创新药C-QTc临床研究技术指导原则

第二部分 细则

（征求意见稿）

2024年6月

**目 录**

[**一**、研究设计 1](#_Toc168666451)

[**（一）总体考虑** 1](#_Toc168666452)

[**（二）研究人群** 3](#_Toc168666453)

[**（三）对照组** 3](#_Toc168666454)

[1. 安慰剂对照 3](#_Toc168666455)

[2. 阳性对照 4](#_Toc168666456)

[**（四）研究剂量** 4](#_Toc168666457)

[**（五）样本量** 5](#_Toc168666458)

[**（六）心电图采集与数据读取** 6](#_Toc168666459)

[**（七）特殊情形** 8](#_Toc168666460)

[四、研究数据分析 8](#_Toc168666461)

[**（一）建模分析计划** 9](#_Toc168666462)

[（二）建模数据 9](#_Toc168666463)

[（三）数据检视 10](#_Toc168666464)

[（四）模型选择与构建 12](#_Toc168666465)

[（五）C-QT结果表达 13](#_Toc168666466)

[（六）建模分析报告 14](#_Toc168666467)

[五、决策分析 14](#_Toc168666468)

[（一）阴性与阳性结果 14](#_Toc168666469)

[（二）总体评估 15](#_Toc168666470)

[六、术语表和缩略语表 16](#_Toc168666471)

[（一）剂量和暴露量的相关定义 16](#_Toc168666472)

[（二）缩略语表 16](#_Toc168666473)

[七、参考文献 18](#_Toc168666474)

创新药C-QTc临床研究技术指导原则：细则

本部分主要阐述有关C-QTc研究的设计、实施、结果分析和决策的建议，以指导创新药C-QTc研究高质量和高效率地实施。

**一**、研究设计

**（一）总体考虑**

鼓励申办者在创新药早期剂量递增临床研究阶段即通过嵌套式研究设计考察创新药心脏安全性风险，在相对广泛的剂量范围内同步开展QT/QTc间期研究，以获得相应的广泛暴露量范围内（包括高临床暴露）的QTc效应数据。

有时，可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。某些情况下，如……时，C-QTc研究不适宜时，也可选择简化的TQT研究。

C-QTc研究作为TQT研究的替代方案, 必须具备以下三个关键要素：（1）在足够高于高临床暴露量（high clinical exposure，HCE）的剂量下评估药物对QT/QTc间期的作用，以豁免纳入阳性对照，保证研究的灵敏度以及研究结果的可靠性；（2）高质量的临床研究设计、方案实施和数据采集，尤其是确保高质量心电图（ECG）采集与ECG数据读取。上述质量要求应符合ICH E14对TQT研究的标准（具体可参见ICH E14 2.2.1 和2.5.1）；（3）由于对于同一套浓度-效应数据，采用不同基本假设的模型分析可能得出不一致的结果，所以，C-QTc模型方法需在建模分析计划（modeling analysis plan，MAP）中预先设定重要问题，以减少模型选择时主观性所导致的偏倚。

C-QTc研究旨在通过检测QTc间期以确定药物是否对心脏复极具有“阈值药理作用”。监管关注的阈值平均水平为5 ms，通过药物导致延迟QTc间期效应的双侧90%置信区间的上限为10 ms进行控制。当采用C-QTc分析作为划分药物风险的主要决策基础时，若模型估计的最高临床相关暴露量所对应的ΔΔQTcF（采用Fridericia方法基于安慰剂校正的ΔQTc）双侧90% CI上限< 10 ms，则药物开发的后期阶段不需要扩展的ECG安全性评价。如何可靠地排除非常小的临床相关QTc效应，控制临床试验中各种变异因素，确保试验的灵敏度与研究质量至关重要（附录1总结了采用1期试验数据开展C-QTc建模分析以替代TQT研究时需考虑的试验设计特征）。

C-QTc临床试验还应关注心脏安全性的监控，收集心血管不良事件。试验方案应明确制定若发生提示TdP的不良事件时所应采取的临床措施。在使用研究药物治疗期间，如果QT/QTc >500ms，或QT/QTc间期有显著延长，比基线值延长>60 ms，应考虑停止临床研究。

**（二）研究人群**

由于健康志愿者变异性相对较低，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。

有些药物由于安全与耐药的考虑（比如细胞毒性的抗肿瘤药物），无法在健康人群中进行C-QTc研究。如果在患者中开展C-QTc研究，需要关注以下问题：（1）患者可能除研究药物外同时服用其他药物，且不可能测定所有药物的浓度；（2）患者的个体间变异度比健康受试者更高；（3）给予患者安慰剂或阳性对照药可能不符合伦理；（4）可能无法获得高于治疗剂量的暴露量。

在药物对QT/QTc间期延长的影响未明确之前，一般建议采取如下排除标准，包括但不限于：基线QT/QTc间期延长（如健康受试者经确认QTc间期＞450 ms）；存在导致TdP的其他危险因素（如心力衰竭、低钾低镁血症、长QT综合症家族史等）；与可能导致QT/QTc间期延长/TdP的药物联合使用等。有时可具体情况具体考虑。

**（三）对照组**

1. 安慰剂对照

应尽可能包括安慰剂队列，安慰剂组有助于减少变异性。纳入安慰剂可以用于观测药物作用的昼夜节律及其对QTc的影响，以提高在小样本研究中排除延迟10ms QTc效应的把握度。如果未设置安慰剂组，应采集给药前一天 “时间匹配”基线(time-match baseline)的数据。

2. 阳性对照

阳性对照用于检验研究的灵敏度和可靠性。QT研究应具检出QT/QTc间期延长约5 ms的能力。需要满足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QT/QTc间期的显著延长，即双侧90%置信区间（CI）的下限必须大于0 ms。这表明试验有能力检出QT/QTc间期延长，此对肯定试验药物的阴性结果而言至关重要。（2）如果研究药物确实存在约5 ms（ICH E14规定的监管关注阈值）的QT/QTc间期延长效应，则研究应能检出该影响，比如点估计应该≥5ms。因此，阳性对照的效应大小具有特殊意义。

嵌套于早期临床研究中评估QT/QTc间期延长具有局限性，即缺少用于评价ECG研究灵敏度的阳性对照。

在缺少阳性对照时，应在以下条件下评估QT/QTc间期延长效应：（1）达到足够高的临床相关暴露量（通常为高临床暴露量的2倍）；（2）如果由于安全耐受性等原因，无法在人体使用更高剂量，则需要遵照最佳实践考虑（Best practice consideration）开展非临床风险评估作为补充证据，或者选择含阳性对照的TQT研究。

**（四）研究剂量**

在设计C-QTc研究剂量时，在保证受试者安全的前提下，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、器官功能不全或遗传受损代谢等的累积影响，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为研究的灵敏度和可靠性提供保证。只有在足够高于高临床暴露量的剂量时（通常为HCE的2倍），才可以在缺乏阳性对照组的情形下，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。

如果高剂量组的血药浓度大于或等于HCE但未达2倍的HCE水平，需要增加更高剂量的数据（或利用DDI以提高暴露），重新评估QT/QTc间期是否延长。如果由于安全耐受性等原因，无法在人体使用更高剂量，则需要遵照最佳实践考虑开展非临床风险评估，或者选择含阳性对照的TQT研究。

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支持性证据。

**（五）样本量**

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

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。

**（六）心电图采集与数据读取**

**高质量心电图采集：**每例受试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，也可以选用十二导联动态心电图监测（Holter）。若进行多中心试验时，应对相关人员进行心电设备操作培训以保持各中心操作技术的一致性。心电图描记参数必须一致。

饮食种类及进餐时间、受试者身体活动程度、体姿变化和环境温度等对结果均可能有影响，应保持尽可能一致。心电图采集前应保证试验参与者安静平卧时间至少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，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。心电图采集应在采血、生命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。

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，并应覆盖原药及主要代谢产物（如适用）的血药浓度达峰（Tmax）的附近时间。一般，心电图采集应覆盖给药前1小时内和给药后24小时，并可根据药物作用机制和消除半衰期等因素进行调整。对于多次给药，可以考虑在原药及代谢产物(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。基线测量结果修正可能有几个目的，包括检测交叉影响（交叉试验设计）、减少受试者间变异、昼夜节律及其对QTc的影响。基线ECG有两种采集方式：（1）给药前基线：通常在给药前采集多个时间点的基线心电图数据。在给药前短时间内采集ECG是最常用的方法，且适用于纳入安慰剂组的早期1期平行试验；（2）“时间匹配”基线：在给药前一日相应时间点采集的给药前基线ECG。当缺少安慰剂组时可采用时间匹配基线以降低昼夜变异对QTc的影响。当药物显著影响心率（较基线变化>10 bpm）时，推荐在给药前一日在广泛的心率分布范围内采集基线ECG。

**ECG数据读取:** 目前用于测量ECG的技术可以分为三大类：人工、全自动和半自动（人工与全自动相结合）。建议采用人工判读与全自动判读相结合的方法，避免全自动判读可能在存在噪声或在处理异常ECG节律、低幅度T波、T波双相、T波倒置及T-U波融合时产生误导结果，以及全人工判读造成的测量偏倚。

读图人员建议是具备心电生理医生资质或心血管医生资质，经过系统培训的研究医生。读图人员可承担不同职责。建议由经验丰富且尽可能有限数量的读图人员分析整个QT/QTc间期研究的心电图，最终应由临床医生判断心电图是否异常以及该异常是否具有临床意义。

同一受试者的心电图尽量由同一位读图人员进行判定。参与者、给药时间和治疗方案应对心电图分析人员设盲，以减少潜在偏倚。为减少潜在的偏倚，可选择中心化读图的方式进行心电图判定。

**（七）特殊情形**

出于安全性与伦理的考虑，有些药物的QT研究只可能在患者人群开展（比如神经安定药或细胞毒抗肿瘤药），既无安慰剂对照或阳性对照，也不能评估高于临床剂量下的延长QT间期的效应。在此情形下，综合非临床QT/QTc风险评估就尤为重要。

# 四、研究数据分析

当采用C-QTc分析作为划分药物风险的主要决策基础时，判定药物开发的后期阶段是否需要扩展的ECG安全性评价，C-QTc研究的建模分析应属确证性分析。同时，采用不同基本假设的模型分析同一套浓度-效应数据，可能得到不一致的结果，因此，有必要在分析前设定建模方法与假设、模型选择标准、模型组成依据、以及合并不同研究数据的可能性，以减少偏倚。在任何可能的情况下，应基于药理学知识前瞻性地明确模型特征（如结构模型、目标判据、拟合优度等）。

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**

C-QTc研究的MAP应由专业人员起草，全面陈述C-QTc建模各个步骤的详细内容。MAP可以是一份独立的文件，也可以合并在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也可以根据需要作相应的调整。MAP的修订应有充分依据。MAP的各版本以及修订依据均需提交给监管部门。MAP主要包括的内容详见附录2。

（二）建模数据

1. QTc数据

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

2. 血药浓度数据

PK采样点远多于QT采样，但所有的QT采样应与PK采样同步，使之匹配。代谢产物的血药浓度较高且有活性者也应测定，并考虑采样点的合理性。通过hERG实验评价代谢产物的活性，基于效价与母药的血药浓度合并。

以下血药浓度应作事先规定：

（1）低于检测限数据按缺失数据。

（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。

3. 协变量数据

由于涉及多个研究数据的合并，协变量数据指影响PK的内部因素和外部因素。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、季节、制剂等。

对于PD模型，直接采用个体实测血药数据建模，无需考虑协变量。对于PK/PD模型，则模型中需要纳入必要的协变量。

4. 多个研究数据合并

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。这些情况包括：（1）研究对照流程（例如安慰剂或食物对照）不同；（2）基线和治疗期间的ECG采集和测量不同；（3）一个研究中的受试者的合并用药或合并症会增加QTc间期的变异度，而另一个研究中没有。

如果有必要合并来自多个研究的数据以扩宽剂量/暴露量范围或增加接受高剂量药物的受试者人数，则应确保每个研究的临床实施、受试者管理、ECG采集和测量、以及生物分析方法均类似。

（三）数据检视

建模前首先对C-QTc数据进行图形检视，并辅以描述性统计分析，以考察以下4个条件是否满足：

1. 药物是否不影响受试者的心率（HR）

通常给药后心率较基线（如经基线和安慰剂双校正）的变化在±10 bpm 区间内，则认为研究药物对HR无显著影响。

2. QTc是否与HR无关

对HR影响不明显的药物，通常使用Fridericia公式对QT间期进行校正，获得QTcF值，此时使用QTcF校正已足够，QTcF校正方法不需要进行验证。如果研究药物能够改变心率，则基于受试者个体的校正方法（QTcI）可以作为推荐的校正方式。如使用基于受试者个体的校正方法，则需要进行验证。

3. 血药浓度变化与ΔQTcF变化是否不存在时间延迟

血药浓度变化和ΔΔQTc（ΔQTc经安慰剂基线校正）之间是否存在时间延迟，可以通过检查不同剂量水平下平均血药浓度和QTc随时间变化曲线来评估。如果ΔΔQTc的时间过程与PK图谱一致，则可以支持药物浓度和QTc效应之间具有直接时间关系的默认模型假设。如果在峰浓度和QTc或QTc效应峰值之间出现延迟，应考虑延迟时间效应的可能性，并且所应用的模型应考虑到这种延迟。

4. 血药浓度与ΔQTcF是否呈线性关系

可以通过浓度-ΔQTc趋势线图来评估使用线性模型的充分性。如果将多个研究的数据汇总，则应显示每个研究的趋势线，并在多个研究之间汇总。

探索性分析：可以绘制图表对研究数据进行探索性分析，以进行数据检视。具体可见附录3。

（四）模型选择与构建

**通常推荐预先设定的线性模型作为主要分析：**

线性模型适用于大多数健康受试者中开展的研究，包括在单次给药剂量递增研究或多次给药剂量递增研究中的嵌套设计或单独的TQT设计等。

通常不建议对血药浓度数据进行对数转化。性别、体重等因素通常不纳入建模的协变量分析。如纳入分析应提前在C-QTc模型研究MAP中进行描述和解释。

**C-QTc模型的校正：**

如存在计算不收敛、血药浓度与ΔQTc存在PK/PD延迟、非线性等以及不满足模型假设的情况，需要考虑对预设模型进行校正或采用其他模型。

当血药浓度与QTc效应存在延迟时，应考虑是否存在代谢产物。如代谢产物结合原药依然不能解释延迟效应，可以探索剂量-暴露（药代动力学，PK）-效应（药效动力学，PD）的机制模型。校正后的模型应当能充分描述血药浓度和QTc的“浓度-效应”关系。PD模型通常采用线性模型，当血药浓度与QTc效应之间存在非线性关系时，可考虑探索Emax模型等其他能反映非线性关系的模型。

由于C-QTc分析结果对于评估药物风险至关重要，因此模型及模型选择/评价方法应在分析计划中预先设定，以减少偏倚。

**模型评价：**

模型评价方法需要提前在MAP中进行描述。根据预先定义的指标（如目标函数值、赤池或贝叶斯信息准则（AIC/BIC）、P值、拟合优度图（GOF）、模型参数估算的标准误等）选择模型，并遵循规范。选择适当的拟合优度图评价模型，如应用散点图或百分位图描述连续变量（血药浓度、基线QTc）的残差，应用箱式图描述分类变量（给药后时间、治疗方式等）的残差，也可用C-QTc观测值和预测值的百分位图评价模型的拟合优度。必要时，开展参数敏感性分析等，评价对分析结论的影响。

（五）C-QT结果表达

最终的C-QTc模型用于预测治疗剂量的GM（几何平均值）Cmax值下∆ΔQTcF的平均值和90%置信区间。GM Cmax值和相应的预测平均值以及ΔΔQTcF的90%置信区间汇总在表和图中。

由于C-QTc模型是数据驱动的，并且经验PD模型用于描述观测数据，因此强烈建议不要将模型外推到用于生成模型的观测浓度范围之外的浓度。

浓度QRS、浓度HR和浓度PR分析：在正式建模之前，应对可用数据进行深入探索。如果在浓度QRS、-HR和-PR之间没有观察到明显关系，则不需进行进一步建模分析。如果观察到具有统计学显著意义的关系（P＜0.05），则应进行与C-QTc分析类似的分析。

∆ΔQTcF系安慰剂校正，无安慰剂时，……？

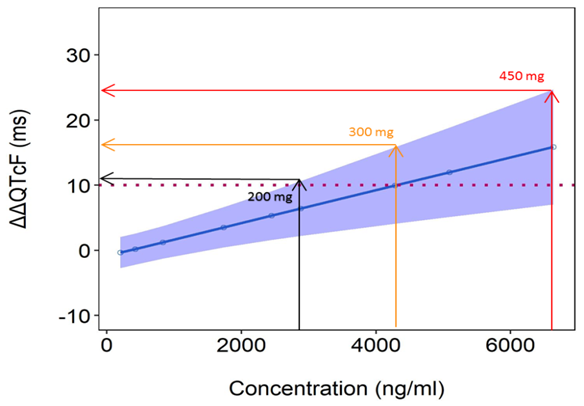
（六）建模分析报告

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

# 五、决策分析

（一）阴性与阳性结果

通过以上C-QTc模型化分析，当受试剂量组的Cmax几何均值所对应的ΔΔQTcF双侧90%CI上限< 10 ms，则C-QTc研究结果为阴性，否则C-QTc研究结果为阳性。

图1. 受试剂量的C-QTc结果表达

没有安慰剂时，（结果表达）……

值得注意的是，如果C-QTc研究结果为阳性，并不意味着该药物是促心律失常的，此时，药物开发的后期阶段就需要加强ECG安全性评价，并鼓励申办方开展非临床研究以进一步增加探索机制评估TdP的风险（见ICH S7B）。

（二）总体评估

QT间期延长风险的总体评估包括QT间期延长的时程、QT间期延长的程度、异常值的分类分析、患者可能预示潜在致心律失常效应的某些不良事件以及非临床研究数据等。

（1）在高剂量组的血药浓度≥高临床暴露量的2倍（2xHCE）下，上述C-QTc研究结果为阴性，表明由于延迟复极化而致心律失常作用的可能性较低。

（2）临床ECG评估已完全涵盖了最大治疗暴露量，但无法获得足够高的倍数（通常为2倍）时，暴露-效应分析估计的药物治疗QTc效应为阴性，同时遵循最佳实践考虑条件下的非临床体外研究（hERG安全范围）和非临床体内研究（可涵盖临床HCE）结果为双阴性，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。

（3）如果在患者人群开展C-QTc研究，既无安慰剂或阳性对照，也不能评估高于临床剂量（无法涵盖最大治疗暴露量）下的延长QT间期的效应，如受试剂量的ΔQTcF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风险评估就特别重要，另外还要兼顾ECG异常值的分类分析以及患者可能预示潜在致心律失常效应的某些不良事件，一起来综合分析判断致心律失常作用的可能性。

# 六、术语表和缩略语表

（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(Cmax,ss) | Cmax,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，Cmax,ss与DDI叠加目标：300 ng/ml |
| 超治疗剂量（TQT研究中） | 提供涵盖高临床暴露情况的暴露剂量 | Cmax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 | ≥高临床暴露量的 2倍 | Cmax 至少为600 ng/ml剂量给予≥ 60 mg |

（二）缩略语表

QT：心电图中的QT间期

QTc：基于心率校正的QT间期

ΔQTc：基线校正的QTc间期

ΔΔQTc：基于安慰剂校正的ΔQTc间期

ΔΔQTcF：采用Fridericia方法基于安慰剂校正的ΔQTc间期

ECG：心电图

TdP：尖端扭转型室性心动过速

TQT：临床全面QT研究

C-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：心率

HCE：高临床暴露量

CI：置信区间

ms：毫秒

MAP：建模分析计划

MAR：建模分析报告

PK：药代动力学

PD：药效动力学

Cmax：最大峰浓度

AUC：药时曲线下面积

Tmax：血药浓度达峰时间

SAD：单次给药剂量递增研究

MAD：多次给药剂量递增研究

QTcI：基于受试者个体的校正方法

hERG：

# 七、参考文献

1. NMPA.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1日

2. NMPA.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

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

4. E14 / S7B执行工作组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与答E14 / S7B问答.2022年2月21日

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

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

7. E14 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 中文版. 2005 年 5 月 12 日

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

9. 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） 中文版.2015 年 12 月 10 日

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

附录1

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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? | Table S1 | 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/ | -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  -只在预期达到最高暴露量的研究中开展C-QTc | 分析方法需要说明合并多个研究数据时的异质性 |
| 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？ | Table S1 | 试验设计中包括额外时间点 |
| 心率（HR） | 相对基线HR的平均上升/下降是否>10 bpm？ | 包括基线日并确保群体中RR间期的广泛分布，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 | 试验设计中包括未给药基线日 |

附录2

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、建模步骤、模型建立、模型校正、模型评价、模型预测等 |
| 研究结果 |  |
| 参考文献 |  |
| 附图及附表 |  |

附录3

表 探索性分析绘图

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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（ΔHR）在不同时间、剂量、治疗组间一致 | -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ΔQTc和ΔΔQTc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，例如效应的时间过程、达峰时间、恢复至基线时间  -PK和QTc的变异幅度 | ΔQTc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-ΔQTc | 评估不同剂量下、不同研究间暴露量和QTc之间的线性和异质性假设 | -C-QTc关系的形状  -观测浓度范围内ΔQTc幅度  -浓度范围涵盖极端临床暴露量场景 | -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  -未解释混杂因素  -剂量/试验间异质性 |

附录4

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 | 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；  数据探索性分析，评估研究数据是否满足模型假设；模型构建过程和最终模型结果，如GOF图及参数列表；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 |