

药物浓度-QTc 临床研究技术指导原则

(征求意见稿)

2024 年 10 月

目 录

第一部分 总 则

1		
2		
3	一、前言.....	3
4	二、意义和适用范围.....	6
5	三、开展时机.....	7
6	四、替代 TQT 研究的条件.....	7

第二部分 细则

7		
8	一、研究设计.....	9
9	(一) 总体考虑.....	9
10	(二) 研究人群.....	10
11	(三) 对照组.....	11
12	1. 安慰剂对照.....	11
13	2. 阳性对照.....	11
14	(四) 研究剂量.....	12
15	(五) 样本量.....	13
16	(六) 心电图采集与数据读取.....	13
17	二、数据分析.....	15
18	(一) 建模分析计划.....	16
19	(二) 建模数据.....	16

20	(三) 探索性分析	18
21	(四) 模型构建	19
22	(五) 模型评价	21
23	(六) 模型预测	21
24	(七) 分析报告	22
25	三、研究决策	22
26	(一) 阴性与阳性结果	23
27	(二) 低风险的研究结论	23
28	(三) 高风险的研究结论	25
29	四、术语表和缩略语表	26
30	(一) 剂量和暴露量的相关定义	26
31	(二) 缩略语表	26
32	五、参考文献	27
33	附录 1	30
34	附录 2	33
35	附录 3	34
36	附录 4	36

37
38

39 药物浓度-QTc 临床研究技术指导原则：第一部分 总 40 则

41 42 一、前言

43 某些非抗心律失常药物具有使心脏复极化延迟的不良
44 作用，在心电图上表现为 QT/QTc 间期延长，可能导致尖端
45 扭转型室性心动过速（Torsade de Pointes, TdP）。TdP 心电图
46 表现为快而不整齐的 QRS 波，振幅极性围绕等位线发生周
47 期性扭转。TdP 反复发作可能导致晕厥，诱发恶性心律失常
48 甚至进展为室颤而猝死。QT 间期延长的程度与 TdP 之间存
49 在一定的相关性，因而 QT 间期延长可被看作是药物致心律
50 失常危险性的标记物。

51 既往出现过一些药物因存在 TdP 潜在风险而在上市后被
52 要求撤市，这引起了监管部门对药物心脏安全性的高度重视，
53 这些药物涉及到多个治疗领域。尽早开展 QT 研究，可
54 获得药物致心律失常风险的信息，通过早期风险获益评估，
55 对后期临床研究中是否加强心脏安全性监测，以及特殊人群
56 剂量调整的需求提供数据支持。

57 2005 年，人用药品注册技术要求国际协调会（ICH）发
58 布了《非抗心律失常药物潜在导致 QT/QTc 间期延长和心律
59 失常的临床评价指南》（E14）以及《人用药物延迟心室复极
60 化（QT 间期延长）潜在作用的非临床评价指南》（S7B）。ICH

61 S7B 要求创新药在进入首次人体临床试验前必须进行非临床
62 的心脏安全性评价，ICH E14 要求非抗心律失常创新药在上
63 市前需评价药物对 QT 间期的影响，同时提出了全面 QT/QTc
64 （Thorough QT/QTc, TQT）研究的概念。TQT 研究是指通过
65 药物临床试验对受试者所有心电图变化做出全面的观察和
66 描述，测量 QT/QTc 间期延长情况，明确该药物是否对心脏
67 复极存在影响以及影响程度，判断其引发恶性心律失常的风
68 险，并为决定药物是否进入下一步研发提供支持。

69 上述指南发布后，据统计 2006 年~2013 年间美国 FDA
70 审评的 205 种新药中有 46 种药物被发现具延长 QT 间期的
71 致心律失常风险。但是多年研究事实证明：虽然 TQT 研究对
72 创新药物导致心律失常风险控制起到了极大的积极作用，降
73 低了药物导致心脏事件的发生率，但是，标准 TQT 研究通常
74 在健康志愿者中进行，并需设立阳性对照组，需要较大样本
75 量，实施难度增加，需要耗费巨大的经济成本与时间成本，
76 同时大量健康志愿者暴露在阳性对照中增加了安全性风险。
77 药物研发成本明显增加，使得行业和监管部门均拟寻找新的
78 科学的评价方法。

79 2015 年 12 月，ICH 发布 E14 Q&As(R3) 《非抗心律失
80 常药物致 QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常作用的临床评
81 价》，同意某些情况下可通过建立“浓度-效应模型”来评估
82 创新药是否具有潜在的 QT/QTc 间期延长风险，即药物浓度

83 (Concentration)-QTc (C-QTc) 研究, 在达到同等统计功效
84 下它需要较小的样本量, 具有节约时间和经济成本的优势,
85 C-QTc 研究在某些情况下可替代 TQT 研究。

86 C-QTc 研究在早期临床试验中采用小样本试验, 获得密
87 集采样的、与血药浓度匹配的心电图数据后进行分析。C-QTc
88 研究可充分利用所有剂量组和时间点采集到的数据, 在临床
89 研发早期比如剂量递增试验中采集高质量心电图 (ECG) 数
90 据, 应用 C-QTc 建模分析方法, 替代传统的时间匹配的集中
91 趋势分析, 评价 QT/QTc 间期延长风险, 以满足 ICH E14 监
92 管要求。C-QTc 研究现已成为创新药研发中评价 QT/QTc 间
93 期延长风险的首选主流方法, 尤其是在研究药物具有显著的
94 浓度/暴露-QT/QTc 关系, 或难以开展 TQT 研究时, C-QTc 研
95 究可发挥重要作用。C-QTc 研究是科学可靠、且经过多年实
96 践检验和确认的 QT/QTc 间期延长风险的评估方法, 有时可
97 替代 TQT 研究。

98 2017年中国加入ICH后, 须按照ICH的技术标准研发和监
99 管新药。ICH E14/S7B发布《QT/QTc间期延长及潜在致心律
100 失常作用的临床和非临床评价问与答》于2023年7月31日在
101 我国正式实施, 正式提出非抗心律失常创新药(以下简称“创
102 新药”)在我国注册上市前应完成充分的心脏安全性评价, 系
103 统考察其对QT/QTc间期的影响。C-QTc研究具体研究设计、
104 数据分析和相关考虑等亟待解读和引导。

105 二、意义和适用范围

106 创新药 QT 临床研究可分为 2 类，即 TQT 临床研究和
107 C-QTc 临床研究。与 TQT 研究相同，C-QTc 研究的目的是不
108 是在目标患者人群中确定发生 TdP 的风险，而是确定是否
109 需要更多研究数据来支持对相关风险的评估。

110 本指导原则旨在提供有关 C-QTc 研究的设计、实施、数
111 据分析和结果解读的建议，阐述采用 C-QTc 研究替代标准
112 的 TQT 研究的相关考虑，以指导创新药 C-QTc 研究高质量
113 和高效率地实施、完成以及评估。

114 本指导原则主要关注创新药临床研发阶段的 C-QTc 研
115 究。已批准药物拟用新用法、用量或新给药途径时，如导致
116 体内暴露量（如最大峰浓度）显著升高，亦可参考本指导原
117 则。

118 本指导原则通常适用于具有系统性暴露的非抗心律失常
119 的新药。对于局部给药且系统吸收极低或仅局部分布的药
120 物可能不适用；对于抗心律失常药物，影响 QT/QTc 间期可
121 能是药物作用机制的一部分。若拟开发控制心律失常以外的
122 适应症时，也应予以关注。

123 药物本身或其同类化合物或作用机制相似的药物，如果
124 在临床试验期间或上市后的全生命周期中出现了药物相关
125 TdP 或心源性晕厥或猝死等相关不良事件，应特别关注和评
126 估其对 QT/QTc 间期的影响，必要时开展相关研究。

127 生物大分子药物和部分多肽类药物直接作用于离子通
128 道的可能性较低，可能不需要 QT/QTc 间期研究。但是，如
129 果药物的作用机制、或前期非临床或临床研究数据中提示药
130 物有致心律失常的潜在风险，应对 QT/QTc 间期风险进行评
131 估、必要时开展相关研究。

132 三、开展时机

133 TQT 研究一般在临床试验 II 期或之后进行，而对于 C-
134 QTc 研究，鼓励在创新药早期如剂量递增临床研究阶段，通
135 过嵌套式研究设计开展，考察创新药的心脏安全性风险。

136 主要原因是早期剂量递增临床研究的主要目的是探索
137 创新药的临床耐受性/安全性和药代动力学，由于通常从最大
138 推荐起始剂量 (MRSD)，按计划逐级递增剂量且有时可至最
139 高耐受剂量 (MTD)，因此这些研究的暴露量范围通常宽于
140 临床研发后期采用的研究剂量的暴露量范围，即可在相对较
141 宽的剂量/暴露量范围内同步开展 QT/QTc 间期研究，从而获
142 得相应的较宽暴露量范围内（包括高临床暴露）的 QTc 效应
143 数据。

144 在其他临床药理学或临床研究中进行嵌套设计，或者开
145 展独立的 C-QTc 研究时，研究时机综合考虑。

146 四、替代 TQT 研究的条件

147 C-QTc 研究作为 TQT 研究的替代方案，必须同时具备以
148 下三个关键条件：

149 1. C-QTc 研究的剂量设计应可获得超过高临床暴露量
150 (high clinical exposure, HCE) 至少 2 倍的暴露量, 此时评
151 估的药物对 QT/QTc 间期的延长作用, 可在保证在无阳性对
152 照时, 研究结论的灵敏度和可靠性;

153 2. 高质量的临床研究设计、方案实施和数据采集, 以确
154 保高质量 ECG 数据。试验和数据质量应符合 ICH E14 对 TQT
155 研究的标准 (具体可参见 ICH E14 2.2.1 和 2.5.1);

156 3. 对于同一套浓度-效应数据, 采用不同基本假设的模
157 型分析可能得出不一致的结果。因此, C-QTc 模型化分析方
158 法和关键问题需在建模分析计划 (Modeling analysis plan,
159 MAP) 中明确和预先设定, 以减少分析时的主观性所致的分
160 析结果偏倚。需特别注意区分线性模型和非线性模型的应用
161 前提。

162 在满足上述条件后, 如果获得 C-QTc 研究阴性结果 (详
163 见第二部分), 且其他心脏安全性风险较低, 通常可豁免 TQT
164 试验。

165

166 药物浓度-QTc 临床研究技术指导原则：第二部分 细 167 则

168
169 本部分主要阐述有关 C-QTc 研究的设计、实施、结果分
170 析和决策的建议，以指导药物 C-QTc 研究高质量和高效率
171 地科学实施。

172 一、研究设计

173 应制定 C-QTc 临床研究方案，包含研究设计、数据分析
174 以及决策。C-QTc 临床研究中也应关注心脏其他安全性问题
175 的监控，收集相关安全性数据。试验方案应明确制定若发生
176 提示 TdP 的不良事件时所应采取的临床措施。在使用研究药
177 物期间，如果受试者出现通常以下 3 级 AE 的判断标准，即
178 $QT/QTc > 500ms$ ，或 QT/QTc 间期有显著延长，比基线值延
179 长 $> 60 ms$ ，在判断与研究药物相关后，通常考虑该受试者退
180 出研究，但同时也应结合适应症和目标患者人群的耐受水平，
181 综合评估风险获益后，进行综合判断，例如肿瘤药物和罕见
182 病药物等可能有特殊考虑。上述情况均应结合其他心脏安全
183 性风险进行综合评判。

184 上述 3 级 AE 发生后。建议结合发生的受试者比例或者
185 发生频率达到一定水平，则建议考虑停止临床研究。

186 (一) 总体考虑

187 与标准 TQT 研究的质量要求相同，早期研发阶段开展的

188 C-QTc 研究，也应遵照 ICH E14 对研究设计和实施的要求，
189 采集高质量 ECG 数据和 PK 数据，开展 C-QTc 分析。

190 可在剂量递增等临床药理学或临床研究中嵌套设计 C-
191 QTc 研究，或者开展独立的 C-QTc 研究。

192 应控制临床研究中各种混杂因素，确保研究的灵敏度与
193 质量。附录 1 总结了采用 1 期试验数据开展 C-QTc 建模分析
194 以替代 TQT 研究时需考虑的研究设计特征。

195 (二) 研究人群

196 由于健康受试者变异性相对较低，故在安全和可行性允
197 许的情况下，建议 C-QTc 研究尽可能在健康人群中进行。

198 基于安全性与伦理考虑，某些药物的 QT 研究只能在患
199 者人群开展（比如神经安定药或细胞毒抗肿瘤药），既无安慰
200 剂对照或阳性对照，也不能评估高于临床剂量下的延长 QT
201 间期的效应。此时，综合非临床 QT/QTc 风险评估就尤为重
202 要。如果在患者中开展 C-QTc 研究，需要关注以下问题：（1）
203 患者可能除研究药物外同时使用其他药物，某些共用药物可
204 能存在 QT/QTc 间期延长效应；（2）患者 PK 的个体间变异
205 度比健康受试者更高；（3）给予患者安慰剂或阳性对照药可
206 能不符合伦理；（4）可能难以获得高于治疗剂量的暴露量。

207 在药物对 QT/QTc 间期延长的影响未明确之前，受试者
208 通常采取如下排除标准，包括但不限于：基线 QT/QTc 间期
209 延长（如健康受试者经确认 QTc 间期 > 450 ms）；存在导致

210 TdP 的其他危险因素（如心力衰竭、低钾低镁血症、长 QT 综
211 合症家族史等）；与可能导致 QT/QTc 间期延长/TdP 的药物
212 联合使用；潜在束支阻滞，等。受试者不同性别等上述相关
213 问题与 ICH 相关要求保持一致。

214 （三）对照组

215 1. 安慰剂对照

216 应尽可能包括安慰剂队列。纳入安慰剂队列可以用于观
217 测药物作用的昼夜节律及其对 QTc 的影响，以提高在小样本
218 研究中排除延迟 10 ms QTc 效应的把握度。

219 如果未设置安慰剂组，可以考虑采集用药前一天“时间
220 匹配基线”（time-matched baseline）的数据。

221 2. 阳性对照

222 阳性对照用于检验研究系统的灵敏度和可靠性。QT 研
223 究应具检出 QT/QTc 间期延长约 5 ms 的能力，并需要满足以
224 下两个条件以确保分析灵敏度：（1）阳性对照应能显示
225 QT/QTc 间期的显著延长，即双侧 90%置信区间（CI）的下
226 限必须大于 0 ms。这表明研究有能力检出 QT/QTc 间期延长，
227 并对确认研究药物的阴性结果而言至关重要。（2）如果研究
228 药物确实存在约 5 ms（ICH E14 规定的监管关注阈值）的
229 QT/QTc 间期延长效应，则研究应能检出该影响，比如阳性药
230 物的 QT/QTc 间期的点估计应该 ≥ 5 ms。因此，阳性对照的效
231 应大小具有重要意义。

232 嵌套于早期临床研究中评估 QT/QTc 间期延长具有局限
233 性，比如缺少用于评价 ECG 研究灵敏度的阳性对照。在缺少
234 阳性对照时，应在以下条件下评估 QT/QTc 间期延长效应：

235 (1) 达到足够高的临床相关暴露量(通常为高临床暴露量的
236 至少 2 倍); 或 (2) 如果由于安全耐受性等原因，无法在人
237 体使用更高剂量，则需要遵照最佳实践考虑 (Best practice
238 consideration) 开展非临床风险评估作为补充证据。

239 (四) 研究剂量

240 在设计 C-QTc 研究剂量时，在保证受试者安全的前提
241 下，应尽可能获得高于最大治疗剂量下的浓度-效应信息，
242 达到临床相关暴露量尽可能高倍数下的 QT/QTc 间期延长
243 研究结果，以便涵盖重复给药、药物-药物和药物-食物相互
244 作用、器官功能不全或遗传代谢受损等的累积影响，同时也
245 为后续相应人群的用药安全提供支持性证据。

246 另外一个关键考量是为 QT/QTc 研究的灵敏度和可靠
247 性。只有在足够高于高临床暴露量的剂量时(通常为 HCE
248 的 2 倍)，才可以在缺乏阳性对照的情形下，基于获得的
249 QT/QTc 间期影响数据，有把握地评估 QT/QTc 间期延长风
250 险。如果高剂量组的血药浓度大于或等于 HCE 但未达 2 倍
251 HCE 水平，需要增加更高剂量的数据(或某些情况下还需
252 要利用 DDI 以提高暴露)，重新评估 QT/QTc 间期是否延
253 长。如果由于安全耐受性等原因，无法在人体使用更高剂量，

254 则需要遵照最佳实践考虑开展非临床风险评估，或者选择
255 含阳性对照的 TQT 研究。

256 如果未开展更高剂量的研究，申办者应在提交至监管部门
257 的相关资料中充分说明原因并提供支持性证据。

258 (五) 样本量

259 样本量设计时需考虑研究类型（嵌套或独立）、个体间
260 变异等因素。安慰剂组和研究药物组的受试者人数均应保证
261 C-QTc 分析有足够的效力排除 10 ms QT/QTc 间期延长效应。

262 样本量不足导致研究结果不可靠或不确定时，需在后续
263 临床研究中继续采集更多的高质量心电图数据进行相关分
264 析。申报上市时，如果出现上述情况，不排除被要求重新开
265 展相关研究的可能。

266 (六) 心电图采集与数据读取

267 **高质量心电图采集：**每例受试者的心电图应采用经校准
268 的同步十二导联心电图机进行采集，也可选用高分辨率的十
269 二导联动态心电图记录仪（Holter），或心电遥测实时监测系
270 统。若开展多中心研究，应对相关人员进行心电设备操作培
271 训以保持各中心操作技术的一致性。心电图记录设备参数必
272 须一致。

273 饮食种类及进餐时间、受试者身体活动程度、体姿变化
274 和环境温度等对结果均可能有影响，应保持尽可能一致。心
275 电图采集前应保证受试者采用安静卧位时间至少 10 分钟（如

276 适用)。建议同一时间点附近采集至少 3 份高质量的心电图
277 (通常 5 分钟内完成 3 次采集,每次采集间隔至少 1 分钟),
278 取平均值,以减少 QT/QTc 间期测量的变异。不同研究组别
279 的心电图采集条件应保持一致。心电图采集应在采血、生命
280 体征和药效学等评估之前完成,以避免其他研究操作的干扰。

281 ECG 采集时间点应足以表征药物在整个给药期间的
282 QT/QTc 间期延长效应,并应覆盖原药及主要代谢产物(如适
283 用)的血药浓度达峰(T_{max})的附近时间。一般,心电图采集
284 应覆盖给药前 1 小时内和给药后 24 小时,并可根据药物作
285 用机制,消除半衰期,QT 延长滞后现象等因素进行调整。对
286 于多次给药,可以考虑在原药及代谢产物(如适用)达到稳态
287 时采集心电图。心电图的采集时间点应有与之相匹配的血药
288 浓度采样点。

289 **基线心电图:** 基线 ECG 数据的收集对于 C-QTc 分析非
290 常重要。基线测量结果修正可能有几个目的,包括检测交叉
291 影响(交叉试验设计)、减少受试者间变异、昼夜节律及其对
292 QTc 的影响。基线 ECG 有两种采集方式:(1) 给药前基线:
293 通常在给药前采集多个时间点的基线心电图数据。在给药前
294 短时间内采集 ECG 基线是最常用的方法,如纳入安慰剂组
295 的早期 I 期平行试验;(2) “时间匹配”基线:在给药前一日
296 相应时间点采集的基线 ECG。当缺少安慰剂组时可采用时间
297 匹配基线以降低昼夜变异对 QTc 的影响。当药物显著影响心

298 率（较基线变化 >10 bpm）时，推荐在给药前一日在广泛的心
299 率分布范围内采集基线 ECG。

300 **ECG 数据读取：**目前用于测量 ECG 的技术可以分为三
301 大类：人工、全自动和半自动（人工与全自动相结合）。建议
302 采用人工判读与全自动判读相结合的方法，避免全自动判读
303 可能在存在噪声或在处理异常 ECG 节律、低幅度 T 波、T 波
304 双相、T 波倒置及 T-U 波融合时产生误导结果，以及全人工
305 判读造成的测量偏倚。

306 读图人员建议是具备心电生理医生资质或心血管医生
307 资质、经过系统培训的研究医生或技师。建议由经验丰富且
308 尽可能有限数量的读图人员分析整个 QT/QTc 间期研究的心
309 电图，最终应由合格资质的临床医生判断心电图是否异常以
310 及该异常是否具有临床意义。

311 同一受试者的心电图尽量由同一位读图人员进行判定。
312 受试者、给药时间和治疗方案应对心电图分析人员设盲，以
313 减少潜在偏倚。为减少潜在偏倚，应采用中心化读图方式进
314 行心电图判定。应进行读图人员个体间和个体内可靠性评估。

315 二、数据分析

316 通常监管关注的阈值平均水平为 5 ms，体现为通过 C-
317 QTc 模型方法估计的药物 QTc 效应的双侧 90%置信区间的
318 上限为 10 ms。当采用 C-QTc 分析作为划分药物风险的主要
319 决策基础时，判定药物开发的后期阶段是否需要扩展的 ECG

320 安全性评价，C-QTc 研究的建模分析应属确证性分析。

321 除另有充分的证据与原因之外，通常推荐预先设定的线
322 性混合效应模型作为排除 10 ms QTc 延长效应的主要分析。

323 (一) 建模分析计划

324 采用不同假设的模型分析相同的浓度-效应数据，可能
325 得到不一致的结果。因此，在分析前须设定建模假设、建模
326 方法、模型选择标准、模型组成依据以及合并不同研究数据
327 的可能性，以减少偏倚。在可能的情况下，应基于药理学知
328 识前瞻性地明确模型特征（如结构模型、拟合优度等）。

329 C-QTc 研究的 MAP 应由专业人员起草，全面陈述 C-
330 QTc 建模各个步骤的详细内容。MAP 可以是一份独立的文
331 件，也可以合并到试验方案的统计分析部分中。MAP 应标注
332 版本及生效日期。如果临床试验方案有修订，MAP 也可以根
333 据需要作相应的调整。MAP 的修订应有充分依据。MAP 的
334 各版本以及修订依据均需提交给监管部门。MAP 主要包括的
335 内容详见附录 2。

336 (二) 建模数据

337 1. QTc 数据

338 药物对复极化的作用易受心率变化影响，因此需要对
339 QT 间期进行心率校正。通常采用 QTcF 进行校正，对心率有
340 显著影响的药物，需要其他校正方法（如 QTcI（每个受试者
341 都需要独立的 QTc 校正参数）或 QTcSPL）。

342 2. 血药浓度数据

343 药代动力学 (PK) 采样点通常多于心电图采样点, 但所
344 有的心电图采样应与 PK 采样同步, 使之匹配。通过 hERG
345 实验评价代谢产物的活性。代谢产物的血药浓度较高且有活
346 性时, 应在 QTc 临床研究中测定代谢产物, 应考虑采样方案
347 的合理性。若代谢产物有活性, 可基于效价与母药的血药浓
348 度合并后进行分析, 或某些情况下分别分析。

349 特殊情况应事先规定, 一般建议:

350 (1) 低于定量下限的数据按缺失数据或者填补为零或
351 者其它小值。

352 (2) 离群值一般不做剔除, 如果剔除应做敏感性分析。

353 (3) 缺失数据一般不做填补。

354 3. 协变量

355 协变量数据指影响 PK 的内部因素和外部因素。前者主
356 要包括年龄、性别、体重、肝肾功能等, 后者主要为合并用
357 药、食物、季节、制剂等。对于健康受试者 C-QTc 研究结果
358 分析, 通常可不进行性别、体重等协变量分析, 除非拟考察
359 感兴趣的协变量的影响。但在患者开展的研究中, 由于差异
360 性较大, 建议开展协变量分析。

361 4. 数据合并

362 当研究条件的差异可能导致结果偏倚时, 不建议合并来
363 自多个研究的数据, 包括以下情形: (1) 如果研究群体分别

364 来自健康志愿者和患者则不能合并；（2）研究对照（例如安
365 慰剂或食物对照）不同；（3）基线和治疗期间的 ECG 采集和
366 测量方法不同；（4）一个研究中的受试者的合并用药或合并
367 症会增加 QTc 间期的变异度，而另一个研究中无此情况。

368 如果有必要合并来自多个研究的数据，以拓宽剂量/暴
369 露量范围、或增加接受高剂量药物的受试者人数，则应确保
370 每个研究的临床实施、受试者管理、ECG 采集和测量、以及
371 生物分析方法均相似并通过同质性检验。否则需要谨慎解释
372 合并之后的研究结果。

373 （三）探索性分析

374 建模前可以通过绘制图表，对数据进行探索性分析，包
375 括对 C-QTc 数据进行图形检视和描述性统计分析，判断研究
376 数据是否支持预设的线性混合效应模型以评估药物及其活
377 性代谢产物的浓度与 Δ QTc 关系。重点考察以下 4 个方面，
378 具体见附录 3：

379 1. 药物是否影响受试者的心率（HR）

380 通常给药后心率较基线（如经基线和安慰剂双校正）的
381 变化均值在 ± 10 bpm 内，则视为研究药物对 HR 无显著影响。
382 需关注的是，给药后心率变化会有波动，建议综合评估具有
383 显著影响的标准，比如考察连续多个点的均值结果。

384 2. QTc 是否与 HR 无关

385 对 HR 影响不明显的药物，通常使用 Fridericia 公式对

386 QT 间期进行校正，获得 QTcF 值，

387 如果研究药物改变心率，则基于受试者个体的校正方法
388 （如 QTcI 或 QTcSPL 等）可作为推荐的校正方式，应关注和
389 评估不同方法的适用条件和注意事项，比如对于 QTcI 校正
390 方法，需采用未给药时的 ECG 数据验证 QTcI 是否与 HR 无
391 关。

392 3. 血药浓度变化与 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 变化是否存在时间延迟

393 血药浓度变化和经“时间匹配”的基线校准的 ΔQTc （无
394 安慰剂对照时）或 $\Delta\Delta\text{QTc}$ （ ΔQTc 经安慰剂基线校正）之间
395 是否存在时间延迟，可以通过检查血药浓度和 QTc 随时间变
396 化曲线（如按时间顺序的平均血药浓度和 $\Delta\Delta\text{QTc}$ 关系图）来
397 评估，可绘制滞回图进行考察。如果 ΔQTc 或 $\Delta\Delta\text{QTc}$ 随时间的
398 变化趋势与 PK 曲线一致，即经时过程与药时曲线同步，
399 则可以支持药物浓度和 ΔQTc 效应之间具有直接时间关系的
400 默认模型假设。如果在峰浓度和 ΔQTc 或 $\Delta\Delta\text{QTc}$ 效应峰值之
401 间出现延迟，则应在建模时考虑延迟时间效应问题。

402 4. 血药浓度与 ΔQTc 是否呈线性关系

403 通过绘制浓度- ΔQTc 趋势线图，来评估使用线性模型的
404 合理性。如果将多个研究的数据汇总，则还应检视每个研究的
405 的趋势线。

406 （四）模型构建

407 基线定义：

408 需要预先定义基线类型和时间点，包括给药前时间基线，
409 平均给药前时间基线或者匹配给药前时间基线三种主要类
410 型。

411 通常推荐线性混合效应模型作为主要分析：

412 **C-QTc** 研究结果分析通常采用线性模型。线性混合效
413 应模型适用于大多数健康受试者或者患者中开展的 **C-QTc**
414 研究，包括在单次给药剂量递增研究或多次给药剂量递增研
415 究中的嵌套设计等。除另有充分的证据与原因之外，通常推
416 荐预先设定的线性混合效应模型作为排除 10 ms QTc 延长效
417 应的主要分析方法。Garnett et al. 2018 提出的线性模型是这
418 一领域标准模型，适用于所有含有安慰剂对照组的试验设计
419 类型，针对 $\Delta\Delta\text{QTc}$ 进行评估。对于没有安慰剂对照组的试验
420 设计类型，则只需评估 ΔQTc 。

421 如有必要，主要代谢产物也需纳入模型构建，然后使用
422 预先定义的准则(AIC/BIC)选择主要模型。

423 通常不建议对血药浓度数据进行对数转化。

424 **C-QTc 模型的校正：**

425 如计算模型不收敛、以及血药浓度与 $\Delta\Delta\text{QTc}$ 存在延迟、
426 非线性相关性等不满足模型假设的情况，需要考虑对线性混
427 合效应模型进行校正或采用其他模型。

428 当血药浓度与 QTc 效应存在延迟时，应首先考虑该延
429 迟现象是否可能由活性代谢产物引起。如代谢产物结合母药

430 依然难以解释延迟效应，可以探索剂量-暴露-效应的机制模
431 型。校正后的模型应当能充分描述暴露和 QTc 的关系。当血
432 药浓度与 Δ QTc 之间存在非线性关系时，应采用最大效应模
433 型（ E_{\max} 模型）等可反映非线性关系的模型。

434 由于 C-QTc 分析结果对于评估药物风险至关重要，因
435 此模型的选择和评价方法应在分析计划中预先设定，以减少
436 偏倚。

437 （五）模型评价

438 模型评价方法需要预先在 MAP 中进行描述。根据预先
439 定义的指标（如目标函数值或贝叶斯信息准则、统计显著性
440 水平、拟合优度图、模型参数估算的标准误差等）选择模型，
441 并遵循规范。选择适当的拟合优度图评价模型，如应用散点
442 图或百分位图描述连续变量（血药浓度、基线 QTc）与模型
443 残差的相关关系，应用箱式图描述分类变量（给药后时间、
444 治疗方式等）与模型残差的相关关系，也可将 C-QTc 观测值
445 的百分位图与模型预测趋势线及其 90%置信区间重叠作图
446 来评价模型的拟合优度。必要时，开展参数敏感性分析等，
447 评价对分析结论的影响。

448 （六）模型预测

449 最终的 C-QTc 模型用于预测临床治疗剂量和超治疗剂
450 量的最大药物浓度几何平均值（ $GM C_{\max}$ ）值下 $\Delta\Delta$ QTcF 的点
451 估计和双侧 90%置信区间。 $GM C_{\max}$ 值、相应的预测平均值

452 以及 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 的双侧 90%置信区间应汇总在表和图中。

453 由于 C-QTc 模型是数据驱动的，采用经验性 PD 模型来
454 描述观测数据，因此不宜将模型外推至建模数据以外的情况。

455 浓度-QRS、浓度-HR 和浓度-PR 分析：如果建模之前进
456 行的探索性数据分析结果显示，浓度-QRS、浓度-HR 和浓度
457 -PR 之间未见明显关系，则不需进行进一步建模分析。如果
458 观察到具有统计学显著意义的关系 ($P < 0.05$)，则应开展与
459 C-QTc 分析类似的分析。

460 无安慰剂时，可采用 ΔQTcF 作为效应值，并采用时间
461 匹配基线校准获得 ΔQTcF ，以最大限度减少 QTc 日变化带
462 来的影响，再结合充分的非临床数据以及剂量-效应关系（如
463 适用）进行分析。

464 (七) 分析报告

465 C-QTc 研究的建模分析报告 (Modeling Analysis Report,
466 MAR) 应是一份独立的报告，参见附录 4。

467 三、研究决策

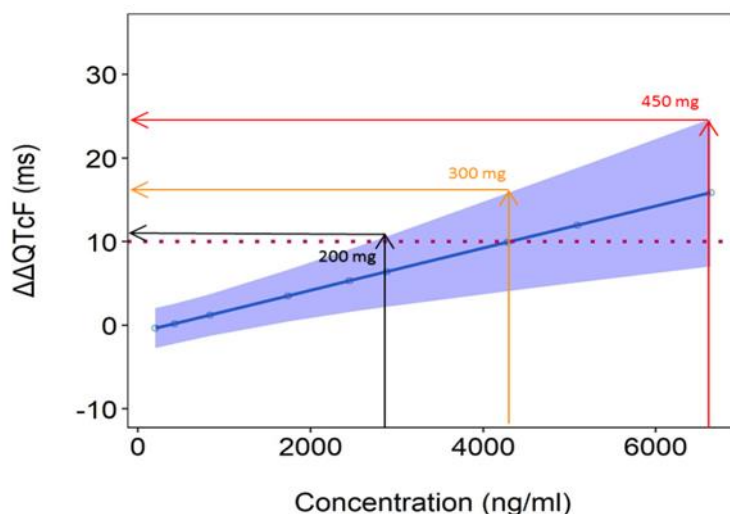
468 QT间期延长风险的总体评估包括非临床研究数据、QT
469 间期延长的时程、QT间期延长的程度、异常值的分类分析以
470 及可能预示患者潜在致心律失常效应的某些不良事件等。

471 C-QTc研究结果可分为阴性或阳性结果，或根据C-QTc
472 研究结果判断创新药由于延迟复极化而致心律失常作用的
473 可能性为低风险或是高风险，从而进行后续研发阶段需否扩

474 展的ECG安全性评估。

475 (一) 阴性与阳性结果

476 通过以上C-QTc模型化分析，当研究获得的最大 C_{max} 几
477 何均值所对应的 $\Delta\Delta QTcF$ 双侧90%CI上限 $< 10\text{ ms}$ ，则C-QTc
478 研究结果为阴性，否则C-QTc研究结果为阳性。无安慰剂
479 时，针对 $\Delta QTcF$ 进行分析，结果表达类似。



480 图1. 研究剂量的C-QTc结果表达

481 可将治疗剂量、高临床暴露量、超治疗剂量等剂量/暴露
482 量下获得的 $\Delta\Delta QTcF$ 数据绘制到一张图中，可视化比较相应
483 剂量/暴露量下的 $\Delta\Delta QTcF$ 变化情况。

484 如果C-QTc研究结果为阳性，并不意味着该药物即可导
485 致TdP。此时，应理解为在药物研发的后期阶段需要加强ECG
486 安全性评价，并鼓励开展相关研究，以探索发生的机制，进
487 一步评估TdP风险（见ICH S7B）。

488 (二) 低风险的研究结论

489 获得药物不会延长QT/QTc的结论较困难。然而，如果C-

490 QTc研究得到阴性结论（估计 $\Delta\Delta\text{QTc}$ 最大效应的双侧90%置
491 信区间的上限小于10 ms），则通常提示药物QTc延长高达20
492 ms的可能性较低。如果非临床研究未表明低风险（或未开展），
493 则在临床试验没有阳性对照的情况下，难以得到药物延长
494 QT/QTc间期的风险较低的结论。

495 符合下列三个条件的药物将被认为由于延迟复极化而
496 致心律失常的可能性较低：

497 1. 在高剂量组的临床暴露量 \geq 高临床暴露量的2倍
498 （2xHCE）下，C-QTc研究结果为阴性；或

499 2. 如果分析结果为阴性，并且超过阈值（例如QTc>500
500 ms或 ΔQTc >60 ms）的受试者比例在不同治疗/剂量组之间不
501 存在显著的不平衡，且没有明显的剂量依赖性；或

502 3. 临床ECG评估已涵盖了最大治疗暴露量，但无法获得
503 足够高的倍数（通常为2倍）且无阳性对照的情况下，如果C-
504 QTc分析估计的药物治疗QTc效应为阴性，同时遵循最佳实践
505 条件下的非临床体外研究（hERG安全范围）和非临床体内研
506 究（可涵盖临床HCE）结果为双阴性，其中暴露量水平应涵
507 盖预期的高临床暴露量场景，则综合临床与非临床的结果，
508 表明由于延迟复极化而致心律失常作用的可能性较低。

509 如果在患者人群开展 C-QTc 研究，既无安慰剂或阳性对
510 照，也不能评估高于临床剂量（无法涵盖高临床暴露量两倍）
511 下的延长 QT 间期的效应，如治疗剂量相关暴露量下的

512 $\Delta QTcF$ 双侧 90%置信区间上限 < 10 ms, 此时遵循最佳实践
513 开展综合非临床 QT/QTc 风险评估就特别重要。另外, 还应
514 兼顾 ECG 异常值的分类分析、以及患者可能预示潜在致心
515 律失常效应的不良事件, 综合分析和判断致心律失常作用的
516 可能性。

517 C-QTc 研究作为确证性研究且研究结果表明, 在高临床
518 暴露量时, 模型预测的 $\Delta\Delta QTc$ (采用 Fridericia 方法基于安
519 慰剂校正的 ΔQTc) 的双侧 90% 置信区间的上限 <10 ms, 则
520 在药物研发的后期阶段可依照相关治疗领域的临床实践检
521 测 ECG, 通常无需进行扩展的心电图安全性评估。

522 (三) 高风险的研究结论

523 如果QT间期延长超过监管关注的阈值(结果为阳性),
524 则视为高风险药物, 此时有必要在后期临床研究中进一步加
525 强随访ECG, 应参照ICH相关指南对后续临床研究的心脏安
526 全性评价增加必要的监控措施。随访频次和随访内容应基于
527 发生这种情况的剂量/浓度下所估计的QT间期延长幅度。

528 如果在临床研究浓度下出现QT/QTc间期明显延长, 则在
529 后续临床研究中应充分保护和监控受试者, 收集QT延长和心
530 脏安全性发生的进一步信息, 此时获得QT间期显著延长发生
531 频率的进一步相关信息很重要。

532 四、术语表和缩略语表

533 (一) 剂量和暴露量的相关定义

名词	定义	药物 X 示例 (假设无药物蓄积和线性药代动力学)
治疗剂量	III 期临床试验中的剂量或药品说明书中的推荐剂量	10 mg QD
临床暴露量	最高治疗剂量下的平均稳态最高血药浓度($C_{max,ss}$)	$C_{max,ss}=100$ ng/ml
高临床暴露量	最大治疗剂量与内在或外在因素同时作用时的最高暴露量	DDI 增加暴露量 3 倍, $C_{max,ss}$ 与 DDI 叠加目标: 300 ng/ml
超治疗剂量 (TQT 研究中)	涵盖高临床暴露量的剂量	C_{max} 至少 300 ng/mL, 剂量给予 ≥ 30 mg
豁免阳性对照所需的剂量/暴露量	\geq 高临床暴露量的 2 倍	C_{max} 至少为 600 ng/mL, 剂量给予 ≥ 60 mg

534

535 (二) 缩略语表

缩略语	英文名称	中文释义
PR		心电图中的 PR 间期
QRS		心电图中的 QRS 间期
QT	QT interval on ECG	心电图中的 QT 间期
QTc	QT interval corrected for heart rate	基于心率校正的 QT 间期
Δ QTc	Baseline-corrected QTc interval	基线校正的 QTc 间期
$\Delta\Delta$ QTc	Δ QTc interval corrected for placebo	基于安慰剂校正的 Δ QTc 间期
$\Delta\Delta$ QTcF	Fridericia corrected $\Delta\Delta$ QT interval	采用 Fridericia 方法基于安慰剂校正的 Δ QTc 间期
ECG	Electrocardiogram	心电图

TdP	Torsade de Pointes	尖端扭转型室性心动过速
TQT	Thorough QT/QTc	全面临床 QT 研究
C-QTc	Concentration-QTc	“浓度-效应模型”评估创新药是否具有潜在的 QT/QTc 间期延长风险的模型分析方法
HR	Heart rate	心率
HCE	High clinical exposure	高临床暴露量
CI	Confidence intervals	置信区间
ms	Milliseconds	毫秒
MAP	Modeling analysis plan	建模分析计划
MAR	Modeling Analysis Report	建模分析报告
PK	Pharmacokinetic	药代动力学
PD	Pharmacodynamics	药效动力学
C _{max}	Maximum concentration	最大峰浓度
AUC	Area under the concentration-time curve	药时曲线下面积
T _{max}	Time to reach C _{max}	血药浓度达峰时间
SAD	Single-ascending dose	单次给药剂量递增研究
MAD	Multiple-ascending dose	多次给药剂量递增研究
QTcI	Individually corrected QT interval	基于受试者个体的校正方法
hERG	Human ether-a-go-go-related gene	人类 ether-a-go-go 相关基因

536 **五、参考文献**

537 1. NMPA.国家药监局关于适用《E8 (R1): 临床研究的一
538 般考虑》和《E14: 非抗心律失常药物致 QT/QTc 间期延长
539 及潜在致心律失常作用的临床评价》国际人用药品注册技术
540 协调会指导原则的公告(2022 年第 61 号).2022 年 8 月 1 日

541 2. NMPA.国家药监局关于适用《S1B (R1): 药物致癌性
542 试验》和《E14-S7B 问答: 致 QT/QTc 间期延长及潜在致心
543 律失常作用的临床与非临床评价问答》国际人用药品注册技
544 术协调会指导原则的公告(2023 年第 33 号). 2023 年 3 月
545 20 日

546 3. ICH E14/S7B Implementation Working Group Clinical
547 and Nonclinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and
548 Proarrhythmic Potential Questions and Answers E14/S7B Q&As.
549 21 February 2022

550 4. E14 / S7B 执行工作组 QT/QTc 间期延长及潜在致心
551 律失常作用的临床和非临床评价问与答 E14 / S7B 问答.2022
552 年 2 月 21 日

553 5. Food, Drug Administration HHS: International
554 Conference on Harmonisation; guidance on S7B Nonclinical
555 Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular
556 Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human
557 Pharmaceuticals; availability. Notice. Fed Regist 2005,
558 70(202):61133-61134.

559 6. Food, Drug Administration HHS: International
560 Conference on Harmonisation; guidance on E14 Clinical
561 Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic
562 Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs; availability. Notice. Fed
563 Regist 2005, 70(202):61134-61135.

564 7. E14 ICH 三方协调指导原则 非抗心律失常药物致

565 QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常作用的临床评价 中文
566 版. 2005 年 5 月 12 日.

567 8. E14 Implementation Working Group ICH E14 Guideline:
568 The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and
569 Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs
570 Questions & Answers (R3). 10 December 2015.

571 9. E14 执行工作组 ICH E14 指导原则: 非抗心律失常
572 药物致 QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常作用的临床评
573 价 问与答 (R3) 中文版. 2015 年 12 月 10 日

574 10. Garnett C, Bonate PL, Dang Q, Ferber G, Huang D, Liu
575 J, Mehrotra D, Riley S, Sager P, Tornoe C, Wang Y: Scientific
576 white paper on concentration-QTc modeling. J Pharmacokinet
577 Pharmacodyn 2018, 45(3):383-397.

578 11. Brooks L, Dolton M, Langenhorst J, Yoshida K, Lien
579 YT (Kayla), Malhi V, et al. Concentration QTc analysis of
580 giredestrant: Overcoming QT/heart rate confounding in the
581 presence of drug - induced heart rate changes. Clin Transl Sci.
582 2023 Feb 22;16(5):823-34.

附录 1

表 在 1 期试验中开展 C-QTc 建模分析以替代 TQT 研究时需考虑的研究设计特征

因素	试验设计特征适宜性	考虑	对设计和/或分析的影响
ECG 质量	ECG 记录和分析质量是否足够支持 ECG 间期的有效测定?	<ul style="list-style-type: none"> -最好每个受试者使用相同型号的校准心电图机收集数字心电图 -每个时间点收集多个 (>3) 数据 -心电图读者应不知晓时间和治疗, 同一受试者的所有心电图应由同一位读者进行分析。当进行单导联分析时, 应使用同一导联测量同一受试者的所有心电图 -与手动分析相比, 推荐使用经验证的全自动心电图进行分析, 以避免偏差和对阳性对照的需求 	研究设计需要纳入高质量、稳健的 ECG 记录和分析
剂量	最高剂量是否能够涵盖临床相关暴露量/	<ul style="list-style-type: none"> -预先设定数据合并策略并通过采取相似的研究流程尽量降低试验间变异, 或 	分析方法需要说明合并多个研究数据时的异质性

		-只在预期达到最高暴露量的研究中开展 C-QTc	
	2 倍高临床暴露量的安全窗是否无法达到?	分析灵敏度	研究设计包括阳性对照或采用其他方法评价分析灵敏度
样本量	安慰剂组和治疗组的受试者人数是否足够排除 10 ms 的平均 QT 效应?	-合并研究, 或 -增加样本量, 或 -采用交叉设计	分析方法需要说明合并多个研究数据时的异质性
时间匹配的 PK 采样和 ECG 记录	配对 PK 采样和 ECG 记录的时间是否足够捕捉直接和/或延迟效应?	尽管 E14 指南讨论了时间匹配的 PK 采样和心电图采集, 但实践中难以进行精确的时间匹配。因此, 应在采集心电图信息后立即收集 PK 样本, 以避免心率发生与血液采样相关的自主变化。PK 和 ECG 样本之间的时间窗口的有效性取决于 PK 曲线的变化率。对于速率较慢的药物 (如单克隆抗体), 较长的时间窗口可能是可以接受的	试验设计中包括额外时间点
HR	相对基线 HR 的平均上升/下降是	包括基线日并确保群体中 RR 间期的广泛	试验设计中包括未给药基线日

	否>10 bpm?	分布，用于估算个体特异的 QT 校正或采用其他方法评估 QT/QTc 间期	
--	-----------	---------------------------------------	--

附录 2

表 MAP 的主要内容（包括但不限于）

研究背景	
研究目标	
临床研究	研究数量、研究人群、给药方案、PK 数据采集方案及血药浓度检测方法、心电图数据采集及判读方法等。如纳入 C-QTc 模型研究的数据来自于多个临床研究，还需要描述合并数据的原则，以及在试验实施、受试者管理、心电图采集及分析、PK 样本采集及检测等方面所有纳入的研究的同质性及判断标准
数据管理	使用软件、数据集创建方法、缺失数据处理、异常数据处理、低于定量下限的血药浓度数据处理、QT 间期校正方法等
研究方法	使用软件、数据探索性分析、模型假设的验证、建模步骤、模型建立、模型校正、模型评价、模型预测等
参考文献	
附图及附表	

附录 3

表 探索性分析

图形	检验的模型假设	评价内容	模型影响
按剂量分层的 HR 时间曲线	药物对 HR 无影响	HR 较基线变化 (Δ HR) 以及 Δ HR 较安慰剂变化 ($\Delta \Delta$ HR) 在不同时间、剂量、治疗组间的一致性	-如果观察到剂量或浓度依赖的 HR 效应, QT 与 RR 之间的关系可能在治疗和非治疗期间不同, 影响两种情况下的 QT 校正 -可能违背所采用的 QTc 校正是一种适当的心率校正方法的假设
QTc 相对于 RR 间期	不给药和/或安慰剂组的 QTc 独立于 HR	-线性回归线应显示 QTc 与 RR 间期无关 -不给药和给药时的 HR 范围相似	每个受试者内的 RR 间期分布窄可能导致个体校正因子估算效果差, 从而导致 C-QTc 模型偏倚
平均浓度、平均 Δ QTc (针对无安慰剂组类型) 和 $\Delta \Delta$ QTc (针对有安慰剂组类型) 时间曲线	-探索直接效应假设 -评估 PK/PD 滞后	-PK 和 QTc 时间曲线形状, 例如效应的过程、达峰时间、恢复至基线时间 -PK 和 QTc 的变异幅度	Δ QTc 的高个体间变异可能掩盖平均曲线中的信息, 尤其是对于小样本量研究
C- Δ QTc	评估不同剂量下、不同研究间暴露量和 QTc	-C-QTc 关系的形状 -观测浓度范围内 Δ QTc 幅度	-独立于模型的观测值未经协变量校正, 因此可能与模型预测结果不符

	之间的线性和 异质性假设	-浓度范围涵盖极端临 床暴露量场景	-未解释混杂因素 -剂量/试验间异质性
--	-----------------	----------------------	------------------------

附录 4

表 MAR 的主要内容包括但不限于:

摘要	简述模型分析的目标、方法、关键结果和结论
概述	药物临床药理学特征，临床前/临床心脏安全性评价概述，考虑了内在及外在因素影响后最高的临床相关剂量及暴露量的选择等
研究方法	简述研究设计、给药方案、研究人群、PK/ECG 采集和测量时间点等，如纳入模型研究的数据来自于多个临床研究，应重点评估不同研究在受试者管理、心电图采集及分析、PK 样本采集及检测等方面的差异及数据合并的合理性
研究结果	<p>分析数据集摘要，包括纳入分析的受试者、PK 及心电图数据、QT 校正方法、缺失数据、异常值等；</p> <p>数据探索性分析，评估研究数据是否满足模型假设，包括无心率效应、QT 校准的充分性、无 PK-PD 滞后效应、线性相关性等；</p> <p>模型构建过程；</p> <p>最终模型结果，如 GOF 图及参数列表，其中模型参数可用列表形式呈现，包括参数估计值、标准误、P 值和双侧 90%置信区间等；</p> <p>模型预测结果等</p>
讨论	是否有临床意义；讨论分析数据是否充分性，如，暴露量范围、敏感性分析、模型假设等；如果药物延长 QTc 间期，需要描述考虑了内在及外在因素影响后 QTc 间期延长的患者的情况
结论	参考第四部分“决策分析”
附录	MAP、分析数据集、模型脚本/代码/输出、附表等