongation; ICHS7A/S7B

药物安全药理学研究目的在于发现受试物可能与人体临床安全性有关的非预期药效学特性, 评价毒理试验和/或临床研究中观察到的受试物的不良反应和/或病理生理作用, 从而达到保护临床试验

受试者并防止其受到药物潜在不良反应影响的目标。QT间期研究目的则主要是用于评价受试物延迟心室复极化潜在作用的非临床研究策略, 以及对非临床研究信息的分析和综合风险性评估。人用药

收稿日期: 2018-07-05

作者简介: 刘 美, 女, 研究方向为临床药理。E-mail: liumei_287@163.com

*通信作者 田 心, 男, 研究方向为非临床药理毒理。E-mail: zdtqtx@163.com

物注册技术要求国际协调会(ICH)针对安全药理学试验评价颁布了相应的指导原则,均由相应的ICH专家小组根据ICH程序制定,现已被欧盟、日本及美国管理部门所采用。

随着我国药物研发水平的不断提高,我国指导原则有待进行进一步优化调整,以适应我国临床试验的发展。因此,本文旨在将国内指导原则与ICH S7A和S7B进行对比,列出主要异同点,为国内相关指导原则的修订提供参考。

1 指导原则的介绍

1.1 ICH指导原则的名称及介绍^[1-2]

目前ICH对于药物安全药理学非临床研究评价和风险评估主要包括《ICH S7A:人用药物安全药理学研究指导原则》(ICH S7A)和《ICH S7B: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》(ICH S7B)两个指导原则。

ICH S7A目前处于ICH进程第4阶段,为安全药理学研究提供了定义、一般原则和建议。该原则一般适用于人用新化合物实体和生物技术产品。某些情况下(如当出现临床不良反应、新用药人群或新给药途径引起新的安全性担忧时),也可适用于已上市药品。

ICH S7B目前也处于ICH进程第4阶段。ICH S7B是对ICH S7A的补充和延伸,主要内容为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。该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)。

1.2 我国对应的指导原则(我国指导原则)^[3-4]

为了指导我国的中药、天然药物以及化学药物的安全药理学和QT间期延长风险非临床研究和风险评价,我国食品药品监督管理局(CFDA)于2014年5月13日颁布《药物安全药理学研究技术指导原则》(简称《安全药理学指导原则》),和《药物QT间期延长潜在作用非临床研究技术指导原则》(简称《QT间期延长指导原则》)。目前两个指导原则也适用于生物制品的研究。

《安全药理学指导原则》主要包括评价研究药物对中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统影响的非临床研究策略,并建议根据需要进行追加和/或补充的安全药理学研究。从而达到确定药物可能关系到人安全性的非期望药理作用,评价药物在毒理学和/或临床研究中观察到的药物不良反应和/

或病理生理作用,研究所观察到的和/或推测的药物不良反应机制的目的。

《QT间期延长指导原则》主要包括评价受试物延迟心室复极化潜在作用的非临床研究策略,以及对非临床研究信息的分析和综合风险性评估。指导原则建议QT间期研究结果可以和其他信息综合阐明药物作用机制,并对人体的延迟心室复极化和延长QT间期的风险评估。

2 我国指导原则和ICH指导原则的差异

2.1 总体差异

2.1.1 内容完整性差异的总体评价 《安全药理学指导原则》和《QT间期延长指导原则》两个指导原则内容全面,均对非临床研究策略提出了指导和建议,基本涵盖了ICH指导原则中的核心技术要求。

我国两个指导原则主要内容均包括基本原则、基本内容、结果分析与评价3部分。基本原则部分对试验方法、阶段性、GLP要求和受试物提出了指导和建议;基本内容部分对试验设计、研究内容提出了基本要求;结果分析与评价部分则建议结合药效、毒理、药动学以及其他研究资料进行综合评价,从而为临床研究设计提出建议。

与ICH指导原则相比,我国指导原则在某些细节上更为深入和详尽,如对样本量、剂量组数做出基本要求,对一些术语做出更为具体的定义,通过附录进一步提供指导和参考等(详见2.2项下内容)。

2.1.2 技术要求差异的总体评价 《安全药理学指导原则》和《QT间期延长指导原则》两个指导原则在基本原则、核心技术层面与ICH指导原则要求一致,但部分细节要求存在差异。

其中《安全药理学指导原则》与ICH S7A的主要差异表现在(详见2.3项下内容):对照组的设计要求;代谢产物、异构体和制剂的研究;追加和/或补充的安全药理学试验的阶段和时间。

《QT间期延长指导原则》与ICH S7B的主要差异表现在(详见2.3项下内容):不同功能水平的研究在国内外指导原则中的意义和重要性;试验执行规范;追加研究的内容;体外电生理研究。

2.2 内容完整性差异

对我国指导原则和ICH指导原则进行比较,可以看到我国指导原则在某些细节上更为深入和详尽,具体体现如下:

2.2.1 对样本量和剂量组的要求 《安全药理学指导原则》要求小动物每组一般不少于10只,大动物

每组一般不少于6只；一般情况下，安全药理学试验应设计3个剂量。《QT间期延长指导原则》则要求体外试验一般3~5个组，样本量每组不少于4个平行样本；体内试验小动物每组一般不少于10只，大动物每组一般不少于6只，一般雌雄各半。

2.2.2 对术语的定义 《QT间期延长指导原则》要求体外离子通道和动作电位时程试验中应采用次最大有效浓度，此处对次最大有效浓度做出了相关定义，即药物对通道的抑制率达70%~80%时的浓度。

2.2.3 附录 《QT间期延长指导原则》中在附录中对体外试验、整体研究和追加的研究均提出更为详尽的指导和建议。

2.3 技术要求差异

2.3.1 ICHS7A 和国内《安全药理学指导原则》的技术要求差异

(1) 对照组设计要求不同

ICHS7A：在试验设计部分，建议“在试验设计中应包括合适的阳性和阴性对照组。在特性清楚的体内试验系统中，可以不必设置阳性对照组，但应说明不设对照组的合理性。”

国内《安全药理学指导原则》：在试验设计的对照内容中，建议“一般可选用溶媒和/或辅料进行阴性对照。如为了说明受试物的特性与已知药物的异同，也可选用阳性对照药。”

(2) 国内指导原则未对代谢产物、异构体和制剂的研究提出要求和建议

在ICHS7A的“2.6 代谢产物、异构体和制剂的研究部分”提出了对代谢产物、异构体和制剂进行安全药理学评价的要求和建议。而国内《安全药理学指导原则》未对该部分内容做出相应的要求和建议。

(3) 国内指导原则未对追加和/或补充的安全药理学试验提出要求和建议

在ICHS7A的“2.10.3 批准上市前的试验”部分对追加和/或补充的安全药理学试验研究的完成阶段和内容提出了要求和建议。而国内《安全药理学指导原则》未对该部分内容做出相应的要求和建议。

2.3.2 ICH S7B 和国内《QT间期延长指导原则》的技术要求差异

(1) 4个功能水平的研究内容在ICH和国内指导原则中的重要性和意义不同

1) 4个功能水平的研究内容包括：a. 采用离体

动物或人心肌细胞、培养心肌细胞系或克隆的人离子通道的异种表达体系测定离子流。b. 测定清醒或麻醉动物的ECG参数。c. 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时程的特异性电生理参数检测。d. 在离体心脏标本或动物进行致心律失常作用测定。

2) ICH S7B指出：a、b、c三项研究的结果是有用且互补的。

3) 国内《QT间期延长指导原则》指出：可先进行a和b的研究，再进行c和d的研究，a、b、c、d 4项研究均有用且互补。

(2) ICH和国内指导原则对试验执行规范的要求不同

1) ICH S7B：体外试验和体内QT间期研究应执行GLP。

2) 国内《QT间期延长指导原则》对体外试验仅为建议执行：“体外试验建议执行GLP规范，体内试验遵循GLP，追加研究应在最大可行限度内遵循GLP。”

(3) 国内指导原则在追加的研究内容中未提及“重复给药试验”

国内《QT间期延长指导原则》在“追加研究”部分不再明确提及“重复给药试验”，而以“如药物有蓄积、临床长期使用，需考虑多次给药的观察”代替。

(4) 国内指导原则未对可能混淆或限制体外电生理研究解释的因素做出规定和限制

ICH S7B在“3.1.2 体外电生理研究”部分提到可能混淆或限制体外电生理研究解释的因素。该部分内容在国内《QT间期延长指导原则》没有单独体现。

3 ICH指导原则在我国实施的可行性

3.1 存在的技术方面的困难

我国指导原则内容全面，涵盖了ICH指导原则中的核心技术要求，在某些细节上更为深入和详尽，而且根据我国的具体情况增加或修订了相应的内容。国内已具备实施ICH S7A和S7B的条件，不存在技术方面的困难，可立即实施。

3.2 法规方面的障碍

对于ICH S7B提到体外试验和体内QT间期研究均应执行GLP的要求，虽然国内指导原则对于体外试验仅为建议执行GLP要求，但并未与我国现行法规或指导原则存在冲突，而且目前国内的研究平台发展迅速，已经能够满足GLP要求。因此，目前

无论从 GLP 实施条件还是我国政策法规方面均不存在障碍,可以立即实施。

4 建议

对于 ICH 和国内指导原则部分技术要求的细节存在差异,尤其是对代谢产物、异构体和制剂的研究、可能混淆或限制体外电生理研究解释的因素两个部分,国内指导原则未对相关内容提出更为详尽的要求和建议。虽然目前国内企业在研发进行阶段,遇到该类问题时可能根据药物的特点增加相应的研究内容或针对相关问题进行解释和说明,但由于缺少系统性和方向性的指导和建议,在研究结果的完整性或科学性上可能会存在问题。

通过与 ICH S7A/S7B 相关指导原则进行系统对比,我国的两个指导原则在基本内容层面上基本涵盖了 ICH 指导原则中的核心技术要求,而且在某些细节上更为深入和详尽。在基本原则、核心技术层面亦与 ICH 指导原则要求一致,虽然部分细节要求存在差异,但目前从核心技术要求还是国内的法规层面,均已具备实施 ICH S7A/S7B 的条件,因此可以在国内立即实施。

志谢:本研究源自亦弘商学院组织开展的“我

国参与制定并转化实施 ICH 技术指导原则整体策略研究课题”的研究过程。该课题由国家食品药品监督管理总局药化注册司委托。

参考文献

- [1] ICH. ICH Guidance for Industry ICH S7A: Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals [EB/OL]. (2000-11-08). http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S7A/Step4/S7A_Guideline.pdf.
- [2] ICH. ICH Guidance for Industry ICH S7B: The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals [EB/OL]. (2005-05-12). http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S7B/Step4/S7B_Guideline.pdf.
- [3] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 药物安全药理学研究技术指导原则 [EB/OL]. (2014-05-13). <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=187>.
- [4] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 药物QT 间期延长潜在作用非临床研究技术指导原则 [EB/OL]. (2014-05-13). <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=185>.