

非酒精性脂肪性肝炎治疗药物——resmetirom

赵贞贞,王凌霄

国家知识产权局专利局 化学发明审查部,北京 100088

【摘要】非酒精性脂肪性肝炎(NASH)发病机制极为复杂,目前尚无标准的治疗方法。resmetirom是一种口服小分子肝脏靶向、选择性甲状腺激素受体 β 激动剂,其在NASH治疗领域为首个达到Ⅲ期临床试验主要终点的药物,且安全性和耐受性良好,有望成为第1个FDA批准用于治疗NASH的药物。本文对resmetirom的基本信息、作用机制及临床研究等进行综述。

【关键词】非酒精性脂肪性肝炎;resmetirom;MGL-3196

【中图分类号】R975

【文献标识码】A

【文章编号】1672-3384(2023)09-0021-04

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2023.09.005

A therapeutic drug of non-alcoholic steatohepatitis: resmetirom

ZHAO Zhen-zhen, WANG Ling-xiao

Department of Chemistry Examination, Patent Office' China National Intellectual Property Administration, Beijing 100088, China

【Abstract】The pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is extremely complex and there is no current standard therapy. Resmetirom is an orally administered small molecule that targets the liver and is a selective thyroid hormone receptor β agonist. It is the first drug in the field of NASH treatment to reach the primary endpoint in phase Ⅲ clinical trials and has good safety and tolerability profiles, which makes it a hopeful candidate to be the first FDA-approved drug for NASH treatment. This article provides a comprehensive review of resmetirom's basic information, mechanism of action and the findings from clinical trials.

【Key words】non-alcoholic steatohepatitis; resmetirom; MGL-3196

非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)是非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)疾病发展进程中的一环,具有肝脏脂肪变性、肝细胞气球样病变及小叶炎症浸润等病理特征。目前,NASH的全球患病率为1.5%~6.4%^[1-2]。约25%NASH患者会发展为肝纤维化,若不加药物干预,容易诱发肝硬化和肝细胞癌,最终威胁生命。NAFLD发病机制极为复杂,近年来,研究者倾向于认为其发病机制属于“多重平行打击”,即在胰岛素抵抗、脂质累积、脂肪组织功能障碍、线粒体功能障碍、内质网应激、氧化应激、免疫反应、胆汁酸、肠道菌群、饮食因素和遗传以及表观遗传因素等多种致病因素平行且非连续的共同作用下引发NAFLD^[3]。

目前,世界范围内仅有印度制药企业Zydus-Cadila

Group开发的saroglitazar magnesium于2020年3月在印度获批上市^[4],该药物在美国尚处于Ⅱ期临床试验阶段。而欧洲、美国和日本等地区和国家尚未批准可用于NASH治疗的药物。

resmetirom(研发代号:MGL-3196)是美国Madrigal公司研制的一种口服小分子肝脏靶向、选择性甲状腺激素受体 β (thyroid hormone receptor β , THR- β)激动剂,也是NASH治疗领域中首个达到Ⅲ期临床试验主要终点的药物。2023年4月18日,resmetirom获得FDA授予的突破性疗法认定。Madrigal公司于2023年7月18日宣布,已向FDA滚动提交新药申请,用于治疗伴肝纤维化的NASH成人患者,并申请对其进行优先审评。本文对resmetirom的基本信息、作用机制及临床研究等进行综述。

1 基本信息

resmetirom 的分子式为 $C_{17}H_{12}Cl_2N_6O_4$, 相对分子质量为 435.22, 化学名为 2-(3,5-二氯-4-((1,6-二氢-5-(1-甲基乙基)-6-氧代-3-吡嗪基)氧基)苯基)-2,3,4,5-四氢-3,5-二氧化-1,2,4-三嗪-6-甲腈, 其化学结构式见图 1。

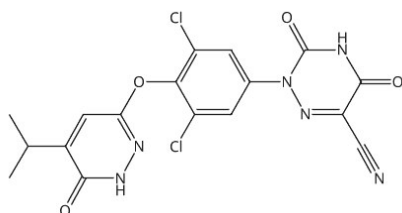


图1 resmetirom 的化学结构式

2 作用机制

甲状腺激素(thyroid hormone, TH)是甘油三酯代谢中必需的调节因子, 包括 T_4 (3,5,3',5'-四碘甲状腺素) 及其活性形式 T_3 (3,5,3'-三碘甲状腺原氨酸)。甲状腺激素受体(thyroid hormone receptors, THR)是连接和调节转录因子的核激素受体家族成员, 这些转录因子调节基因表达主要通过 T_3 [4-5]。THR 有 2 种基因, 分别编码为 THR- α 和 THR- β , 其中, THR- β 主要在肝脏中表达, THR- α 主要在心肌细胞和成骨细胞中表达 [6]。 T_3 可以与细胞中表达的几乎所有 THR- α 和 THR- β 结合。研究发现, THR- β 激动剂具有促进肝脏脂质代谢的作用和治疗 NASH 的潜力, 是目前在研靶点之一 [6-7]。然而, 全身超生理剂量的 TH 类药物可能会活化 THR- α , 导致甲状腺毒症的发生, 对心血管系统和骨产生不良反应。因此, 肝细胞特异性和 THR- β 选择性是 THR- β 激动剂的研究方向。

resmetirom 属于 THR- β 激动剂, 对 THR- β 的激活作用达到 T_3 的 90%, 而对 THR- α 的激活作用仅为 25%。在无细胞辅因子结合测定中, resmetirom 对 THR- β 的半数效应浓度 (EC_{50}) 为 0.21 $\mu\text{mol/L}$, 而对 THR- α 的 EC_{50} 为 3.74 $\mu\text{mol/L}$, 对 THR- β 的选择性是 THR- α 的 28 倍。通过 HEK293T 细胞测试发现, resmetirom 对 THR- β 的选择性是 THR- α 的 12.5 倍。肝细

胞特异性有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1)是 resmetirom 的主要转运蛋白, 而 OATP1B1 的表达限于肝脏。因此, 推测 resmetirom 的肝细胞特异性作用可能与 OATP1B1 的底物有关 [8]。

3 临床研究

3.1 I 期临床试验

resmetirom I 期临床试验包括单次递增剂量试验(NCT01367873)和为期 2 周的多剂量试验(NCT01519531), 评估 resmetirom 在人体中的安全性和耐受性 [9-10]。单次递增剂量试验, resmetirom 组 54 名, 安慰剂组 18 名, resmetirom 组受试者接受 0.25、1.0、2.5、5.0、10.0、20.0、50.0、100.0 和 200.0 mg resmetirom。多剂量试验共纳入 48 名受试者, 分为 6 组, 每组 8 名中, 6 名受试者随机给予 5、20、50、80、100 或 200 mg resmetirom, 2 名受试者给予安慰剂。结果显示, resmetirom 在所有剂量下安全且耐受性良好, 无药物相关不良事件发生。resmetirom 在所有剂量下, 均无证据显示中枢甲状腺轴功能障碍, 且对心率、QT 间期或生命体征没有影响, 对肝酶也没有影响; 与安慰剂组相比, resmetirom 组游离 T_3 和 TSH 显示没有显著差异或剂量依赖性变化, 表明 resmetirom 对中枢甲状腺轴没有影响。这种不具有临床意义的量级变化, 可能归因于肝脏 THR- β 激动作用增加, 导致肝脏 1 型脱碘酶的增加, 降低激素原 T_4 的水平, 并且对活性 T_3 的代谢没有影响。resmetirom 在血浆中的暴露量随着剂量的增加而增加。在多剂量试验中, 剂量低于 80 mg 时, resmetirom 暴露量的增加呈线性增加; 在 100 mg 或 200 mg 高剂量下具有较高变异性。在 50~200 mg 剂量下, 相对于安慰剂组, resmetirom 组低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 和甘油三酯水平显著降低; 在 80 mg 剂量下, 观察到接近最大的脂质效应。

3.2 II 期临床研究

resmetirom II 期临床试验(NCT02912260)是在美国 25 个中心进行的为期 36 周随机、双盲、安慰剂对照试验 [11]。该试验纳入经活体组织检查证实为 NASH (肝纤维化第 1~3 阶段) 且采用 MRI 质子密度脂肪分

数测量肝脏脂肪含量在基线时至少10%的18岁以上成人患者。共纳入125例患者,通过计算机系统将其随机分为2:1,resmetirom组84例,安慰剂组41例,分别接受每日1次口服resmetirom 80 mg或对应量安慰剂。在第12周和第36周时,连续测量肝脏脂肪含量,在第36周时,第2次进行肝脏活体组织检查。该试验主要终点是在第12周时resmetirom组与安慰剂组比较肝脏脂肪含量相对变化。结果显示,与基线比较,治疗第12周时,resmetirom组肝脏脂肪含量减少32.9%,安慰剂组减少10.4%;第36周时,resmetirom组肝脏脂肪含量减少37.3%,安慰剂组减少8.5%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组间不良反应发生率相似,多为轻中度不良反应,以短暂性轻度腹泻(治疗第0~12周,resmetirom组33%,安慰剂组7%;第12~36周,resmetirom组4%,安慰剂组2%)和恶心(治疗第0~12周,resmetirom组12%,安慰剂组5%;第12~36周,resmetirom组6%,安慰剂组2%)较常见。

3.3 Ⅲ期临床试验

目前正在进行resmetirom的4项Ⅲ期临床试验,包括MAESTRO-NAFLD-1、MAESTRO-NASH、MAESTRO-NAFLD-OLE和MAESTRO-NASH-OUTCOMES。

3.3.1 MAESTRO-NAFLD-1 MAESTRO-NAFLD-1(NCT04197479)主要针对NAFLD人群开展,以安全性和耐受性作为主要试验终点,同时以MRI质子密度脂肪分数测量的肝脏脂肪含量及血脂、非侵入性无创检测(non-invasive tests, NITs)指标改变等作为次要终点^[11]。患者以1:1:1比例随机分配至每日1次resmetirom 80 mg组、resmetirom 100 mg组和安慰剂对照组。通过历史肝脏活体组织检查或NITs,将具有3种代谢危险因素的患者标注为NASH或NAFLD。该试验旨在补充安全信息以支持NASH适应证,并提供临床相关关键次要疗效终点的数据,以更好地表明resmetirom对心血管和肝脏相关疾病的潜在临床益处。

2022年1月公布的该试验数据表明,治疗52周后,相较于安慰剂组,resmetirom组平均肝脏脂肪含量下降超过40%,同时LDL-C水平显著改善;第24周时,resmetirom 80 mg组的平均脂肪含量下降12.7%,resmetirom 100 mg组下降14.4%,安慰剂组下降1.7%。resmetirom安全性和耐受性良好,≥3级治疗期间出现的不良事件发生率resmetirom 80 mg组为8.0%,

resmetirom 100 mg组为9.0%,安慰剂组为9.1%。

3.3.2 MAESTRO-NASH MAESTRO-NASH(NCT03900429)于2019年3月开始,主要在经肝脏活体组织检查确诊为非肝硬化NASH的人群中开展,是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床试验^[12]。将患者按1:1:1比例随机分配为resmetirom 80 mg组、resmetirom 100 mg组和安慰剂组,每日口服1次resmetirom或安慰剂。共招募966例NASH患者,至少一半患有肝纤维化F3期,其余为F2或F1b期,少数为F1期。研究终点为双主要终点,即治疗52周后,比较3组NASH消退、NAFLD活动度评分(NAFLD activity score, NAS)降低≥2分及肝纤维化未恶化,或≥1期肝纤维化改善及NAS未恶化患者比例。任一主要终点的实现认为是成功的结果。关键次要终点是治疗24周后LDL-C降低情况。所有患者在最初治疗的52周后继续接受54个月的治疗,累积检测肝脏临床结果,包括活体组织检查进展为肝硬化、肝脏失代偿事件和全因死亡率。最终评估955例经活体组织检查证实的NASH伴肝纤维化、具有改良意向治疗的患者在52周时组织学反应。其中,排除11例早期研究中断或缺少第2次肝脏活体组织检查结果,并在主要功效分析中无反应的患者。2022年12月19日,Madrigal公司宣布该试验主要终点和关键次要终点结果,见表1。

resmetirom在80 mg和100 mg剂量下均安全,且耐受性良好。resmetirom 80 mg组和resmetirom 100 mg组及安慰剂组的严重不良事件发生率接近,分别为11.8%、12.7%和12.1%。严重不良事件发生率与预期结果接近。resmetirom 80 mg组、resmetirom 100 mg组及安慰剂组因不良事件而治疗中断率低,分别为2.8%、7.7%和3.7%。常见的不良事件为治疗初期轻度腹泻及轻度恶心,resmetirom 80 mg组、resmetirom 100 mg组及安慰剂组的发生率分别为28%、34%、16%及22%、19%、13%。

3.3.3 MAESTRO-NAFLD-OLE MAESTRO-NAFLD-OLE(NCT04951219)是一项单独的52周Ⅲ期临床试验,即MAESTRO-NAFLD-1的开放标签扩展单盲试验,用于评估NAFLD患者每日口服1次resmetirom的安全性和耐受性,预计2024年4月完成^[13]。

3.3.4 MAESTRO-NASH-OUTCOMES MAESTRO-NASH-OUTCOMES(NCT05500222)是一项随机、

表1 MAESTRO-NASH试验主要终点指标和关键次要终点指标结果

终点指标	安慰剂组 (n=318)	resmetirom 80 mg组(n=316)	P值(与安慰 剂组比较)	resmetirom 100 mg组(n=321)	P值(与安慰 剂组比较)
主要终点指标(治疗52周后)					
NASH消退(气球样变性0.0分,炎症0.1分), NAS降低≥2分,且肝纤维化未恶化患者比例	10%	26%	<0.0001	30%	<0.0001
≥1期肝纤维化改善,NAS未恶化患者比例	14%	24%	<0.0002	26%	<0.0001
关键次要终点指标(治疗24周后)					
LDL-C下降幅度	1%	-12%	<0.0001	-16%	<0.0001

注:NASH表示非酒精性脂肪性肝炎;NAS表示非酒精性脂肪性肝病活动度评分;LDL-C表示低密度脂蛋白胆固醇

双盲、安慰剂对照试验^[14]。约700例早期NASH伴肝硬化患者以3:1比例随机接受80 mg resmetirom或安慰剂,每日早晨口服1次,直至达到所需的临床结局数量。临床结局包括全因死亡、肝移植和重大肝脏事件如潜在肝功能代偿不全事件(腹水、肝性脑病或胃食管静脉曲张出血)、终末期肝病模型评分从<12分增加至≥15分。该试验包括长达60 d的筛选期和约3年的治疗期,积极的结果将支持resmetirom用于治疗代偿功能良好的NASH伴肝硬化适应证的批准。该试验预计2025年8月完成。

综上所述,NASH发病机制复杂,不积极治疗可能会威胁患者生命。resmetirom已开展4项Ⅲ期临床研究,其中最重要的Ⅲ期临床试验MAESTRO-NASH在2023年初获得满意的结果,在resmetirom 80 mg和100 mg剂量下治疗52周后,26%~30%的患者可以达到主要试验终点,且安全性和耐受性良好。因此,Madrigal公司于2023年7月已完成向FDA滚动提交resmetirom用于治疗伴肝纤维化NASH成人患者的新药申请。resmetirom有望成为首个FDA批准用于NASH的新型药物。

【参考文献】

[1] Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(5): 1264-1281.
[2] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 73-84.
[3] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA, et al. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *Metabolism*, 2016, 65(8): 1038-1048.
[4] 李国超,于媛,李晓菲,等.非酒精性脂肪性肝炎治疗靶点和靶向药物研发进展[J]. *河北工业科技*, 2023, 40(3): 225-234.
[5] Chamba A, Neuberger J, Strain A, et al. Expression and func-

tion of thyroid hormone receptor variants in normal and chronically diseased human liver[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(1): 360-367.
[6] Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5): 259-269.
[7] Grover GJ, Kelly J, Malm J. Thyroid hormone receptor subtype-β-selective agonists as potential treatments for metabolic syndrome[J]. *Future Lipidol*, 2007, 2(6): 641-649.
[8] Hönes GS, Sivakumar RG, Hoppe C, et al. Cell-specific transport and thyroid hormone receptor isoform selectivity account for hepatocyte-targeted thyromimetic action of MGL-3196 [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 13714.
[9] Taub R, Chiang E, Chabot-Blanchet M, et al. Lipid lowering in healthy volunteers treated with multiple doses of MGL-3196, a liver-targeted thyroid hormone receptor-β agonist [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 230(2): 373-380.
[10] Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10213): 2012-2024.
[11] ClinicalTrials.gov. Rebecca taub, a phase 3 study to evaluate the safety and biomarkers of resmetirom (MGL-3196) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients (MAESTRO-NAFLD-1) [EB/OL]. (2022-09-06) [2023-05-18]. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04197479?term=Resmetirom&rank=2>.
[12] ClinicalTrials.gov. A phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of MGL-3196 (resmetirom) in patients with NASH and fibrosis (MAESTRO-NASH) [EB/OL]. (2022-09-11) [2023-05-18]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03900429>.
[13] ClinicalTrials.gov. Edward Chiang, a phase 3 study to evaluate safety and biomarkers of resmetirom (MGL-3196) in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), MAESTRO-NAFLD-open-label-extension (MAESTRO-NAFLD-OLE) [EB/OL]. (2022-10-19) [2023-05-18]. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04951219?term=Resmetirom&rank=1>.
[14] ClinicalTrials.gov. Thomas hare, a phase 3 study to evaluate the effect of resmetirom on clinical outcomes in patients with well-compensated NASH cirrhosis (MAESTRO-NASH-OUTCOMES) [EB/OL]. (2023-02-09) [2023-05-18]. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05500222?term=Resmetirom&rank=3>.

收稿日期:2023-06-07 本文编辑:任洁