



# 腎功能不全病患的藥動學試驗 指導原則

第一版

中華民國 107 年 11 月 20 日

財團法人醫藥品查驗中心 著

## 目錄 (Table of Contents)

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. 背景</b> .....                     | <b>2</b>  |
| <b>2. 決定是否對腎功能不全病患進行藥動學試驗之決策</b> ..... | <b>2</b>  |
| 2.1. 藥動學試驗在何種情況為必要.....                | 2         |
| 2.2. 藥動試驗在何種情況下非為必須執行.....             | 3         |
| 2.3. 其他考量.....                         | 3         |
| <b>3. 試驗設計</b> .....                   | <b>3</b>  |
| 3.1. 簡略性藥動試驗設計.....                    | 4         |
| 3.1.1 試驗對象.....                        | 4         |
| 3.1.2 藥品投予.....                        | 4         |
| 3.1.3 檢品採集與分析.....                     | 5         |
| 3.1.4 附加試驗.....                        | 5         |
| 3.2. 完整藥動試驗設計.....                     | 6         |
| 3.2.1 試驗對象與腎功能不全測定.....                | 6         |
| 3.2.2 藥品投予.....                        | 8         |
| 3.2.3 檢品採集與分析.....                     | 8         |
| 3.3. 透析對藥動學之影響.....                    | 8         |
| 3.3.1 試驗設計.....                        | 9         |
| 3.3.2 檢品採集與數據分析.....                   | 9         |
| 3.4. 藥效學評估.....                        | 10        |
| <b>4. 數據分析</b> .....                   | <b>10</b> |
| 4.1. 參數估算.....                         | 10        |
| 4.2. 腎功能與藥動學關係之模型建立.....               | 10        |
| 4.3. 劑量建議之建立.....                      | 11        |
| <b>5. 仿單標示</b> .....                   | <b>11</b> |
| 5.1. 處方訊息重點摘要 (重點摘要).....              | 11        |
| 5.2. 用法與用量.....                        | 11        |
| 5.3. 禁忌症、警語與注意事項.....                  | 12        |
| 5.4. 特殊族群之使用.....                      | 13        |
| 5.5. 用藥過量.....                         | 13        |
| 5.6. 臨床藥理學.....                        | 13        |
| <b>6. 參考文獻</b> .....                   | <b>14</b> |
| <b>附錄一：決定腎功能不全試驗何時必須執行的決策樹</b> .....   | <b>15</b> |

本指導原則係參考美國 FDA Pharmacokinetics in Patients With Impaired Renal Function-Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling (USFDA draft version, 2010)之規範，亦代表醫藥品查驗中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 對此議題的當前想法，並非政府機關所發佈之法規。凡涉及政策方向及法規解釋與適用，仍應依衛生主管機關之指示為準。

若對此指導原則有任何疑問，歡迎來信寄至電郵 [feedbackbox@cde.org.tw](mailto:feedbackbox@cde.org.tw)

## 1 背景

藥品進到體內後，會透過排泄 (excretion)及 (或)代謝等作用排除 (elimination)於體外。雖然藥品排除的路徑有很多種，但大部分的藥品是以原型藥 (unchanged drug)形式經由腎臟排除，以及 (或)在肝臟和 (或)小腸中代謝。如果藥品主要經由腎臟排泄機制排除，腎功能不全通常會相當程度的改變藥動學，以致於須從腎功能正常病患所使用的劑量方案 (dosage regimen)加以調整。雖然腎功能不全最明顯的改變是降低藥品或其代謝物在腎臟的排泄，但也可能造成腎臟代謝的變化。腎功能不全可能對肝臟或腸相關的藥品代謝有著不良的影響，且與藥品的吸收、血漿中的蛋白質結合度、藥品輸送和組織分布等改變有關。這些改變在重度腎功能不全的病患身上可能會特別明顯，即使腎臟並非這些藥物的主要排除路徑，也可能觀察到這些改變。

因此，對於腎功能不全病患可能會用到的藥品，包括那些非主要透過腎臟排泄的藥品，都應評估其在這些病患中的藥動表現，才能建議合理的劑量方案，除了 2.2 部分所描述的情況之外，都應進行評估。

本指導原則可提供下述的建議：

- 對於腎功能不全病患的藥動試驗執行之適當時機及試驗之必要性
- 對於腎功能不全病患的藥動試驗設計與執行
- 接受透析治療 (如血液透析)的腎病末期 (end-stage renal disease, ESRD)病患，其藥動試驗的設計與執行
- 試驗結果的分析與報告
- 試驗結果在核准產品仿單上的呈現

## 2 決定是否對腎功能不全病患進行藥動學試驗之決策

### 2.1 藥動學試驗在何種情況為必要

當某項藥品可能使用於腎功能不全病患，而腎功能不全可能在機轉上改變此藥品及 (或)其活性代謝物的藥動表現時，則應對此類病患進行藥動試驗。若該藥品或主要活性代謝物明

顯的透過腎臟排除 (亦即至少有 30% 的劑量以原型藥形式排泄於尿液中)，則上述藥動表現之改變會極為明顯。不過即使藥品主要是經由代謝或分泌至膽汁中，亦可能發生藥動學的改變，因為腎功能不全會抑制肝臟及腸道對藥品的代謝和運輸的部分途徑。因此，對於長期使用於腎功能不全病患的藥物，應進行藥動學試驗。對於一些並非長期使用的藥品，如果用於腎功能不全病患者身上具有臨床上的疑慮，同樣可基於劑量調整的目的，評估此些藥品於這類病患中的藥動表現，例如抗生素藥物。

雖然腎功能不全對蛋白質藥品動向 (disposition) 影響的資料十分有限，但依據生物性藥品許可證申請案的回顧文章顯示，分子量低於 69 kDa 的細胞激素 (cytokines) 或細胞激素調控物質 (cytokine modulators) 的腎臟清除率，會受腎功能不全的影響而降低。在一些情況下，腎功能不全病患必須調整劑量，以減少與藥物暴露相關的毒性風險 (如 anakinra、peginterferon alfa-2A、peginterferon alfa 2B 及 oprelvekin)。因此，建議應針對此類蛋白質藥品，在研發階段須進行腎功能不全的研究。

此外，對於接受透析治療的腎病末期病患，應在接受透析及未接受透析兩種情況下進行藥動學研究，以決定透析對藥品及可能活性代謝物排除的影響 (詳見 3.3 部分)。

## 2.2 藥動學試驗在何種情況非為必要

對某些藥品而言，腎功能不全對藥動表現的影響程度不至於需要調整劑量。在此情況下，進行藥動學試驗雖有助於確認預測的結果，但並非必要執行的項目。但若未執行試驗，則仿單上應註明：「雖未針對腎功能不全病患進行藥動學試驗，但可能不需要改變劑量」。就目前對藥品之瞭解，下列的藥品特性可能符合這種情形：

- 主要透過肺部排除的氣態或揮發性藥品及活性代謝物。
- 僅單次投予的藥品，除非在臨床上有特殊考量。
- 單株抗體。
- 沒有全身性吸收之藥品。

其餘情況，則應提供科學性的論述與醫藥品查驗中心 (以下簡稱：查驗中心) 進行討論。

## 2.3 其他考量

即使當腎功能不全可能不會影響某一藥品的藥動學，或影響很小時，仍應考慮透析對藥動學的影響。接受透析治療的病患對某些藥品可能需要比正常腎功能的病患更高的劑量，第 3 部份會有更深入的討論。

## 3 試驗設計

晚期 (第三期)臨床試驗通常以目標病患母群體中具代表性的受試者，確立特定劑量方案 (或某個劑量方案範圍之內)的療效及安全性。此類試驗常常會排除納入重度腎功能不全的病患，然而，仍可能由群體藥動分析獲得足夠的腎功能範圍，來初步評估腎功能減低之影響。本指導原則所建議之腎功能不全病患的藥動試驗，主要目的是在決定第三期臨床試驗中所建立的給藥劑量，是否因藥動表現的改變而須加以調整。

在一些情況下，腎功能不全對藥品藥動表現的影響可先透過「簡略性藥動試驗 (reduced PK study)」設計來評估 (見 3.1)，此種設計主要是一種針對喪失腎功能或僅存少許腎功能病患的最嚴重個案。可用於主要代謝或分泌到膽汁的藥品。簡略性藥動試驗設計主要是比較兩個極端腎功能病患的藥動學特性 (即正常腎功能的病患及腎病末期但尚未接受透析治療的病患)。若簡略性藥動學試驗結果顯示腎功能不全對藥品的藥動特性有顯著影響 (例如曲線下面積 [AUC]至少增加 50–100%，或未達前述增幅但為治療範圍狹窄的藥品)，則應針對中度腎功能不全病患進行「完整的」腎功能不全藥動試驗 (「完整藥動試驗設計」，見第 3.2)。如果兩個極端腎功能的病患彼此之間沒有藥動學的差異，則不須執行進一步試驗。附錄一中的決策樹可用來決定何種情況下應執行腎功能不全的藥動學試驗。

### 3.1 簡略性藥動試驗設計

#### 3.1.1 試驗對象

簡略性藥動試驗係比較尚未接受透析的腎病末期病患與正常腎功能病患之間的藥動學參數。參與試驗的腎病末期病患人數，必須足以決定是否與正常腎功能病患之間的藥動學差異具有意義。如果腎病末期病患的初次試驗結果顯示與正常腎功能病患的藥動特性有顯著差異 (即附錄一決策樹中的「陽性結果」)，則必須為腎功能不全病患調整給藥劑量，而且必須執行完整性的藥動學試驗 (見 3.2)。

在簡略性藥動試驗中，正常腎功能的對照組理想上應足以代表該藥品治療的典型病患群體 (具正常腎功能)。例如，如果典型的病患群體為老年人，包含女性，則對照組就不應包含健康的年輕男性。例如針對將用於治療阿茲海默症的藥物，則合適的對照組可為健康的老年男性與女性病患，因為這類病患的基礎腎功能與年輕男性自願者顯然不相似。

#### 3.1.2 藥品投予

若先前有清楚的證據顯示，單一劑量的試驗可準確描述某特定藥品及潛力活性代謝物的藥動學特性時，單一劑量試驗已經足夠。當受試者血中藥品及其活性代謝物的濃度範圍內顯示具線性及不受時間影響的藥動學特性時，亦適用此原則。若該藥品或其活性代謝物呈現非線性或依時性 (time-dependent)的藥動特性，則建議採用多次劑量的藥動試驗。

在單一劑量試驗中，所有病患不管腎功能狀況，皆可投與相同的劑量，因為腎功能通常不會明顯影響藥品的最高血中濃度。在多次劑量試驗中，對腎功能不全病患應考慮使用較低劑量或減少給藥次數，以避免藥品及其代謝物在體內蓄積。給藥劑量方案可根據先前在腎功能不全病患之藥品及活性代謝物之藥動估計值加以調整。在多次劑量試驗中，藥品的給與時間應該夠長，以達到穩定狀態。另外，為了加速達到血中濃度穩定狀態，特別是對排除半衰期會因腎功能不全而大為延長的藥品，給藥方式可考慮採用速效劑量 (loading dose)。

### 3.1.3 檢品採集與分析

應針對原型藥及任何已知或懷疑與療效或不良反應相關的代謝物進行血漿或全血 (視情況而定)及尿液檢品分析。血漿和尿液採集的頻率和時間，必須足以準確估算原型藥及其活性代謝物的相關藥動參數 (見第 4 部份「數據分析」)。

藥品與血漿中蛋白之結合 (plasma protein binding)常因病患腎功能不全情況而改變。對於全身性作用的藥品及其代謝物，其非結合態的濃度 (unbound concentrations)通常認為決定傳送至作用部位的速率和程度。當藥品與血漿蛋白的結合具濃度依存性，且 (或)受到代謝物或其他依時間而變化的因素影響時，則必須對每個血漿檢品測量藥品之非結合態濃度；若不受上述因素影響，則可分析各病患的少量或單一檢品，以決定非結合態的比例。對於血漿蛋白結合程度較低的藥品及代謝物 (即結合程度低於 80%)，腎功能不全所造成的改變較小，在此種情況下，針對藥品總濃度描述及分析其藥動學特性便已足夠。

### 3.1.4 附加試驗

如果一開始針對腎病末期患者執行的簡略性試驗結果為陽性的話 (即觀察到具臨床上顯著的藥動學改變)，則須進一步評估肌氨酸酐清除率 (creatinine clearance,  $CL_{cr}$ )或估算腎絲球過濾率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 的中度降低對藥動學的影響。此外，也可進行完整性試驗 (見 3.2)，或附加試驗，如在第二及第三期臨床試驗中進行群體藥動學評估 (見附錄一的決策樹)。通常在群體藥動學試驗中，只須從每位病患採集少數檢品即可獲得血漿藥物濃度之數據。在技術上，利用非線性混合效應模式 (nonlinear mixed effects modeling)可評估不同共變數 (covariate)之間的關係，如肌氨酸酐清除率  $CL_{cr}$  與描述藥品擬似清除率 (apparent clearance)的藥動參數 ( $CL/F$ ，其中  $CL$  為擬似清除率，以劑量除以 AUC 求得，而  $F$  為口服生體可用率)。

原則上，此種群體藥動學試驗設計及分析，必須保留 3.2 部分所描述的完整性試驗設計的傳統試驗中某些關鍵元件，重要的考慮如下：

- 納入足夠病患數目，以便能偵測出必須調整劑量的藥動學差異。
- 適當時，量測非結合態濃度。
- 量測原型藥以及可能的活性代謝物。

如果試驗委託者欲以試驗結果來支持腎功能不全病患不須調整劑量的宣稱，則上述的要點則格外重要。

## 3.2 完整藥動試驗設計

### 3.2.1 試驗對象與腎功能不全之測定

本試驗之腎功能對照組應與用於簡略性藥動試驗的對照組相同。如果納入該藥物適應症之病患、或不同程度腎功能不全的病患有困難時，則可採用替代方案，採用腎功能及年齡、性別、種族、體重等因素與典型病患群體相似的自願者。

在評估腎功能不全對藥動的影響時，有許多方法可以定義腎功能。雖然外源性標記物如 inulin、iothalamate、EDTA、diethylene triamine pentaacetic acid、iohexol 等可提供對腎絲球過濾率 (glomerular filtration rate, GFR) 的正確估計，但這些方法並未常態性地應用於臨床上。

臨床上有兩個以血清—肌氨酸酐為基礎的公式經常用於估算腎功能：

(1) 以 Cockcroft-Gault (C-G) 公式來估算肌氨酸酐清除率  $CL_{cr}$

$CL_{cr}$  (以 mL/min 為單位) 是由單點血清中肌氨酸酐濃度 (mg/dL) 來估算，使用以下公式：

$$CL_{cr}(ml/min) = \frac{[140 - \text{年齡(歲)}] \times \text{體重(公斤)}}{72 \times \text{血清肌氨酸酐濃度 (mg/dL)}} \{ \text{若為女性} \times 0.85 \}$$

(2) 由 Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 試驗求得 eGFR

近年來已有數版 MDRD 公式建立，預期未來仍會再修改 (如針對亞洲族群的校正)。以下為其中一例：

$eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 \times (S_{cr, std})^{-1.154} \times (\text{年齡})^{-0.203} \times (0.742 \text{ 若為女性}) \times (1.212 \text{ 若為非裔美國人})$

$S_{cr, std}$ : 以標準化測定法量測得到之血清中肌氨酸酐濃度

表3.2.1-1 根據eGFR或CL<sub>cr</sub><sup>a</sup>之腎功能分組

| 期別 | 描述 <sup>b</sup>      | eGFR <sup>c</sup><br>(mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) | CL <sub>cr</sub> <sup>d</sup><br>(mL/min) |
|----|----------------------|--|---|
| 1  | 對照組(正常的) GFR         | ≥ 90   | ≥ 90                                      |
| 2  | GFR輕度降低<br>(輕度腎功能不全) | 60-89  | 60-89                                     |
| 3  | GFR中度降低<br>(中度腎功能不全) | 30-59  | 30-59                                     |
| 4  | GFR重度降低<br>(重度腎功能不全) | 15-29  | 15-29                                     |
| 5  | 腎病末期                 | <15 未透析  | <15未透析                                    |
|    |                      | 須要透析   | 須要透析                                      |

<sup>a</sup> 在某些情況下，採集24小時之尿檢樣品來測定CL<sub>cr</sub>或外源性過濾標記物之清除率，可能比預測公式得到更佳的GFR估算值。這些情況包括以下情形：接受腎臟替代療法 (kidney replacement therapy)；急性腎衰竭；極端的年齡、身材或肌肉質量；嚴重營養不良或肥胖；骨骼肌相關疾病；或素食者。

<sup>b</sup> 腎功能不全的分類乃根據2002年發行之「*K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease from the National Kidney Foundation*」<sup>(4)</sup>。GFR為腎絲球過濾率。

<sup>c</sup> eGFR為根據MDRD公式之求得腎絲球過濾率估算值。

<sup>d</sup> CL<sub>cr</sub>為根據 C-G 公式之肌氨酸酐清除率估算值。

有史以來，C-G 公式在藥動試驗中被廣泛採用，且常用於腎功能不全病患的給藥劑量導引。近年來，MDRD 的 eGFR 公式越來越常作為臨床評估腎功能之標準。目前，正在推動血清肌氨酸酐濃度測定之標準化。C-G 或 MDRD 公式可用於將受試者歸類至某個腎功能不全組別或級別，藥動試驗結果應依估算的 CL<sub>cr</sub> 和 eGFR 組別呈現。以定時尿液採集 (例如 24 小時) 所計算出的 CL<sub>cr</sub> 不適合用於常規臨床實務或臨床試驗中，而且在許多狀況下，並不優於預測公式求得的 GFR 估算值。定時尿液採集所得 GFR 估算值之誤差，除了採集誤差，還包含 GFR 的日夜變化，以及每日之間不同的肌氨酸酐排泄。重要的例外是個體間飲食的差異 (素食、肌氨酸酐補充劑) 或肌肉質量 (截肢、營養不良、肌肉萎縮) 等病患，因為 GFR 的預測公式並未特別將這些因素納入考量。在這些情況下，收集 24 小時的尿液檢品以量測 CL<sub>cr</sub>、或量測外源性過濾標記物 (exogenous filtration marker) 的清除率，比起預測公式能提供較佳的 GFR 估算值。其他可以分別描述腎絲球過濾或腎小管分泌的腎功能測定方法，將可更深入了解腎功能不全對藥動學影響的機制。尤其是從動物試驗或早期人體試驗中，已知具大幅度藥動學變異性的藥品，或是治療範圍狹窄的藥品，這些方法可作為補充資訊，但不能取代 CL<sub>cr</sub> 或 eGFR 之估算值。

一般而言，對於病患的 eGFR 範圍在 60 到 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 之間，且腎臟並無損傷的病患，經由腎臟排泄之藥品不會增加不良影響的風險。對於治療範圍較廣 (wide therapeutic range) 的藥品，病患腎功能的分期採用 eGFR，或採用與 C-G 肌氨酸酐清除率大致對應的組別，分期如下：≥ 60 /min/1.73 m<sup>2</sup> [相對正常(輕度腎功能不全與正常)]、15-59



/min/1.73 m<sup>2</sup> (中度到重度腎功能不全)、≤ 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (腎病末期)未接受透析治療與需要透析治療。

為確保能足夠代表不同程度腎功能不全的受試者，從期別 1 到期別 5 (見表 3.2.1-1) 中，每個期別都須納入大約相同人數的對照組，與腎功能不全程度不同的實驗組受試者。兩組受試者須有大致相同的年齡、性別、種族和體重，其他可能顯著影響目標藥品的藥動學之因子，亦須納入考慮，如飲食、抽菸習慣、酒精攝取、合併用藥、種族/族群等。所納入的受試者人數應足以偵測出，造成藥動學改變而需調整劑量的腎功能不全程度。受試者群體中的藥動學變異性，以及療效與不良反應的藥動/藥效關係，皆會影響受試者人數的決定。

對小兒受試者中，將測得之 CL<sub>cr</sub> 或外源物基質 (如 iohexol) 排除之量測值當作 GFR 估算是恰當的。在 GFR 估算值非常重要的大型療效試驗或群體藥動學試驗中，可以採用改良式 Schwartz 公式，針對早產兒、新生兒、兒童、青少年等進行調整<sup>(7)</sup>。既有的 Schwartz 公式必須經較新的酵素肌氨酸酐測定方法加以校正。含有 cystatin C 的新公式可用於估算腎功能不全小兒病患的 GFR<sup>(8)</sup>。

### 3.2.2 藥品投予

關於藥品投予的考量，與簡略性藥動試驗相同。

### 3.2.3 檢品採集與分析

請見簡略性藥動試驗中，有關檢品採集與分析的部分。

## 3.3 透析對藥動學之影響

透析可能影響某些藥品的藥動學，而達到需要調整劑量的程度。當藥品或活性代謝物有相當大的部分被透析移除時，可能需要在透析結束後補充劑量。

對於可能用在透析之腎病末期病患的藥品，應在進行與未進行透析 (兩次透析之間) 兩種情況下，對病患進行該藥的藥動學分析，以決定透析對於該藥及其可能活性代謝物排除的貢獻程度。首要釐清的問題為是否須因透析而調整劑量，及若須要時該如何調整。此試驗的結果也能幫助了解，有關透析對於藥物過量時處置上的價值。

一般而言，如果透析不可能造成藥品或活性代謝物的顯著排除，則透析對藥動學影響的試驗是不須要的。此原則基本上適用於大分子量的藥品，或與血漿蛋白有緊密結合的藥品。另外，通常也適用於具大分布體積或主要非經由腎臟排除的藥品和活性代謝物。若藥品和代

謝物的分布體積較大時，體內僅有小部分被透析移除。例如，分布體積大於 360 L，以 200 mL/min 之非結合態透析清除率進行 3 小時的高速血液透析，則體內的藥品僅有小於 10% 的量會被透析移除。若該藥品和代謝物有很大的非腎清除率，則透析對於整體清除率的貢獻較小。例如，非腎清除率大於 125 mL/min，每 2 天以 200 mL/min 之透析清除率進行 3 小時高速血液透析，則透析的貢獻小於總排除量的 10%。

### 3.3.1 試驗設計

間歇性血液透析(intermittent hemodialysis)最常用於慢性腎病末期病患，因此通常是最需要被評估的方法。由於多數透析中心使用高透量 (high flux)血液透析器進行間歇性血液透析，因此建議對接受高透量血液透析的病患執行藥動試驗。透析試驗應包括非透析期間 (或是兩次透析之間)及透析期間，且應記錄血液流速、透析液流速以及血液透析器製造商及模式。若使用如肌氨酸酐等參考物 (reference substance)來測定透析器穿透係數-表面積之乘積 (permeability coefficient-surface area product [P•S])，則可使用 Renkin 所提出的分析體外透析清除率 (*in vitro* dialysis clearance,  $CL_D$ )公式來轉換不同透析器的結果：

$$CL_D = Q \times (1 - e^{-P \cdot S / Q}), \text{ } Q \text{ 為透析器血液流速。}$$

對腹膜透析病患而言，若腹膜透析可能顯著影響病患的藥動學時，則也應考慮進行藥動試驗。對於接受連續性腎臟替代治療 (continuous renal replacement therapy, CRRT)而非間歇性血液透析的急性腎衰竭病患來說，藥品在體內的動向 (disposition)可能與接受間歇性血液透析病患不同，因此可能難以將間歇性血液透析對藥動學的影響直接推論至 CRRT。在以臨床試驗取得 CRRT 病患的藥動學資料之前，可先利用體外數據、過濾器清除率 (由實際排除的藥品量來計算)以及間歇性血液透析的可用數據，用於估算這些急性腎衰竭病患的劑量。

### 3.3.2 檢品採集與數據分析

為準確估算腎病末期病患在非透析時期 (或兩次透析之間)的清除率，應謹慎規劃給藥劑量和採樣時間，藉以描繪藥品及活性代謝物的完整藥動曲線。為決定透析期間的清除率，應在透析前採集血液檢品，並於透析時的適當時間間隔，從透析器的動脈側和靜脈側血流中採集血液檢品。收集所有透析液、紀錄透析液容量，保留檢品以進行藥品濃度分析，並記錄透析期間的血液流速、透析液流速以及血液透析器模式。

應檢測進入透析器的血液以及透析液檢品中的藥品及其活性代謝物 (如有的話)的血漿(或血液，如前人的藥動學試驗是測血液)濃度。此外，應決定透析液中所移除的藥品總量，並利用以下公式計算透析清除率 ( $CL_D$ )：

$$CL_D = \frac{\text{回收量}}{AUC_{t_0-t_1}}$$

其中  $t_0$  代表血液透析的起始時間， $t_1$  則為透析終止時間。

透析前和透析後的血液檢品，皆應量測藥品與血漿蛋白的結合程度。計算透析液中回收的藥品量佔投予劑量的比例，以評估是否需要對血液透析病患補充劑量。

### 3.4 藥效學評估

在適當情況下，腎功能不全的試驗應納入藥效學評估。建議與查驗中心審查員討論藥品及其代謝物的藥效學特徵 (如腎功能不全病患的蛋白結合程度、療效範圍，以及同類型其他藥品的情況) 以選定藥效學終點指標。

## 4 數據分析

數據分析的主要目的，在於評估是否必需為腎功能不全病患調整劑量，以及如果需要的话，如何根據腎功能的量測為這些病患提出劑量建議。數據分析通常包含以下步驟：

- 藥動參數之估算
- 建立計算腎功能與藥動學參數間關係的數學模型
- 提出劑量建議，包括腎功能不全病患是否須要調整劑量之評估

### 4.1 參數估算

應分析血漿濃度與尿液排泄數據，以計算藥品及其活性代謝物的各種藥動學參數。除了透析清除率 ( $CL_D$ )，計算之藥動參數可包括：藥品血漿濃度與時間曲線下面積 (AUC)、最高血中濃度 ( $C_{max}$ )、擬似清除率 ( $CL/F$ )、腎清除率 ( $CL_R$ )、擬似非腎清除率 ( $CL_{NR}/F$ )、擬似分布體積 ( $V/F$ )，以及有效半衰期 (effective half-life) 和最終半衰期 (terminal half-life,  $t_{1/2}$ )。如果沒有直接估算  $CL$  和  $CL_{NR}$  時，則可由絕對生體可用率試驗 (absolute bioavailability studies) 來間接估算。活性代謝物的藥動學參數可包含 AUC、 $C_{max}$ 、 $CL_R$  和  $t_{1/2}$ ，也可使用非室 (Non-compartmental) 與 (或) 分室模式 (compartmental modeling) 來進行參數估算。

### 4.2 腎功能與藥動學關係之模型建立

此步驟目的在建立腎功能估算值 (如  $CL_{cr}$  或 eGFR) 與相關藥動學參數間關係的數學模型。預期的結果是利用腎功能資訊能成功地預測藥動學行為。一般而言，將腎功能估計值與藥動參數當作連續性變項，進行迴歸分析；此一做法應優於將  $CL_{cr}$  或 eGFR 當作類別變項 (涵

蓋正常、輕度、中度及重度腎功能不全的類別)。

模型建立的目的，乃為藥品仿單中建議的劑量提供合理的量化基礎，而且此模型應在仿單的臨床藥理學部分加以描述。

模型產出的結果應包括所選模型的參數估算值與精密度 (標準差或信賴區間)，最好也包括預測誤差之估算值 (如在某個  $CL_{cr}$  或 eGFR 範圍內藥品及其活性代謝物清除率之預測值的信賴區間)。

### 4.3 劑量建議之建立

應基於上述  $CL_{cr}$  或 eGFR 與相關藥動參數之間的關係，以提供特定的劑量建議。通常會調整給藥劑量或給藥間隔，或兩者同時調整，使腎功能不全病患的血漿中，藥品或活性代謝物的濃度範圍，與正常腎功能的病患相似。此外，鼓勵透過模擬 (simulation) 以確認給藥劑量和給藥間隔，使不同腎功能不全程度的病患都能有類似的血漿濃度。列線圖 (nomograms) 可幫助提供給藥劑量建議，並為治療範圍狹窄的藥品提供更精準的劑量建議。

對於某些藥品，如主要藉由代謝作用或膽汁分泌排除的藥品，即使重度腎功能不全亦可能不至於影響其藥動學，而達到須要調整劑量的程度。試驗委託者可藉由研究資料分析，重度腎功能不全與正常腎功能病患之間，兩者在療效相關的藥動學數據上有相似的結果，藉以支持前述結論。

## 5 仿單標示

藥品仿單中應註明在腎功能對藥動學及藥效學 (若為已知) 影響的臨床相關資訊。一般適用內容的建議列於其後。

### 5.1 處方訊息重點摘要 (重點摘要)

對於腎功能不全病患之用藥，建議根據訊息的類別和臨床相關性，將完整處方訊息中的詳細資訊 (包括用法與用量、禁忌症、警語和注意事項、特殊族群之使用等)，摘述於重點段落中。

### 5.2 用法與用量

腎功能不全病患在許多藥品使用上，可能需要調整劑量，在此些情況下，以下訊息都應納入仿單中：

- 如果需要為腎功能不全之病患調整劑量，應註明於仿單上並說明所做的調整，此描述可為整體性的（對中度腎功能不全病患（CL<sub>cr</sub>依C-G公式估算落於30–59 mL/min 或 eGFR 依MDRD公式計算落於30-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）調降50%的劑量）或採取如下表詳細的表示方式。

表5.2-1 根據eGFR或CL<sub>cr</sub>，對不同腎功能病患組別所提供之給藥方案建議範例

| 組別 | 描述 <sup>a</sup>      | eGFR <sup>b</sup> | 劑量 (mg) | 給藥頻率                         | CL <sub>cr</sub> <sup>c</sup> | 劑量 (mg) | 給藥頻率                         |
|----|----------------------|-------------------|---------|------------------------------|-------------------------------|---------|------------------------------|
| 1  | 對照組<br>(正常的)GFR      | ≥ 90              | 200     | 每12小時                        | ≥ 90                          | 200     | 每12小時                        |
| 2  | GFR輕度降低<br>(輕度腎功能不全) | 60-89             | 200     | 每12小時                        | 60-89                         | 200     | 每12小時                        |
| 3  | GFR中度降低<br>(中度腎功能不全) | 30-59             | 100     | 每12小時                        | 30-59                         | 100     | 每12小時                        |
| 4  | GFR重度降低<br>(重度腎功能不全) | 15-29             | 100     | 每24小時                        | 15-29                         | 100     | 每24小時                        |
| 5  | ESRD<br>腎病末期         | <15未透析            | 50      | 每24小時                        | <15未透析                        | 50      | 每24小時                        |
|    |                      | 需透析               |         | 如果適當的話，透析後應補充劑量 <sup>d</sup> | 需透析                           |         | 如果適當的話，透析後應補充劑量 <sup>d</sup> |

<sup>a</sup> 腎功能不全的階段是根據2002年發行之「K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease from the National Kidney Foundation」。GFR表示腎絲球過濾率。

<sup>b</sup> eGFR為根據MDRD公式之GFR估計值。

<sup>c</sup> CL<sub>cr</sub>為根據C-G公式之CL<sub>cr</sub>估計值。

<sup>d</sup> 補充劑量的需求是根據藥品的可透析情況 (drug dialyzability)而定。

- 複方藥品應特別考慮。如果因為複方藥品中的各單一成分受腎功能不全的影響程度不同，而導致不可能只調整某單一成分之劑量，且該複方無法適當的調整劑量，則應避免讓腎功能不全的病患使用該複方藥品。

### 5.3 禁忌症、警語與注意事項

如果腎功能不全所導致之藥品藥動學改變，會使腎功能不全的病患不安全的話，此訊息

應納入仿單中的「禁忌症」部分。如對於腎功能不全病患可使用的藥品，但仍有部份疑慮的情況下，應註明在「警語與注意事項」的部份，且此部分應與「用法與用量」的部分相互參照。

## 5.4 特殊族群之使用

在「特殊族群」中，應包括一小部分（如「腎功能不全」）簡要描述腎功能不全病患的臨床相關資訊。例如，此「腎功能不全」部分應摘述病患對藥品產生不同反應的臨床意義，或是腎功能不全病患使用該藥的建議，且在適當情況下，應參考「用法與用量」、「禁忌症」、「警語與注意事項」、「臨床藥理學」等部分的詳細資訊。

## 5.5 用藥過量

雖然血液透析試驗的主要目標是為了評估腎病末期病患是否須要調整劑量，但試驗結果也可額外了解血液透析對用藥過量情況的價值。如果此資訊為已知，則「用藥過量」的部分可註明血液透析對藥品排除的程度，以及血液透析是否有助於處理用藥過量的問題。

## 5.6 臨床藥理學

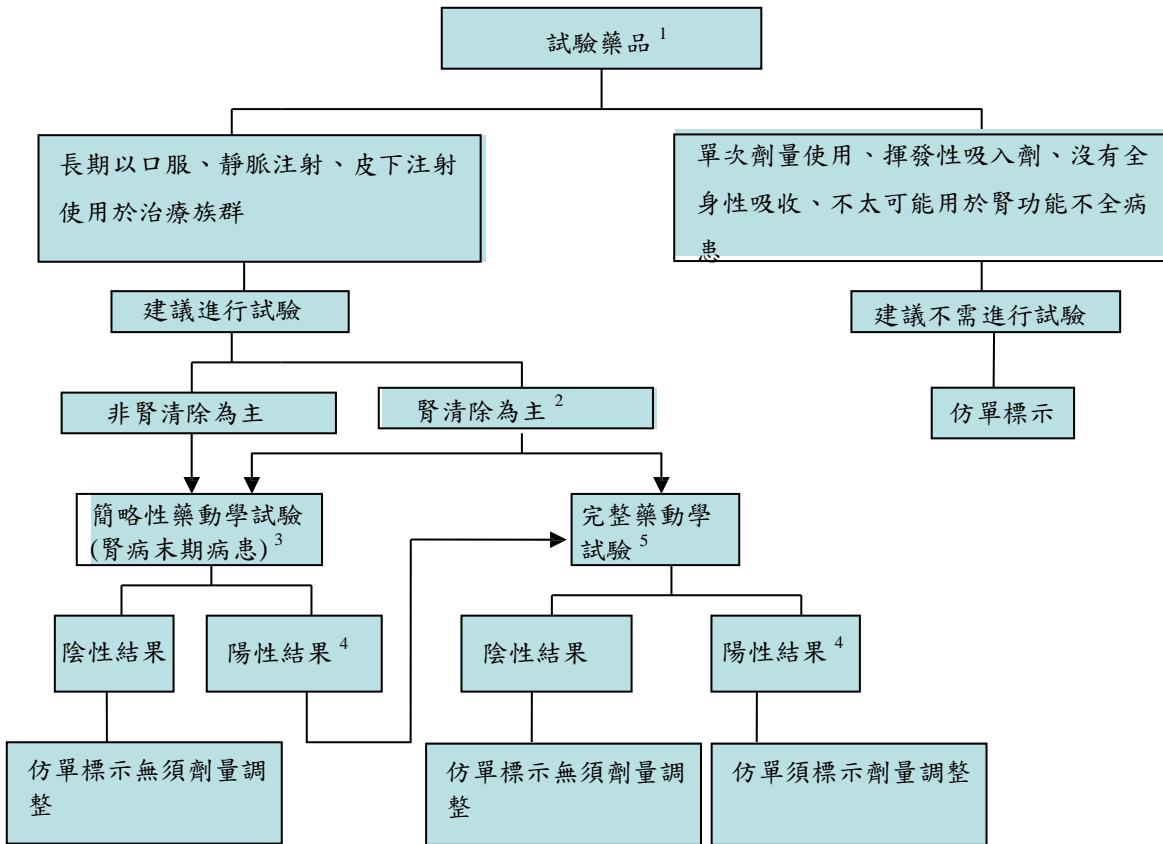
一般而言，在仿單「臨床藥理學」章節的「藥動學」段落中，應詳細描述腎功能不全試驗的結果，並於「特殊族群」之使用部分，以及於適當情況下在「用法與用量」、「禁忌症」、「警語與注意事項」等段落，說明臨床上的應用。若合適可行的話，「藥動學」段落也應納入以下資訊：

- 腎臟的排除機轉（如過濾、主動分泌、再吸收）以及可能相關的運輸蛋白（transporters）。
- 腎臟排除佔藥品的百分比，以及是以原型或代謝物的形式排除。
- 比較腎功能正常與不同程度腎功能不全受試者的藥動試驗結果（即 3.1 和 3.2 部分所描述的試驗），以及病患分類的方法。
- 藥品代謝物於腎功能不全病患的體內動向（如果適用）
  - 腎功能不全對原型藥及其代謝物之蛋白結合度的影響（如果適用）
  - 尿液 pH 值改變的影響或其他應提及之特殊情況（如 probenecid 抑制腎小管的分泌）（如果適用）
  - 腎功能不全對消旋藥品中鏡像立體異構物之立體特異動向（stereospecific disposition）的影響，如果有證據顯示鏡像立體異構物具有不同活性或毒性的情況下。

## 6 參考文獻

1. Sun, H., Frassetto, L., and Benet, L.Z. (2006) Effects of Renal Failure on Drug Transport and Metabolism. *Pharmacol. Ther.* 109, 1–11.
2. Nolin, T.D., Naud, J., Leblond, F.A., and Pichette, V. (2008) Emerging Evidence of the Impact of Kidney Disease on Drug Metabolism and Transport. *Clin. Pharmacol. Ther.* 83, 898–903.
3. Zhang Y.D., Zhang L., Abraham, S., Apparaju, S., Wu, T.-C., Strong, J., Xiao, S., Atkinson, A., Thummel, K., Leeder, S., Lee, C., Burckart, G.J., Lesko, L.J., and Huang, S.-M. (2009) Assessment of the Impact of Renal Impairment on Systemic Exposure of New Molecular Entities — Evaluation of Recent New Drug Applications. *Clin Pharmacol Ther.* 85(3): 305-311.
4. National Kidney Foundation. (2002) K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis.* 39(2 Suppl 1):S1-266. (also available at: [http://www.kidney.org/Professionals/Kdoqi/guidelines\\_ckd/toc.htm](http://www.kidney.org/Professionals/Kdoqi/guidelines_ckd/toc.htm)).
5. Walser M (1998): Assessing Renal Function from Creatinine Measurements in Adults with Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis.* 32:23–31.
6. Stevens, L.A., Coresh, J., Greene, T., Levey, A.S. (2006) Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *NEJM* 354(23): 2473-2483.
7. Schwartz, G.J. and Furth, S.L. (2007) Glomerular Filtration Rate Measurement and Estimation in Chronic Kidney Disease. *Pediatr Nephrol.* 22(11):1839-1848.
8. Schwartz, G.J., Muñoz, A., Schneider, M.F., Mak, R.H., Kaskel, F., Warady, B.A., and Furth, S.L. (2009) New Equations to Estimate GFR in Children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 20(3): 629-637.
9. Huang, S.-M., Temple, R., Xiao, S., Zhang, L., Lesko, L.J. (2009) When to Conduct a Renal Impairment Study during Drug Development — U.S. Food and Drug Administration Perspective. *Clin Pharmacol Ther.* 86(5):475-479.

## 附錄一：決定腎功能不全試驗何時必須執行的決策樹



1. 代謝物（活性／毒性）同樣遵循此決策樹。
2. 試驗委託者可選擇針對腎病末期患者進行簡略性試驗，或完整試驗
3. 以尚未接受透析治療之腎病末期病患為對象。
4. 根據藥品的暴露量－反應關係，當藥動學學之改變具臨床重要性時，則試驗結果視為陽性。
5. 請見第四節 B 部分有關完整藥動學試驗設計的描述，或可進行包括群體藥動學評估的附加試驗。

在某些情況下，如果臨床考量上認為有需要，單次使用的藥品（例如包含抗生素）也須進行腎功能不全試驗。此外，對於分子量低於 69 kDa 的治療用蛋白，如細胞激素或細胞激素調節物質等，也建議執行腎功能不全試驗。