2018-07-02

**陳如月**

**預計市場大型化的關注領域 - NASH令人興奮的新藥開發最前線**

非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是全球最常見的肝病，發生率於西方國家為15 ~30%，於中國為20%，於東南亞、韓國、日本及台灣為15 ~ 45%。

NAFLD於過胖者中發生率達58%，於非糖尿病肥胖者中發生率高達98%，顯現它與代謝症候群有關。

NAFLD分兩類，一是較輕微的非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver, NAFL)，一是較嚴重的非酒精性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH)。NASH在5 ~ 7年中有3 ~ 5成風險發展至肝硬化。一長期追蹤約20年的研究發現：NAFLD者的肝癌發生率為0 ~ 0.5%；NASH者的肝癌發生率為0 ~ 2.8%，NASH併肝硬化者的肝癌發生率為4 ~ 27%。[[1]](#footnote-1)

根據Allied Market Research的一份報告，全球的NASH市場在2017年達到11.79億美元，預計到2025年將增加到214.78億美元，從2021年到2025年的年複合成長率為58.4％。

針對NASH[[2]](#footnote-2) 和NAFLD的新藥開發正在興起。一些新近出現的候選藥物已經取得了重大進展，縱然有些已經失敗了，許多公司現正尋求在這個對公共衛生非常重要的市場中推出新藥。

根據研究進展和新候選藥物的出現等話題，了解NASH及其併發症和治療費用也許更重要。

許多公司打算進入預計未來將達到數十億美元的NASH治療藥市場。在 2017年，可以看到幾家公司研發鏈的進展。

NASH目前有美國Intercept Pharmaceuticals的obeticholic acid 和法國Genfit的elafibranor正處於開發後期階段。此外，美國Gilead 的selonsertib和愛爾蘭Allergan的cenicriviroc開始了第三期 (P3) 臨床試驗。

**困難的開發**

然而，obeticholic acid的開發在某些方面是困難的。首先是正在進行P3試驗計畫書的變更。Intercept宣布將主要評估項目從「改善纖維化**及**NASH的消散」變更為「改善纖維化**或**NASH的消散」。

第二個問題是，試驗註冊結束的時間從原預期的2017上半年延長至2017年中。

此外，更複雜的問題是有19例接受被核准用於原發性膽道膽管炎適應症治療的病人死亡，出現安全性的疑慮[[3]](#footnote-3)。已經證實肝功能障礙患者過量給藥的問題，美國FDA要求以 「Ocaliva」產品名稱銷售的這個藥物仿單要追加黑框警語。

**接連中止開發**

面臨難題的不只是Intercept。美國Cempra（現在和美國**Melinta Therapeutics**合併）在2017年2月因為solithromycin的有效性不明確而停止開發，AstraZeneca也取消了**AZD4076（RG-125**）的計畫。

此外，**澳洲Immuron的IMM-124E和Allergan的**cenicriviroc在以安慰劑做對照的臨床試驗也沒有顯示明顯差異（cenicriviroc 因為被觀察到抗纖維化活性，Allergan開始P3試驗）。**Gilead的GS-0976**混合肝脂肪含量和肝纖維化的標誌物的結果，美國**Galectin Therapeutics 的GR-MD-02**顯著改善的也只是一些NASH肝硬化患者的肝靜脈壓力差。

再者，Gilead的elafibranor進行P2試驗的註冊患者一直很緩慢。原因可能是對NASH的認知度低、診斷率低、沒有出現症狀的疾病特徵以及患者對進行肝切片檢查的抗拒感。

**希望之星**

也有許多光明的消息。

**美國Madrigal Pharmaceuticals的MGL-3196**在P2試驗給藥12週後肝脂肪含量比安慰劑組顯著降低，並改善了肝酵素和脂質態勢。**美國BMS的BMS-986036**在給藥16週後，不僅比安慰劑顯著改善肝脂肪，肝纖維化和肝功能障礙的生物標記也改善了。

除此之外，**印度Zydus的saroglitazar**、**法國Inventiva的lanifibranor（IVA-337）**、**Can-Fite BioPharma（以色列）的CF - 102**、**美國Pfizer的PF-05221304**等已開始P2試驗。

**非侵入性診斷方法的發展也很活躍**

新的非侵入性診斷方法有很大的未被滿足的醫療需求。目前，診斷的黃金標準是肝切片檢查，但這種檢查是侵入性的，許多醫師和病人會抗拒。在這種情況下，治療選項尤其更少。儘管如此，由於病程的進展與惡化，因此必須瞭解NASH和纖維化疾病，以優化治療並降低併發症風險至關重要。

這方面的專家提供最佳的治療指引，幫助醫師判斷肝切片的時機。美國肝病學會的最新準則關於非侵入性診斷以單獨的章節介紹目前現有工具和資源的最佳方法。

**目前正在研究新的技術，以找到像高血壓和高膽固醇血症一樣簡便的檢查方法**。BMS宣布將與丹麥的Nordic Bioscience合作開發纖維化的生物標誌的技術。此外，美國ProSciento 和OWL Metabolomics (西班牙) 也正在聯合開發鑑別NASH患者和 NAFLD患者的非侵入性方法，以便篩選納入NAFLD/NASH候選藥物的臨床試驗。

※　　　※　　　※

查詢台灣臨床試驗資訊網，以NASH為目標適應症，進行P3的有Novartis的tropifexor、Gilead的Selonsertib、Allergan子公司Tobira Therapeutics的cenicriviroc，進行P2的有Novartis的tropifexor和LIK066。

NASH是個市場規模大的領域，值得我們留意發展的競爭。

(取材自AnswersNews)

–End–

1. 內科學誌 2016:27:195-201 [↑](#footnote-ref-1)
2. 酒精性脂肪肝疾病可依據組織學區分成「非酒精性脂肪肝」(nonalcoholic fatty liver, NAFL )及「非酒精性脂肪肝炎」(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)。NAFL的定義為:有肝脂肪變性的證據，但尚未有肝細胞損傷，其演變成肝硬化或肝衰竭的危險性較低;而NASH的定義則為:除了有肝脂肪變性，且已造成了肝細胞損傷，可能造成肝硬化或肝衰竭，少數人甚至可能演變成肝癌。 [↑](#footnote-ref-2)
3. 2017年9月21日美國FDA警告使用Ocaliva® (obeticholic acid)可能增加嚴重肝臟損傷風險。Ocaliva® (obeticholic acid) 用於治療原發性膽道膽管炎，一般建議劑量為每天一次，每次5 mg，最大建議劑量為每日10 mg。自Ocaliva®上市後13個月內，FDA不良反應通報系統 (FAERS)接獲19例死亡案件及11例嚴重肝損傷案例通報，部份中重度肝功能不良的病人因過量使用造成嚴重肝臟損傷甚至致死，然亦有部分輕度肝疾患之病人，在建議劑量治療下發生肝臟損傷。經查Ocaliva®尚未取得衛福部許可證。 [↑](#footnote-ref-3)