

**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。這樣的做法須先對母藥（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。