



美國 FDA 於 2018 年 12 月發表「伴有肝纖維化之非肝硬化非酒精性脂肪肝炎(noncirrhotic NASH with liver fibrosis)治療用藥之研發」指引草案

發表單位： 美國 FDA
發表時間： 2018/12/03
類 別： 指引草案

摘要整理： 董淑敏
內容歸類： 臨床研究
關 鍵 字： Noncirrhotic nonalcoholic steatohepatitis with liver fibrosis

資料來源：[Noncirrhotic Nonalcoholic Steatohepatitis With Liver Fibrosis : Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry- DRAFT GUIDANCE](#)

重點內容： 本指引草案為針對伴有肝纖維化之非肝硬化非酒精性脂肪肝炎「noncirrhotic nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with liver fibrosis」治療用藥之臨床研發。

1. 一般性考量，FDA 鼓勵採用疾病(NASH)動物模式以篩選及辨識具潛力的試驗藥品；動物毒理試驗若顯示具有潛在性的肝毒性，應在藥品研發早期制訂一項監測肝臟安全性的計畫；在尚未明瞭藥品的初步耐受性、安全性及藥動學特性，早期試驗階段亦即第一期(phase 1)及觀念證實(proof-of-concept，POC)臨床試驗應排除肝臟合成功能(synthetic function)異常的病人。
2. 第二期(phase 2)研發考量，一項能夠支持進入第三期臨床試驗之第二期研發計畫應提供以下內容：
 - (1) 組織學指標之療效證據，亦即降低發炎、纖維化改善或兩者。
 - (2) 適當分析治療效應大小(effect size)及組織學評估的變異性(variability)，以支持第三期臨床試驗統計分析及檢定力的規劃。
 - (3) 適當的劑量反應資料以支持第三期臨床試驗劑量選擇。
 - (4) 由治療反應時間進程(time course)以獲知第三期臨床試驗適當的治療持續時間(duration)；考量組織學改變所須的時間，第二期試驗的持續時間應至少為 12-18 個月。



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



FDA
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

3. 第三期(phase 3)研發考量

(1) 病人族群/主要招募條件

病人納入條件，由於組織學基線值(baseline histology)對於療效評估非常重要，進行組織學診斷伴有肝纖維化之非酒精性脂肪肝炎(NASH with liver fibrosis)應接近試驗招募的時間(六個月內)；FDA 接受 NASH 活性指數(NSAH activity score · NAS)大於或等於 4 且發炎及肝細胞氣球化(ballooning)各項至少 1 個點數，伴隨 NASH Clinical Research Network (CRN)纖維化分期(stage)大於 1 (stage 1 fibrosis)但低於 4 (stage 4 fibrosis)，作為重要的納入條件。

(2) 試驗設計及療效指標

A. 試驗應採雙盲(double-blind)、安慰劑對照(placebo-controlled)設計。

B. 臨床療效指標，FDA 建議以肝臟組織學改善(liver histological improvements)作為療效指標，具有合理地預測臨床效益以支持加速性核准(accelerated approval)，如下：

- 總體組織病理學判讀(overall histopathological reading)顯示脂肪性肝炎消退(resolution of steatohepatitis)且 NASH CRN 纖維化程度沒有惡化；或
- NASH CRN 纖維化改善程度大於或等於 1 個分期且脂肪性肝炎沒有惡化；或
- 同時具有脂肪性肝炎消退及纖維化改善。

(3) 安全性考量，用來支持核准的安全性資料庫(safety database)應包含在相關劑量的多劑量試驗中曾經暴露於該藥品的病人。

4. 兒科考量，由於兒童 NASH 相較於成人 NASH 具有不同的組織學特徵，由目前僅有藥動學或藥效學資料之成人療效外推至兒童並不適當。