



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

歐盟 EMA 於 2023 年 12 月發表「研發急性腎損傷(AKI)藥品之法規要求」觀點討論

發表單位： 歐盟 EMA 摘要整理： 劉乃瑄
發表時間： 2023/12/18 內容歸類： 臨床研究
類 別： Reflection paper 關 鍵 字： Acute kidney injury, AKI,
Cardiovascular surgery
associated AKI, Sepsis
associated AKI

資料來源： Reflection Paper on [Regulatory Requirements for The Development of Medicinal Products for Acute Kidney Injury \(AKI\)](#)

- 重點內容：
1. 急性腎損傷 (AKI) 是一種臨床症候群，表現為腎功能的急性喪失，可因不同的病因或不同的臨床環境而發生，目前該領域的醫藥產品於申請和核准方面進展都相對有限，所以任何能夠有效、安全地預防和/或治療 AKI 的藥品，皆屬醫療迫切需求。缺乏申請或核准的部分原因，可能是對不同臨床環境中 AKI 病理生理學的了解有限，以及設計有效性的研究 (包括選擇適當的病人群體、臨床指標、介入時機等) 所面臨的挑戰。本文旨在根據目前的法規經驗，結合該領域現有的科學研究和知識，為開發用於預防和治療 AKI 的藥品提供指引。
 2. 應確認所開發藥品的目標適應症是用於預防或治療 AKI，因為這對藥品的臨床開發策略有重要影響。AKI 的病因很多，與藥品開發最相關的 AKI 病因類別，包括心血管手術相關 (CSA-AKI) 和敗血症相關 (SA-AKI)。雖然 KDIGO(The Kidney Disease Improving



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

Global Outcomes)是 AKI 診斷和分期的通用定義，針對特定 AKI 環境的具體發展計畫中，使用 KDIGO 可能會有局限性，此時可以使用適當的科學依據作為替代。

3. 確認研究目標(預防和/或治療 AKI)後，選擇病人的策略，可包括根據已確定的 AKI 風險因素(如年齡較大、慢性腎臟病、糖尿病等)或經過確效的 AKI 風險評分工具。利用新開發的生物標記(biomarkers)去辨別風險，或辨識病人的科學證據正在迅速增加，然而，目前在相關用途沒有任何正式合格的生物標記用的情況下，使用特定的生物標記應具有適當的合理性，支持其合理性重點是對相關病生理學和藥品作用機制的了解。

4. 確認性第三期試驗相關

(1) 除了標準臨床處置(例如血流動力學控制)外，目前還沒有專門用於治療或預防不同類別 AKI 的藥品。因此，隨機雙盲安慰劑對照臨床研究，可能是最合適的研究設計。由於在核准經驗和具正向結果的臨床研究非常有限，因此實證僅基於單一樞紐確認性試驗，幾乎不可能被接受。

(2) 應根據作用機制、預期臨床效果、以及擬宣稱的適應症的可能併發症來仔細選擇評估指標(endpoints)。一般來說，對所選主要評估指標，都應充分了解其治療效果隨時間推移的變化。目前追蹤腎功能的生物指標，以內源性濾過標記肌酸酐(endogenous filtration marker creatinine)最為廣泛，也是可使用的腎功能追蹤標記中最佳的；而風險評分(risk scores)通常無法用於作為確認性試驗中的關鍵療效指標。

5. 關於敗血症相關的 AKI (SA-AKI)，與敗血症藥品研發指南不同的是，以目前 SA-AKI 情況下，死亡率以外的其他評估指標也可以作為主要療效指標，例如複合指標 Major Adverse Kidney Events



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

(MAKE)作為主要療效指標，而死亡率作為次要療效指標。對於預防心血管手術中的 AKI (Cardiovascular surgery associated AKI, CSA-AKI)，將 MAKE 作為主要療效指標也是合理的。

6. 安全性的評估：

- (1) 法規上對安全性資料的整體暴露量和所需的資料量，取決於藥品的類型和用法用量。
- (2) 在單次用藥或短期用藥的情況下，藥品本身的作用很難與隨著時間的推移，且難以和其他共病的反應區分開來。至少須要提供 6 個月的安全數據，但一般最好提供 1 年的藥品暴露數據。

7. 根據臨床情境的不同，兒童發生 AKI 的風險和原因可能與成人不同，不同年齡層的兒科病人也可能不同；如果預計要從成人族群中進行外推，需要一個合理堅實(sound)的外推概念。然而，由於成人的經驗和具正向結果的臨床研究有限，很可能須在兒童目標族群中產生實證，以支持兒童使用。