

新藥介紹：Dimethyl fumarate (Tecfidera[®])

國泰綜合醫院藥劑科 黃沛誠 藥師

一、前言

多發性硬化症(multiple sclerosis, MS)為一種自體免疫疾病，是因為在中樞神經系統產生髓鞘脫失生成塊狀硬化，導致訊息傳導變慢甚至停止。多發性硬化症為一好發於 25 歲至 35 歲女性之疾病，女性發生率約為男性兩倍。依據中央健保署資料，在 2010 年台灣之病人數超過千人，盛行率達 10 萬分之 4.34¹。多發性硬化症大致可分 3 類：復發緩解型(relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)、原發緩解型、續發進展型。其中最常見為復發緩解型，約佔 40%。

多發性硬化症的治療分為急性發作緩解和預防反覆發作兩種。急性發作期主要以口服或注射類固醇為主，可以減緩症狀卻無法治癒；預防反覆發作的目標是減少疾病復發次數、降低疾病活性並延緩惡化^{1,2,3}。本院此次新進的dimethyl fumarate為 2017 年美國 FDA新核准用於治療復發緩解型多發性硬化症之藥品。以下本文將進行介紹^{1,2,3}。

二、成份

本藥品為口服劑型，外觀為淺綠色腸溶性硬膠囊，上面印有「BG-12 240 mg」字樣，內有微粒錠。內含dimethyl fumarate 240 mg，商品名為Tecfidera[®]，中文藥名為泰德福膠囊。

三、治療用途

衛生福利部食品藥物管理署核准dimethyl fumarate的適應症為：復發-緩解型多發性硬化症成人病人之治療(前一年有一次或一次以上復發者)。

四、作用機轉

Dimethyl fumarate的作用機轉尚未完全了解，根據臨床前研究顯示，主要可能是透過活化類細胞核轉錄因子 2(紅血球衍生因子 2, nuclear factor- erythroid-derived 2-like 2; Nrf2)轉錄途徑，來調控提升人體的Nrf2依賴性抗氧化基因(Nrf2-dependent antioxidant genes)。Nrf2為一轉錄因子，可抑制發炎反應，當人體有外傷或發炎症狀產生時，使用dimethyl fumarate活化Nrf2來降低反覆發作的病程。

五、藥物動力學

口服dimethyl fumarate後，在進入全身循環前很快就被酯酶水解，並轉換為主要活性代謝物monomethyl fumarate。由於無法定量血漿中之dimethyl fumarate，所有的藥動學分析皆以血漿中之monomethyl fumarate濃度進行。Monomethyl fumarate達到最高血中濃度的時間約 2 至 2.5 小時。食物對藥物曝露量並沒有顯著影響，但可改善潮紅或腸胃道不良事件的耐受性，因此建議與食物併服^{4,5}。

在人體中dimethyl fumarate會被胃腸道、血液、組織的酯酶代謝並進一步經由三羧酸循環代謝，並不會透過肝臟CYP450系統。Monomethyl fumarate與人類血漿蛋白結合率約為 27-40%^{4,5}。

呼出二氧化碳為dimethyl fumarate排除的主要途徑，約佔劑量的 60%，腎臟和糞便排除則是次要途徑，約佔劑量的 15.5%和 0.9%。Monomethyl fumarate的排除半衰期約 1 小時^{4,5}。

針對肝腎功能不全之族群，基於臨床藥理學研究，不需調整劑量，但使用於嚴重肝腎功能不全病人應更加謹慎^{4,5}。

六、劑量及用法

Dimethyl fumarate 建議之起始劑量為 120 毫克每日兩次，使用一週後，建議增加至 240 毫克每日兩次，每日建議最大劑量為 240 毫克每日兩次。

若發生潮紅或腸胃道不良反應，可短暫降低劑量至 120 毫克每日兩次，一個月後再調回 240 毫克每日兩次，建議與食物併服，能改善對潮紅或腸胃道不良反應之耐受性⁴。

七、懷孕與授乳

根據動物試驗資料，懷孕婦女使用 dimethyl fumarate 可能對胎兒造成傷害，目前人類的藥物風險資料有限，應告知懷孕婦女此藥可能對胎兒造成之潛在危害^{4,5}。

目前沒有 dimethyl fumarate 是否進入人體乳汁，對授乳嬰兒或乳汁分泌影響的資料。由於此藥對授乳嬰兒之風險無法排除，哺乳期間不應使用 dimethyl fumarate，應考量哺餵幼兒母乳和為母體治療的效益做抉擇^{4,5}。

八、臨床治療地位

對於復發-緩解型多發性硬化症的病人而言，目前有很多免疫調節劑能夠減少復發比例和延緩腦部病灶的增加，而這些藥品有口服、靜脈輸注、皮下注射三種劑型選擇。目前沒有制式的選藥建議，應該針對病人本身條件及藥物特性做考量。可依藥效將藥品分為高中低三組，其中natalizumab、ocrelizumab、alemtuzumab、ofatumumab和cladribine屬於藥效最強的藥品，而藥效最強也常常伴隨著較高的風險。本次介紹的dimethyl fumarate和fingolimod屬於中等藥效，至於teriflunomide和較舊的藥品interferons、glatiramer則藥效較弱。而台灣第一線用藥有interferon-beta Ia/Ib、teriflunomide、dimethyl fumarate；第二線用藥則有fingolimod、natalizumab等^{1,3,5,6}。

九、臨床研究

在一項雙盲、隨機分配、安慰劑對照的第三期臨床試驗(DEFINE)中，收納復發-緩解型多發性硬化症病人。共 1234 位受試者以 1:1:1 隨機分配為三組：治療組(一)使用 dimethyl fumarate 240 mg 每天三次；治療組(二)使用 dimethyl fumarate 240 mg 每天兩次，對照組使用安慰劑。研究中顯示，dimethyl fumarate 240 mg 一日使用三次，在療效上並無優於一日兩次，故以下比較以一日兩次為主。在為期兩年的研究中，結果顯示治療組相較於對照組，顯著降低年化復發率，復發率分別為 27% 和 46% (HR 0.51, 95% CI 0.40 - 0.66, $p < 0.001$)。失能惡化的比例方面，治療組亦低於對照組，分別為 16% 與 27% ($p = 0.005$)。治療組常見的副作用包括潮紅、腹瀉、噁心、多發性硬化症復發等⁷。

在另一項多中心、雙盲、隨機分配、安慰劑對照的第三期臨床試驗(CONFIRM)中，收納復發-緩解型多發性硬化症病人。共 1417 位受試者以 1:1:1:1 隨機分配為四組，分別是：治療組 dimethyl fumarate 240 mg 每天兩次及 dimethyl fumarate 240 mg 每天三次、glatiramer acetate 20 mg 每天一次或是安慰劑。在為期兩年的研究中，結果顯示治療組相較於安慰劑，兩年內無新發生或新擴大的病灶的病人比例分別為 27% 和 12% ($p < 0.0001$)。年化復發率方面，治療組與安慰劑組分別為 29% 和 41% ($p < 0.0001$)⁸。

十、藥物安全性

Dimethyl fumarate 的常見副作用包括：潮紅(40%)、紅疹(8%)、腹痛(18%)、腹瀉(14%)、噁心(12%)、嘔吐(9%)等。嚴重副作用包括：淋巴球低下(2% - 6%)、天門冬胺酸轉胺酶(AST)升高(4%)、進行性多發性腦白質病變(<1%)等。

十一、院內同類藥比較

本院同為治療復發型多發性硬化症的口服藥品有 teriflunomide (Aubagio®)、fingolimod(Gilenya®)，詳細比較列於表一。

十二、結語

雖然到目前為止並沒有能夠完全治癒多發性硬化症的藥品，但是隨著藥物科技發展，已經從一開始只能使用注射劑型之干擾素到現在有更多的注射、口服藥物能夠選擇。Dimethyl fumarate 用於復發-緩解型多發性硬化症，已經有研究顯示其療效及安全性。本院雖有同類藥品，但機轉不盡相同，臨床上可提供病人另一種治療選擇。

十三、參考文獻

1. 台灣多發性硬化症協會. Available from URL:
<http://www.ms.org.tw/contents/text?id=27>. As accessed December 9, 2020.
2. Michael JO, Jonathan H. Treatment of acute exacerbations of multiple sclerosis in adults. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020. Retrieved from
<http://www.uptodate.com/contents/search> (cited: 09/17/2020).
3. Michael JO, Ellen M. Initial disease-modifying therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis in adults. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020. Retrieved from
<http://www.uptodate.com/contents/search> (cited: 10/21/2020).
4. 廠商資料：泰德福(Tecfidera®), dimethyl fumarate 240 毫克膠囊. Vifor SA, Switzerland, 2020.
5. Dimethyl fumarate. In: Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at:
<https://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 12/09/2020)
6. American Academy of Neurology (AAN) :
Practice guideline: Disease – modifying therapies for adults with multiple sclerosis 2018.
7. Ralf G, Ludwig K, Douglas LA, et al. DEFINE: Placebo- controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012 Sep 20;367(12): 1098-107.
8. Miller DH, Fox RJ, Phillips JT; CONFIRM study investigators. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study. Neurology. 2015 Mar 17;84(11):1145-52.
9. 廠商資料：歐博捷(Aubagio®), terifluomide 14 毫克膜衣錠. Sanofi, France, 2017.
10. 廠商資料：捷力能(Gilenya®), fingolimod 0.5 毫克膠囊. Novartis, Switzerland, 2017.
11. Terifluomide. In: Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at:
<https://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 10/21/2020).
12. Fingolimod. In: Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at:
<https://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 10/21/2020).

表一：院內類似藥物比較^{4,5,9,10,11,12}

學名	Dimethyl fumarate 240 mg	Teriflunomide 14 mg	Fingolimod 0.5 mg
商品名	Tecfidera [®] 泰德福膠囊	Aubagio [®] 歐博捷膜衣錠	Gilenya [®] 捷力能膠囊
藥理分類	免疫抑制劑	免疫抑制劑	免疫抑制劑
適應症 (衛福部)	復發-緩解型多發性硬化症 (relapsing-remitting multiple sclerosis) 成人病人之治療 (前一年有一次或一次以上復發者)。	成人復發緩解型多發性硬化症 (relapsing-remitting multiple sclerosis) (前一年有一次復發或前兩年有兩次復發者)。	復發型多發性硬化症 (前一年有一次復發或前兩年有兩次復發者)
用法	240 mg，每日兩次	7 mg 或 14 mg，每日一次	0.5 mg，每日一次
腎功能劑量調整	不需調整劑量，治療嚴重腎功能不全病人時應小心謹慎。	不需調整劑量	不需調整劑量
肝功能劑量調整	不需調整劑量，治療嚴重肝功能不全病人時應小心謹慎。	1.輕度或中度肝功能不全：不需調整劑量 2.重度肝功能不全：禁用	1.輕度或中度肝功能不全：不需調整劑量 2.重度肝功能不全：禁用
懷孕用藥建議	根據動物試驗，懷孕婦女使用可能對胎兒造成傷害	懷孕婦女禁用	根據動物試驗，懷孕婦女使用可能對胎兒造成傷害
優缺點	1.初次使用需經事前審查核准。 2.給付規定相對寬鬆。 3.每日需使用兩次。 4.淋巴球減少發生率較高，肝臟酵素異常之發生率較低。	1.初次使用需經事前審查核准。 2.給付規定相對寬鬆。 3.每日只需使用一次。 4.淋巴球減少發生率較低，肝臟酵素異常之發生率較高。	1.需經事前審查核准，且每年需重新申請。 2.給付規定相對嚴格。 3.每日只需使用一次。 4.感染發生率較高，淋巴球減少發生率較低，肝臟酵素異常之發生率較高。 5.有心臟病史禁忌使用、糖尿病病史不建議使用。