

药物浓度-QTc 临床研究技术指导原则

（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 08 月

目 录

一、前言.....	1
二、开展时机.....	2
三、研究设计.....	3
(一) 总体考虑	3
(二) 研究人群	3
(三) 主要终点指标.....	4
(四) 对照组	4
1. 安慰剂对照	4
2. 阳性对照	5
(五) 研究剂量	5
(六) 样本量	6
(七) 心电图采集与数据读取.....	6
四、数据分析.....	9
(一) 建模分析计划.....	9
(二) 建模数据	10
(三) 探索性分析	12
(四) 模型构建	13
(五) 模型评价	14
(六) 模型预测	14
五、结果解读.....	15
(一) 总体原则	15
1. 结果判定.....	15

2. 必要条件.....	16
(二) 不同场景的结果解读.....	17
六、术语表和缩略语表.....	19
(一) 剂量和暴露量的相关定义.....	19
(二) 缩略语表.....	20
七、参考文献.....	21
附录 1：申报资料要求.....	24

一、前言

某些非抗心律失常药物具有使心脏复极化延迟的不良作用，在心电图上表现为 QT 间期（QRS 波群的起点到 T 波终点的时程）延长，可能引发尖端扭转型室性心动过速（Torsade de Pointes, TdP）。TdP 反复发作可能导致晕厥，甚至进展为室颤而猝死。QTc 间期为经过心率校正后的 QT 间期值，可消除心率对 QT 间期测量的影响。QT/QTc 间期延长的程度与 TdP 之间存在一定的相关性，因而 QT/QTc 间期延长可被看作是药物致心律失常危险性的风险预测标记物。

QT/QTc 间期延长风险的临床试验和评价方法主要分为 TQT 和 C-QTc 两种。标准 TQT 临床试验通常在健康试验参与者中进行，要求设立阳性药物与安慰剂对照组，包含临床剂量和超临床剂量，并采用时间匹配的集中趋势统计分析，需要较大样本量，实施难度较大，需要耗费巨大的经济成本与时间成本。

基于国际人用药品注册技术协调会（ICH）E14/S7B，创新药 QT/QTc 间期延长的风险在某些情况下可通过建立“浓度-效应模型”来评估，即药物浓度（Drug Concentration）-QTc（C-QTc）研究。C-QTc 研究可在临床研发早期阶段（比如剂量递增试验）开展，且可充分利用不同剂量组和时间点采集到的数据，无需设计专门的 QT 研究，甚至不必局限于单一临床试验数据。C-QTc 研究在获得密集采样的、与血药浓度

匹配的高质量心电图（ECG）数据基础上，应用 C-QTc 建模分析方法，替代传统的时间匹配的集中趋势分析，评价 QT/QTc 间期延长风险。

C-QTc 研究现已成为创新药研发中评价 QT/QTc 间期延长风险的首选方法，科学可靠且极大地提升 QT/QTc 间期延长评估的成本效益，更早发现潜在心脏风险，避免后期因安全性问题导致的研发失败。此外，C-QTc 分析可以帮助预测内在或外在因素存在时的 QTc 效应，可能影响后期临床试验的入选标准或相应人群的给药方案调整。

本指导原则旨在针对 C-QTc 研究的具体设计和实施、数据分析、结果解读等提供建议，以指导 C-QTc 研究高质量和高效率开展。本指导原则的适用范围与 ICH E14 一致。

应用本指导原则进行 C-QTc 研究的设计、实施和分析时，还需遵循 ICH《E14：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》《S7B：人用药品延迟心室复极化（QT 间期延长）潜在作用的非临床评价指导原则》《E14 实施工作组 问答部分（R3）》《E14/S7B：QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常作用的临床和非临床评价问答》和其他国内已发布的临床药理学相关指导原则。

二、开展时机

鼓励在创新药早期如剂量递增临床研究阶段，通过嵌套式研究设计开展 C-QTc 研究，原因是早期剂量递增临床研究

的剂量/暴露量范围较宽，同步开展 QT/QTc 间期研究，可获得相应的较宽暴露量范围下（包括高临床暴露）的 QTc 效应数据。

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

三、研究设计

（一）总体考虑

应制定 C-QTc 临床研究方案，包含研究设计、数据采集以及数据分析。C-QTc 研究与标准 TQT 临床试验的质量要求相同，包括可靠、高质量 ECG 记录和分析。应控制临床试验中各种混杂因素，确保研究的灵敏度与质量。

C-QTc 临床研究中也应关注其他心脏安全性问题的监控，收集相关安全性数据。试验方案应明确制定若发生提示 TdP 的不良事件时应采取的临床抢救措施。在使用研究药物期间，如果 QTc > 500 毫秒 (ms)，或 QTc 比基线值延长 > 60 ms，应结合目标适应症和目标患者人群的耐受水平，综合评估获益和风险。

（二）研究人群

由于健康试验参与者的变异性相对较低，故在安全和可行性允许的情况下，建议 C-QTc 研究尽可能在健康人群中进行。

在药物对 QT/QTc 间期延长的影响未明确之前，临床试

67 验通常采取如下排除标准，包括但不限于：基线 QTc 间期延
68 长（如健康试验参与者经确认 QTcF 间期 $> 450\text{ ms}$ ）；存在导
69 致 TdP 的其他危险因素（如心力衰竭、低钾血症、低镁血症、
70 长 QT 综合症家族史等）；与可能导致 QTc 间期延长/TdP 的
71 药物联合使用；潜在束支阻滞，其他会显著影响 QT 测量等
72 情况。试验参与者性别等的相关考虑与 ICH 一致。

73 基于安全性与伦理考虑，某些药物的 C-QTc 研究只能在
74 患者人群开展（比如神经安定药或细胞毒抗肿瘤药）。此时需
75 要关注患者的个体间变异程度以及合并用药等的影响。

76 （三）主要终点指标

77 QT 间期与心率密切相关，所以需对 QT 间期值进行心
78 率校正，表达为 QTc。在 QTc 基础上进行基线校正后即为
79 ΔQTc ，再进行安慰剂校正即为 $\Delta\Delta\text{QTc}$ 。（见缩略语表）

80 $\Delta\Delta\text{QTc}$ 是 C-QTc 和 TQT 临床试验的主要终点指标，也
81 是监管机构判断试验药物导致 QT 延长风险的核心依据。即：

$$\Delta\Delta\text{QTc} = \text{试验药物组 } \Delta\text{QTc} - \text{安慰剂组 } \Delta\text{QTc}$$

82 通常采用 Fridericia 方法进行心率校正，表达为 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 。
83 无安慰剂时，针对 ΔQTcF 进行分析，结果表达类似。

84 （四）对照组

85 1. 安慰剂对照

86 应尽可能设计安慰剂对照组。QT 研究中的安慰剂对照

有多方面意义，包括：（1）排除非药物因素的干扰：QT 间期受多种生理因素影响（心率、昼夜节律、进食、情绪、自主神经波动等），安慰剂组可分离出生理因素效应，还可排除个体内变异的干扰，以及减少观察者偏倚，保证 QT 间期测量（人工读片或自动化算法）的客观性。（2）提供安慰剂校正的参照数据：通过安慰剂组的 QTc 时间变化曲线，对药物组数据进行安慰剂校正，以获得 $\Delta\Delta\text{QTc}$ 主要终点指标数据。

2. 阳性对照

阳性对照可检验试验的灵敏度和可靠性。ICH E14 明确要求 TQT 试验必须包含阳性对照，以证明试验具有检测 QT/QTc 间期延长的能力。C-QTc 临床试验中亦应尽可能设计阳性药对照组，由于阳性对照药的浓度-QTc 关系已知，可用于验证 C-QT 模型分析方法的可靠性，并辅助建立暴露-效应模型等。

（五）研究剂量

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

另外一个关键考量是 QTc 研究的灵敏度和可靠性。只

有在足够高于高临床暴露量的剂量时（通常至少为 HCE 的 2 倍），才可以在无阳性对照的情形下，基于获得的 QT/QTc 间期影响数据，有把握地评估 QT/QTc 间期延长风险。

如果剂量递增试验设计中高剂量组的暴露量 $\geq$ HCE 但 < 2 倍 HCE，可考虑增加更高剂量的数据（某些情况下还可以利用其他外在/内在因素的影响以提高暴露量，如 DDI、食物等），以提高研究的最大暴露量。如果未开展更高剂量的研究，申办者应在提交至监管部门的相关资料中充分说明原因并提供证据。

（六）样本量

样本量设计时需考虑研究类型（嵌套或独立）、个体间变异、数据质量等因素。安慰剂组和研究药物组的试验参与者人数均应保证 C-QTc 分析有排除 10 ms QT/QTc 间期延长效应的检验效能。

样本量不足导致研究结果不可靠或不确定时，需在后续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析。申报上市时，如果出现上述情况，不排除被要求重新开展相关研究的可能。

（七）心电图采集与数据读取

高质量心电图采集：每例试验参与者的心电图应采用经校准的同步十二导联心电图机进行采集，也可选用高分辨率的十二导联动态心电图记录仪（Holter）。若开展多中心研究，

应对相关研究人员进行心电设备标准操作规范培训以保持各中心操作技术和测量方法的一致性。采用统一技术参数的心电图设备采集心电图数据，将保证测量的准确性和数据的可接受性，避免设备间差异给试验结果的解读带来偏差。

饮食种类及进餐时间、试验参与者身体活动程度、体姿变化，环境温度变化等对心电图结果均可能有影响，应尽可能保持一致。心电图采集前应保证试验参与者采用安静仰卧或半卧位时间至少 5-10 分钟。建议同一时间点附近采集至少 3 份高质量的心电图（通常 5 分钟内完成 3 次采集），取平均值，以减少 QT/QTc 间期测量的变异。不同研究组别的心电图采集条件应保持一致。当采血、生命体征和药效学等评估需同时开展时，心电图采集优先完成，以避免其他研究操作的干扰。

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

基线心电图：基线 ECG 数据的收集对于 C-QTc 分析非

常重要。基线测量结果并进行修正有多个目的，包括检测残留效应影响（交叉试验设计）、减少试验参与者间变异、昼夜节律及其对 QT/QTc 间期的影响。基线 ECG 有两种采集方式：（1）给药前基线：通常在给药前 1 小时内采集 3 个时间点的基线心电图数据。在给药前短时间内采集 ECG 基线是最常用的方法；（2）“时间匹配”基线：在给药前一日相应时间点采集的基线 ECG。当无安慰剂数据时，可采用时间匹配基线校准，以减少昼夜节律带来的影响。

心电图数据读取：目前用于测量 ECG 的技术可以分为三大类：人工、半自动（人工与全自动相结合）和全自动，目前建议采用人工或半自动方法。采用人工判读与全自动判读相结合的方法，可对全自动判读可能存在伪影或在处理异常 ECG 节律、低幅度 T 波、T 波双相、T 波倒置及 T-U 波融合时产生的误判进行人工复核。

建议读图人员为具备心血管医生资质、经过系统培训的研究医生或技师。建议由经验丰富且尽可能有限数量的读图人员对整个 QTc 间期研究的心电图进行判读。最终应由研究医生判定心电图是否异常以及该异常是否具有临床意义。

同一试验参与者的心电图尽量由同一位读图人员读取。试验参与者、给药时间和给药方案应对心电图分析人员设盲，以减少潜在偏倚。采用中心化读图方式进行心电图判定可减少潜在偏倚。建议进行读图人员个体间和个体内可靠性评估。

安全性评价心电图：C-QTc 临床研究中也应关注心脏安全性问题的监控，收集相关安全性数据，研究医生应判断心电图是否异常以及该异常是否具有临床意义。

四、数据分析

通常监管关注的延长 QT/QTc 间期的阈值平均水平为 5 ms，体现为通过 C-QTc 模型方法估计的药物 QTc 效应的双侧 90%置信区间的上限为 10 ms。当采用 C-QTc 分析作为划分药物风险的主要决策基础判定药物开发的后期阶段是否需要强化的 ECG 监测时，C-QTc 研究的建模分析应属确证性分析。

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

（一）建模分析计划

由于 C-QTc 分析结果对于评估药物风险至关重要，且采用不同假设的模型分析相同的 C-QTc 效应数据，可能得到不一致的结果。因此，在进行 C-QTc 分析前，应由专业人员完成 C-QTc 模型分析计划（Model Analysis Plan, MAP），以尽可能减少偏倚。

在分析计划中，应全面陈述 C-QTc 建模各步骤的内容，包括但不限于模型假设、建模方法、模型选择、模型评价方法与标准、模型组成依据以及合并不同研究数据的合理性。在可能的情况下，应基于药理学知识前瞻性地明确模型特征

（如结构模型、拟合优度等）。

MAP 可以是一份独立的文件，也可以合并临床试验方案的统计分析部分中。MAP 应标注版本及生效日期。如果临床试验方案有修订，MAP 可以根据需要作相应的调整，但其修订应有充分的依据。MAP 的各版本以及修订依据均需提交给监管部门。MAP 主要的内容详见附录 1。

（二）建模数据

1. QTc 数据

QT 间期受心率变化影响，因此需要对 QT 间期进行心率校正。对心率影响不显著的药物，通常校正为 QTcF。对心率有显著影响的药物，需要其他校正方法（如 QTcI（每个试验参与者都需要独立的 QTc 校正参数）或 QTcSPL（基于数学样条函数校正的 QTc 间期）。

2. 血药浓度数据

药代动力学（PK）采样点通常多于心电图采样点，但心电图采样应与 PK 采样同步，使之匹配。此外，应通过 hERG(人类 ether-a-go-go 相关基因)实验评价代谢产物对 QT 间期的潜在影响。若代谢产物的暴露水平较高，应在 C-QTc 研究中同时评估主要代谢产物（>10%原形药物），并考虑采样方案的合理性。对于具有活性的代谢产物，可基于其效价与原形药物血药浓度进行合并暴露分析，或在必要时分别评估。

特殊情况应事先规定，一般建议：

（1）低于定量下限的血药浓度数据按缺失数据或者填补为零（给药前）或者其它极小值。

（2）离群值一般不做剔除，如果剔除应做敏感性分析。

（3）缺失数据一般不做填补。

（4）不对血药浓度数据进行对数转化。

3. 协变量

影响 PK 的协变量包括内在因素和外在因素。前者主要包括年龄、性别、体重、肝肾功能等，后者主要为合并用药、食物、制剂等。

C-QTc 模型分析里的协变量指的是可能影响 QT 间期延长程度、C-QTc 斜率（敏感度）以及 QT 间期测量的协变量，如不同试验采用不同的测量方法但合并数据进行分析时，对模型分析结果带来的影响。

对于健康试验参与者 C-QTc 研究结果分析，通常可不进行性别、体重等协变量分析，除非拟考察感兴趣的协变量的影响。在患者开展的研究中，必要时开展协变量分析。

4. 数据合并

当研究条件的差异可能导致结果偏倚时，不建议合并来自多个研究的数据，包括以下情形：（1）研究群体分别来自健康试验参与者和患者；（2）研究控制（例如安慰剂或食物控制）不同；（3）基线和给药后的 ECG 采集和测量方法不同；

（4）一个研究中的试验参与者的合并用药或合并症会增加 QTc 间期的变异度，而另一个研究中无此情况。

如果有必要合并来自多个研究的数据，以拓宽剂量/暴露量范围、或增加接受高剂量药物的试验参与者人数，则应确保每个研究的临床实施、试验参与者管理、ECG 采集和测量、以及生物分析方法均相似并通过同质性检验。否则需要严格检验各试验间不同条件作为协变量对结果的影响并谨慎解释合并之后的模型分析结果。

（三）探索性分析

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

1. 药物是否影响试验参与者的心率（Heart Rate, HR）

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

2. QTc 是否与 HR 无关

线性回归结果应显示 QTcF 与 RR 间期之间无相关性。如果研究药物改变心率，则推荐基于试验参与者个体的方法校正 QT 间期（如 QTcI 或 QTcSPL 等）。应关注不同方法的

适用条件和注意事项，提供所选方法的依据，并遵循 ICH 的相关要求

3. 血药浓度变化与 $\Delta Q_{Tc}/\Delta\Delta Q_{Tc}$ 变化是否存在时间延迟

为评估血药浓度变化与经基线校正的 ΔQ_{Tc} （无安慰剂对照时）/ $\Delta\Delta Q_{Tc}$ （经安慰剂校正的 ΔQ_{Tc} ）之间是否存在时间延迟，可以绘制不同剂量下的血药浓度和 $\Delta Q_{Tc}/\Delta\Delta Q_{Tc}$ 随时间变化曲线，亦可绘制滞回图进行考察。如果 $\Delta Q_{Tc}/\Delta\Delta Q_{Tc}$ 随时间的变化趋势与 PK 曲线走势一致，则可以支持药物浓度与 $\Delta Q_{Tc}/\Delta\Delta Q_{Tc}$ 不存在滞后效应，符合线性混合效应模型的预设假设。如果药物浓度达峰时间和 $\Delta Q_{Tc}/\Delta\Delta Q_{Tc}$ 效应峰值之间出现延迟，则应在建模时考虑延迟时间效应问题。

4. 血药浓度与 $\Delta Q_{Tc}/\Delta\Delta Q_{Tc}$ 是否呈线性关系

应通过绘制血药浓度- $\Delta Q_{Tc}/\Delta\Delta Q_{Tc}$ 散点图并叠加趋势线，评估线性模型的适用性。在整合多个研究数据时，除基于合并数据集进行分析外，还应分别评估各研究数据中浓度与 ΔQ_{Tc} 的关系。

（四）模型构建

线性混合效应模型为最常见的分析方法，适用于大多数 C-Q_{Tc} 研究，包括在单次或多次给药剂量递增研究中的嵌套设计等。

当数据不满足线性混合效应模型的假设时，须进行校正

或采用其他模型。例如,当血药浓度与 QTc 效应存在延迟时,应首先考虑该延迟现象是否可能由代谢产物引起。如代谢产物结合原形药物依然难以解释延迟效应,可以探索包含独立效应室的 PK/PD 模型。当血药浓度与 $\Delta\text{QTc}/\Delta\Delta\text{QTc}$ 之间存在非线性关系时,可采用最大效应模型($E_{\max}$ 模型)等模型。如果浓度-QRS、浓度-HR 和浓度-PR 之间具显著关系,应考虑进一步的建模分析。

(五) 模型评价

常用的评价指标包括目标函数值、赤池信息准则 (Akaike Information Criterion, AIC) 或贝叶斯信息准则 (Bayesian Information Criterion, BIC)、统计显著性水平、拟合优度图、参数收缩、重要参数估算的标准误差等。其中,应用拟合优度图评价模型时,可用散点图或百分位图描述连续变量 (血药浓度、基线 QTc) 与模型残差的关系,应用箱式图描述分类变量与模型残差的关系,也可将 C-QTc 观测值的百分位图与模型预测趋势线及其 90% 置信区间重叠作图来评价模型的预测性能。此外,根据分析目的还可开展参数敏感性分析等,评价对分析结论的影响。

(六) 模型预测

基于构建的 C-QTc 模型,估算临床治疗剂量、超治疗剂量的最大暴露量几何平均值 (GM $C_{\max}$) 下 $\Delta\Delta\text{QTc}$ 的点估计值及其 90% 置信区间。无安慰剂时,应计算 ΔQTc 的点估计

值及其 90%置信区间。通常不宜将模型外推至建模数据以外的情况。

当 HCE 下 $C_{\max}$ 几何均值对应的 $\Delta\Delta QTc$ 双侧 90%置信区间上限 $< 10\text{ ms}$ ，则 C- QTc 研究结果为阴性，否则为阳性。结果呈现时，可将治疗剂量、HCE、超治疗剂量的暴露量与相应 $\Delta\Delta QTc$ 数据进行汇总绘图，直接进行比较（如图 1）。

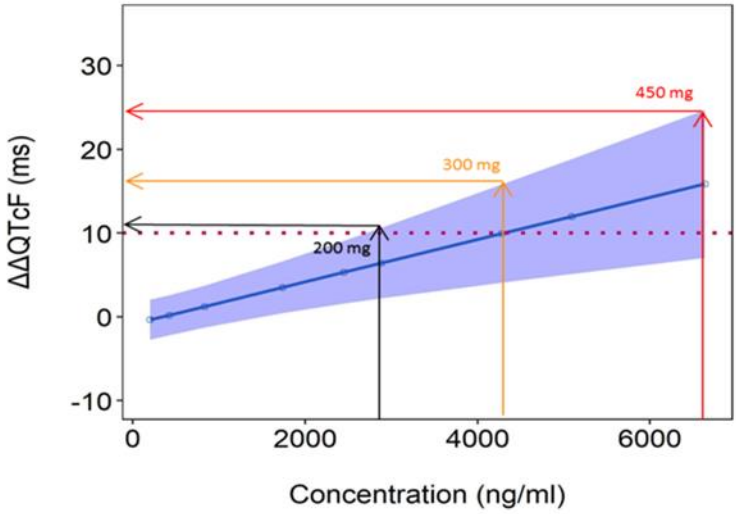


图 1. 治疗剂量（200mg）、高临床剂量（300mg）、超治疗剂量（450mg）的暴露量与 $\Delta\Delta QTc$ 的关系图

五、结果解读

（一）总体原则

QT间期延长的总体风险评估包括非临床研究结果、QT间期延长的时间进程、QT间期延长的程度、离群值的分类分析以及可能预示潜在致心律失常效应的不良事件。C- QTc 研究结果是总体风险评估的重要组成部分。

1. 结果判定

C-QTc研究的结果判定及对后续临床试验的指导与TQT的是相同的：

(1) 如果为阴性结果，即基于药物浓度-QTc模型推导的校正后QT 间期变化值($\Delta\Delta\text{QTc}$)的双侧90%置信区间上限 $< 10\text{ ms}$ ，此时，根据ICH E14&S7B Q&A5.1和7.1，后续临床试验通常进行常规的相关风险监测，无需加强监测。

(2) 如果为阳性结果，即双侧90%置信区间上限 $\geq 10\text{ ms}$ ，达到监管关注阈值。需指出的是，此时并不等同于该药物具有致TdP风险，而是根据ICH E14，可开展独立的TQT临床试验或在后续临床试验中加强心脏安全性监测，并参照相关指导原则，结合药物非临床与临床安全性特征，增加必要的心脏安全性评价监控措施。

无安慰剂时，针对 ΔQTcF 进行分析，结果判定以及后续决策是相同的。

2. 必要条件

当采用 C-QTc 分析结果和非临床研究结果作为药物QT/QTc 间期延长风险评估的主要依据，并据此指导后续临床试验相关风险监测时，应充分关注以下必要条件：

(1) 高质量的临床研究设计、临床实施，确保获得高质量 ECG 数据。研究和数据质量应严格符合 ICH E14 对 TQT 研究的标准（具体见 ICH E14 2.2.1 和 2.5.1）。预先制定明确的数据建模分析计划，确保模型分析结果可靠性。

（2）C-QTc研究应具备足够的分析灵敏度和统计效能，以确保排除QTc延长10 ms效应的把握度（见ICH E14和S7B Q&A 5.1）。

（3）非临床研究须遵循最佳实践条件下开展。

（二）不同场景的结果解读

C-QTc 研究的结果解读以及低风险判断，与 C-QTc 研究的研究剂量、有/无阳性对照药以及非临床研究结果等直接相关。拟将 C-QTc 分析结果作为创新药是延长 QT 间期的低风险药物结论的主要证据（唯一证据或证据之一）并进行结果解读时，按照试验检测 QT 间期延长风险的敏感性由高到低，通常有以下四种场景：

1. 通常情况下，C-QTc 研究的剂量应尽可能涵盖 ≥ 2 倍高临床暴露量（high clinical exposure, HCE），此时可在试验中未设计阳性对照药的情况下，确保满足研究灵敏度和可靠性的标准（表 1 中场景①）；

2. 在提供充分的证据下，如果 C-QTc 研究的暴露量 $\geq$ HCE，但 < 2 倍 HCE（即： $HCE \leq$ 试验暴露量 < 2 倍 HCE），此时如果试验设计了满足灵敏度验证标准的阳性对照药，且充分验证了研究的灵敏度与可靠性，则可依据 C-QTc 研究的阴性结果进行判断延迟复极化而致心律失常作用的可能性较低（表 1 中场景②）；

如果未设计阳性对照药，而 C-QTc 研究结果为阴性，且

遵循最佳实践条件下的非临床体外研究（有足够 hERG 安全窗）和非临床体内研究（可涵盖临床 HCE）结果为双阴性，则综合临床与非临床的结果，表明由于延迟复极化而致心律失常作用的可能性较低（表 1 中场景③）。

此外，分析时还应关注超过阈值（例如 $QTc > 500$ ms 或 $\Delta QTc > 60$ ms）的试验参与者比例在不同治疗/剂量组之间不存在显著的不平衡，且没有明显的剂量依赖性。

3. 特殊情况下，某些药物的 QT 研究只能在患者人群开展（比如神经安定药或细胞毒抗肿瘤药），此时既无安慰剂对照或阳性对照，也不能评估高于临床剂量（即无法涵盖 HCE）下的延长 QT/QTc 间期的效应。如果临床研究结果表明治疗剂量相关暴露量下（即暴露量 $< HCE$ ）的 $\Delta QTcF$ 双侧 90% 置信区间上限 < 10 ms，此时遵循最佳实践开展综合非临床 QT/QTc 风险评估尤为重要（见 ICH E14 & S7B Q&A 5.1 和 6.1）。还需要关注临床相关不良事件（表 1 中场景④）。

表 1. 结果可解读为低风险药物并豁免 TQT 研究的四种场景

场景	临床暴露量	安慰剂对照	阳性药对照	可得出 QT 间期延长低风险并豁免 TQT 研究的条件
①	$\geq 2x$ HCE	是	否	C-QTc 结果为阴性
②	$1 \times HCE \leq \text{暴露量} < 2 \times HCE$	是	是	C-QTc 结果为阴性

③	$1 \times \text{HCE} \leq \text{暴露量} < 2 \times \text{HCE}$	是	否	C-QTc 结果为阴性，且遵循最佳实践非临床研究结果的双重阴性
④	最高治疗暴露量 < 暴露量 < HCE	否	否	C-QTc 结果为阴性，且遵循最佳实践非临床研究结果的双重阴性，且所有临床研究的汇总心脏安全数据库中，未提示潜在致心律失常作用的风险信号或不良事件发生率升高

383 六、术语表和缩略语表

384 (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($C_{\max,ss}$)	$C_{\max,ss}=100 \text{ ng/ml}$
高临床暴露量	最大治疗剂量下，某内在或外在因素存在时的最高暴露量	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	涵盖高临床暴露量的剂量	$C_{\max}$ 至少 300 ng/mL，剂量给予 $\geq 30 \text{ mg}$
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 $\geq 60 \text{ mg}$

(二) 缩略语表

缩略语	英文名称	中文释义
PR	PR duration on ECG	心电图中的 PR 间期
QRS	QRS duration on ECG	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 间期变化
$\Delta\Delta$ QTc	Δ QTc interval corrected for placebo	基于安慰剂校正的 Δ QTc 间期变化
$\Delta\Delta$ QTcF	Fridericia corrected $\Delta\Delta$ QT interval	采用 Fridericia 方法基于安慰剂校正的 Δ QTc 间期变化
QTcSPL	a spline-based correction method	一种使用数学样条函数来进行数据修正或校正的 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	基于试验参与者个体的 QTc 校正方法间期
hERG	Human ether-a-go-go-related gene	人类 ether-a-go-go 相关基因

七、参考文献

- [1]国家药品监督管理局. 国家药监局关于适用《E8 (R1): 临床研究的一般考虑》和《E14: 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》国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告 (2022年第61号). 2022年8月. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20220812151143165.html>
- [2]国家药品监督管理局. 国家药监局关于适用《S1B (R1): 药物致癌性试验》和《E14-S7B问答: 致QT/QTc间期延长及潜在致心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术协调会指导原则的公告 (2023年第33号). 2023年3月20日. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20230322150341152.html>
- [3]国家药品监督管理局. 《药物QT间期延长潜在作用非临床研究技术指导原则》[EB/OL]. 2014年5月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=38ee7103f51fc7e549c2738a1ae12c6d>

- [4]国际人用药品注册技术协调会. 《E14/S7B: QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常作用的临床和非临床评价问答》[EB/OL]. 2022年2月. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/downloadAtt/2/b11b319ad90c95f832227f96ea81b2e2>
- [5]国际人用药品注册技术协调会. 《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)》[EB/OL]. 2015 年 12 月. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/downloadAtt/2/225368d7ff48bb9c21afa5b659545dc1>
- [6]国际人用药品注册技术协调会. 《ICH E14: 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》[EB/OL]. 2005 年 5 月. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/downloadAtt/2/63cfcf364fe0aa4b852359d125cc2f>
- [7]FDA HHS. International Conference on Harmonisation; guidance on S7B Nonclinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals; availability[J]. Notice. Fed Regist 2005, 70(202):61133-61134.
- [8]FDA HHS. International Conference on Harmonisation; guidance on E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs; availability[J]. Notice. Fed Regist 2005, 70(202):61134-61135.

- [9]Garnett C, Bonate PL, Dang Q, et al: Scientific white paper on concentration-QTc modeling[J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn 2018, 45(3):383-397.
- [10]Brooks L, Dolton M, Langenhorst J, et al. Concentration QTc analysis of giredestrant: Overcoming QT/heart rate confounding in the presence of drug - induced heart rate changes[J]. Clin Transl Sci. 2023 Feb 22;16(5):823–34.
- [11]FDA. QT Evaluation Report Submission Checklis[EB/OL]. Jun 2021. <https://www.fda.gov/media/163289/download?attachment>
- [12]FDA. Submitting Clinical Trial Datasets for Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential of Drugs[EB/OL]. Jun 2019. <https://www.fda.gov/media/128187/download>
- [13]国家药品监督管理局.《药物临床试验数据递交指导原则（试行）》[EB/OL] . 2020年7月20日. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/images/obbSqc7vwdm0ssrU0enKb7dtd29u9a4tbzUrdTyo6jK1NDQo6mhty5wZGY=.pdf>

附录 1：申报资料要求

提交给监管部门的申报资料中，建议 C-QTc 研究的相关内容包括但不限于以下：（1）独立的 C-QTc 研究报告，（2）C-QTc 研究的整体计划（如嵌套或独立研究，嵌套在单次或多次剂量递增研究中等）和研究方案，（3）C-QTc 研究摘要以及相关临床药理学研究概要的示例，（4）C-QTc 模型分析计划和报告（包括模型假设、数据清理、分析程序等）。上述（2）~（4）可作为 C-QTc 研究报告的附件提交。

表：C-QTc 研究摘要示例（可酌情增加内容）：

方案概要	试验设计	用于 QT 表征的心电图采集和分析方法
研究编号： 研究人群：例如，健康试验参与者或患者 总体设计：例如，交叉、平行或平行与交叉嵌套	样本量： 最高剂量组的暴露（C _{max} ）： 安慰剂对照： 有□，无□ 阳性对照： 有□，无□； 药物名称（如果有）：	心电图采集方法：例如，连续动态心电图或标准 12 导联心电图 数字心电图采集：是/否 心电图中心实验室名称（如适用）： 分析方法：例如，人工□，半自动□，其他□，原因： 盲法（如适用）：心电图阅读者对哪些内容不知情 同 1 时间点采集次数：（ ）次 基线：例如，给药前或时间匹配的基线 ECG/PK 采集时间： 数字心电图： - 心电图总数（所有试验参与者） - 有心电图的试验参与者例数 - 每个试验参与者的计划心电图数量（根据方案） - 标注方法（例如：心电图条目或心跳）； - 主要标注导联（例如，II、V5、全局）； - 每个 aECG 的标注心跳数

表：试验药物的相关临床药理学研究概要的示例：

QTc 间期评估路径： ☐ TQT ☐ 可豁免 TQT 的研究/C-QT 分析（ICH E14 Q&A5.1，当全面的 QTc 间期研究可行时） ☐ 其他 QTc 间期研究/C-QT 分析（ICH E4 Q&A 6.1 当全面的 QTc 间期研究不可行时）		
治疗剂量和暴露量	单次最大临床剂量下的平均（%CV） C_{max} 和 AUC：_____ 稳态下的平均（%CV） C_{max} 和 AUC，采用最大临床剂量方案：_____	
最大耐受剂量	是否在人体研究？是 ☐ ，否 ☐ 动物研究 NOAEL 剂量：____；种属：_____	
C-QT 研究中与心脏毒性相关的主要不良事件	最常见的不良事件：_____ 剂量限制不良事件：_____	
最大研究剂量	单剂量	指定剂量
	多剂量	指定给药间隔和持续时间
最大研究剂量下的暴露量	单剂量	平均（%CV） C_{max} 和 AUC
	多剂量	平均（%CV） C_{max} 和 AUC
PK 线性范围	指定给药方案	
稳态积累	平均值（%CV）；指定给药方案	
代谢产物	主要代谢物的列表及其活性	
吸收	绝对/相对生物利用度	平均值（%CV）
	T_{max}	- 原形药物的中位数（范围） - 代谢物的中位数（范围）
分布	Vd/F 或 Vd	平均值（%CV）
	蛋白结合率	平均值（%CV）
消除	途径	- 主要途径；消除的剂量百分比 - 其他途径
	$t_{1/2}$	- 原形药物的平均值（%CV） - 代谢物的平均值（%CV）
	CL/F 或 CL	平均值（%CV）
内在因素	年龄	指定 C_{max} 和 AUC 的平均变化
	性别	指定 C_{max} 和 AUC 的平均变化
	种族	指定 C_{max} 和 AUC 的平均变化
	肝/肾功能不全	指定 C_{max} 和 AUC 的平均变化
	其他-体重，疾病，瘤种等	
外在因素	药物-药物相互作用	DDI 研究列表，包含设计要素（如试验药物和给药方案）以及研究结果（如 C_{max} 和 AUC 平均值变化）
	食物影响	设计要素（如膳食类型（即高脂肪、标准、低脂肪）、给药方案）以及研究结果（如 C_{max} 和 AUC 平均值变化）

预期的高临床暴露（HCE）场景	描述暴露量最高情况以及 $C_{\max}$ 和 AUC 的预期倍数变化。暴露的增加应由超治疗剂量覆盖。
非临床心脏安全性研究	根据 ICH S7B，总结非临床体外、体内研究结果
C-QTc 结果	概述 C-QTc 模型预测结果

457 表：建模分析计划的主要内容

研究背景	
研究目的	
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、试验参与者管理、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
数据处理	软件、数据集创建、缺失数据处理、异常数据处理、剔除数据处理、低于定量下限的血药浓度数据处理、QT 间期校正方法等
分析方法	使用软件、数据探索性分析、模型假设的验证、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	

458 表：建模分析报告的主要内容

摘要	简述模型分析的目标、方法、数据收集与整理、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 采集和清理、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试验参与者管理、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	分析数据集摘要 (如果使用了不同于标准 QTcF 的其它心率参数校正 QTc, 比如 QTcI, 额外递交个体校正系数集以及基于心率水准的数据集(ADQT), 包括纳入分析的试验参与者、PK 及心电图数据、QT 校正方法、缺失数据、异常值等; 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-QTc 滞后效应、线性相关性等; 模型构建过程, 最终模型结果和评价, 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、和双侧 90%置信区间等; 模型评价; 模型预测结果等。
讨论	是否有临床意义; 讨论分析数据是否充分, 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, 需要描述考虑内在及外在因素影响后 QTc 间期延长的患者相关安全性情况
结论	
附录	MAP、分析数据集、分析程序、模型脚本/代码/输出、附表等