

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：沈孟儒
總編輯：鄭靜蘭
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06) 2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

Dimethyl fumarate 於多發性硬化症之相關研究

陳品豪

前言

多發性硬化症 (Multiple sclerosis, MS) 是一種發炎性神經退化疾病，肇因於免疫系統異常，攻擊腦部或脊髓神經髓鞘，進而導致局部或多處的神經功能異常。多發性硬化症目前沒有藥物可以根治，僅能症狀治療與緩解疾病進展。Dimethyl fumarate (Tecfidera[®]) 為改變多發性硬化症病程進展之藥物治療 (Disease-Modifying therapies, DMTs) 的一種，具神經保護和免疫調節的效果，且副作用相較其他 DMTs 較輕微，對孕婦的影響也較小，目前為治療多發性硬化症第一線用藥。本文將回顧 dimethyl fumarate 之療效與安全性，供讀者參考。

多發性硬化症概論

一、疾病背景

多發性硬化症為一種罕見自體免疫疾病，發生原因不明，目前推測和基因與環境因子有關[1]。多發性硬化症病人，其腦部或脊髓之神經髓鞘 (myelin) 會受到破壞，造成神經衝動無法有效傳導，導致多種神經學症狀產生。多發性硬化症疾病名稱中的「硬化」，指的是髓鞘受損後在修復過程所產生

的硬化斑，而「多發性」則是指疾病所造成的髓鞘受損，可能在不同的神經或不同的時間出現，具時間和空間的多發性[2]。

二、流行病學

多發性硬化症好發於年輕病人，平均發作年齡為 25-29 歲，女性之發病率約為男性的 3 倍[3]，女性之全球盛行率約為 3.6 / 100,000 person-years[4]，根據國民健康署之統計，截至民國 108 年 3 月底為止，全台灣共有 1,793 人罹患多發性硬化症。

三、類型

多發性硬化症是一種會復發、緩解和進展的疾病，臨床上依病程進展不同，可分為 3 型[5]：

- (1) 復發緩解型 (relapsing-remitting MS, RRMS)：約佔 85%，免疫系統對神經之攻擊為自限性，在急性發作後會緩解，過一段時間後又復發。此類型發作後神經功能會完全復原或局部痊癒，兩次發作間症狀不會惡化。
- (2) 次發進展型 (secondary progressive MS, SPMS)：由 RRMS 進展而來，症狀會隨每次發作逐步惡化，約有 65% 的 RRMS 之病人最終會進入此階段。
- (3) 原發進展型 (primary progressive MS, PPMS)：發病後症狀即逐步惡化，沒有急性期與緩解期之分。

四、臨床表徵

多發性硬化症會造成中樞神經系統髓鞘受損，基於受損部位具多發性，因此其神經學症狀相當廣泛，這些症狀可能包含：視力喪失、感覺麻木、四肢無力、步履不穩、複視、疲倦、憂鬱、吞嚥或說話能力受損、認知受損等[6]。

五、藥物治療

多發性硬化症目前沒有藥物可以根治，僅能症狀治療與解緩疾病進展。在復發緩解型病人，建議使用可以改變病程進展的藥物治療 (DMTs)，延緩疾病之惡化，院內相關藥物品項請見表一。

Dimethyl fumarate 簡介

Dimethyl fumarate 是一種延胡索酸衍生物，早期由球果紫堇 (*Fumaria officinalis*) 所萃取出來用來治療乾癬，由於後續研究發現延胡索酸衍生物具有免疫調節作用，因此開始被嘗試用在多發性硬化症[7]，並於 2013 年得到美國 FDA 核准上市。

Dimethyl fumarate 治療多發性硬化症的作用機轉尚未完全了解。臨床前研究顯示，dimethyl fumarate 的藥效學反應，可能是透過活化類細胞核轉錄因子 (erythroid-derived 2) a-2 (Nrf2) 轉錄途徑來調控。Dimethyl fumarate 衛福部核可適應症為 RRMS 成人患者之治療，服用方式為口服，起始劑量為 120 mg BID，七天後應將劑量增加至 240 mg BID，建議和食物一起服用以減少腸胃不良反應。

使用 dimethyl fumarate 治療的病人，最常見的不良反應 (發生率 $\geq 10\%$) 是潮紅和胃腸道事件 (例如：腹瀉、噁心、腹痛、上腹痛)。潮紅和胃腸道事件往往在療程早期

程就發生，出現潮紅和胃腸道事件的病人，在藥物治療期間這些症狀可能會間歇性的發生。

Dimethyl fumarate 之臨床研究

Dimethyl fumarate 可能具有神經保護和免疫調節的效果。在兩篇大型的臨床試驗，發現 dimethyl fumarate 顯著減少多發性硬化症復發機率，可能減緩多發性硬化症疾病進展，兩篇有關 dimethyl fumarate 之大型研究分述如下：

一、CONFIRM trial [8]

CONFIRM trial 收納 1,400 位罹患 RRMS 成人，隨機分派使用 Dimethyl fumarate (BG-12) 480 mg/day、720 mg/day、glatiramer acetate 20 mg/day 以及安慰劑，比例為 1:1:1:1，兩年後追蹤多發性硬化症年度復發率，和安慰劑相比，使用 BG-12 480 mg/day、BG-12 720 mg/day、以及 glatiramer acetate 20 mg/day 的病人年度復發率均顯著降低 (0.22、0.20、0.29；安慰劑則為 0.40)。在核磁共振成像檢查是否有新生或增大之病灶結果，發現 BG-12 兩種劑量與 glatiramer acetate，和安慰劑相比均有顯著減少。在失能進展 (disability progression) 方面，BG-12 兩種劑量與 glatiramer acetate 均有較低比例的傾向，但和安慰劑相比沒有達顯著差異。CONFIRM trial 研究設計非比較 BG-12 與 glatiramer acetate 之優越性或不劣性研究，因此研究檢定力不足以比較兩者差異。

二、DEFINE trial [9]

DEFINE trial 收納 1,200 位罹患 RRMS 成人，隨機分派使用 BG-12 480 mg/day、720 mg/day 以及安慰劑；在兩年的追蹤，發現 BG-12 兩種劑量和安慰劑相比，有較低的復

發比率（分別為 27%、26%和 46%）、較低的年度復發率（0.17、0.19 和 0.36）、較低的失能進展比率（16%、18%和 27%），以及顯著減少在 MRI 發現新生病灶數量。

Dimethyl fumarate之安全性

根據phase 2/3期的dimethyl fumarate研究，一般來說耐受性良好，最常見的不良反應為腸胃道不適（30%）與熱潮紅（40%），然而，大部分病人在使用後2-3個月後會逐漸緩解，只有小於5%的病人會在治療期間仍持續感受到不適。在PIVOTAL trial，僅有3%的人因腸胃不適中斷治療，而因熱潮紅而中斷治療的比例只有2%[10]。

結論

Dimethyl fumarate 為一種新機轉之口服免疫調節劑，用來治療 RMMS 具有良好療效以及安全性，提供多發性硬化症病人另一種治療選擇。

參考文獻

1. Alastair Compston, Alasdair Coles. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;**372**(9648): 1502-17.
2. E M Frohman , D S Goodin, P A Calabresi, et al. The utility of MRI in suspected MS. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; **61**(5):602-611.
3. Daniel M Harrison. In the clinic. Multiple sclerosis. *Ann Intern Med* 2014;**160**(7): ITC4-2-ITC4-18; quiz ITC4-16.
4. Alonso, A. and M.A. Hernan. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*, 2008;**71**(2):129-35.
5. Fred D Lublin, Stephen C Reingold, Jeffrey A Cohen, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;**83**(3):278-86.
6. National Clinical Guideline, C., National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines, in Multiple Sclerosis: Management of Multiple Sclerosis in Primary and Secondary Care. 2014, National Institute for Health and Care Excellence (UK) National Clinical Guideline Centre, 2014;London.
7. Linker, R.A. and A. Haghighkia, Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy. *Therapeutic advances in chronic disease* 2016;**7**(4):198-207.
8. Robert J Fox , David H Miller, J Theodore Phillips, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;**367**(12):1087-97.
9. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012; **367**(12):1098-107.
10. J Theodore Phillips, Krzysztof Selmaj, Ralf Gold, et al. Clinical Significance of Gastrointestinal and Flushing Events in Patients with Multiple Sclerosis Treated

11. with Delayed-Release Dimethyl Fumarate.

Int J MS Care. 2015;17(5): 236-43.

表一、院內改變多發性硬化症病程進展的藥物

學名 (商品名)	機轉	常用劑量	懷孕分級
第一線用藥			
Glatiramer inj 40mg/mL/Syrg (Copaxone [®])	模擬神經髓鞘蛋白質，誘導免疫細胞攻擊。	40 mg SC TIW	B
Interferon β -1a 44mcg/syringe (Rebif [®])	抑制免疫系統活化	44 mcg SC TIW	C
Teriflunomide 14mg/tab (Aubagio [®])	抑制 T 細胞、B 細胞增殖	7-14 mg PO QD	X
Dimethyl fumarate (Tecfidera [®])	活化類細胞核轉錄因子 (erythroid-derived 2) -2 (Nrf2) 轉錄途徑	Initial: 120 mg BID Maintain: 240 mg BID	C
第二線用藥			
Fingolimod 0.5mg/cap (Gilenya [®])	抑制 T 細胞、B 細胞自淋巴組織移出。	0.5 mg PO QD	C
Cladribine 10mg/tab (Mavenclad [®])	purine nucleoside analogue，對 T 細胞、B 細胞具毒殺作用	2-year treatment course : 1.75 mg/kg in each year	N/A
Natalizumab inj 300mg/15mL/vial (Tysabri [®])	與白血球表面黏著分子結合，抑制白血球進入血腦障蔽。	300 mg IV QM	C