

เซลาดลพาร์: ยารักษาโรคท่อน้ำดีอักเสบปฐมภูมิ

Seladelpar: A Medication for Treating Primary Biliary Cholangitis

บุญยวีร์ ไทยปรีชา¹, ภ.บ.

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ e-mail: Punyawee.py@gmail.com

รวีภัทร อนรรฆเมธี¹, ภ.บ.

e-mail: raweeapat.ana@mahidol.ac.th

Punyawee Thaipreecha¹, Pharm.D.

Corresponding author e-mail: Punyawee.py@gmail.com

Raweeapat Anakamaetee¹, Pharm.D.

e-mail: raweeapat.ana@mahidol.ac.th

¹ ฝายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี

¹ Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital

รับบทความ: 2 มิถุนายน 2568

แก้ไข: 30 กันยายน 2568

ตอบรับ: 8 พฤศจิกายน 2568

บทคัดย่อ

เซลาดลพาร์ เป็นยาในกลุ่ม peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonist โดยมีความจำเพาะเจาะจงต่อ ligand-binding domain ของ PPAR- δ ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาในวันที่ 14 สิงหาคม พ.ศ. 2567 สำหรับการรักษาโรคท่อน้ำดีอักเสบปฐมภูมิ โดยใช้ร่วมกับ ursodeoxycholic acid (UDCA) ในผู้ใหญ่ที่มีการตอบสนองไม่เพียงพอต่อ UDCA หรือใช้เป็นยาเดี่ยวในกรณีที่ไม่สามารถทนต่อการใช้ UDCA ได้ กลไกการออกฤทธิ์ของยา จะออกฤทธิ์กระตุ้นที่ PPAR- δ ซึ่งช่วยเพิ่มการทำงานของ PPAR- δ ที่มีบทบาทในการควบคุมการเผาผลาญกรดไขมันและการอักเสบในตับ โดยการกระตุ้น PPAR- δ จะช่วยลดการสะสมของกรดน้ำดีในตับ ลดการอักเสบและบรรเทาภาวะน้ำดีคั่งจากการทบทวนรายงานการศึกษายอย่างเป็นระบบ พบว่า ยามีประสิทธิภาพในการลด alkaline phosphatase และ bilirubin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังสามารถลดอาการคันที่เกิดจากภาวะคั่งของน้ำดีได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยได้แก่ คัน ท้องเสีย คลื่นไส้ การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ปวดท้อง การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนบน ปวดข้อ และอาเจียน

Abstract

Seladelpar is a selective peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPAR- δ) agonist. The United States Food and Drug Administration approved seladelpar on August 14, 2024 for the treatment of primary biliary cholangitis in combination with ursodeoxycholic acid (UDCA) in adults who have an inadequate response to UDCA, or as monotherapy in patients unable to tolerate UDCA. Seladelpar works by stimulating PPAR- δ , which enhances the function of PPAR- δ that plays a role in regulating fatty acid metabolism and inflammation in the liver. By activating PPAR- δ , it helps reduce the accumulation of bile acids in the liver, decrease inflammation, and cholestasis. A systematic literature review has demonstrated that the drug is statistically effective in reducing alkaline phosphatase and bilirubin levels. Additionally, it significantly reduces pruritus caused by cholestasis when compared to the placebo group. The most common adverse reactions are pruritus, diarrhea, nausea, urinary tract infection, abdominal pain, nasopharyngitis, arthralgia and vomiting.

คำสำคัญ: เซลาเดลพาร์; โรคท่อน้ำดีอักเสบปฐมภูมิ; peroxisome proliferator-activated receptor

Keyword: seladelpar; primary biliary cholangitis; peroxisome proliferator-activated receptor

การอ้างอิงบทความ:

บุญยวีร์ ไทยปรีชา, รวิภัทร์ อนรรฆเมธี. เซลาเดลพาร์: ยารักษาโรคท่อน้ำดีอักเสบปฐมภูมิ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2568; 35(3):367-77.

Citation:

Thaipreecha P, Anakkamaetee R. Seladelpar: a medication for treating primary biliary cholangitis. Thai J Hosp Pharm. 2025;35(3):367-77.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายพยาธิสรีรวิทยา และแนวทางการรักษาโรคท่อน้ำดีอักเสบปฐมภูมิได้
2. สามารถอธิบายข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ และผลลัพธ์ทางคลินิกของ seladelpar ได้
3. สามารถนำความรู้จากบทความมาประยุกต์ใช้ในการบริบาลทางเภสัชกรรมได้

บทนำ

Primary biliary cholangitis (PBC) หรือ โรคท่อน้ำดีอักเสบปฐมภูมิ เป็นโรคที่เกิดจากภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune disease) ที่ทำลายท่อทางเดินน้ำดีภายในตับ มีการดำเนินโรคอย่างช้า ๆ หากไม่ได้รับการรักษา อาจพัฒนาไปสู่ภาวะ cholestasis (การคั่งของน้ำดีในตับ) นำไปสู่ภาวะตับแข็ง (cirrhosis) และตับวาย (liver failure) ได้ ส่วนใหญ่พบในผู้หญิงอายุระหว่าง 40-70 ปี และมีอุบัติการณ์ทั่วโลกโดยรวมโดยเฉลี่ยประมาณ 1.76 รายต่อประชากร 100,000 คนต่อปี จากการศึกษาระบาดวิทยาล่าสุดพบว่าอัตราส่วนการเกิดเพิ่มขึ้นทั่วโลกและอัตราส่วนหญิงต่อชายลดลง^{1,2} PBC มักแสดงอาการด้วยการเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องของค่าเอนไซม์ตับที่เกี่ยวข้องกับภาวะน้ำดีคั่ง เช่น alkaline phosphatase (ALP) และ gamma-glutamyl transferase (GGT) และตรวจพบ anti-mitochondrial antibodies (AMA) หรือ antibody ที่จำเพาะต่อ PBC เช่น anti-sp100 หรือ anti-gp210

อาการที่พบในผู้ป่วย PBC ได้แก่ อาการเหนื่อยล้า (fatigue) คัน แห้งที่ตาและปาก (sicca syndrome) และดีซ่าน ที่ค่อย ๆ รุนแรงขึ้น เป้าหมายของการรักษา คือ ป้องกันไม่ให้โรคพัฒนาไปสู่โรคตับระยะสุดท้าย การรักษาในปัจจุบันโดยทั่วไปคือการใช้ ursodeoxycholic acid (UDCA) ซึ่งสามารถชะลอการดำเนินโรคได้ แต่ผู้ป่วยบางกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อ UDCA จำเป็นต้องมีทางเลือกในการรักษาใหม่³

กลไกการเกิดโรค PBC

สาเหตุการเกิด PBC มีทั้งจากปัจจัยทางพันธุกรรม และสิ่งแวดล้อมโดยเกิดการทำลาย immune tolerance ต่อเซลล์ท่อน้ำดี (biliary epithelial cells; BECs) วงจรของการทำลายเซลล์เยื่อท่อน้ำดีโดยระบบภูมิคุ้มกันที่ส่งผลให้เกิด cholestasis และพังผืดในตับ (fibrosis) มีดังนี้^{2,4}

1. การสร้าง AMA ที่มีความจำเพาะต่อตัวรับ PDC-E2

การสร้าง AMA ที่มีความจำเพาะต่อตัวรับ PDC-E2 ผ่าน T cell และ B cell โดยการกระตุ้น B cell เกิดจาก costimulatory signal จาก CD40/CD40L ที่อยู่บน T cell และ B cell โดยการจับกันของ CD40/CD40L ทำให้ B cell เกิดการสร้าง AMA ที่จำเพาะกับ PDC-E2 ส่งผลให้เกิดการทำลาย BECs และกระตุ้นการอักเสบในท่อน้ำดี เกิด cholestasis และ fibrosis ในตับ

2. การกระตุ้นเซลล์ภูมิคุ้มกัน

ใน macrophage จะมี JAK-STAT และ NF- κ B signaling pathways ที่ทำหน้าที่ในการส่งสัญญาณทำให้เซลล์ตอบสนองต่อการติดเชื้อ โดย JAK-STAT pathway ทำหน้าที่เป็นสายส่งสัญญาณจากตัวรับ cytokine บนผิวเซลล์ เข้าไปถึงนิวเคลียสเพื่อเปลี่ยนการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองภูมิคุ้มกัน ส่วน NF- κ B จะเกี่ยวข้องกับการสร้าง cytokine และ chemokines และจะมี PPAR ที่คอยยับยั้งการทำงานของ NF- κ B ไม่ให้เกิด

การอักเสบที่มากเกินไป

3. การผลิต cytokine ของ active T cell

CXCL9 และ CXCL10 เป็น chemokine ที่ร่างกายผลิตขึ้นในบริเวณที่อักเสบของ hepatocyte โดยกระตุ้นให้เกิดการกระตุ้น T cells ทำให้เกิดการหลั่ง cytokine ที่สำคัญ ได้แก่ IFN- γ กระตุ้น cytotoxic T cell ทำให้เกิด apoptosis หรือ senescence ของ BECs ผ่านทาง FasL-Fas และการหลั่ง perforin และ granzyme B นำไปสู่การเพิ่มจำนวนของ IFN- γ และ TNF- α ทำให้เกิด BECs apoptosis และ IL-4 กระตุ้นการทำงานของ B-cell และการสร้าง antibody

4. การสังเคราะห์กรดน้ำดี

CYP7A1 และ CYP7A2 ที่ hepatocyte มีหน้าที่เปลี่ยน cholesterol เป็นกรดน้ำดี โดยกรดน้ำดีที่สร้างขึ้นจะถูกขับออกจาก hepatocyte ผ่าน bile salt export pump (BSEP) เข้าสู่ bile canaliculi และเข้าสู่ท่อน้ำดี ซึ่ง CYP7A1 และ CYP7A2 จะถูกควบคุมการผลิตกรดน้ำดี โดย FXR หรือ FGF-19 ผ่านตัวรับ FGFR4 PPAR- α หรือ PPAR- δ เมื่อมีการสร้างน้ำดีที่มากเกินไปโดยปกติกรดน้ำดีจะจับกับ phosphatidylcholine และถูกขับออกโดย MDR3

5. Anion exchanger 2 (AE2)

ในสภาวะปกติ anion exchanger 2 (AE2) ซึ่งอยู่ที่ apical cell ของ BEC มีหน้าที่แลกเปลี่ยน ไอออนคลอไรด์ (Cl^-) กับไบคาร์บอเนต (HCO_3^-) ทำให้เกิดฟิล์มที่ปกคลุมพื้นผิวด้านบน (apical surface) เรียกว่า bicarbonate umbrella ซึ่งเป็นชั้นป้องกันที่สำคัญของเซลล์ท่อน้ำดี ในผู้ป่วย PBC เกิดความผิดปกติที่ AE2 ทำให้ลดการหลั่งของ bicarbonate ไปยังท่อน้ำดี เกิดการลดลงของ bicarbonate umbrella ส่งผลให้ hydrophobic bile acids ซึ่งเป็นกรดน้ำดีที่มีคุณสมบัติไม่ละลายน้ำ สามารถเข้าสู่เซลล์ท่อน้ำดีและทำให้เซลล์เกิดความเสียหาย

6. Senescent cells และ apoptotic cells

Senescent cells และ apoptotic cells จะหลั่งสารกระตุ้น hepatic stellate cells ทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรัง fibrosis และ biliary stasis

อาการของโรค PBC

ผู้ป่วย PBC มักมีอาการหลายอย่างที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต เช่น อาการเหนื่อยล้า คันผิวหนังจากการคั่งของน้ำดี (cholestatic pruritus) และอาการไม่สบายท้อง⁴ อาการเหนื่อยล้าเป็นอาการที่พบได้บ่อยและส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 50 โดยอาการไม่ได้สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคหรือระยะของโรค cholestatic pruritus เป็นอาการที่พบได้บ่อยเช่นกันและมีผลกระทบต่อผู้ป่วยร้อยละ 20-80 โดยอาการคันสามารถเกิดได้ทั้งเฉพาะที่หรือทั่วร่างกาย โดยอาการคันมักจะเริ่มในช่วงที่มีการสะสมของน้ำดีในตับ⁴ และการเปลี่ยนแปลงความรุนแรงของอาการตามการดำเนินของโรค โดยอาการคันมักจะรุนแรงเมื่อการดำเนินของโรคแย่ลง ในผู้ป่วย PBC ที่มีอาการรุนแรง อาจพบอาการที่บ่งบอกถึงการพัฒนาไปสู่ตับแข็ง หรือภาวะ decompensated liver disease ซึ่งรวมถึง ascites, hepatic encephalopathy และ hyperbilirubinemia ซึ่งมักพบในระยะสุดท้ายของโรค^{4,5}

การวินิจฉัยโรค PBC

การวินิจฉัย PBC ในระยะแรกจะพิจารณาจากหลายปัจจัย ได้แก่ ประวัติทางการแพทย์ของผู้ป่วย การตรวจร่างกาย การตรวจทางชีวเคมี และการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน รวมทั้งผู้ป่วยมักมีอาการที่แสดงออกในรูปแบบของการอุดตันของท่อน้ำดี เช่น cholestatic pruritus ความเหนื่อยล้า และความไม่สบายท้อง หรือดีซ่าน ซึ่งเป็นอาการที่พบได้บ่อยใน PBC³

เกณฑ์การวินิจฉัย PBC จาก European Association for the Study of the Liver (EASL) และ American Association for the Study of Liver Diseases^{5,6}

1. การเพิ่มขึ้นของระดับ ALP ในเลือด อย่างต่อเนื่อง (มากกว่า 6 เดือน) โดยที่ผลการตรวจอัลตราซาวด์ของท่อน้ำดีอยู่ในเกณฑ์ปกติ

2. การทดสอบ AMA เป็นบวก โดยที่ผลการทดสอบมีค่าเฉลี่ยมากกว่า 1:40 หรืออาจพบ anti-sp100 และ anti-gp210 subtypes ของ anti-nuclear antibodies

(ANA)

3. การตรวจทางพยาธิวิทยา พบ non-suppurative obstructive cholangitis ที่มีผลกระทบต่อท่อน้ำดีระหว่างเซลล์ (interlobular bile ducts)

ในการประเมินวินิจฉัย PBC ควรทำในผู้ป่วยที่มี cholestasis เรื้อรัง การซักประวัติและการตรวจร่างกาย รวมทั้ง serological test และการทำ abdominal ultrasound เพื่อประเมินภาวะอุดตันของท่อน้ำดีเป็นสิ่งสำคัญ ในผู้ป่วยที่มีระดับ ALP ที่สูงและพบ AMA เป็นบวก สามารถช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรคได้เนื่องจากมีค่าความแม่นยำสูง (positive predictive value) มากกว่าร้อยละ 95 โดยไม่จำเป็นต้องทำ liver biopsy⁶ การตรวจพบ ANA เช่น anti-gp210 หรือ anti-sp100 เทียบเท่ากับการตรวจพบ AMA แต่หากไม่สามารถตรวจ AMA หรือ ผู้ป่วยที่มี AMA เป็นบวก แต่ไม่มีการเพิ่มขึ้นของ ALP การทำ liver biopsy สามารถช่วยยืนยันการวินิจฉัยได้

ยาที่ใช้รักษา PBC

1. Ursodeoxycholic acid (UDCA)

UDCA เป็นยาชนิดเดียวที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษา PBC โดยมีประสิทธิภาพในการลดระดับ biochemical markers เช่น ALP, bilirubin, GGT และ cholesterol และช่วยชะลอการดำเนินของโรค การรักษาด้วย UDCA มักเริ่มต้นด้วยขนาด 13-15 mg/kg/day UDCA ช่วยลดการสะสมของกรดน้ำดีในตับและช่วยป้องกันการทำลายท่อน้ำดี แต่อย่างไรก็ตาม พบว่าร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ UDCA หรือผู้ป่วยทนต่อยาไม่ได้ เช่น ท้องเสียเรื้อรัง ท้องอืด น้ำหนักเพิ่มขึ้น และ อาการคันแสบ^{3,6,7}

2. Obeticholic acid (OCA)

OCA เป็นยาที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ chez ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ UDCA หรือไม่สามารถทนต่อการใช้ UDCA ได้ OCA เป็นยาในกลุ่ม Farnesoid X receptor (FXR) agonists โดย OCA เป็นอนุพันธ์ของกรดน้ำดีที่มีผลในการกระตุ้น FXR ซึ่งช่วยลดการสร้างและดูดซึมกรดน้ำดี จากผลการศึกษา OCA สามารถลดระดับ ALP และ GGT

ได้อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก และได้รับการอนุมัติจาก European Medicines Agency (EMA) สำหรับใช้ chez ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือทนต่อ UDCA^{3,6}

3. Budesonide

Budesonide เป็นสเตียรอยด์ชนิดหนึ่งที่ใช้ในการรักษาร่วมในผู้ป่วยบางรายที่มี hepatitis overlap หรือมีภาวะการอักเสบในตับร่วมกับ PBC โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีระดับ serum transaminases สูงและมีอาการอักเสบของตับ แต่การใช้ budesonide ต้องระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง หรือในผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกพรุนรุนแรง ผู้สูงอายุ หรือโรคเบาหวาน^{3,6}

4. PPAR agonists

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) เป็น nuclear receptor ที่สำคัญในการควบคุมกระบวนการเมแทบอลิซึมในร่างกาย โดยเฉพาะในกระบวนการเกี่ยวกับกรดน้ำดี โดยมี 3 ประเภท ได้แก่ PPAR- α จะพบมากในตับ หัวใจ ไต และกล้ามเนื้อ โดยทำหน้าที่ควบคุมกระบวนการเผาผลาญไขมัน การขนส่งกรดน้ำดี และการเผาผลาญไขมัน

PPAR- γ พบมากในเนื้อเยื่อไขมัน และมีบทบาทในการควบคุมการสะสมไขมันและการเผาผลาญกลูโคส

PPAR- δ พบในหลายอวัยวะและมีบทบาทในการควบคุมการอักเสบและการเผาผลาญไขมันในตับ

ยาในกลุ่ม PPAR agonists เช่น bezafibrate, fenofibrate, elafibranor, seladelpar, และ saroglitazar^{6,8} ต่อไปจะกล่าวถึง seladelpar เท่านั้น

Seladelpar

ข้อมูลทั่วไป

Seladelpar เป็นยาในกลุ่ม PPAR โดยเป็น PPAR- δ agonist ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาในวันที่ 14 สิงหาคม พ.ศ. 2567 สำหรับการรักษา PBC รูปแบบยาอยู่ในรูปยาเม็ดแคปซูล สีเทา-น้ำเงิน ขนาด 10 mg ภายใต้ชื่อการค้า LIVDELZI[®] โดยบริษัท Gilead Sciences ทั้งนี้ยังไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนยาและจัดจำหน่ายในประเทศไทย⁹

ชื่อทางเคมี: 2-[4-[(2R)-2-ethoxy-3-[4-(trifluoromethyl) phenoxy] propyl] sulfonyl-2-methyl phenoxy] acetic acid⁹

สูตรโมเลกุล: $C_{21}H_{23}F_3O_5S \cdot C_6H_4N_2O_2 \cdot 2H_2O$
โดยมีสูตรโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 1

ข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและฤทธิ์

มีโครงสร้างหลัก 3 ส่วนที่ส่งผลต่อการจับและการออกฤทธิ์แบบจำเพาะเจาะจง (selective agonist) กับ ligand-binding domain (LBD) ของ PPAR- δ ดังนี้

1. หมู่ carboxylic เป็นส่วนที่สำคัญที่สุดในการยึดเหนี่ยว ligand เข้ากับ LBD ของ PPAR- δ โดยทำหน้าที่เป็นจุดยึดเหนี่ยวหลัก (anchoring site) หมู่ carboxylic ของ seladelpar จะสร้าง hydrogen bonds และ electrostatic interactions กับกรดอะมิโนเป้าหมาย

2. หมู่ trifluoromethyl มีคุณสมบัติเป็น lipophilic สูง เกิดการจับกับกรดอะมิโน hydrophobic หลายตัว ช่วยเสริมความจำเพาะ (selectivity) ต่อ PPAR- δ มากกว่า PPAR- γ

3. Thiophenoxy เป็นตัวเชื่อมระหว่างหมู่ carboxylic และหมู่ trifluoromethyl ช่วยจัดวาง conformation ให้พอดีกับ LBD ของ PPAR- δ และเพิ่มความจำเพาะของการจับได้^{10,11}

เภสัชพลศาสตร์

Seladelpar เป็น PPAR- δ agonist ซึ่งช่วยเพิ่มการทำงานของ PPAR- δ ที่มีบทบาทในการควบคุมการเผาผลาญกรดไขมันและการอักเสบในตับ โดยการกระตุ้น

PPAR- δ จะช่วยลดการสะสมของกรดน้ำดีในตับ ลดการอักเสบ และลดภาวะน้ำดีคั่ง⁹

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมยา: ระยะเวลาที่ยามีความเข้มข้นในเลือดสูงสุด คือ 1.5 ชั่วโมง

การกระจายยา: ค่าปริมาตรการกระจายตัว ประมาณ 133.2 ลิตร และมีการจับโปรตีนในพลาสมา มากกว่าร้อยละ 99

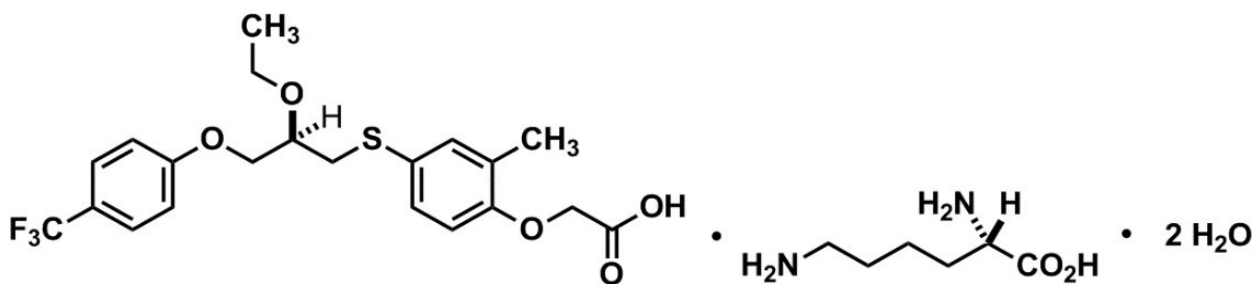
การกำจัดยา: ในอาสาสมัครสุขภาพดี ยามีค่าครึ่งชีวิตอยู่ที่ประมาณ 6 ชั่วโมง และในผู้ป่วย PBC มีค่าครึ่งชีวิตอยู่ในช่วง 3.8-6.7 ชั่วโมง

การเปลี่ยนแปลงสภาพยา: in vitro ยาถูกเปลี่ยนแปลงผ่าน CYP2C9 เป็นหลัก รองลงมาเป็น CYP2C8 และ CYP3A4 ซึ่งจะได้ seladelpar sulfoxide (M1), desethyl-seladelpar (M2) และ desethyl-seladelpar sulfoxide (M3) ซึ่งเป็นเมแทบอลิต์ที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

การขับออก: ยาถูกกำจัดผ่านทางปัสสาวะประมาณร้อยละ 73.4 (ในรูปเดิมน้อยกว่าร้อยละ 0.01) และขับออกทางอุจจาระร้อยละ 19.5 (ในรูปเดิมน้อยกว่าร้อยละ 2.02)⁹

ปฏิกิริยาระหว่างยา

การศึกษาภายในหลอดทดลอง พบว่ายาคือ substrate ของเอนไซม์ CYP2C9, 2C8, 3A4 และ breast cancer resistance protein (BCRP) transporter, P-glycoprotein (P-gp) และ organic anion trans-



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้าง seladelpar

porter 3 (OAT3)⁹

พบปฏิกริยาระหว่างยา โดยพบความเปลี่ยนแปลงของ AUC_{0-inf} (area under the plasma concentration-time curve from zero time to infinity) และ C_{max} (maximum plasma concentration) ของ seladelpar เมื่อใช้ร่วมกับยาต่อไปนี้

1. ยาที่ยับยั้งการทำงานของ OAT3

การใช้ seladelpar ร่วมกับ probenecid ขนาด 500 mg ในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่า AUC_{0-inf} เพิ่มขึ้น 2 เท่า และ C_{max} เพิ่มขึ้น 4.69 เท่า

2. ยาที่ยับยั้งการทำงานของ BCRP

การใช้ seladelpar ร่วมกับ cyclosporine ขนาด 600 mg ในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่า AUC_{0-inf} เพิ่มขึ้น 2.1 เท่า และ C_{max} เพิ่มขึ้น 2.0 เท่า

3. ยาที่ยับยั้งการทำงานของ CYP2C9 แบบแรง

การใช้ seladelpar ร่วมกับ sulphaphenazole คาดว่า AUC_{0-inf} เพิ่มขึ้น 3.7 เท่า

4. ยาที่ยับยั้งทั้งการทำงานของ CYP2C9 และ 3A4 แบบปานกลางถึงรุนแรง

การใช้ seladelpar 10 mg หลังจากใช้ fluconazole 400 mg ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี พบว่า AUC_{0-inf} เพิ่มขึ้น 2.4 เท่า และ C_{max} เพิ่มขึ้น 1.4 เท่า

5. ยาที่เหนี่ยวนำการทำงานของ CYP3A และ CYP2C9

มีการศึกษาการให้ seladelpar ขนาด 10 mg หลังจากใช้ carbamazepine ขนาด 300 mg วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 8 วันในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่า AUC_{0-inf} ลดลงประมาณร้อยละ 44 และ C_{max} ลดลงร้อยละ 24

6. ผลของ seladelpar ต่อยาอื่น ๆ

จากการศึกษาทางคลินิก ไม่พบความแตกต่างที่มีความสำคัญทางคลินิกในเภสัชพลศาสตร์ของยาเมื่อใช้ร่วมกับ seladelpar ได้แก่ tolbutamide (CYP2C9 substrate), midazolam (CYP3A4 substrate), simvastatin (CYP3A4 และ OATP substrate), atorvastatin (CYP3A4 และ OATP substrate) หรือ rosuvastatin (BCRP และ OATP substrate)

การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ

หญิงตั้งครรภ์

ไม่แนะนำให้ใช้ในช่วงตั้งครรภ์ เนื่องจากไม่มีข้อมูลเพียงพอเกี่ยวกับความปลอดภัยของยาในหญิงตั้งครรภ์⁹

มารดาระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลของ seladelpar หรือ เมแทบอลิท์ในน้ำนมมนุษย์ รวมถึงผลกระทบต่อทารกที่รับน้ำนม หรือ ผลกระทบต่อการผลิตน้ำนม⁹

เด็ก

ยังไม่มีการศึกษาหรือข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาในเด็ก⁹

ผู้สูงอายุ

จากการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย 18-75 ปี พบผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี ร้อยละ 23 และอายุมากกว่า 75 ปี ร้อยละ 2 ที่ไม่มีความแตกต่างทางด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพการรักษาในกลุ่มผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม ข้อมูลในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 75 ปี ยังคงมีไม่เพียงพอ จึงควรเฝ้าระวังผลข้างเคียงในผู้ที่มีอายุมากกว่า 75 ปี^{12,13}

ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง แต่ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย

ผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

Child-Pugh class A: ไม่ต้องปรับขนาดยา

Child-Pugh class B และ C: หลีกเลี่ยงการใช้ยา

ในผู้ป่วยที่มีภาวะ decompensated cirrhosis ยังไม่แนะนำให้ใช้ seladelpar เนื่องจากยังมีข้อมูลทางด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพไม่เพียงพอ⁹

การศึกษาทางคลินิก

จากการทบทวนวรรณกรรม พบงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของ seladelpar ดังนี้

1. การศึกษาของ Bowlus CL และคณะ (ปี พ.ศ. 2565)

เป็นการศึกษาใน phase 2 เพื่อประเมินประสิทธิ-

ผลและความปลอดภัยของ seladelpar โดยมีรูปแบบงานวิจัยเป็น open-label แบบ randomized และศึกษาใน multicenter ระยะเวลาศึกษา 52 สัปดาห์ ทำการศึกษาในผู้ป่วยอายุ 18-75 ปี ที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็น PBC รวมถึงต้องเป็นผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อ UDCA หรือได้รับ UDCA ในขนาดที่แนะนำมาแล้วอย่างน้อย 12 เดือน จำนวน 121 คน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับขนาดยาเริ่มต้น 2 mg กลุ่มที่ 2 ได้รับขนาดยาเริ่มต้น 5 mg และกลุ่มที่ 3 ได้รับขนาดยา 10 mg โดยการศึกษาจะแบ่งเป็น 2 ช่วง ใน 8 สัปดาห์แรก จะเป็นช่วงที่มีการทดสอบขนาดยาต่าง ๆ ในผู้ป่วย อาจมีการเพิ่มขนาดยาตามการพิจารณาของแพทย์ หากมีผลตอบสนองต่อยาที่ไม่เพียงพอ และช่วงที่ 2 คือ สัปดาห์ที่ 12-52 เพื่อประเมินผลระยะยาวในสัปดาห์ที่ 12 การเปลี่ยนแปลงค่า ALP ผู้ป่วยที่ได้รับ seladelpar 2, 5 และ 10 mg ต่อวันมีค่า ALP ลดลง ร้อยละ 23, 35 และ 43 ตามลำดับ ในสัปดาห์ที่ 52 ผู้ป่วยที่ได้รับ seladelpar 2, 5 และ 10 mg ต่อวันมีค่า ALP ลดลง ร้อยละ 33, 40 และ 44 ตามลำดับ การเปลี่ยนแปลงของ bilirubin, ALT, GGT, AST และ 5'-nucleotidase ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ใช้ยาขนาด 10 mg

ผลวิจัยด้านความปลอดภัย พบว่า มีผู้ป่วย 105 คนจาก 119 คน (ร้อยละ 88.2) ที่ได้รับการรักษาด้วย seladelpar พบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา (treatment-emergent adverse events; TEAEs) โดยอุบัติการณ์ของ TEAEs มีความใกล้เคียงกันในทุกกลุ่มขนาดยา อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด (มากกว่าร้อยละ 10 ของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม) ได้แก่ อาการคัน (ร้อยละ 24.4) ท้องเสีย (ร้อยละ 16.8) คลื่นไส้ (ร้อยละ 16.0) อาการเหนื่อยล้า (ร้อยละ 15.1) การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (ร้อยละ 14.3) ปวดท้องส่วนบน (ร้อยละ 13.4) การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนบน (ร้อยละ 12.6) ปวดข้อ (ร้อยละ 11.8) และอาเจียน (ร้อยละ 10.1)¹²

2. การศึกษาของ Kremer AE และคณะ (ปี พ.ศ. 2565)

เป็นการศึกษาใน phase 2 โดยมีรูปแบบงานวิจัยเป็น open label แบบ uncontrolled เป็นการเก็บข้อมูลแบบ patient reported เกี่ยวกับอาการคัน อาการเหนื่อยล้า และคุณภาพชีวิต เป็นระยะเวลา 1 ปี ทำการศึกษาในผู้ป่วยอายุ 18-75 ปี ที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็น PBC ไม่สามารถทนต่อ UDCA หรือ ได้รับ UDCA ในขนาดที่แนะนำมาแล้วอย่างน้อย 12 เดือน ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก จะถูกแบ่งกลุ่มแบบสุ่ม แบบ 1:1 เป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับขนาดยาเริ่มต้น 5 mg โดยหลังจากสัปดาห์ที่ 12 เป็นต้นไป อาจมีการเพิ่มขนาดยาตามการพิจารณาของแพทย์เป็น 10 mg (กลุ่ม 5/10) จำนวน 49 คน และกลุ่มที่ 2 ขนาดยา 10 mg จำนวน 52 คน ผลการศึกษาพบว่า อาการคันโดยวัดด้วย Visual Analog Scale (VAS) โดยอาการคันลดลงเฉลี่ย (median reduction) ของ VAS จาก baseline จนถึง 1 ปี ในกลุ่มผู้ป่วย 5/10 mg ลดลงจาก 14 เหลือ 5 คะแนน และ 10 mg ลดลงจาก 25 เหลือ 5 คะแนน พบว่าทั้งสองกลุ่มมีคะแนนลดลงของค่าเฉลี่ย VAS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05 และ < 0.0001 ตามลำดับ) หลังการรักษา 1 ปี ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการคันระดับปานกลางถึงรุนแรง (VAS $\geq$ 40) ที่จุดเริ่มต้นของการศึกษาพบ ร้อยละ 58 ในกลุ่ม 5/10 mg และร้อยละ 93 ในกลุ่ม 10 mg มีอาการคันดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (VAS ลดลงอย่างน้อย 20 คะแนน) การประเมินอาการคันและอาการเหนื่อยล้าโดยใช้ 5-D itch และ PBC-40 พบว่า การประเมินผล 5-D itch มีผู้ป่วยจำนวนมากกว่า ร้อยละ 50 ในกลุ่ม 5/10 mg และ 10 mg มีคะแนนรวมของ 5-D Itch ลดลงสูงสุดถึง 12 คะแนน และในการประเมินของ PBC-40 มีคะแนนลดลงอย่างมีนัยสำคัญ การประเมินอาการเหนื่อยล้าของผู้ป่วย โดยใช้ PBC-40 พบว่ามีผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 55 และ 64 ในกลุ่ม 5/10 mg และ 10 mg มีคะแนนความเหนื่อยล้าลดลง¹⁴

3. การศึกษาของ Hirschfield GM และคณะ (ENHANCE trial)

เป็นการศึกษาใน phase 3 โดยมีรูปแบบงานวิจัยเป็น double-blind, placebo-controlled trial และ

ศึกษาแบบ multicenter ในผู้ป่วยอายุ 18-75 ปี ที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็น PBC ที่ไม่สามารถทนต่อ UDCA หรือ ได้รับ UDCA ในขนาดที่แนะนำมาแล้วอย่างน้อย 12 เดือน ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก จำนวน 265 คน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับขนาดยา 5 mg จำนวน 89 คน กลุ่มที่ 2 ได้รับขนาดยา 10 mg จำนวน 89 คน และกลุ่มที่ 3 ได้รับยาหลอก จำนวน 87 คน วัตถุประสงค์หลักของการศึกษา เพื่อดู composite biochemical response ที่ระยะเวลา 3 เดือนของการรักษา ซึ่งได้แก่ ALP น้อยกว่า 1.67 เท่าของค่า upper limit normal (ULN), ALP ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 จาก baseline และ bilirubin ต้องอยู่ในช่วงค่าปกติ ผลการศึกษาพบว่า สัดส่วนผู้ป่วยมี composite biochemical response สูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับ seladelpar ขนาด 5 mg (ร้อยละ 57.1, p -value<0.0001) และกลุ่มที่ได้รับ seladelpar ขนาด 10 mg (ร้อยละ 78.2, p -value<0.0001) เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก (ร้อยละ 12.5) และเมื่อเปรียบเทียบ composite biochemical response ในกลุ่ม seladelpar 10 mg สูงกว่ากลุ่ม 5 mg อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value=0.02)

ผลการศึกษาของวัตถุประสงค์รองของอาการคันของผู้ป่วย พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการคันระดับปานกลางถึงรุนแรง (pruritus numeric rating scale (NRS) ≥ 4) ในกลุ่ม seladelpar 10 mg มีการลดลงเฉลี่ยของคะแนนอาการคันที่มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-3.14 เทียบกับ -1.55, p -value=0.02) แต่ในกลุ่ม 5 mg คะแนนมีแนวโน้มลดลงแต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่มยาหลอก (-2.01 เทียบกับ -1.55, p -value=0.48)

ผลวิจัยด้านความปลอดภัย พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอกมี TEAEs สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ seladelpar ร้อยละ 73.6 เทียบกับร้อยละ 62.9 และ 65.2 ในกลุ่ม seladelpar 5 mg และ 10 mg ตามลำดับ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ อาการคัน อาการปวดท้องส่วนบน และคลื่นไส้ โดยอาการคันพบมากที่สุดในกลุ่มยาหลอก serious TEAEs เกิดขึ้นในร้อยละ 3.4 ของผู้ป่วย

ในกลุ่มยาหลอกและกลุ่ม seladelpar 5 mg ส่วนกลุ่ม seladelpar 10 mg มีอุบัติการณ์น้อยกว่า (ร้อยละ 1.1) ในการศึกษา พบ TEAEs grade 1 และ 2 เท่านั้น¹⁵

4. การศึกษาของ Hirschfield GM และคณะ (RESPONSE trial)

RESPONSE trial เป็นการศึกษาใน phase 3 โดยมีรูปแบบงานวิจัยเป็น double-blind, placebo-controlled trial และศึกษาแบบ multicenter ในผู้ป่วยอายุ 18-75 ปี ที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็น PBC ที่ไม่สามารถทนต่อ UDCA หรือ ได้รับ UDCA ในขนาดที่แนะนำมาแล้วอย่างน้อย 12 เดือน ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก จำนวน 193 คน โดยแบ่งผู้ป่วยแบบ 2:1 เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ seladelpar ขนาด 10 mg จำนวน 128 คน และกลุ่มยาหลอกจำนวน 65 คน วัตถุประสงค์หลักของการศึกษา เพื่อดู composite biochemical response ที่ระยะเวลา 12 เดือนของการรักษา ซึ่งได้แก่ ALP น้อยกว่า 1.67 เท่าของค่า ULN, ALP ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 จาก baseline และ bilirubin ต้องอยู่ในช่วงค่าปกติ ผลการศึกษา composite biochemical response ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ seladelpar ขนาด 10 mg พบร้อยละ 61.7 ขณะที่กลุ่มยาหลอก พบร้อยละ 20 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value<0.001)

ผลการศึกษาของวัตถุประสงค์รอง ได้แก่ การลดระดับของ ALP ให้อยู่ในค่าปกติ พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ seladelpar ขนาด 10 mg มี ALP ลดลงอยู่ในระดับปกติ ร้อยละ 25 ในขณะที่ในกลุ่มยาหลอก ไม่มีผู้ป่วยที่มี ALP ลดลงอยู่ในระดับปกติ ผลของอาการคัน พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี NRS ≥ 4 จำนวน 49 คนในกลุ่มที่ได้รับ seladelpar และ จำนวน 23 คน ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีคะแนนลดลงเฉลี่ย 3.2 และ 1.7 คะแนนตามลำดับ (p -value=0.005) การประเมินแบบสอบถามคุณภาพชีวิตโดยใช้ PBC-40 พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ seladelpar มีคะแนนคุณภาพชีวิตดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก

ผลการศึกษาด้านความปลอดภัย พบว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด (มากกว่าร้อยละ 10 ของผู้ป่วย

ในแต่ละกลุ่ม) คือ โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) และ อาการคัน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในกลุ่ม seladelpar มากกว่ากลุ่มยาหลอก (แตกต่างกันกว่าร้อยละ 1) ได้แก่ COVID-19 (ร้อยละ 18 เทียบกับ ร้อยละ 15.4) ปวดศีรษะ (ร้อยละ 7.8 เทียบกับ ร้อยละ 3.1) ปวดท้อง (ร้อยละ 7 เทียบกับ ร้อยละ 1.5) คลื่นไส้ (ร้อยละ 6.2 เทียบกับ ร้อยละ 4.6) และ ท้องอืด (ร้อยละ 6.2 เทียบกับ 3.1)¹³

ข้อบ่งใช้

Seladelpar ใช้รักษา PBC ร่วมกับ UDCA ในผู้ใหญ่ที่มีการตอบสนองไม่เพียงพอต่อ UDCA หรือใช้เป็นยาเดี่ยวในกรณีที่ไม่สามารถทนต่อการใช้ UDCA ได้

ขนาดยาและวิธีการให้ยา

ขนาดยาที่แนะนำ คือ 10 mg วันละ 1 ครั้ง สามารถรับประทานพร้อมหรือไม่พร้อมอาหารได้ หากผู้ป่วยมีการใช้ bile acid sequestrants ควรรับประทาน seladelpar ก่อนหรือหลังรับประทานยาในกลุ่ม bile acid sequestrants อย่างน้อย 4 ชั่วโมง

อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากกว่าร้อยละ 10 ได้แก่ คัน (ร้อยละ 24.4) ท้องเสีย (ร้อยละ 16.8) คลื่นไส้ (ร้อยละ 16) อาการเหนื่อยล้า (ร้อยละ 15.1) การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ (ร้อยละ 14.3) ปวดท้อง (ร้อยละ 13.4) ไข้หวัด (ร้อยละ 12.6) ปวดข้อ (ร้อยละ 11.83) และ อาเจียน (ร้อยละ 10.1)

ข้อควรระวังในผู้ป่วย คือ การเกิดกระดูกหักพบร้อยละ 4 ของผู้ป่วยที่ได้รับ seladelpar เมื่อเปรียบเทียบกับ ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกที่ไม่เกิดกระดูกหัก จึงควรพิจารณาความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักและติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด^{9,12}

จากข้อมูลด้านเภสัชวิทยา คุณลักษณะของยา และ ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของ seladelpar สามารถสรุปสาระสำคัญเกี่ยวกับการใช้ยา ได้แก่ ข้อบ่งใช้ ขนาดการให้ยา เภสัชพลศาสตร์ เภสัชจลนศาสตร์ ข้อมูลการศึกษา

ทางคลินิก การใช้ยาในกลุ่มประชากรพิเศษ ดังแสดงในตารางที่ 1

อภิปราย

Seladelpar เป็นยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูงในการกระตุ้น PPAR- δ ซึ่งช่วยเพิ่มการทำงานของ PPAR- δ ที่มีบทบาทในการควบคุมการเผาผลาญกรดไขมันและการอักเสบในตับ โดยการกระตุ้น PPAR- δ จะช่วยลดการสะสมของกรดน้ำดีในตับ ลดการอักเสบ และบรรเทาภาวะ cholestasis โดย seladelpar เป็นทางเลือกที่ดีในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ UDCA หรือไม่สามารถทนต่อการรักษาด้วย UDCA ได้ การศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่า seladelpar มีประสิทธิภาพในการลดระดับ ALP, GGT, bilirubin และตัวบ่งชี้ทางชีวเคมีอื่น ๆ ของ PBC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับเป้าหมายการรักษาตามแนวทางสากลที่มุ่งเน้นการชะลอการดำเนินโรคและลดความเสี่ยงต่อการเข้าสู่ภาวะตับแข็งและตับวาย นอกจากนี้ seladelpar ช่วยบรรเทาอาการคัน ซึ่งเป็นอาการเด่นและส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตผู้ป่วย PBC ได้ดีกว่ายาในกลุ่มอื่น เช่น OCA นอกจากนี้ seladelpar ยังปรับปรุงคุณภาพการนอนหลับและอาการเหนื่อยล้าของผู้ป่วยให้ดีขึ้นอีกด้วย

อย่างไรก็ตามยังมีข้อจำกัดที่ควรพิจารณา เช่น ขนาดของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา phase 2 ที่ค่อนข้างน้อย และการติดตามผลในบางการศึกษาที่ยังเป็นระยะสั้นเมื่อเทียบกับลักษณะของโรคที่มีการดำเนินช้าและเรื้อรัง จำเป็นต้องมีการศึกษาและการติดตามผลระยะยาว นอกจากนี้การประเมินความปลอดภัยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคร่วม เช่น เบาหวาน โรคหัวใจ หรือ ผู้ป่วยสูงอายุ รวมถึงผู้ป่วยที่อยู่ระดับแข็งขั้นรุนแรง ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอ

บทสรุป

Seladelpar เป็นยาในกลุ่ม PPAR- δ agonist ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ใช้รักษา PBC ร่วมกับ UDCA ในผู้ใหญ่ที่

ตารางที่ 1 ข้อมูลสรุปของการใช้ seladelpar

หัวข้อ	รายละเอียด
กลุ่มยา	PPAR- δ agonist
ข้อบ่งใช้	Primary biliary cholangitis (PBC) • ใช้ร่วมกับ UDCA ในผู้ใหญ่ที่ไม่ตอบสนองต่อ UDCA • ใช้เป็นยาเดี่ยวเมื่อทน UDCA ไม่ได้
ขนาดยา	10 mg วันละครั้ง รับประทานพร้อมหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้ ถ้าใช้ร่วมกับ bile acid sequestrants เว้นห่าง 4 ชั่วโมง
เภสัชพลศาสตร์	กระตุ้น PPAR- δ : เพิ่มการเผาผลาญกรดไขมัน ลดการอักเสบในตับ ลด cholestasis และอาการคัน
เภสัชจลนศาสตร์	T_{max} ~1.5 ชั่วโมง Vd ~133 L Protein binding > ร้อยละ 99 $t_{1/2}$: 3.8–6.7 ชั่วโมง Metabolism: CYP2C9 (หลัก), CYP2C8, CYP3A4 Excretion: ทางปัสสาวะ ร้อยละ 73 ทางอุจจาระ ร้อยละ 20
ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก	• ลด ALP และ bilirubin ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ • ลดอาการคันในผู้ป่วย PBC ระดับปานกลาง-รุนแรง • composite biochemical response: ลดลงเมื่อเทียบกับ placebo • คุณภาพชีวิตดีขึ้นเมื่อเทียบกับ placebo
การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ	• ไตบกพร่อง: ไม่ต้องปรับขนาดยา (ไม่มีข้อมูลในผู้ป่วย ESRD) • ตับ: Child-Pugh A ไม่ต้องปรับขนาดยา Child-Pugh B/C หลีกเลี่ยงการใช้ยา • Decompensated cirrhosis: หลีกเลี่ยงการใช้ยา • หญิงตั้งครรภ์/ให้นมบุตร: ไม่มีข้อมูลเพียงพอ ควรหลีกเลี่ยง • เด็ก: ไม่มีข้อมูล • ผู้สูงอายุ >75 ปี: ข้อมูลจำกัด

ALP = alkaline phosphatase; ESRD = end stage renal disease; PPAR = peroxisome proliferator-activated receptor;

T_{max} = time to maximum plasma concentration; $t_{1/2}$ = half-life; UDCA = ursodeoxycholic acid; Vd = volume of distribution

มีการตอบสนองไม่เพียงพอต่อ UDCA หรือใช้เป็นยาเดี่ยว
ในกรณีที่ไม่สามารถทนต่อการใช้ UDCA ได้ ขนาดยา
ที่แนะนำคือ 10 mg รับประทานวันละ 1 ครั้ง โดยไม่

ต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานไตบกพร่อง ในผู้ป่วย
ตับ Child-Pugh class A ไม่ต้องมีการปรับขนาดยา แต่
Child-Pugh class B และ C ให้หลีกเลี่ยงการใช้ยา และ

ในผู้ป่วยที่มีภาวะ decompensated cirrhosis ยังไม่แนะนำให้ใช้ seladelpar เนื่องจากยังมีข้อมูลทางด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพไม่เพียงพอ อาการข้าง-

เคียงที่พบได้บ่อย เช่น ค้น ท้องเสีย คลื่นไส้ อาการเหนื่อย-
ล้า การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ปวดท้อง ไข้หวัด ปวด-
ข้อ และอาเจียน

เอกสารอ้างอิง

1. Levy C, Manns M, and Hirschfield G. New treatment paradigms in primary biliary cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(8):2076–87. doi: 10.1016/j.cgh.2023.02.005.
2. Tanaka A, Ma X, Takahashi A, Vierling JM. Primary biliary cholangitis. Lancet. 2024;404(10457):1053–66. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01303-5.
3. Schnabl B. PPAR agonists in primary biliary cholangitis. N Engl J Med. 2024;390(9):855–8. doi: 10.1056/NEJMe2313802.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017;67(1):145–72. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.
5. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the study of liver diseases. Hepatology. 2019;69(1):394–419. doi: 10.1002/hep.30145.
6. Invernizzi P, Floreani A, Carbone M, Marziani M, Craxi A, Muratori L, et al. Primary biliary cholangitis: advances in management and treatment of the disease. Dig Liver Dis. 2017;49(8):841–6. doi: 10.1016/j.dld.2017.05.001.
7. You H, Duan W, Li S, Lv T, Chen S, Lu L, et al. Guidelines on the diagnosis and management of primary biliary cholangitis (2021). J Clin Transl Hepatol. 2023;11(3):736–46. doi: 10.14218/JCTH.2022.00347.
8. Colapietro F, Gershwin ME, Lleo A. PPAR agonists for the treatment of primary biliary cholangitis: old and new tales. J Transl Autoimmun. 2023;6:100188. doi: 10.1016/j.jtauto.2023.100188.
9. Gilead Sciences, Inc. LIVDELZI® (seladelpar) capsules, for oral use [Internet]. n.p.: U.S. FDA; 2024 [cited 2025 May 9]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/217899s000lbl.pdf
10. Zhang R, Deangelis A, Wang A, Sieber-McMaster E, Li X, Russell R, et al. Discovery and SAR of para-alkylthiophenoxyacetic acids as potent and selective PPARdelta agonists. Bioorg Med Chem Lett. 2009;19(4):1101–4. doi: 10.1016/j.bmcl.2008.12.113.
11. Kamata S, Honda A, Ishikawa R, Akahane M, Fujita A, Kaneko C, et al. Functional and structural insights into the human PPARα/δ/γ targeting preferences of anti-NASH investigational drugs, lanifibranor, seladelpar, and elafibranor. Antioxidants (Basel). 2023;12(8):1523. doi: 10.3390/antiox12081523.
12. Bowlus CL, Galambos MR, Aspinall RJ, Hirschfield GM, Jones DEJ, Dörffel Y, et al. A phase II, randomized, open-label, 52-week study of seladelpar in patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2022;77(2):353–64. doi: 10.1016/j.jhep.2022.02.033.
13. Hirschfield GM, Bowlus CL, Mayo MJ, Kremer AE, Vierling JM, Kowdley KV, et al. A phase 3 trial of seladelpar in primary biliary cholangitis. N Engl J Med. 2024;390(9):783–94. doi: 10.1056/NEJMoa2312100.
14. Kremer AE, Mayo MJ, Hirschfield G, Levy C, Bowlus CL, Jones DE, et al. Seladelpar improved measures of pruritus, sleep, and fatigue and decreased serum bile acids in patients with primary biliary cholangitis. Liver Int. 2022;42(1):112–23. doi: 10.1111/liv.15039.
15. Hirschfield GM, Shiffman ML, Gulamhusein A, Kowdley KV, Vierling JM, Levy C, et al. Seladelpar efficacy and safety at 3 months in patients with primary biliary cholangitis: ENHANCE, a phase 3, randomized, placebo-controlled study. Hepatology. 2023;78(2):397–415. doi: 10.1097/HEP.000000000000395.