



E14 / S7B 执行工作组

E14 / S7B IWG : 问答 : 致 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

当前版本 : 2026 年 8 月 20 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>

为促进 ICH E14 和 S7B 指导原则的实施，ICH 专家制定了一系列问答文件：
E14 /S7B 问答文件历史

编码	历史	日期
ICH E14 Q&As	ICH 指导委员会在步骤 4 批准	2008 年 6 月 4 日
E14 Q&As (R1)	ICH 指导委员会在步骤 4 批准，新增四个问题：性别差异；纳入新技术；后期监测；以及心率校正。	2012 年 4 月 5 日
E14 Q&As (R2)	ICH 指导委员会在步骤 4 批准，新增四个问题：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 大会在步骤 4 批准，修订问答 5.1：QTc 数据的浓度反应模型的使用。	2015 年 12 月 10 日
E14 /S7B Q&As	ICH 大会在步骤 4 批准。	2022 年 2 月 21 日
E14 /S7B Q&As (R1)	ICH 大会在步骤 4 批准，修订 E14 问答 5.1、6.1 和 6.3，从修订或新增 S7B 第 1 和第 3 节。	2026 年 8 月 20 日

参考文献

ICH E14	The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-antiarrhythmic Drugs	May 2005
ICH E14	Questions & Answers (R3)	Dec 2015
ICH S7B	Nonclinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals	May 2005

法律声明：本文件受版权保护，在始终承认 ICH 版权的前提下，基于公共许可的前提下可以使用、复制、在其他作品中引用、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，必须采取合理的措施清晰地标明、界定或以其他方式标记对本文做了改变。应避免任何对本文件的改编、修改或翻译被误认为是由 ICH 认可或发起的。本文件按现有内容提供，不作任何担保。ICH 或本文作者在任何情况下均不对使用本文件产生的索赔、损失或其他责任负责。上述权限不适用于第三方提供的内容。因此，对于版权归第三方所有的文件，必须从该版权所有者处获得复制许可。

目录表

第一部分：ICH E14 指导原则问答..... 4

1. 心电图方法 4

2. 性别 8

3. 阳性对照 8

4. 研究设计 10

5. QTc 数据的浓度反应模型 11

6. 特殊情况 14

7. 后期临床试验的心电图监测 16

第二部分：ICH S7B 指导原则问答..... 19

1. 综合风险评估 19

2. 体外研究最佳实践标准的考量因素 25

3. 体内 QT 研究最佳实践标准的考量因素 29

4. 致心律失常模型构建原则 32

第一部分：ICH E14 指导原则问答

1.心电图方法

#	批准日期	问题	解答
1.1	2008 年 06 月	请论述将由何人阅读心电图 (ECG)，包括读图者数量和培训以及对读图者设盲的必要性。	本文件建议选用有丰富心电图评价经验的读图者，但没有确定需要的具体培训。按照指导原则要求，应由技术人员阅读心电图并通过心脏专科医生审核确认。指导原则试图通过限制读图者数量来提升一致性。指导原则要求进行读图者内和读图者间变异性评估，并建议由“少量经验丰富的读图者”（不一定仅设一位读图者）分析整个全面 QT 研究，因为读图者人数越多，变异性越大。培训可能是改善一致性的另一种方式。 建议在全面 QT 研究中，中心心电图实验室对受试者、时间和治疗方案设盲，以减少潜在的偏倚。T 波分析需要 12 条导联心电图，要求与基线心电图进行比较，可以在 QT 分析后进行；如果可以也可对治疗设盲。
1.2	2008 年 06 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？ • 人工 • 全自动 • 半自动（计算机辅助人工通读）	目前用于测量 ECG 间期的技术可以分为三大类：人工、全自动和半自动判定。在这些一般类别中，包含了许多不同的方法，这些方法在导联选择、用于定义 T 波偏移的约定以及包含和排除 U 波的标准方面各不相同。 可以对以下波形进行 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：通过对具有干扰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。 人工

当使用人工读图技术时，读图者负责检查 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。基准点放置的人工方法可以应用于原始、代表和全局波形。当人工测量的是单导联中的原始 ECG 波形时，应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图者不会受到先前计算机放置的基准点的影响，但缺点可能是读图者间和读图者内的变异性，尤其是当测量之间的间隔期较长时（例如，几个月）。使用人工读图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。为确保实施标准操作程序，实验室的所有读图者应该接受培训。

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，在存在干扰或 ECG 节律异常、低幅度 P 或 T 波、或者重叠的 U 波时，可能因误判而导致结果不准确。用于生成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，当未固定设备或算法时，全自动测量算法间以及制造商内的变异性可能对系列比较产生影响。

半自动判定（计算机辅助，人工通读）

半自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，读图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人工读取更好的一致性和再现性，同时对算法读取所造成的任何错误提供了校正的机会。使用人工判定技术的实验室，应按照预先定义标准的标准操作程序确定何时应该对基准点进行校正。应对实验室的所有读图者进行培训，以保证实施统一的读图标准。通常应对用于确定心电图间期的所有波形进行相同的人工判定程序。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。 如果在临床试验中 ECG 安全性评估是一项重要目标，例如全面 QT/QTc 研究，ICH E14 指导原则目前建议采用人工或手动判定方法。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人工或手动判定方法（见 E14 文件中的第 2.3 节）。全面 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 06 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。”希望验证和使用全自动评价方法用于注册申报的申办者应期望什么？	在 QT 间期和 T 波形态评估中，鼓励开发更加精细、可靠的方法用于 ECG 自动读取。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，没有明确和广泛认可的标准能够验证新的半自动或全自动方法，但是要求每种方法都具有独立验证其检测接近监管当局规定的药物 QT/QTc 延长效应阈值的能力。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、基线和安慰剂校正的 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用性尚未得到证实。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，验证研究应包含证明，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，应进行人工或手动判定（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，将支持使用已得到验证的自动方法。

1.4	2012 年 04 月	申办者如何在 QT 间期测量和/或分析中加入新技术或验证的新方法？	一旦特定领域内的科研成果变得有些明朗，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 2.5.1 和 2.5.2 节，不鼓励传统的图表记录仪和人员确定的测量结果之外的方法学。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，因其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 04 月	依据 ICH E14 指导原则所述，应在所有申请中，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？	心率变化易影响药物对复极化的作用，通常会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，已确证 Bazett 公式是校正受试者间和受试者内心率差异的较差方法。因此，在所有申请中将不再认可经 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（参见关于纳入新技术的 Q&A 1.4），但是下文是一些需要注意的事项。 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组成部分的理论依据，使偏倚最小化。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。仅当主要方法不符合校正方法选择标准时，方适用替代校正方法。 2. 当数据比较稀疏或校正所依据的基线数据未覆盖研究药物中观察到的心率范围时，根据受试者独特的心率 QT 动态进行个性化矫正不太可能得到理想结果。

2. 性别

#	批准日期	问题	解答
2.1	2008 年 06 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更长的间期无关（例如 480、500ms）。由于全面 QT/QTc 研究旨在检查药物延长 QTc 的倾向，因此，在男性或女性健康志愿者中进行研究是合适的。
2.2	2012 年 04 月	全面 QT 研究是否应招募两种性别，研究是否需要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。女性体型通常较男性小，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以及多长时间出现一次性别差异的问题（并不能仅通过暴露量解释说明）。 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组人群中，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。如果主要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 06 月	ICHE14 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。为接受结果为阴性的“全面 QT/QTc 研究”，应在研究中使用已知会延长 QT 间期的阳性对照确立分析灵敏度。请阐述如何评估全面 QT 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 影响的结果将可用于证明试验药物实际上不会延长 QT 间期，即延长时间未达到监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 QTc 的显著延长，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意义的结论而言至关重要。 2. 如果确实存在约 5ms 延长（监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 5ms QT 间期延长的能力将会受到质疑。在这种情况下，应在峰值效应以外的不同时间点检测阳性对照药的效应，以确定是否能够检出接近监管当局关注阈值的效应。 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 06 月	请阐述设盲 TQT 研究中阳性对照的需求。	如果如问题 1.2 所述以盲法进行心电图读取，并且研究已经过周密设计以确保特定研究操作的一致性，使用双盲阳性对照并不是必需的。这意味在给予阳性对照时，也应使用相同的方案管理试验药物和安慰剂、采集血样和收集心电图数据。这并不意味着研究的其他方

			面，例如阳性治疗和其他治疗组的持续治疗时间，也是相同的。如果进行阳性对照设盲，惯用方法为双模拟技术和完全封装。
--	--	--	---

4.研究设计

#	批准日期	问题	解答
4.1	2008 年 06 月	在 ICH 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）。请讨论在安慰剂对照平行设计研究中收集数据（即每个患者没有相应的安慰剂值）时，评估药物对 QT/QTc 间期影响的最合适的度量标准。	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。 ICH E14 中的术语“基线修正值”，是指在统计分析中考虑了基线数据。 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 06 月	请论述基线测量的必要性，以及在需要时，如何收集它们，以便进行交叉和并行设计的全面 QT 研究。	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	2026 年 06 月	ICH E14 指导原则（第 10 页第 3.2.3 节）指出，正在积极研究药物浓度与 QT/QTc 间期变化之间的关系。在药物研发过程中，该类研究是否为浓度-反应建模提供了一个合理的方法？对浓度-反应关系的评估如何指导 QTc 数据的解释？	浓度-反应分析中，整合所有剂量下的所有相关数据以表征一种药物影响 QTc 的潜力，可以替代时间点分析或交叉联合检验，作为决定药物风险分类的主要依据。在任一情况下，该结果都是 QT 延长风险评估总体证据的重要组成部分。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 延长的幅度、离群值的分类分析、以及可以指示患者中潜在致心律失常效应的特定不良事件。存在许多可用于分析浓度-反应数据的不同类型的模型，其中包括描述性药效学（PD）模型（例如，线性模型或 Emax 模型）或将药代动力学（PK）模型（剂量-浓度-反应）与 PD 模型联系起来的经验模型。认识到使用具有不同基础假设的模型对相同数据进行浓度-反应分析会产生不一致的结果。因此，在进行分析之前，明确建模方法和假设、模型选择标准、模型组成的合理性以及跨研究汇集数据的可能性对限制偏倚至关重要。在可能的情况下，建议基于药理学知识对模型特征（例如，结构模型、客观标准、拟合优度）进行预先规定。有时，QT 效应并非是血浆药物浓度的直接函数。例如，药物因引起蛋白质合成或转运过程变化，或蓄积在心肌组织中，从而导致 QT 延长，可能会出现滞后现象。应记录模型假设、滞后（数据的经时图和滞后环图）以及拟合优度的测量。当超过一种分子实体（多种药物或母体及代谢产物）对 QTc 效应存在影响时，则浓度-反应分析可能会存在挑战性。 剂量与暴露量定义 治疗剂量：指在 III 期临床试验中评估的研究剂量，或产品说明书中推荐的临床使用剂量。

- 临床暴露：指与最大治疗剂量相关的平均稳态最大血药浓度 ($C_{max,ss}$)。
- 高临床暴露：当存在显著增加暴露水平 ($C_{max,ss}$) 的内在或外在因素（如组织器官功能损伤、药物相互作用、食物影响等）时，给予最大治疗剂量时所达到的暴露水平 ($C_{max,ss}$)。
- 超治疗剂量：指用药后的暴露水平（平均 C_{max} ）超过高临床暴露量场景的剂量。

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，但有一些新的和重要的注意事项。

1. 可从首次人体临床试验（FIH）、多剂量递增研究（MAD）或其他临床研究中获取数据，但条件是可以安全地达到的浓度远远高于稳态下最大治疗剂量的暴露，并能够反映高临床暴露的场景，例如药物-药物相互作用和药物-食物作用，器官功能异常，和/或遗传性代谢损害。在任何可能的情况下，鼓励申办方在早期研究阶段探索广泛的剂量范围，以表征高浓度下的效应特征。
2. 利用其他目的研究中获得的数据进行有效的浓度-反应分析，需与专门研究采用同样的质量控制。这包括可靠、高质量心电图（ECG）记录和分析，支持 ECG 间期的有效测定（参见 ICH E14 和问与答#1）。
3. 如果有意从多项研究中汇集 ECG 的间期数据，则检查异质性很重要。汇集非为此目的计划的研究数据可能会产生偏倚。应在分析计划中对这种可能性进行严格讨论。
4. 如果符合以下任一条件，则无需单独的阳性对照组：
 - a. 存在对达到临床相关暴露量足够高倍数（通常为 2 倍）时的反应进行表征的数据（参见 ICH E14 第 2.2.2 节）。

- b. 如果临床心电图评估时已达到高临床暴露，但未达到足够倍数（例如因安全性或耐受性原因、饱和吸收等因素），则可使用非临床综合风险评估结果作为补充证据。未测试更剂量应当具有充分的理由。非临床综合风险评估应遵循 ICH S7B 指导原则问答文件第 1.4 节 b 和 c 部分定义的测试策略，并显示 ICH S7B 指导原则问答文件第 1.2 节中定义的低风险水平。

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，如果没有足够把握度评估每个时间点 QT 延长的程度，则基于时间点分析（交叉联合检验或点估计和置信区间）的假设检验用于为浓度-反应分析所设计的研究中是不适当的。当使用浓度-反应分析作为决定药物风险分类的主要依据时，通过暴露-反应分析估计药物治疗的 QTc 效应，在最高临床相关暴露时，双侧 90% 置信区间的上限应为 <10ms，则可得出药物开发的后期阶段不需要扩展的 ECG 安全性评价的结论。（见 ICH E14 第 2.2.4 节和问答 #7）。

其他用途

除了作为监管决策的基础之外，浓度-反应分析也可应用于下列场景。

对没有直接研究的给药方案提供信息

对浓度-反应关系的理解可以帮助预测未直接研究的剂量、给药方案、给药途径或剂型的 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 的内在与外在因素的 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（例如药物间 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	2026 年 06 月	ICH E14 指导原则指出，在某些情况下传统全面 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？	当全面 QT 研究或浓度-QTc 分析按照 5.1 描述满足相似的质量控制用于专门研究不可行时，综合的非临床和临床 QT/QTc 风险评估特别有价值。这种情况可能出现于不可能进行安慰剂对照比较、出于安全考虑不允许使用超治疗剂量以获得高临床暴露和/或由于安全性或耐受性禁止健康受试者使用该产品的场景。试验设计中包括安慰剂和健康受试者给药可有助于降低变异性，但它们的缺失并不妨碍解释。 综合的非临床与临床 QT/QTc 风险评估应包括： 1. 依据 ICH S7B 指导原则问答第 1.4 节 b 和 c 部分定义的测试策略所获得的非临床研究数据，以及任何追加的非临床研究，尤其是那些为克服在临床研究中所遇到的挑战而选择的研究（参见 ICH S7B 问答第 1.2 节）；和 2. 采用替代性 QT 临床研究设计，纳入系统的 ECG 评估和尽可能多的常规“全面 QT/QTc 研究”的设计特征（参见 ICH E14 指导原则第 2.2 节及其问答第 5.1 节）。 对于那些存在可能影响 QTc 准确测定的混杂心率效应的药物，综合 QT/QTc 风险评估也非常具有价值。在此情况下，控制(例如起搏)或纠正非临床研究中的心率变化和/或在预期患者群体中进行 QTc 评估的先进方法可能会提供信息。如果因重复给药而对变时性效应产生耐受性，有时可以采用向上滴定治疗方案以避免或最小化由药物引起的心率变化对 QTc 评估的混杂影响。 决策

申办方在提交药物上市许可申请时，可基于非临床与临床 QT/QTc 综合风险评估的结果，开展全证据链论证分析。

符合以下标准的药物，可被认为由于延迟复极化而致心律失常作用的可能性较低：

1. 根据 ICH S7B 指导原则问答第 1.4 节 b 和 c 部分定义的测试策略所获得的非临床数据显示低风险，且该风险水平符合 ICH S7B 指导原则问答第 1.2 节中的定义。
2. 在替代性 QT 临床评估中采集到的高质量 ECG 数据（参见 ICH E14 指导原则及其问答#1）未提示 QT 间期延长，在本问答文件中通常定义为：通过浓度-反应分析或交叉检验计算， ΔQTc 估计最大效应的双侧 90% 置信区间上限小于 10ms。如适用，在治疗/剂量组之间，超过异常阈值的受试者比例不应存在显著的不平衡。
3. 心血管安全性数据库未提示存在潜在致心律失常作用的不良事件发生率增加（参见 ICH E14 指导原则第 4 节）。

在有合理解释的情况下，即使某药物的 ΔQTc 估计最大效应的双侧 90% 置信区间上限达到或超过 10ms，仍可通过整体证据来证明其因延迟复极化而导致致心律失常作用的可能性较低。结论将取决于临床研究数据（例如：评估 ΔQTc 均值与置信区间上限、任何浓度- ΔQTc 关系的斜率等）以及非临床研究数据（例如：研究药物的 hERG 安全范围与定义低风险阈值之间的差异，如适用）的质量和详细情况。如果非临床研究结果未显示低风险（或未开展相关研究），则在缺乏阳性对照的情况下，难以得出缺乏效应的结论；然而，如果估计 ΔQTc 最大效应的双侧 90% 置信区间上限小于 10ms，则该药物治疗不太可能具有高达 20ms 的实际平均效应。

6.2	2014 年 03 月	ICH E14 指导原则没有阐述复方药物开发过程中 QT 测量的方法。是否建议对药物联用进行 QT 延长的测量？	一般而言，如果已经在 ICH E14 所述的全面 QT/QTc 研究中证明联合使用的各种药物均缺乏相关效应，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。如果没有单独就一种或多种药物对 QT/QTc 间期的影响进行过特征描述，则可以进行联用或单独研究对其进行评价。
6.3	2026 年 06 月	当药物（非小分子药物）通过阻断 hERG 通道导致延迟心室复极化的可能性较低时，申办方是否仍需开展全面的 QT 研究作为治疗方法开发的一部分？	对于某些治疗方式，包括如 ICH S7B 指导原则问答第 1.4 节 a 部分所述的单克隆抗体及大分子靶向蛋白，其通过与 hERG 通道相互作用导致延迟心室复极化的可能性较低。在此类情况下，除非根据药物作用机制或临床/非临床研究数据提示存在致心律失常的潜在风险，否则无需开展全面的 QT/QTc 评估研究。

7. 后期临床试验的心电图监测

#	批准日期	问题	解答
7.1	2012 年 04 月	ICH E14 指导原则第 2.3 节（“全面 QT/QTc 研究”后的临床试验评价）指出：“尚未完全确立完成此目的（监测）的充分[心电图（ECG）]评估。”。如果在后期临床研究之前发现 QT 间期延长时，目前是否有合理的方法评估后期临床开发中的 QTc？	评价临床开发后期中 QTc 的方法阐述 全面 QT 研究的目的是描述药物对心室复极化（QT 间期）的影响。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，而是确定为了评估风险是否需要更多数据。如果 QT 延长超过监管关注的阈值（全面 QT 结果为阳性），则可能在后期临床研究中进一步随访心电图。QT 间期延长超过关注的监管阈值（全面 QT 研究结果为阳性）可能需要在后期研究中进行进一步的心电图随访。随访程度将受到发生这种情况的剂量和浓度下估计 QT 延长幅度的影响。如果在临床研究中预期的浓度下出现 QT 间期明显延长，那么，在以后的试验中保护患者并获得 QT 延长明显发生率的进一步信息是很重要的。某些情况下，在治疗暴露和导致 ECG 间期出现显著变化的暴露之间存在较大的安全系数，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. 见于全面 QT 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，基于全面 QT 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.在治疗剂量下的全面 QT 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Ⅲ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。因为患者不太可能出现具有临床意义的 QTc 效应，所以，这种方法为安全性提供了进一步的保证。 2.在治疗剂量下，全面 QT 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局限，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 T_{max} 前后和/或稳态前后，收集心电图数据。对
--	--	--

于峰谷浓度之间波动较小的药物，在 T_{max} 前后采集 ECG 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，全面 QT 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 QT_c 平均值延长 20 ms 以上。对于 QT_c 延长作用比较大的药物，应在 II/III 期临床试验对所有患者进行严密的心电图监测评估。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）。除 Q&A 中早期推荐的评估外，还可能需要进行额外的 ECG 评估（例如 24 小时心电图记录、遥测、稳态时多次谷浓度下的心电图评估）。

鼓励申办者在启动 3 期项目前与相关监管机构讨论这些方法。

*依据 ICH E14 标准，阴性研究定义为 QT_c 延长效应的单侧 95% 置信区间上限不到 10ms。

第二部分：ICH S7B 指导原则问答

1.综合风险评估

#	批准日期	问题	解答
1.1	2026 年 6 月	ICH S7B 指导原则适用于人用新化学实体。ICH E14 指导原则适用于所有具有全身性生物利用度的新药。鉴于临床治疗药物的范围在不断扩大，是否可以协调一致并扩大 ICH S7B 和 ICH E14 的适用范围，以使这些原则更具普遍适用性？	ICH S7B 指导原则的适用范围明确指向其界定的人用新化学实体。在充分理解 ICH E14 指导原则适用范围的基础上，已提供相关考量因素，以协助确定最具参考价值的非临床试验策略，用于评估各类治疗药物导致延迟心室复极化的潜在可能性（参见 ICH S7B 指导原则问答第 1.4 节）。因此，ICH S7B 指导原则通过其问答文件（日期：2026 年 6 月）中阐述的相关原则，可被视为适用于所有临床治疗方式。本指导原则应结合 ICH S7A、ICH M3、ICH S6、ICH S9 及未来可能发布的与临床治疗药物相关的特定指导原则（如 ICH S13）一同参考。
1.2	2026 年 6 月	如何将非临床研究信息用于延迟心室复极化和尖端扭转型室性心动过速（TdP）综合风险评估的一部分，从而为临床研究的设计及结果解读提供依据，其总体策略是什么？	ICH S7B 指导原则阐述了评估延迟心室复极化及 QT 间期延长风险的非临床策略（第 2.3 节）。针对 TdP 发生机制的深入理解以及新型检测方法的出现，使得从非临床研究中获取更多信息以评估潜在的 TdP 临床风险成为可能。 除了为首次人体临床试验计划与结果解读提供支持外，非临床研究还有助于在研发后期（当获得临床试验数据后）对 TdP 进行综合风险评估。以下是进行综合非临床风险评估时需考虑的关键要点，包括体外研究数据、体内 QT 评估数据，以及结合 ICH E14 指导原则问答第 5.1 节与第 6.1 节中描述的临床 QT 分析数据。可考虑采用经充分验证的替代检测方法（例如体外试验、离体试验或计算机模拟研究），以替代传统的 hERG 试验或体内 QT 研究（参见 ICH S7B 指导原则问答第 1.5 节）。 1. 体外 hERG 试验或经充分验证的替代检测方法：为预测 hERG 通道阻滞是否可能干扰心室复极化或诱发 TdP，建议根据符合最佳实践标准的检测结果，评估药物的 hERG 安全

			范围（参见 ICH S7B 指导原则问答第 1.2 节和第 2.1 节）。如果采用经充分验证的替代检测方法，请参阅 ICH S7B 指导原则问答第 1.5 节中的相关内容。ICH S7A 指导原则第 2.6 节阐述了评估人体代谢物研究时需考量的相关注意事项。在此类情况下，应通过体外 hERG 试验或经充分验证的替代检测方法，评估代谢物对 hERG 通道的阻断倾向。如果未开展体外 hERG 试验或未采用经充分验证的替代检测方法，则需提供相应的科学依据。（参见 ICH S7B 指导原则问答第 1.4 节）。 2. 体内 QT 研究或经充分验证的替代检测方法：应在涵盖预期高临床暴露水平的体内暴露量下评估对 QTc 间期的潜在影响。应确认所有主要人体代谢物的暴露水平是否充分（参见 ICH S7A 指导原则第 2.3.3.2 节与第 2.6 节，以及 ICH S7B 指导原则问答第 3.5 节）。此外，如果该检测方法用于 ICH E14 指导原则问答 6.1 所述全面 QT 研究不具可行性情况，则体内 QT 研究需具备足够的灵敏度，能够检测出与专门临床 QT 研究相似程度的 QTc 延长效应（参见 ICH S7B 指导原则问答第 3.4 节）。此项额外考量因素（即灵敏度需与专门的临床 QT 研究相当）不适用于首次人体临床试验前的决策，亦不适用于 ICH E14 指导原则问答第 5.1 节所涵盖的决策情形。 当存在可能干扰或限制非临床研究结果解读的因素时（例如代谢物影响、心率变化等），可开展 ICH S7B 指导原则（第 2.3.5 节）中所述的临床随访研究，以针对性地解决相关的具体问题。 如果综合非临床风险评估中的任何检测结果提示，在临床暴露水平下存在相关作用，则表明该研究药物具有干扰心室复极化的潜在临床风险。在此情况下，研究药物诱发 TdP 的潜在风险可能受多种其他因素影响，例如：阻断其他复极电流（如 IKs）；阻断内向
--	--	--	--

			电流（如钠电流与 L 型钙电流）；影响离子通道蛋白从胞内位点向细胞膜表面的转运；产生具有离子通道活性的代谢物；非离子通道介导的 QT 间期延长机制。可开展相关的追加研究（参见 ICH S7B 指导原则第 2.3.5 节），以进一步探索相关机制并评估潜在的 TdP 风险。如适用，在评估其他离子通道电流（参见 ICH S7B 指导原则问答第 2.1 节）、体外心肌细胞检测（参见 ICH S7B 指导原则问答第 2.2 节–第 2.5 节）或相关体内研究（参见 ICH S7B 指导原则问答第 3.1 节–第 3.5 节）时，应遵循相关领域的最佳实践标准。可根据其临床应用背景，采用经充分验证的相应致心律失常风险预测模型（参见 ICH S7B 指导原则问答第 4.1 节–第 4.2 节），评估人体发生 TdP 的临床可能性。使用相关的追加研究进行 TdP 风险评估虽是可选方案，但可以与其他相关的非临床和临床研究信息一起使用，以帮助后续临床研究的设计及其结果的解释。
1.3	2026 年 6 月	计算 hERG 试验安全范围的推荐方法是什么？	药物对 hERG 通道的阻断效价通常以半数抑制浓度（IC_{50}）表示，可通过将其归一化至患者中预估的临床相关药物暴露水平来计算相应的安全范围。随着药物临床研发阶段中研究信息和数据的不断积累，临床暴露量的估计值可随之进一步细化。在评估 hERG 通道阻断效力时，建议采用标准化分析方法，并参考 ICH S7B 指导原则问答第 2.1 节中所述的相关原则。根据研究药物的总体血药浓度及其蛋白结合率计算游离药物的暴露水平。鉴于蛋白结合率测定存在不确定性，当实验测得血浆中未结合（游离）药物分数低于 1% 时，该数值则应按 1% 进行相关计算。该分析方法已应用于药物相互作用风险的监管评估中。如果无法准确测定蛋白结合率（例如，生物样品定量分析方法验证存在缺陷或偏离最佳实践标准），则需计算在稳态游离血药峰浓度与总体血药峰浓度（C_{max}）暴露水平下对应的安全范围。就 ICH E14 指导原则问答第 5.1 节或第 6.1 节中用于支持决策的安全范围计算而言，其分母中的暴露水平通常建议采用 ICH E14 指导原则问答第 5.1 节中定义的高临床暴露量（即在存在对平均稳态血药峰浓度 [$C_{max,ss}$] 增加影响最大的内在或外在因素时，给予最大临床治疗剂量时所达到的 $C_{max,ss}$ 暴露水平）。为评估

			hERG 通道阻滞是否可能导致延迟心室复极化或诱发 TdP 的风险，应将计算得到的安全范围与在相同实验方案下获得的一系列对照药物（相关药物应具有在临床上已知的 TdP 风险，并涵盖不同的电生理特性）的安全范围进行相应比较。其他药理学原理或建模方法可用于论证采用特定安全范围阈值的合理性（例如，基于半机制药代动力学/药效学模型或系统药理学模型中 hERG 阻滞与 QTc 延长之间的对应关系；相关示例，可参见相关研究论文（Leishman <i>et al.</i>, <i>J Pharmacol Toxicol Methods</i> 2020，https://doi.org/10.1016/j.vascn.2020.106900）。此结论应基于相关问答文件中的原则，并由实验数据支持（例如，将相同的研究方案应用于一系列已知在临床上具有 TdP 风险的药物）。应在提交的研究报告中提供或附上支持将药物定义为低 TdP 风险的安全范围阈值试验数据。如果基于相关问答原则发布了推荐的 hERG 安全范围阈值，则计划采用相同阈值的申办方（或委托检测实验室）应证明：在同一实验方案下，一组对照药物的半数抑制浓度（IC₅₀）的实验室间数据差异不会显著降低该安全范围阈值对非低 TdP 风险药物的检测灵敏度。应采用适当的统计方法定量评估半数抑制浓度（IC₅₀）数据的实验室间数据差异，并将安全范围的不确定性计算为置信区间或可信区间。
1.4	2026 年 6 月	ICH S7B 指导原则指出，基于当前认知，应同时进行体外 IKr/hERG 试验与体内 QT 研究。鉴于治疗方式的范围已发生演变且对心率失常风险评估科学认识持续发展，应如何建立框架以确定最具有参考价值的非临床试验策略，从而评估通过直接 hERG 相互作用导致心室复极化延迟的潜在风险？	当无法排除全身暴露时，通常应依据 ICH S7A 及 ICH S7B 相关指导原则（包括 ICH S7B/E14 相关指导问答文件）对化合物进行检测。 考虑到药物通过直接 hERG 相互作用导致心室复极化延迟的可能性主要受其理化性质驱动，确定最具参考价值的非临床试验策略的框架如下： 对于某些药物，研究公认其通过与 hERG 通道相互作用导致延迟心室复极化的可能性极低。因此，无需根据 ICH S7B 指导原则的相关规定开展非临床研究，即无需进行体外 hERG 试验（参见 ICH S7B 指导原则），也无需依据 ICH S7B 指导原则问答第 3.1-3.6 节的要求开展相应的体内 QT 研究。

			示例如下： • 单克隆抗体（mAb）及大分子靶向蛋白药物。此类药物包括大分子氨基酸聚合物（无论是否经过化学修饰），其膜通透性低，且分子体积通常较大，即使进入细胞也难以到达 hERG 通道常见的细胞内结合位点。 • 由人体通过饮食摄入或自然接触的天然氨基酸构成的任何分子体积的氨基酸聚合物，包括蛋白源性的 L-氨基酸与 D-氨基酸。 • 参考现有累积证据，某些寡核苷酸类治疗药物在临床上被认为具有较低的延迟心室复极化风险。 b. 对于能够穿过细胞膜并可进入 hERG 通道孔结合位点的分子类型（例如小分子），其通过直接 hERG 相互作用导致临床上心室复极化延迟的可能性较高。在此情况下，非临床研究策略应包括体外 hERG 试验（参见 ICH S7B 指导原则问答第 1.2 节及第 2.1 节）以及体内 QT 研究（建议整合至一般毒理学研究项目中，参见 ICH S7B 指导原则问答第 3.1 节–第 3.6 节）。在适当情况下，可考虑采用经充分验证的替代检测方法（如体外试验、离体试验或计算机模拟研究），以替代 hERG 试验或体内 QT 研究，作为综合风险评估的核心组成部分（参见 ICH S7B 指导原则问答第 1.5 节）。 c. 对于通过直接 hERG 相互作用导致心室复极化延迟临床可能性未知的治疗药物，其非临床试验策略通常包括体外 hERG 试验（参见 ICH S7B 指导原则问答第 1.2 节与第 2.1 节）以及体内 QT 研究（建议整合至一般毒理学研究中，详见 ICH S7B 指导原则问答第 3.1 节–第 3.6 节）。与 ICH S7B 指导原则问答第 1.4 节 b 部分所讨论的原则类似，在适当情况下，可考虑采用经充分验证的替代检测方法（如体外试验、离体试验或计算机模拟研究），以替代 hERG 试验或体内 QT 研究，作为综合风险评估的核心组成部分（参见 ICH S7B 指导原则问答第 1.5 节）。应根据化合物的药效学、药代动力学和安全性特征，制定具体的非临床试验策略（参见 ICH S7B
--	--	--	---

			指导原则)。如果体外试验缺乏参考价值或不可行,需提供相应的科学依据。 上述考量因素可适用于基于寡核苷酸的新型疗法及其他能够穿透细胞膜的新型治疗方式,但若缺乏充分累积证据支持其 hERG 相互作用可能性较低,仍需进一步合理评估。 某些研究药物为偶联分子(例如抗体药物偶联物),其分子结构由不同组分构成。当在体内发生解偶联时,且各组分可产生全身暴露,则应根据其引发直接 hERG 相互作用的可能性,分别按照上文第 a、b 和 c 节所述原则对每种组分进行相应检测。 基于理化性质、机制合理性及累积证据的综合评估,可将治疗药物的潜在临床风险分类从“未知”重新判定为“可能性较低”或“可能性较高”,以评估其通过直接 hERG 相互作用导致心室复极化延迟的可能性。
1.5	2026 年 6 月	除作为临床随访研究手段外,替代检测方法(例如体外试验、离体试验或计算机模拟研究)是否可用作 ICH S7B 指导原则下的综合风险评估的核心组成部分,或是 ICH E14 指导原则问答第 5.1 节与第 6.1 节所述临床场景评估的核心组成部分?	是的,若该替代方法经充分验证并适用于该特定使用场景。在适用情况下,应参考最佳实践标准(参见 ICH S7B 指导原则问答第 2.2-2.5 节)以及一般原则(参见 ICH S7B 指导原则问答第 4.1 节-第 4.2 节)中概述的要素,确认方法的适用性。例如,对于依据 ICH E14 指导原则问答第 5.1 节和第 6.1 节用于临床场景评估的体外人心肌细胞试验,应参照 hERG 试验中类似安全范围比较的方式(参见 ICH S7B 指导原则问答第 1.3 节),将药物诱导的复极化延迟变化与对照药物进行相应比较。

2. 体外研究最佳实践标准的考量因素

#	批准日期	问题	解答
2.1		在采用膜片钳方法和过表达细胞系评估影响心脏离子电流的药物效价时，有哪些“最佳实践”考虑？	如 ICH S7B 中所述，体外 IKr/hERG 试验在人体首次用药前延迟复极化和 QT 间期延长的风险评估中起着至关重要的作用。非临床试验也有助于当临床 QT 数据可用时的后期开发阶段的综合风险评估。在 S7B 问答 1.1 和 1.2，ICH E14 问答 5.1 和 6.1 以及使用 CaV1.2 和 NaV1.5 进行致心律失常评估（ICH S7B Q&As 1.1）所描述的特定情况下，当申办方将 IKr/hERG 数据用以支持对临床 QT 数据的解释时，应考虑以下“最佳实践”。这些问答并不旨在为申办方的筛选活动或所有 IKr/hERG 试验提供支持人体首次用药的具体建议。 已知有几种实验因素会影响药物对心脏离子电流的影响效价。其中包括用于激发特定离子电流的电压方案、实验条件（例如记录温度、溶液组成、手动 vs. 自动试验系统）、数据可接受标准和所采用的数据分析方法。因此，提供了一些推荐的最佳实践，以增强体外结果的可重复性并推进向临床发现的转化。这些建议可推广至电压钳位实验，此类实验旨在表征心脏电流的药物抑制（或增强）效价。 1. 记录温度：一些药物效应具有温度敏感性，目前尚无方法可预测哪些分子表现出温度依赖性效应或这些效应的幅度。因此，应在接近生理温度（35–37 °C）的条件下对过表达心肌离子通道细胞进行膜片钳实验，包括 hERG、CaV1.2 和 NaV1.5。 2. 电压方案：用于激发离子电流的电压方案应大致估计心室动作电位的适当要素，并在正常心率时足够最小化待测药物假阴性结果可能性的频率下得到重复。对于 hERG 来说，推荐的刺激频率为 0.2-1 Hz。对于 CaV1.2 和 NaV1.5，推荐的刺激频率为 0.2 Hz。电压方案应包括能够在整个实验过程中监测细胞健康状况和保持一致性电生理记录（即不同时间的输入电阻和串联电阻的估计值）的步骤。如果达到较高的封接电阻，则钳制电流和输入电阻（即静息时被动膜特性的指标）可作为细胞健康状况和实验稳定性的指标。施用受试药物后，如果记录质量仍可接受，则应将选择性阻断剂的饱和浓度

			应用于细胞，以确定每个细胞残留的本底电流。如果显著，则应将本底电流纳入至效价测定考虑。 - 记录质量：封接电阻应足够高，从而使电压方案规定的所有电压下的漏电导和串联电阻均不会影响电压控制。应注意用于优化电压控制的串联电阻补偿的程度。离子电流的稳定性应通过持续时间足够长的基线记录（用药前）来证明，以表征非药物依赖性的变化（如电流逐渐降低）。应监测药物效应的时程，直至获得稳态效应为止，并且只要细胞健康状态和记录质量保持稳定，则每个细胞均可暴露于一种或多种药物浓度下。 - 主要终点指标：主要推导的终点为抑制浓度，如 IC_{50} 值（以 μmol 和 ng/mL 为单位进行报告）和希尔系数。如果无法达到 50% 的电流抑制，则应提供最高试验浓度的依据以及该浓度与治疗性游离药物水平和总药物水平之间的关系。必要时，为了分离出感兴趣电流，应在施用高浓度的选择性阻断剂后减去残留的本底电流。如果无法通过选择性阻断剂来抑制电流，则可以计算漏电流并将其从电流记录值中减去。该方法假定仅感兴趣电流具有电压依赖性，因此应提供其使用证据和理由说明。 - 数据总结：应提供每个细胞在每种药物浓度下的抑制作用，以及 IC_{50} 的平均值和希尔系数（以及适当的数据变异性指标）。为了证明记录质量，研究报告还应包含以下内容，即给药后，单个细胞在对照条件下的电流振幅、输入电阻和钳制电流的时程图。如果对药物抑制估计的时间依赖性变化（如基线条件下的电流逐渐上升或逐渐下降）进行校正，则应说明所采用的校正方法。 - 浓度验证：应采用一种经验证的分析方法来分析从细胞培养室采集的溶液，由此来验证细胞所暴露至的化合物浓度。标称浓度和测量浓度均应进行报告。如果标称浓度和测量浓度之间存在显著差异，则应使用测量浓度来构建浓度-反应关系，以估算 IC_{50} 和希尔系数。 - 阳性和阴性对照品：阳性对照应当是 Q&A 1.2 中提到的参考药物中的一个。阳性对照应采用两种或两种以上浓度达到 20%-80% 的阻断，同时有充分的重复结果来说明试验的灵敏度和可重现性。如果阳性对照数据不在预期值范围内，则不能根据该研究得出结论，且该数据不应用于支持 ICH E14 问答 5.1 和 6.1 中概述的目的。实验应
--	--	--	---

			包括溶剂（阴性）对照品。溶剂应包括供试品溶液中的所有非化合物物质，如增溶剂和防腐剂。
2.2		一项信息性体外人心肌细胞复极化追加研究的相关终点是什么？	如 ICH S7B 所述，追加研究（第 2.3.5 节）可包括体外心室复极化试验。并非针对所有提交的内容进行追加研究，通常此类研究旨在解决特定问题。自 ICH S7B 实施以来，新技术已可用于研究，包括使用人诱导多能干细胞衍生心肌细胞（hiPSC-CMs）进行试验。S7B 问答 2.2 至 2.4 概述了将进行体外心肌细胞试验作为追加研究时的最佳实践考虑。 在根据 hiPSC-CM 制剂和快速分离的成人心肌细胞记录的细胞内或细胞外动作电位波形中，药物诱导变化反映了对多种离子电流、交换体和载体的综合效应。细胞复极化的变化被视为致室性心律失常的标志，其中包括延迟和异常复极化（表现为早期后除极、触发活动或不规律搏动），应予以注意。 影响心肌细胞钙效应（钙瞬变、心肌细胞收缩或钙稳态）的药物可能影响电生理效应。这些效应可能成为致心律失常的异常因素（如延长收缩，可能与触发早期后除极等电活动相关的单纯或复杂期前收缩）。对钙调节的评估对于是否存在潜在致心律失常效应的评价非常有用，但不足以完全定义药物的去极化电生理效应。
2.3		体外人心肌细胞复极化试验需要考虑试验系统的哪些要素？	对确定基线电生理特征和药物反应的生物制剂和技术平台进行说明尤为重要。 • 生物制剂：应明确所研究细胞的来源以及人类供体的特征。如果使用含 hiPSC-CMs 的复合制剂（如共培养、类器官、工程化心肌组织），则应对制备这些制剂的方案进行说明。对于人原代心肌细胞制剂，应说明其组织来源、采集、分离和富集程序。应明确规定制剂的可接受形态学和功能入选标准以及电生理特征（包括基线动作电位/场电位时程、自主搏动频率和变异性[如适用]、静息膜电位、升支特征、传导模式和/或速度）。应包括对符合标准的制剂比例的估计。 • 技术平台：应清楚地描述所使用的方法（如跨膜电位记录[全细胞膜片钳技术、尖锐电极或电压敏感染料法]、使用场电位的细胞外

			记录、基于视觉或阻抗的运动法或钙敏感染料法)。应描述用于标记和解释波形的分析软件包，并提供具有代表性的记录（以及相关的波形标记）。应描述所使用的极板或腔室（包括有无血流、基质组成、记录电极特性）。
2.4		在设计和实施用于体外心肌细胞复极化研究的实验方案时，有哪些重要的考虑因素？	方案应旨在解决特定问题（如复极化的浓度依赖性效应）。应提供选择单剂量或序贯剂量方案的依据。浴温应稳定在生理温度（35–37 °C）。应明确定义数据收集的采样“窗口”。应清楚地描述与方案的偏离以及预期后果。 • 对于自主节律性搏动的心肌细胞，搏动频率的变化会影响复极化，而与药物对复极电流的直接作用无关。在无药物和有药物的情况下，应清楚地说明自主搏动频率以及药物诱导心率变化的程度。在评估此类制剂的复极化效应时，应提供所使用校正公式的选择及理由。由于自主搏动 hiPSC-CMs 频率校正的局限性，当药物引起频率发生变化时，可能无法解释潜在的复极化变化。 • 对于经起搏的心肌细胞，应描述起搏方案（形态和时限），并确保在有无受试化合物的情况下，心肌细胞均能对外部刺激做出反应。 • 为了证明记录质量，研究报告应包含主要终点（证明药物平衡）的时程图，以及心肌细胞和信号记录的总体稳定性。 • 基于溶剂校正和/或经药物与溶剂处理的心肌细胞减去基线值的比较，可以得出浓度依赖性复极化效应。对于更高通量的多孔平台，最好在上一块板上进行溶剂和受试药物的研究。应报告重复次数（有助于评估可重复性，但不用于推断统计检验）。把握度计算有助于确立针对复极化终点的统计学灵敏度。 • 在体外心肌细胞复极化研究过程中表征药物暴露量非常重要。对于设计完善的研究，可以通过采自试验孔或“卫星研究”（采用相同的方案和研究条件进行平行研究，无需进行电生理学测定）的介质来验证药物暴露量。使用持续流动培养系统，从试验箱中的流出物进行的取样对于评估药物暴露量具有价值。暴露量应表示为总药物浓度和游离药物浓度（如果所用介质的血浆蛋白结合特征已知）。

2.5		如何定义心肌细胞体外复极化试验的生物灵敏度？	心肌细胞制剂的电生理灵敏度应通过已建立的阳性对照进行校准，以确认其在确定心脏离子通道的药物阻断方面的“适用于目的”作用。通过采用公认且特定的离子电流阻断剂以构建浓度-反应曲线，可以轻松实现这一点。 - 至少，采用相关浓度范围内的特定阻断剂（如 E-4031 或多非利特）来表征显著外向复极电流 $I_{Kr/hERG}$ 的阻断灵敏度至关重要。 - 阻断内向 L 型钙电流（I_{CaL}）和晚钠电流（I_{NaL}）可缓解延迟复极化。证明对特定 I_{CaL}（如硝苯地平或尼索地平）和 I_{NaL}（如美西律或利多卡因）阻断剂的灵敏度可帮助阐明多通道阻断药物的综合细胞电生理反应。
-----	--	------------------------	--

3.体内 QT 研究最佳实践标准的考量因素

#	批准日期	问题	解答
3.1		（标准）体内 QT 研究的种属选择和总体设计的最佳实践考虑是什么？	应选择最合适的种属并说明理由（ICH S7B 第 3.1.3 节）。安全药理学和非啮齿类动物毒性研究中，最好使用相同的动物种属，以便于了解药物引起的药效学作用水平下的不良心血管作用与对心脏结构的作用之间的可能关系，并获得关于全身暴露水平（毒代动力学）的补充信息。 虽然在体内 QT 研究中通常使用清醒且可自由活动的遥测动物，但在某些情况下选择替代模型方法（如麻醉或起搏动物）以实现足够的暴露量或克服与特定化合物相关的挑战（如清醒动物的心率变化、耐受性或生物利用度限制的变化）可能是合理的。
3.2		在体内 QT 研究期间，暴露量评估应考虑什么？	ICH S7B 指导原则陈述，药物暴露量应包括和超过预期的治疗浓度。如果将体内 QT 数据用作 ICH E14 问答 5.1 和 6.1 所述情况的综合风险评估的一部分，则该暴露量应涵盖预期的高临床暴露量情况（请参见 S7B 问答 1.1）。鼓励对用于药效学评估的相同动物进行暴露量评估。采样应在相关时间点进行，并以限制对药效学效应干扰的方式进行。这可以通过以下方式实现，即在充分洗脱后的某一天对同一动物或不同动物的整个药代动力学曲线进行采

			样。在药效动力学评估日至少需要获得一个药代动力学研究样本来证实其与完整药代动力学曲线的一致性。在某些情况下，通过对 QTc 间期的分析以及充分的药代动力学采样，使得针对临床 QT 研究进行类似于浓度-QT 分析的专用暴露-反应模型成为可能。当该研究应该具有足够的把握度以检测到类似于人体专用 QT 研究的效应时，这可能会有所帮助（例如，使用体内 QT 数据作为如 ICH E14 问答 6.1 所述非临床和临床综合风险评估的一部分时）。此外，基于 hERG 试验结果观察到或预计到 QT 延长时，暴露-反应模型可能对其他情况有所帮助。
3.3		在体内 QT 试验中，需要哪些信息来支持心率校正方法的选择？	最理想的情况是，申办方应通过 QTc 与 RR 之间的关系曲线以及其他信息（如 QTc-RR 配对的数量、相关性指标、95%置信区间、p 值），来证明研究中观察到的 QTc 与 RR 间期无关。QT-RR 间期之间的关系也很重要。当受试药物影响心率时，则应提供 QT 测定所用校正因子的选择依据。在某些情况下，应首选基于 QT-RR 关系的个体 QT 校正，因为当受试药物影响心率时，它比 Bazett、Fridericia 或 Van de Water 等常规方法更为准确且灵敏。不使用基于历史数据的校正公式的主要原因是固定速率校正系数。非啮齿类动物种属在 QT-RR 关系中表现出种属特定的个体差异。
3.4		如何评价试验的灵敏度？	用于体内 QT 试验的试验系统应提供可靠的反应。应评价并报告相关功能性终点的试验灵敏度，以进行数据解释（支持在 ICH E14 问答 5.1 或 6.1 所述的情况下进行首次人体试验研究和/或非临床和临床综合风险评估）和背景分析。可以通过确定最小可检测的差异和测试阳性对照效应来证明试验灵敏度。还可以根据使用相同方案的同一实验室的历史数据提供统计学把握度计算。如果利用历史阳性对照数据来证明试验灵敏度或根据历史对照数据计算统计学把握度，则当前数据的方差应与历史数据保持一致。 如果将研究结果用于支持如 ICH E14 Q&A 6.1 中所述的非临床和临床综合风险评估，则该研究应具有足够的灵敏度以检测 QTc 延长效应的幅度类似于专门临床 QT 研究，并考虑到 QTc 间期正常范围的种属间差异。非临床研究的整体灵敏度是否能达到临床 QT 研究水平取决于心电图评价和达到高临床暴露量水平的体内试验暴露结果。根据 3R（减少/优化/替代）原则，这有助于减少动物数量。下面提供的假设案例中，研究选择的 QTc 阈值和暴露倍

			数必须采用在符合这些 Q&A 推荐的最佳实践的条件下，使用已知的参考化合物，在特殊种属中获得的数据进行验证。 假设案例：动物试验中药物暴露量可覆盖高临床暴露量时最小可检测值可能为 5 ms，但达到高临床暴露量的若干倍时可能更高（如 3 倍高临床暴露量时最小可检测值为 10 ms，更高倍数时 QTc 阈值达到更高）。
3.5		在报告体内 QT 试验的药效学和药代动力学结果时，推荐的惯例是什么？	为了便于对体内 QT 试验进行监管审评，以下是一般性建议： 药效学内容 - 汇总表及汇总图显示绝对平均值、相较于基线的变化平均百分比、置信区间以及相较于基线和溶剂对照的变化的 p 值。 - 研究数据如果用于支持 ICH E14 Q&A6.1 的决策，那应同时包括或附上阳性对照的数据。如果阳性对照为历史数据，那时间-效应分析中应报告最小可检测值，以提示递呈数据的变异度与历史数据一致。同时应声明新药数据和历史数据均参考相同的试验步骤和统计分析计划。如果存在偏离，应明确判断。如采用浓度-QTc 模型，需按人体浓度-QTc 模型原则（见 ICH E14 Q&A5.1）进行报告。 药代动力学内容 - 母体药物和代谢产物的 C_{max}、AUC 和 T_{max} 汇总统计表以及血浆浓度与时间之间的关系曲线（如果已收集足够的样本以支持其计算）。应提供个体动物数据。
3.6	2026 年 6 月	一般毒理学研究中的体内 QTc 评估结果，是否可用于符合 ICH S7B 指导原则要求的综合风险评估？	是。根据 3R（减少、优化、替代）原则，为减少研究过程中实验动物的使用数量，QTc 评估应尽可能整合至一般毒理学研究中，而非单独开展独立实验。一般毒理学研究中包含的体内 QTc 评估可用于综合风险评估（参见 ICH S7B 指导原则），前提是该评估在方法学严谨性上与独立的体内 QTc 研究相当。这可通过当前或新型技术实现，前提是相关方法已进行充分验证与评估（ICH M3(R2)指导原则问答）。 体内 QTc 评估研究应采用药理学与统计学上灵敏度良好的实验方法，例如遥测技术（参见 ICH S7B 指导原则问答第 3.1 节-第 3.5 节）。采样应

			在相关时间点进行，并采取限制干扰、优化心血管评估的合理方式（详见 ICH S7B 指导原则问答第 3.2 节）。
--	--	--	--

4.致心律失常模型构建原则

#	批准日期	问题	解答
4.1		ICH S7B 指导原则（第 3.1.4 节）陈述，对药品延长 QT 间期而致心律失常的风险进行直接评估是合理的，并且一些研究组织正致力于开发这些模型，并在人体内测试其用于预测风险的有效性。评价致心律失常风险预测模型是否可作为综合风险评估策略的一部分的基本原则是什么？	不同的模型，包括计算机模型、体外模型、离体模型和体内模型，均有可能作为综合风险评估策略的一部分，用于评估延长 QT 的人用药物的致心律失常风险。根据 3R（减少/替代/优化）原则，采用体外模型或计算机模型也可以减少动物使用。由于这些模型的共同特点是以非临床实验数据为输入，以人体致心律失常风险预测为输出，故一般称为致心律失常风险预测模型。不同模型的模型输入可能不同，例如，离子通道药理学数据作为计算机模型的输入、药物诱导的细胞复极化的变化和/或心律失常事件作为 hiPSC-CM 模型的输入、以及药物诱导的 ECG 变化作为离体/体内模型的输入。然而，不同模型之间的模型输出（离散风险类别或连续风险评分）相似。这一特征使得无需规定作为模型输入的基础实验数据类型，便有可能制定用于评价致心律失常风险预测模型预测性的基本原则。以下基本原则应适用于所有致心律失常风险预测模型，其中，这些模型出于监管目的预计用作综合风险评估的一部分。虽然这些原则的主要重点是评价模型对 TdP 风险的预测性，但它们足以指导预测不同类型致心律失常模型的开发。 1. 与模型的使用环境保持一致的已确定终点。模型终点（如 Tdp 风险 vs QT 延长风险）可参考 Li 的案例。Li et al. Clin Pharmacol Ther 2020（https://doi.org/10.1002/cpt.1647）。 2. 将实验测试数据（模型输入）转化为致心律失常风险（模型输出）的完全公开的算法，允许通过相关训练和验证数据集独立再现模型开发过程，以再次评估模型的性能。 3. 已确定的模型使用/评估范围和局限性。这包括了生成模型输入（获取药物药理效应的实验数据）的实验方案，并且受试化合物应具有该模型所包含的相同心律失常机制。

			4. 为评估模型预测性，预先指定的分析计划和标准。分析计划应包括将训练和验证步骤分开的方法。在训练步骤中，使用了一系列参比化合物来调整模型。在验证步骤中，使用了另一系列的参比化合物来评价预先指定模型的性能。用于训练和验证步骤的参比化合物不应有重叠。 5. 模型的机制解释，描述了模型输入与心律失常机制之间的关系。 6. 应收集模型输入中的不确定性并应用至模型预测中。应使用适当的统计方法量化与模型输入相关的实验变异性，然后将其转化为预测风险的概率。 在开发了致心律失常风险预测模型后，可以按照过程评估模型开发是否符合这些原则。这个过程可用于支持监管层对该模型作为综合风险评估的一部分进行鉴定。一些药政当局有模型鉴定的正式程序，允许在验证范围内使用该模型，而不需要监管层重新审议或确定其适用性。鼓励模型开发方针对特殊的模型鉴定程序与监管层进行沟通交流。模型经鉴定后，此类模型的使用将不仅限于已提交整套鉴定计划的特定机构。然而，如果另一家机构打算使用鉴定模型，则该机构应使用最初用于开发模型的参比化合物的子集来对模型进行实验室特定的验证和校准。实验室特定的验证和校准过程可参考 Han 的例子，Han et al. J Pharmacol Toxicol Methods 2020, (https://doi.org/10.1016/j.vascn.2020.106890) 。
4.2		申办方如何使用模型进行监管提交，有哪些限制？	在开发和鉴定模型的预期使用环境下，申办方可以将已鉴定的致心律失常模型的结果作为风险评估证据链完备性方法中的一个组成部分。当一家机构预计使用该模型来生成用于监管提交的数据时，应对一组对照化合物进行试验，以评估新数据与实验室特定的历史验证数据之间的一致性。应评估实验室特定的校正类型和数据以及对照化合物。 如果监管提交文件中包含了致心律失常模型，则应在研究报告的附录中提供由本 Q&A 中基本原则指导的模型鉴定证明。如果包含的验证数据集的描述足够详细，且允许进行独立评估，则已发表的论文可纳入支持性文件。重要的是，本问答中提出的用于模型鉴定的基本原则将仅支

			持致心律失常风险预测模型用作整合了所有非临床和临床相关信息的综合风险评估的一部分。
--	--	--	---