**ICH-E14指南在中国落地实施的挑战-李海燕（北医三院）培训会议纪要**

时间：2023.07.18

1. 临床前体外离子通道研究安全窗评价：hERG IC50/高临床暴露下稳态平均游离Cmax
2. C-QTC研究重要目的：III期风险评估重要指标（go/nogo），决定III期设计心电图监测频率，说明书中信息描述
3. 概念定义：①临床暴露量：临床治疗剂量下的稳态Cmax,ss ；②最高临床暴露量：内外在因素存在条件下的Cmax,ss；③超临床暴露量：达到最高临床暴露量的至少两倍，可以豁免阳性对照进行C-QTC分析，即MAD研究中最高剂量组需要达到的目标暴露水平
4. 健康人群（有安慰剂）：超临床暴露量下ΔΔQTc的90%CI上限≤10ms，得出低风险结论；如果SAD中未达到超临床暴露量（如为高临床暴露的1.8倍）但非临床双阴性，也可以得出低风险结论
5. 患者人群：若SAD达不到高临床暴露的2倍，但满足：①研究剂量暴露范围内ΔQTc的90%CI上限≤10ms； ②非临床双阴性；③临床研究中未发现心血管安全性事件（晕厥、心源性猝死等），也可以得出低风险结论。
6. 样本量：健康人群：安慰剂8-10例，活性药：包括治疗剂量和至少2倍最高临床暴露量

高质量心电图：每个时间点重复多次测定、测定前静息10min、统一进餐时间、在PK采血之前（10min内）采集、设计6-8个时间点左右（需捕获Cmax处时间点）。基线Pre-dose设计3个时间点（9个测定值取平均值作为基线）。Pre-dose心电图经验：设计-30min、-20min、-10min三个时间点，过程中持续静息状态。

1. 肿瘤药标准：比非肿瘤药标准宽，ΔΔQTc或ΔQTc的90%CI上限＞20ms才引起关注
2. 大分子药物：非临床双阴性，临床则无需进行C-QTC
3. QTC分析结论无种族差异，可接受国外研究结论
4. QTC临床评价策略总结：

健康人：SAD/MAD研究中进行，若未进行或未达到超治疗剂量可补做2组（治疗剂量；大于2倍超治疗剂量；安慰剂）

仅在患者人群（如肿瘤）：SAD/MAD研究中进行，同时结合非临床数据、临床心血管事件综合判断