

口服降磷藥物試驗設計參考要點(草案)

賴怡君¹ 徐麗娟²

前言

對於慢性腎衰竭患者與透析患者而言，使用口服降磷藥物以控制高血磷症是相當重要的課題。口服降磷藥物的作用機制在於結合食物中的磷，以減少磷的吸收。以往使用含鋁製劑作為磷結合劑，但因長期使用會造成累積毒性，目前多改用含鈣之磷結合劑，如碳酸鈣與醋酸鈣；然此類藥物衍生的另一個問題為高血鈣症，包括後續的併發症如 calciphylaxis、血管與軟組織的鈣化。為避免高血鈣症，之後發展的藥物包括 sevelamer hydrochloride (Renagel[®])、sevelamer carbonate (Renvela[®])以及 lanthanum carbonate (Fosrenol[®])均不含鈣；此外，目前亦正在研發以含鐵成分作為磷結合劑(如 Ferric citrate)。茲將國內核准不含鈣之磷結合劑整理於表一，並附上 US FDA 與 EMEA 核准適應症供參。

關於口服磷結合劑的臨床試驗設計，國際上目前並無準則可循；以下本文乃參考 Renagel[®]、Fosrenol[®]與 Renvela[®]於 US FDA 或 EMEA 之審查報告^{1,2,3}，整理該藥當初申請查驗登記時檢附之臨床試驗資料，同時併入醫藥品查驗中心近年來審查相關藥品之經驗，提出此類口服降磷藥物試驗設計參考。

試驗設計

有關 Renagel[®]、Renvela[®]與 Fosrenol[®]申請查驗登記時之主要臨床試驗資料，以下根據 US FDA 或 EMEA 之審查報告，整理於表二、表三。Renagel[®]與 Fosrenol[®]由於是新化學成分藥物(new chemical entity, NCE)，需完整的臨床試驗流程以證實療效與安全性；Renvela[®]僅是將 Renagel[®]之 hydrochloride 改為 carbonate，故僅執行兩個小型臨床試驗以證實兩者降磷效果的相等性。下文針對試驗設計部分細項加以探討。

財團法人醫藥品查驗中心¹臨床組²臨床組組長

表一、國內現有不含鈣之磷結合劑與核准之適應症

藥品	核准適應症
Renagel® Sevelamer HCl 衛署藥輸字第 023786、023787 號	適用於控制接受透析治療的成年慢性腎病患者的 高磷血症 。 US FDA: RENAGEL® is indicated for the control of serum phosphorus in patients with chronic kidney disease (CKD) on dialysis. The safety and efficacy of Renagel in CKD patients who are not on dialysis have not been studied. EMEA: Renagel is indicated for the control of hyperphosphataemia in adult patients receiving haemodialysis or peritoneal dialysis. Renagel should be used within the context of a multiple therapeutic approach, which could include calcium supplements, 1,25 – dihydroxy Vitamin D3 or one of its analogues to control the development of renal bone disease
Renvela® Sevelamer Carbonate 衛署藥輸字第 025229 號	適用於控制接受透析治療的成年慢性腎病患者的 高磷血症 。 US FDA: Renvela™ (sevelamer carbonate) is indicated for the control of serum phosphorus in patients with chronic kidney disease (CKD) on dialysis. The safety and efficacy of Renagel in CKD patients who are not on dialysis have not been studied. EMEA: Renvela is indicated for the control of hyperphosphataemia in adult patients receiving haemodialysis or peritoneal dialysis. Renvela is also indicated for the control of hyperphosphataemia in adult patients with chronic kidney disease not on dialysis with serum phosphorus > 1.78 mmol/l. Renvela should be used within the context of a multiple therapeutic approach, which could include calcium supplement, 1,25-dihydroxy Vitamin D3 or one of its analogues to control the development of renal bone disease.
Fosrenol® Lanthanum Carbonate 衛署藥輸字第 024493、024494、024495、024496 號	適用於正在進行血液透析或連續性腹膜透析(CAPD)的慢性腎衰竭病人之 高磷酸鹽血症 的第二線治療。 US FDA: FOSRENOL® is indicated to reduce serum phosphate in patients with end stage renal disease.

一、 主要受試族群

臨床上，末期腎衰竭患者(透析前)、血液透析與腹膜透析者多需使用口服磷結合劑以降磷，故建議主要受試族群宜包含以上三者，可於不同試驗中驗證口服降磷藥物的療效與安全性。此族群的選擇牽涉到後續適應症核可的範圍，以 Renagel® 與 Fosrenol® 為例，兩者均未針對透析前末期腎衰竭患者進行試驗，是以在國內取得的適應症僅限於已接受透析者。此外，Renagel® 雖在查驗登記時未提

供腹膜透析患者之資料(參見表二),但依據 US FDA 仿單, Renagel[®] 後續有針對 143 位腹膜透析患者進行一活性對照、平行, 為期 12 週之臨床試驗(section 14.3, 19 October 2007 版)。Fosrenol[®] 在一第二期臨床試驗(LAM-IV-202)中, 亦有納入腹膜透析患者。

表二、Renagel[®] 與 Fosrenol[®] 申請新藥查驗登記時第三期臨床試驗概要

試驗編號/設計/ 透析模式	組別(人數)/治療期間	主要療效指標
Renagel[®]		
GTC-36-301 開放性、隨機、交叉血液透 析患者	-Renagel/Ca acetate (42): 2w washout → Renagel 8w → 2w washout →Ca acetate 8w → 2w washout -Ca acetate/Renagel(42): 2w washout → Ca acetate 8w → 2w washout → Renagel 8w → 2w washout	治療結束時與廓清 期結束時血磷值的 變化
GTC-36-302 開放性 血液透析患者	-Renagel (172): 2w washout →Renagel 8w→ 2w washout	治療結束時與廓清 期結束時血磷值的 變化
GTC-36-901 開放性 血液透析患者	-Renagel (192): 2w washout → Renagel 44w → 2w washout	為安全性試驗, 仍有 分析治療結束時血 磷值的變化
Fosrenol[®]		
LAM-IV-301 開放性、隨機 血液透析患者	-Fosrenol(533): -Ca carbonate (267): 1-3w washout → 5w dose titration period → 20w treatment phase → 24w extension phase ¹ → optional 2yr extension phase	在 dose titration period 結束時, 血磷 值 ≤ 5.6mg/dl 之比 例
LAM-IV-302 雙盲、隨機 血液透析患者	-Fosrenol [®] (50): -安慰劑(44): 1-3w washout → 6w open label dose titration ² → 4w double blind randomization (either to Fosrenol [®] or placebo)	在雙盲治療期結束 時之血磷值
LAM-IV-307 開放性、隨機 血液透析患者	-Fosrenol [®] (616): -Renagel or Ca acetate or Ca carbonate(612): 1-3w washout →6w dose titration → 24m maintenance phase	為安全性試驗, 仍有 分析 dose titration period 結束時血磷 值的變化

¹:所有受試者在 extension phase 均接受 Fosrenol[®]

²:所有受試者均接受 Fosrenol[®] 治療以使血磷<5.9mg/dl

註: Renagel[®] 部份整理自 US FDA 與 EMEA 審查報告; Fosrenol[®] 部份整理自 US FDA 審查報告

Renvela[®] 在試驗 GD3-163-201 中, 證實在血液透析患者使用 Renvela[®] 具有與 Renagel[®] 相等的降磷效果, 因此在 US FDA 與國內同樣取得透析患者的適應症。依據 EMEA 審查報告, Renvela[®] 針對透析前之末期腎衰竭患者有進行一個小型臨床試驗(SVCARB00105); 該試驗為單一組別、劑量調升試驗, 僅包含 49 人。 EMEA

核准 Renvela[®]用於透析前之末期腎衰竭患者，或許和廠商後續預執行上市後臨床試驗有關。但原則上，若欲核准用於未透析之末期腎衰竭患者，宜提供該族群足夠之療效與安全性資料。

在收納透析患者時，宜納入已達足量透析者；因尚未達足量透析者，血磷可能因透析量增加後而降低，以至於影響口服降磷藥物的療效評估。

表三、Renvela[®]申請新藥查驗登記時主要臨床試驗概要

Renvela [®]		
試驗編號/設計/ 透析模式	組別(人數)/治療期間	主要療效指標
GD3-163-201 雙盲、隨機、交叉 血液透析患者 (Sevelamer CO3 為錠劑)	Sevelamer HCl run in 5w → randomized to Sequence 1 or 2: -Sequence 1: Sevelamer CO3 tablet 8w → Sevelamer HCl 8w → 2w washout (n=38) -Sequence 2: Sevelamer HCl 8w Sevelamer CO3 tablet 8w → 2w washout (n=40)	time-weighted mean of serum phosphorous* 若比值之 90% CI 落 於(0.80, 1.25)內，則 認定兩者相等
SVCARB00205 開放、隨機、交叉 血液透析患者 (Sevelamer CO3 為粉劑)	Sevelamer HCl run in 4w → randomized to Sequence 1 or 2: -Sequence 1: Sevelamer CO3 powder 4w → Sevelamer HCl 4w (n=17) -Sequence 2: Sevelamer HCl 4w → Sevelamer CO3 powder 4w (n=14)	time-weighted mean of serum phosphorous* 若比值之 90% CI 落 於(0.80, 1.25)內，則 認定兩者相等

*Calculated from last two weeks of each treatment period

註:上表資料整理自 US FDA 與 EMEA 審查報告

二、 設計方式

建議以雙盲、隨機、平行試驗為優先考量。交叉試驗為另一選擇，如 Renagel[®]之試驗 GTC-36-301，但交叉試驗需處理遞延效應(carry over effect)。另一個可採用的方式為退出型試驗(withdrawal study)，如 Fosrenol[®]之試驗 LAM-IV-302：在所有受試者均接受 Fosrenol[®]治療，並使血磷下降至<5.9mg/dl 後，再隨機分配至 Fosrenol[®]組或安慰劑組，比較兩組治療結束時之血磷值。

三、 療效指標的選擇

主要療效指標可採用血磷值的變化(change from baseline)或是達到控制的比例(response rate)；如 Fosrenol[®]之試驗 LAM-IV-301，即分析血磷 ≤ 5.6 mg/dl 之比例。而臨床上，依據 NKF-KDOQI (National Kidney Foundation – Kidney Disease

Outcomes Quality Initiative)於 2003 年公佈的準則，血磷值應維持在 3.5 至 5.5mg/dl (Guideline 3)；故若選擇達成率(response rate)為主要療效指標，建議達到控制的標準為血磷值 \leq 5.5mg/dl 者。對於血磷的檢測，宜於透析前採血；若可規範採血時間(如均為每週的第一次透析)，並在空腹採血，則可將血磷的干擾因素(confounding factor)降至最低。

次要療效指標部分，可分析血鈣、鈣磷乘積與副甲狀腺素(intact parathyroid hormone)。對於新的口服降磷藥物，期望可避免高血鈣症的發生，故血鈣的比較有其必要性；此外，透析液鈣濃度宜維持恆定，以避免干擾血鈣的分析。

所提供的療效資料，除可支持短期降磷的效果外，宜有長期使用的療效資料，以證實長期使用的降磷效果；Renagel 與 Fosrenol 均有將近一年的療效資料(Study GTC-36-901 與 Study LAM-IV-307)。

四、 對照組的選擇

安慰劑或活性對照均可考慮。若選用安慰劑為對照組，為避免影響受試者權益，時間不宜過長，且應設定適當的退出條件，如血磷過高則應退出試驗。若選用活性對照組，則目前核可之口服降磷藥物均可接受。然活性對照組的選擇牽涉到的議題為統計上的比較，目前並沒有適當的不劣性界線(non-inferiority margin)，Renagel[®]與 Fosrenol[®]之活性對照試驗中，均非嚴謹之不劣性設計(non-inferiority design)。

安全考量

一、 長期使用是否有吸收疑慮

口服降磷藥物需要考慮長期使用的吸收問題，除非可確認該品不被人體吸收(如 Renagel[®])。若可被人體吸收，則需證實長期使用的安全性，包括是否會堆積於組織中。例如 Fosrenol[®]就有鐳(lanthanum)沉積的疑慮，所以在仿單中的警語與注意事項段特別註明，目前缺乏鐳在骨骼以外組織沉積的臨床資料，長期使用的安全性仍需審慎評估。

另一個發展中的口服降磷藥物， Ferric citrate，預期可以克服此長期吸收的問題。Ferric citrate 可溶於水，其中鐵的部份可與腸道中的磷結合，而後由糞便

排出。血液透析患者經常以靜脈注射方式補充鐵劑；故長期使用 Ferric citrate，若有吸收，亦有助於鐵的補充。此外，體內鐵濃度的監測(藉由抽血檢測 transferrin saturation、ferritin 等)也較鐵的監測容易，可減少過量的風險。

二、 長期使用的人數要求

Fosrenol[®]有 600 餘位使用 1 年的資料，Renagel[®]有近 200 位使用一年的資料。前文所提之 Ferric citrate，依據 Keryx 公司網站的資料，該公司之 Ferric citrate(商品名 Zerenex)與 US FDA Special Protocol Assessment 的結果，包括一個 4 週之短期療效試驗(150 人)，以及一個為期 52 週、300 人之長期療效與安全性試驗，該長期試驗中須有 200 人使用 Zerenex(其餘 100 人使用原有口服降磷藥物)。

長期使用的人數要求，與藥物特性有關，若有全身吸收的疑慮(如 Fosrenol[®])，則應有足夠人數長期使用的安全性資料，以支持長期使用的安全性。

結語

對於口服降磷藥物，目前發展的趨勢是以新的物質取代鈣，以結合食物中的磷而減少磷的吸收；但該物質是否可能引發新的安全議題，如全身吸收後的安全性等，均需充分資料以支持該物質長期使用之安全性。

參考資料

1. Renagel[®] US FDA 與 EMEA 之審查報告
2. Renvela[®] US FDA 與 EMEA 之審查報告
3. Fosrenol[®] US FDA 之審查報告
4. Renagel[®] US FDA 仿單，19 Oct 2007 版；EMEA 仿單，14 Jan 2010 版；國內仿單，2005 年 7 月版
5. Renvela[®] US FDA 仿單，19 Oct 2007 版；EMEA 仿單，13 Aug 2009 版
6. Fosrenol[®] US FDA 仿單，26 Oct 2004 版；國內仿單，2007 年 2 月版
7. NKF-KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease 2003
8. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH E1. 1994
9. Keryx 公司網站資料
[http://investors.keryx.com/phoenix.zhtml?c=122201&p=irol-newsArticle&ID=1370711&highlight=\)](http://investors.keryx.com/phoenix.zhtml?c=122201&p=irol-newsArticle&ID=1370711&highlight=)