

肾功能损害患者的药代动力学研究技术指导原则

二〇一二年五月

肾功能损害患者的药代动力学研究技术指导原则

----研究设计、数据分析、给药方案调整和说明书撰写

一、前言

本指导原则的目的是帮助申办者在药物研发过程中开展肾功能损害 (Impaired Renal Function) 患者的药代动力学 (pharmacokinetics, PK) 研究, 以评估肾损害对试验药物 PK 的影响。对于何时应进行研究以评价肾损害对研究药物 PK 的影响, 以及这些研究如何设计、如何实施, 本指导原则提供了一些建议。

包含本指导原则在内, 由国家食品药品监督管理局 (以下简称 SFDA) 发布的各项指导原则不具有法律方面的强制性要求, 而只代表其对本问题的最新看法, 是一种建议性文件, 除非在已经发布的药政法规或法律要求中进行了专门的说明。指导原则中的“应当”意味着建议或者推荐使用, 而非强制要求。

二、背景

药物进入体内后, 通过排泄或者代谢排出体外。尽管药物在体内的消除有多种途径, 但是, 大多数药物是以原型药物的形式, 通过肾脏排泄和/或肝脏 (和/或小肠) 代谢来消除。如果一种药物主要通过肾脏排泄消除, 肾功能损害可能会导致其 PK 发生一定程度的改变, 因此, 与肾功能正常的患者相比, 这部分患者需要改变给药方案。肾损害患者所致改变多为药物或其代谢产物经肾脏排泄减少, 但也可发生肾脏代谢方面的变化。肾脏损害可能对肝/肠药物代谢的某些旁路产生影响, 也可

能引起其他变化,如药物吸收、血浆蛋白结合、转运和组织分布的变化。在肾脏功能严重损害的患者中,这些变化更为显著,即使肾脏消除途径不是药物消除的主要途径时也可以观察到这些变化。因此,对可能应用于肾功能损害患者的大多数药物(包括经肾脏排泄并非主要消除途径的药物),都应在肾脏损害患者中进行 PK 研究,以提供合理的给药建议。

III.B 项下所列的情况除外。

本指导原则给出了如下建议:

- 在什么情况下应进行肾功能损害患者的 PK 研究,以及在什么情况下不必进行这类研究;
- 肾功能损害患者 PK 研究的设计和实施;
- 在需要透析(如血液透析)的终末期肾脏疾病(ESRD)患者中进行 PK 研究的设计和实施;
- 上述研究结果的数据分析和报告;
- 在批准的产品说明书中体现上述研究的结果。

三、确定是否在肾功能损害患者中进行 PK 研究

(一) 当研究可能非常重要时

当药物有可能被用于肾功能损害患者,且肾脏损害有可能从作用机理上显著改变药物和/或其活性代谢产物的药动学特征时,应在肾功能损害患者中进行药物的 PK 研究。最典型的情况是药物或一种主要活性代谢物大量经肾排泄,原形药物在尿中的累积排泄量超过了给药剂量的 30%。另外,由于肾脏损害可能抑制药物在肝或肠代谢与转运的某些旁路,因此,即使一种药物主要通过代谢或随胆汁分泌来消除,也可能需要进行该研究。对于拟长期应用的大部分药物,都应该进行肾脏损害

患者的药代动力学研究。一些短期使用的药物（如抗生素类药物等），如果临床上可能会用于这些病人，也应考虑在肾功能损害患者开展研究，以便为合理地调整剂量提供依据。

虽然目前有关肾损害影响治疗性蛋白体内变化过程的数据不多，但来自生物制品注册申请（BLA）综述的数据表明，肾损害可降低细胞因子和细胞因子调节剂（分子量 <69000 道尔顿）的肾清除率。有时，针对阿那白滞素（anakinra, 白介素受体阻滞药）、PEG 干扰素 α -2A、PEG 干扰素 α -2B 及奥普瑞白介素（oprelvekin, 血小板生长因子）等药，有必要调整给药方案以降低肾损害患者可能承受的因暴露增加而引起的药物毒副作用风险。因此，在新药研发中也应对这类治疗性蛋白开展肾损害条件下的研究。

另外，对于进行透析的 ESRD 患者，应分别在透析和非透析两种情况下进行 PK 研究，以确定透析对药物和其潜在活性代谢物体内清除的影响。

（二）当研究可能不太重要或不可行时

对于某些药物，肾脏损害可能不会显著改变药物的 PK，不需要调整给药剂量。在这种情况下，最好能开展一项研究来证实上述预测的可靠性，当然这项研究不做也是可以的。如果没有进行该研究，在药品说明书中应该明确说明未就肾脏损害对药物 PK 的影响进行研究，但不可能出现要求进行调整剂量的作用。根据目前的知识，以下的药物特征支持不进行肾损害患者的 PK 研究：

- 气态或者挥发性药物及其活性代谢产物，主要通过肺脏消除；
- 仅需单次给药的药物，除非临床显示需要采取其他方式；
- 单克隆抗体。

（三）其他考虑

即使肾脏损害对药物 PK 的影响较小或无影响，也应考虑血液透析对药物 PK 的影响。对于某些药物而言，与肾脏功能正常的患者相比，透析患者可能需要更高的剂量。在下文中将进一步讨论这个问题。

四、研究设计

在后期（3 期）临床试验中，参加试验的受试者为更具代表性的目标人群，可建立药物在某个给药剂量（或者给药剂量范围）下的安全性和有效性。通常情况下，显著肾功能损害的患者是被明确排除在受试人群之外的。然而，可以纳入肾功能在一定范围内的受试者，通过群体 PK 分析评估肾功能降低对药物的影响。建议在肾功能损害患者中进行药代动力学研究的主要目的是确定试验药物的 PK 是否发生较大程度的改变，以至于需要对在 3 期临床试验中确定的给药剂量进行调整。

在很多情况下，用一种“简化 PK 研究”设计（见下面的 IV.A），在肾功能很差或无功能的患者进行一项“最严重病例”研究，可以初步评价肾功能损害对药物 PK 的影响。这种方案可用于大部分经过代谢或经胆汁分泌消除的药物。简化的药代动力学研究实际上就是比较药物在两个极端（肾功能正常患者与未进行血液透析的 ESRD 患者）情况下的药动学特征。如果研究结果显示肾损害对药物 PK 有明显影响（例如：一般药物 AUC 至少增加 50%~100%，治疗范围较窄药物的 AUC 增加幅度相对较小），则应在所有中间水平肾功能损害的患者中进行一项全面的肾损害研究。如果在肾功能处于两极的患者间未发现 PK 的差异，则不必进行进一步研究。在本技术指导原则的附录中给出了一个“决策树”，以此来帮助确定何时需要进行肾损害患者的 PK 研究。

(一) 简化 PK 研究设计

1. 研究对象

简化 PK 研究对未进行透析的 ESRD 患者与肾功能正常受试者的 PK 参数进行比较。应入选足够例数的 ESRD 患者，以确定 ESRD 患者与肾功能正常患者的 PK 参数是否存在显著差异。如果在 ESRD 患者进行的初步研究显示与正常受试者之间存在 PK 的显著差异(附录中的“阳性”)，提示在肾损害患者需要进行剂量调整，应进行全面的 PK 研究(见下文的 IV.B)。

本研究中，肾功能正常对照组的受试者应能代表被研药物的目标患者人群。例如，如果典型患者群体由老人和妇女组成，则不应该以健康、年轻的男性志愿者作为肾脏功能对照组。又例如，对拟用于治疗阿尔茨海默氏疾病的药物，合适的对照组可以是相对健康的老年男性和女性患者，其肾功能基线值无疑会不同于健康、年轻的男性志愿者。

2. 给药方法

如果有证据显示单剂量研究可以准确描述药物及其潜在活性代谢物的 PK 特性，仅进行单剂量研究就可满足要求。当在拟研究患者进行的研究显示药物及其活性代谢产物在浓度方面存在线性和非时间依赖性 PK 时，就可进行单剂量研究。当药物或者其活性代谢产物表现为非线性或者时间依赖性 PK 时，则需要进行多剂量研究。

在单剂量研究中，因为肾脏功能一般不会明显影响药物的峰浓度，所以不必考虑患者肾脏功能，参与研究的所有患者通常都可以给予相同剂量的药物。在多剂量研究中，为预防药物和代谢产物在体内的蓄积，对于肾脏功能损害患者，应考虑降低给药剂量或减少给药频率。基于前

期研究中在肾功能损害患者获得的药物及其活性代谢产物的 PK 数据，可以对给药剂量进行调整。在多剂量给药研究中，通常需要足够长的连续给药周期以便达到稳态。为使达到稳态的过程更快，负荷剂量策略可能是一种理想方法，在药物清除半衰期因肾脏损害而明显延长时更是如此。

3. 样本采集和分析

应对血浆或全血、尿液样本（必要时）中的原型药物及已知（或可疑）活性（治疗或不良作用）代谢产物进行分析。血浆样本和尿液的采集频率和时程要足够，以便准确评估原型药物及活性代谢产物的相关药代动力学参数（见下面 V. 部分：数据分析）。

在肾功能损害患者，血浆蛋白结合率常常会发生变化。对于全身起作用的药物及其活性代谢产物，药物转运到作用部位的速率和程度取决于血中的游离药物浓度。只有当药物的蛋白结合率表现为浓度依赖、和/或受代谢产物或其他随时间变化的因素影响时，才需要测定每个血浆样品中的游离药物浓度。否则，可以从每位患者选取有限数量甚至是一个血浆样品来测定游离药物的比例。对于血浆蛋白结合程度相对较低的药物及其代谢产物（例如，结合程度少于 80%），肾功能损害对药物血浆蛋白结合率的影响相对较小，在这种情况下，可用药物在血中的总浓度来表述其药动力学特征。

4. 附加研究

如果简化药代动力学研究观察到有临床意义的 PK 参数变化，可进一步进行研究，以评估肌酐清除率或肾小球滤过率（eGFR）中等程度降低对药物 PK 参数的影响。既可进行全面的 PK 研究（见下面的 IV.B

部分), 也可进行附加研究, 诸如在 2 期或 3 期临床试验中进行群体 PK 评价 (见附录的决策树)。在一般的群体 PK 研究中, 每一个病人仅采取少数几个样本来获得血浆药物浓度数据。可采用非线性混合效应建模技术等为不同的协变量间的相关性建模, 诸如肌酐清除率和描述药物表观清除率的 PK 参数 (CL/F , CL 为表观清除率, 以剂量/AUC 计算出来, F 是口服生物利用度)。原则上, 这种群体 PK 研究的设计和分析, 应保留下文中介紹的有关全面药代动力学研究的关键要素。以下几点需重点考虑:

- 应有足够例数且能够代表各个肾功能范围的受试者入组, 使之可以检测出 PK 差异, 满足剂量调整的需要。
- 必要时, 测定游离药物浓度。
- 对原型药物和可能有活性的代谢物进行测定。

当新药申报单位要根据其试验结果支持肾功能损害患者不需进行剂量调整时, 上述几条尤为重要。

(二) 完整 PK 研究设计

1. 研究人群和肾脏损害的测定

该研究中的肾功能对照组应与简化 PK 研究相同。在不能入选目标适应症的患者, 或者难以入选足够例数不同程度肾脏损害的受试者时, 一种替代方法是使用肾功能和其他因素诸如年龄、性别、种族和体重方面与目标适应症患者相当的志愿者。

在评价肾损害对 PK 的影响时, 有几种定义肾功能的方法。虽然外源性标志物如菊粉、碘钛酸盐、乙二胺四乙酸 (EDTA)、二乙三胺五乙酸 (DTPA) 和欧乃派克溶液 (iohexol) 可准确评估肾小球滤过率 (GFR), 但这些方法不是临床实践中常规使用的方法。

有两种常用的基于血清肌酐的计算公式，可用于评估肾功能。

(1) Cockcroft-Gault (C-G) 公式估计肌酐清除率 (CLcr)

下面的公式是用血清肌酐值(mg/dL)估计 CLcr (mL/min):

$$\text{CLcr (mL/min)} = \frac{[140 - \text{年龄 (岁)}] \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清肌酐 (mg / dL)}} \quad \{ \times 0.85 \text{ 女性患者} \}$$

(2) 肾脏病膳食改良试验 (MDRD) 公式估算肾小球滤过率 (eGFR)

最近几年已经产生了几版本的 MDRD 公式，预计将来还会有调整 (例如针对亚洲人群的调整)。下面给出了一个例子：

$$\text{eGFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{Scr, std})^{-1.154} \times (\text{年龄})^{-0.203} \times (0.742 \text{ 如为女性}) \times (1.212 \text{ 如为非洲裔美国人})$$

Scr, std: 为用标准方法测定的血清肌酐。

表 1:基于 eGFR 或 CLcr^a的肾脏功能分类

期	说明 ^b	eGFR ^c (mL/min/1.73m ²)	CLcr ^d (mL/min)
1	对照 (正常) GFR	≥ 90	≥ 90
2	GFR 轻度下降	60-89	60-89
3	GFR中度下降	30-59	30-59
4	GFR严重下降	15-29	15-29
5	终末期肾病 (ESRD)	<15 没有进行透析	<15 没有进行透析
		需要透析	需要透析

注：a.在某些情况，收集 24 小时尿样测定肌酐清除率、或者测定外源性标记物的清除率，比估算公式可以更好的评估 GFR。这些情况包括：正在接受肾脏替代治疗，急性肾衰竭，年龄、体型以及肌肉量存在极端情况，严重的营养不良或肥胖，骨骼肌疾病以及素食。

b.肾脏损害的分期是基于 2002 年 “ K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease (CKD) from the National Kidney Foundation ” 指南的要求； GFR: 肾小球滤过率。

c.eGFR: 按照 MDRD 公式估计的 GRF 值。

d.CLcr: 按照 C-G 公式估算的肌酐清除率。

历史上，C-G 公式已在 PK 研究中广泛应用，而且常用于肾功能损害患者用药指南的申请中。近年来，作为临床上评估肾功能的标准，肾脏疾病中饮食调整 (MDRD) 的 eGFR 公式的应用越来越多。目前，血清肌酐测定方法标准化工作已经在进行。C-G 或 MDRD 公式都可用于确定受试者肾功能损害的分组或分期，PK 结果应以 C-G 估计的肌酐清除率和 eGFR 表示。在常规临床实践或临床试验中，用定期收集的尿液（例如 24 小时内的尿液）计算肌酐清除率是不合适的，而且在许多情况下，与预测公式提供的结果相比，该方法对 GFR 的估计并未改善。除收集错误外，GFR 的日内变异和肌酐排泄的日间变异对 GFR 的估计错误也有影响。在饮食（素食、补充肌酐）或肌肉质量（截肢、营养不良、肌肉损耗）不同的个体，由于在预测公式中没有特别考虑这些因素，故对其 GFR 的估计可能是一种非常重要的例外情况。在这些情

况时，收集 24 小时尿液样本用于测定肌酐清除率，或用于测定一种内源性滤过标记物的清除率，对 GFR 的估计要好于预测公式。使用可以分别说明肾小球滤过或肾小管分泌的其他肾功能测定方法，可以为肾损害对 PK 的影响提供额外的机制方面的认识，特别是临床前或早期人体研究显示 PK 变异大的药物或治疗浓度范围窄的药物。鼓励将这些方法作为有用的补充，但不能代替肌酐清除率或 eGFR 估计。

大体上，对于 eGFR 降低至 60-80mL/min/1.73m² 范围但不伴有肾损害的个体，应用经肾排泄的药物并不会增加不良后果的风险。对于治疗范围宽的药物，在用 eGFR 对肾功能进行分期或用 C-G 肌酐清除率进行大致相同的分组时，可根据 ≥ 60 /min/1.73 m² (相对正常)、15-59 /min/1.73 m² (中度-严重肾损害)、 ≤ 15 mL/min/1.73 m² (终末期) 无透析，和要求透析对受试者进行分层。

为保证能够代表不同程度肾脏损害患者，应在 1~5 期(见上述表 1) 中入选大约相同数量的对照组受试者和不同水平肾功能损害的受试者。在这些组中，受试者的年龄、性别、种族和体重应该是可比的。根据药物情况，应考虑可能影响研究药物 PK 的其他因素 (例如饮食、抽烟、饮酒、伴随用药、种族)。每组应入选足够数量的受试者，以检测出 PK 变化足够大以至需要调整剂量的肾损害水平。受试者组内的 PK 变异，以及与治疗和不良反应 (治疗范围) 相关的 PK/PD 关系，将会影响本决定。

在儿科受试者中，测定肌酐清除率或测定一种内源性物质，如 iohexol 的消除，进行肾小球滤过率的估计是合适的。对于大的疗效或群体 PK 研究，对 GFR 的估计是很重要的，可以应用调整的 Schwartz

公式, 对早产儿、新生儿、儿童以及青春期男性进行调整(Schwartz, G.J. 2007)。对于新的酶促肌酐测定法, 旧的 Schwartz 公式必须进行校正。对于肾功能损害儿科病人的 GFR 估计, 可以采用新的计算公式并考虑半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C (Schwartz, G.J. 2009) (也参见药物和生物产品儿科研究的一般临床药理学考虑的指南草案²)。

2. 给药方法

有关给药方法的考虑与简化 PK 研究相同。

3. 样本采集和数据分析

参见简化 PK 研究的相应项。

(三) 透析对 PK 的影响

透析可能会对药物的 PK 产生相当大的影响, 以至于需要调整剂量。当有相当一部分药物或活性代谢产物通过透析过程被清除时, 就需要进行剂量调整。在这些情况下, 可能需要改变给药方案, 如在透析后补充给药。

对可能用于接受透析治疗的终末期肾病 (ESRD) 患者的药物, 应进行透析和非透析 (透析间隙) 情况下的 PK 研究, 以确定透析对药物及其潜在活性代谢产物清除的影响。要确定的主要问题是透析后是否应该调整剂量, 如果需要, 调整多少。在透析用于治疗药物过量的价值方面, 研究的结果也可提供有价值的信息。

一般而言, 如果透析过程不可能使药物或其活性代谢产物的大量地被清除, 则可以不进行透析对 PK 影响的研究, 例如分子量大或肾功能损害不影响其血浆蛋白结合的药物。当药物及其活性代谢产物有较大的分布容积或主要为非线性清除时通常也是这种情况。如果药物和代谢产

物的分布容积大，体内药物中的很小比例可通过透析清除。例如，如果分布容积大于 360 升，以非结合透析清除率为 200mL/min 进行高流速透析 3 小时，可以排除的药量小于体内初始药量的 10%。如果药物和代谢物主要为非肾清除，透析对总体清除率的贡献相对很小，例如，如果非肾清除大于 125mL/min，以非结合透析清除率为 200mL/min 进行高流速透析 3 小时，每日透析 2 次，通过透析排除的药量小于总排泄量的 10%。

1.研究设计

作为慢性 ESRD 病人最常应用的透析方法，间歇性血液透析 (hemodialysis, HD)通常是最需要给予评价的方法。目前，因为美国的很多透析中心在间歇性血液透析时使用高流量透析仪，故推荐在用高流量透析的病人进行研究。透析研究应包括非透析时（透析间期）和透析期。应记录血流、透析流 (dialysate flow)、透析仪的生产商和型号。如果用参比物质诸如肌酐对透析仪的透析系数-单位面积乘积(P·S)进行测定，可采用 Renkin 开发的用于计算体外透析清除率 (CL_D) 的公式对不同透析仪的测定结果进行转换。

$$CL_D = Q (1 - e^{-P \cdot S/Q}) , Q \text{ 为透析仪血流}$$

如果药物可能用于腹膜透析的患者，而腹膜透析可能对PK有明显影响，则应该考虑进行腹膜透析状态下的PK研究。

对于用持续肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 而非间断血液透析的急性肾衰患者，药物处置可能与血液透析不同。可能难以将间断血液透析对药物PK的影响直接外推到 CRRT。直到从确定的临床试验研究获得间断血液透析患者的PK数据之

后，“体外数据或/和滤过清除率（用药物的真实排泄量计算）加上可以使用的间断血液透析的数据”有可能估计这些病人的合适推荐剂量。

2. 样本采集和数据分析

为准确估计 ESRD 患者非透析（或透析间期）的清除率，应仔细设计给药剂量和采样时间，以获得药物及其活性代谢物的完整 PK 情况。为确定透析期间的清除率，应在透析前采集血液样本并在透析期间以适当间隔从透析仪的动脉和静脉侧血流中采集样本。应收集全部透析液，记录体积，保留一个样本用于浓度分析。应记录血流、透析期间的透析液流以及透析仪的生产商和型号。应对血液（进入透析仪）和透析液样本中的血浆（或血液，如果是前期 PK 研究的参比）药物和其活性代谢物（如有）浓度进行测定。应确定透析液中移除的药物总量，可用下面的公式计算透析清除率：

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

t₀ 为血液透析的开始时间，t₁ 为血液透析的结束时间。

透析前和透析结束时的血液样本也应用于测定药物与血浆蛋白结合。应计算透析液中药物占给药剂量的比例，以评估透析病人是否需要给予补充剂量。

（四）药效学评估

在适当的情况下，不论何时在肾损害患者中进行研究应包括药效学评估。应与 SFDA 的有关审评人员进行讨论，基于药物及其代谢产物的药理学特征（如蛋白结合程度、治疗指数、同类药物在肾损害患者的行

为特征) 选择药效学终点。

五、数据分析

数据分析的主要目的是评估肾功能损害患者是否需要调整剂量, 如果需要, 则应基于肾脏功能的测定结果制定推荐给药剂量。典型的数据分析过程包括如下步骤:

- 评估 PK 参数;
- 对肾脏功能指标与 PK 参数之间的相互关系建立数学模型;
- 评估在肾功能损害患者中是否需要调整给药剂量, 制定推荐给药剂量。

(一) 参数评估

应对血浆药物浓度数据与尿液排泄数据进行分析, 以评估描述药物及其活性代谢产物 PK 的不同参数。除 CL_D 外, 测定的药物 PK 参数可包括血浆浓度-时间曲线下面积 (AUC)、峰浓度 (C_{max})、表观清除率 (CL/F)、肾脏清除率 (CL_R)、表观非肾清除率 (CL_{NR}/F)、表观分布容积 (V/F), 以及有效和终末半衰期 ($t_{1/2}$)。活性代谢产物的 PK 参数可包括 AUC、峰浓度 (C_{max})、肾脏清除率 (CL_R)、终末半衰期 ($t_{1/2}$)。可以采用非房室和/或房室模型方法进行 PK 参数评估。

(二) 建立肾脏功能和 PK 之间相互关系的模型

该步骤的目的是建立预估的肾脏功能 (例如肌酐清除率 (CL_{CR}) 或 $eGFR$) 与相关 PK 参数之间相互关系的数学模型。其获得的结果应该是一个在得到肾功能信息时可以成功预测其 PK 行为的模型。一般情况下, 该模型包括一个回归方程式, 其中预估的肾脏功能和 PK 参数作为连续变量。它通常会提出一个分析过程, 其中 CL_{CR} 或 $eGFR$ 作为分

类变量，对应于肾脏功能正常、轻度肾脏损害、中度肾脏损害和严重肾脏损害组。

建模的目的是为药品说明书中的推荐给药剂量提供一个合理的定量基础。至于模型本身，可以在产品说明书的临床药理学部分予以描述。

所报告的模型结果应包括对所选择模型的参数评估及其精密度的测定（标准差或者置信区间）。最好对预测误差也做出评估（例如，在一定 CL_{CR} 或 $eGFR$ 范围内对药物及其活性代谢产物清除率预测结果的置信区间）。

（三）推荐给药剂量的制定

应基于前面提到的有关肌酐清除率或 $eGFR$ 与相关 PK 参数之间的相互关系模型的研究结果，建立明确的推荐给药剂量。典型的情况是调整剂量、用药间隔或同时对两者进行调整，使肾功能正常受试者和肾功能损害受试者的药物及其活性代谢产物的血浆浓度范围相似。鼓励采用模拟方法确定给药剂量和给药间隔，以便在不同程度肾脏功能损害的患者中实现上述目标。诺曼图（Nomograms）有助于确定推荐给药剂量，对于治疗范围窄的药物，可使给药剂量更为准确。

对于某些药物，诸如主要通过代谢或胆汁分泌清除的药物，即使严重肾脏损害，也不一定会使 PK 的改变达到足以需要调整剂量的水平。如果研究数据的分析显示，严重肾损害患者和肾脏功能正常患者之间，与治疗结果高度相关的 PK 测定结果相似，则申办者可以通过提供对上述内容的分析结果以支持该结论。

六、产品说明书

说明书应反映与临床相关的肾脏功能对药代动力学和药效动力

学 (如果已知的话) 影响的信息。对说明书有关项目内容的一般建议如下:

(一) 说明书信息摘要

基于药物类型和临床相关信息, 将说明书其他项 (如, 剂量与给药方法、禁忌症、警告和注意, 特殊人群用药) 中有关肾脏损害患者用药的详细信息予以简要总结, 置于说明书摘要项中。

(二) 用法用量

对于很多药物而言, 肾功能损害患者可能需要调整剂量。在这种情况下, 应包括以下信息:

如果在肾损害患者需要调整剂量, 应予以注明并描述剂量调整方案, 概要地说明[在中度肾损害 (以 Cockcroft-Gault 估计肌酐清除率为 30~59 mL/min 或以 MDRD 估计 eGFR 为 30~59 mL/min/1.73 m² 患者剂量降低 50%], 或如下表所示进行详细说明。

表2:基于eGFR和CLcr分类, 在不同肾功能人群推荐剂量的例子

肾功能分期	描述 ^a	eGFR ^b (mL/min/ 1.73m ²)	剂量 (mg)	频率	CLcr ^c (mL/min)	剂量 (mg)	频率
1	GFR 对照组(正常)	≥ 90	200	每12小时一次	≥ 90	200	每12小时一次
2	GFR 轻度降低	60~89	200	每12小时一次	60-89	200	每12小时一次
3	GFR 中度降低	30~59	100	每12小时一次	30-59	100	每12小时一次
4	GFR 严重降低	15~29	100	每24小时一次	15-29	100	每24小时一次
5	终末期肾病(ESRD)	<15 未进行透析	50	每24小时一次	<15未进行透析	50	每24小时一次

		需要进行透析		在适当情况下，应在透析后予以补充给药 ^d	需要进行透析		在适当情况下，应在透析后予以补充给药 ^d
--	--	--------	--	---------------------------------	--------	--	---------------------------------

注：a.肾脏损害的分期是基于 2002 年 “ K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease (CKD) from the National Kidney Foundation ” 指南的要求； GFR: 肾小球滤过率；

b.eGFR: 按照 MDRD 公式估计的 GRF 值；

c.Clcr: 按照 C-G 公式预估的肌酐清除率；

d.是否需要补充给药依赖于药物的可透析性。

•对复方药物的特别考虑。如果不能对复方中的个别成分进行调整（肾功能降低对复方中每一成分的影响有差异，而可以使用的复方药物不允许进行适当的剂量调整），则不鼓励肾功能降低患者使用这些复方药物。

（三）禁忌、警告和注意

如果肾损害所致药物药代动力学的变化使得药物用于肾损害患者是不安全的，在禁忌项应包含这些信息。严重关注的情况下还要使用该药时，应在警告、注意事项部分注明，必要时，应与用法用量部分交互引用。

（四）特殊人群用药

在特殊人群用药项下的子项（如肾损害）中可包括对肾损害患者相关临床信息的简单描述，例如，该部分应包括简要说明反应差异的临床

意义或对肾脏损害患者的用药建议，并参见用法用量、禁忌、警告和注意事项以及临床药理学项，适当的情况下，提供更为详细的信息。

（五）药物过量

虽然血液透析研究的主要目的为评价 ESRD 患者的剂量调整问题，但是，从这些研究也可以获得血液透析对药物过量治疗价值的信息。在已经获得这些信息的情况下，在药物过量项可注明通过透析可以排除的药物量以及已知（或未知）透析对药物过量的治疗是否有用。

（六）临床药理学

总体上，在临床药理学项下的药代动力学子项中应阐述肾损害研究的详细研究结果，包括在特殊人群用药项描述的临床相关性。在适当的情况下，在用法用量、禁忌、警告和注意事项中也描述临床相关内容。可能的情况下（when appropriate and applicable），药代动力学子项应包括以下信息：

- 肾脏清除机制（如：滤过、主动分泌或重吸收）以及可能涉及的转运体；

- 通过肾脏清除的药物百分比以及是以原型物还是以代谢产物的形式清除；

- 比较正常受试者与不同程度肾损害受试者 PK 研究的结果，用于受试者分层的方法；

- 可能的话，描述代谢物在肾功能损害患者的处置情况：

- 可能的话（if applicable），肾损害对原型药物和代谢产物蛋白结合率的影响。

- 可能的话，应说明尿液 pH 变化或其他需要说明的特殊情况(例如：

丙磺舒抑制肾小管分泌) 的影响。

·如果有证据显示立体异构体的活性或者毒性有差别, 可能的话, 应说明肾功能损害对外消旋药物产品中对映异构体的立体特异性分布的影响。

参考文献

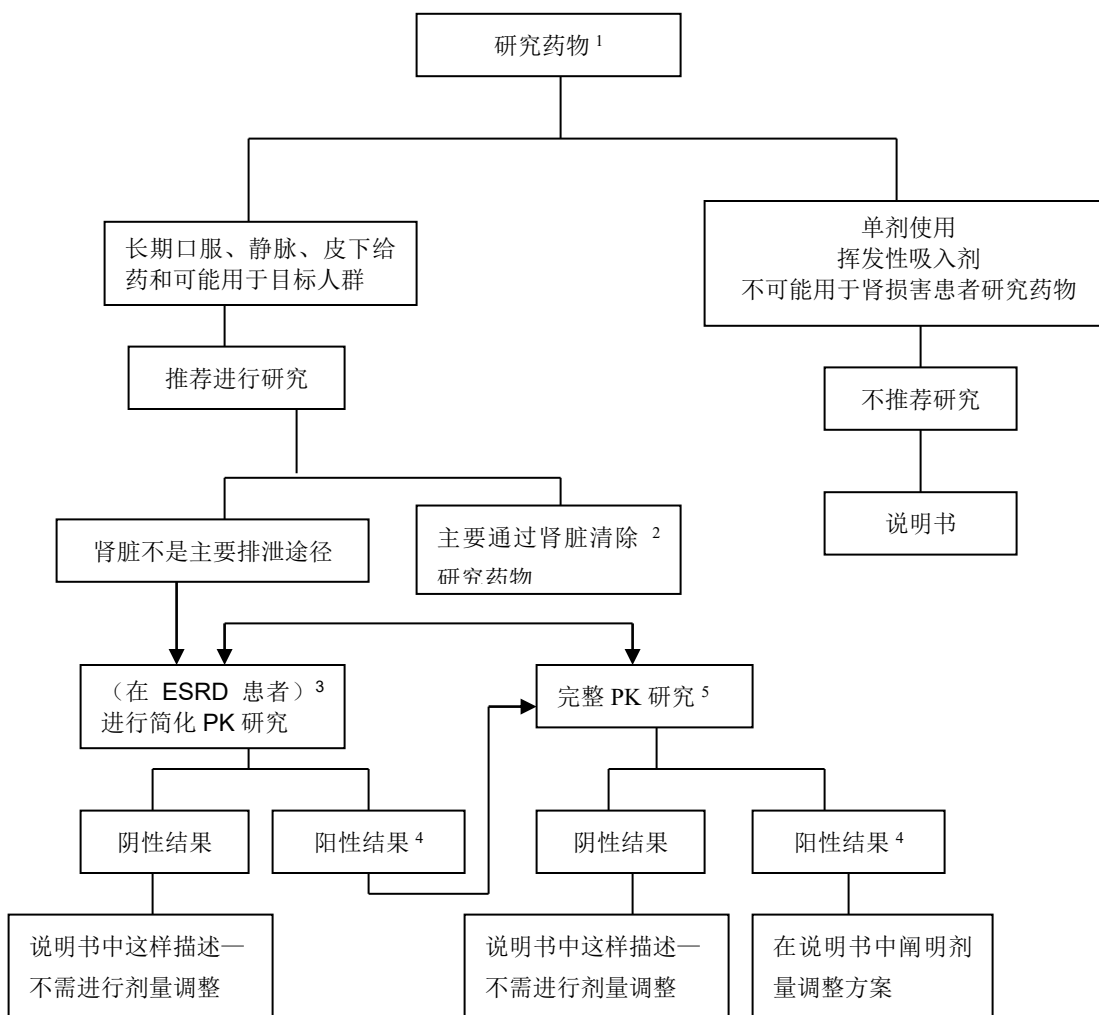
1. Sun, H., Frassetto, L., and Benet, L.Z. (2006) Effects of Renal Failure on Drug Transport and Metabolism. *Pharmacol. Ther.* 109, 1–11.
2. Nolin, T.D., Naud, J., Leblond, F.A., and Pichette, V. (2008) Emerging Evidence of the Impact of Kidney Disease on Drug Metabolism and Transport. *Clin. Pharmacol. 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/to)

[c.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.

附录： 何时进行肾功能损伤研究的决策树

决策树



- 1.代谢物（活性或毒性）依据相同的决策树。
- 2.研究者可以选择在ESRD患者中进行简化研究或全面研究。
- 3.在ESRD患者中进行而不是在透析患者中使用。
- 4.按照药物的暴露-效应，PK变化具有临床意义时，结果为“阳性”。
- 5.看 IV.B 部分进行全面研究设计或进行附加研究包括群体

药代动力学研究。

注意：如果临床上有相关要求，可以存在推荐单一剂量在肾脏损伤中使用情况。这方面的例子如抗生素，肾功能损伤研究也推荐对治疗性蛋白质药物，如细胞因子或细胞因子调节剂，其分子量小于 69 KDa。