

歐盟 EMA 於 2012 年 8 月提出「預防非瓣膜性心房顫動病患中風及全身性栓塞藥物之臨床研發」指引草案，諮詢公眾意見

發表單位： 歐盟 EMA 摘要整理： 黃齡慧
發表時間： 2012/08/15 內容歸類： 試驗設計
類 別： 指引草案 關 鍵 字： 中風、全身性栓塞、心房纖維顫動、抗凝血

資料來源：[Draft guideline on clinical investigation of medicinal products for prevention of stroke and systemic embolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation](#)

- 重點內容：
1. 心房顫動 (atrial fibrillation, AF) 是最常見心律不整的原因，發生率約為 1-2%。AF 會造成中風的風險升高為 5 倍，5 位中風的病患中就有 1 位是心律不整所造成。
 2. 此指引之目的在於提供廠商研發預防 AF 病患發生中風及全身性栓塞藥物，執行臨床試驗的準則。
 3. 療效評估標準：針對 Phase III 的臨床試驗，主要療效評估應為此試驗新藥對已服用抗凝血藥物，或適合開始接受抗凝血藥物治療的 AF 病患，能夠降低發生中風及全身性血管栓塞的人數。而次要療效評估應為出現個別療效終點，例如：造成殘疾之中風、短暫性腦缺血發作、心肌梗塞、血管疾病死亡及所有原因之死亡等。
 4. 療效評估方法：結果之判定應使用一般可接受之定義(例如 WHO 定義)，明確分辨次類型，如“原發性缺血性中風”或“原發性出血性中風”等，避免如“無法定義類型之中風”此種分類，以明確判斷試驗新藥之療效；而次要療效評估也必須是一般可接受之定義，並事先清楚描述診斷標準。並應設立獨立或盲性的委員會來判斷 endpoint 之發生與分類。
 5. 病患選擇：納入試驗對象須確診為非瓣膜性心房顫動 (non-valvular atrial fibrillation) 的病患，不是由可逆之疾病，如心肌梗塞、肺栓塞或手術併發所造成，且具有兩次由儀器檢測出的獨立事件發生。納入病患時須根據現有指引標示出病患栓塞及出血風險程度。若試驗設計之目的為納入對維生素 K 拮抗劑禁忌或不適合使用之病患，應明確描述禁忌及不適合使用之

定義。

6. 試驗設計：應包含健康人與病人之 PK/PD 試驗以了解兩者之關聯性、藥物作用機轉、藥動特性。此外也需試驗特殊族群如：肝腎功能不全、老年人、特殊體重病患等。藥物交互作用之臨床試驗除考量代謝途徑之外，可能與 AF 或患有心血管疾病的老年人併用之藥物(aspirin, clopidogrel, 抗心律不整藥, statin) 也需特別研究。
7. 療效性研究：包含 dose-response studies 以及 confirmatory trials，在對照組病患的選擇、併用藥物的規定、抗凝血藥物之品質監測、統計考量，以及在執行 pivotal trial 之要點，皆有清楚描述。
8. 安全性考量：出血事件是抗凝血治療中最主要的併發症，在整個研發過程中，應對藥品與出血事件的相關性建立一致的判斷標準，各種類型及不同嚴重程度的出血事件皆要明確定義。同樣設立獨立或盲性的委員會，使用經過驗證且臨床上可參照的出血程度分級標準。