

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、日本和美国的管理机构采纳。

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

1.1 背景

1.2 目的

1.3 适用范围

2. 临床试验

2.1 评价药物对QT间期影响的总体方法

2.1.1 受试者入组

2.1.2 安全性检测和中止标准

2.2 ‘QT/QTc的全面研究’

2.2.1 ‘QT/QTc的全面研究’设计

2.2.2 ‘QT/QTc的全面研究’中剂量效应与时程的关系

2.2.3 ‘QT/QTc的全面研究’测量心电图的时间选择

2.2.4 ‘QT/QTc的全面研究’的解析

2.2.5 评价QT/QTc间期作用的替代方法

2.3 ‘QT/QTc的全面研究’后的临床试验评价

2.4 当在健康志愿者中无法进行‘QT/QTc的全面研究’时的临床研发

2.5 心电图数据的收集、评价和提交

2.5.1 标准12导联心电图的收集和评价

2.5.2 动态心电图监测

2.5.3 间期及波形数据的提交

3. 临床试验心电图数据的分析

3.1 QT间期校正公式

3.1.1 来自群体的校正公式

3.1.2 来自受试者内部数据的校正公式

3.2 QT/QTc间期数据分析

3.2.1 集中趋势分析

3.2.2 分类分析

3.2.3 药物暴露与QT/QTc间期变化间关系的分析

3.3 心电波形的形态分析

- 4. 不良事件
 - 4.1 临床试验中的不良事件
 - 4.2 提前停药和剂量下调
 - 4.3 遗传药理学考虑
 - 4.4 上市后不良事件报告
- 5. 监管, 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
 - 5.2 关于药物延长QT/QTc间期的说明书内容
 - 5.3 具有QT/QTc间期延长作用的药物上市后的风险管理

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, 该作用表现在体表心电图上为可测量到 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 波恢复到基线时终点的时程。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室性快速心律失常。TdP 是一种多型性室性快速心律失常, 心电图上表现为围绕等电线连续扭转的 QRS 波群。TdP 的一个特点是心律失常发生前室上性心搏中 QT 间期的显著延长。TdP 易演变成心室纤颤并导致猝死。

由于 QT 间期延长的程度可被看作是一个致心律失常危险性的相对的生物标记, 通常 QT 间期延长与 TdP 之间存在一种定性关系, 对于那些可能引发 QT 间期延长的药物更是如此。QT 间期与心率成反比, 因此, 常规通过各种公式将测得的 QT 间期校正为非心率依赖性 QTc 间期。然而, 尚不明确心律失常的发生与 QT 间期或 QTc 绝对值增加之间是否存在必然联系。大多数引发 TdP 的药物都可明显引起 QT/QTc 间期的延长 (后称作 QT/QTc)。由于用药而引发的 TdP 病例 (致命与非致命的) 已经导致一些药物从市场上撤销并使其他二线药物从目录中剔除。由于 QT/QTc 间期延长是与提高发现心律失常敏感性有关的心电图表现, 因此, 新药在上市前进行充分的安全性评价应包括详细描述其对 QT/QTc 间期影响的特点。

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, 以助于评价药物潜在的致心脏复极化延迟的作用。这些评价应包括测试新药对 QT/QTc 间期的影响以及对心血管不良事件的收集。特殊药物的试验方法

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的课题。因此，当收集到其他新数据（临床与非临床的）时，本指导原则将进行重新评价与修订。

1.3 适用范围

对于那些具有系统生物利用度的新药，本指导原则的建议是适用的，但对那些分布高度局限和那些局部应用且不吸收的药物并不适用。当抗心律失常药物延长 QT/QTc 间期作为其临床发挥疗效的部分机制时，则重点在于药物拟用于临床的目的而非对心律失常的控制。尽管本文件原则上关注新药的研发，但其建议也适用于已批准药物在开发新剂量或新用法时可能导致显著更高的暴露（如最大峰浓度及药时下面积）时。如果对药物的新适应症或患者人群进行研究时，也应适当考虑心电图的改变。如果药物或其化学或药理学成分与药物上市后监测期出现的 QT/QTc 间期延长、TdP 或心脏猝死有关，则应着重关注药物对 QT 间期影响的评价。

2 临床试验

2.1 评价药物对 QT 间期影响的总体方法

在药物的临床试验初期，药物应进行临床心电图评价，尤其应包括一个单独的实验用以评价药物对心脏复极化的影响（‘QT/QTc的全面研究’）。有些因素降低了进行这类试验的必要性，包括无法进行健康志愿者或患者试验，如何进行药物试验和使用（例如在连续监测下服用）以及获取非临床数据。

2.1.1 受试者入组

对于已经确定的临床试验来说，受试者的选择将受到药物对心脏复极化作用临床及非临床数据的影响。直到明确了药物对QT/QTc间期的影响，才建议采取以下排除标准：

- QT/QTc间期明显延长（如：反复证实了QTc间期 $>450\text{ms}$ ）；
- 存在导致TdP的其他危险因素（如心力衰竭、低钾血症、遗传性长QT综合症）
- 同时应用导致QT/QTc间期延长的药物

如果从早期临床试验获得药物对QT/QTc间期影响的数据，则后续的临床试验应该扩大入选标准以纳入更多的患者进行试验，这些患者可能仅使用过一次该药物。

2.1.2 安全性监测和中止标准

如果患者可能面临发生TdP的不良事件，那么临床试验方案应该确定试验应

遵循的步骤。

如果试验药物在治疗过程中出现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,应考虑中止临床试验。通常将QT/QTc间期 $>500\text{ms}$ 或超出基线 $>60\text{ms}$ 作为潜在中止标准的阈值,但对于特定的试验,确切标准的选择将依赖于适当考虑了适应症和患者人群问题基础上的风险耐受水平。

2.2 ‘QT/QTc的全面研究’

QT/QTc的全面研究目的在于通过测量QT/QTc间期延长情况,明确是否该药物对心脏复极化有一个药理学作用阈值。以下进一步讨论的是,当QTc平均效应约为 10ms 时,作为95%置信区间上限的校正后的阈值水平约为 5ms 。(threshold level of regulatory concern, discussed further below, is around 5ms as evidenced by an upper bound of the 95% confidence interval around the mean effect on QTc of 10ms .) 试验应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进行)以确定是否一个药物在靶患者人群对QT/QTc间期的作用将在药物研发的后续阶段进行深入研究。该试验并不是要明确药物的致心率失常作用。虽然数据有限,但可以认为‘QT/QTc的全面研究’不受种族因素的影响。

虽然确切的时间取决于试验药物研发过程中的具体情况,但临床研发早期应进行‘QT/QTc的全面研究’并将为后续的试验提供最大限度的指导。由于一些基础临床数据包括耐受性和药代动力学数据对于该项试验的设计和实施非常重要,因此,该项试验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)。

‘QT/QTc的全面研究’结果可能会影响后续试验所获得信息的价值:

- ‘QT/QTc的全面研究’的阴性结果将会依照现行的方法在每个治疗领域搜集心电图数据以为药物研发的后续阶段进行充分评价(见2.3部分)。

- ‘QT/QTc的全面研究’的阳性结果将导致在药物研发的后续阶段进行扩大的心电图安全性评价(见2.3部分)。

可能出现下列罕见情况:‘QT/QTc的全面研究’是阴性结果,但非临床数据却显示强阳性结果(如hERG阳性在低浓度水平,但体内动物模型结果中却是强阳性结果)。如果其他数据无法解释这种矛盾,并且试验药物在药理学相关的范围内,那么在药物研发的后续阶段应进行更大范围的心电图安全性评价。

2.2.1 ‘QT/QTc的全面研究’设计

‘QT/QTc的全面研究’应具有合理以及良好的可控性,并考虑到控制潜在偏倚的影响,包括采用随机、盲法及安慰剂对照等方法。由于‘QT/QTc的全面研究’对于药物研发后续阶段中确定心电图数据搜集的强度(intensity)非常关

键，因此此项研究在检测临床意义的差别应有很高的可信度。通过同时设立阳性对照组（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。阳性对照组应该对平均QT/QTc间期产生大约5ms影响（例如，一个接近于代表校正阈值的QT/QTc间期的影响大约为5ms）。检测阳性对照组的作用可以建立此项研究用以检测试验药物这种作用的能力。若缺乏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，那么从同种分类的其他成分中选择对照药物时，应考虑二者在相同治疗剂量下的作用大小应具有可比性。

在评价药物致QT/QTc间期延长作用的试验中，应进行交叉与平行组试验设计。交叉试验研究至少有以下两点优势：

与平行试验研究相比，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，并因此减少了与受试者之间可变性有关的差异变异。

对每个受试者的数据，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彻底洗脱时；

由于其他原因导致明显的延迟（carryover）作用时，如不可逆的受体结合或持续活跃的新陈代谢作用；

如果进行多剂量或多治疗组的比较时。

在测量QT/QTc间期时，一个重要的问题是其内在变异性的存在。此变异性由多种因素引起，包括活动水平、体位变化、生理周期模式以及食物的消化等。在实施‘QT/QTc的全面研究’时，阐明内在变异性是至关重要的。我们可以通过几种方法做到这一点，包括在基线水平和研究过程中收集多种心电图数据。

2.2.2 ‘QT/QTc的全面研究’中剂量效应与时程的关系

一个合理的药物研发过程应确保针对药物的QT/QTc间期延长作用对剂量效应及浓度效应关系进行充分研究，包括对高于预期治疗剂量下所获得浓度的研究。关于心电图评价时间的药物浓度数据应有助于进行这些评价。如果不排除由于药物不良反应所致安全性或耐受性方面的考虑，应对药物在预期最大用药暴露下进行多种充分的研究。如果药物浓度可以通过与代谢酶（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增高，那么这些作用应在最大抑制条件下进行研究。这种方法需要了解药物的药效学和药代动力学以及人体新陈代谢的特点。总之，给药时间和给药方法应足以了解药物及其活性代谢产物在相关浓度下的作用特点。

2.2.3 ‘QT/QTc的全面研究’ 测量心电图的时间选择

在‘QT/QTc的全面研究’中，应参考有效的与药物药效学特征相关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，单或多剂量，时程）。对于短半衰期和没有代谢干扰的药物，进行单剂量研究便足够了。研究应能了解在所有剂量范围药物对QT/QTc间期的作用特点。由于药物血清峰值浓度并不总是与药物对QT/QTc间期的峰值作用相一致，因此应关注在出现血药峰值浓度时间点时心电图记录的数据。由于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，需要进行足够长的阳性对照研究以发挥此种作用。

2.2.4 ‘QT/QTc的全面研究’ 的解析

由于作用微弱，有时很难确定药物是否存在对平均QT/QTc间期的影响。然而那些使QT/QTc间期延长不超过5ms的药物并不导致TdP的发生。基于这一点，应对阳性对照（无论是否药理学或非药理学的对照）进行确切的定义，并使阳性对照在校正阈值（5ms，2.2部分）产生对QT/QTc间期的延长作用。

基于相似的考虑，‘QT/QTc的全面研究’的阴性结果是指在95%单侧置信区间的上限，药物对QT/QTc间期的延长在最大时间匹配时的平均影响小于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。当在最大时间匹配差异超过这个阈值，即为阳性结果。阳性结果会影响药物研发后续过程中进行的评价，但不意味药物具有致心律失常作用。

与其他数据一样，也应探究极限值（见3.2.2部分）的存在。

2.2.5 评价QT/QTc间期作用的替代方法

‘QT/QTc的全面研究’的替代评价方法是主动调查。调查的内容包括对浓度与QT/QTc间期作用之间关系的评价以及对临床试验初期收集到的心电图数据进行更为深入的评价。

2.3 ‘QT/QTc的全面研究’ 后的临床试验评价

如果‘QT/QTc的全面研究’结果为阴性（见2.2部分），则在每个治疗领域依照现行研究方法收集的基线和周期治疗中的心电图数据将足以进行药物研发后续阶段的评价。

如果‘QT/QTc的全面研究’结果为阳性，则应在随后的临床试验中进行额外的评价。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。研究中选择暴露于足够剂量范围的患者以及一些具有可能导致TdP发生的其他危险因素的患者进行试验是很重要的。通常这些分析应关注极限值和平均QT/QTc的变化。根据‘QT/QTc的全面研究’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格的监护。

尽管没有足够的心电图数据用以进行相关评价，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这个信息。这种情况下，收集预期出现药物峰浓度作用时的心电图数据就显得非常重要，该时间点的确定取决于

‘QT/QTc的全面研究’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‘QT/QTc的全面研究’阳性结果之后，应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，>500ms）或出现严重的心血管不良事件表现为心律失常（如TdP）。要对这些病人可能存在导致这些事件的危险因素（如存在长QT综合症的基因型，见4.3部分）进行详细的评价。

如果‘QT/QTc的全面研究’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

如果后期试验有迹象表明药物在患者人群中具有QT/QTc间期延长的作用，那么即使“thorough QT/QTc研究”结果是阴性的，也需要进行附加的研究。

2.4 当在健康志愿者中无法进行‘QT/QTc的全面研究’时的临床研发

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‘QT/QTc的全面研究’（如细胞毒性抗癌药）。这种情况下，通常选择患者进行‘QT/QTc的全面研究’。当无法在患者中进行时，应该对其他检测QT/QTc间期延长作用的方法进行安全和风险因素的评价，包括在研发初期，在严格设定对照和更广范围的用药剂量下，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

以下建议与下列情况相关：‘QT/QTc的全面研究’、任何对于已知的影响心脏复极化的药物所进行的研究以及不能完成‘QT/QTc的全面研究’时。

2.5.1 标准12导联心电图的收集和评价

虽然动态心电图技术前景乐观（见2.5.2部分），但临床心电图数据库的采集主要来自于12导联体表心电图。心电图数据库的质量也取决于具有数字信号处理功能的先进设备的使用。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在文件上保留。在进行多中心试验时，应进行心电设备操作的培训

以保持操作技术的一致性（如：皮肤准备、导联放置的部位和患者姿势等）。

临床试验中已经采用多种方法测量心电间期，并且对于一个特定的临床试验，申请者应用选择系统描述测量QT/QTc间期的准确性和精确性。方法的选择取决于试验要求的精确水平。例如，‘QT/QTc的全面研究’就要求确保间期测量的精确性。目前，这通常与一些有经验的读取者（无论是否存在计算机的帮助）对中心心电图实验室所获取数据的测量有关。如果应用全自动化仪器能取得具有良好特性的心电数据，那么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、治疗方案和目标检验者不知情的条件下进行数据读取，并且数据读取者应读取在一个特定试验中获得的所有心电图记录。应通过评价者在全盲条件下再读取数据，以确立数据读取者之间和数据读取者内部变异的程度。

在临床试验早期，无人工测量情况下，机读心电数据有快速评价心电图安全性的作用。心电图诊断的标准和不良事件确认的标准应由申请者提前定义。

尽管大多数用以测量QT间期的适当导联和方法学还没有建立，但通常应用胸前导联和II导联。对于一个特定的试验，应采用一致的方法。

T-U波群可能发生形态学上的变化，应提供T波和U波形态变化的信息。

离散的U波群应该从QT/QTc间期测量中排除。

2.5.2 动态心电图监测

过去认为，没有充分证据表明动态心电图监测可用于QT/QTc间期的初步评价，但是，可以收集更接近于体表心电图的多导联数据的新方法对于间期数据的收集具有潜在的价值。动态心电图监测可用于发现特殊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。动态心电图监测获得的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量上并不一致，因此，用同样的校正阈值，这两种方法获得的数据不适于直接比较、汇总或解析。

2.5.3 间期及波形数据的提交

心电图间期数据和全面评价的信息应遵循地方规范。

3. 临床试验心电图数据的分析

药物对标准心电图间期和波形影响的评价被认为是任何新药申请中安全性数据的基本组成部分。

不论‘QT/QTc的全面研究’的结果如何，应汇总所有试验中作为不良事件所

记录到的心电图变化并对其进行分析。关于心电图数据的收集和分析，应将‘QT/QTc的全面研究’获得的心电图间期数据与随后的相似精确的试验数据一起汇总，而不应与采用精确性较差的试验所收集到的心电图数据一起汇总。临床试验方案中相似研究的心电图采集的标准化将便于进行汇总分析。

3.1 QT间期校正公式

由于QT间期与心率成反比的关系，测得的QT间期通常针对心率校正以确定是否QT间期相对于基线有所延长。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，在临床试验初期评价一个新药对健康人群的QT间期的影响时，设计检测相对小的影响（如5ms）时，采用精确的校正方法是很重要的。由于何为最好的校正方法尚存在争议，所以，除了采用任何其他公式校正的QT间期外，在所有申请中，应与采用Bazett’s和Fridericia’s校正方法校正后的QT间期数据一样，提交未校正的QT和RR间期数据、心率数据。

同期进行的阳性对照组试验建议采用更为先进的方法进行校正以显示出新方法检测对QT间期影响的能力。

3.1.1 来自群体的校正公式

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，在心率增快和心率低于60次/分情况下应用Bazett’s校正公式可能会过度校正，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) 基于线性回归技术的校正

对于安慰剂或基线研究人群的QT/RR数据曲线应用线形回归技术可进行斜率(b)的预测，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。framingham校正公式 $[QTc=QT+0.154(1-RR)]$ 就是一个得自线性回归的校正公式的例子。

4) 采用线性或非线性回归模型校正来自大型数据库的汇总数据

3.1.2 来自受试者内部数据的校正公式

已经形成个体受试者数据针对心率进行的校正，采用回归分析技术对个体治疗前QT和RR间期数据通过心率范围进行校正，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‘QT/QTc的全面研究’和早期临床研究。在这些研究中可能通过广泛的心率范围获得每个研究对象的许多QT间期测量值。由于QT/QTc间期适应于心率的变化并不是同时发生的，故应注意排除由于QT/RR滞后影响所致的快速心率变化期间记录到的ECG数据。

3.2 QT/QTc间期数据分析

尽管QT/QTc间期相对于基线的增长是数据的价值所在，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，包括对于均数和极限值选择的回归。对于均数的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。

应提供QT/QTc间期数据以进行集中趋势分析（如：均数、中位数）和分类分析(categorical analyses)。这些数据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药物和安慰剂（基线校正）之间的最大时间匹配平均差的方法分析试验药物对QT/QTc间期的影响。集中趋势评价的其他方法包括发生在每个个体药物峰浓度时变化的分析。对于吸收或代谢率存在较大个体差异的药物来讲，后一种分析方法尤为重要。

3.2.2 分类分析(categorical analyses)

患者符合或超过预期上限的数量和百分比是QT/QTc间期数据类型分析的基础。临床显著的QT/QTc间期变化是根据QT/QTc绝对变化或相对于基线的变化来定义的。对于QT/QTc间期正常和延长的患者应进行分类分析。对于所有QT/QTc间期分析，当治疗组和对照组中超过阈值数据的比率可以进行比较时，分类分析是最有价值的。

关于绝对QT/QTc间期和基线变化上限值的选择还没有一致的意见。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。对于不确定的情况，采用不同的极限值进行多重分析是合理的办法，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间期变化间关系的分析

建立药物浓度对于QT/QTc间期变化间关系可为评价心脏复极研究计划和解释的分析提供更多信息，以助于进行有关药物QT/QTc间期变化影响的分析。这是一个有效的研究方法。

3.3 心电波形的形态分析

虽然心电图形态变化的预期值（如U波的出现）尚不确定，但应描述形态学异常并依据每个治疗组中出现形态异常或恶化的受试者数量和百分比来提供数据。所以应对心电波形形态学方面的异常进行分析。应获得这些典型的数据并将其作为‘QT/QTc的全面研究’的一部分。

4. 不良事件

除了有关心电图间期变化的数据外，不良事件数据可为药物潜在致心律失常作用提供另一个信息，包括：

- 临床试验期间治疗的提前中止和剂量调整；
- 如果可行，应提供上市后的不良事件报告。

4.1 临床试验中的不良事件

尽管药物导致的QT/QTc间期延长通常是没有症状的，但是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。下列临床事件的发生率应在治疗组与对照组间进行比较，尤其当有证据表明药物具有延长QT/QTc间期作用时：

- 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。

临床数据库中很难捕获到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，不能认为在药物应用数据库中观察到TdP发作就有充足的理由排除药物可能的致心律失常危险，当发现心电图和其它临床数据可疑时更是如此。以上所列的其他不良事件虽然对心脏复极作用的特异性较小，但在临床试验中更易被捕获，并且各试验组之间这些不

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。比较特定原因的死亡率是困难的，但已经提出，总死亡中确定为猝死那部分的差异可作为潜在致心律失常的标志。

对于所有严重心脏不良事件应提供患者详细的叙述，因为其将作为任何严重事件或导致治疗中止事件的病例。在评价药物导致QT/QTc间期延长与不良事件的因果关系时，应注意考虑瞬时的关系及事件发生时收集到的心电图结果。由于QT/QTc间期极为不稳定，因此在正常治疗中心电图测量如果完成于不良事件发生前或接近发生时，则不应排除可能具有QT/QTc间期延长的作用。除了适当的不良反应报告外，有明显QT/QTc间期延长或TdP发作的患者也许在风险评价方面提供有用的信息。当确定下来后，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）。在适当检测条件下，再次给与试验药物可能提供有关剂量-浓度效应关系的有用信息。

在评价新药的安全性时，我们应该考虑患者准入标准和排除标准的选择在多大程度上可能影响研究人群出现QT/QTc间期延长和伴随不良事件的风险（如应排除以下情况：心脏伴随疾病或肾/肝功能受损，禁止合并应用利尿剂）。大部分理想的临床试验应该包括有足够代表性的女性和老年患者，以及有伴随疾病和伴随治疗的目标应用人群。

如果临床试验期间一个受试者出现的症状或心电图发现暗示可能出现心律失常时，建议心脏专家对治疗患者的目的和关于继续/重新建立治疗的讨论进行及时评价。

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，所以并不是所有突变的离子通道基因携带者将在筛选心电图评价中显示QT/QTc间期延长。多态性可以影响离子通道功能，这将导致心脏对影响复极化的药物的敏感性增加。应关注那些在药物治疗中出现明显QT/QTc延长或TdP的基因型患者。

4.4 上市后不良事件报告

由于记录到的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，因此TdP常常在药物上市后有大量患者人群应用该药物时才会被报道。应对有意义的上市后不良事件数据进行分析，因为可能发现QT/QTc间期延长和TdP的证据以及这些不良事件可能与QT/QTc间期延长有关，如心搏停止、心源性猝死和室性心律失常（如，室性心动过速和心室颤动）。一个典型的TdP发作很可能与药物应用相关，因此，更常被报道的其它事件如果发生在低危人群中则可能与药物尤为相关（例如，年轻人出现猝死时）。

5 监管，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

如果药物对QT/QTc间期有明确的延长作用，伴或不伴有记录到的心律失常时，都将成为不批准一个药物或中止其临床试验的依据，尤其当此种药物相对于现有有效治疗并无明显优点，并且现有的有效治疗显然可以满足多数患者的需求时。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，那么该药物可能会被延迟上市或拒绝上市。对于非抗心律失常药物，其风险利益评价的结果主要受到QT/QTc间期延长作用大小（无论该作用出现在大多数患者中或是仅在某些定义的少数患者中）、药物的总体利益以及风险管理选择的功用和可行性的影响。如果对于处方信息中的有关预防信息（precautionary material）的建议在临床应用中是不可能的，那么，这些内容就没有必要被当作适当的风险管理策略来考虑。

如果QT/QTc间期延长是其他正在处于评价阶段的相同治疗类型药物所共有的特征，那么新药的评价将涉及与阳性对照组中同种类型其他药物间进行药物对QT/QTc间期延长作用的程度和发生率的比较。

很难确定药物是否对平均QT/QTc间期具有延长作用，因为此种作用很微弱以至于没有明显意义，但心律失常发生的危险显然随药物致QT/QTc间期延长程度的增加而增加。药物致QT/QTc间期均数延长约5ms或小于5ms时并不引起TdP的发生。尚不清楚这种情况是表明了这些化合物没有增加TdP的危险性还是这种增加的危险性太小以至于检测不出来。药物延长QT/QTc间期均数大于5ms且小于20ms的这个数据并非决定性的，但是这些化合物中有一些与致心律失常危险性有关。药物延长QT/QTc间期的均数大于20ms时，其增加致心律失常作用的可能性很大，并且在药物研发过程中可能观察到临床心律失常事件的发生。

不管药物延长QT/QTc间期的程度大小，药物的研发与批准都取决于它对与未治疗疾病或功能紊乱相关的发病率与死亡率的改善情况，并证实其临床价值，尤其是与现有治疗方式比较时更是如此。如果证实该药物在对其他治疗药物有抵抗的人群或有耐受或禁忌的患者中有效，则在适应症限制用于这类患者时，可批准

该药物用于同样的疾病。

已经提出一些因素能改变QT/QTc间期延长的风险，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作用（如，其他通道的作用）。无论如何，作为风险评价的一部分，已经证实了某药物具有QT/QTc间期作用（例如，在目标患者人群中，在治疗期间获得的峰值作用时间下以及在最高血浆浓度条件下测量的QT/QTc间期），那么，对于该药物辨别“最坏情况”是很重要的。

5.2 关于药物延长QT/QTc间期的说明书内容

已经认识到，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设计和结果，包括缺乏已证实的作用；
- 推荐的剂量
- 描述所有已知的增加致心律失常危险性的情况；
- 考虑到伴随应用两种或更多致QT/QTc间期延长药物以及其他相互作用可能增加该风险性的情况，应预先对此进行描述。
- 建议对患者进行监测(心电图和电解质)和管理，这些患者包括存在QT/QTc延长的患者或出现的症状预示有心律失常的患者。

5.3 具有QT/QTc间期延长作用的药物上市后的风险管理

按照治疗机构的方案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；没有相似的数据可用于其他治疗分类的药物。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，而做到这一点需要加强对于医护人员及病人的教育。