

등록번호

안내서-

청렴⁰한⁰세상

**의약품의 심실 재분극 지연
(QT간격 연장) 비임상 평가
가이드라인
[민원인 안내서]**

2024. 10.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 순환신경계약품과

지침·안내서 제·개정 점검표

명칭

의약품의 심실 재분극 지연 (QT간격 연장)
비임상 평가 가이드라인

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

| | | |
|--|---|--|
| 등록대상 여부 | <input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침·안내서가 있습니까? | <input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 |
| | ☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : _____) | |
| | <input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까? | <input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 |
| | <input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까? | <input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 |
| | <input type="checkbox"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까? | <input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 |
| | <input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까? | <input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 |
| | <input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까? | <input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 |
| ☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다. | | |
| 지침·안내서 구분 | <input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용) | <input type="checkbox"/> 예(☞ 지침) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 |
| | <input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용) | <input checked="" type="checkbox"/> 예(☞ 안내서) <input type="checkbox"/> 아니오 |
| 기타 확인 사항 | <input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까? | <input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 |
| | ☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다. | |

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2024 년 10 월 00 일

담당자
확 인(부서장)

김 소 희

이 안내서는 의약품의 심실 재분극 지연(QT간격 연장) 비임상 평가에 대한 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2024년 10월 00일 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등 (이하 "행정규칙"이라 한다)을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것

※ 본 가이드라인에 대해 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품 안전평가원 의약품심사부 순환신경계약품과로 문의하시기 바랍니다.

전화 : 043-719-3004, 3018

팩스 : 043-719-3000

목 차

| | |
|---|----|
| I. 서론 | 1 |
| 1. 목적 | 1 |
| 2. 배경 | 1 |
| 3. 적용범위 | 2 |
| 4. 일반원칙 | 2 |
| II. 지침 | 3 |
| 1. 시험의 목적 | 3 |
| 2. 시험의 선택과 설계 시 일반적 고려사항 | 3 |
| 3. 비임상 시험전략 | 4 |
| 1) <i>In vitro</i> I _{Kr} 시험 | 5 |
| 2) <i>In vivo</i> QT 시험 | 5 |
| 3) 화학적/약물학적 계열 | 5 |
| 4) 관련 비임상 및 임상 정보 | 6 |
| 5) 추적시험 | 6 |
| 6) 통합 위해성 평가 | 7 |
| 7) 위해성 증거 | 7 |
| 4. 임상개발단계에서 동 가이드라인의 적용시기 | 7 |
| III. 시험계 | 8 |
| 1. 시험계에 대한 일반적 고려사항 | 8 |
| 1) 양성 대조물질과 기준물질의 사용 | 8 |
| 2) <i>In vitro</i> 전기생리학적 시험 | 8 |
| 3) <i>In vivo</i> 전기생리학적 시험 | 10 |
| 4) 병리적 상태 및 부정맥의 시뮬레이션 기술 | 12 |
| 부록. 질의응답 | 13 |

제·개정 이력

| 연번 | 제·개정번호 | 승인일자 | 주요내용 |
|----|-----------------------------|--------------------------|---------|
| 1 | 안내서-0915-01 | 2018.12. | 제정 |
| 2 | 안내서-0915-02 | 2024.10. | 질의응답 추가 |

의약품의 심실 재분극 지연 (QT간격 연장) 비임상 평가 가이드라인

I. 서론

1. 목적

이 가이드라인은 시험물질에 의한 심실 재분극 지연을 평가하기 위한 비임상 시험 전략에 대한 것이다. 이 가이드라인은 비임상 시험법(non-clinical assays) 및 통합된 위험성 평가(integrated risk assessments)와 관련된 정보를 포함한다.

2. 배경

심전도(ECG)의 QT간격(QRS 복합체의 시작으로부터 T파의 종결까지의 시간)은 심실의 탈분극 및 재분극 지속시간(duration)에 대한 척도이다. QT 간격 연장은 선천적이거나 후천적(의약품에 의한 유발 등)일 수 있다. 심실 재분극 지연으로 QT간격이 연장되는 경우, 특히 다른 위험 요소들(저칼륨혈증, 구조적 심장질환, 서맥 등)과 결합될 때, Tdp (torsade de pointes)를 포함한 심실성빈맥의 위험성이 증가된다. 따라서 QT간격 연장과 연관있는 의약품들에 의한 잠재적 전부정맥 효과(proarrhythmic effects)가 매우 강조되고 있다.

심실 재분극은 심장 활동전위의 지속시간에 의해 결정되는데, 복잡한 생리적 과정이 관여한다. 이는 여러 세포막 이온채널 및 수송체들의 활성화에 대한 총체적 결과이다. 생리적 조건에서 이들 이온채널과 수송체들의 기능은 높은 상호의존성을 갖는다. 각 이온채널 또는 수송체의 활성화는 세포 내 및 세포 외 이온 농도, 막 전위, 세포 사이의 전기적 결합, 심박수, 자율신경계의 활성화 등을 포함하는 다양한 요소들의 영향을 받는다. 심장세포의 대사상태 (산-염기 평형 등), 위치 및 종류도 중요하다. 사람에서 심실의 활동전위는 순차적 5단계로 구성되어 있다.

- 0 단계 (phase 0): Na^+ 채널을 통한 $\text{Na}^+(\text{I}_{\text{Na}})$ 의 빠르고 순간적인 유입으로 인한 활동전위의 급격한 상승

- 1 단계 (phase 1): Na^+ 채널의 불활성화 및 K^+ 채널을 통한 $\text{K}^+(\text{I}_{\text{to}})$ 의 순간적 유출로 인한 급격한 활동전위 상승의 종결 및 초기 재분극 단계
- 2 단계 (phase 2): L-형 Ca^{2+} 채널을 통한 Ca^{2+} 유입(I_{Ca})과 재분극성 K^+ 전류 유출 간의 균형을 반영하는 활동전위의 정체기
- 3 단계 (phase 3): 지연성 정류형 K^+ 채널을 통한 $\text{K}^+(\text{I}_{\text{Kr}}$ 및 $\text{I}_{\text{Ks}})$ 유출로 인한 활동전위의 지속적 하강 및 후기 재분극 단계
- 4 단계 (phase 4): 유입성 정류형 K^+ 전류(I_{K1})에 의해 유지되는 휴지전위

활동전위의 연장은 유입되는 Na^+ 또는 Ca^{2+} 전류의 불활성화 감소, Ca^{2+} 전류의 활성 증가, 하나 이상의 유출성 K^+ 전류의 억제에 따른 결과이다. 지연성 정류형 K^+ 전류인 I_{Kr} (빠르게 활성)과 I_{Ks} (서서히 활성)가 활동전위의 지속시간 및 이에 따른 QT간격을 결정하는데 가장 영향력 있는 역할을 하는 것으로 보인다. 사람의 ether-a-go-go-related gene (hERG)와 KvLQT1 유전자는 구멍형성 단백질인 KCNH2와 KCNQ1을 암호화하는데, 이들은 각각 사람에서 I_{Kr} 과 I_{Ks} 에 해당하는 칼륨채널의 α -소단위체를 대표한다고 여겨진다. 이 α -소단위체 단백질들은 채널 단백질의 개폐 특성을 조절하는 것으로 생각되는 보조 β -소단위체(예를 들어, MiRP와 MinK 유전자 산물 등)와 이종 올리고머 복합체를 형성할 수 있다. 의약품에 의한 QT간격 연장의 가장 일반적인 기전은 I_{Kr} 에 해당하는 지연성 정류형 K^+ 채널을 억제하는 것이다.

3. 적용범위

이 가이드라인은 「의약품 안전성약리시험 가이드라인」을 보완하고 확장한다. 일반적으로 사람에게 사용하기 위한 신물질에 적용되며, 필요에 따라 시판 의약품에 적용할 수 있다(예, 지금까지 고려되지 않은 약물이상반응, 새로운 환자군, 또는 새로운 투여 경로가 발생했을 때). 시험이 요구되지 않는 조건들은 「의약품 안전성약리시험 가이드라인」에 기술되어 있다.

4. 일반원칙

「의약품 안전성약리시험 가이드라인」에 기술되어 있는 원칙과 권고사항이 본 가이드

라인에 따라서 수행되는 시험에도 적용된다. 'II. 3. 1)'항 및 'II. 3. 2)'항에 기술된 *In vitro* I_{kr} 및 *In vivo* QT 시험을 규제당국에 제출목적으로 실시하는 경우에는 GLP를 준수하여야 한다. 'II. 3. 5)'항에 기술된 추적시험은 가능한 한 최대한 GLP에 따라 시행되어야 한다.

In vitro 및 *In vivo* 시험은 상호보완적인 접근법이므로, 현재 이해하고 있는 바에 따라 두 가지 시험 모두를 수행하도록 한다.

연구적 접근법 및 위해성 증거(evidence of risk)는 시험물질의 약력학, 약동학 및 안전성 프로파일에 따라 개별적으로 다루어져야 한다.

II. 지침

1. 시험의 목적

시험의 목적은 다음과 같다.

- 1) 시험물질 및 대사체의 심실 재분극 지연 가능성을 규명하고,
- 2) 시험물질 및 대사체의 농도와 심실 재분극 지연 정도의 상관성을 밝히는 것이다.

시험의 결과는 작용기전을 밝히는데 이용되고, 사람에서 심실 재분극 지연 및 QT 간격 연장의 위험을 평가할 때 다른 관련 정보들과 함께 이용될 수 있다 ('II. 3. 비임상 시험 전략'항 참조).

2. 시험의 선택과 설계 시 일반적 고려사항

비임상시험의 방법은 다음과 같이 제시될 수 있다.

- 동물이나 사람의 심장에서 분리한 심근세포, 심장 세포주 또는 사람의 이온 채널을 이중 발현시킨 복제세포를 이용한 **이온 전류** 측정
- 적출 심장 표본을 이용한 **활동전위** 평가항목 또는 마취된 동물을 이용한 **활동**

전위 지속시간-특이적 전기생리학적 평가항목 측정

- 의식이 있거나 마취된 동물을 이용한 심전도 평가
- 적출 심장 표본이나 동물을 이용한 전부정맥 효과 측정

위에서 제시된 4 가지 심장의 기능적 단계는 *In vitro* 및/또는 *In vivo* 시험방법으로 평가할 수 있고, 그 결과들은 유용하며 상호보완적이다.

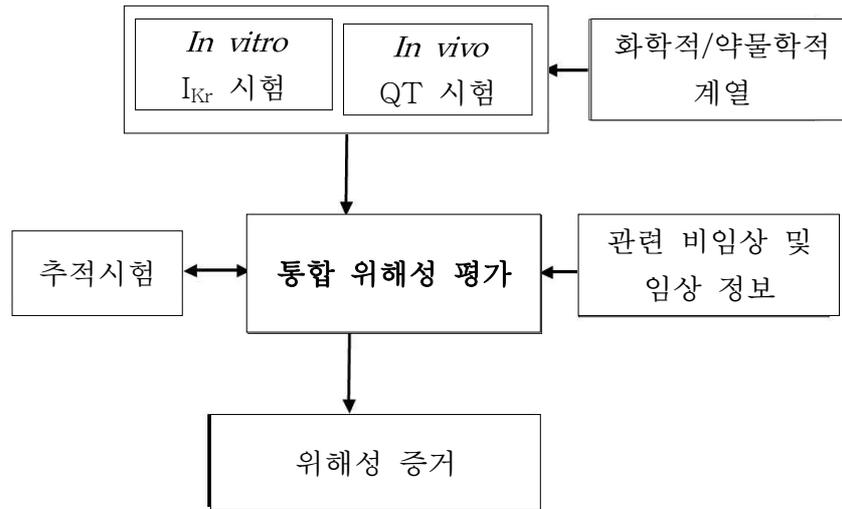
In vitro 전기생리학 시험은 *In vivo* 자료로 확인할 수 없는 잠재적 세포 기전을 밝히는데 도움이 된다. 다른 심혈관계 평가항목의 변화 및 다양한 이온채널에 대한 효과들이 자료 해석을 어렵게 만들 수 있다. 이러한 문제는 다른 시험계를 이용한 보완적 평가를 통하여 검토할 수 있다. 심실 재분극의 지연은 여러 유형의 이온채널 변화를 통해 나타날 수 있는데, 사람에서는 I_{kr} 의 억제가 약물에 의한 QT 간격 연장의 가장 일반적인 기전이다.

In vivo 모델은 분자, 생화학, 생리학적 시스템에 대한 모든 요소를 가지고 있기 때문에 시험물질에 대한 인체반응 관련정보를 제공할 수 있다. 신중하게 설계하여 수행한 *In vivo* 시험을 통해 모약물 및 대사체를 평가할 수 있고, 안전역을 추정할 수 있다. *In vivo* 심전도 평가는 심장전도의 특성 및 비-심장성 영향들에 대한 정보(자율신경계의 긴장도 등)를 제공한다. 활동전위 평가 시험은 심장의 다양한 이온 채널의 통합적인 활성화에 관한 정보를 제공한다.

3. 비임상 시험전략

이번 항에서는 실용적이면서 현재 이용할 수 있는 정보를 근거로 지연된 심실 재분극 및 QT 간격 연장에 대한 위해성을 평가하기 위한 일반적인 비임상 시험전략에 대하여 기술한다. 다음 그림은 시험 전략의 구성요소들을 나타내고 있으나 특정한 시험계 또는 그 시험계를 이용한 시험설계를 나타낸 것은 아니다.

<비임상 시험 전략>



1) *In vitro* I_{kr} 시험

In vitro I_{kr} 시험은 본래의 I_{kr} 채널 단백질 또는 hERG로 코드화되어 발현된 I_{kr} 채널 단백질을 이용하여 이온 전류에 미치는 영향을 평가한다 (III. 1. 2)항 참조).

2) *In vivo* QT 시험

In vivo QT 시험은 QT 간격과 같은 심실 재분극의 지표를 측정한다 (III. 1. 3)항 참조). 이 시험은 「의약품 안전성약리시험 가이드라인(심혈관계 필수 시험)」 및 본 가이드라인의 목적에 맞게 설계할 수 있으며 이를 통하여 실험동물 및 기타 자원의 사용을 줄일 수 있다.

3) 화학적/약물학적 계열

시험물질이 사람에서 QT 간격 연장을 유도하는 것으로 알려져 있는 화학적/약물학적 계열(항정신병약물, 히스타민 H-1 수용체 길항제, 플루오로퀴놀론류 등)에 속하는지를 고려해야 한다. 시험물질의 화학적/약물학적 계열은 기준물질 선택 시, 그리고 통합 위해성 평가 시에 적절히 고려되어야 한다.

4) 관련 비임상 및 임상 정보

통합 위해성 평가에 대한 추가적인 정보에는 다음의 시험결과가 포함될 수 있다.

- 약력학 시험
- 독성/안전성 시험
- 모약물과 대사체의 혈장농도를 포함하는 약물동태 시험(이용 가능한 사람 자료 포함)
- 약물 상호작용 시험
- 조직 분포 및 축적 시험
- 시판 후 조사

5) 추적시험

추적시험의 목적은 사람에서 시험물질에 의한 QT 간격 연장 및 심실 재분극 지연 유발의 잠재성에 대해 좀 더 심도 깊은 이해와 추가적인 지식정보를 제공하는 데 있다. 추적시험을 통해 효력, 작용기전, 용량-반응 곡선의 기울기 또는 반응의 크기와 관련된 추가적인 정보들을 얻을 수 있다. 추적시험은 특정한 사안에 맞추어 설계하게 되므로 다양한 *in vivo* 또는 *in vitro* 시험설계가 적용될 수 있다.

비임상시험들의 결과가 서로 일치하지 않고/않거나 임상시험 결과가 비임상시험 결과와 다르게 나타나는 경우 후향적 평가 및 비임상 추적시험을 통해 그 차이의 원인을 이해할 수 있다. 추적시험의 결과는 통합 위해성 평가의 중요한 구성요소가 될 수 있다.

다음의 관련 비임상 및 임상 정보가 추적시험의 선정 및 설계에 고려되어야 한다.

- 적출 심장 표본에서 활동전위 측정을 통한 심실 재분극 시험 (‘III. 1. 2’항 참조)
- 미취된 동물을 이용한 활동전위 지속시간-특이적 전기생리학적 평가항목(‘III. 1. 3’항 참조)
- 시험물질의 반복투여
- 동물 종 및 성별의 선정
- 대사적 유도제 또는 억제제
- 양성대조물질 및 기준물질 설정 (‘III. 1. 1’항 참조)
- 이전에 평가된 적이 없는 다른 채널에 대한 억제
- 여러 시점에서의 전기생리학적 평가항목 측정

- 의식 있는 동물을 이용한 시험에서 시험결과에 혼란을 주어 자료해석에 제한을 주는 시험물질의 효과 (심장박동수 또는 자율신경계 긴장도에 대한 시험물질의 영향 등) 또는 진정, 경련 또는 구토와 같은 시험물질의 독성

6) 통합 위해성 평가

통합 위해성 평가는 추적시험을 포함한 비임상 시험결과 및 다른 관련 정보에 대한 평가이다. 통합 위해성 평가는 과학적 논리에 기초해야 하고, 시험물질에 따라 개별적으로 다루어져야 한다. 통합 위해성 평가는 임상시험을 설계하고 그 결과를 해석하는 데 기여할 수 있다. 이용 가능한 통합 위해성 평가는 임상시험자료집 및 비임상시험 개요 (국제공통기술문서, CTD)에 포함되어야 한다. 의약품 개발 단계에 따라 통합 위해성 평가 시 다음 사항들이 고려되어야 한다.

- 시험법의 민감도 및 특이성
- 동 가이드라인에 따른 시험에서 기준물질 대비 시험물질의 상대적 효력
- 재분극에 영향을 주는 노출정도와 비임상 일차 약리학 효과 또는 사람에서의 제안된 치료효과간의 관계
- 사람과 동물의 대사 차이 및 QT 간격 연장에 대한 대사체의 기여도

7) 위해성 증거 (Evidence of Risk)

위해성의 증거는 통합 위해성 평가를 통해 시험물질이 사람에서 심실 재분극 지연 및 QT 간격 연장에 미치는 영향에 대한 종합적인 결론이다.

4. 임상개발단계에서 동 가이드라인의 적용시기

QT 간격 연장 및 심실 재분극 지연에 대한 위해성을 평가하는 동 가이드라인에 따른 비임상 시험은 사람에게 처음으로 투약하기 전에 수행되어야 한다. 이러한 결과들은 통합 위해성 평가의 일부로서 후속 임상시험 계획 수립 및 해석에 도움이 될 수 있다.

III. 시험계

1. 시험계에 대한 일반적 고려사항

이번 항에서는 시험물질에 의한 QT 간격 연장 및 심실 재분극 지연의 잠재성 평가에 현재 이용되고 있는 방법들에 대한 개요를 제시한다. 다음은 가장 적절한 시험계 선정을 위해 고려되어야 할 사항들이다.

- 시험방법 및 실험적 평가변수들이 과학적으로 타당하며 확고한가
- 해당시험 및 표본이 표준화된 것인가
- 결과는 재현성이 있는가
- 시험의 평가변수/평가항목이 인체의 위해성 평가에 적절한가

1) 양성 대조물질과 기준물질의 사용

이온채널 및 활동 전위 지속시간 관련 시험에서 *In vitro* 표본의 반응성을 입증하기 위하여 양성 대조물질은 최대작용농도의 하위농도 수준에서 사용하여야 하며, 모든 시험에 포함되어야 한다. *In vivo* 시험의 경우에 시험계의 민감도를 검증하고 확인하기 위하여 양성대조물질이 사용되어야 하지만, 모든 시험마다 포함할 필요는 없다.

사람에서 QT 간격 연장과 연관된 화학적/약력학적 계열에 속한 시험물질의 경우, 그 계열 약물에서 시험물질의 효력을 상대적으로 평가할 수 있도록 *In vivo* 및 *In vitro* 시험설계 시 동일 계열 화합물을 기준물질로 설정하는 것을 고려하여야 한다.

2) *In vitro* 전기생리학 시험

In vitro 전기생리학 시험은 시험물질이 활동전위 지속시간 및/또는 심장 이온 전류에 미치는 영향에 대한 유용한 정보를 제공할 수 있다. 이 시험법들은 QT 간격 연장 가능성에 대한 평가 및 재분극에 영향을 미치는 세포기전을 해석함에 있어 중요한 역할을 한다. *In vitro* 전기생리학 시험은 단세포(예, 이중 발현시킨 복제세포, 분리된 심근세포) 또는 다세포(예, 푸르키니에 섬유, 유두근, 소주부(trabeculae), 관류 심근, 심장) 표본을 이용한다. 심장조직 외 세포주에 사람의 이온채널 단백질을 발현시킨 이중 발현 복제세포는 특정한 이온채널에 대한 시험물질의 효과를 평가하는 데 사용된다. 근세포를 분리하는

것이 발현시키는 것보다 기술적으로 더 어렵지만, 활동전위 지속시간과 이온전류 모두에 대한 효과를 평가하는데 더 적합하다는 이점이 있다. 단세포 표본은 손상받기 쉬운 단점이 있지만, 시험 물질이 작용 위치에 도달할 때까지의 확산 장벽을 최소화시킨다. 다세포 표본은 활동전위 지속시간을 연구하는 데 있어서 안정적인 시험계이다. 활동전위 단계별 평가항목(0 단계(I_{Na}); V_{max} , 2 단계(I_{Ca}); APD_{30} 또는 APD_{40} , 3 단계(I_K); 삼각측량법(triangulation)' 등)에 대한 분석은 각 단계별 특이적 채널에 미치는 영향을 조사하는 데 있어서 유용할 수 있다. 또한 랑젠도르프(Langendorff) 표본에서 얻어지는 일부 평가항목들이 전부정맥 위험성과 관련된 정보를 제공하는 것으로 보고되고 있다.

In vitro 시험을 위한 조직 및 세포 표본은 토끼, 페렛, 기니피그, 개, 돼지와 같은 다양한 실험동물에서 얻을 수 있으며 사람에서 얻기도 한다. 성체 랫드 및 마우스에서 재분극과 관련된 이온 작용기전은 사람을 포함한 몸집이 큰 동물종과는 차이가 있다(성체 랫드 및 마우스에서 재분극을 조절하는 주요 이온전류 I_{to} 이다). 따라서 이들 종의 조직을 사용하는 것은 적절하지 않다. 활동전위의 지속시간 및 심장 재분극에 어떤 심장 이온채널이 기여하는가 하는 관점에서 종간의 차이는 시험계 선정 시 고려되어야 한다. 본래의 심장조직 또는 세포를 사용하는 경우, 세포의 부위나 유형에 따라 이온 채널의 유형별 분포가 변화되므로 표본의 출처와 특성을 고려하여야 한다.

In vitro 시험에서 시험물질의 농도는 사람에서 예상되는 최대 치료 혈장농도를 포함하거나 그 이상의 농도에 광범위하게 걸쳐 있어야 한다. 농도-반응 곡선의 특성이 규정될 때까지 또는 물리화학적인 제한 농도까지 농도를 높여서 시험하여야 한다. 시험물질의 노출시간은 세포 또는 조직 표본의 생존력에 의해 방해받지 않는 한 항정상상태에서의 전기생리학적 효과를 얻기에 충분하도록 하는 것이 이상적이며, 노출 지속시간이 표시되어야 한다. *In vitro* 시험의 민감도를 입증하기 위해 적절한 양성 대조물질이 사용되어야 한다.

In vitro 전기생리학 시험의 해석에 제한을 주거나 혼란을 줄 수 있는 요인들에는 다음 사항이 포함된다.

- 수용성인 생리식염수에서 시험물질의 용해도 문제로 고농도에서의 실험이 가능하지 않을 수 있다.

- 유리나 플라스틱 흡착 또는 시험 매트릭스에 대한 비특이적 결합으로 인하여 배양액이나 관류액 내 시험물질의 농도가 감소될 수 있다.
- 세포막의 완전성을 파괴시키는 물리화학적 특성이나 세포독성에 의해 시험물질 농도가 제한되어 전기생리학적 평가변수를 얻지 못할 수 있다.
- 심장 세포와 조직은 제한적 약물대사만 가능하므로, 모약물을 이용한 *In vitro* 시험은 대사체의 효과에 대한 정보를 제공하지 못한다. *In vivo* 비임상 시험 또는 임상시험 결과에서 모약물을 이용한 *In vitro* 시험에서 확인되지 않은 QT 간격 연장이 나타나면, 대사체를 이용한 *In vitro* 시험을 고려해야 한다.

칼륨채널 시험과 관련해서는 새로운 기술들이 개발되고 있다. 새로운 이온채널 활성 측정법은 선도 후보물질을 확인하기 위한 예비 검색법으로 유용할 수 있다. 규제 목적을 위해 새로운 기술을 채택할 때는 도입 전에 전통적 시험법과 새로운 기술 간의 일치를 입증하는 것이 중요하다.

경쟁적 결합 시험이 hERG발현 세포주에서 방사성 표지된 hERG채널 억제 물질 결합에 대한 시험물질의 치환능을 연구할 목적으로 이용된다. 그러나 방사선 리간드 결합부위에서의 경쟁만으로 시험물질이 I_{Kr} 에 대한 효능제인지 길항제인지에 대한 정보는 제공하지 않는다. 또한 이 시험법은 시험물질이 방사성 리간드의 결합부위를 제외한 다른 부위에서 hERG와 결합하는 지 여부는 확인할 수 없다. 이러한 한계점 때문에 이 시험법은 앞에서 기술된 전압-고정법(Voltage clamp assay)에 대한 대체법으로 고려되지 않는다.

3) *In vivo* 전기생리학 시험

동물모델에서는 전체 이온채널과 세포 유형에 대한 시험물질의 작용이 통합적으로 평가되므로 심실 재분극이나 심실 재분극과 관련된 부정맥 연구가 가능하다. 또한 의약품의 약력학적 효과에 있어서 잠재적인 신경원성 및 호르몬성 영향들이 동물에도 존재한다.

심전도의 QT간격은 시험물질의 심실 재분극에 대한 작용을 측정하는 평가변수로서

가장 일반적으로 사용된다. 전문적인 전기생리학 시험에서, 심실 재분극과 관련된 정보 (예를 들어, MAP(monophasic action potential) 지속시간 및 유효 불응기) 또한 *In vivo* 모델을 통해 얻어질 수 있다. 혈압, 심장 박동수, PR간격, QRS지속시간, 부정맥 등의 관심대상에 대하여 추가적인 안전성 평가항목으로 동시에 평가될 수 있다.

QT 간격과 심장박동수는 반비례적, 비선형 관계를 가지는데 동물종간, 동일종 내 개체간에 다양하다. 따라서 심장 박동수의 변화는 QT 간격에 영향을 미쳐서, QT 간격 및 심실 재분극에 대한 시험물질의 영향을 평가하는데 혼란을 줄 수 있다. 동물간의 심장 박동수 변동이 나타나는 중요한 두 가지 상황이 존재하는데, 하나는 자율신경계 긴장도 차이로 인한 것이며, 다른 하나는 심장 박동수에 대한 시험물질의 영향으로 인한 것이다. 그러므로 *In vivo* 시험계에서 얻어진 자료를 해석할 때는 동일 시간대의 심장 박동수의 변화를 고려해야 한다. 시험물질 투여 이후 QT 간격에 대한 자료는 유사한 심장 박동수를 보인 시점의 투여 전 및 대조군 자료와 비교하는 것이 이상적이다. 심장 박동수의 변동성이 시험물질에 의한 것이 아닌 경우에는 동물을 순화시키거나 마취된 동물모델을 이용하는 방법을 통해 심장 박동수의 변동성을 감소시킬 수 있다. 심장 박동수의 변동성이 시험물질에 의해 나타난 경우에 가장 일반적인 접근법은 Bazzett (QT_B) 또는 Fidericia(QT_F) 같은 공식을 사용하여 QT 간격을 심장 박동수로 보정하는 것이다(QT_c). 심장 박동수 보정 공식의 선택은 시험계에서 얻은 자료를 이용해 그 타당성을 입증해야 한다. 투여군과 대조군 사이에 심장 박동수의 차이가 큰 경우에 보정 공식은 QT 간격 연장 위험 평가에 효과적이지 않을 수 있다. 심박조절기를 이용하여 일정한 심장 박동수를 유지시키고 실험하는 대안적인 접근법도 있다. 동물 개체별로 QT 간격 보정 공식을 사용하는 방법을 포함한 QT/RR 관계 분석이 더 적절할 수 있다.

In vivo 전기생리학 시험에 사용하는 시험동물 종에는 개, 원숭이, 돼지, 토끼, 페렛, 기니피그가 포함된다. 성체 랫드 및 마우스에서 재분극과 관련된 이온 작용기전은 사람을 포함한 몸집이 큰 동물종과는 차이가 있다(성체 랫드 및 마우스에서 재분극을 조절하는 주요 이온전류 I_{to}이다). 따라서 이들 종의 조직을 사용하는 것은 적절하지 않다. 가장 적절한 *In vivo* 시험계 및 시험종을 선정하고 그 타당성을 제시하여야 한다.

투여용량범위는 「의약품 안전성약리시험 가이드라인」에서 논의한 사항을 따라야 하며 가능한 한 사람에서의 예상 노출 용량을 포함하거나 그 이상이어야 한다. 투여

용량범위는 구토, 진전 또는 과민반응과 같은 시험물질에 대한 동물의 불내성(intolerance)에 의해 제한될 수 있다. 시험물질 및 대사체 농도에 따른 심실 재분극 지연 정도를 평가하기 위한 시험설계에서는 일정한 정맥 내 주입을 통해 노출정도를 조절하면서 실험할 수 있다. 시험물질 및 대사체 노출에 대한 모니터링(ICH S3A 참조)은 적절하다면 용량/농도-반응 자료를 해석하고, 추적시험을 설계하는데 있어서 도움이 된다.

시험을 수행하고 결과를 해석할 때 다음의 사항이 고려되어야 한다.

- 자료 입수 및 분석 방법
- 시험계의 민감도 및 재현성
- 투여기간 및 측정시점
- QT간격 자료의 해석에 혼란을 주는 심장 박동수 및 기타 효과
- 종간 및 성별 차이(예를 들면, 심장의 전기생리학, 혈류역학 또는 의약품의 대사)
- 여러 이온채널에 영향을 미치는 의약품은 용량-반응 관계를 복잡하게 만들어 해석을 어렵게 할 수 있음

4) 병리적 상태 및 부정맥의 시뮬레이션 기술

시험물질에 의한 심실 재분극 지연과 전부정맥 위험성 사이의 명확한 관계는 알려져 있지 않다. QT간격을 지연시키는 의약품의 전부정맥 위험성에 대해 직접적인 평가를 하기 위해서는 논리적 설명이 가능해야 한다. 전부정맥 효과에 대한 동물모델 및 지표(예, 전기적 불안정성, 불응성의 시간적 및/또는 공간적 분산정도, RUD(reverse use-dependency), 활동전위 형태의 변화)는 전부정맥에 대한 평가도구로 이용될 수 있다. 따라서 이러한 모델의 개발과 유용성 평가가 요구된다.

부록. 질의응답

1. 통합 위해성 평가

Q 1.1 비임상 정보를 심실 재분극 지연 및 TdP(Torsade de Pointes)의 통합 위해성 평가의 일부로 사용하여 임상 연구의 설계 및 결과 해석에 활용하기 위한 일반적인 전략은 무엇인가?

A 1.1 동 가이드라인은 심실 재분극 지연 및 QT 간격 연장 위험을 평가하기 위한 비임상 전략을 설명한다(동 가이드라인 'II. 3' 항). TdP 발생 매커니즘에 대한 이해와 새로운 종류의 시험법 개발로 인하여 비임상 시험으로부터 TdP 위험을 평가하는 데 더 많은 정보를 얻을 수 있게 되었다.

동 가이드라인에서 설명한 바와 같이 *in vitro* I_{Kr}/hERG 시험 및 *in vivo* QT 시험과 선택적 추적시험은 심실 재분극 연장과 관련된 위험을 식별하고 위해성을 평가하기 위해 수행된다. 일반적으로 심실 재분극을 지연시키는 약물은 TdP의 위험을 증가시킬 수 있다고 간주된다.

비임상 연구는 사람을 대상으로 하는 최초 임상시험(FIH)의 계획 및 해석을 뒷받침하는 것 외에도, 임상 자료를 활용할 수 있는 개발 후기 단계에서 TdP에 대한 통합 위해성 평가에 기여할 수 있다. 「심혈관계 안전성 임상평가 가이드라인」 “부록. 질의응답” 5.1 및 6.1에서 언급하는 상황에서 통합 위해성 평가의 일부로 *in vitro* I_{Kr}/hERG 자료 및 *in vivo* QT 자료를 임상시험의 QT 자료와 함께 사용할 때 고려해야 할 사항들은 다음과 같다.

1. hERG 차단이 심실 재분극을 저해하거나 TdP를 초래할 위험이 있는지 예측하기 위해서는 모범사례 분석 결과를 기반으로 한 hERG 안전역 평가가 권장된다.(“부록. 질의응답” 1.2 및 2.1 참고). 「의약품 안전성약리시험 가이드라인」 ‘II. 6’ 항에서는 *in vitro* 시험계로 인체 대사체를 평가해야 하는 경우 고려해야 할 사항을 설명한다. 이 경우, 대사체의 hERG 안전역도

평가해야 한다.

2. *in vivo* 시험에서 QTc 간격에 미치는 영향은 예상되는 높은 임상 노출 시나리오를 포괄하는 노출에서 평가되어야 한다. 주요 인체 대사체에 대해서도 노출이 적절한지 판단해야 한다(「의약품 안전성약리시험 가이드라인」 ‘II. 3.3.2 및 6’ 항, 동 가이드라인 “부록. 질의응답” 3.5 참고). 또한, 「심혈관계 안전성 임상평가 가이드라인」 “부록. 질의응답” 6.1에서 기술된 것과 같이 통상적인 QT 정밀 평가시험이 불가능하여 비임상 시험이 임상 및 비임상 통합 위해성 평가의 일환으로 사용되어야 한다면, *in vivo* 시험은 QT 정밀 평가시험과 유사한 정도의 QTc 연장 효과를 감지할 수 있는 충분한 민감도를 갖추어야 한다(“부록. 질의응답” 3.4 참고). 이 추가 고려사항(QT 정밀 평가시험과 유사한 민감도)은 사람을 대상으로 하는 최초 임상시험(FIH) 전에 내리는 결정이나 「심혈관계 안전성 임상평가 가이드라인」 “부록. 질의응답” 5.1에 따른 의사결정에는 적용되지 않는다.

TdP 위험이 낮은 약물은 (1) TdP를 유발하는 것으로 알려진 일련의 약물들에 대하여 동일한 실험 프로토콜에 따라 산출한 안전역을 기반으로 하여 정한 역치보다 hERG 안전역이 더 크고(자세한 내용은 “부록. 질의응답” 1.2 참고), (2) 임상 노출을 초과하는 모약물 및 주요 인체 대사체의 노출에서 수행된 충분한 민감도의 *in vivo* 시험에서 QTc 연장이 없을 것으로 예상된다. *in vitro* 또는 *in vivo* 비임상 시험에서 인체 대사체(들)에 대한 고려사항은 「의약품 안전성약리시험 가이드라인」 ‘II. 6’ 항을 참고한다. 이러한 결과가 「심혈관계 안전성 임상평가 가이드라인」 “부록. 질의응답” 5.1 및 6.1에 설명된 대로 임상 및 비임상 통합 위해성 평가 전략을 뒷받침하기 위해 사용된다면 추가적인 비임상 연구는 필요하지 않다. 대사체, 심박수 변화 등 비임상 시험의 해석을 교란시키거나 제한할 수 있는 요인이 있는 경우에는 이러한 특정 문제를 해결하기 위하여 동 가이드라인 ‘II. 3. 5)’ 항에 기술된 추적시험을 실시할 수 있다.

hERG 시험 및/또는 *in vivo* QT 시험에서 임상 노출에 대한 효과가 시사되는

경우, 해당 약물은 심실 재분극을 저해할 위험이 있다. 이 시나리오에 따르면, 해당 약물의 TdP 위험은 다양한 기타 요인, 예를 들면 추가 재분극 전류(예: I_{Ks}) 차단, 내향 전류 차단(예: 나트륨 및 L형 칼슘 전류), 세포질에서 막까지 이온 채널 단백질 이동(trafficking)에 미치는 영향, 이온 채널 활성을 갖는 대사체, 비이온 채널 매개 QT 연장 등의 영향을 받을 수 있다. 작용기전을 추가로 탐색하고 TdP 위험을 평가하기 위해 추적시험(동 가이드라인 'II. 3. 5' 항)을 수행할 수 있다. 이 경우, 추가 이온 채널 전류(동 질의응답 2.1), *in vitro* 심근세포 분석(동 질의응답 2.2~2.5), 또는 *in vivo* 시험(동 질의응답 3.1~3.5)을 평가하기 위한 권장사항(best practice consideration)을 따라야 한다. 상황에 따라 적절한 요건을 갖춘 부정맥 유발 위험 예측 모델(동 질의응답 4.1~4.2)을 활용하여 사람에서의 TdP 가능성을 평가할 수 있다. *in vitro* 및 *in silico* 모델을 사용하면 3R(Reduce/Refine/Replace) 원칙에 따라 추적시험에서 동물 사용을 줄일 수 있다. 선택적이기는 하지만, 이러한 추적시험을 이용한 TdP 위험 평가는 다른 관련 비임상 및 임상 정보와 함께 사용되어 후속 임상시험 설계 및 결과 해석에 기여할 수 있다.

Q 1.2 hERG 안전역을 산출하기 위해 권장되는 방법은 무엇인가?

A 1.2 약물의 hERG 차단 효과는 일반적으로 IC_{50} 로 계산되는데, 환자에서의 임상 노출 예상값으로 보정하여 안전역을 산출한다. 임상 개발 과정에서 더 많은 정보가 수집되면 임상 노출 추정값은 수정될 수 있다. hERG 차단 효과를 평가할 때에는 표준화된 절차를 사용하고 동 질의응답 2.1에 기술된 원칙을 고려하는 것이 권장된다.

약물의 총 혈장 농도와 단백질 결합 분획을 근거로 유리 약물의 노출을 산출한다. 단백질 결합 측정의 불확실성을 고려하여, 실험 결과 비결합(유리) 분획이 1% 미만인 경우에는 비결합 분획을 1%로 설정해야 한다. 이 접근법은 약물 상호작용의 위험에 대한 규제적 평가시 사용되는 방법이다. 단백질 결합 분획을 정확히 평가할 수 없는 경우(생체시료 분석법의 밸리데이션이 의심스럽거나,

권장사항을 벗어나는 경우 등)에는 항정상태의 비결합 및 총 C_{max} 모두에 대해 안전역을 계산해야 한다.

「심혈관계 안전성 임상평가 가이드라인」 “부록. 질의응답” 5.1 및 6.1에 따른 의사결정을 뒷받침하기 위해 안전역 계산시 분모로 사용되는 노출의 경우에는 일반적으로 「심혈관계 안전성 임상평가 가이드라인」 “부록. 질의응답” 5.1에서 정의하는 높은 임상 노출*을 사용하는 것이 권장된다.

* 높은 임상 노출: $C_{max,ss}$ 증가에 가장 큰 영향을 미치는 내적 또는 외적 요인이 있는 상태에서 최대 치료 용량 투여시 도달하는 노출($C_{max,ss}$)

hERG 차단이 심실 재분극 지연이나 TdP 위험이 있는지 평가하기 위해서는, 산출한 안전역을 임상적으로 TdP 위험이 알려져 있고 다양한 전기 생리학적 특성을 포괄하는 일련의 기준 약물(reference drug)들에 대하여 동일한 실험 프로토콜에 따라 산출한 안전역 범위와 비교해야 한다. 추가적인 약리학적 원리 또는 모델링을 사용하여 특정 안전역 역치의 사용 근거(예: 반기계적(semi-mechanistic) 약동학/약력학 모델 또는 시스템 약리학 모델에서 hERG 차단과 QTc 연장 사이의 관계. Leishman et al. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2020.106900>)를 제시할 수 있는데, 이는 동 질의응답의 원칙에 기반한 실험 자료로 뒷받침되어야 한다 (임상적으로 TdP 위험이 알려진 일련의 약물에 대해 동일한 실험 프로토콜 적용 등).

약물의 TdP 위험이 낮다고 정의하기 위한 안전역 역치의 근거는 제출된 시험 보고서에 포함되거나 별도로 첨부해야 한다. 권장되는 hERG 안전역 역치가 동 질의응답의 원칙을 기반으로 하여 제시되는 경우, 동일한 역치를 사용하고자 하는 의뢰자(또는 위탁 실험실)는 동일한 실험 프로토콜을 이용해서 얻은 교정 약물 세트에 대한 IC_{50} 값의 실험실간 변동성이 TdP 위험이 낮지 않은 약물을 검출하기 위한 안전역 역치의 민감도를 크게 감소시키지 않음을 입증하여야 한다. 적절한 통계 방법을 적용하여 실험의 IC_{50} 변동성을 정량화하고 안전역의 불확실성을 신뢰도와 신뢰구간으로 계산하여야 한다.

2. *in vitro* 시험을 위한 권장사항(best practice consideration)

Q 2.1 과발현 세포주에 패치 클램프 방법을 사용하여 심장 이온 전류에 미치는 약물 효과를 평가할 때 모범사례로서 고려해야 할 사항은 무엇인가?

A 2.1 동 가이드라인에서 설명한 바와 같이, *in vitro* $I_{Kr}/hERG$ 시험은 약물을 사람에게 최초 투여하기에 앞서 재분극 지연 및 QT 간격 연장 위험을 평가하는 데 중요한 역할을 한다. 임상 QT 자료를 활용할 수 있는 개발 후기 단계에서 비임상 연구도 통합 위해성 평가에 기여할 수 있다. 의뢰자는 동 질의응답 1.1, 1.2 및 「심혈관계 안전성 임상평가 가이드라인」 “부록. 질의응답” 5.1, 6.1에서 설명한 것처럼 특정 시나리오에서 임상 QT 자료의 해석을 뒷받침하기 위해 $I_{Kr}/hERG$ 자료를 사용하는 경우, 그리고 전부정맥(proarrhythmia) 평가를 뒷받침하기 위해 Cav1.2 및 Nav1.5를 사용하는 경우에는 다음의 모범사례를 고려해야 한다. 이 질의응답은 인체 최초 투여를 뒷받침하기 위한 의뢰자의 스크리닝 활동 또는 모든 $I_{Kr}/hERG$ 시험의 구체적인 권장사항을 제시하는 것은 아니다.

심장 이온 전류에 대한 약물 효과의 강도에 영향을 미친다고 알려진 몇 가지 실험적 요인이 있다. 여기에는 특정 이온 전류를 유발하는 데 사용되는 전압 프로토콜, 실험 조건(기록 온도, 용액 조성, 수동 또는 자동 분석 시스템 등), 데이터 허용 기준, 사용된 데이터 분석방법 등이 포함된다. 이에 *in vitro* 결과의 재현성과 임상 결과로의 해석을 향상시키기 위한 몇 가지 권장사항(모범 사례)을 제시한다. 이 권장사항들은 심장 전류에 대한 약물의 억제(또는 강화) 효과를 특성화하는 전압 고정법(voltage clamp)에 일반화할 수 있다.

1. 기록 온도: 일부 약물의 효과는 온도에 민감하며 현재 어떤 분자가 온도 의존성을 보이는지, 이러한 효과의 크기는 어떠한지 예측할 방법이 없다. 따라서 hERG, Cav1.2, 그리고 Nav1.5를 포함하여 심장 이온 채널을

과발현하는 세포에 대한 패치 클램프 실험은 생리적 온도(35~37°C)에 가까운 온도에서 수행되어야 한다.

2. 전압 프로토콜: 이온 전류를 유발하기 위해 사용되는 전압 프로토콜은 심실 활동전위의 요소를 유사하게 나타내고, 생리적으로 의미있는 심박수에서 시험 약물의 효과를 놓칠 가능성을 최소화하기에 충분한 주파수에서 반복되어야 한다. hERG의 경우 0.2~1Hz의 자극 주파수를, Cav1.2 및 Nav1.5 전류의 경우 0.2Hz의 자극 주파수가 권장된다. 전압 프로토콜에는 실험 전반에 걸쳐 세포 건강 상태를 모니터링하고 일관된 전기생리학적 기록을 가능하게 하는 단계가 포함되어야 한다(즉, 시간에 따른 입력 및 직렬 저항의 추정). 높은 밀착(seal) 저항이 달성되면 고정 전류(holding current) 및 입력 저항(예: 측정된 휴지기의 막(passive membrane) 특성)을 세포 건강 상태 및 실험 안정성의 지표로 사용할 수 있다. 시험 약물을 적용하고 나서 기록 품질이 허용할 만한 수준으로 유지된다면, 개별 세포의 잔류 배경 전류를 판단하기 위해 선택적 차단제의 포화 농도를 세포에 적용해야 한다. 잔류하는 배경 전류가 두드러진다면, 이를 효과 결정 시 고려해야 한다.
3. 기록 품질: 밀착(seal) 저항은 전압 프로토콜에 지정된 모든 전압에서의 누출 전도도(leak conductance)와 직렬 저항이 전압 제어를 저해하지 않을 만큼 충분히 높아야 한다. 전압 제어를 최적화하기 위해 적용된 직렬 저항 보정의 정도를 기록해야 한다. 이온 전류의 안정성은 약물과 무관한 변화(전류의 런다운(run-down) 등)를 특성화하기에 충분한 기간의 기저치 기록(약물 적용 전)으로 입증되어야 한다. 항정상 상태 효과를 얻을 때까지 시간 경과에 따른 약물의 효과를 모니터링해야 하며, 세포 건강 상태와 기록 품질이 안정적으로 유지되는 한 각 세포는 하나 이상의 약물 농도에 노출될 수 있다.
4. 일차 평가변수 측정값: 도출된 일차 평가변수는 IC₅₀값(마이크로몰(μ M)과 ng/mL 단위 모두 기록)과 힐 계수(Hill coefficient)와 같은 억제 농도이다. 50% 전류 억제에 도달할 수 없는 경우, 시험한 최고 농도에 대한 근거와 함께 치료적 유리 약물 및 총 약물 수준과 이 농도의 관계를 제시해야 한다. 필요한 경우, 관심 전류를 분리하기 위해 고농도의 선택적 차단제 적용 후 남아 있는 배경 전류를 빼야 한다. 선택적 차단제를 사용하여 전류 억제가

달성될 수 없다면 누출 전류를 계산하여 전류 트레이스에서 뺄 수 있다. 이 접근 방식은 관심 전류만 전압에 따라 달라진다고 가정하므로, 사용된 이유에 대한 근거와 타당성을 제시해야 한다.

5. 자료 요약: 각 세포에 대한 각 약물 농도에서의 억제는 IC_{50} 및 힐 계수(Hill coefficient)(그리고 데이터 변동성의 적절한 측정치)의 평균값과 함께 제시되어야 한다. 기록 품질을 입증하기 위해 시험 보고서에는 통제 조건에서 약물 적용과 약물 평형에 따른 개별 세포의 전류 진폭, 입력 저항, 고정 전류(holding current)의 시간 경과 플롯도 포함되어야 한다. 기준 조건의 전류 런업(run-up) 또는 런다운(run-down) 등 시간에 좌우되는 변화를 보정하여 약물 억제를 추정한다면, 적용된 보정 방법을 설명해야 한다.
6. 농도 검증: 세포 챔버에서 수집된 용액에 검증된 분석 방법을 적용하여 세포가 노출된 시험물질의 농도를 검증해야 한다. 설정 농도와 측정 농도를 모두 보고해야 한다. 설정 농도와 측정 농도가 서로 현저하게 다른 경우, IC_{50} 과 힐 계수(Hill coefficient)를 구하기 위해 측정 농도를 사용하여 농도-반응 관계를 구축해야 한다.
7. 양성 대조군과 음성 대조군: 양성 대조군은 동 질의응답 1.2에 언급된 '기준 약물' 중 하나이어야 한다. 양성 대조 약물은 기준 약물 자료와의 일관성 및 재현성을 입증하기 위해 충분한 반복 실험과 20~80% 차단율 달성하는 두 가지 이상의 농도로 시험해야 한다. 양성 대조군의 데이터가 예상값의 범위를 벗어나면, 해당 시험은 결론에 이르지 못하며 「심혈관계 안전성 임상평가 가이드라인」 “붙임. 질의응답” 5.1 및 6.1에서 설명한 목적을 뒷받침하기 위해 해당 자료를 사용하는 것은 권장되지 않는다. 실험에는 음성 대조군(부형제군)이 포함되어야 한다. 부형제는 가용화제와 보존제와 같은 시험물질 용액의 모든 비화합물(non-compound material)을 포함해야 한다.

Q 2.2 유용한 *in vitro* 인간 심근세포 재분극 추적시험의 관련 평가변수는 무엇인가?

A 2.2 동 가이드라인에 요약된 것처럼 추적시험(Ⅱ. 3. 5) 항)에는 *in vitro* 심실 재분극 시험이 포함될 수 있다. 추적시험은 모든 제출된 시험에 대해 수행되는 것은

아니며 특정 문제를 해결하기 위해 설계되는 경우가 많다. ICH S7B가 시행된 이후 인간 유도만능줄기세포 유래 심근세포(hiPSC-CM; human induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes)를 사용한 분석법 등 새로운 기술을 활용할 수 있게 되었다. 동 질의응답 2.2~2.5에서는 추적시험으로 *in vitro* 심근세포 시험을 수행할 때 고려해야 할 권장사항(best practice consideration)을 간략하게 설명한다.

hiPSC-CM 및 초대배양으로 분리된 성인 심실 근세포로부터 기록된 세포 내 또는 세포 외 활동 전위 파형에서 약물이 유발한 변화는 다중 이온 전류, 교환기, 운반체에 미치는 통합된 효과를 나타낸다. 심실 전부정맥의 지표로 인식되는 세포 재분극의 변화에는 지연된 재분극 및 비정상적인 재분극(조기 후 탈분극(EAD; Early After Depolarization), 유발성(triggered) 활동 또는 불규칙한 박동으로 나타남)이 포함되며 이 변화에 주목해야 한다.

심근세포의 칼슘에 대한 약물 유발 효과(칼슘 일시적 발현, 감소, 또는 칼슘 항상성)는 전기생리학적 활성에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 영향은 부정맥 유발 기전과 관련된 비정상적인 기계적 활동으로 나타날 수 있다(예: 연장된 수축, 조기 후 탈분극(EAD)과 같은 유발성(triggered) 전기 활성과 관련된 단일 또는 다중 조기 수축). 칼슘 처리에서 일어난 변화의 평가는 잠재적 부정맥 활성의 유무를 설명하는 데 유용하다. 그러나 이러한 측정은 약물의 재분극에 대한 전기생리학적 효과를 완전히 설명하기에는 부족하다.

Q 2.3 *in vitro* 인간 심근세포 재분극 분석을 위해 시험계의 어떤 요소를 고려해야 하는가?

A 2.3 기저치 전기생리학적 특성 및 약물 반응을 정의하는 생물학적 시료와 기술 플랫폼을 설명하는 것이 중요하다.

- 생물학적 시료: 시험 대상 세포의 기원과 인간 기증자 특성을 명시해야 한다. hiPSC-CM을 포함하는 복잡한 시료를 사용하는 경우(예: 공동 배양, 오가노이드, 인공 심장조직), 이러한 시료를 만들 때 사용한 프로토콜에 대한

설명을 제시하여야 한다. 초대배양 인간 심근세포의 경우, 조직의 기원, 배양(harvesting), 분리, 농축 절차를 기술해야 한다. 전기생리학적 특성(기저치 활동/필드 전위 지속 시간, 자발적 박동 빈도 및 변동성 [해당되는 경우], 휴지기(resting) 막전위, 업스트로크(upstroke) 특성, 전도 패턴 및/또는 속도 포함) 뿐만 아니라 시료에 허용되는 형태학적 및 기능적 포함 기준을 명확하게 정의해야 한다. 기준을 충족하는 시료의 비율 추정치가 포함되어야 한다.

- 기술 플랫폼: 사용된 방법론(예: 막횡단 전위 기록[전체 세포 패치 클램프, 날카로운 전극, 또는 전압 감지 염료 방법], 필드 전위를 사용하는 세포 외 기록, 시각 또는 임피던스 기반 모션 방식 또는 칼슘 감지 염료)을 명확하게 설명해야 한다. 파형 표시 및 해석에 사용되는 분석 패키지를 설명하고 대표적인 기록(해당 파형 표시와 함께)을 제시해야 한다. 사용된 플레이트 또는 챔버에 대한 설명(유량의 유무, 기관 구성, 기록 전극 특성 포함)을 제공해야 한다.

Q 2.4 *in vitro* 심근세포 재분극 시험을 위한 실험 프로토콜을 설계하고 실행할 때 중요한 고려사항은 무엇인가?

A 2.4 프로토콜은 구체적인 문제를 다루기 위해 설계되어야 한다(예: 재분극에 미치는 농도 의존적 효과). 단일 또는 순차 투여 프로토콜 선택의 근거를 제시해야 한다. 수조 온도는 생리적 온도(35~37°C)에서 안정적이어야 한다. 자료 수집을 위한 샘플링 “범위”를 명확하게 정의해야 한다. 프로토콜에서 이탈한 사항은 예상되는 결과와 함께 명확하게 설명되어야 한다.

- 자발적 박동 시료의 경우, 박동수의 변화는 재분극 전류에 미치는 직접적인 약물 효과와 무관하게 재분극에 영향을 준다. 약물로 인한 박동수 변화의 정도와 더불어 약물이 있을 때와 없을 때의 자발적 박동수를 명확하게 표시해야 한다. 이러한 시료에서 재분극 효과를 평가할 때 사용되는 보정 공식의 선택과 타당성을 제시해야 한다. 자발적으로 박동하는 hiPSC-CM의

속도 보정에 한계가 있으므로, 약물이 속도 변화를 유발할 때 잠재적인 재분극 변화의 해석이 불가능할 수 있다.

- 조율된 시료의 경우, 조율(pacing) 프로토콜(패턴 및 기간)을 설명하고 시험 화합물이 있을 때와 없을 때 이를 수행해야 한다.
- 기록 품질을 입증하기 위해서, 시험 보고서에는 일차 평가변수의 시간 경과 플롯(약물 평형을 입증)과 시료 및 신호 기록의 안정성을 추론하는 데 사용할 수 있는 기타 매개변수가 포함되어야 한다.
- 농도 의존적 재분극 효과는 약물 대 부형제 처리된 시료의 부형제 보정 및/또는 기저치 차감 비교를 기반으로 도출할 수 있다. 처리량이 많은 멀티웰(multi-well) 플랫폼의 경우, 동일 플레이트에서 부형제 및 시험약 시험을 수행하는 것이 바람직하다. 시험 반복 수(재현성 평가에는 유용하지만 추론적 통계 테스트에는 유용하지 않음)를 보고해야 한다. 검정력 계산은 재분극 평가변수에 대한 통계적 민감도를 설정하는 데 도움이 된다.
- *in vitro* 심근세포 재분극 시험 중 약물 노출의 특성을 기술하는 것이 중요하다. 웰 기반 시험(well-based study)의 경우, 시험용 웰 또는 '위성 시험'(전기생리학적 측정치를 구하지 않고 수행된 동일 프로토콜 및 시험 조건을 사용하는 병렬시험)에서 샘플링한 배지를 사용하여 약물 노출을 확인할 수 있다. 연속 플로우 시스템에서는 테스트 챔버의 유출을 샘플링하는 것이 약물 노출을 평가하는 데 유용하다. 노출은(사용된 배지에서의 혈장 단백질 결합 특성을 알고 있는 경우) 총 약물 농도와 유리 약물 농도로 표시해야 한다.

Q 2.5 *in vitro* 재분극 시험에서 심근세포의 생물학적 민감도를 어떻게 정의하는가?

A 2.5 심근세포 시료의 전기생리학적 민감도는 심장 이온 채널(들)의 약리학적 차단율 정의를 포함하여 '목적에 맞는' 시료의 역할을 확인하기 위해 확립된 양성 대조군을 사용하여 보정해야 한다. 이는 알려진 특정 이온 전류 차단제를 사용하여 농도-반응 곡선을 구축함으로써 쉽게 달성된다.

- 최소한, 관련 농도 범위에서 특정 차단제(예: E-4031 또는 도페틸리드)를 사용하여 눈에 띄는 외향성(outward) 재분극 전류 I_{Kr} /hERG의 차단에 대한 민감도를 특성화하는 것이 중요하다.
- 내향성(inward) L형 칼슘 전류(I_{CaL}) 및 후기 나트륨 전류(I_{NaL})의 차단은 지연된 재분극을 완화할 수 있다. 특정 I_{CaL} (예: 니페디핀 또는 니솔디핀) 및 I_{NaL} (예: 멕실레틴 또는 리도카인) 차단제에 대한 민감성 입증은 다중 채널 차단 약물의 통합된 세포 전기생리학적 반응을 명확히 하는 데 도움이 된다.

3. *in vivo* QT 시험을 위한 권장사항(best practice consideration)

Q 3.1 (표준) *in vivo* QT 시험의 종 선택과 일반 설계를 위한 모범사례로서 고려해야 할 사항은 무엇인가?

A 3.1 가장 적절한 종을 선택하고 그 타당성을 입증해야 한다(동 가이드라인 'III. 1. 3' 항). 안전성 약리 및 비설치류 독성시험과 동일한 동물 종을 사용하는 것이 바람직하며, 이를 통해 심혈관계의 약력학적 부작용과 심장에 대한 구조적 영향 사이의 가능한 관계를 더 잘 이해하고 전신 노출 수준에 대한 보충 정보(독성동태학)를 얻을 수 있다.

in vivo QT 시험에서는 의식이 있고 움직임이 자유로운 동물에 원격계측기를 장착하여 사용하는 것이 관례이지만, 적절한 노출을 달성하거나 특정 화합물 관련 어려움(예: 의식이 있는 동물의 심박수 변화, 내약성 또는 생체 이용률 한계)을 극복하기 위한 특정 상황에서는 대체 모델(예: 마취되거나 조율된(paced) 동물)을 선택하는 것이 정당화될 수 있다.

Q 3.2 *in vivo* QT 시험 중 노출 평가를 위해 무엇을 고려해야 하는가?

A 3.2 동 가이드라인에 기술한 것과 같이 약물 노출은 예상되는 치료 농도를 포함하거나 초과해야 한다. 「심혈관계 안전성 임상평가 가이드라인」 “붙임. 질의응답” 5.1 및

6.1에 설명된 상황에 대한 통합 위해성 평가의 일부로 *in vivo* QT 데이터를 사용해야 한다면 노출은 예상되는 높은 임상 노출 시나리오를 포괄해야 한다(동 질의응답 1.1 참고). 약력학적 평가에 사용된 동일한 동물에서 노출을 평가하는 것이 권장된다. 샘플링은 관련 시점에 약력학적 효과에 대한 간섭을 제한하는 방식으로 이루어져야 한다. 이는 적절한 휴약기 후 별도의 날에 동일한 동물을 대상으로, 또는 다른 동물을 대상으로 전체 약동학 프로파일을 샘플링하여 수행할 수 있다. 전체 약동학 프로파일과 일치한다는 것을 입증하기 위해 약력학 평가일 동안 하나 이상의 약동학 샘플을 확보해야 한다. 어떤 경우에는 적절한 약동학적 샘플링과 더불어 QTc 간격 분석을 통해 임상 QT 시험의 농도-QT 분석과 유사한 전용(dedicated) 노출-반응 모델링을 수행할 수 있다. 이는 사람에서 수행되는 통상적인 QT 정밀 평가시험과 유사한 효과를 검출하기 위해 시험 검정력이 강화되어야 할 때(예: 「심혈관계 안전성 임상평가 가이드라인」 “붙임. 질의응답” 6.1에서 설명한 비임상 및 임상 통합 위해성 평가의 일부로 *in vivo* QT 데이터를 사용하는 경우) 도움이 될 수 있다. ‘3R(Reduce/Refine/Replace)’ 원칙에 따라 동물의 수를 줄일 수 있기 때문이다. 또한 노출-반응 모델링은 hERG 시험 결과를 기반으로 QT 연장이 관찰되거나 예상되는 다른 상황에서도 도움이 될 수 있다.

Q 3.3 *in vivo* QT 시험에서 심박수 보정 방법의 선택을 뒷받침하려면 어떤 정보가 필요한가?

A 3.3 이상적으로 의뢰자는 추가 정보(예: 일치하는 QTc-RR 쌍의 수, 상관관계 측정 기준, 95% 신뢰구간, p-값)에 의해 제공되는 QTc 대 RR 플롯을 통해 시험에서 관찰된 RR 간격에 대한 QTc의 독립성을 입증해야 한다. QT-RR 간격 관계도 중요하다. 시험 약물이 심박수에 영향을 미치는 경우 QT 측정에 사용되는 보정 계수의 타당성을 제시해야 한다. 특정한 경우에는 QT-RR 관계에 기반한 개별 QT 보정방법을 우선으로 선택한다. 시험 약물이 심박수에 영향을 미칠 때 Bazett, Fridericia, Van de Water와 같은 일반적인 방법보다 이 방법이 더 정확하고 민감하기 때문이다. 과거 자료를 기반으로 한 보정 공식을 사용하지 않는 주된

이유는 고정 비율 보정 계수 때문이다. 비설치류 종은 QT-RR 관계에서 종별 및 개체별 차이를 보인다.

Q 3.4 시험의 민감도는 어떻게 평가해야 하는가?

A 3.4 *in vivo* QT 시험에 사용되는 시험계는 강력한 반응을 제공해야 한다. 자료 해석 (「심혈관계 안전성 임상평가 가이드라인」 “부록. 질의응답” 5.1 및 6.1의 시나리오에 따라 사람을 대상으로 하는 최초 임상시험 및/또는 비임상 및 임상 통합 위해성 평가를 뒷받침하기 위해)과 맥락화가 가능하도록 관련 기능 평가변수의 분석 민감도를 평가하고 보고해야 한다. 검출이 가능한 최소 차이를 정의하고 양성 대조군의 효과를 시험하여 분석 민감도를 입증할 수 있다. 같은 프로토콜을 사용하는 동일 실험실의 과거 자료로부터 통계 검정력 계산을 제공할 수도 있다. 분석 민감도를 정당화하기 위해 과거 양성 대조군 자료를 활용하거나 과거 대조군 자료로부터 통계 검정력을 계산하는 경우, 현재 자료의 분산은 과거에 나타난 것과 일치해야 한다.

시험 결과가 「심혈관계 안전성 임상평가 가이드라인」 “부록. 질의응답” 6.1에 설명된 비임상 및 임상 통합 위해성 평가를 뒷받침하기 위해 사용된다면, 시험은 QTc 간격 값의 정상 범위에서 중간 차이를 고려하여 통상적인 QT 정밀 평가 시험과 유사한 규모의 QTc 연장 효과를 검출할 수 있는 민감도를 가져야 한다. QT 정밀 평가시험과 비교하여 비임상 시험의 전반적인 민감도는 심전도 평가와 높은 임상 노출 대비 *in vivo* 시험에서 달성된 노출 모두에 따라 달라진다. 이는 3R(Reduce/Refine/Replace) 원칙에 따라 사용되는 동물의 수를 줄이는 데 도움이 될 수 있다. 다음 가상의 예는 특정 시험을 위해 선택된 QTc 역치 및 노출 배수가 이 질의응답에 명시된 권장사항과 일치하는 조건에서 참조 약물을 사용하여 시험된 특정 종에서 얻은 데이터에 의해 정당화되어야 한다는 인식을 고려하여 제공된 것이다.

- *가상의 예*: 동물시험의 약물 노출이 “높은 임상 노출”에만 해당한다면 감지 가능한 최소 차이가 5ms가 되지만 “높은 임상 노출”이 더 큰 배수로

달성되면 이 값은 더 커질 수 있다(예: 높은 임상 노출의 3배인 경우 10ms; 또는 배수가 훨씬 더 크다면 더 높은 QTc 역치).

Q 3.5 *in vivo* QT 시험의 약력학 및 약동학 결과를 제시하기 위해 권장되는 규칙은 무엇인가?

A 3.5 다음 사항은 *in vivo* QT 시험에 대한 규제 검토를 용이하게 하기 위한 일반적인 권고사항이다.

약력학적 내용

- 절대 평균값, 기저치 대비 평균 백분을 변화, 신뢰 구간, 기저치 및 부형제 대조군으로부터의 변화에 대한 p-값을 보여주는 요약 표 및 그림이 포함되어야 한다.
- 시험 결과가 「심혈관계 안전성 임상평가 가이드라인」 “부록. 질의응답” 6.1을 뒷받침하는 데 사용된다면, 양성 대조군에서 얻은 데이터를 포함하거나 첨부해야 한다. 과거 양성 대조군을 사용하는 경우 현재 데이터의 분산은 과거 이력에서 확인된 것과 일치해야 하며, 이는 시간 분석을 통해 감지가 가능한 최소한의 차이를 보고함으로써 입증할 수 있다. 신약에 대한 자료와 과거의 자료가 동일 프로토콜 및 통계분석 계획에 따라 수집되었음을 명시해야 한다. 편차가 있다면 명확하게 정당성을 입증해야 한다. 농도-QTc 모델링을 수행하는 경우, 임상 농도-QTc 모델링과 유사한 원칙을 따라 보고되어야 한다(「심혈관계 안전성 임상평가 가이드라인」 “부록. 질의응답” 5.1 참고).

약동학적 내용

- 혈장 농도 대 시간 도표(계산을 뒷받침할 만큼 충분한 샘플이 수집된 경우)와 함께 모약물 및 대사체의 C_{max} , AUC, T_{max} 에 대한 요약 통계표를 제시해야 한다.

개별 동물 자료를 제공해야 한다.

4. 전부정맥(Proarrhythmia) 모델의 원칙

Q 4.1 동 가이드라인(Ⅲ. 1' 항)에서 명시한 바에 따르면 QT 간격을 연장하는 의약품의 전부정맥(proarrhythmic) 위험 평가는 논리적인 일이며 이해 당사자는 이러한 모델을 개발하고 인체에 대한 위험 예측에 모델이 유용한지 테스트하는 것이 좋다. 전부정맥 위험 예측 모델이 통합 위해성 평가 전략의 일부로 사용될 수 있는지 평가하기 위한 일반 원칙은 무엇인가?

A 4.1 *in silico*, *in vitro*, *ex vivo* 및 *in vivo* 모델을 포함한 다양한 모델은 인체에서 QT 연장 의약품의 전부정맥 위험을 평가하기 위한 통합 위해성 평가 전략의 일부로 사용될 수 있다. 또한, *in vitro* 및 *in silico* 모델의 사용으로 3R(Reduce/Refine/Replace) 원칙에 따라 동물 사용을 줄일 수 있다. 이 모델들은 비임상 실험 데이터를 입력(input)으로 사용하고 인체 전부정맥 위험 예측을 출력(output)으로 생성한다는 공통된 특징을 가지고 있으므로 일반적으로 전부정맥 위험 예측 모델이라고 불린다. 모델 입력은 다양한 모델에 따라 다를 수 있다. 예를 들어 *in silico* 모델에서는 이온 채널 약리학 데이터가 입력으로, hiPSC-CM 모델에서는 세포 재분극 및/또는 부정맥 이벤트의 약물 유발 변화가 입력으로, 그리고 *ex vivo/in vivo* 모델에서는 약물 유발 심전도 변화가 입력으로 사용될 수 있다. 그러나 모델 출력(이산(discrete) 위험 카테고리 또는 연속 위험 점수)은 여러 모델에서 유사하다. 이런 특징으로 인해, 모델 입력으로 사용되는 기초 실험 자료의 유형을 특정하지 않고도 전부정맥 위험 예측 모델의 예측성을 평가하기 위한 일반 원리를 개발할 수 있다. 규제 목적을 위한 통합 위해성 평가의 일부로 사용하려는 모든 전부정맥 위험 예측 모델에는 다음 일반 원칙을 적용해야 한다. 이 원칙들은 TdP 위험에 관한 모델의 예측성을 평가하는 데 중점을 두지만, 다양한 유형의 전부정맥 예측 모델 개발을 안내하기 충분할 만큼 일반적이다.

1. 해당 모델 사용 맥락과 일치하는 정의된 평가변수. 모델 평가변수의 예(예를 들어 TdP 위험 대 QT 연장 위험)는 Li et al. *Clin Pharmacol Ther* 2020 (<https://doi.org/10.1002/cpt.1647>)에서 확인할 수 있다.
2. 실험 측정(모델 입력)을 전부정맥 위험(모델 출력)으로 해석하는 완전히 공개된 알고리즘. 이를 통해 모델 성능 평가를 위한 관련 훈련 및 검증 데이터 세트를 사용하여 모델 개발 프로세스의 독자적 재현이 가능하다.
3. 해당 모델의 적용 가능성/범위 및 제한 사항이 정의된 영역. 여기에는 모델 입력(약물의 약리학적 효과를 포착하는 실험 데이터)을 생성하기 위한 실험 프로토콜이 포함되며, 시험을 거친 화합물은 해당 모델이 다루는 것과 동일한 부정맥 메커니즘을 가져야 한다.
4. 모델 예측성을 평가하기 위한 사전 지정된 분석 계획과 기준. 분석 계획에는 훈련 단계와 검증 단계를 분리하는 방법이 포함되어야 한다. 훈련 단계에서는 모델을 조정하기 위해 일련의 참조 화합물이 사용된다. 검증 단계에서는 사전 지정된 모델의 성능을 평가하기 위해 또 다른 일련의 참조 화합물이 사용된다. 훈련 및 검증 단계에 사용되는 참조 화합물은 중복되어서는 안 된다.
5. 모델 입력과 부정맥 메커니즘 사이의 관계를 설명하는, 해당 모델의 기계적 해석.
6. 모델 입력의 불확실성을 포착하여 모델 예측에 전파해야 한다. 모델 입력과 관련된 실험 변동성은 적절한 통계 방법을 사용하여 정량화한 다음 예측된 위험의 확률로 변환해야 한다.

전부정맥 위험 예측 모델을 개발한 후에는 해당 모델 개발이 이 원칙들을 준수했는지 평가하는 절차가 뒤따라야 한다. 이러한 절차를 통해 모델이 규제 목적을 위한 통합 위해성 평가의 일부로서 의도된 사용에 적합하다는 것을 확인한다. 모델 개발자는 구체적인 모델 인증 절차와 관련하여 규제기관과 논의하는 것이 좋다. 적합하다고 확인된 모델의 사용은 인증 패키지를 제출한 특정 시설에만 국한되지 않는다. 그러나 다른 시설에서 인증된 모델을 사용하려는 경우, 해당 시설은 모델 개발에 처음 사용된 참조 화합물의 하위 집합을 사용하여 해당 모델의 실험실별 교정(calibration) 및 검증을 수행해야 한다. 실험실별 교정 및 검증을 수행하는 절차에 대한 예시는 Han et al. *J Pharmacol Toxicol*

Methods 2020(<https://doi.org/10.1016/j.vascn.2020.106890>)를 참고할 수 있다.

Q 4.2 의뢰자는 규제기관 제출을 위해 어떤 방식으로 모델을 사용할 수 있으며 제한 사항은 무엇인가?

A 4.2 의뢰자는 모델이 개발되고 인증된 사용 맥락에서 위험 평가에 대한 전체 증거 접근 방식에서 하나의 구성 요소로 검증된 전부정맥 모델의 결과를 사용할 수 있다. 기관에서 규제기관 제출용 자료를 생성하기 위해 모델을 사용하려는 경우, 새로운 데이터와 과거 실험실별 검증 데이터 간의 일관성을 평가하기 위해 일련의 대조 화합물을 시험해야 한다. 실험실별 보정과 대조 화합물의 수 및 유형의 타당성이 입증되어야 한다.

전부정맥 모델이 규제기관에 제출된 경우, 이 질의응답의 일반 원칙에 대한 가이드에 따라 해당 모델의 적격성 증명을 시험 보고서의 부록으로 제공해야 한다. 포함된 검증 데이터세트가 단독 평가를 허용할 만큼 충분히 자세하게 설명되어 있다면 뒷받침하는 문서로서 출간된 논문이 포함될 수 있다. 무엇보다, 이 질의응답에서 제시한 모델 적격성에 대한 일반 원칙은 모든 관련 비임상 및 임상 정보를 통합하는 통합 위해성 평가의 일부로서 부정맥 위험 예측 모델의 사용을 뒷받침할 뿐이다.

“의약품의 심실 재분극 지연(QT간격 연장) 비임상 평가 가이드라인”

| | |
|-------|--|
| 발행일 | 2024년 10월 |
| 발행인 | 식품의약품안전평가원장 |
| 편집위원장 | 김영림 |
| 편집위원 | 의약품심사부 순환신경계약품과 김소희, 서현옥, 주정훈, 김송이, 김정현, 배수영, 변지영, 조혜영, 남지연, 조순옥 |
| 발행처 | 식품의약품안전평가원 의약품심사부 |



【공직자 부조리 및 공익신고안내】

** 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

- ▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 “국민신문고 > 공직자 부조리 신고” 코너
- ▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 “국민소통 > 신고센터 > 부패·공익신고 상담” 코너