

# 新藥介紹：治療多發性硬化症的第一個口服藥

## Fingolimod (Gilenya)

李孟育 柯榮川

### 一、前言

「多發性硬化症」(Multiple Sclerosis，簡稱 MS) 是一種中樞神經系統的慢性疾病，病變位於腦部或脊髓。通常來說，多發性硬化症的臨床表徵依照所影響的病變部位及神經組織而定，例如影響肌肉協調能力、導致視力減弱、阻塞或延遲神經訊號的發出和接收。病變位於大腦時，會出現類似中風症狀，像半身不遂或口齒不清；或是大腦前額葉病變，則可能有類似憂鬱症狀發生；視神經受到影響時，則可能眼睛看不清楚；如果脊髓處有病變，則使肢體行動酸麻無力。此疾病症狀因人而異，嚴重程度也不盡相同，最嚴重者會癱瘓甚至死亡。

一般而言多發性硬化症，患者大多於 20-30 歲之間發病，平均年齡 30 歲。發生在女性的比例較高，且女性患者發病的時間比男性提早約五年。此疾病根據地區不同發生率也不同：高發生率的地區(每 10 萬人超過 60 人以上)包括所有的歐洲(包括俄羅斯)，加拿大南部，美國北部，紐西蘭，澳洲和東南亞。在美國發生率大概是 0.1%，約 25 萬人有此疾病。目前多發性硬化症在臨床治療上的努力只能限於以干擾素、類固醇之類的免疫調節劑來減輕急性發作時的嚴重程度、縮短發作的期間、減少發作的頻率、以及減緩肢體失能的進展。

到目前為止根治多發性硬化症的藥物尚未被發現，但對於控制病情及疾病所伴隨的症狀有許多的治療方法。這些症狀如僵硬、痙攣、疼痛、大小便機能失常等，可以合併藥物及復健的治療使症狀改善。在急性的發作期可以使用皮質類固醇來治療；而控制與治療可使用兩類干擾素，第一類 Interferon beta-1a(Avonex，30 mcg/week IM 或 Rebif，44 mcg 3x/week SC)，第二類 Interferon beta-1b(Betaseron 或 Extavia 250 mcg every other day SC)及 COPAXONE (Glatiramer acetate，20 mg/day SC)皮下注射，假使病人對以上藥物反應不佳時，可靜脈注射使用 Tysabri (Natalizumab，300 mg IV every 4 weeks)來減少復發的次數及復發時嚴重程度。但是以上藥物都為注射劑型，使用上較為麻煩。而 2010 年 9 月美國食品藥物管理局已經批准口服藥物 Gilenya (fingolimod)，以減少復發型的多發性硬化症患者復發和延遲病情惡化。這是第一個口服藥物，能夠延緩病情進展，減少症狀的頻率和嚴重程度，可替代現有的注射療法減少病人的不便。

### 二、藥物作用機轉

Fingolimod 是從植物所提煉出來的免疫成分，這是全新治療機轉，以口服方式授予，藉由調節『鞘氨酸 1-磷酸鹽受體(sphingosine 1-phosphate，S1P receptor)』來治療復發型多

發性硬化症。Fingolimod 以淋巴球上 S1P 受體拮抗劑的方式，阻斷淋巴球自淋巴結中滲出的能力，造成淋巴球之重新分佈而非耗損，以減

少致病性淋巴球細胞滲透至中樞神經系統中

，引起神經發炎及神經組織損傷。

### 三、臨床研究

在為期 12 個月雙盲的研究中，將 912 位最近至少有一次復發史的復發-緩解型病人 (relapsing-remitting MS) 分為三組。第一組每日口服劑量為 0.5mg Fingolimod，第二組每日口服劑量為 1.25mg Fingolimod，第三組則為每星期注射 30mcg 的 interferon beta-1a。研究結果顯示，在這些患者中服用的 0.5mg Fingolimod 復發率 0.16，服用 0.25mg Fingolimod 復發率 0.2，比起注射治療的患者復發率 0.33 而言，口服 Fingolimod 的效果是比較好的 group (0.16 (95% confidence interval (CI), 0.12 to 0.21) vs 0.33 (95% CI, 0.26 to 0.42); p less than 0.01)

。但是比較病人惡化到殘疾的時間的結果，口服 Fingolimod 的結果並沒有比注射 interferon beta-1a 來得好。

另外一個收納 1272 位病人、為期 2 年的隨機雙盲試驗中，這些患者服用 0.5mg Fingolimod 及安慰劑，復發率分別為 0.18、0.4 (0.18 (95% confidence interval (CI), 0.15 to 0.22) vs 0.4 (95% CI, 0.34 to 0.47)。另外服用 Fingolimod 的病人，在 MRI 下觀察的新增或蔓延病變部位較少，且在疾病的累積惡化方面，治療效果都是較顯著的。

### 四、劑量

Fingolimod 成人建議服用劑量為每日 0.5mg，空腹或飯後皆可。(Table 1)

在小於 18 歲的青少年及孩童，安全性和有效性並未確立。腎功能不全及輕微肝功能不全則不需調整劑量。

### 五、副作用

在臨床試驗中，最常見的副作用為頭痛，咳嗽，腹瀉，腰痛和轉氨酶升高。另外也曾有輕微高血壓發生。使用 Fingolimod 治療的過程中會降低周邊淋巴球的數目，可能會引起病毒感染。在臨床試驗中曾有兩件口服 1.25mg Fingolimod 後造成嚴重的感染，第一個病例為傳播水痘帶狀皰疹病毒感染 (VZV, varicella-zoster virus)，另一個為皰疹病毒性腦炎 (herpes encephalitis)。而周邊淋巴球數目會在停藥後 1-2 個月恢復。服用 Fingolimod 可能會造成短暫性心跳變慢或房室傳導延遲。病人應該在服用第一個劑量或是停藥超過 2 星

後再重新服藥後觀察 6 小時，評估是否有以上不良反應發生。

關於眼睛的副作用，每日服用 Fingolimod 0.5mg 的病人，有 0.4% 會發生黃斑水腫，一般來說停藥幾個月後便會恢復正常。在為期 24 個月的臨床試驗中發現，患者服用 0.5mg Fingolimod 肺功能有受到影響，病人的 FEV1 平均下降 3.1%。

此藥的懷孕分級是 C。在動物試驗中曾經發現 Fingolimod 會引起惡性淋巴瘤及傷害胎兒。因此建議女性患者在服用此藥時應避免懷孕，或是在停藥兩個月後才考慮懷孕。

### 六、藥物交互作用

Ketoconazole(CYP4F 及 3A4 抑制劑) 會增加 Fingolimod 70%的血中濃度而提高副作用的風險，因此應避免同時併用。如果病人有在服用抗心律不整藥物(class Ia：quinidine、procainamide；class III：amiodarone、sotalol 等)，或是正在服用 beta-blockers 的患者，同

時服用 Fingolimod 則會增加心跳過慢或 torsades de pointes 的發生率。

服用 Fingolimod 可能會降低減毒疫苗的效果(live virus vaccines)，因此再施打疫苗前兩個月應停用 Fingolimod，且在打完疫苗一個月後才能恢復使用 Fingolimod。

## 七、結論

Fingolimod (Gilenya)，是第一個治療多發性硬化症的口服藥。可以有效降低復發率及降低疾病惡化的程度。但使用後也會發生短暫性心跳變慢或房室傳導延遲、黃斑部水腫、或發

生嚴重的感染。雖然此藥的上市提供病患一個新的選擇(Table 2)，避免傳統使用注射劑治療的不便，但臨床使用上建議應考慮其安全性或是使用在對其他治療已經無效的患者。

## 八、參考資料

1. J Chun and HP Hartung.Mechanism of action of oral fgolimod (FTY720) in multiple sclerosis.Clin Neuropharma2010;33:91.
2. L Kappos et al.A placebo-controlled trial of oral fingolimod relapsing multiple sclerosis.N Engl J Med 2010;362:387.
3. JA Cohen et al.Oral fingolimod or intramuscular interferon relapsing multiple sclerosis.N Engl J Med 2010;362:402.
4. UpToDate.
5. Micromedex
6. The Medical Letter, Volume 52(Issues 1353/1354), December 13/27,2010

Drug class	Sphingosine 1-phosphate receptor modulator
Route	Oral
Formulation	0.5 mg hard capsules
Bioavailability	93%
Tmax	12-16 hours
Time to steady state	1-2 months
Metabolism	Primarily hepatic by CYP4F2; minor pathways include CYP2D6, 2E1, 3A4 and 4F12
Elimination	Primarily in urine (81%) as inactive metabolites; intact drug in feces (2.5%)
Half-life	6-9 days

**Table 2. Drugs for Relapsing Multiple Sclerosis**

Drug	Usual Dosage	Cost <sup>1</sup>
Interferon beta-1a		
<i>Avonex</i> (Biogen)	30 mcg/week IM	\$38,532.00
<i>Rebif</i> (Serono)	44 mcg 3x/week SC <sup>2</sup>	38,654.98
Interferon beta-1b	250 mcg every other day SC <sup>3</sup>	
<i>Betaseron</i> (Bayer)		35,810.32
<i>Extavia</i> (Novartis)		35,810.32
Fingolimod	0.5 mg PO once daily	57,699.20 <sup>4</sup>
<i>Gilenya</i> (Novartis)		
Glatiramer acetate	20 mg/day SC	42,939.65
<i>Copaxone</i> (Teva)		
Natalizumab	300 mg IV every 4 weeks	40,426.36
<i>Tysabri</i> (Elan/Biogen Idec)		
Mitoxantrone – generic	12 mg/m <sup>2</sup> IV every 3 months	1,968.00 <sup>5</sup>
<i>Novantrone</i> (Serono)		6,343.52 <sup>5</sup>

1. Cost of the drug for 1 year's treatment, according to AWP listings in *Red Book* 2010.
2. Starting dosage of *Rebif* is 8.8 mcg 3x/wk, which is increased over 4 weeks to 44 mcg 3x/wk.
3. Starting dosage of *Betaseron* or *Extavia* is 62.5 mcg every other day, which is increased over 6 weeks to 250 mcg every other day.
4. Cost according to *Price Alert* November 15, 2010.
5. Based on treatment of a 1.7 m<sup>2</sup> patient using 10-mL multi-dose vials containing 2 mg/mL.