

潜在致心律失常药物的评价

在药物研发过程中解决问题

Norman Stockbridge 博士

心血管与肾脏产品部

FDA/CDER

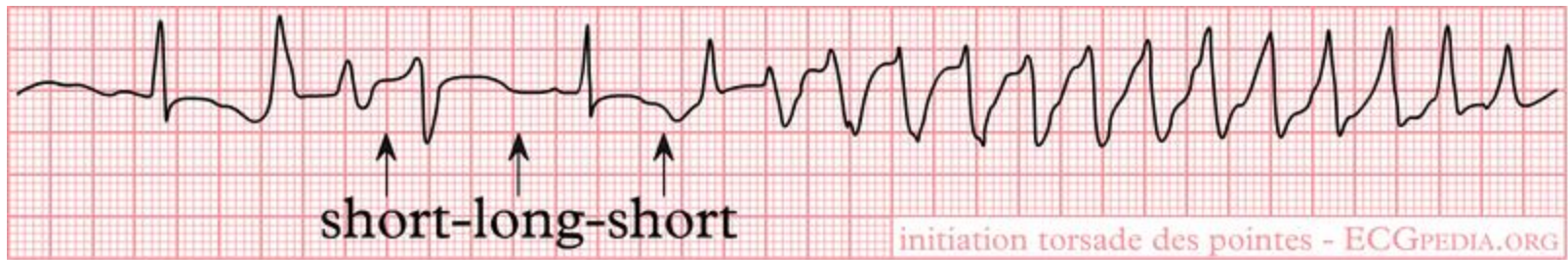
因有心律失常风险而退出市场药物

- **Encainide (Enkaid[®])** **1991 (1986)**

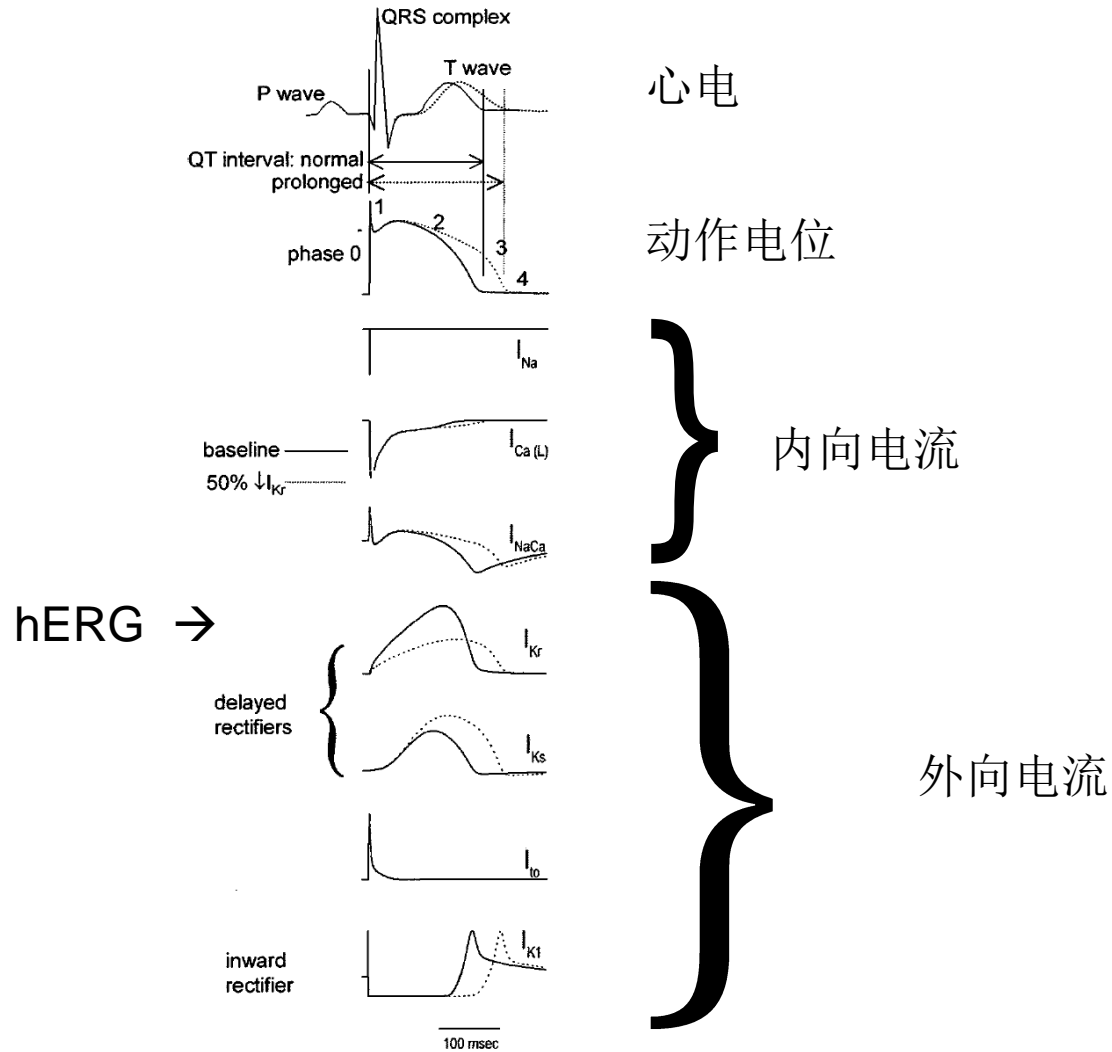
- **Terfenadine (Seldane[®])** **1998 (1985)**
- **Astemizole (Hismanal[®])** **1999 (1988)**
- **Grepafloxacin (Raxar[®])** **1999 (1997)**
- **Cisapride (Propulsid[®])** **2000 (1993)**
- **Levomethadyl (Orlaam[®])** **2003 (1993)**

* 退出年份(批准年份)

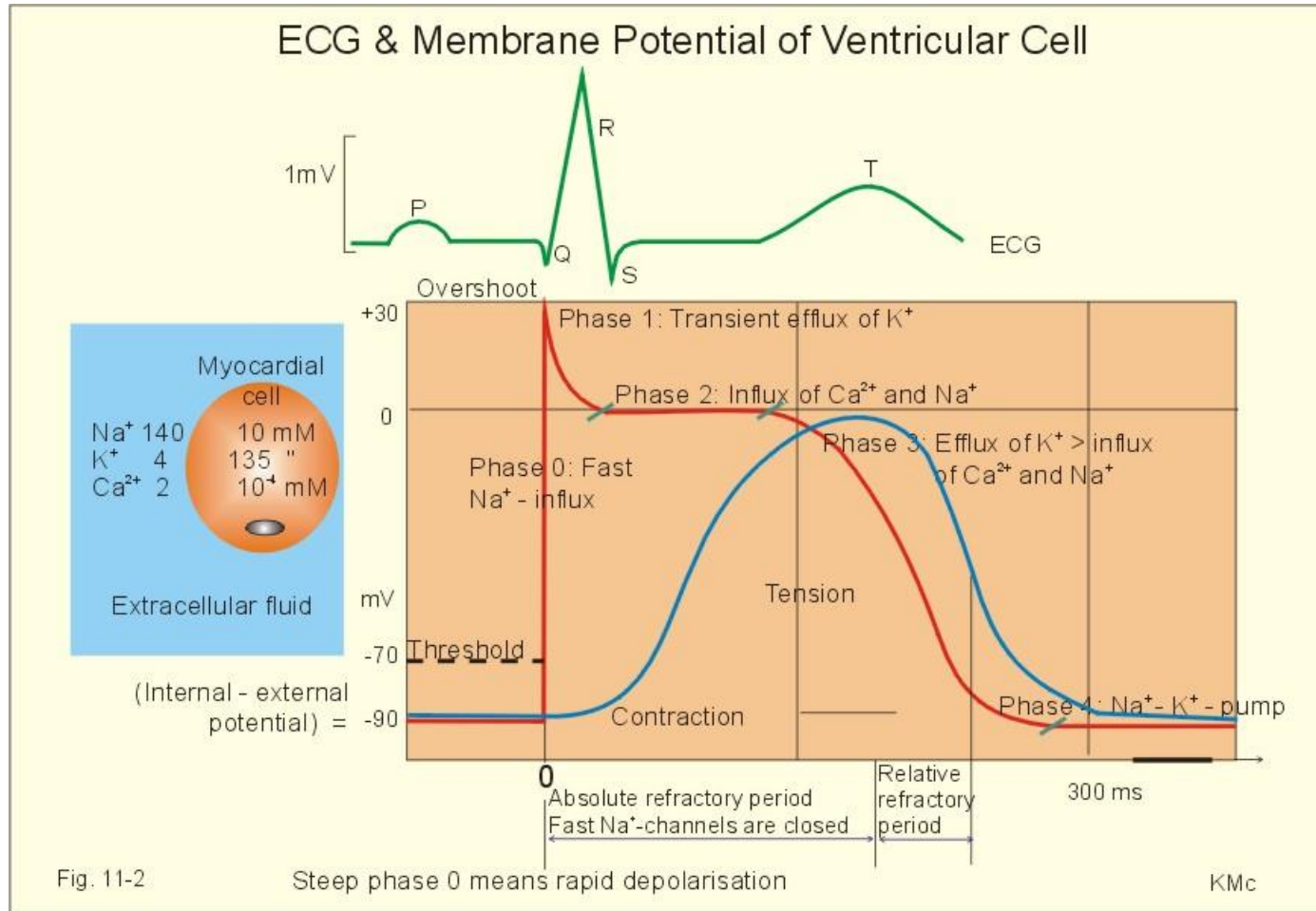
尖端扭转型室性心动过速 (峰扭转)



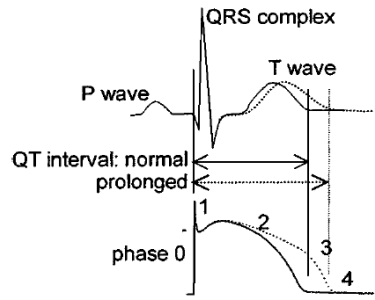
心脏离子电流



QT间期对应的心脏动作电位时程

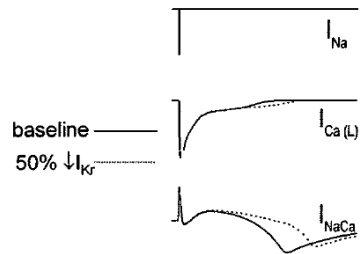


心脏离子电流

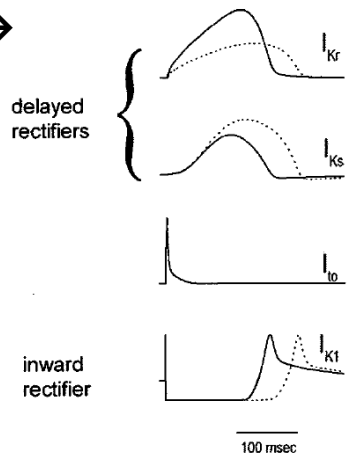


心电

动作电位

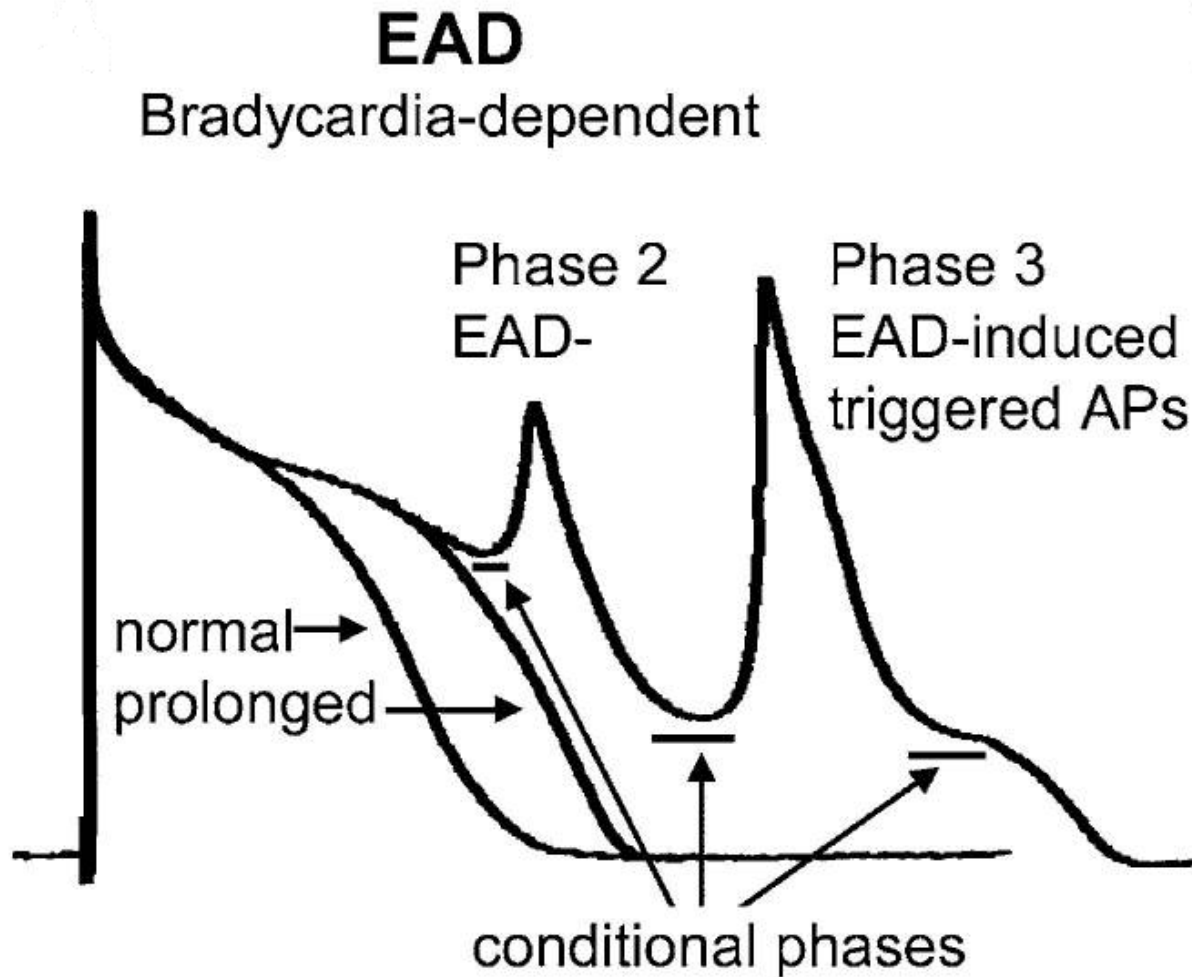


hERG →



离子通道有个选择特定的水合阳离子的出入口，但，hERG对于许多小的有机官能团并不具有选择性，否则就会研发许多药物。

弱极化促使早期后除极



ICH E14/ S7B: FDA现行法规

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

**THE CLINICAL EVALUATION OF QT/QTc INTERVAL
PROLONGATION AND PROARRHYTHMIC POTENTIAL FOR NON-
ANTIARRHYTHMIC DRUGS**

E14

Current *Step 4* version
dated 12 May 2005

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

**THE NON-CLINICAL EVALUATION OF THE POTENTIAL FOR DELAYED
VENTRICULAR REPOLARIZATION
(QT INTERVAL PROLONGATION)
BY HUMAN PHARMACEUTICALS**

S7B

Current *Step 4* version
dated 12 May 2005

对尖端扭转型室性心动过速 危机的反馈

- 法规

- ICH S7B, E14 指导原则
- FDA QT跨学科审查小组

- 技术

- HL7 标准心电数据
- 心电数据库

- 研究团体和研究

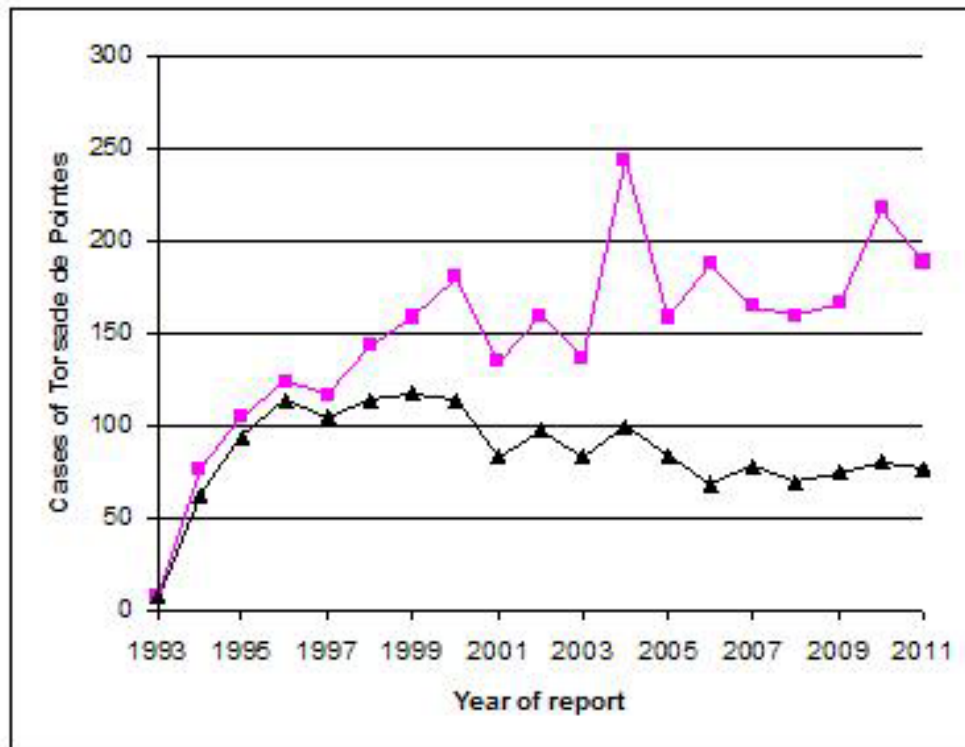
- 专业的QT研究机构
- 心电图度量协会
- 心脏安全研究协会

直接成本

- Since 2005(2005年以来)
 - 上报FDA关于TQT方面研究约300份
 - 关于TQT方面研究估计有450份
 - 每项研究花费约几百万美元
- 过去7年共花费超过10亿美元

成功？

- 没有新的药品撤回
- TdP作为不良反应事件报道减少



所有药物

不包括
抗心律
失常药

成功? 我不认为...

- 不是所有的致心律失常的风险均属hERG离子通道阻滞（假阴性）。
 - 例如：抗癫痫药物大多为钠通道阻滞剂
 - 非尔氨脂- 室上性心动过速、尖端扭转型室性心动过速)
 - 普瑞巴林- VF-

成功? 我不认为...

- 不是所有的致心律失常的风险均属hERG离子通道阻滞（假阴性）
- 不是所有的QT间期延长均影响hERG（假阳性）。
 - Na, Ca（向内）电流阻滞引起的QRS延长。
 - 真正的复极作用可出现钾弱电流（我们可以看到阴性的hERG结果，以及QT间期10毫秒左右变化的平台效应）。

成功? 我不认为...

- 不是所有的致心律失常的风险均属hERG离子通道阻滞（假阴性）
- 不是所有的QT间期延长均影响hERG（假阳性）。
- 一些hERG阻滞剂有抗心律失常作用，也是因为对内向电流的影响（假阳性）。
 - 维拉帕米
 - 雷诺嗪
 - 胺碘酮

成功? 我不认为...

- 不是所有的致心律失常的风险均属hERG离子通道阻滞（假阴性）
- 不是所有的QT间期延长均影响hERG（假阳性）。
- 一些hERG阻滞剂有抗心律失常作用，也是因为对内向电流的影响（假阳性）。
- 降低hERG对靶受体和对其他非靶受体的选择性，使其达到最优化。(不划算).

心律失常的方法合理评估工作组

- Darell Abernethy/FDA
- Arthur Brown/Chantest
- Thomas Colatsky/FDA
- Gary Gintant/Abbott
- Christine Garnett/Pharsight
- Craig January/U Wisconsin
- Lars Johannesen/FDA
- John Koerner/FDA
- Naomi Kruhlak/FDA
- Derek Leishman/Lilly
- Marek Malek/U London
- Sebastian Polak/Simcyp
- Philip Sager/consultant
 - Mary Ross Southworth/FDA
- David Strauss/FDA
- Robert Temple/FDA
- Nick Thomas/GE
- Douglas Throckmorton/FDA
- Jiwen Zhang/GE

综合致心律失常候选试验

- 所有的离子通道活性的研究
 - › 离体心肌细胞的全细胞膜片钳
 - › 单个过表达细胞离子通道类型
- 解释 (整合观点)
 - › 心肌细胞计算机模型
 - 验证
 - › 心电图
- 适应新数据
 - › 上市后数据 → 试验修改

离体心肌细胞的问题

- 你能对成人心脏中出现的问题做出什么样的推论?
 - 离体心肌细胞与人心肌细胞在特性上有什么相似地方?
 - 电压, 时间依赖性
 - 通道密度
 - 离子(药物)选择性
- 同批次及不同批次细胞属性的变异度?

缓解策略

- 通道性质和差异可能使某些技术不适合,但可以弥补某些问题 ...
 - › 模型系统和真正的人类心肌细胞的特征差异
 - › 利用高通量电生理试验
 - › 将对照加入到试验变化特征中

HESI 项目

- 国际生命科学会
 - HESI (hesiglobal.org)
- 心血管安全技术委员会
 - 致心律失常作用工作组
 - 心脏干细胞工作组
- 所做所想
- 定义完整的电压钳位
- 评价
 - 不同细胞系
 - 培养时间
 - 实验室

HESI 心脏安全技术委员会

标志

模型

机制

预测生物标记
和替代模型

体外

体内

心血管标志
工作组

综合战略工
作组

致心律失常工
作组

心脏干细
胞工作组

机械性药
物诱发心
律失常
模型的建
立

凝结

Strx + Fxn

电生理

体外模型

血小板
内皮

体内收缩
替代动物模型

临床疗效的一致性

毒性
收缩性
电物理学

纤维蛋白溶解

重复剂量研究FXN评
估

摘要

药物的发展已进入了一个新时代，决定1个化合物是否研发仅是基于它致心律失常的风险评估。这个决策过程可能会排除那些安全有效的药物

我们需要对有潜力的新药在离子通道中的作用做一个更全面的评估，以对风险作出明智的判断。

这看起来是可以实现的。下一步工作是获取各种候选检测系统中的人离子通道在电生理特性方面更佳特征。