

### 【Symposium 6-2】

## Novel insights and Prospects of Targeted Therapy for Kidney Diseases GN Clinical Trial

Wen-Chih Chiang

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital

今天的演講著重於常見的腎絲球腎炎，如原發性 IgA 腎病變、膜性腎病變及腎絲球硬化等，藉由已知可能的致病機轉所發展出的標的藥物，對進行中、接近完成或終止的臨床試驗進行簡介。抗體引起的腎絲球病變，B 細胞扮演重要角色，其特殊標記 CD20 為治療的標的，過去已知在血管炎、膜性腎病變及紅斑性狼瘡腎炎具有療效，但在 IgA 腎病變臨床試驗以失敗告終。B 細胞的一些促進生長分化受體如 BAFF/April 及其訊息傳導途徑分子，如 Spleen tyrosine kinase (Syk)，也可以為治療的標的，漿細胞的特異分子 CD38 更為理想標的之一。抗體與抗原形成的免疫複合體會活化補體系統，替代補體系統（如 factor B 及 factor D）或 lectin 補體系統及共同補體系統分子（如 C3 跟 C5）皆為可能的治療標的。

在 IgA 腎病變以 ARIL/BAFF 為標的 Sibeprenlimab (anti-APRIL)、BION-1301 (Zigakibart, anti-APRIL) 及 Telitacicept (anti-April/BAFF) 為例，Sibeprenlimab 治療 12 個月的臨床二期的研究顯示可以減輕 50~60% 蛋白尿及降低血中 Gd-IgA1；BION-1301 在一/二期研究，治療 100 週可以減少約 60~70% 蛋白尿；Telitacicept 在二期研究 24 週的治療可以減少蛋白尿及 eGFR 的下降。

Fostamatinib (Syk inhibitor) 在二期研究治療中有減輕蛋白尿的趨勢。Blisibimod (Anti-BAFF) 及 Atacicept (TACI-Fc, Anti-APRIL/BAFF) 在腎絲球腎炎在三期的各臨床研究以提早終止作收。Anti-CD38 藥物的臨床研究則尚無結果釋出。替代補體系統抑制劑 Itapcapan (Factor B inhibitor) 在 IgA 腎病變二期 9 個月試驗中減少 30~40% 的蛋白尿，三期試驗期中分析也顯示同樣效果。Lectin 補體系統抑制劑 Narsoplimab 則在三期臨床試驗證實無效。Nefeco 為 Targeted-release formulation of budesonide 作用在腸道 Peyer patch，在 IgA 腎病變的 9 個月治療，在第 12 及 24 個月，蛋白尿分別減少約 51% 及 30%。

膜性腎病變研究標的藥物也以 B 或漿細胞及補體系統抑制為主，臨床研究進度較慢。Belimumab (anti-BAFF) 一期研究結果顯示可以減輕蛋白尿及降低自體抗體血中濃度。Felzartamab (anti-CD38) 在一/二期研究顯示在新診斷或復發病患可達 47% 部分緩解，在治療頑固型病患 18% 可達部分緩解。Itapcapan 則因無治療效果，二期試驗提前終止。局部腎絲球硬化因多數致病機轉不明，僅有致病原因清楚的基因型突變引起的類型在臨床試驗有一些進展，如 TRPC、APOL1、及 SLIT2 突變引起的腎球球硬化。

在影響血液動力學的藥物中，Sparcentan 可透過抑制 endothelin-1 及 angiotensin II 受體，於 IgA 腎病變臨床三期研究中顯示：相對單獨 Irbesartan 治療而言，可再減輕約 50% 蛋白尿及縮窄 eGFR 降低的速度。於局部腎絲球硬化三期研究中顯示：108 週的治療也可減少約 50% 的蛋白尿。

結論：針對致病機轉設計的藥物已在腎絲球腎炎治療研究有了相當不錯的進展，期待未來有效果更好副作用更低的選擇。但仍需要依據機轉的對疾病做更好的分類，對治療研究應會有更大的幫助並發展對病患更精準的治療。

