



美國 FDA 於 2019 年 6 月發表「伴有代償性肝硬化之非酒精性脂肪肝炎(NASH with compensated cirrhosis)治療用藥之研發」指引草案

發表單位： 美國 FDA
發表時間： 2019/06/03
類 別： 指引草案

摘要整理： 王竣鋒
內容歸類： 臨床研究
關 鍵 字： Nonalcoholic steatohepatitis、NASH、compensated cirrhosis

資料來源：[Nonalcoholic Steatohepatitis with Compensated Cirrhosis: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry-Draft Guidance](#)

重點內容： 本指引草案目的是協助廠商針對治療「伴有代償性肝硬化之非酒精性脂肪肝炎(NASH)」病人的藥品開發。指引重點在於第三期臨床受試者、臨床終點、及安全性考量。有關於美國 FDA 針對伴有肝纖維化 NASH 病人治療用藥的早期研發，請參考[當代醫藥法規月刊第 100 期\(44-45 頁\)](#)。

1. 代償性 NASH 肝硬化的病人透過組織病理切片，可以觀察到肝細胞簇集在結節內，並且被胞外間質厚厚包裹著。隨著病程惡化，病人的肝臟逐漸失去代償，出現肝門脈高壓的併發症及缺乏合成功能，最終導致肝臟衰竭。因此，代償性 NASH 肝硬化病人的治療目標包含延緩肝纖維化、預防肝臟失去代償、減少肝臟移植的需求以及改善存活期。目前美國 FDA 尚未核准此類藥品。
2. 有關三期試驗受試者族群收納條件，廠商須確認肝硬化的成因為 NASH，並排除其他慢性肝臟疾病(例如：酒精性肝病、病毒性肝炎、原發性膽汁性膽管炎、自體免疫性肝炎等等)。
3. 試驗計劃書須說明如何確診代償性 NASH 肝硬化。組織學上可依照切片結果診斷(例如 NASH Clinical Research Network CRN 第 4 級);美國 FDA 鼓勵廠商提出科學證據，以生化或影像學等非侵入式生物指標



台灣藥物法規
資訊與法規公告



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

來取代傳統肝臟切片。

4. 試驗計畫書亦須說明如何排除失去代償能力的 NASH 肝硬化病人，包含但不限於下列證據：肝門脈高壓(例如：血小板過低、食道靜脈曲張、腹水、肝性腦病變病史及脾臟腫大)、膽紅素升高和 PT/INR 凝血時間延長。病人在篩選到納入試驗的期間若失去肝臟代償能力，就不適合進入隨機分配。
5. 某些條件下的病人可以納入這類試驗：(1)病人具有 Gilbert's syndrome 病史但直接膽紅素在正常範圍內；(2)第二型糖尿病病人在加入試驗之前，降血糖藥物需穩定使用至少三個月。
6. 代償性 NASH 肝硬化病人可能正接受 pioglitazone 或維生素 E 的治療。這類病人可以在參與試驗前選擇停藥，或是在參與試驗前六個月固定藥品劑量，並在試驗進行時維持該劑量。
7. 雖然能夠預期 NASH 病人的肝功能指數會呈現異常，但是若 AST/ALT 超過 5 倍正常值上限則很有可能代表其他肝臟共病(例:酒精性肝病、自體免疫性肝病)。因此，試驗不適合招募這類病人。同樣地，膽紅素超過正常值上限或 ALP 超過 1.5 倍正常值上限的病人也不適合參與試驗。
8. 試驗招募應排除下列病人：(1)已列於肝移植等候名單、(2)肝臟 MELD score (Model for End-Stage Liver Disease) >12 、(3)曾有肝細胞癌病史或接受過肝細胞癌治療。
9. 廠商應執行隨機分配、雙盲，安慰劑對照的三期臨床試驗來評估試驗藥品於代償性 NASH 肝硬化的療效。廠商可在試驗執行前與美國 FDA 討論分層因子(例如第二型糖尿病、使用維生素 E 或 pioglitazone)。
10. 試驗療效指標需跟安慰劑比較自隨機分配到第一次發生下列各種事件的時間：(1)腹水相關併發症，包含自發性細菌性腹膜炎、利尿劑抗性腹水及肝性肋膜積水等；(2)食道靜脈曲張出血；(3)肝性腦病變；(4)MELD score ≥ 15 (表示需排入待移植名單)；(5)接受肝臟移植；(6)全因性死亡。
11. 目前沒有足夠證據支持廠商可以病理組織學的改善作為療效替代指標來取得此類藥品的加速核准。美國 FDA 仍然預期以傳統法規核准的途



徑來評估治療代償性 NASH 肝硬化的新藥。

12. 考量到試驗藥物的安全性，廠商應建立於試驗計畫書訂定監測肝功能的指引，並成立專家會議來判定是否發生符合計畫書定義的藥物性肝傷害案例。另外越來越多證據指出非酒精性脂肪肝病(NAFLD)與心血管疾病的關係，執行代償性 NASH 肝硬化試驗也需要監測心血管安全性。