E14 执行工作组

ICH E14 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

问与答（R3）

当前版本

2015 年 12 月 10 日

国际人用药品注册技术协调会

ICH 秘书处，Chemin des Mines 9, P.O. Box 195, 1211 Geneva 20, Switzerland

电话：+41 (22) 338 32 06 - admin@ich.org, http://www.ich.org

为便于 E14 指导原则的实施，
ICH 专家编写了一系列问与答：

E14 问与答（R3）

文件历史

编码	历史	日期
E14 Q&As	ICH 督导委员会根据步骤 4 批准	2008 年 6 月 4 日
E14 Q&As (R1)	ICH 督导委员会根据四个新增问题的步骤 4 批准，四个新增问题是关于：性别差异；合并了新技术；后期监测；以及心率校正。	2012 年 4 月 5 日
E14 Q&As (R2)	ICH 督导委员会根据四个新增问题的步骤 4 批准，四个新增问题是关于：浓度-反应关系；复方药品；大型靶蛋白和单克隆抗体；以及特殊情况。	2014 年 3 月 21 日
E14 Q&As (R3)	ICH 督导委员会根据问题 5.1 的修订的步骤 4 批准，问题 5.1 的修订是关于：*QTc 数据的浓度反应模型的使用*。	2015 年 12 月 10 日

参考

ICH E14 The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs 2005 年 5 月

法律告知：*如果文件中 ICH 的版权始终得到认可，则本文件受版权保护，可以在公共授权下使用、复制、并入到其他文件中、改编、修改、翻译或传播。如果对文件进行任何改编、修改或翻译，必须采取合理的步骤清楚地标记、划分或以其他方式识别对原始文件做出的变更或基于原始文件的变更。必须避免任何对原始文件的改编、修改或翻译是由 ICH 批准或发起的印象。*

该文件按“原样”提供，不提供任何类型的保证。在任何情况下，ICH 或原始文件的作者对因使用本文件引起的任何索赔、损害或其他不利因素不承担责任。

上述许可不适用于第三方提供的内容。因此，对于版权归属第三方的文件，必须从该版权所有者获得复制许可

目录表

1. 心电图方法 3
2. 性别 7
3. 阳性对照 8
4. 研究设计 9
5. QTc 数据的浓度反应模型 10
6. 特殊情况 13
7. 临床试验后期的心电图监测 14

E14 问题与解答

1. 心电图方法

#	批准日期	问题	解答
1.1	**2008 年 6 月**	请论述将由何人评价心电图（ECG），包括读取者数量和培训以及对读取者设盲的需求？	本文件建议选用有丰富心电图评价经验的读取者，但是不能将经验丰富等同于需要进行的特定培训。评价心脏学家通读的心电图的技术人员，毫无疑问符合指导原则规定。指导原则试图限制读取者人数，表示指导原则试图加强一致性。 指导原则要求进行读取者内和读取者之间变异性评估，并建议由“少量经验丰富的读取者”（不一定仅设一位读取者）分析整个全面 QT 研究，因为读取者人数越多，变异性越大。培训可能是改善一致性的另一种方式。
1.2	**2008 年 6 月**	ICH 对用于全面 QT/QTc 研究和其他临床试验中的以下评价方法的作用有何立场？ • 全手动 • 全自动 • 手动判定（手动通读，计算机辅助，半自动）	目前用于测量 ECG 间期的技术可以分为三大类：全手动、全自动和手动判定。在这些大类的每一类中都归入了在导联选择、用于定义 T 波偏移的约定以及用于 U 波入选和排除的标准方面不同的许多方法。 可以对以下波形显示执行 ECG 读取： • 原始波形：单个导联记录得到的 ECG 波形； • 代表波形：（中位数心跳、参考周期）：由基于计算机的平均过程构成的组合波形，其包括校准和组合显性的、单个导联得到的正常执行的原始 ECG 波形的数据； • 全局波形：通过对具有噪声低和持续时间长的单个代表复合波进行加权平均或通过其它方法，叠加由所有或几个同时记录的导联得到的代表性波形以形成空间向量复合波而构成的心电活动的复合表示。

			全手动 当使用完全手动读取技术时，人类读取者负责检查 ECG 波形并且放置基准点以标记间期的开始和结束，而无需计算机算法的帮助。基准点放置的全手动方法可以应用于原始、代表和全局波形。全手动测量的是单导联中从原始 ECG 波形时，应当对可用的三个或更多个周期进行平均，以最终确定间期持续时间。这种方法的优点是读取者不会受到基准点的先前计算机放置的影响，但缺点可能是读取者间和读取者内的可变性，特别是在测量延长的时间间期时（例如，几个月）。使用手动阅读技术的实验室应当遵守基于预先规定标准的标准操作程序以确定放置基准点的位置。实验室的所有读取者应该为这些标准的一致实施接受培训。 **全自动** 全自动读取方法完全依赖于基准点放置和 ECG 间期测量的计算机算法。可以对原始、代表或全局 ECG 波形执行自动 ECG 间期测量。大多数数字心电图仪配备有对全局波形执行测量的算法。虽然自动化方法具有一致性和可再现性的优点，但是它们可能在存在噪声或在处理异常 ECG 节律、低幅度 P 或 T 波、或者重叠的 U 波时产生误导结果。用于构造和测量代表波形和全局波形的技术在不同计算机化算法之间以及在各个设备制造商中的不同软件版本之间不同。因此，当设备或算法不定时，全自动测量的算法间和制造商内变化性可能对串行比较引起混淆。 **手动判定（手动通读/计算机辅助/半自动）** 手动判定方法是指计算机算法负责 ECG 波形上的基准点的初始放置的读取方法。人类阅者随后检查基准点的算法放置，在认为计算机化测量不准确的任何地方进行调整。这种方法的优点是具有比全手动读取更好的一致性和再现性，同时提供了校正算法读取所造成的任何错误的可能。使用手动阅读技术的实验室应当遵守基于前瞻性定义标准的标准操作程序以确定放置基准点的位置。实验室的所有读取者应该为这些标准的一致实施接受培训。通常应该对用于间期确定的所有波形执行判定程序。如果使用替代方法，例如限于参考范围以上和以

			下的异常值间期的判断，则应按照问题 1.3 所述验证此方法。 ICH E14 指导原则目前建议临床试验采用完全手动或手动判断方法，在临床试验中 ECG 安全性评估是一项重要目标，例如全面 QT/QTc 研究。全面 QT 研究为阳性时，目前建议对后期研究中适当的患者样本采用完全动或手动判定方法（见 E14 文件中的第 2.3 节）。完全 QT/QTc 研究为阴性时，后期临床试验中使用全自动读取方法进行常规 ECG 安全性评估是足够的。
1.3	**2008 年 6 月**	ICH E14 指导原则包括以下陈述：“如果已有经充分表征的数据验证了全自动化技术已经开始可用，则可调整本指导原则就心电图间期测量给出的建议。”希望验证和使用自动化评价方法用于监管申报的申办者应期望什么？	鼓励开发更加复杂、可靠的方法用于读取 QT 间期和 T 波形态评估的自动 ECG 读取。目前还没有验证在患者中使用全自动读取方法的大规模研究；然而，有在健康志愿者中的全面 QT/QTc 研究的范例，已经在研究中使用自动化方法被并利用手动方法的 QT 间期测量进行了验证。 **QT 间期测量** 目前没有明确和广泛接受的标准能够验证新的半自动化或自动化方法，但是预期将对每种方法检测接近主管当局规定关注阈值的药物的 QT/QTc 延长效应的能力独立进行验证。应提交支持新方法验证的数据，并可包括描述性统计、协议的 Bland-Altman 图、基线和安慰剂修正的 QTc 和 RR 作为时间函数的叠加图以及已采用该方法的任何试验得出的数据。 **T 波形态评估** 自动 ECG 读取技术用于评估形态学异常的适合性尚未得到证实。如果申办者打算开发一种全自动的方法，无需对形态学变化进行视觉评估，验证研究应包含演示，即自动化方法能够正确地读取和解释一组异常 ECG 的测试集（例如，T 波形态异常，U 波重叠）。与用于 QT 间期测定的方法一样，目前没有明确和广泛接受的标准能够验证新的方法。 因为形态的变化可影响间期测量，如果观察到形态学出现治疗突发变化，应进行全手动或手动判定（如问题 1.2 定义）技术。另一方面，如果没有观察到形态学变化，则这样将支持使用自动方法，只要已经得到验证。

1.4	**2012 年 4 月**	申办者如何将新技术或验证的新方法学合并入 QT 间期测量结果和/或分析？	一旦特定领域内的科研结果变得明朗，则 ICH 程序更适合确定监管政策。一般而言，确认或验证新技术并不是很适合。 ICH E14 指导原则的 II.E.1（2.5.1）和 II.E.2（2.5.2）节，关于传统的图表记录仪和人员确定的测量结果之外的方法学描述相当令人沮丧。自 ICH E14 发布后，12 导联持续记录装置，在极大程度上代替了用于全面 QT 研究的图表记录仪，因为 12 导联装置在阳性对照组内的优良性能，所以未进行正式的验证程序。可以在合并阳性对照的研究中，评估其他创新技术的影响。尽管已在无阳性对照的情况下，评估了部分技术，但是那种情况更为复杂，不在本 Q&A 文件的适用范围内。 12 导联持续记录装置和其他新技术可用于后期临床试验。即使后期研究未使用阳性对照，但是可在其他研究（例如全面 QT 研究）中验证新技术。如果未开展全面 QT 研究，则申办者应提供其他方法验证该技术。
1.5	**2012 年 4 月**	依据 ICH E14 指导原则所述，应在所有申请资料中，递交用 Fridericia 公式和 Bazett 公式校正的 QT 间期；是否仍旧有必要？是否有不同于 ICH E14 规定方法的 QT 校正方法推荐？	心率变化易受药物对复极化（即，QT 间期）的作用影响，通常使用特征不同的校正方法。下文所列原则适用于所有临床研究（全面 QT 或其他研究）。 在成人受试者中，已明确证实 Bazett 公式校正，是校正受试者间和受试者内心率差异的较差方法。因此，在所有申请资料中将不再报告经 Bazett 公式校正的 QT 间期数据，除非为与历史 Bazett 公式校正的 QT 数据进行对比而必须使用。Fridericia 公式校正的数据，可能适用于大部分情况，但是其他方法可能更适合。无单一替代方法推荐（见问题 9（合并入新技术）），但是下文是需要考虑的两点事项。 1. 使用不同 QT 校正模型分析相同数据，可能得出矛盾结果。因此，重要的是在进行分析前，先规定校正方法、校正方法选择标准和校正方法各参数理论依据，以最小化偏倚可能性。模型选择应基于客观标准并应将参数估计的不确定性考虑在内。仅当主要方法无法预定校正方法选择标准时，方适用替代校正方法。 2. 应个性化校正每一例受试者的每一个心率。数据稀疏或作为校正基础的基线数据未

			涵盖研究药物给药后的心率范围，则 QT 动态不太可能显示完全。

2. 性别

#	批准日期	问题	解答
2.1	**2008 年 6 月**	男性和女性基线 QTc 间期之间存在公认差异。在指导原则的前几个版本内已提及上述信息。但是在 E14 中，建议不分性别，将异常值分类为＞450、＞480 和＞500 ms。能否就推荐分类为何无性别差异给出说明？	450、480 和 500 ms 分类是 E14 文件所列界值，意指申办者可使用这些界值分类异常值。之前为男性和女性规定的“正常”QTc 值，可能因男女性别不同而有数值差异。但是本节未纳入最终文件中，此类考虑在极大程度上与间期更长无关（例如 480、500ms）。因为全面 QT/QTc 研究的设计目的是检查药物延长 QTc 间期的倾向，所以上述界值适用于在男性或女性健康志愿者中开展的研究。
2.2	**2012 年 4 月**	全面 QT 研究是否应招募两种性别，研究是否有足够把握度分别为男性和女性受试者得出结论？	一般而言，青春期后男性心率校正的 QT 间期，低于青春期前男性或女性。女性 QT 间期一般短于男性，所以接受固定剂量药物给药后其暴露量通常较高，并且若药物能延长 QT 间期，则预计在女性中因为暴露量较高从而延长幅度更大。这并未解决对 QT 延长药物的应答是否有性别差异（并不能仅通过暴露量解释说明）以及多长时间出现一次性别差异的问题。 全面 QT 研究主要用作健康人群中的临床药理学研究，传统的主要目的是确定药物对 QT 间期的影响。在按各种因素，例如年龄、共病和性别划分的亚人群中，任何基线人口统计学特征都不太可能导致 QT 对药物的应答有无法通过暴露量说明的较大差异。 鼓励但不强制在全面 QT 研究中纳入男性和女性受试者。若有证据或理论机制表明存在性别差异，则按性别分别分析浓度应答关系，将有助于研究药物对 QT/QTc 间期的影响。但是，全面 QT 研究的初步分析应有足够的把握度，且能在合并人群中开展。如果初级分析结果为阴性且无其他证据表明存在性别差异，则可不按照性别进行亚组分析。

3. 阳性对照

#	批准日期	问题	解答
3.1	**2008 年 6 月**	E14 指导原则重点强调了分析灵敏度的重要性，并推荐使用阳性对照。为验收结果为阴性的“全面 QT/QTc 研究”（TQT 研究），应在研究中确立分析灵敏度，用已知会延长 QT 间期的阳性对照确立分析灵敏度。请阐述如何评估 TQT 研究中阳性对照的充分性。	研究中使用阳性对照，用于检验研究检出应关注的研究终点的能力（其“分析灵敏度”），在此情况下，即检出 QT 间期延长约 5 毫秒（ms）的能力。如果研究能通过阳性对照检出此类 QT 间期延长，则在试验药物的该样本量下未见 QT 影响的结果，将证明试验药物实际上不会延长 QT 间期，即延长时间未达到主管当局规定的关注阈值。需要两个条件以确保此类分析的灵敏度： 1. 阳性对照应能显示出统计学意义地延长 QTc，即，单侧检验 95%置信区间（CI）的下限必须大于 0ms。这表明试验有能力检出 QTc 延长，该结论对得出试验药物阴性结果具有临床意义的结论而言至关重要。 2. 如果确实存在约 5ms 延长（主管当局规定的关注阈值），则研究应能检出该影响。因此，阳性对照的效果大小就有特殊意义。至少有两种方法可实现这一目的： a. 使用可延长 QT 间期 5ms 以上（即，单侧检验 95%置信区间的下限＞5ms）的阳性对照。已证实该方法适用于许多监管情况。但是，如果阳性对照的效果太强，则研究检出 5mc QT 间期延长的能力将会受到质疑。在这种情况下，应该检测不同时间点阳性对照对 QT 间期的效应，而不是确定效应是否接近于主管当局规定的关注阈值的最大效应。 b. 使用能使 QT 间期延长近 5ms 的阳性对照（与安慰剂之间的最大平均值差异的点估计值近似 5ms，单侧检验的 95%置信区间下限＞0）。使用效应较小的阳性对照时，极其重要的是能合理地精确估计药物的正常效果。 重要的是，无论使用哪一种方法，阳性对照的效应（峰值大小和随时间变化的效应）应合理地近似其正常效应。表明 QTc 被低估的数据可能会使分析灵敏度受到质疑，从而危及 TQT 研究结果的可解释性。

3.2	**2008 年 6 月**	请阐述设盲 TQT 研究中阳性对照的需求。	双盲阳性对照，并不是以盲法进行心电图评价的关键，研究已经过周密设计，以确保进行特定研究操作的一致性。即意味着使用同一方案给予试验药物和安慰剂、采集血样和收集心电图数据，也用该方案对阳性对照进行相同操作。这不是说研究的其他方面，例如阳性治疗和其他治疗组的持续时间，也是一样。如果设盲了阳性对照，惯用方法为双模拟技术和胶囊封装。

4. 研究设计

#	批准日期	问题	解答
4.1	**2008 年 6 月**	在 E14 中，推荐用于交叉研究分析的度量标准，是在采集时间段内药物和安慰剂之间时间匹配的最大平均值差异（基线修正值）。若数据收集自安慰剂对照的平行设计研究（即并不是每一例患者都有对应的安慰剂值），则请论述评估药物对 QT/QTc 间期影响的最适合度量标准。	无论研究设计如何，都通过如下方法确定“药物和安慰剂之间时间匹配的最大平均值差异（基线修正值）”：在每一个时间点，对比药物组的 QTc 平均值（即，研究人群间平均值）和安慰剂组 QTc 平均值（研究人群间的平均值）。“药物和安慰剂之间时间匹配的最大平均值差异”是任意时间点的最大差值。 术语“基线修正值”，在 E14 中是指统计分析纳入的基线数据。 交叉研究和平行设计研究之间的基线评估差异将在问题 4.2 中讨论。
4.2	**2008 年 6 月**	请论述交叉和平行设计 TQT 研究之间的基线评估（并按需论述如何收集基线评估结果）需求。	基线测量结果修正，可能适用于几个目的，包括检测交叉影响、减少受试者间差异影响和说明昼夜影响（例如饮食所致影响）。修正基线结果没有单一最佳方法，但是应在临床试验方案中预先规定计划在基线进行的所有计算。常使用两种基线：“时间匹配”基线（精确匹配治疗日所需治疗开始给药时间点的前一天同一时间点），以及“给药前”基线（给药前不久）。“给药前”基线用于修正受试者间差异，但是不用于修正昼夜效应。选择哪一种基线，受研

			究设计是平行还是交叉的影响。 对于平行组研究而言，时间匹配基线可检测受试者间昼夜模式差异，而给药前基线则无法检测此差异。在平行设计研究中，“时间匹配”基线日实际上是开始研究的前一天。 与之相反，在交叉研究中，无需使用时间匹配基线，因为研究已通过评估时间匹配的药物-安慰剂组 QT/QTc 影响差异的设计，修正了受试者和研究特定昼夜差异。因此“给药前”基线对于交叉研究而言已经足够。 在基线和之后的每一个标示时间点前后几分钟内，重复测量几次心电图（例如，3 次心电图测量参数的平均值），将提高估算 QT/QTc 影响变化的精密度。

5. QTc 数据的浓度反应模型

#	批准日期	问题	解答
5.1	**2015 年 12 月**	ICH E14 指导原则陈述（第 12 页第 3 节），正在积极研究药物浓度和 QT/QTc 间期变化之间关系。这项研究是否在药物开发过程中形成了合理的浓度-反应模型方法？浓度-反应关系的评估如何指导 QTc 数据的解释？	浓度-反应分析，其中用于表征药物影响 QTc 的潜力的所有剂量的所有可用数据，可以作为时间点分析的替代，或交叉联合检验作为决定药物风险分类的主要基础。在任一情况下，该结果是 QT 延长的风险的证据评估的总体的重要组成部分。QT 延长风险的总体评估包括非临床数据、QT 延长的时间进程、QT 延长的量级、异常值的分类分析以及可以指示患者中潜在致心律失常效应的某些不良事件。 存在许多用于分析浓度-反应数据的不同类型的模型，包括描述性药效学（PD）模型（例如，线性或 Emax 模型）或将药代动力学（PK）模型（剂量-浓度-反应）与 PD 模型联系在一起的实证模型。认识到使用具有不同基础假设的模型对相同的数据进行浓度-反应分析可能产生不一致的结果。因此，在分析之前规定建模方法和假设、模型选择的标准、模型组件的基本原理和跨研究的数据汇集的可能性以限制偏差非常重要。在可能的情况下，建议对基于药理学知识的模型特征（例如，结构模型、客观标准、拟合优度）进行预先规定。有时，QT 效

			应不是血浆浓度的直接函数。例如，由于蛋白质合成或运输中的变化而引起 QT 延长的药物或者积聚到心肌组织中可能显示滞后的药物。应记录模型测试的假设、滞后（数据的时间点图和滞后循环图）和拟合优度。 当超过一种分子实体-多种药物或母体加代谢物——对 QTc 效应有影响时，浓度-反应分析可能比较困难。 **重要注意事项** 浓度-反应数据不需要来自专门的 QT 研究，甚至不需要来自一项单一的研究，但有几个新的和重要的注意事项。 1. 数据可以从人体首次研究、多次剂量递增研究或其他研究中获得。额外的数据将有助于确保关于暴露在高于最大治疗剂量下的暴露信息，以涵盖重复给药、药物-药物和药物-食物相互作用、器官功能障碍或遗传受损代谢的累积影响。如果合适，预期将收集新数据增加到先前数据，而不是将新数据用于独立分析。 2. 使用在其他目的研究中获得的数存在据进行有效的浓度-反应分析需要与专门研究所需同样多的质量控制。这包括强大的高质量心电图（ECG）记录和分析，支持 ECG 间期的有效测定（参见 E14 和问与答#1）。 3. 如果有意从多项研究中汇集数据，则检查异质性很重要。 4. 如果存在倍数足够高的临床相关暴露的下表征反应的数据（见 E14 第 2.2.2 节），则不需要单独的阳性对照。 **决策** 交叉联合检验和浓度-反应分析都可以估计药物治疗对 QTc 间期的最大影响，但它们不用于检验相同的假设。如上所述，对 QT 延长的时间进程的检查是重要的。然而，如果没有有足够把握度评估每个时间点的 QT 延长的量级，则基于时间点分析（交叉联合检验或点估计和置

			信区间）的假设检验在设计用于浓度-反应分析的研究中是不适当的。 使用浓度-反应分析作为决定药物风险分类的主要基础时，通过暴露-反应分析估计的药物治疗的 QTc 效应的双侧 90%置信区间的上限应为在最高临床相关暴露时<10ms，得出结论为，药物开发的后期阶段不需要扩展的 ECG 安全性评价。（见 E14，第 2.2.4 节和问与答#7）。 **其他用途** 除了作为监管决策的基础之外，浓度-反应分析已经在下面列举的几个环境中确立了效用。 对没有直接研究的方案提供洞察 对浓度-反应关系的理解可以帮助预测剂量、给药方案、给药途径或未直接研究的制剂的 QT 效应。在所研究的浓度范围内的插值比在该范围之上的外推更可靠。 预测影响 PK 的内在和外在因素的 QTc 效应 理解浓度-反应关系可以帮助预测内在（例如，细胞色素 P450 同工酶状态）或外在（例如药物-药物 PK 相互作用）因素的影响，可能影响后期阶段研究中的入选标准或剂量调整。

6. 特殊情况

#	批准日期	问题	解答
6.1	**2014 年 3 月**	ICH E14 指导原则陈述，在某些情况中传统全面 QT 研究可能不可行。这些情况下应该使用什么其他方法评价 QT/QTc 和潜在致心律失常作用？	在某些情况下，可能需要针对半衰期长或具有延迟 QT 效应的药物或活性代谢物或者由于安全性、耐受性或实际问题而不能在健康受试者中使用的药物或活性代谢物，对传统的“全面 QT/QTc”研究设计（在健康志愿者中的交叉研究，采用通常的最大剂量短期给药以及更高剂量的安慰剂和阳性对照）进行修改。在大多数情况下，可以使用可能影响把握度考虑但不会影响研究解释的替代设计。例如，可以在平行设计试验中研究多次给药，或者可以使用患有药物预期用途疾病的患者而不是健康的志愿者。 如果不可能使用适当剂量的安慰剂对照进行比较，则替代研究设计应该尽可能多地包括传统的“全面 QT/QTc”设计特征，并且临床前评价（ICH S7B 指导原则）的质量和程度尤其关键。其他有用的补充数据可能包括在早次单项或多项剂量递增研究中的密集 ECG 数据采集、浓度-反应分析的利用以及对高于市预期售剂量的暴露进行的评估。 单剂量的阳性对照通常是足够的，即使它在研究性药物治疗之前进行。在没有阳性对照的情况下，不能得出缺乏效应的结论；然而，如果对 QTc 的最大估计效应的双侧 90%置信区间的上限小于 10ms，则实际平均效应不太可能达到 20ms。 当对常规或修改设计的全面 QTc 研究不可行时，后期 ECG 监测的强度将取决于非临床和临床评估的质量和程度。在不可能研究高于预期市售剂量的暴露的情况下，在 3 期试验期间可能需要更密集的 ECG 监测。当非临床和早期临床数据没有提示临床相关的 QTc 延长时，可能没有必要加强后期监测。否则，可以如同全面 QT 研究为阳性的情况进行监测，以保护以后试验中的患者，并获得有关患者群体中标记的 QTc 延的频率的信息。（见问与答 7.1）
6.2	**2014 年 3 月**	ICH E14 指导原则没有涉及在联用药品的药物开发过程	一般而言，如果已经在 ICH E14 所述的全面 QT/QTc 研究中证明组分药物缺乏相关效应，则联用两种或更多种药物没必要进行全面 QT/QTc 研究或密集的后期监测。

		中 QT 测量的方法。是否建议对药物联用进行 QT 延长的测量？	如果没有单独对一种或多种组分药物对 QT/QTc 间期的影响进行过特征描述，则可以以联用形式或独立地对其进行评价。
6.3	**2014 年 3 月**	申办者是否要进行全面 QT 研究作为大蛋白和单克隆抗体开发的一部分？	大型靶蛋白和单克隆抗体的直接离子通道相互作用的可能性较低，并且不需要全面 QT/QTc 研究，除非临床或非临床研究的机械考虑或数据提示心律失常风险的可能。

7. 临床试验后期的心电图监测

#	批准日期	问题	解答
7.1	**2014 年 4 月**	ICH E14 指导原则 II.C（2.3）节（“全面 QT/QTc 研究”后临床试验评价）陈述“尚未完全确立完成此目的（监测）的充分[心电图（ECG）]评估。”在后期研究之前发现 QT 间期延长时，目前是否有合理方法评价后期临床开发中的 QTc？	**评价临床开发后期中 QTc 的方法阐述** 全面 QT 研究的目的不是在目标人群中评估扭转型室性心动过速（TdP）的风险，而是确定评估风险是否需要进一步数据。若 QT 延长高于应关注的监管阈值（全面 QT 结果为阳性），则可能在后期研究中进一步随访心电图。出现延长高于阈值的剂量和浓度水平下延长程度估计值将影响随访程度。如果预期在临床研究中会出现间期延长的浓度水平下确实延长了间期，则重要的将是在后期试验中保护患者和获得有关显著 QT 间期延长频率的进一步信息。在某些情况下，治疗暴露和导致 ECG 间期出现有统计学意义的变化的暴露之间，安全系数较大，则无需使用密集心电图随访策略。 后期试验所用监测和评估强度将取决于： A. 见于 TQT 研究或早期临床试验的 QTc 延长程度。 B. 实际上可能出现 QT 间期延长的情况（也即，日常使用或仅在药物浓度显著升高时（例如，肾损害或肝损害、伴随药物所致升高））。

			C. 药物的药代动力学性质（例如，血浆浓度、代谢产物具有高的个体间变异性）。 D. 目标人群有升高致心律失常风险的特征（例如，器质性心脏病）。 E. 存在会升高致心律失常风险的不良反应（例如低钾血症、心动过缓、心脏传导阻滞）。 F. 其他药物特点（例如，药效学、安全性药理学、毒理学、药物类别、迟滞现象）。 以下实例，基于 TQT 研究或早期临床研究结局，勾勒了推荐的心电图检查的适用范围。可通过诸如上述 A 至 F 之类的其他因素调整检查适用范围。 **后期心电图监测实例：** 1. 在治疗剂量下，TQT 研究结果为阴性（定义见 E14 标准*），但是在超治疗剂量下（相对于 3 期试验剂量），对 QTc 的平均影响介于 10 至 20 毫秒（ms）之间。如果有合理证据保证较高剂量给药后的药物暴露量，不太可能见于患者人群，则建议后期试验仅进行常规心电图监测即可。该方法再次为患者安全性提供了保证，因为患者的 QTc 不太可能受到有临床意义的影响。 2. 在治疗剂量下，TQT 研究结果为阳性（定义见 E14 标准*），延长平均值小于 20ms。若药物对 QTc 间期有上述程度的影响，则建议 3 期试验加强监测患者的心电图。 在临床试验中加强心电图监测有两个主要目的。一个目的是为 QT 间期可能延长至令人担忧的 500ms 以上的患者提供保护。第二个目的是鉴别显著的 QT 间期延长（例如，QT 延长至 500ms 以上，或 QTc 延长了 60ms 以上）频率。 鉴于后期试验收集心电图数据的限制，分析的重点是离群值，而不是集中趋势。除描述性统计量之外，预计不进行详细的统计分析。拟在当地进行监测，不涉及中心核心实验室评估。 心电图收集时间，应基于药物的已知性质确定。在试验期间，所有患者都应接受基线、

			稳态和定期心电图检查。除此之外，应在患者亚组或专门研究中，在首次给药的 Tmax 前后和/或稳态前后，收集心电图数据。因为波峰-波谷浓度之间的波动较小，所以在 Tmax 前后收集到的心电图数据并不重要。如果药物有延迟 QT 延长的作用，则收集心电图数据的时间安排，应反映该延迟。 3. 在治疗剂量下，TQT 研究结果为阴性（定义见 E14 标准*），但是在超治疗剂量下，平均影响介于 10 至 20 毫秒（ms）之间。如果预计临床剂量给药后超治疗暴露仅见于已经充分表征的亚组，则可在 3 期人群的该亚组中，使用实例 2 所述加强监测方法进行监测。在这种情况下，应有合理证据确保较高暴露量不太可能见于一般患者人群。与之相反，如果一般患者人群（不能提前识别）在某些情况下达到了较高的暴露量，则预计也使用实例 2 中的加强心电图监测方法监测 3 期试验人群。 4. 治疗剂量导致 QTc 平均值延长 20 ms 以上。对于 QTc 延长作用比较大的药物，加强心电图评估将适用于 2/3 期试验所有患者。因为存在 TdP 风险，所以后期试验中心电图监测的另一个重要作用，是评估任何风险缓解策略（例如电解质监测、剂量下调策略）。也推荐使用不在早期 Q&A 文件版本推荐范围之内的其他心电图评估（例如 24 小时心电图记录、遥测、稳态多波谷心电图评估）。 鼓励申办者在将这些方法用于 3 期项目之前，先与相关主管或当局当局讨论这些方法。 * *依据 ICH E14 标准，阴性研究是 QTc 延长影响单侧检验的 95%置信区间上限不到 10ms。*