

人用药品注册技术要求 国际协调会

ICH 三方协调指导原则

非抗心律失常药物致 QT/QTc 间期延长及 潜在致心律失常作用的临床评价

当前第 4 阶段版本

2005 年 5 月 12 日

该指导原则由相应的 ICH 专家小组制订，按照 ICH 进程，已递交管理部门讨论。在 ICH 进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的监管机构采纳。

非抗心律失常药物致 QT/QTc 间期延长及

潜在致心律失常作用的临床评价

目录

1.简介	4
1.1 背景	4
1.2 目的	5
1.3 适用范围	5
2.临床试验	6
2.1 评价药物对 QT/QTc 间期影响的总体方法	6
2.1.1 受试者入组	6
2.1.2 安全性监测和退出标准	7
2.2 “全面 QT/QTc 研究”	8
2.2.1 “全面 QT/QTc 研究”设计	9
2.2.2 “全面 QT/QTc 研究”中剂量效应与时程的关系	11
2.2.3 “全面 QT/QTc 研究”测量心电图的时间选择	12
2.2.4 “全面 QT/QTc 研究”的解析	12
2.2.5 评价对 QT/QTc 间期作用的其他策略	13
2.3 “全面 QT/QTc 研究”后的临床试验评价	13
2.4 当在健康志愿者中无法进行“全面 QT/QTc 研究”时的临床研发	15
2.5 心电图数据的收集、评价和提交	16
2.5.1 标准 12 导联心电图的收集和评价	16
2.5.2 动态心电图监测	17
2.5.3 间期及波形数据的提交	18
3. 临床试验心电图数据的分析	18
3.1 QT 间期校正公式	19
3.1.1 基于群体的校正公式	19
3.1.2 受试者内数据导出的校正公式	20
3.2 QT/QTc 间期数据分析	21
3.2.1 集中趋势分析	21
3.2.2 分类分析	22

3.2.3 药物暴露与 QT/QTc 间期变化之间关系的分析	23
3.3 心电波形的形态分析	23
4、不良事件	23
4.1 临床试验中的不良事件.....	24
4.2 提前停药和剂量下调	26
4.3 遗传药理学考虑	26
4.4 上市后不良事件报告	27
5. 监管结论、说明书和风险管理策略	27
5.1 QT/QTc 间期延长作用与评价方法的相关性.....	27
5.2 具有 QT/QTc 间期延长作用药物的说明书问题.....	29
5.3 具有 QT/QTc 间期延长作用的药物上市后的风险管理	30

1.简介

1.1 背景

一些非抗心律失常药物具有使心脏复极化延迟的不良作用，在体表心电图上表现为 QT 间期延长。QT 间期是指心室去极化和复极化的时程，即 QRS 波群的起点到 T 波终点的时程。心脏复极化延迟将产生特殊的心脏电生理环境，这种环境下，容易发生心律失常。最常见的是引发尖端扭转型室性心动过速 (TdP)，但也可发生其它类型的快速性室性心律失常。TdP 是一种多形性快速性室性心律失常，心电图上表现为 QRS 波群围绕等电位线连续扭转。TdP 的一个特点是心律失常发生前，室上性搏动的 QT 间期显著延长。TdP 易演变成心室纤颤并导致猝死。

通常来说，QT 间期延长与 TdP 风险之间存在着一种定性关系，特别是对于确实能够引起 QT 间期延长的药物，但是，QT 间期延长程度并不是致心律失常风险的一个理想的生物标志，但是，QT 间期与心率成反比，因此，常规将测得的 QT 间期通过各种公式，校正为非心率依赖性数值，即 QTc 间期。然而，尚不清楚心律失常的发生是与 QT 间期或 QTc 绝对值增加的关系更为密切。大多数引起 TdP 的药物都可明显延长 QT/QTc 绝对值（后称作 QT/QTc）。确证的用药相关 TdP 病例（致命与非致命的）已经导致一些药物退市或降

为二线药物。由于心电图 QT/QTc 间期延长会增加这些心律失常的易感性，因此，新药上市前充分的安全性评价，应详细描述其对 QT/QTc 间期的影响。

1.2 目的

本指导原则旨在为药物申请者提供有关临床研究的设计、实施、分析和解释的建议，以助于评价药物延迟心脏复极化的潜在作用。这些评价应包括检验新药对 QT/QTc 间期的影响以及收集心血管不良事件。特定药物的试验方法应个体化，并取决于药物的药效学、药代动力学、安全性特点以及预期的临床用途。

药物对心脏复极化影响的评价是一个需要不断研究中的课题。因此，当收集到其他新数据（临床与非临床的）时，将对本指导原则进行重新评价与修订。

1.3 适用范围

本指导原则适用于具有系统性生物利用度的新药，对于高度局部分布和局部给药且不吸收的药物可能并不适用。对于抗心律失常药物，当延长 QT/QTc 间期是其临床作用机制的一部分时，则应在将该类药物开发控制心律失常以外的其他适应症时予以关注。本指导原则主要关注新药研发。对于已批准药物在开发新剂量或新给药途径时导致暴露量显著

升高（如最大峰浓度及药时曲线下面积）的情况，本指导原则也是适用的。如果拟开发药物的新适应症或新患者人群，也应适当考虑采集更多的心电图数据。如果药物本身或其同类化合物或相同药理学分类的药物，与药物上市后监测期出现的 QT/QTc 间期延长、TdP 或心源性猝死有关，也应着重关注药物对 QT 间期影响的评价。

2. 临床试验

2.1 评价药物对 QT/QTc 间期影响的总体方法

在临床试验早期就应对药物进行临床心电图评价，尤其应包括一个单独的试验用以评价药物对心脏复极化的作用（“全面 QT/QTc 研究”）。有些因素会降低进行这类试验的必要性，如无法在健康志愿者或患者中开展临床试验、药物研究和使用的办法（例如，在持续监测下用药），以及非临床数据。

2.1.1 受试者入组

对于已经确定的临床试验，药物对心脏复极化作用的临床及非临床信息会影响受试者入组。在药物对 QT/QTc 间期的影响特征明确之前，一般建议采取以下排除标准：

- 基线 QT/QTc 间期明显延长（如：反复证实 QTc 间期 $> 450\text{ms}$ ）；
- 病史中存在导致 TdP 的其他危险因素（如心力衰竭、低钾血症、长 QT 综合症家族史）；
- 与延长 QT/QTc 间期延长的药物联合使用。

如果有早期临床试验中药物对 QT/QTc 间期影响的数据支持，那么，后续的临床试验应该扩大入选标准以纳入更广泛的患者，这些患者可能会在药物获批后接受该药物治疗。

2.1.2 安全性监测和退出标准

如果患者发生的不良事件提示为 TdP，临床试验方案应该明确指出应遵循的研究程序。

如果在药物治疗过程中出现 QT/QTc 间期明显延长，尤其在一次以上心电图出现 QT/QTc 间期明显延长时，应考虑该患者退出临床试验。虽然通常将 QT/QTc 间期 $> 500\text{ms}$ 或较基线延长 $> 60\text{ms}$ 作为潜在退出标准的阈值，但在一项既定的试验中，将基于适应症和研究患者人群的风险耐受水平，对确切标准的选择进行适当考虑。

2.2 “全面 QT/QTc 研究”

“全面 QT/QTc 研究”的目的在于通过测量 QT/QTc 间期延长情况，明确该药物对心脏复极化是否有一个阈值的药理学作用。监管机构关注的阈值大约为 5ms，由 95% 置信区间上限约为 10ms 证实，将在下文进一步探讨。研究通常选择健康志愿者进行（严禁选择有增加心律失常风险的个体），以确定是否需要在药物研发的后期阶段在目标患者人群中就药物对 QT/QTc 间期的作用进行深入研究。该研究并非要明确药物的致心律失常作用。虽然数据有限，但可以认为“全面 QT/QTc 研究”不受种族因素的影响。

尽管确切的研究时间取决于研发药物的特性，但通常在临床研发早期阶段进行“全面 QT/QTc 研究”，并为后续的临床试验提供最大限度的指导。一些基础临床数据，包括耐受性和药代动力学数据对于试验的设计和实施非常重要，因此，该项研究通常不作为第一项研究。有些药物由于耐受性问题而不适于在健康人群中进行临床试验（如精神抑制药、化疗药）。

“全面 QT/QTc 研究”结果会影响药物研发后期阶段（later stages）获取的信息量：

- “全面 QT/QTc 研究”的阴性结果几乎总是允许依照每个治

疗领域的现行临床实践搜集治疗期间的心电图数据，在药物研发的后期阶段进行充分的评价。（见2.3部分）。

- “全面QT/QTc研究”的阳性结果将要求在药物研发的晚期阶段进行扩大的心电图安全性评价（见2.3部分）。

有时，可能出现一些罕见情况，例如，“全面 QT/QTc 研究”是阴性结果，但非临床数据却显示强阳性结果（如 hERG 在低浓度水平呈阳性，且活体动物模型结果中是强阳性结果）。如果其他数据无法解释这种矛盾，并且该药物属于药理学关注的类型，那么在药物研发的后期阶段应进行更大范围的心电图安全性评价。

2.2.1 “全面 QT/QTc 研究”设计

“全面 QT/QTc 研究”应是充分恰当的并有良好对照的研究，并考虑到控制潜在偏倚的影响，包括采用随机化、适当盲法及同期安慰剂组对照等方法。因为“全面 QT/QTc 研究”在确定药物研发后期阶段心电图数据搜集的强度中具有关键作用，所以，该项研究在检测临床显著性差异方面应有很高的可信度。通过设立同期阳性对照组（药理学或非药理学的）建立试验的敏感度，可大大提高此项研究检测 QT/QTc 间期延长作用的可信度。阳性对照组对 QT/QTc 间期的平均效应该约为 5ms（即，接近监管机构关注的 QT/QTc 阈值，大约为 5ms）。能够检测出阳性对照的效应将建立该研究能

够检测试验药物同样的效应的能力。若没有阳性对照应说明理由，并采取适宜的替代方法以建立试验的敏感度。

如果一个研究药物的化学或药理学分类与 QT/QTc 延长有关，应考虑选择同种分类的其他药物作为对照药物且疗效大小可比，最好选用相同效能的治疗剂量。

评价药物致 QT/QTc 间期延长作用的试验，可考虑交叉或平行组试验设计。交叉试验研究至少有以下两个潜在优势：

- 与平行组试验研究相比，交叉试验研究所需的受试者数量较少，因为受试者本身可作为自身对照，所以减少了与受试者间变异有关的差异的变异度。
- 基于个体受试者的数据，交叉试验可以更好的进行心率数据的校正。

在某些情况下，应优先设计平行试验：

- 对于那些具有较长清除半衰期的药物来说，需要更长的时间来达到稳态和完全洗脱；
- 由于其他原因导致明显的延滞作用，如不可逆的受体结合或长半衰期的活性代谢产物；
- 如果进行多剂量或多治疗组的比较。

在测量 QT/QTc 间期时，一个重要的问题是存在内在变异性。此变异性由多种因素引起，包括活动水平、体位变化、昼夜节律模式以及食物消化。在进行“全面 QT/QTc 研究”时，确定内在变异性至关重要。可以通过多种方法做到这一点，包括在基线和研究过程中收集多次心电图数据。

2.2.2 “全面 QT/QTc 研究”中剂量效应与时程的关系

针对药物的 QT/QTc 间期延长作用，合理的药物研发计划应确保对剂量-效应及浓度-效应关系进行充分研究，包括对浓度高于在预期治疗剂量下所获得浓度的探索。心电图评价时间附近的药物浓度数据，将有助于上述评价。如果没有因药物不良反应所致安全性或耐受性的限制，则应在数倍于预期最大治疗暴露量下对该药物进行研究。作为一种可选的方法，如果药物浓度可因与代谢酶（如 CYP3A4，CYP2D6）或转运载体（如 P-糖蛋白）有关的药物-药物或药物-食物间的相互作用而升高，那么应在最大抑制条件下研究上述作用。这种方法需要阐明药物本身和主要人体代谢产物的药效学和药代动力学特点。总之，给药时间和给药方式应足以确定药物及其活性代谢产物在相关浓度下的作用特点。

2.2.3 “全面 QT/QTc 研究”测量心电图的时间选择

在“全面 QT/QTc 研究”中，应参考与药物药代动力学特征相关的已获得的信息，来确定心电图数据收集的时间和试验的设计方案（例如，单剂量或多剂量，时程）。对于短半衰期和没有代谢产物的药物，可进行单剂量研究。研究应能明确药物在给药间隔期对 QT/QTc 间期的作用特点。虽然药物血清峰浓度并不总是与药物对 QT/QTc 间期的峰值作用相一致，但是，应注意在血药峰浓度时间点附近进行心电图记录。设计阳性对照的目的之一是建立试验的敏感性，因此，在新药的多剂量研究中，阳性对照药只需要使用足够长的时间，显示阳性对照药的预期作用即可。

2.2.4 “全面 QT/QTc 研究”的解析

当药物对 QT/QTc 间期的作用相对太小时，很难确定其是否影响平均 QT/QTc 间期。然而，那些使 QT/QTc 间期均值延长不超过 5ms 的药物似乎不会导致 TdP 的发生。基于这一点，阳性对照（无论是否药物或非药物对照）应具有明确的特征，且阳性对照对 QT/QTc 间期产生持续的延长作用，其作用接近监管考虑的阈值（5ms，2.2 部分）。

基于相似的考虑，“全面 QT/QTc 研究”的阴性结果是指，最大时间匹配时的平均效应的单侧 95% 置信区间的上限小于

10ms。该定义可以确保研究药物对 QT/QTc 间期的平均影响不大于 5ms。当最大时间匹配差异超过这个阈值，研究结果为阳性。阳性结果会影响药物研发后期阶段中进行的评价，但不意味药物具有致心律失常作用。

与其他数据一样，也应探索是否有离群值存在（见 3.2.2 部分）。

2.2.5 评价对 QT/QTc 间期作用的其他策略

正在积极探索“全面 QT/QTc 研究”的替代方法。研究实例包括对浓度与 QT/QTc 效应关系的评价，以及对临床试验早期阶段收集到的心电图数据进行更为深入的评价。

2.3 “全面 QT/QTc 研究”后的临床试验评价

如果“全面 QT/QTc 研究”结果为阴性（见 2.2 部分），那么，在每个治疗领域依照现行研究方法在基线时和治疗期间定期收集心电图数据，将足以进行药物研发后续阶段的评价。

如果“全面 QT/QTc 研究”结果为阳性，则应在随后的临床试验中进行额外的试验评价。该评价的目的之一应是全面描述药物对目标患者人群 QT/QTc 间期的影响，尤其应关注与剂量和浓度相关的影响。重要的是，在这些分析中应包括

暴露于全部潜在用药剂量范围的患者和具有 TdP 额外危险因素的患者。通常，这些分析应关注离群值和平均 QT/QTc 的变化。根据“全面 QT/QTc 研究”中发现的影响大小，也许需要对那些存在其他导致 TdP 危险因素的患者进行更严密的监测。

虽然尚未确定什么样的心电图数据用于评估是足够的，但在临床试验的后期阶段适当地收集更多患者的心电图数据可以提供上述信息。这种情况下，收集预期药物峰效应时的心电图数据就显得非常重要，该时间点的确定取决于“全面 QT/QTc 研究”和患者人群的药代动力学信息。

此评价的另一目的，是在得到“全面 QT/QTc 研究”阳性结果之后，注意收集试验中出现的有关不良反应方面的信息，这包括患者出现明显的 QT/QTc 间期延长（如， $> 500\text{ms}$ ）或出现提示为心律失常（如 TdP）的严重心血管不良事件。对于这些病人，应对可能导致这些事件的危险因素（如长 QT 综合征的基因型，见 4.3 部分）进行详细的评价。

如果“全面 QT/QTc 研究”结果为阳性，那么对以下患者的心电图和不良事件数据的分析就显得尤为重要：

·电解质异常患者（如低血钾）；

·充血性心衰患者；

药物代谢或清除功能障碍患者（如肝肾功能受损，药物相互作用）；

女性患者；

小于 16 岁和大于 65 岁的患者。

即使“全面 QT/QTc 研究”结果是阴性的，如果后续研究在患者人群中出现了药物作用的其他证据（例如：QT/QTc 间期显著延长，TdP），那么，还需要进行额外的研究。

2.4 当在健康志愿者中无法进行“全面 QT/QTc 研究”时的临床研究

由于安全性和耐受性原因，有些药物无法在健康志愿者中进行“全面 QT/QTc 研究”（如细胞毒性抗癌药）。这种情况下，经常选择患者进行“全面 QT/QTc 研究”。当在患者中也不可能进行研究时，基于检测该安全性风险的重要性，需要开发检测 QT/QTc 间期延长作用的其他方法。上述方法包括在研发早期，在严格对照和更大范围用药剂量下，收集多个时间点的心电图数据。

2.5 心电图数据的收集、评价和提交

以下建议与“全面 QT/QTc 研究和不能实施“全面 QT/QTc 研究”时进行的已知对心脏复极化存在影响的药物的任何研究。

2.5.1 标准 12 导联心电图的收集和评价

虽然允许使用动态心电图技术（见 2.5.2 部分），但临床心电图数据库主要来自于 12 导联体表心电图。心电图数据库的质量要依靠使用具有数字信号处理功能的先进设备。同时，应在近期对这种设备进行维修和校准。仪器的校准记录和性能数据应保留在文件上。在进行多中心试验时，应进行心电设备操作的培训以保持操作者技术（如：皮肤准备、导联放置的部位和患者姿势等）和数据获取实操的一致性。

目前，在临床试验中已经采用多种方法测量心电间期。对于一个特定的临床试验，申请者应利用所选择的系统描述 QT/QTc 间期测量的准确性和精确性。测量方法的选择取决于试验要求的精确水平。例如，“全面 QT/QTc 研究”就要求确保间期测量的精确性。目前，通常由一些有经验的读取者（无论是否存在计算机的辅助）对中心心电图实验室获取的数据参与测量。如果使用全自动化仪器能取得具有良好特性的心电数据，那么也可以修订本指导原则中对于心电间期测量的

建议。心电数据的读取者必须对时间、治疗方案和受试者标记保持盲态，并且，对于一个受试者的所有心电图记录，应由同一个读取者读取。应通过评价者在全盲条件下再读取数据的一个子集（正常和异常），以确立数据读取者之间和数据读取者内部的变异度。

在临床试验早期，若对药物致 QT/QTc 间期延长作用没有相关担忧，可采用机读心电数据对安全性进行快速心电图评估。申请者应提前定义心电图的诊断标准和不良事件的确认标准。

虽然，测量 QT 间期的最合适导联和方法学还没有建立，但通常采用胸前导联和 II 导联。在一项特定的试验中，方法应一致。

T-U 波群可能发生形态学上的改变，故应提供 T 波和 U 波形态变化的信息。

离散的 U 波应该从 QT/QTc 间期测量中排除。

2.5.2 动态心电图监测

虽然动态心电图监测历来被认为不足以作为 QT/QTc 间期的主要评估，但新的动态心电图系统能够收集更接近于体表心电图的多导联数据，对收集心电图间期数据的具

有潜在价值。动态心电图可用来发现极端的 QT/QTc 间期事件，这些事件很少在白天和无症状心律失常时发生。此外，动态心电图获得的 QT/RR 数据在计算个体 QT 校正时也有用处。然而，用这种方法测量的 QT/QTc 数据与在标准体表心电图上获得的数据在数值上并不一致，因此，这两种方法获得的数据不适于用相同监管规定阈值直接比较、汇总或解释。

2.5.3 间期及波形数据的提交

心电图间期数据和整体评价信息的提交应遵循地方规范。

3. 临床试验心电图数据的分析

在任何新药申请中，药物对标准心电图间期和波形影响的评价均为安全性数据的基本组成部分。

不论“全面 QT/QTc 研究”的结果如何，应对所有试验中作为不良事件所记录到的心电图变化其进行汇总分析。应将“全面 QT/QTc 研究”获得的心电图间期数据与后续试验中用相似精确标准收集和分析的试验数据一起合并，而不应与采用精确性较差标准的试验所收集到的心电图数据一起合并。在临床研究计划内的多个相似试验中，心电图采集的标准化将便于进行数据的合并分析。

3.1 QT 间期校正公式

由于 QT 间期与心率负相关，通常对测得的 QT 间期进行心率校正以确定 QT 间期相对于基线是否有所延长。推荐的校正公式多种多样，最常用的是 Bazett's 和 Fridericia's 校正方法。在临床试验早期，评价一种新药对健康人群 QT 间期的影响时，应设计成能检测相对较小的影响（如 5ms），采用可用的精确校正方法非常重要。

由于对于最佳的校正方法尚存在争议，所以，在所有申请中，应同时提交未校正的 QT 和 RR 间期数据、心率数据，采用 Bazett's 和 Fridericia's 校正方法的和采用任何其他公式校正的 QT 间期数据。采用新的校正方法（例如，个体自身校正），强烈建议采用同期阳性对照组，以确定新方法检测 QT 间期影响的能力。

3.1.1 基于群体的校正公式

包括以下校正公式：

1) Fridericia's 校正公式： $QTc=QT/RR^{0.33}$

2) Bazett's 校正公式： $QTc=QT/RR^{0.5}$

在临床实践和医学文献中常常应用 Bazett's 校正公式，然而，一般而言，在心率增快时应用 Bazett's 校正公式会过

度校正，在心率低于 60bpm 时会校正不足，因此，该校正公式不是一个完美的校正公式。在存在心率变化的情况下，Fridericia's 校正公式比 Bazett's 校正公式更为准确。

3) 基于线性回归方法的校正

对于安慰剂或基线研究人群的 QT/RR 数据曲线，应用线性回归方法可估计斜率(b)，此斜率可用于对来自药物组和对照组的数据标准化为 60 次/分钟的标准心率，可用方程式 $QT=a+b(1-RR)$ 表示。例如，Framingham 校正公式 $[QT_c=QT+0.154(1-RR)]$ 就是由线性回归方法得出的校正公式。

4) 采用线性或非线性回归模型校正来自大型数据库的合并数据。

3.1.2 受试者内数据导出的校正公式

目前，已经形成用个体受试者数据进行心率校正的方法。首先采用回归分析方法对个体一定心率范围内的治疗前 QT 和 RR 间期数据进行校正，然后再采用此校正方法对治疗中 QT 值进行校正。这些方法最适合用于“全面 QT/QT_c 研究”和早期临床研究。在这些研究中，可在广泛的心率范围内获得每个研究受试者的许多 QT 间期测量值。由于 QT/QT_c 间期对心率的适应性变化并不是短时间内发生的，故应注意排除

在快速心率变化期间记录到的，受 QT/RR 滞后效应影响的 ECG 数据。

3.2 QT/QTc 间期数据分析

虽然 QT/QTc 间期相对基线增加可提供有价值的信号，但由于一些与药物治疗无关的潜在变化，使对这些差异的解释更为复杂，这些变化包括均值回归和极端值的选择。均值回归是指具有高基线值的受试者在随后的时间点向低基线值降低的趋势，而低基线值受试者向高基线值增高的趋势。回归的方向取决于起始标准的选择（例如，如果试验中排除了具有高 QT/QTc 间期基线值的受试者，则治疗中记录到的值将相对于基线水平有所上升）。选择多个观察值中最高值的过程几乎必然导致任何单个基线值的明显变化，此现象在药物治疗组和安慰剂组中均可发生。

因此，应对 QT/QTc 间期数据同时进行集中趋势分析（如：均值、中位数）和分类分析。这两种分析都可为药物的临床风险评价提供相关信息。

3.2.1 集中趋势分析

最常采用在数据采集期的药物和安慰剂（基线校正的）之间的最大时间匹配均值差异法，分析试验药物对 QT/QTc 间期的影响。集中趋势评价的其他方法包括对发生在每个个

体药物峰浓度时，对 QT/QTc 间期变化的分析。对于吸收或代谢率存在较大个体间变异的药物来讲，后一种分析方法尤为重要。

3.2.2 分类分析

基于符合或超过预设上限值患者的数量和百分比，对 QT/QTc 间期进行分类分析。临床显著的 QT/QTc 间期变化，是根据 QT/QTc 绝对值或相对于基线的变化来定义的。对于基线时 QT/QTc 间期正常和延长的患者应分别进行分析。对于所有 QT/QTc 间期分析，当可以对治疗组和对照组中超阈值数据的比率进行比较时，分类分析最有价值。

关于 QT/QTc 间期绝对值和相对基线变化的上限值，目前还没有达成共识。但是，较低的极限值增加假阳性的发生率，较高的极限值将增加无法检测到信号的风险。临床试验中，治疗期间 QTc>500ms 的延长已作为一个特殊关注的阈值。对于这种不确定的情况，采用不同的极限值进行多种分析是合理的办法，如：

绝对 QTc 间期延长：

QTc 间期>450

QTc 间期>480

QTc 间期 > 500

QTc 间期相对于基线的变化:

QTc 间期相对于基线的增加 > 30

QTc 间期相对于基线的增加 > 60

3.2.3 药物暴露与 QT/QTc 间期变化之间关系的分析

通过建立药物浓度与 QT/QTc 间期变化之间的关系，可提供更多信息，有助于设计和解释评价心脏复极的研究。这个领域目前正处于积极探索中。

3.3 心电图波形的形态分析

虽然尚不确定心电图形态变化的预测价值（如 U 波的出现），但应对形态学异常进行描述，并提供每个治疗组中出现相对基线变化（形态异常的表现或恶化）的受试者数量和百分比。通常，这些数据将作为“全面 QT/QTc 研究”的一部分进行采集。

4、不良事件

除了有关心电图间期变化的数据外，不良事件数据是药物潜在致心律失常作用的另一个信息来源，包括：

- 临床试验期间治疗的提前中止和剂量调整；

- 上市后的不良事件报告（如有）。

4.1 临床试验中的不良事件

虽然药物导致的 QT/QTc 间期延长通常没有症状，但是在那些服用试验药物的患者中，某些不良事件发生率的增加可能预示着潜在的致心律失常作用。应对治疗组和对照组患者中以下临床事件的发生率进行比较，尤其是当有证据表明药物具有延长 QT/QTc 间期作用时：

- 尖端扭转型室性心动过速（TdP）；
- 猝死；
- 室性心动过速；
- 心室纤颤和心室扑动；
- 晕厥；
- 癫痫发作。

临床数据库中很难获取扭转型室性心动过速（TdP），甚至对于那些已知具有显著致心律失常作用的药物来说也是如此。因此，当发现心电图和其它临床数据可疑时，不能认为在药物应用数据库中观察到 TdP 发作，就有充足理由排除药物可能的致心律失常风险。以上所列的其他不良事件，

虽然对心脏复极作用相对不特异，但在临床试验中更易获取，并且，各试验组之间，这些不良事件出现频率的不均衡性，预示着试验药物潜在的致心律失常作用。应依据年龄、性别、已存在的心脏疾病、电解质紊乱和伴随治疗等因素进行亚组分析。虽然难以对特定原因的死亡率进行比较，但是，总死亡中“猝死”比例的差异可作为药物潜在致心律失常作用的标志。

对于所有严重心脏不良事件应提供详细的患者病例报告，对任何严重事件或导致治疗中止事件的病例也是一样。在评价药物导致 QT/QTc 间期延长与不良事件的因果关系时，应注意考虑暂时的相关性及事件发生时收集到的心电图结果。由于 QT/QTc 间期有相当大的波动，因此，在不良事件发生前或接近发生时的心电图正常，也不应排除药物可能具有 QT/QTc 间期延长的作用。除了适当的不良反应报告外，QT/QTc 间期明显延长或 TdP 发作的患者可能为风险管理提供有用的信息。确定这些患者后，将针对其他危险因素对他们进行详细的检查（如遗传倾向，见 4.3 部分）。在适当监测条件下，再次给予试验药物进行激发试验，可以提供有关剂量-效应和浓度-效应关系的有用信息。

在评价新药的安全性时，应该考虑患者入选标准和排除标准对研究人群出现 QT/QTc 间期延长和相关不良事件的风

险的影响程度（例如：排除心脏伴随疾病或肾/肝功能受损，禁止合并使用利尿剂的患者）。理想的情况下，大部分临床试验应该包括有充分代表性的女性和老年患者，以及具有目标使用人群中典型的伴随疾病和伴随治疗的患者

如果患者在临床试验期间出现的症状或心电图发现提示为心律失常，建议立即由心脏病专家进行评估，以便对患者进行治疗，讨论继续/重新治疗的问题。

4.2 提前停药和剂量下调

应关注那些由于出现 QT/QTc 间期延长而中止临床试验的受试者或患者。应该提供关于患者提前停药的信息（例如，QT/QTc 间期值超过试验设计确定的上限，出现 QT/QTc 间期延长伴随心律失常症状时），并应提供剂量、治疗时间、血药浓度水平、人口统计学特征和存在或缺乏心律失常危险因素的信息。

由于 QT/QTc 间期延长而将剂量下调的病例也应做记录。

4.3 遗传药理学考虑

已知许多类型的长 QT 综合征与基因编码的心脏离子通道蛋白突变有关。由于不完全外显，在筛选心电图评价时，

并不是所有的离子通道基因突变携带者都表现出 QT/QTc 间期延长。基因多态性可以影响离子通道功能，导致心脏对影响复极化的药物的敏感性增加。对于那些在药物治疗中出现明显 QT/QTc 延长或 TdP 的患者，应考虑进行基因分型检测。

4.4 上市后不良事件报告

因为记录到的 TdP 病例相对罕见，甚至对于那些延长 QT/QTc 间期的药物也是如此，所以常常在药物上市后有大量患者人群应用该药物时才会报告 TdP。应审核上市后不良事件数据，寻找 QT/QTc 间期延长和 TdP 的证据以及可能与 QT/QTc 间期延长有关的不良事件，如心脏骤停、心源性猝死和室性心律失常（如，室性心动过速和心室颤动）。典型的 TdP 发作很可能与使用药物相关，然而，如果在低风险人群中报道其他更常见的事件（例如，年轻人发生猝死），须特别关注。

5. 监管结论、说明书和风险管理策略

5.1 QT/QTc 间期延长作用与评价方法的相关性

QT/QTc 间期显著延长，无论是否记录到心律失常，都可能成为药物不予批准或中止临床研究的依据，尤其当此种药物相对于现有治疗并无明显优点，以及现有治疗可以满足大多数患者的需求时。如果不能对一个具有潜在 QT/QTc 间

期延长特征的药物进行充分的临床评价，同样会成为延迟或拒绝药物上市的理由。对于非抗心律失常药物，其获益/风险评价的结果主要受到如下因素影响，包括 QT/QTc 间期延长作用大小、该作用出现在大多数患者中或是仅发生在某些特定少数患者中、药物的总体获益，以及风险管理措施的实用性和可行性。如果判断不太可能在临床实践中实施这些建议，那么在药品处方信息中纳入预防内容不能满足风险管理策略需求。如果 QT/QTc 间期延长为相同治疗类型存疑药物所共有的特征，那么，在对新药进行评价时，可以采用同期阳性对照设计，对新药和同一类别其他药物的 QT/QTc 间期延长作用幅度和发生率进行比较。

虽然，有时因作用微弱而很难确定药物是否影响平均 QT/QTc 间期但随着 QT/QTc 间期延长，心律失常发生的危险增加。延长 QT/QTc 间期均值大约 5ms 或小于 5ms 的药物似乎不会导致 TdP。尚不清楚这种情况是表明这些化合物没有增加 TdP 的风险，或者仅仅是危险增加的幅度太小而无法检出。对于延长 QT/QTc 间期均值大于 5ms 且小于 20ms 的药物的数据尚未得出明确结论，但是这些化合物中确实有一些与致心律失常风险有关。延长 QT/QTc 平均间隔 20 毫秒的药物会显著增加致心律失常的可能性，并可能在药物研发过程中观察到临床心律失常事件。

无论药物延长 QT/QTc 间期的作用有多大，药物的研发与批准都取决于未经治疗疾病的发病率和死亡率以及药物经证实的临床价值，尤其是与现有治疗方式比较。如果在有抗药性、不耐受或药物说明书中禁忌症的患者中证实了该药物的临床获益，在适应症限制用于这类患者时，那么就意味着额外的临床相关考虑，可考虑批准该药物。

目前，已经提出一些能改变 QT/QTc 间期延长风险的因素。例如，尽管至今尚无充分证据证实，但已有人提出，一些药物可以延长 QT/QTc 间期至一个“平台”值，在平台值以上并没有剂量依赖性的间期延长。也有人认为，致心律失常的风险也许受到其他药理学因素的影响（如，其他离子通道的作用）。在任何情况下，对于已经证实对 QT/QTc 间期有影响的药物，作为风险评价的一部分，确认“最坏情况场景”是很重要的（例如，在目标患者人群中，在治疗期间获得的峰值作用时和在最高血药浓度时测量的 QT/QTc 间期）。

5.2 具有 QT/QTc 间期延长作用药物的说明书问题

一般认为，说明书存在地区性差异。然而，推荐考虑以下几点：

- 对于风险的警告/预警；

- 描述研究 QT/QTc 间期作用的临床试验的设计和结果，包括确定性作用的缺失情况；
- 推荐的剂量；
- 描述所有已知的增加致心律失常风险的情况（例如，充血性心力衰竭，长 QT 综合症和低钾血症）；
- 预警声明，涉及合用两种或两种以上致 QT/QTc 间期延长药物，以及其他可能增加该风险性的药物相互作用的情况；
- 患者监测建议（心电图和电解质），以及对 QT/QTc 延长患者或出现心律失常症状患者的治疗建议。

5.3 具有 QT/QTc 间期延长作用的药物上市后的风险管理

按照治疗规程进行剂量调整，显然可以大大降低接受抗心律失常药物治疗的住院患者发生 TdP 的风险；没有其他治疗类型药物的相似数据。对于已经批准的可导致 QT/QTc 间期延长的药物来说，风险管理的策略旨在最大限度地降低与应用药物有关的心律失常的发生率，而要做到这一点需要加强医护人员及患者的教育。