

**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 11 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. 關於心電圖的方法學	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. 關於心電圖的方法學

#	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，包括判讀人員的人數、所需的訓練，以及判讀人員是否需要保持盲性。	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，再由心臟科專科醫師覆核應可符合指引的建議。該指引限制判讀人員人數目的在於增進判讀結果的一致性。指引中要求評估同一與不同判讀人員之間的變異性（inter- and intra-reader variability），並建議應由「少數幾位具相關技術的判讀人員」（不需為同一人）來對全面 QT（thorough QT）試驗作整體的分析，這是由於判讀人員人數較多時可能增加變異性。訓練判讀人員是提升一致性的另一方法。 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，宜對治療保持盲性。
1.2	2008 年 6 月	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？ • 全人工 • 全自動 • 人工判定（人工覆核、電腦輔助、半自動）	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。 ECG 的判讀可依下列波形呈現方式來執行： • 原始波形(Raw waveforms)：單一導程所記錄的心電圖波形。 • 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）來建構複合波形。

		● 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氣活動的複合波形。 全人工： 全人工判讀是由判讀人員檢視心電圖波形，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人員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人員之間的變異性（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。應預先制定如何決定基準點位置的相關準則，並以此為基礎，建立標準作業程序，以供採用人工判讀法的實驗室來遵行。實驗室的所有判讀人員應接受訓練，以統一判定的標準。 全自動： 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。 人工判定（人工覆核/電腦輔助/半自動）：
--	--	---

			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，再由判讀人員評估演算法設置的基準點，並於電腦的測量不準確時進行調整。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準則，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。實驗室的所有判讀人員應接受訓練，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判定，該方法應經過驗證，如同問題 1.3 的描述。 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 指引目前建議採用全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。
1.3	2008 年 6 月	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」。 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？	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。以全自動判讀法運用在病人，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。 測量 QT 間期： 對於新的半自動或自動化方法，目前尚無明確且廣為接受的驗證標準，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。 T 波波形評估：

			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。 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。
1.4	2012 年 4 月	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/或分析中？	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。 ICH E14 指引的章節 2.5.1 及 2.5.2 相對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。 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。
1.5	2012 年 4 月	ICH E14 指引說明所有新藥申請均須檢送以 Fridericia 與 Bazett 校正方法校正的 QT 間期。 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？	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）。 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。雖然並沒有建議的單一替代性方法（參見問答 1.4 對整合新技術的說明），但以下為應考量的重點： 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，在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 卻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	青春期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

		別都具備足夠的檢定力以得出獨立的結論？ 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。 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。 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。
--	--	--

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。	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 間期延長效應，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。欲確保檢測方法的敏感性，須滿足以下兩個條件： 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。

			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 間期的程度與此事件特別有關。這個目標可以透過以下兩種方法來達成： 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。 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點估計接近 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。 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。
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。	若心電圖是依問答 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，須完全一致。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）。

4. 試驗設計

#	通過日期	問題	回答
---	------	----	----

4.1	2008 年 6 月	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 間期影響的方法為何。	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： 將各時間點的試驗藥品組 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中的最大者。 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。 關於交叉與平行設計試驗間基礎值評估的差異，將在問答 4.2 討論。
4.2	2008 年 6 月	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。	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計算，均應在臨床試驗計畫中預先加以定義。常用的基礎值有兩種：「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。 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。 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品與安慰劑之 QT/QTc 效應差異的試驗，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。

			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	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。 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？	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。 有許多不同的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-反應分析時，若將依據不同假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。建議儘可能預先根據藥理學知識，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。 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。 重要考量: 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。 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。 決策: 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 間期延長程度，則不適用於為執行濃度-反應分析而設計的試驗。 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）。 其他用途： 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： <u>增進對未經直接研究之給藥方案的瞭解</u> 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的 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。 <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> 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。
--	--	--

6. 特殊情形

#	通過日期	問題	回答
6.1	2014 年 3 月	ICH E14 指引說明在某些情況下傳統的全面 QT 試驗或許不可行。	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

		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？	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。 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。 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。 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況下，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）。
6.2	2014 年 3 月	ICH E14 指引並未說明複方藥品研發階段中，應如何測量 QT 間期？ 針對複方藥品，是否建議測量其 QT 延長效應？	一般來說，若各組成藥品依 ICH E14 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。 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，可以合併起來或分開進行評估。

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. 晚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	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。 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？	釐清晚期臨床研發階段評估 QTc 間期的方式： 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 間期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。 晚期試驗監測與評估的建議強度須取決於以下條件： 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）。

		D. 目標病人族群具備增加誘發心律不整風險的特性（如：結構性心臟病）。 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）。 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）。 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。 晚期心電圖監測的範例： 1. 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（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劑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。 2. 在治療劑量下，全面 QT 試驗的結果為陽性（依據 ICH E14 的定義*），但平均延長效應 < 20 ms。針對 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。 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
--	--	--

		Tmax 及/或達穩定狀態時收集心電圖。對於波峰及波谷間濃度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 間期延長效應具有延遲性，收集心電圖的時點應能反應此遲滯現象。 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。 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。 本指引鼓勵試驗委託者在開始進行第三期試驗前，先與相關主管機關討論各種做法。 *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。
--	--	--