

抗巴金森藥物重要里程碑

新藥 **Safinamide** 治療藥效波動

有別於目前的巴金森藥物僅作用於單一神經系統，已進入第三期人體試驗階段的新藥**Safinamide**同時具有調節「多巴胺神經系統」及「非多巴胺神經系統」的效果，作為左旋多巴輔助劑，可望改善患者的藥效波動現象。

文／吳瑞美 臺大醫院教授
吳采玲 臺大醫院藥師、碩士生

左旋多巴（Levodopa）為巴金森症藥物治療的黃金標準，可大幅改善巴金森患者的動作症狀。然而隨著病程演進，左旋多巴長期使用後，其頻繁的藥效波動（Motor fluctuation）現象，對患者來說無疑是一大困擾。

義大利Newron藥廠於2013年發表了其研發藥物—Safinamide（Xadago®）之第三期臨床試驗結果，Safinamide可作為左旋多巴之輔助劑，有效改善巴金森患者的藥效波動，更分別於2015年、2017年分別通過歐洲藥物管理局（EMA）以及美國食品藥品衛生管理局（FDA）的上市許可，此一新成分新藥可同時作用於不同神經系統，而達到臨床上動作症狀的改善。

現行的抗巴金森藥物

目前的抗巴金森藥物其作用機轉主要分別透過「多巴胺神經系統」及「非多巴胺神經系統」改善巴金森患者的動作症狀（圖1）。

其中，調節多巴胺神經系統的藥物可分為三類：（1）補充外來的多巴胺，例如：左旋多巴（Levodopa）；（2）透過多巴胺的類似物刺激多巴胺的受體，例如：多巴胺促效劑（Dopamine agonists）；（3）抑制多巴胺在腦部的代謝，例如：B型單胺氧化酵素抑制劑（MAO-B inhibitors）以及COMT抑制劑（COMT inhibitors）。而作用於非多巴胺神經系統的藥物則以抗膽鹼劑（Anticholinergic agents）和金剛胺（Amantadine）為代表，係透過非多巴胺神經系統，以平衡因腦中黑質紋狀體的多巴胺缺乏所產生的動作症狀。

由上可知，現行的抗巴金森藥物都是以作用於單一神經系統為主，以抗衡多巴胺不足所產生的動作症狀。但隨著醫界對巴金森的病理原因越來越明瞭，逐漸發現此疾病並非只牽涉單一神經傳導物質，也因此在藥物的研發上，開始轉而思考：是否單一藥物作用

常用巴金森藥物 Current Medication for PD

多巴胺製劑 Dopaminergic agents

左旋多巴 Levodopa

多巴胺促效劑 Dopamine agonists

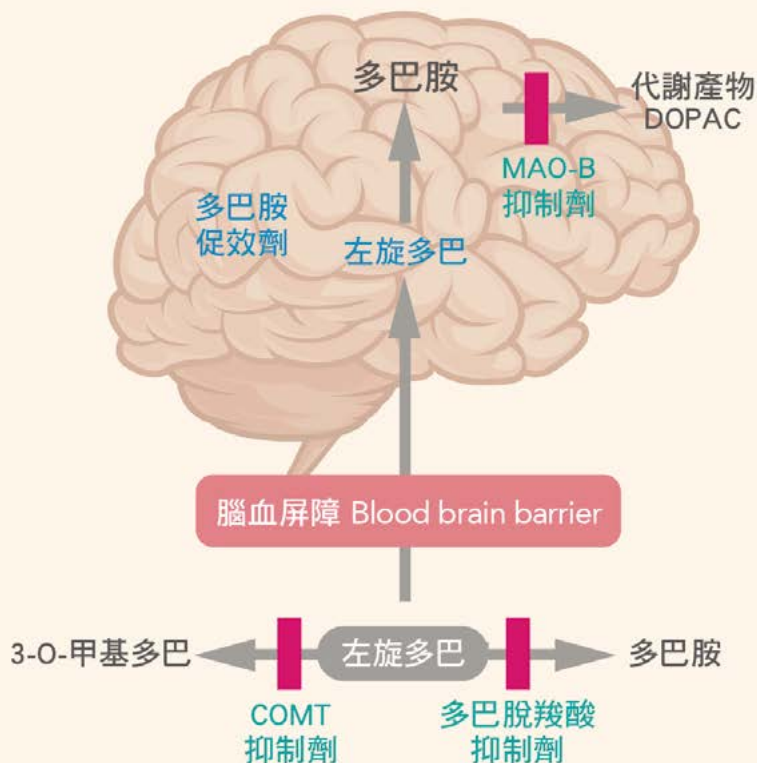
輔助治療劑 Adjuvant agents

MAO-B 抑制劑 MAO-B inhibitor

COMT 抑制劑 COMT inhibitor

抗膽鹼劑 Anticholinergic agent

NMDA 拮抗劑 NMDA antagonist



(圖1) 現行抗巴金森藥物的作用與分類 (圖片來源：本刊第21期第7頁)

於多個神經系統，能對巴金森症狀的改善有不一樣的效果？

雙管齊下—Safinamide的作用機轉

義大利Newron藥廠研發的新藥Safinamide即是同時具有調節多巴胺神經系統以及非多巴胺神經系統效果的藥物，而其作用機轉的概念則是與左旋多巴誘發之運動併發症有關。

左旋多巴是目前最能有效改善動作症狀的藥物，然而隨著病程的演進以及長期的藥物治療後，往往會產生運動併發症，包括：

(1) 藥效波動，係指「有效的藥效時間顯著減少」，或是出現無法預測的「開關」現象，或稱為「來電／停電 (ON/OFF)」；
(2) 異動症 (Dyskinesias)，意指會出現無法控制的自主運動。而這兩種運動併發症，都會使得巴金森患者的動作功能受到很大的限制以及不適。

目前證據顯示，藥效波動的產生可能是左旋多巴的吸收快慢不均以及多巴胺神經調節失衡所致，因此臨床上會選用抑制多巴胺代謝的藥物來改善藥效波動的情形。Safinamide

的機轉之一，便是透過抑制B型單胺氧化酵素以達到此目的（圖2A），使左旋多巴的藥效能較為恆定。然而，在改善藥效波動時，增強多巴胺神經系統可能需要付出的代價則是在「來電」時期會出現的「異動症」。異動症的病理原因之一是與非多巴胺神經系統的NMDA受體過度被激發有關。Safinamide的另一個作用則是具有拮抗NMDA受體的效果（圖2B）。

因此，有別於現行的抗巴金森藥物僅針對單一神經系統作用，Safinamide雙管齊下的治療機轉，使其在第三期臨床試驗上，作為左旋多巴輔助劑，治療巴金森患者的藥效波動現象，具有統計上顯著的臨床效果。下一段將針對Safinamide的第三期臨床試驗做完整的介紹。

圖2A ▼

大腦基底核內部會影響多巴胺分泌的其他神經系統

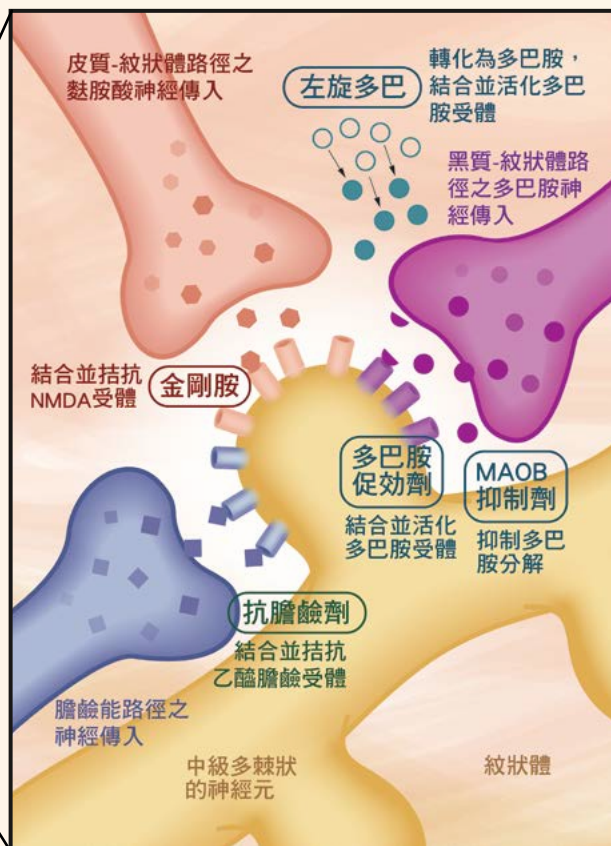
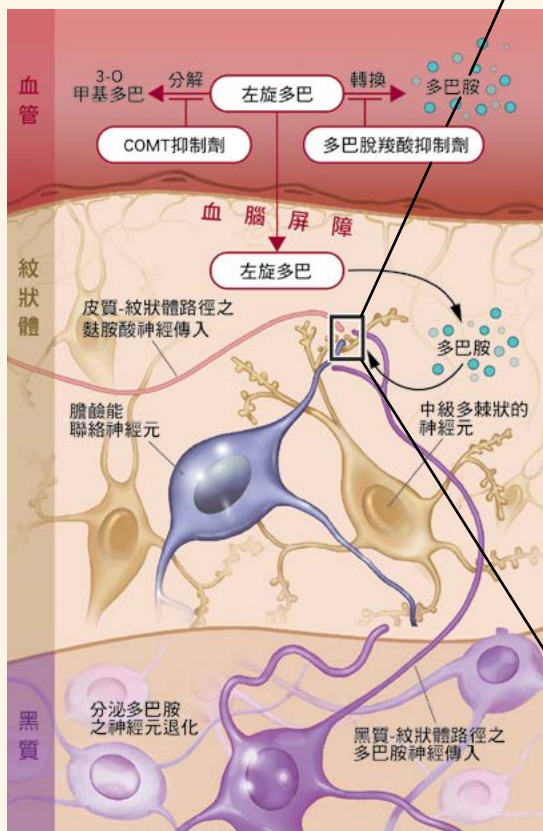


圖2B ▲

作用在中級多棘狀的神經元上，影響多巴胺受體活性的其他神經系統及作用的藥物，例如：具有拮抗NMDA受體的金剛胺，抑制膽鹼神經改善顫抖的抗膽鹼劑。

Safinamide的療效以及安全性

Safinamide的第三期臨床試驗主要收案對象是已服用左旋多巴且出現藥效波動現象的巴金森病人，目的在了解每天給予50毫克或100毫克Safinamide，是否可改善其藥效波動現象，並了解可能的副作用。

臨床試驗結果發現，二十四週後，使用Safinamide的兩組病人其「來電期（on-period）」相較於未服用Safinamide的安慰劑組，皆有顯著增加，每天增加約1.3小時。（這裡所稱的「來電期」是指「對藥物有反應且未出現令人困擾的異動症」的期間）。在劑量差異的部分，每天給予100毫克的高劑量組受試者在巴金森症狀評量表第四部分（併發症之嚴重度）以及巴金森病生活品質問卷（PDQ-39）中的情緒健康表現（emotional well-being）上，皆有顯著改善。由於Safinamide達到每天50毫克的治療劑量時，已具有完全抑制B型單胺氧化酵素的作用，因此高劑量的抗巴金森效果推測是與調節多巴胺神經系統有關。

在藥物安全性的部分，仍有20%左右的受試者會產生異動症的副作用。此外，在動物實驗觀察到此藥物會造成視網膜變性以感光細胞減少，但在短期臨床試驗及後續的兩年追蹤試驗皆無看到Safinamide與安慰劑組有統計上差異。雖然如此，在長期用藥的安全考量上，還是建議若有視網膜病變病史或是家族史之巴金森患者，仍要定期追蹤視力變化。

未來展望

巴金森患者隨著病程的演進，無可避免的會產生藥物相關的運動併發症，其藥物的調整必須在維持運動功能以及避免異動症的發生之間取得平衡。有別於目前的藥物選擇皆是針對單一的神經系統作用，Safinamide雙管齊下的作用，在臨床試驗中顯示，作為左旋多巴的輔助劑，可有效改善中晚期患者出現藥效波動的情形。期待未來在抗巴金森藥物的治療上，病患能多一種藥物選擇。

什麼是第三期臨床試驗？

一般而言，藥物的人體臨床試驗大致可分為四個階段。第三期臨床試驗的主要目的在於驗證藥物的療效及安全性，作為上市前的依據。通常第三階段臨床試驗的規模較大，受試者人數可能由數百到數千人不等，而且會在許多國家的醫學中心同時進行。病患會被隨機分配接受新藥或是標準治療，目的在客觀的確認藥物的治療效果。

參考文獻

1. Borgohain R1, Szasz J, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *MovDisord*. 2014 Feb;29(2):229-37.
2. Borgohain R1, Szasz J, et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *MovDisord*. 2014 Sep;29(10):1273-80.
3. Blair HA, Dhillon S. Safinamide: A Review in Parkinson's Disease. *CNS Drugs*. 2017 Feb;31(2):169-176.