

# 新藥介紹Dimethyl fumarate (Tecfidera®)

吳俊杰 吳奕璋

## 一. 前言

多發性硬化症(Multiple Sclerosis)是一種中樞神經系統的非外傷性疾病。是由於人體本身的免疫系統去攻擊和破壞自身的髓鞘，導致髓鞘的發炎和損傷以及造成髓鞘的脫失。在髓鞘組織修復的過程中，產生的疤痕組織會變硬，並且可能會有好幾個硬塊，而且隨著時間進展硬塊可能愈來愈多，因此稱之為多發性硬化症。<sup>1</sup>髓鞘是負責我們神經傳導很重要的結構，一旦當髓鞘組織受到損傷時，就可能會出現一些神經相關的症狀。常見的症狀像是出現視力模糊、肢體無力、平衡失調、疲倦、肢體疼痛、抽筋、口齒不清、感覺異常等等。多發性硬化症大概可以分成幾種類型，復發緩解型(Relapsing-Remitting MS)、原發進展型(Primary Progressive MS)、續發進展型(Secondary Progressive MS)。在臨床上最常見的是復發緩解型的多發性硬化，是症狀反覆急性發作，發作後有的完全復原，有的則殘存某種程度的症狀，沒有接受治療的情況下，約有50%的復發緩解型將會在10年內發展成續發進展型，發展成續發進展型之後，疾病便會持續惡化。<sup>2</sup>

多發性硬化症治療藥物分類<sup>3</sup>，在治療上目前沒有治癒多發性硬化症的藥物，在復發緩解型的多發性硬化症目前治療方式

主要是使用免疫調節相關的藥物去延緩疾病的病程及降低復發率，首先治療復發緩解型多發性硬化症第一線藥物是干擾素Interferon-beta 和Glatiramer acetate，兩者都是注射劑型：1.干擾素Interferon-beta具有免疫調節以及抗組織增生的效果以延緩疾病進程，常見副作用是出現類似感冒的症狀、注射部位疼痛等等。2. Glatiramer acetate是四種胺基酸合成的混合物，構造和髓鞘的蛋白類似，治療機轉尚不明確，但可能與抑制T細胞、調解免疫作用相關。此藥能夠減少發作次數並延緩病情，常見副作用是注射部位疼痛、胸痛、熱潮紅等等。

口服用藥可以選擇：1. Fingolimod會和sphingosine-1-phosphate receptor 1,3,4,5結合去降低淋巴細胞的作用以減少CNS的發炎反應。2. Teriflunomide是Leflunomide的活性代謝物，主要去抑制pyrimidine的合成減少CNS的淋巴細胞數量去調解免疫反應。3. Cladribine治療多發性硬化的機轉尚未明確，但可能和抑制DNA合成所造成B細胞和T細胞減少的作用相關。

近幾年來也有一些單株抗體藥物被研發出來：1.Natalizumab是細胞黏著分子 $\alpha$  4-integrin的抗體，可以將這些具攻擊性的免疫細胞留在血管當中，避免它們進入腦部

以延緩疾病的進程。2.Ocrelizumab是針對表現CD20抗原的B細胞的抗體，去調解免疫反應並延緩疾病病程。3.Alemtuzumab與B細胞和T細胞表面的CD52抗原結合以調節免疫反應。

美國FDA於2013年核准一個用於復發緩解型的多發性硬化症的口服新藥Tecfidera，

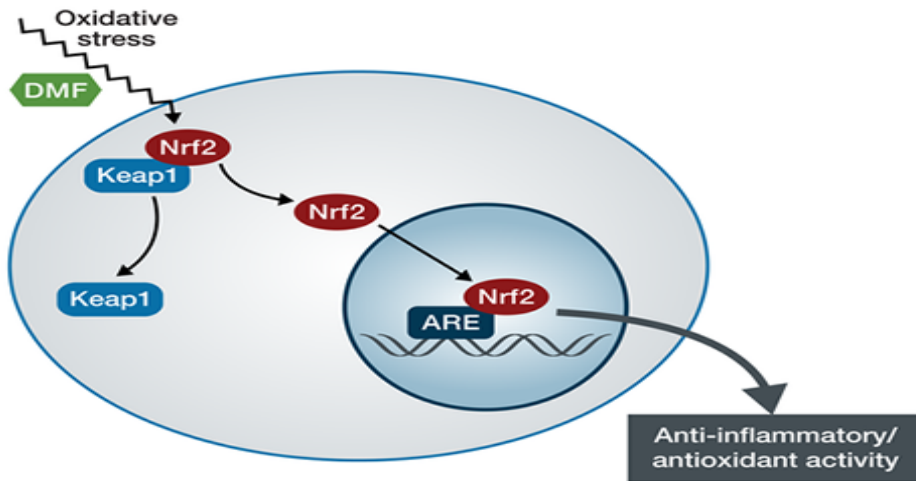
並在2017年於台灣核准上市。對於病人來說這個口服藥相對於注射干擾素能夠提高方便性並增加病人的順從性，也是在治療多發性硬化症少數的口服藥物中一個新的選擇，本文將接著介紹Tecfidera藥物及其使用上注意事項。

## 二. Tecfidera藥物簡介

Tecfidera，學名是Dimethyl fumarate，藥理治療分類是其他神經系統用藥，ATC code: L04AX07。作用機轉如圖一所示<sup>4</sup>，類細胞核轉錄因子(紅血球轉錄因子2)(Nrf2)是一種轉錄因子，可以去調控體內的抗氧化

蛋白基因表現，平常在人體有受傷或是發炎反應時，可以去抑制神經氧化及發炎反應的產生。Tecfidera可以提升調控患者的Nrf2依賴性抗氧化基因，來抑制多發性硬化症的發炎情形。<sup>5</sup>

### Dimethyl Fumarate Mechanism of Action



Dubey D, et al. *Expert Rev Neurother.* 2015;15:339-346.

圖一、Tecfidera作用機轉<sup>4</sup>

### 三. 適應症及使用劑量<sup>5</sup>

目前Tecfidera署核適應症是用於復發緩解型多發性硬化症(relapse-remission multiple sclerosis)成人患者之治療(前一年有一次或

一次以上復發者)。建議起始劑量為120毫克一天兩次，七天後，劑量應增加至240毫克一天兩次。建議與食物一起服用。

### 四. 特殊族群

肝、腎功能不全患者：基於臨床藥理學研究，不需要調整劑量。但使用在嚴重腎功能或肝功能不全患者，應小心謹慎。

老年人：基於該藥物活性成分的作用方式，理論上老年人不需要調整劑量。

幼兒：18歲以下兒童及青少年的安全性及療效尚未確立，不建議使用。

懷孕、哺乳婦女：美國FDA尚未定義本藥的懷孕分級。動物研究顯示有生殖毒性。在懷孕期間不建議使用，惟有在明確需要之情況下，且對胎兒的潛在效益大於潛在風險時，才可使用Tecfidera。本藥是否會排泄於乳汁中目前未知，哺乳婦女於治療期間應停止哺乳。

### 五. 副作用、注意事項

常見副作用：潮紅(40%)、皮疹(8%)、腹痛(18%)、腹瀉(14%)、噁心(12%)、嘔吐(9%)等。嚴重副作用：淋巴球減少(2-6%)、肝指數上升(4%)、過敏反應(<1%)、進行性多發性腦白質病變(<1%)，血管性水腫(<1%)等。<sup>6</sup>

注意事項：1. 在臨床試驗中，使用Tecfidera治療的患者有40%曾發生潮紅的現象，主要出現在療程早期，大多是輕度或

中度，但有部分病人可能因潮紅而住院或潮紅反應的可能性。可透過短暫降低劑量至120毫克一天兩次或是和食物併用減少潮紅不良反應發生。有研究指出在使用Tecfidera 30分鐘前給予325毫克的非腸溶衣劑型的Acetylsalicylic acid可以降低潮紅的發生率和嚴重程度，但不建議長期併用。2. 長期接受Tecfidera治療的患者可能產生嚴重淋巴球減少，在開始治療前建議先做全血

細胞計數檢查(包含淋巴細胞)，在治療後每三個月必須做全血細胞計數檢查。如果淋巴血球計數低於 $0.5 \times 10^9$ 持續超過六個月應考慮中斷治療。另外也要注意患者伺機性感染的風險，在長期中度至嚴重淋巴細胞減少的患者中，可能發生進行性多發性腦白質病變(PML)。PML是一種由於John-Cunningham病毒(JCV)引起的感染，嚴重可能致死或是造成嚴重殘疾。如有出現疑似PML徵象之患者，應立即停用Tecfidera並進行診斷評估。3.使用Tecfidera治療的患者

，其腎臟及肝臟的檢驗數據可能有變化，建議在治療開始前、治療後3和6個月及其後每6至12個月，根據臨床指徵作腎功能(肌酐、尿素氮、尿液分析)和肝功能(ALT、AST)的評估。Tecfidera可能導致肝損傷，如懷疑是Tecfidera造成，應立即停用Tecfidera並進行診斷評估。4. 活性疫苗臨床可能會增加感染的風險，使用Tecfidera治療的患者不宜接種，除非在特殊情況下，不接種疫苗的風險大於這種潛在風險時才考慮。

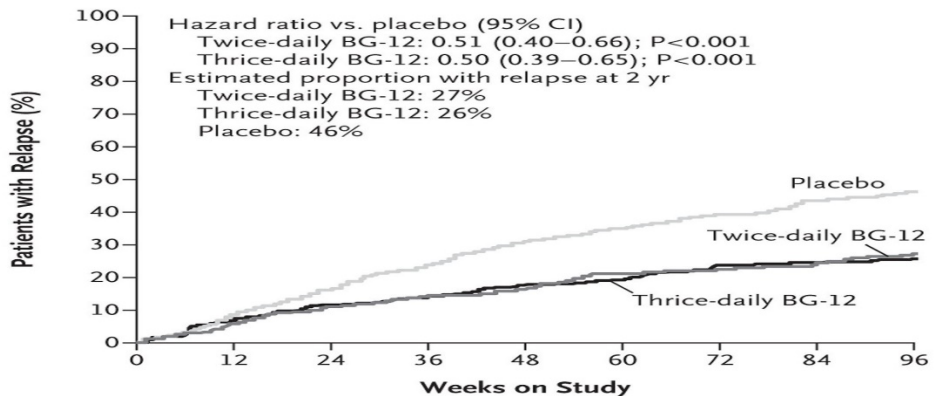
## 六. 臨床試驗

針對復發緩解型多發性硬化症患者，Tecfidera有進行兩個為期兩年的隨機分派試驗。

1.2012年Ralf Gold等學者發表DEFINE study(Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis)研究結果<sup>7</sup>，研究收錄1234位復發緩解型多發性硬化症患者，主要研究結果是患者2年的復發比例。患者隨機分配至每天接受2次Tecfidera 240毫克(n=410)、每天接受3次

次Tecfidera(n=416)或接受安慰劑(n=408)。研究結果顯示：每天接受2次Tecfidera 240毫克的族群，在2年時的發作比例為27%，相對於安慰劑組(46%)相對風險降低比例為49%且達到顯著差異(如圖二)。另外在年化復發比例、失能惡化比例、降低新發生或新擴大的T2病灶患者比例的效果上都比較好並有顯著差異。而使用Tecfidera 240毫克每天2次和每天3次的受試者在2年發作比例則沒有顯著差異。

A



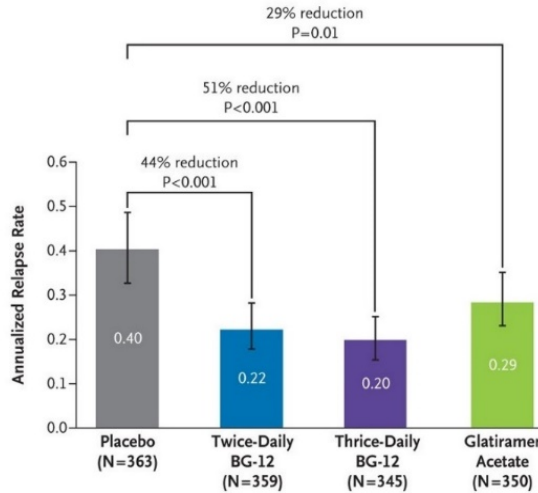
No. at Risk									
Placebo	408	356	321	282	243	224	205	190	115
Twice-daily BG-12	410	353	324	303	286	267	255	243	154
Thrice-daily BG-12	416	346	322	301	286	270	251	244	166

圖二、DEFINE Study兩年復發率<sup>7</sup>

2. 2012年Robert J.Fox等學者發表CONFIRM study(Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis)研究結果<sup>8</sup>，研究收錄1430位復發緩解型多發性硬化症患者，受試者隨機分配至每天接受2次Tecfidera 240毫克(n=359)、每天接受3次Tecfidera(n=345)、Glatiramer Acetate(n=350)或安慰劑(n=363)，最長兩年。結果顯示：每天接受2次Tecfidera 240 mg

的族群，年化復發率比例為22.4%，相對安慰劑(40.1%)相對風險降低比例為44%且達到顯著差異(如圖三)。在降低年化復發比例、失能惡化比例、新發生或新擴大的T2病灶患者比例的效果上都有顯著差異。而使用每天3次的受試者結果並未額外優於每天2次的受試者。從結果來看，Tecfidera和Glatiramer都能降低2年時的發作比例。

A Annualized Relapse Rate



圖三、CONFIRM Study復發率<sup>8</sup>

## 七. 總結

復發緩解型的多發性硬化症病人，隨著疾病發展，在沒有接受治療的情況下，約有50%的復發緩解型會在10年內發展成續發進展型，之後便會持續惡化。雖然說到目前為止並沒有能夠治癒多發性硬化的藥物，不過隨著時間發展，從一開始的干擾素治療，到目前能夠選擇的藥物愈來愈多

，相信對於多發性硬化者的患者也是一大福音。Tecfidera是一個口服藥物，雖然會伴隨著感染相關的副作用，不過如果患者能夠耐受這個藥物並定期監測身體狀況的話，對於多發性硬化症的病人來說可以顯著降低復發率，也會是一個很方便的選擇。

## 六. 參考資料

1. 台灣多發性硬化症協會
2. 財團法人罕見疾病基金會
3. Michael J Olek, DO Ellen Mowry, MD, MCR Disease-modifying treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in adults. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on April 27, 2019.)
4. Dubey D, et al. Expert Rev Neurother. 2015;15:339-346
5. Tecfidera 中文仿單
6. Tecfidera. Lexi-comp.
7. N Engl J Med 2012; 367:1098-1107
8. N Engl J Med 2012; 367:1087-1097