

衛生福利部食品藥物管理署 函

地址：115209 臺北市南港區昆陽街161-2
號

聯絡人：李侑儒

聯絡電話：02-2787-7455

傳真：02-2653-2072

電子郵件：age2923@fda.gov.tw

受文者：台灣藥物臨床研究協會

發文日期：中華民國111年8月5日

發文字號：FDA藥字第1111407916號

速別：普通件

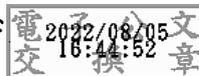
密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：有關預告「ICH E14：非抗心律不整藥品之QT/QTc間期延長及誘發心律不整可能性之臨床評估指引（The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Nonantiarrhythmic Drugs）」及問答集(草案)一案，請至本署網站（<http://www.fda.gov.tw/>）之「公告資訊」網頁下載。惠請轉知所屬會員及相關單位，對內容如有意見或相關建議者，請自發文日起60日內陳述意見或洽詢承辦窗口。

正本：中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、台北市西藥代理商業同業公會、臺灣製藥工業同業公會、中華民國西藥代理商業同業公會、中華民國製藥發展協會、中華民國學名藥協會、台灣研發型生技新藥發展協會、中華民國開發性製藥研究協會、台灣藥品行銷暨管理協會、台灣藥物臨床研究協會、台灣臨床研究倫理審查學會、台灣醫院協會、台灣醫藥品法規學會、台灣醫學中心協會、中華民國區域醫院協會、台灣社區醫院協會、社團法人臺灣臨床藥學會、財團法人製藥工業技術發展中心、財團法人國家衛生研究院、台北市西藥商業同業公會

副本：財團法人醫藥品查驗中心



**E14：非抗心律不整藥品之 QT/QTc 間期
延長及誘發心律不整可能性**

之臨床評估指引

**(The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval
Prolongation and Proarrhythmic
Potential for Nonantiarrhythmic Drugs)
(草案)**

**衛生福利部食品藥物管理署
中華民國 111 年 0 月**

前言

國際醫藥法規協和會 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 於 2005 年發布 ICH E14 (The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Nonantiarrhythmic Drugs) 指引作為提供臨床試驗設計相關建議，以評估藥品延遲心臟再極化可能性，測試藥品對 QT/QTc 間期的影響並收集心血管不良事件之基本原則。

藥品導致的心電圖 QT/QTc 間期延長，雖然發生率不高，但潛在危險性大，嚴重的可誘發心室性心律失常甚至是猝死，鑒於各國於新藥研發過程中對心臟安全性評估的關注日益增加，心臟安全性評估是新藥早期臨床試驗中重要且也是難度高的因素之一，因全面 QT/QTc 試驗 (Thorough QT/QTc Study) 設計和操作技術難度高，且軟硬體要求較高，全面 QT/QTc 試驗成為我國新藥早期臨床試驗中一個至關重要的議題。

本指引主要目的係提供試驗委託者一種統一的方法來整合非臨床和臨床資訊，進行致心律不整風險評估，以簡化藥品開發及明確監管決策。為建構與國際協和之藥品臨床試驗環境，參據 ICH E14 訂定「非抗心律不整藥品之 QT/QTc 間期延長及誘發心律不整可能性之臨床評估指引」，未來亦將參考 ICH E14 最新文件而修訂，希冀本準則之公布能提供產學界於執行相關臨床試驗時有所依循，以提升國內臨床試驗水準。

指引沿革

初始編號	沿革	日期	新編號 2005年11月
E14	指導委員會根據步驟2通過，並發表已徵求公開建議。	2004年 6月10日	E14

第4階段現行版

E14	指導委員會根據步驟4通過，並建議ICH中的三個法規單位使用。	2005年 5月12日	E14
-----	--------------------------------	----------------	-----

目錄

第一章 引言	4
1.1 背景	4
1.2 目的	5
1.3 適用範圍	5
第二章 臨床試驗	6
2.1 評估藥品對 QT/QTc 間期影響的整體作法	6
2.1.1 受試者招募	6
2.1.2 安全性監測與退出試驗的條件	7
2.2 全面 QT/QTc 試驗	7
2.2.1 全面 QT/QTc 試驗之設計	8
2.2.2 全面 QT/QTc 試驗中的劑量-反應關係與時間歷程關係	10
2.2.3 全面 QT/QTc 試驗檢測心電圖的時間點	10
2.2.4 解讀全面 QT/QTc 試驗的結果	11
2.2.5 評估對 QT/QTc 間期影響的替代性方法	12
2.3 全面 QT/QTc 試驗後之臨床試驗評估	12
2.4 無法於健康志願者進行全面 QT/QTc 試驗時的臨床研發	13
2.5 收集、評估及檢送心電圖數據	14

2.5.1 收集與評估標準的 12 導程心電圖-----	14
2.5.2 動態心電圖監測-----	15
2.5.3 檢附間期與波形數據-----	16
第三章 分析臨床試驗之心電圖數據-----	16
3.1 QT 間期校正公式-----	16
3.1.1 以族群為基礎推導而得的校正公式-----	17
3.1.2 由受試者個體內 (within-subject) 數據推導而得的校正公式--	18
3.2 分析 QT/QTc 間期數據-----	18
3.2.1 集中趨勢分析-----	18
3.2.2 類別分析-----	19
3.2.3 分析藥品暴露量與 QT/QTc 間期變化的關聯性-----	20
3.3 心電圖波形分析的型態分析-----	20
第四章 不良事件-----	20
4.1 臨床試驗期間的不良事件-----	20
4.2 提早終止或降低劑量-----	22
4.3 藥品遺傳學考量-----	22
4.4 藥品上市後的不良事件通報-----	22
第五章 法規意涵、藥品標籤、風險管理策略-----	23
5.1 QT/QTc 間期延長影響與評估程序之相關性-----	23

5.2 會延長 QT/QTc 間期的藥品之標籤注意事項-----	25
5.3 會延長 QT/QTc 間期的藥品之上市後風險管理-----	25

E14：非抗心律不整藥品之QT/QTc間期延長及誘發 心律不整可能性之臨床評估指引

第一章 引言

1.1 背景

部分非抗心律不整藥品具有延遲心臟再極化 (cardiac repolarization) 之不良事件，而此效應可藉由測量體表心電圖 (electrocardiogram, ECG) 中 QT 間期 (QT interval) 延長的程度來估算。QT 間期代表心室由去極化 (depolarization) 到再極化的總時程，其測量方式是由 QRS 複合波 (QRS complex) 的起點量到 T 波 (T wave) 的終點。心臟再極化若發生延遲，會造成容易產生心律不整的電生理環境，最明顯的例子是 torsade de pointes (TdP)，但也可能發生其他的心室心搏過速。TdP 是一種多型性的心室心搏過速，在心電圖上的表現是 QRS 複合波的向量 (vector) 在等電位基準線 (isoelectric baseline) 附近呈現連續性的扭轉。TdP 具有一項特性，即發生心律不整前上心室心搏的 QT 間期會明顯延長。TdP 有可能退化為心室纖維性顫動 (fibrillation)，進而導致猝死。

雖然以 QT 間期延長並非最佳作為判定心律不整風險的生物標記，然而一般而言，QT 間期的延長與發生 TdP 的風險間，具有質性的關聯，尤其對於會顯著延長 QT 間期的藥品更是如此。因為跟心率存在反向關係，常規上 QT 間期的測量值會利用許多公式進行校正，使數值較不受心率影響。校正後的數值稱

為 QTc 間期 (QTc interval)。目前還不清楚心律不整的發生與 QT 間期絕對值的延長關聯性較高，或是與 QTc 間期的延長關聯性較高。多數會誘發 TdP 的藥品會使 QT 間期絕對值以及 QTc 間期明顯延長（以下合稱為 QT/QTc 間期）。文獻報導藥品引起的 TdP 案例（致死性與非致死性）曾導致數款已上市藥品遭到下架，或改為第二線用藥。因為 QT/QTc 間期延長可以在心電圖上觀察到，且與心律不整風險的提高有關，新藥上市前必須嚴謹分析該藥品對 QT/QTc 間期的影響，作為安全性評估的一部分。

1.2 目的

本指引為臨床試驗委託者提供關於試驗設計、執行、分析、結果解讀等方面的建議，以評估藥品延遲心臟再極化的可能性。評估內容應包括檢測新藥對 QT/QTc 間期的影響，以及收集與心血管系統有關的不良事件。對特定藥品所採取的研究方式應依據該藥品之藥效學 (Pharmacodynamics, PD)、藥物動力學 (Pharmacokinetics, PK) 及安全性等特性，以及預期的臨床應用而有所不同。

評估藥品對心臟再極化的影響是目前主要的研究題材。未來若是累積更多相關臨床與非臨床資料，將針對本指引再次進行評估與修訂。

1.3 適用範圍

本指引包含的建議原則上適用於具有全身性生體可用率 (systemic bioavailability) 的新藥，但對於分布高度侷限在特定部位，以及僅局部使用且

未被吸收的產品則可能不適用。本指引著重在用於非控制心律不整的研發藥品，因為抗心律不整藥品可延長 QT/QTc 間期，作為產生臨床療效的作用機轉之一。雖然本指引主要著眼於新藥的研發，若已核准上市的藥品計畫研發能顯著提高暴露量（如：Cmax 或 AUC）的新劑量或新使用途徑，則本指引的建議亦適用之。若計畫用於新適應症或新的病人族群，則應考慮提供額外的心電圖數據。若上市後藥品監測（post-marketing surveillance）顯示一項藥品或與其屬於同一化學或藥理分類的其他藥品與 QT/QTc 間期延長、TdP、心因性猝死有關，則評估該藥品對 QT 間期的影響就相當重要。

第二章 臨床試驗

2.1 評估藥品對 QT/QTc 間期影響的整體方法

藥品須在臨床研發的早期階段即進行臨床心電圖評估，通常須包括一個專門評估該藥品對心臟再極化影響（透過 QT/QTc 間期的研究）的試驗。有可能降低此項試驗必要性的因素包括：無法於健康志願者或病人進行試驗與研究、使用該藥品的方式（如：在持續監測下投予）及非臨床數據等。

2.1.1 受試者招募

關於藥品對心臟再極化影響的現有臨床與非臨床資料，會影響試驗的受試者招募。在充分了解藥品對 QT/QTc 間期的影響前，建議採用以下排除條件：

1. 基礎期 QT/QTc 間期有明顯的延長，如：重複出現 QTc 間期 > 450 ms。
2. 具有增加 TdP 風險的病史，如：心臟衰竭、低血鉀症（hypokalemia）、

有長QT症候群（long QT syndrome）的家族史等。

3. 使用有延長QT/QTc間期效果的併用藥品。

若有先前臨床試驗的QT/QTc間期數據可支持，後續臨床試驗可放寬收案條件，納入更多核准上市後可能使用該藥品的病人類型。

2.1.2 安全性監測與退出試驗的條件

臨床試驗計畫書應敘明病人發生疑似 TdP 的不良事件時應採取的步驟。在接受試驗藥品治療時，若受試者的 QT/QTc 間期明顯延長，尤其在多次心電圖的檢測中都發生延長時，便應考慮讓該名受試者退出試驗。通常是以 QT/QTc 間期 > 500 ms 或相較基礎值增加 > 60 ms 作為退出試驗的閾值，但各試驗所訂定的確切退出條件仍須取決於目標適應症與病人族群最適當的風險容許度（risk-tolerance level）。

2.2 全面 QT/QTc 試驗

全面 QT/QTc 試驗（thorough QT/QTc study）之目的在於透過偵測 QT/QTc 間期的延長，確認藥品對心臟再極化是否具有臨界藥理效應。在法規考量上（後文詳述），臨界閾值大約為 5 ms，對平均 QTc 間期影響的 95% 信賴區間上限為 10 ms。全面 QT/QTc 試驗通常以健康志願者（相對於心律不整之高風險者）為試驗對象，試驗目的在於確認是否有必要在藥品研發的後期階段，詳細研究對目標病人族群 QT/QTc 間期的影響。因此，全面 QT/QTc 試驗的目的並非確認藥品是否容易誘發心律不整。雖然資料有限，但一般預期全面 QT/QTc 試驗的結果不會受種族因素影響。

全面 QT/QTc 試驗通常是在臨床研發的早期階段進行，以便為後續的試驗提供最大程度的指引。然而，確切進行的時間點須取決於研發中藥品的特性。全面 QT/QTc 試驗通常不會是最先進行的試驗，因為必須先取得基本的臨床數據，包括：耐受性與藥物動力學特性，才能規劃試驗設計並且執行。某些藥品（如：抗精神病藥品與化療藥品）可能因為耐受性方面的考量，而不適用於健康志願者。

全面QT/QTc試驗的結果會影響晚期研發階段收集的資料量：

1. 若結果為陰性，則幾乎可以依目前各治療領域的處置方式，收集治療期間（on-therapy）的心電圖，在後續的研發階段提供充分的評估（見章節2.3）。
2. 若結果為陽性，則幾乎需要在後續研發階段擴展心電圖安全性評估（見章節2.3）。

全面 QT/QTc 試驗的結果為陰性，但現有的非臨床數據為強烈陽性（如：在低濃度時為 hERG 陽性或體外動物模式呈強烈陽性）的例子極為罕見。若發生此類不一致的現象，倘無法藉由其他數據解釋，且該藥品屬於具有藥理學疑慮的類別，則應考慮在後續研發階段擴展心電圖安全性評估（見章節 2.3）。

2.2.1 全面 QT/QTc 試驗之設計

全面 QT/QTc 試驗須設計合理且有良好的對照，同時具有可處理潛在偏誤的機制，包括：隨機分配、適當的盲性、同步進行安慰劑對照組等。因為此類試驗對於決定藥品研發後續階段的心電圖數據收集規模具有關鍵性的影響，

此類試驗偵測具臨床意義的差異之能力，須有極高的可信度。藉由同步進行陽性對照組（藥理或非藥理）來確立檢測方法的敏感性（assay sensitivity），可大幅提升試驗偵測 QT/QTc 間期延長之能力的可信度。該陽性對照組應足以對 QT/QTc 間期產生平均大約 5 ms 的影響（該項對 QT/QTc 間期的影響接近法規考量上認為的臨界閾值，即大約 5 ms）。若能偵測到陽性對照組的影響，即可確立試驗有能力偵測到研發藥品所產生的影響。若不採用陽性對照組，須提出合理性說明，並提供確立檢測方法敏感性的替代性方法。

若研發藥品屬於已知與 QT/QTc 間期延長有關的化學或藥理學類別，應考慮以同類別的其他藥品作為陽性對照組，以利比較影響的程度（應優先在等效治療劑量下進行比較）。交叉或平行組別的設計，均適用於評估藥品是否可能引發 QT/QTc 間期延長的試驗。

交叉試驗至少具有兩項潛在優點：

1. 所需受試者人數通常較平行試驗少。這是因為受試者即為本身的對照組，因此可降低個體間變異性導致的差異。
2. 能夠以受試者的個人數據為基礎，採取依照心率校正的方法。

平行組別試驗則較適用於某些特定情況：

1. 排除半衰期（elimination half-life）長，因而需較長的時間間隔才能達到穩定狀態或完全廓清（washout）之藥品。
2. 因其他原因，如：受體發生不可逆的結合或活性代謝物生命週期很長，導致具有顯著的殘餘效應（carryover effects）。

3. 需要比較多個劑量或治療組。

內因性的變異性是測量 QT/QTc 間期時會遭遇的重大問題。有多種因素會造成此類變異包括：活動量、改變姿勢、作息時間及飲食等。全面 QT/QTc 試驗須具備針對此類變異性的因應措施，其做法繁多，包括：在基礎期及試驗過程中收集多次心電圖。

2.2.2 全面 QT/QTc 試驗中的劑量-反應與時間歷程關係

適當的藥品研發計畫必須確保 QT/QTc 間期延長的劑量-反應以及濃度-反應關係已被充分了解，包括探索比預期治療劑量所達濃度還高的濃度。檢測心電圖的時間點前後的藥品濃度數據有助於此項分析。若不須考量因不良反應引起的安全性或耐受性問題，則應在比預期最大治療暴露量高出數倍的暴露量下測試藥品。或者，若可透過涉及代謝酵素（如：CYP3A4、CYP2D6 等）或載體蛋白（如：P-glycoprotein）的藥品-藥品或藥品-食物交互作用提高藥品的濃度，亦可在最大抑制程度下研究此類效應。這樣的作法須先對母藥（parent drug）以及主要人體代謝物的藥物動力學和藥效學性質有所了解。一般而言，給藥的時間長短與給藥方式應足以表現出藥品以及其活性代謝物在臨床相關濃度下的效應。

2.2.3 全面 QT/QTc 試驗檢測心電圖的時間點

全面 QT/QTc 試驗收集心電圖的時間點以及其試驗設計（如：單劑量或多劑量、時間長短等）應以現有關於試驗藥品的藥物動力學特性（pharmacokinetic

profile) 為基礎。若藥品半衰期短且不具代謝物，單劑量試驗可能已足夠。試驗應於整個給藥間隔 (dosing interval) 表現出試驗藥品對 QT/QTc 間期的影響。雖然藥品的尖峰血清濃度 (serum concentration) 未必與對 QT/QTc 間期的尖峰效應相對應，仍應在 C_{max} 附近的時間點謹慎地記錄心電圖。由於採用陽性對照組的目的之一就是確立檢測方法的敏感性，在新藥的多劑量試驗中，陽性對照組的使用時間長度須足以產生其預期的效應。

2.2.4 解讀全面 QT/QTc 試驗的結果

想要確認藥品對平均 QT/QTc 間期是否有些微的影響是相當困難的。然而，那些使平均 QT/QTc 間期延長約 5 ms 以下的藥品似乎不會導致 TdP 發生。在此基礎下，試驗必須充分表現陽性對照組 (無論是藥理性或非藥理性) 的特性，且採用的陽性對照組須能對 QT/QTc 間期，一致地產生達到法規考量上認為的臨界閾值程度的影響 (5 ms，見章節 2.2)。

基於類似的考量，全面 QT/QTc 試驗為陰性的定義是，一項藥品對 QTc 間期的最大以時間配對平均效應 (time-matched mean effect) 的單邊 95% 信賴區間上限不包含 10 ms。採用此項定義之目的在於，合理保證試驗藥品對 QT/QTc 間期的平均效應不超過 5 ms。若以時間配對之最大差異值超過閾值，則試驗為陽性。陽性試驗會影響藥品研發後期所執行的評估，但並不表示該藥品會引發心律不整。

如同其他數據，試驗應探討是否有離群值 (outliers) 存在 (見章節 3.2.2)。

2.2.5 評估對 QT/QTc 間期影響的替代性方法

能替代全面 QT/QTc 試驗的方法尚在研究中。實際的例子包括根據早期臨床試驗收集的數據，評估濃度與 QT/QTc 間期所受影響之間的關係，或對心電圖作更深入的評估。

2.3 全面 QT/QTc 試驗後之臨床試驗評估

若全面 QT/QTc 試驗結果為陰性(見章節 2.2)，在基礎期及治療期間(on-therapy)定期依各治療領域現行的研究方法收集心電圖，將足以於後續的研發階段提供充分的評估。

若全面 QT/QTc 試驗結果為陽性，則後續臨床試驗應進行額外的評估。此類評估的目的之一應為完整探討藥品對目標病人族群 QT/QTc 間期之影響，尤其是與劑量和濃度相關的影響。進行這類分析的重點之一，是納入暴露於所有可能劑量範圍的病人，與具有額外 TdP 風險因子的病人。分析通常著重在離群值以及平均 QT/QTc 間期的變化。依據全面 QT/QTc 試驗顯示的影響程度，可能須對具有額外 TdP 風險因子的病人進行較為密集的監測。

雖然尚未完全確立適當的 ECG 評估應包含哪些項目，方可達到上述目標，在臨床試驗後期額外以適當方式收集足夠數量病人的心電圖，或許可以提供所需的資訊。在這種情形下，很重要的一點是在預期藥效達到尖峰的時間點收集心電圖，而此時間點必須根據全面 QT/QTc 試驗的結果與病人族群藥物動力學特性來估算。

進行此類評估的另一項目的應為，在陽性的全面 QT/QTc 試驗之後，收集後續試驗中發生不良事件的相關資訊。須包含 QT/QTc 間期明顯延長（如：> 500 ms）的病人，或者發生疑似心律不整的心血管不良事件（如：TdP）的病人。應審慎評估這些病人是否具有可能造成此類不良事件的風險因子（如：針對長 QT 症候群進行基因型鑑定分析；見章節 4.3）。

若全面 QT/QTc 試驗結果為陽性，應特別關注特定病人次群體的心電圖與不良事件數據的分析，例如：

1. 有電解質異常的病人（如：低血鉀症）
2. 有鬱血性心臟衰竭（congestive heart failure）的病人
3. 對藥品有代謝功能障礙或清除障礙的病人（如：腎或肝功能不全、藥品間交互作用）
4. 女性病人
5. 小於16歲或超過65歲的病人

即便全面 QT/QTc 試驗結果為陰性，若後續試驗發現病人族群受到影響的證據（如：QT/QTc 明顯延長、TdP 等），則仍須進行額外的研究。

2.4 無法於健康志願者進行全面 QT/QTc 試驗時的臨床研發

基於安全性或耐受性的疑慮，某些藥品無法於健康志願者進行全面 QT/QTc 試驗（如：具細胞毒性之癌症藥品）。在這種情形下，通常可於病人族

群進行全面 QT/QTc 試驗。當此舉亦不可行時，考量到偵測並改善此項安全性風險的重要性，則須發展其他偵測藥品對 QT/QTc 間期影響的方法。可能的方法包括於研發早期，在嚴格控制及大劑量範圍的條件下，收集多個時間點的心電圖。

2.5 收集、評估及檢送心電圖數據

以下主要是關於全面 QT/QTc 試驗、任何研究已知對心臟再極化有影響的藥品的試驗，以及不能進行全面 QT/QTc 試驗時的建議。

2.5.1 收集與評估標準的 12 導程心電圖

雖然動態 (ambulatory) 心電圖技術亦頗具潛力 (見章節 2.5.2)，臨床心電圖的資料庫通常仍來自於收集 12 導程之體表心電圖。心電圖資料庫的品質取決於是否使用能夠處理數位訊號的現代化設備。此類設備應甫經維護與校正，且校正紀錄與表現數據應歸檔保存。若是進行多中心試驗，鼓勵對操作人員進行教育訓練，以確保在操作技術(如：皮膚準備、導程位置、病人姿勢等)與數據收集等方面達到一致性。

臨床試驗中有許多方法可以用於測量心電圖的間期，試驗委託者應就所進行的試驗，說明採用的方法測量 QT/QTc 間期之正確性與精準度。採用何種方法測量應取決於該試驗適合的精準度。舉例來說，進行全面 QT/QTc 試驗時，在間期的測量上須格外謹慎。目前，其測量須由數名熟練的判讀人員(無

論有無電腦輔助)集中在一個中心化的心電圖研究室完成。若使用全自動判讀技術能取得具有良好特性的心電圖資料，則可酌予修改指引中對於測量心電圖間期的建議。應保持心電圖的判讀人員對於時間、治療及受試者身分代碼之盲性，並且所有來自同一名受試者的心電圖僅能由一名判讀人員作判讀。應藉由將一個數據子集 (subset of the data) (包含正常與異常數據) 交予保持盲性的分析人員再次判讀，來確立同一判讀人員與不同判讀人員之間的變異性 (inter- and intra-reader variability)。

在早期臨床試驗不具特殊考量時，以機器來判讀心電圖可快速完成安全性評估。試驗委託者須事先訂定心電圖診斷以及判定不良事件的條件。

雖然目前尚未確立測量 QT 間期的最佳導程與方法，但通常會使用胸前導程 (pre-cordial lead) 與第二導程 (lead II)。試驗中採用的方法須保持一致性。T-U 複合波有時會發生波形變化。試驗應提供 T 波與 U 波之波型變化資料 (見章節 3.3)。另，測量 QT/QTc 間期時應排除分離的 U 波。

2.5.2 動態心電圖監測

雖然動態心電圖監測始終未被視為經充分驗證，且可作為 QT/QTc 間期的主要評估方法，然而較新的系統能夠收集多導程的資料，故其結果已接近體表心電圖，具備收集間期數據的潛力。使用動態心電圖監測可能可以偵測到罕發於日間的極端 QT/QTc 間期事件，以及無症狀的心律不整。動態心電圖監測

所得之 QT/RR 數據也可用於計算個人化的 QT 間期校正值。然而，因為以此方法量測的 QT/QTc 間期數據，可能與標準體表心電圖量測的數據有數值上的差異，因此以兩種方法得到的數據不適合進行直接比較、合併 (pooling)，或以相同的閾值來解讀。

2.5.3 檢附間期與波形數據

在檢送心電圖間期數據與整體評估結果時，應參考各地區之相關指引。

第三章 分析臨床試驗之心電圖數據

評估藥品對於標準心電圖間期與波形的影響，在任何新藥申請中都是安全性資料庫的基礎環節。無論全面 QT/QTc 試驗的結果為何，應將各項試驗中被記錄為不良事件的心電圖變化合併分析。全面 QT/QTc 試驗之心電圖間期數據，僅能與後續試驗中以相似嚴謹度收集與分析的心電圖數據作合併 (pooling)，不應與嚴謹度較低的數據合併。臨床試驗計畫中，應將相似試驗的心電圖收集方式標準化，以利進行合併分析。

3.1 QT 間期校正公式

因為 QT 間期與心率具有反向關係，QT 間期的測量值通常會依據心率作校正，以確認測量值與基準值相比是否有延長。目前有數個建議的校正公式，其中最廣為使用的是 Bazett 與 Fridericia 校正公式。於健康志願者評估新

藥對 QT/QTc 間期影響的早期試驗中，因為在設計上須偵測較為微小的影響（如：5 ms），選擇現有最準確的校正公式極為重要。

因為目前尚未確立最佳的校正方法，所有新藥申請均應檢送未校正的 QT 與 RR 間期數據、心率數據、用 Bazett 與 Fridericia 公式校正的 QT 間期數據，以及用其他公式校正的 QT 間期數據。強烈鼓勵同步進行陽性對照組以支持所採用的新校正方法（如：對個別受試者作校正），並證明該方法能夠偵測與 QT/QTc 間期相關的影響。

3.1.1 以族群為基礎推導而得的校正公式

此類校正公式包括以下的例子：

1. Fridericia校正公式： $QTc = QT/RR^{0.33}$
2. Bazett校正公式： $QTc = QT/RR^{0.5}$

Bazett校正公式常見於臨床試驗與醫學文獻。然而，Bazett校正公式通常會在心率較高時過度校正，但在心率低於60 bpm時校正不足，因此不能算是理想的校正方法。在受試者心率有變化的情況下，Fridericia校正公式的結果較Bazett校正公式更為準確。

3. 利用線性迴歸技術作校正

對安慰劑組的QT/RR數據或試驗族群的基礎期QT/RR數據進行線性迴歸可以預測斜率（b），之後可將斜率代入 $QT = a + b(1-RR)$ 公式，使試驗組與對照組的數據標準化至每分鐘60次心率下的數據。Framingham校正公式 $[QTc = QT + 0.154(1-RR)]$ 即是以線性迴歸為基礎所得到的校正公式之一。

4. 利用根據大型資料庫合併數據 (pooled data) 建立的線性或非線性迴歸模型作校正。

3.1.2 由受試者個體內 (within-subject) 數據推導而得的校正公式

目前已有利用受試者個人數據校正心率的方法，做法是在一定的心率範圍內對受試者個人的治療前QT與RR間期數據進行迴歸分析，然後將所得校正值應用在治療期間的QT數值上。一般認為這樣的作法最適合全面QT/QTc試驗與早期臨床試驗，因為可以在相當寬廣的心率範圍內，對每一名受試者收集多項QT間期測量值。考量QT/QTc間期隨心率變化產生的改變並非即時的，亦即QT/RR有遲滯現象 (hysteresis)，應謹慎排除心率快速變化時所收集的心電圖紀錄。

3.2 分析 QT/QTc 間期數據

雖然QT/QTc間期相對於基準值的變化屬於關注的訊號 (signals of interest)，解讀這些差異卻相當複雜，因為有些變化可能與試驗藥品無關。數據的解讀包含迴歸到平均值以及選擇極端值兩個動作。迴歸到平均值的原因在於高基準值的受試者往往在較晚的時間點呈現較低數值，而低基準值的受試者則反之。迴歸的方向取決於最初的收案條件，舉例來說，若試驗排除QT/QTc間期基準值較高的受試者，治療期間所收集的數值與基準值相比會有增加的趨勢。自數個觀察值間挑選最大值的過程也幾乎總是產生與任何單一基準值相比明顯的變化，此現象在試驗組與安慰劑組均會發生。

QT/QTc間期的數據應以集中趨勢 (central tendency) 分析 (如：平均值、中位數等) 與類別分析 (categorical analysis) 兩種形式呈現。這兩類分析均能提供臨床風險評估的相關資訊。

3.2.1 集中趨勢分析

試驗藥品對QT/QTc間期的影響，最常以試驗組與安慰劑組在數據收集期間的最大以時間配對平均差異（time-matched mean difference）作分析。其餘的集中趨勢分析方法包括分析每位受試者在Cmax時發生的變化。這項分析對於在吸收率或代謝率有較大個體間變異性的藥品特別重要。

3.2.2 類別分析

QT/QTc間期的類別分析是以達到或超過預設上限值的人數與比例為基礎來進行分析。在臨床上值得注意的QT/QTc間期變化可以藉由QT/QTc間期絕對值，或是QT/QTc間期跟基準值的差異來定義。對於QT/QTc間期基準值正常和較高的病人，須分別進行分析。如同所有對QT/QTc間期的分析，類別分析在比較試驗組與對照組出現超閾值（supra-threshold）數據的比例時，能提供最豐富的資訊。

目前對於如何設定QT/QTc間期絕對值以及QT/QTc間期跟基準值的差異之上限值並無共識。若上限值偏低會使偽陽性率升高，但上限值偏高又會增加偵測不到須關注訊號的風險。在臨床試驗中，治療期間QTc間期延長至 > 500 ms是一個須特別關注的閾值。因應此一不確定性，以不同的上限值進行分析是合理的方法。

上限值可以包括以下數值：

1. QTc間期延長之絕對值：

1) QTc間期 > 450

2) QTc間期 > 480

3) QTc間期 > 500

2. QTc間期跟基準值的差：

1) QTc間期相對於基準值增加 > 30

2) QTc間期相對於基準值增加 > 60

3.2.3 分析藥品暴露量與 QT/QTc 間期變化的關聯性

確立藥品濃度與QT/QTc間期變化的關聯性可以提供額外的資訊，以協助規劃評估心臟再極化的試驗及解讀試驗結果。這個領域目前正在積極研究中。

3.3 心電圖波形分析的型態分析

雖然目前對於心電圖的波形變化，如：U波的產生，尚未確立預測值，仍應描述觀察到的型態異常，並提供各治療組出現型態異常或形態異常程度加劇（相對於基準值）的人數與比例。這些數據通常可由全面QT/QTc試驗獲取。

第四章 不良事件

除了ECG間期變化的數據，不良事件的數據也可作為藥品誘發心律不整風險的相關資訊來源。不良事件的數據包括：

1. 臨床試驗期間受試者提早終止參與或調整劑量。
2. 藥品上市後的不良事件通報（若有才通報）。

4.1 臨床試驗期間的不良事件

雖然藥品誘發QT/QTc間期延長時通常沒有症狀，若病人接受試驗藥品後特定不良事件的發生率升高，則表示該藥品有誘發心律不整的可能。應比較下列臨床不良事件在試驗組與對照組的發生率，特別是有證據顯示藥品對QT/QTc間期有影響時：

1. TdP
2. 猝死

3. 心室性心搏過速
4. 心室纖維性顫動與心室撲動 (ventricular flutter)
5. 昏厥 (syncope)
6. 癲癇

臨床資料庫中極少偵測到TdP，即便是針對已知會顯著誘發心律不整之藥品亦是如此。因此，若一項藥品的心電圖或其他臨床數據顯示其有誘發心律不整的風險，即使藥品申請所用的資料庫中未觀察到TdP，亦不足以排除可能的風險。以上所列的其他不良事件，雖然對於心臟再極化的影響較不具專一性，卻比較常在臨床資料庫中被偵測到。因此，若其發生率在各試驗組間呈現不平衡的情形，則表示該試驗藥品可能會誘發心律不整。分析次群體時應依年齡、性別、既有心臟疾病、電解質異常、併用藥品等條件作分組。比較特定原因死亡率相當困難，但已有人提出猝死佔總死亡比例的差異，可作為誘發心律不整風險的指標。

如同任何嚴重事件或導致病人退出試驗的事件一樣，應提供所有發生嚴重心臟不良事件病人的詳細敘事 (narratives)。評估藥品誘發的QT/QTc間期延長與不良事件之間的潛在因果關係時，應關注於考量時序關係以及事件發生當下所收集到的心電圖數據。由於QT/QTc間期本來就具有一定程度的波動性，因此即使在治療期間不良事件發生前或接近不良事件發生時間點的心電圖測量值正常，也不應排除造成QT/QTc間期延長的可能。除了適當的不良反應報告外，QT/QTc間期明顯延長或發生TdP事件的病人，亦能提供風險管理上的有用資訊。當發現這樣的病人時，應詳細檢查是否還有其他風險因子，如：遺傳傾向性 (genetic predisposition，見章節4.3)。在有適當監測的情況下，再次投予試驗藥物 (rechallenge) 可以提供劑量－與濃度－反應關係的有用資訊。

評估新藥的安全性資料庫時，應考量病人收案的納入與排除條件對試驗族群的QT/QTc間期延長與相關不良事件的影響程度（如：排除有心臟共病症或腎/肝功能不全的病人、禁止併用利尿劑等）。理想上，主要臨床試驗應納入一定數量的女性與老年病人，以及具有試驗藥品預期使用族群之典型共病症與併用藥品的病人。

若在臨床試驗期間，有受試者的症狀或心電圖結果顯示發生心律不整，建議應立即由心臟科專科醫師進行評估，一來使病人得到治療，二來可討論試驗治療是否可繼續，或需要重新設計。

4.2 提早終止或降低劑量

新藥申請應特別注意因QT/QTc間期延長而退出試驗的受試者或病人，應提供病人提早退出試驗的依據（如：QT/QTc間期超過試驗計畫書訂定的上限、發生與心律不整症狀有關聯的QT/QTc間期延長等）、劑量與治療時間、藥品血漿濃度（若可行）、人口學特性、有無心律不整的風險因子等方面的資訊。若因QT/QTc間期延長而調降劑量，亦應予以記錄。

4.3 藥品遺傳學考量

目前已知許多形式的長QT症候群與編碼心臟離子通道蛋白的基因發生突變有關。因為基因表現（penetrance）不完整，並非所有帶有突變離子通道基因者在心電圖篩檢時都會表現出QT/QTc間期延長。基因多型性（polymorphism）也會影響離子通道，增加對於會影響再極化的藥品之敏感性。對於在治療期間QT/QTc間期明顯延長或發生TdP的病人，應考量進行基因型分析（genotyping）。

4.4 藥品上市後的不良事件通報

即使是針對會延長QT/QTc間期的藥品，TdP案例的紀錄亦相對稀少，因此通常在大量病人於藥品上市後使用藥品前，都不會被通報。應檢視現有的上

市後不良事件數據，尋找是否有QT/QTc間期延長與TdP的證據，以及可能與QT/QTc間期延長相關的不良事件，如：心跳停止、心因性猝死、心室性心律不整（如：心室心搏過速、心室纖維性顫動等）。被充分了解的TdP事件極有可能與藥品有關，針對其他更常被通報的事件則在低風險族群中發生時才須特別注意（如：年輕男性猝死）。

第五章 法規意涵、藥品標籤及風險管理政策

5.1 QT/QTc 間期延長影響與評估程序之相關性

若 QT/QTc 間期發生相當程度的延長，不論是否有記錄到心律不整，均足以成為新藥未核准上市或終止其臨床發展的依據，特別是相較於現有療法該藥品並無明顯效益，且現有療法可滿足多數病人需求時更是如此。若未能對藥品導致 QT/QTc 間期延長的可能性作適當臨床評估，可能因此使藥品上市許可遭到延遲甚至駁回。對於非抗心律不整藥品，風險效益評估的結果一般會受到下列因素影響，包括：QT/QTc 間期延長程度，該效應是發生在大多數病人或僅為某些特定的離群值，以及該藥品的整體效益與風險管理方案的實用性和可行性。計畫在處方資訊中加入警示資訊時，若提供的建議在臨床應用上被判定為不可行，則未必能被視為適合的風險管理策略。

若 QT/QTc 間期延長為同一治療類別（therapeutic class）之其他藥品亦有之特性，對該新藥之評估可包含同時以同類別藥品為陽性對照組，比較 QT/QTc 間期延長的程度與發生率。

想要確認藥品對平均 QT/QTc 間期是否有些微且無關緊要的影響是相當困難的，然而，心律不整的風險似乎是隨 QT/QTc 間期延長的程度而增加。平均 QT/QTc 間期延長約 5 ms 以下的藥品似乎不會引發 TdP，然而這是否代表這些藥品並不會產生額外的風險，或是所產生的風險太小而難以偵測，目前尚不清楚。針對平均 QT/QTc 間期延長超過 5 ms 但低於 20 ms 的藥品，現有數據尚不足以得出定論，但這些藥品中有一部分已知具有誘發心律不整的風險。使得平均 QT/QTc 間期延長超過 20 ms 的藥品誘發心律不整的風險顯著增加，因此在研發階段有可能偵測到臨床的心律不整事件。

無論一項藥品延長 QT/QTc 間期的程度為何，是否能繼續研發或核准上市，均取決於其適應症未經治療的情況下之發病率和死亡率，以及該藥品所展現的臨床效益，特別是與現有治療方式進行比較。若該藥品可於具有治療抗性、無法耐受該適應症之已核准上市藥品、具有該適應症已核准上市藥品之禁忌症等族群展現效益，額外的相關臨床考量或許可支持該藥品核准上市，惟須將適應症限縮在上述族群中。

研究指出某些因子能改變 QT/QTc 間期延長的風險程度。舉例來說，有研究指出部分藥品使得 QT/QTc 間期延長至一「高原」值後，QT/QTc 間期即不再隨劑量而增加，然而該論述迄今尚未能被適當地展現。此外，亦有研究指出誘發心律不整的風險有可能受到其他藥理效應(如：其他通道效應)的影響。無論如何，在對已知會延長 QT/QTc 間期的藥品進行風險評估時，

找出可能產生的「最壞情況」(worst case scenario) 極為重要 (如：目標病人族群在尖峰效應與治療期間所能達到最高血液濃度時所測得之 QT/QTc 間期)。

5.2 會延長 QT/QTc 間期的藥品之標籤注意事項

雖然藥品標籤內容因地而異，但建議將下列事項納入考量：

1. 關於風險之警示資訊。
2. 敘述研究該藥品對QT/QTc間期影響的試驗之設計與結果，包含未產生影響的敘述。
3. 建議劑量。
4. 列舉已知會增加誘發心律不整風險的狀況 (例如：鬱血性心臟衰竭、長QT症候群、低血鉀症等)。
5. 對合併使用兩種以上有延長QT/QTc間期的藥品，以及其他會增加此類風險的反應提供警示資訊。
6. 針對QT/QTc間期延長或有疑似心律不整症狀的病人，於監測 (心電圖與電解質) 與管理上的建議。

5.3 會延長 QT/QTc 間期的藥品之上市後風險管理

制定療法後再調整劑量，似乎能實質降低接受抗心律不整藥品住院病人發生 TdP 的風險。其他治療類別的藥品目前尚未發現相似的數據。對於會延長 QT/QTc 間期之已核准上市藥品，風險管理策略建議著重於對照護者與病人的教育，以達到心律不整發生率最小化之目標。

**E14 Q&As：非抗心律不整藥品之 QT/QTc 間期延長及誘
發心律不整可能性之臨床評估
問答集(R3)**

衛生福利部食品藥物管理署

中華民國 111 年 0 月

文件沿革

代碼	沿革	日期
E14 Q&As	指導委員會根據第4階段通過。	2008年 6月4日
E14 Q&As (R1)	指導委員會根據第4階段通過並新增四項問題：關於性別差異、整合新技術、晚期監測、心律矯正。	2012年 4月5日
E14 Q&As (R2)	指導委員會根據第4階段通過並新增四項問題：濃度-反應關係、複方產品、大分子標的蛋白與單株抗體、特殊情形。	2014年 3月21日
E14 Q&As (R3)	與會者根據第4階段通過並修訂問題5.1：QTc數據濃度反應模型的使用。	2015年 12月10日

目錄

1. 關於心電圖的方法論	3
2. 性別	7
3. 陽性對照	8
4. 試驗設計	9
5. QTc數據的濃度反應模式	10
6. 特殊案例	13
7. 後期臨床試驗之心電圖監測	14

E14問答集

1. 關於心電圖的方法論

#	通過日期	問題	回答
1.1	2008年6月	請說明心電圖（ECGs）應由誰來判讀，包括判讀者的人數、所需的訓練，以及判讀者是否需要保持盲性。	<p>指引中建議應由具相關技術的人員判讀，卻未闡明應受之訓練。然而，先由技術人員判讀，再由心臟專科醫師覆核應可符合指引的建議。該指引對判讀者人數的限制，其目的在於增進判讀結果的一致性。指引指出應評估各判讀者自身與彼此之間的變異性（inter- and intra-reader variability），並建議應由「少數幾位具相關技術的判讀者」（不須要是同一人）對整體的全面 QT（thorough QT）試驗作分析，這是由於判讀者人數較高時亦可能增加變異性。訓練則是提升一致性的另一途徑。</p> <p>建議全面 QT 試驗之核心心電圖研究室應對受試者、時間、治療等均保持盲性，以減少可能產生的偏誤。T波分析因為需要全部 12 組導程，可以在完成 QT 分析後再執行，而且需要與基礎期心電圖進行比較。然而，可以對治療保持盲性。</p>
1.2	2008年6月	<p>關於下列全面 QT/QTc 試驗以及其他臨床試驗的判讀方法，ICH 是採取什麼立場？</p> <ul style="list-style-type: none"> • 全人工 • 全自動 • 人工判定（人工覆核、電腦輔助、半自動） 	<p>現行的心電圖間期量測技術可以分為三大類：全人工、全自動、人工判定。各類別之下又可依導程選擇、定義 T 波結束位置的規則、U 波納入與排除條件等的不同，再細分為許多方法。</p> <p>ECG 的判讀可依下列波形呈現方式來執行：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 原始波形：單一導程所紀錄的心電圖波形。 • 代表性波形（Representative waveforms）（中位數心搏、參考週期）：將所有依正常方式取自單一導程的優勢（dominant）心電圖原始波形數據作排列、組合後，利用以電腦為基礎的平均化程序（averaging process）來構建複合波形。

			<ul style="list-style-type: none"> • 整體波形 (Global waveforms)：利用取自全部或數個同時作紀錄的導程之代表性波形組成的空間-向量組 (spatial-vector complex)，或將具低雜訊及長時限特性之個別代表性空間-向量組作加權平均，或是以其他方法，建構出來以呈現心臟電器活動的複合波形。 <p>全人工：</p> <p>全人工判讀是由判讀者檢視心電圖波形，並設置基準點以標定間期的起點與終點，不仰賴電腦演算法的補助。原始波形、代表性波形及整體波形，均適用全人工方法來設置基準點。以全人工方法測量單一導程之心電圖原始波形時，應盡可能以三個以上的週期來計算平均值，得出最終的間期時間。這個做法的好處在於判讀者不會受到電腦預設的基準點所影響，缺點則是具有同一及不同判讀者之間的變異性 (inter- and intra-reader variability)，特別當所測量的時間跨度較長 (如：數個月) 時更是如此。建立標準作業程序，以供採用人工判讀法的實驗室來遵行。實驗室的所有判讀者應接受訓練，以統一判定的標準。</p> <p>全自動：</p> <p>全自動判讀完全仰賴電腦演算法來設置基準點與測量間期的長度。原始波形、代表性波形及整體波形，均適用自動化心電圖間期測量。大部分的數位化心電圖都有演算法可測量整體波形。雖然自動化方法具有判讀結果一致性與再現性的優點，然而當有雜訊或心電圖律動異常、P 波或 T 波振幅太低、U 波重疊等情形時，有可能產生錯誤的判讀結果。因為不同設備使用的演算法，或同一設備製造廠使用的軟體版本之間存在差異，建構與測量代表性波形及整體波形的的方法也會有所不同。因此，進行全自動判讀時，若使用不同的設備或演算法，演算法之間與製造廠本身的變異性會干擾系列比較 (serial comparisons) 的結果。</p> <p>人工判定 (人工覆核/電腦輔助/半自動)：</p>
--	--	--	---

			<p>人工判定法是先利用電腦演算法初步設置心電圖波形的基準點，再由判讀者評估演算法設置的基準點，並於電腦的測量不準時進行調整。這樣的作法比全人工判讀法更具一致性與再現性，還能改正演算法犯下的錯誤。應預先制定如何決定何時該校正基準點位置的相關指引，並以此基礎建立標準作業程序，以供採用人工判定法的實驗室來遵行。實驗室的所有判讀者應接受訓練，以統一判定的標準。正常情況下，應對所有用來量測間期的波形進行判定程序。若計畫採用替代性的方法，如：僅對超出間期參考範圍上下限的離群值進行裁定，該方法應經過驗證，如同問題 1.3 的描述。</p> <p>針對以評估心電圖安全性作為重要目的之臨床試驗，如：全面 QT/QTc 試驗，ICH E14 指引目前建議採用人工判讀或人工判定法。若全面 QT/QTc 試驗的結果為陽性，建議在後期試驗採用全人工判讀或人工判定法，對病人進行適當的取樣（參見 E14 的章節 2.3）。若全面 QT/QTc 試驗結果為陰性，後期臨床試驗可採用全自動判讀進行常規的心電圖安全性評估。</p>
1.3	2008 年 6 月	<p>ICH E14 指引包含以下敘述：「若利用特性已被充分了解的數據驗證全自動判讀技術變得可行，則可酌予修改指引中對於測量心電圖間期的建議」。</p> <p>假如試驗委託者希望驗證並應用全自動判讀法，且運用於法規申請，應符合哪些要求？</p>	<p>致力於發展更為精細可靠的方法，以進行 QT 間期與 T 波波形的自動化判讀，是值得鼓勵的。以全自動判讀運用在病人，目前尚無大規模試驗可資驗證，然而，已有於健康志願者進行的全面 QT/QTc 試驗，採用自動化方法測量 QT 間期，並與人工方法比較以進行驗證的例子。</p> <p>測量 QT 間期：</p> <p>對於新的半自動或自動化方法，目前尚無明確且廣的驗證標準，但每種方法均應該經過獨立驗證，確認是否能偵測到藥品延長 QT/QTc 間期至接近法規考量上的臨界閾值的影響。支持新方法驗證的數據，包含敘述性統計、Bland-Altman 一致性圖（plots of agreement）、以基礎值與安慰劑校正後的 QTc 與 RR 間期作為時間函數的疊加圖等，應連同任何採用該方法的試驗所得之數據一併檢送。</p> <p>T 波波形評估：</p> <p>目前尚無證據顯示，以自動化心電圖判讀技術評估波形異常的合適性。若試驗委託者企圖發展不須肉眼評估波形變化的全自動判讀法，該方法的驗</p>

			<p>證試驗須證明該方法能正確判讀並解讀一組測試用的異常心電圖（如：T 波波形異常或 U 波重疊）。如同 QT 間期的測量方法，對於新方法，目前尚無明確且廣為接受的驗證標準。</p> <p>因為波形的變化會影響間期的測量，若治療後觀察到波形變化，應採用全人工判讀或人工判定法（如同問題 1.2 的定義）作測量。反之，若治療後未觀察到波形變化，則可採用全自動判讀，但前提是該方法已經過驗證。</p>
1.4	2012 年 4 月	<p>試驗委託者應如何驗證新技術或方法並將之整合入 QT 間期的測量及／或分析？</p>	<p>ICH 的程序比較適合用於當某個特定領域的科學原理已經大致釐清後，欲決定法規政策的情況。一般而言，較不適合運用於新技術的品質認證或驗證。</p> <p>ICH E14 指引的章節 2.5.1 及 2.5.2 相當不鼓勵傳統圖表紀錄與人工測量以外的方法。自從 ICH E14 指引發布以來，12 導程連續紀錄儀器已在未經正式驗證程序下，憑藉其在陽性對照組的表現，在全面 QT 試驗中大舉取代圖表紀錄器。可在執行陽性對照組的試驗中，評估其他新技術的影響。雖然有些技術可以透過特定方法，在缺少陽性對照組的情形下進行評估，這種做法相對複雜而且已超出本問答集的範疇。</p> <p>12 導程連續紀錄儀器與其它的新技術皆適用於晚期臨床試驗。即便晚期臨床試驗並未採用陽性對照組，新技術仍可透過其他試驗（如：全面 QT 試驗）獲得驗證。若未進行全面 QT 試驗，試驗委託者亦可透過替代性的方法驗證該項新技術。</p>
1.5	2012 年 4 月	<p>ICH E14 指引說明所有的新藥申請均須檢送以 Fridericia 與 Bazett 校正方法校正的 QT 間期。</p> <p>目前這樣的作法是否仍為必要？除了 ICH E14 指引所列的方法外，還有沒有其他建議的 QT 校正方法？</p>	<p>因為心率變化可能影響藥品對再極化產生的影響（如：QT 間期），因此往往須以不同特性的方法來作校正。以下提及的原則適用於所有臨床試驗（全面 QT 試驗或其他試驗）。</p> <p>當對象為成人時，Bazett 校正方法已被清楚地證實，在校正單一與不同個體間的心率差異上並不理想。因此，目前已不再針對所有新藥申請，要求以 Bazett 校正方法校正的 QT 間期數據，除非有不得不的理由需要與採用 Bazett 校正方法校正的歷史數據作比較。以 Fridericia 校正方法校正的數據在多數的情況下皆適用，但可能還存在更適合的方法。雖然並沒有建議的</p>

		<p>單一替代性方法（參見問題 1.4 對整合新技術的說明），但以下為應考量的重點：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 以不同的模型來校正同一套 QT 數據可能會得到不一致的結果。因此，為了減少偏誤，分析前先確立校正方法、校正方法的選擇標準、該校正方法組成的合理性等極為重要。選擇模型時應以客觀標準為基礎，並將參數估計值的不確定性納入考量。唯有當主要的校正方法未能符合預先制定的選擇標準時，方可採用替代性的校正方法。 2. 依據個體的特定心率 QT 動力特徵進行的校正，在數據稀少或是供校正所用的基礎值數據不足以涵蓋試驗藥品觀察到的心率範圍時，校正的效果極可能不盡理想。
--	--	--

2. 性別

#	通過日期	問題	回答
2.1	2008 年 6 月	已知 QTc 的基礎值有性別差異。本指引較早的版本中有提及這點，但 E14 建議不分性別將離群值依 > 450、> 480、> 500 ms 作區分。為什麼這項建議不再考慮性別差異？	450、480、500 ms 是 E14 指引建議試驗委託者用來區分離群值的數值。過去針對男女兩性所建議的數值是指「正常」QTc 數值，而正常值有性別差異。這部分內容並未收入最終版的指引，實際上這方面的考量在間期較長時（如：480、500 ms）其相關性也會大為降低。因為全面 QT/QTc 試驗是設計來評估藥品延長 QTc 間期的傾向，以健康的男性或女性志願者進行試驗較為恰當。
2.2	2012 年 4 月	全面 QT 試驗的對象是否必須包含男女兩性？另外，試驗是否需要對個別性別都具備足夠的檢定力以得出獨立的結論？	青春期後的男性之依據心率校正後的 QT 間期一般較青春期前的男女兩性為短。由於女性的體型通常較男性小，所以接受相同劑量藥品時的暴露量通常也會較高。若該藥品會延長 QT 間期，因為女性的暴露量較高，則可預期延長的效應也會更強。對於會延長 QT 間期的藥品之反應，是否具

		<p>有無法單獨以暴露量解釋的性別差異，以及此項性別差異有多常發生，目前尚無定論。</p> <p>全面 QT 試驗基本上是以定義藥物對一健康母群體的 QT 所產生影響為主要目的的保守臨床藥理試驗。因此，不大可能有哪一個基礎值母群參數會在依年齡、共病症、性別等以暴露劑量不足以解釋的因子來作區分的子群中使藥物的 QT 反應產生大幅差異。</p> <p>在全面 QT 試驗中納入男女兩性值得鼓勵，但並非必要之舉。在有證據或機轉理論顯示 QT/QTc 間期有性別差異的情形下，依據性別分析濃度-反應關係（concentration-response relationship, CRR）對於研究藥品對 QT/QTc 間期的影響將有所助益。然而，全面 QT 試驗的主要分析應該要有足夠的檢定力並在兩性合併的群體上進行。若主要分析的結果為陰性且無其他證據顯示有性別差異，則不須依性別進行次群體分析。</p>
--	--	--

3. 陽性對照

#	通過日期	問題	回答
3.1	2008年6月	ICH E14 指引強調檢測方法敏感性的的重要性並建議採用陽性對照組。要能接受陰性全面 QT/QTc 試驗的前提是，應在採用已知會延長 QT 間期之陽性對照組的試驗中確立檢測方法的敏感性。請釐清如何評估全面 QT 試驗採用的陽性對照組是否適當。	<p>在試驗中，採用陽性對照組的目的在於測試該試驗偵測關注指標的能力（即「檢測分法敏感性」）。在本案例中，指標即為 QT 間期延長約 5 ms。若試驗能夠在對照組偵測到此項指標，則在試驗藥品未發現同等程度的 QT 延長效應，可證明該藥品不致於延長 QT 間期至具有法規上考量的程度。欲確保檢測方法的分析敏感性，須滿足以下兩個條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 陽性對照組的 QTc 間期應呈現顯著延長，如：單邊 95% 信賴區間 (CI) 的下限須高於 0 ms。此項結果表示該試驗能偵測到 QTc 間期延長，如此才能確立試驗藥品的陰性結果具有意義。

			<p>2. 若 5 ms 的延長效應（達到法規上考量的 QTc 間期閾值）確實存在，該試驗應能偵測得到。因此，陽性對照組延長 QTc 間期的程度與此項件特別有關。這個目標可以透過以下兩種方法來達成：</p> <p>a. 採用延長效應高於 5 ms 的陽性對照組（即單邊 95% 信賴區間的下限 > 5 ms）。在許多法規案例中已證實此項方法是有效的。然而，若陽性對照組的延長效應太大，試驗偵測 5 ms QTc 間期延長的能力可能遭受質疑。在這種情況下，可以在非處於陽性對照組尖峰延長效應的時間點，評估是否能偵測到接近法規考量閾值程度的延長效應。</p> <p>b. 採用延長效應接近 5 ms 的陽性對照組（與安慰劑延長效應的差異之平均值估計接近 5 ms，單邊 95% 信賴區間的下限 > 0 ms）。採用延長效應較小的陽性對照組時，對試驗藥品通常的延長效應作出合理且精確的估計極為重要。</p> <p>無論採用哪種方法，重要的是陽性對照的延長效應（峰值強度與時程）應合理且近似其通常的效應。若數據顯示 QTc 間期受到低估，則檢測方法的敏感性恐可能遭受質疑，進一步影響 QT 試驗結果的解讀。</p>
3.2	2008 年 6 月	請釐清全面 QT 試驗之陽性對照組是否須保持盲性。	<p>若心電圖是依問題 1.2 所敘述的盲性方式進行判讀，而且試驗經過謹慎地設計以確保試驗步驟的執行達到一致性，則採用雙盲的陽性對照組不一定是必要的。這代表投予試驗藥品或安慰劑、採集血液樣本、收集心電圖數據等步驟的執行方式，應一致性的適用於陽性對照組。但這並不代表試驗的其他部分，如：陽性對照組和其他治療組的治療時程，須完成一致。若計畫對陽性對照組保持盲性，常見的方法包括雙模擬法（double-dummy）與使用封裝膠囊（over-encapsulation）。</p>

4. 試驗設計

#	通過日期	問題	回答
---	------	----	----

4.1	2008年6月	<p>ICH E14 指引中，建議以數據收集期間「試驗藥品與安慰劑（依基礎值校正）」之最大時間配對（time-matched）平均差異來分析交叉試驗。請說明若數據是取自安慰劑對照、平行設計的試驗（即缺少各病人對應的安慰劑數據），最適合用來評估藥品對 QT/QTc 間期影響為何。</p>	<p>無論採用何種試驗設計，「試驗藥品與安慰劑（依基礎值校正）之最大時間配對平均差異都是透過以下方式計算：</p> <p>將各時間點的試驗藥品 QTc 間期平均值（試驗群體的平均值）與安慰劑組的 QTc 間期平均值（試驗群體的平均值）相比較。「試驗藥品與安慰劑之最大時間配對平均差異」，即所有時間點所得差值的最大者。</p> <p>ICH E14 指引中，所謂「依基礎值校正（baseline-adjusted）」是指將基礎值納入統計分析之中。</p> <p>關於交叉與平行設計試驗間基礎值評估的差異，將在問題 4.2 討論。</p>
4.2	2008年6月	<p>請說明全面 QT 試驗在採用交叉與平行設計時，測量基礎值的必要性，以及有需要時應如何收集這些數據。</p>	<p>調整基礎值的測量可能有助於達到某些目的，包括偵測殘餘效應（carry-over effects）、降低個體間差異造成的影響、降低晝夜效應（如：因食物引起的效應）造成的影響等。調整基礎值並沒有單一的最佳方式，但所有規劃的基礎值，均應在臨床試驗計畫中預先加以定義。常用的基礎值測量值有兩種：「時間配對（time-matched）」基礎值（即在治療開始的前一天，於跟治療日完全相同的時間點測量），以及「給藥前（pre-dose）」基礎值（在給藥前不久測量）。給藥前基礎值可用來調整個體間的差異，但不能用來調整晝夜效應。試驗採用平行或交叉設計，會影響到基礎值的選擇。</p> <p>對於平行試驗，時間配對基礎值可以偵測個體間晝夜效應的差異，這是給藥前基礎值無法偵測的。在平行試驗中，若擬規劃一個時間配對基準日，理想上應選擇試驗開始的前一日。</p> <p>相對來說，在交叉試驗中，通常時間配對基礎值不是必要的，因為評估時間配對的試驗藥物與安慰劑之 QT/QTc 效應的試驗，在設計上本來就會調整受試者與試驗特定的晝夜變異性。因此，對於交叉試驗，採用給藥前基礎值通常是合適的。</p>

			在基礎期各名義 (nominal) 時間點以及後續時間點的幾分鐘內，獲取多次心電圖的測量值 (如：將 3 次心電圖的參數進行平均) 可以增加預測 QT/QTc 效應變化的準確性。
--	--	--	---

5. 使用 QTc 數據的濃度反應模式

#	通過日期	問題	回答
5.1	2015 年 12 月	<p>ICH E14 指引說明對於藥品濃度與 QT/QTc 間期變化關係的分析，目前正在積極的研究中。</p> <p>這項研究是否有發展出一套合理的濃度-反應模式可供藥品研發時應用？對濃度-反應關係的評估能夠如何為 QTc 數據的解讀提供指引？</p>	<p>濃度-反應分析是以各種劑量下所得的數據來探究藥品影響 QTc 間期的可能性，所以能替代時間點分析 (by-time-point analysis) 或交集-聯集檢定 (intersection-union test)，作為區分藥品風險的主要依據。對於延長 QT 間期的風險評估而言，這兩種情形的分析結果都是不可或缺的證據之一。對於延長 QT 間期的風險所作的整體評估包括：非臨床數據、QT 間期延長的逐時變化、QT 間期延長的程度、離群值的類別分析 (categorical analyses)、發生於病人可作為藥物潛在誘發心律不整效應之警訊的特定不良事件等。</p> <p>有許多不同模型可用來分析濃度-反應數據，包括：描述性藥效動力 (descriptive pharmacodynamic, PD) 模式，如：線性或最大藥物反應 (Emax) 模式，或是可以將藥物動力 (pharmacokinetic, PK) 模型 (劑量-濃度-反應) 與藥效動力模型連結的經驗模型等。已知進行濃度-分析時，若將依據不同檢設建構的模式使用在同一套數據上，將會產生不一致的結果。因此，在進行分析前預先決定要採用的模型與假設、選擇模型的標準、模型中各要素的合理性、將多項試驗的數據合併分析的可能性等，對於減少偏誤相當重要。建議儘可能預先跟據藥理學知識，決定所採用模式的特性，如：結構化模型、客觀標準、適配度 (goodness of fit) 等。某些情況下，對於 QT 間期的效應並非藥品血漿濃度的直接函數 (direct function)。如：藥品改變蛋白質合成或運輸因而導致 QT 間期延長，或是藥品累積在心肌組織可能產生遲滯現象 (hysteresis)。對模型</p>

		<p>採用的假設、遲滯現象（時間點數據分布圖與遲滯回路圖）及適配度所作的測試，應保留其紀錄。</p> <p>若有超過一種的分子實體（molecular entity）-多種藥品或者原型藥再加上代謝物-會造成 QTc 間期效應，進行濃度-反應分析可能會變得十分困難。</p> <p>重要考量：</p> <p>濃度-反應數據不見得一定要取自 QT 試驗，也未必一定要取自單一個試驗，但有幾項新提出的重要考量。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 數據來源可以是首次人體試驗、多劑量遞增試驗，或是其他類型的試驗。在暴露量遠高於最大治療劑量的暴露量時，額外取得的數據將有助於確認相關資訊，以探討重複給藥導致藥品累積、藥品-藥品或藥品-食物交互作用、器官功能不良、遺傳性代謝障礙等情形所造成的影響。若合適，應該收集新數據並附加於先前已得的數據，而非使用新數據進行獨立分析。 2. 若計畫運用取自具有其他目的之試驗的數據來進行有效的濃度-反應分析，該試驗須盡可能進行品質管控。包括：穩健且高品質的心電圖紀錄，以及可以充分支持對心電圖間期測量方法的分析（參見 E14 與問答集第 1 部分）。 3. 若計畫對多項試驗進行合併分析，檢查數據的異質性相當重要。 4. 若有數據能指出比臨床相關暴露量高出充分倍數的暴露量有何特性（參見 E14 章節 2.2.2），則不一定必須另外採用陽性對照組。 <p>決策：</p> <p>交集-聯集檢定與濃度-反應分析都可以用來預估藥品對 QTc 間期的最大影響，但並不能用來檢定同一項假說（hypothesis）。如同上述，檢查 QT 間期延長的逐時變化相當重要。然而，以時間點分析為基礎的假說檢定（交集-聯集檢定或點估計與信賴區間），若不具檢定力來評估每個時間點的 QT 延長量，則不適用於為執行濃度-反應分析而設計的試驗。</p>
--	--	---

		<p>若採用濃度-反應分析作為區分藥品風險的主要依據，該藥品經濃度-反應分析所估計之 QTc 間期效應的雙邊 90%信賴區間上限，應該在達到最大臨床相關暴露量時仍 < 10 ms，才能確立該藥品的後續研發階段不須擴大心電圖安全性評估（參見 E14 章節 2.2.4 與本問答集第 7 部分）。</p> <p>其他用途：</p> <p>除了作為法規決策的依據之外，濃度-反應分析已被確立可用於以下數個情境：</p> <p><u>增進對未經直接研究之給藥方案的瞭解</u></p> <p>對於濃度-反應關係的理解有助於預測各劑量未經直接研究 QT 間期-效應、給藥方案、給藥途徑、配方等。在研究過的濃度範圍內作插補會比超出研究濃度範圍的外推更可靠。</p> <p><u>預測影響藥物動力學的內因性及外因性因子所造成的 QTc 間期效應</u></p> <p>對於濃度-反應關係的理解有助於預測內因性因子（如：細胞色素 P450 同功酶的狀態）或外因性因子（如：藥物-藥物間藥物動力學交互作用）所造成的效應，可能進而影響後續試驗的收案條件或劑量調整。</p>
--	--	--

6. 特殊情形

#	通過日期	問題	回答
6.1	2014 年 3 月	<p>ICHE14 指引說明在某些情況下傳統的全面 QT 試驗或許不可行。</p> <p>這樣的情況下，應採用什麼其他方法來評估藥品的 QT/QTc 間期效應以及誘發心律不整的可能性？</p>	<p>在某些狀況下，傳統的全面 QT/QTc 試驗設計（於健康志願者執行交叉試驗，投予短期的常見最高劑量以及一個更高的劑量，並採用安慰劑對照組與陽性對照組）可能須要修正，如：藥品或其活性代謝物之半衰期較長，或者是基於安全性、耐受性、或實務面的考量，導致健康受試者不能使用試驗藥品。多數情況下，可以採用可能影響檢定力，但不至於</p>

			<p>影響試驗結果解讀的替代性設計。舉例而言，可以採用平行設計的試驗研究多個劑量，或者是以試驗藥品的目標病人而非健康志願者進行試驗。</p> <p>在無法使用適當劑量進行安慰劑對照組比較的情況下，替代性的試驗設計應盡可能整合常見的全面 QT/QTc 試驗設計特徵，尤其應注重臨床前評估（ICH S7B 指引）的品質與範圍。其他可能有所幫助的補充數據包括：在早期單劑量或多劑量遞增試驗密集擷取心電圖數據、使用濃度-反應分析、評估比上市使用劑量預期產生的暴露量更高的暴露量等。</p> <p>陽性對照組通常採用單一劑量即已足夠，即使在試驗藥品之前投予也是如此。在缺少陽性對照組的情況下，即便試驗未顯示 QT/QTc 間期延長，也無法就此下定論。然而，若預估最大 QTc 間期效應的雙邊 90% 信賴區間上限為 < 10 ms，則實際的平均效應不大可能達到 20 ms。</p> <p>若全面 QTc 試驗無法採用常見或經修正的設計，後期心電圖監測的密集度須取決於臨床與非臨床評估的品質與範圍。在無法研究比上市使用劑量預期產生的暴露量更高的暴露量的狀態下，第三期試驗可能有必要進行更密集的心電圖監測。若非臨床與早期臨床數據未顯示有臨床相關的 QTc 間期延長效應，可能不一定需要在晚期階段進行密集監測。反之，若全面 QT 試驗的結果為陽性，應進行監測以保護後續試驗的病人，並藉此取得該病人群體中顯著 QTc 間期延長效應發生頻率的資訊（參見問答集第 7.1 部分）。</p>
6.2	2014 年 3 月	<p>ICHE14 指引並未說明複方藥品研發階段中，應如何測量 QT 間期？</p> <p>針對複方藥品，是否建議測量其 QT 延長效應？</p>	<p>一般來說，若各組成藥品依 ICHE14 所述，在全面 QT/QTc 試驗中未顯示相關效應，則包含兩種以上藥品的複方藥品不太可能需要執行全面 QT/QTc 試驗或在後期進行密集監測。</p> <p>若其中一種以上的組成藥品對於 QT/QTc 間期的影響尚未經過個別的評估試驗，可以合併起來或分開進行評估。</p>

6.3	2014年3月	試驗委託者是否須要將全面QT/QTc試驗納入大型蛋白與單株抗體的研發計畫中？	大型標靶蛋白與單株抗體與離子通道發生直接交互作用的可能性較低，所以不須進行全面QT/QTc試驗，除非作用機轉或臨床、非臨床試驗的數據顯示有誘發心律不整的風險。
-----	---------	--	---

7. 後期臨床試驗之心電圖監測

#	通過日期	問題	回答
7.1	2012年4月	<p>ICH E14 指引在章節 2.3 (全面QT/QTc 試驗後之臨床試驗評估) 說明：尚未完全確立適當的心電圖評估應包含哪些項目，方可達到上述目標。</p> <p>若是在進入晚期試驗前即發現有QT間期延長效應，目前是否已有合理的方式可在晚期研發階段評估QTc間期？</p>	<p>釐清晚期臨床研發階段評估QTc間期的方式：</p> <p>全面QT試驗的目的在於確認藥品對心室再極化(QT間期)有何影響。全面QT試驗的目的並非評估目標族群發生torsade de pointes(TdP)的風險，而是確認是否有必要進一步收集數據來評估風險。若發現QT延長效應超出法規考量上關注的閾值(全面QT試驗結果為陽性)，有可能在晚期試驗中須進行進一步的心電圖追蹤，追蹤的範圍隨預期的延長效應程度而定。若在臨床試驗預期達到的濃度下會產生顯著的延長，在後續的試驗中保護病人，並取得顯著QT間期延長發生頻率的進一步資料相當重要。某些情況下，治療劑量的暴露量與導致顯著心電圖間期變化的暴露量之間還有相當大的安全邊際(margin of safety)，如此可能不需要進行密集的心電圖追蹤。</p> <p>晚期試驗監測與評估的建議強度須取決於以下條件：</p> <ul style="list-style-type: none"> A. 全面QT試驗或早期臨床試驗觀察到的QTc間期延長程度。 B. 可能發生顯著QT間期延長的情況，即正常使用就會發生或僅於藥品濃度明顯升高時(如：有肝或腎功能不全，或併用其他藥品)才發生。 C. 藥品的藥物動力學特性(如：血漿濃度在個體間有高度變異性、代謝產物)。

			<p>D. 目標病人族群具備增加誘導心律不整風險的特性（如：結構性心臟病）。</p> <p>E. 具有增加誘發心律不整風險的不良效應（如：低血鉀、心搏過緩、心臟傳導阻滯）。</p> <p>F. 藥物的其他特性（如：藥效動力學、安全藥理學、毒理學、藥物類別、遲滯現象）。</p> <p>以下範例說明依據全面 QT 試驗或早期臨床試驗結果，所建議的心電圖研究範圍。確切的範圍可能因其他因子而修正，如上述 A-F 等項。</p> <p>晚期心電圖監測的範例：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 在治療劑量下，全面 QT 試驗的結果為陰性（依據 ICHE14 的定義*），但高於治療劑量時（相對於第三期試驗的劑量），平均 QTc 間期效應為 10 - 20 ms。如果有合理的證據能保證較高量所代表的暴露量不太可能發生在病人族群，建議晚期試驗僅須實施常規的心電圖監測。因為病人不太可能發生臨床顯著的 QTc 間期效應，這樣的作法足以確保安全性。 在治療劑量下，全面 QT 試驗的結果為陽性（依據 ICHE14 的定義*），但平均延長效應 < 20 ms。針對對於 QTc 間期產生此等程度影響的藥品，有必要在第三期試驗對病人進行密集的監測。 2. 臨床試驗中，密集監測心電圖有兩個目的。其一是保護 QT 間期可能延長到需要顧慮程度（> 500 ms）的病人，其二是確認顯著 QT 間期延長（如：QT 間期延長至 > 500 ms 或 QTc 間期增長 > 60 ms）的發生頻率。 考量於晚期試驗收集心電圖有其限制，將分析應著重於離群值而非集中趨勢。除了敘述性統計外，並不須進行詳細的統計分析。這樣的監測方式應在當地進行，不須牽涉到中央核心實驗室。 收集心電圖的時間點，應取決於試驗藥品已知的特性。在試驗期間所有病人應接受基礎期、穩定狀態以及週期性心電圖。此外，應在病人子群體中，或是進行特定的試驗時，在第一次給藥達到
--	--	--	---

			<p>Tmax 及/或達穩定狀態時收集心電圖。對於波峰及波谷間低度震盪的藥品而言，在大約 Tmax 的時間點收集心電圖不是非常重要。若藥品的 QT 間期延長效應，收集心電圖的時點應能反應此遲滯現象。</p> <p>3. 在治療劑量下，全面 QT 試驗的結果為陰性（依據 ICH E14 的定義*），但高於治療劑量時，平均 QT 間期效應為 10-20 ms。在臨床劑量下，若預期高於治療劑量的暴露量僅會發生在特性已被充分了解的次群體中，可對此第三期試驗族群的次群體，進行範例 2 所述之密集監測。在這種情況下，應能合理保證此較高暴露量不大可能發生在一般病人族群。反之，若一般病人族群有部分個體可達到此暴露量（且無法事先確認是哪些個體），則應如同範例 2 對第三期試驗族群進行密集的心電圖監測。</p> <p>4. 在治療劑量下，平均 QTc 間期延長效應達到 > 20 ms。對於會大幅延長 QTc 間期的藥品，應在第二、第三期試驗對所有病人進行密集心電圖評估。考量到 TdP 的風險，晚期試驗之心電圖監測的另一項重要用途是評估各種降低風險策略（如：監測電解質、調降劑量）。可能需要額外進行超過本問答集先前所建議的心電圖評估，如：24 小時心電圖紀錄、遠端遙測（telemetry）、穩定狀態之多次波谷心電圖監測。</p> <p>本指引鼓勵試驗委託者在開始進入第三期試驗前，先與相關主管機關討論各種做法。</p> <p>*ICH E14 所定義的陰性結果為 QTc 間期延長效應的單邊 95% 信賴區間之上限 < 10 ms。</p>
--	--	--	---