臺中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin

發行人:陳適安 總編輯:吳明芬

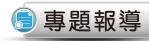
編 輯:陳秀美、顏志和、朱裕文、董思妘、陳秀菊 地 址:台中市西屯區臺灣大道四段 1650 號 藥學部

網 址:http://www.vghtc.gov.tw/ 電子信箱:phar@vghtc.gov.tw 創刊日期:八十三年一月二十日



(04)23592525

第一期



多發性硬化症之疾病改善療法

董思妘 藥師

計言

多發性硬化症 (Multiple Sclerosis, MS)是一種免疫介導的慢性發炎性脫髓鞘疾病 (inflammatory demyelinating disease),它會影響中樞神經系統,造成多個病灶,以及在時間上反復發作,所以稱為「多發性」。

人體的神經纖維外包裹著一層「髓鞘」(myelin sheath),其功能包括:避免相鄰的軸突之間神經網短路、通過「跳躍式傳導」的機制來加快動作電位的傳遞、在軸突受損的情況下誘導軸突再生。多發性硬化症即是在中樞神經系統中產生大小不一的塊狀髓鞘脫失,當髓鞘被破壞後,神經訊號的傳導就會變慢甚至停止。所謂「硬化」指的是髓鞘脫失的區域因為組織修復的過程中產生疤痕組織而變硬;這些硬塊可能不只一個,隨著時間進

展也可能出現新的硬塊, 反覆發作後最終 導致殘疾, 甚至死亡。

致病機轉

目前最廣泛被接受的理論是:多發性硬化症是一種複雜的免疫媒介的發炎性疾病,其中發炎性輔助 T 細胞 (Th1 與Th17)、殺手 T 細胞、B 細胞和巨噬細胞浸潤神經元、血腦屏障 (blood-brainbarrier)、髓磷脂 (myelin),這些免疫反應會導致軸突損傷,神經膠質細胞活化增生,破壞血腦屏障。自身免疫觸發會導致輔助 T 細胞藉由滲透作用穿過血腦屏障,進入腦實質向中樞神經運輸,進而活化 B 細胞並被吸引到病灶處。當 B 細胞獲得抗原後進一步分化為漿細胞,開始產生針對髓鞘的自體抗體 (autoantibody),造成神經系統病變。

流行病學

MS 好發於較年輕成人,平均發作起始於 28 至 31 歲之間左右,以女性居多,亞洲區的資料顯示女男比甚至高達 3.8:1。隨著影像學技術進步,全球的 MS 發病率和確診率逐漸上升。依據中央健保局資料顯示,台灣在 2002 年共有 429 位病人被診斷,2008 年病患人數達 815 人,而目前的案例已經超過 1900 人,顯示在台灣 MS 有增加趨勢。

診斷

MS的臨床診斷評估,了解病史及進行身體理學檢查非常重要,為支持診斷核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)是首選的檢查。目前 MS 發作及診斷是依據 2017 年修訂的「麥當勞診斷標準」(2017 McDonald Criteria 見表一),包括空間及時間上的多發證據,若病人的臨床表現都符合這些條件,且無更好的解釋;則可診斷為 MS。

- 一、空間多發證據(Dissemination in space):(1)兩個或以上典型部位有一個或以上T2病灶(典型部位包括側腦室周圍、皮層或近皮層、大腦天幕下和脊髓);(2)等待以後出現涉及不同部位病變的臨床發作。
- 二、時間多發證據(Dissemination in time):(1)在任何時間的 MRI 檢查中,存在無症狀的病變;(2)在追蹤的 T2 加權影像或顯影劑影像中可見一個或多個新的/擴大的病變;(3)等待第二次臨床發作;(4)腦脊髓液檢查 Oligoclonal band 呈現陽性。

對於具有非典型病史、理學檢查或 MRI 檢查的患者,則有必要進行脊髓 MRI、腰椎穿刺或自體抗體(包括aquaporin-4 (AQP4) 抗 體 和 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗體)測定來做鑑別診斷。

表一:麥當勞診斷標準 2017 年修訂版

發作次數	神經損傷部位數量	額外診斷證據
2 次以上	2 處以上	無
2 次以上	1處(不同於先前發作之損傷部位)	無
2 次以上	1處	依下列其中一項判斷具有空間多發證據 1. MRI 2. 以臨床表現判斷另一次發作來自不同損傷部位
1 次	2 處以上	以另一次發作或 MRI 證實具時間多發證據或 腦脊髓液檢查
1 次	1 處	依下列其中一項判斷具有空間多發證據 1. MRI 2. 以臨床表現判斷另一次發作來自不同損傷部位·加上以下其中一項: (1) 以另一次發作或 MRI 證實具時間多發證據或(2) 腦脊髓液檢查

臨床表型 (phenotype)

MS 的臨床表現型主要分為「復發緩解型」與「疾病進展型」,是透過評估疾病活動性和疾病進展而分類:

- (1) 放射學單一綜合症 (radiologically isolated syndrome 簡稱 RIS):是由無症狀、無病史的患者,因為完全無關的狀況(如頭痛或外傷)進行大腦或脊髓的 MRI,根據結果強烈懷疑是 MS而定義。雖然根據麥當勞準則必須有臨床發作才能診斷為 MS,但是研究發現這樣的現象可能是 MS 的早期表現,因此也被稱為臨床前期。
- (2)臨床單一綜合症 (clinically isolated syndrome 簡稱 CIS):指無病史的患者首次發作的中樞神經系統發炎性脫髓鞘事件,臨床上可表現為單側視神經炎、腦幹腦炎、脊髓炎,也可出現多部位同時受損。CIS 的臨床表現與預後有密切相關,預後良好者多僅有感覺相關症狀,可完全緩解,沒有活動障礙,MRI 表現正常。預後較差者往往運動系統受損,不完全緩解,有較多或較嚴重的病變。
- (3)復發緩解型 (relapsing-remitting MS 簡稱 RRMS):是 MS 最常見的類型,占發病病例的 85%至 90%,平均發作的年齡約在 25 至 29 歲開始。此類型病人會經歷反覆的急性發作,發作時間會持續 24 小時以上,之後恢復至緩解,發作間隔至少超過 30 天,症狀可能會消失或減輕,也可能有後遺症殘留,是否會產生新的症狀或是產生新症狀的時機都無法加以預測。

進展型的疾病包括續發進展型和原發 進展型·差別在於疾病的起始時間:

- (4)續發進展型 (secondary progressive MS 簡稱 SPMS):是續發於 RRMS之後,隨著時間流逝神經受損漸增,無論是否有疊加發作,疾病都會慢慢進入功能持續惡化的階段。從 RRMS 到SPMS 是漸進的過程,理學檢查或影像學檢查無法區分 SPMS 與 RRMS。當進入 SPMS 之後,雖然復發率會減少,但是腦容量的減少幅度增大,失能的情形也會增加。
- (5)原發進展型 (primary progressive MS 簡稱 PPMS):約占成人 MS 病例之 10%、發病平均年齡為 40 歲。最常表 現為步態困難、在數月或數年內惡化、 並伴有不對稱的痙攣性輕癱。PPMS 的 特徵是在一開始發作時疾病就逐漸的積 累、最終殘疾預後較差。

治療

治療的主要目標是預防殘疾和改善生活品質。非藥物治療(如認知訓練和心理治療)可為患者帶來一些益處,但目前尚無證據定論;而藥物治療分為三大類:疾病改善療法、急性惡化/復發的治療、以及症狀治療・其中又以疾病改善療法(Disease-modifying therapy 簡 稱DMT)為重點。

DMT 可依照給藥方式分成三大類, 包括皮下注射、口服及靜脈連續輸注,藥 物選用會根據患者的疾病活動程度,合併 症,危險因素,藥價和病人喜好進行個人 化選擇。

一、皮下注射劑型:

- (1) Glatiramer acetate (Copaxone®): 是一種由四種胺基酸合成的多肽醋酸 鹽,構造在抗原性上和神經髓鞘的「髓 鞘鹼性蛋白」類似,治療機轉尚不明 確,推測可誘導和活化對神經髓鞘抗原 具有特異性的抑制性 T 細胞以及干擾 抗原呈遞功能,減少發作次數並延緩病 情。成人建議劑量為 40 mg(預充填 注射器),每週三次,建議在每週的同 樣天數投藥(至少隔 48 小時注射,如 週一、三、五)。常見副作用是注射部 位疼痛、IgG 上升等。
- (2) Interferon beta: 分為 1a 和 1b 兩種 亞型·Rebif® (Interferon beta-1a) 與人體自然內生性的干擾素完全相同, Betaferon® (Interferon beta-1b) 為以大腸桿菌為宿主細胞之基因工程 干擾素。Interferon beta 可增強抑制 性T細胞(suppressor T cell)活性, 減少發炎因子釋放,下調抗原呈遞以及 減少淋巴細胞向中樞神經系統的運輸。 Rebif® 每週施打三次,每次 22 mcg· 對於情況較差的可行動患者(EDSS 4) 劑量可增加至每次 44 mcg。常見副作 用為頭痛、類流感症狀,及白血球低下; 可在給藥日使用解熱鎮痛劑或類固醇緩 解類流感症狀;若發生嚴重白血球低下 則需考慮降低劑量。使用 Betaferon® 的病人曾有注射部位壞死,甚至擴及筋 膜和脂肪組織,嚴重傷口可能長達六個 月才能痊癒,未完全復原的部位不可重 複施打,如果有多處傷口,則需停用至 傷口都復原再開始使用。

(3) Ofatumumab (Kesimpta[®]): Ofatumumab 是一種基因重組的人源 化單株抗體 IgG1,作用標的在 CD20 細胞外環的抗原決定位上,且與 CD20 分子細胞外大環和小環皆能結合,導致 有效的補體依賴性細胞毒性和抗體依賴 性細胞毒性及促進細胞凋亡以消除 B 細 胞,是一種新型的靶向 B 細胞療法。僅 供皮下注射,也是唯一一個能夠由患者 在家中自行給藥的 B 細胞療法。初次使 用須經醫師指導,患者使用 Kesimpta® 的單劑預充填式 Sensoready® 自動注 射筆,前三劑每週施打一次,之後每月 施打。接受 CD20 定向抗體治療的患者 可能導致 B 肝病毒活化,導致猛爆性 肝炎, 肝衰竭甚至死亡; 但目前只發生 在 ofatumumab 用於慢性淋巴性白血 病治療,尚未報導於 MS 相關之臨床研 究,但仍然建議先進行篩檢,確診的患 者同樣不建議使用。Ofatumumab 也 可能引起低球蛋白血症,在治療之前和 治療期間須監測血清 IqG。

二、口服劑型:

(1) Cladribine (Mavenclad®):此藥的 注射劑型是用來治療毛髮狀細胞白血 病,而新的口服劑型和劑量用來治療 成人復發型 MS,服用 20 天即有二年 的療效。在接受連續兩年的治療後, cladribine 的療效可涵蓋接下來的第三 及第四年。這樣的治療方式不僅可讓 青壯族群或上班族患者不需要常常往 返醫院,生活不受治療所局限,使用上也更為便利,也提供了有計畫生育的 患者於家庭計畫上的機會,是新興的

治療選項之一。Cladribine 是 purine nucleoside 類似物。它是一種前驅藥, 可通過磷酸化作用活化並轉化為 Cd-ATP。這種活性形式嵌入 DNA 中, 導致 DNA 鏈斷裂以及干擾 DNA 合成 和中斷修復。目前治療 MS 的機轉尚 不清楚,推測與抑制 DNA 合成所造 成B細胞和T細胞減少相關。另外, 淋巴球內有高濃度的脫氧細胞苷激酶 (deoxycytidine kinase, DCK), 是 一種 cladribine 轉 化 為 活 性 Cd-ATP 形式的速率限制酶,使 cladribine 在 淋巴細胞內特別容易磷酸化為活性 Cd-ATP,造成淋巴細胞走向細胞死亡,導 致淋巴細胞耗竭。在開始 cladribine 第 一年療程之前淋巴球數量必須落在正 常範圍內,第二年療程開始前不可低 於 800 cells / mm3。第二療程最多可 延遲六個月讓淋巴球恢復,如果延遲後 淋巴細胞仍少於 800 cells / mm3,則 需停用 cladribine。由於 cladribine 錠 劑未包膜,從泡殼取出後應立即吞服, 避免暴露置於檯面或給藥時間超出一般 所需。如果錠劑置於檯面上,或者破裂 或部分碎片從泡殼中灑出,必須徹底清 洗相關區域。病人拿取錠劑時,雙手必 須乾燥,事後應徹底清洗。Cladribine 錠劑含有 hydroxypropylbetadex,可 能與其他藥物形成複合物,進而增加藥 物的生體可用率(尤其是低溶解度的藥 物)。因此,建議在服用 cladribine 期 間,所有其他口服藥物皆與 cladribine 給藥間隔至少三小時。Cladribine 有致 癌的風險,禁止使用於癌症病人,使用 在曾經罹癌病人時,需評估使用本藥品 的益處及風險。

- (2) Fumarate 類 藥 物: 包含 Dimethyl fumarate (Tecfidera®) \ Diroximel fumarate (Vumerity®) \ Monomethyl fumarate (Bafiertam®)。其中 Bafiertam® 是 Tecfidera®和 Vumerity®的活性代謝 物,此類藥物透過 Nrf2 途徑 (nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 pathway),產生抗發炎作用和細胞 保護性,減少氧化壓力產生的損傷。免 疫細胞浸潤中樞神經系統後會產生大量 活性氧和含氮碎片,導致大範圍細胞損 傷,是MS的發病關鍵。Nrf2為一種 對氧化還原反應敏感的轉錄因子,活 化的 Nrf2 透過和 ARE (抗氧化反應元 件)結合,可活化壓力反應酶 H0-1 與 抗氧化蛋白,在抑制癌化與抗氧化等細 胞防禦保護中發揮重要的作用。此類藥 物需經十天的初始劑量後增加至維持劑 量,最常見的副作用是潮紅和胃腸道症 狀,包括腹瀉、噁心和腹痛。給藥前 30 分鐘服用 aspirin 可以改善潮紅的情 形,隨高脂肪或高蛋白質的食物一起服 用可以降低胃腸道不適的發生率。若仍 無法忍受可選用 Vumerity®,研究證實 Vumerity®的分子結構與 Tecfidera® 相比,具有更好的胃腸道安全性和耐受 性。若改用 Vumerity® 還是無法忍受, 可將劑量調降至初始劑量,並盡可能於 四週內調回維持劑量,若仍無法耐受則 需更換其他藥物。
- (3) S1PR modulator:包含 Fingolimod、Siponimod、Ozanimod。目前已發現 sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor(鞘氨醇-1-磷酸受體)具有五種亞型(S1PR1-5),在MS和自體

免疫性疾病中,S1PR1 通過調節免疫 細胞的分化,移出和遷移,尤其針對 T 和B淋巴細胞的活化和運輸,因此成 為免疫調節的標靶。而 S1PR5 表現在 腦部和血腦屏障的內皮細胞中,也表現 在寡突膠質細胞 (oligodentrocyte) 和自然殺手細胞上,可透過保護寡突 膠質細胞免於脫髓鞘,並幫助維持血 腦屏障完整性,來對 MS 產生益處。 Fingolimod (Gilenya®) 是一種 S1PR modulator,可與S1PR 1, 3, 4,5 結合, 阻止淋巴細胞從淋巴結中離開,進而可 降低周邊血液中的淋巴細胞數目,並減 少淋巴細胞移往中樞神經系統,從而減 輕中樞系統發炎反應。而 siponimod (Mayzent®) 和 ozanimod 則 是 S1PR1 和 S1PR5 的選擇性調節劑, 比 fingolimod 更具專一性。需注意的 是, siponimod 主要由 CYP2C9 酵素 代謝,會因為遺傳多態性而導致代謝 能力下降,給予正常治療劑量時將會 導致毒性。基因變異型 CYP2C9*2 和 CYP2C9*3,分別導致 CYP 酶的活性 降低 30%和 80%。因此,Siponimod 在給藥前需要檢測 CYP2C9 的基因型來 給予不同的劑量,對偶基因組合 *3*3 基因變異型患者屬於弱代謝者,不建議 使用 siponimod。此類藥物具有降低 心律以及阻斷房室傳導的風險,禁用於 過去六個月曾發生心肌梗塞、心絞痛、 中風、暫時性腦缺血發作、心衰竭、 二級或三級房室傳導阻滯、sick sinus syndrome(除非有置放心律調節器)、 QTc interval ≥ 500 毫秒,或是同時有 使用Ia或III類抗心律不整藥物的病

- 人。另外,ozanimod 於仿單中提到禁用於嚴重未經治療的睡眠呼吸中止症,且 ozanimod 可能會增強單胺氧化酶(MAO)抑製劑的高血壓作用,應避免兩者同時並用,在停用 ozanimod和開始使用 MAO 抑製劑之間至少應間隔 14 天。
- (4) Teriflunomide (Aubagio[®]): Leflunomide (用 於 Rheumatoid arthritis)的活性代謝物,可逆性 制 DHODH (dihydroorotate dehydrogenase,二氫乳清酸脫氫 酶),阻斷 pyrimidine 的合成,減少 中樞神經系統中活化的淋巴球數量。正 常情況下,活化的淋巴細胞會經由 de novo pyriminine synthesis pathway 來增殖,此路徑由 DHODH 調控;而 Teriflunomide 是一種 anti-DHODH, 可阻斷 de novo pyriminine synthesis pathway,消耗嘧啶核苷酸的供應。 但休眠的淋巴細胞經由另一條 salvage pathway 而不受影響,所以仍可維持恆 定狀態的增殖。Teriflunomide 具有肝 毒性,禁止使用於重度肝功能不全的病 人,治療前與治療期間應監測肝功能, 超過三倍正常值上限需停藥。動物試驗 證實會致畸胎及胚胎死亡,因此禁用於 孕婦和具生育能力之女性,用藥期間應 採取避孕措施,由於 Teriflunomide 從 體內排除的速度十分緩慢,可能在停 藥後2年內都還存在血液中,若有需 要可使用 11 天的 Cholestyramine 或 活性碳加速藥品排除,直到血清濃度 小於 0.02 mg / L。除非想要快速排除 Teriflunomide, 否則 11 天的療程可

不需連續。但因為 Teriflunomide 濃度降低·MS 的復發率也可能因而上升;因此必須權衡停用藥物對胎兒的潛在不良反應風險,以及增加孕產婦疾病復發的風險。

三、靜脈輸注劑型:

這類藥物都屬於高效的單株抗體,在觀察性研究中發現,比起前兩類 DMT 更可以降低復發率及 MRI 上新的 MS 病變。但靜脈輸注型 DMT 的效力在每一個患者身上不盡相同,有的病人也可能沒有治療效果;目前也尚未確定這些藥物是否能減輕長期殘疾。

(1) Alemtuzumab (Lemtrada®): 一種基因重組的人源化 IgG-1 kappa 單株抗體,對 MS 之療效的確實機制 未知,推測應與 CD52 的結合有關。 CD52 是 T 和 B 淋巴細胞、以及自然殺 手細胞、單核細胞和巨噬細胞上表現的 一種細胞表面抗原。Alemtuzumab 結 合至T和B淋巴細胞之細胞表面後, 導致抗體依賴性細胞溶解和補體介導的 溶解作用。基於安全性考量,應使用於 曾經接受 2 項或以上藥品治療反應不佳 且有可能導致嚴重神經學障礙之 MS 病 人。Alemtuzumab 會 造 成 表 現 CD4 的淋巴球減少,HIV 患者禁止使用。在 接受 alemtuzumab 治療的患者中會導 致嚴重, 甚至是致命的自身免疫疾病, 例如免疫性血小板減少症和抗腎小球基 底膜(anti-GBM)疾病。從治療的第 一天開始就需使用抗病毒藥預防皰疹病 毒感染,並持續至最後一次給藥後至 少兩個月或 CD4+ 淋巴細胞計數高於

200/ mm3。如果病人有任何活動性感染,需延遲 alemtuzumab 治療直到感染得到控制。需注意的是,美國 FDA 發布有關 alemtuzumab 可能發生罕見但嚴重的中風及腦頸動脈剝離之安全性資訊,大多發生在施打後一至三天內,若出現突發性臉部、四肢出現麻木感或無力感,嚴重頭痛或頸部疼痛等相關症狀,應立即就醫處置。

(2) Natalizumab (Tysabri[®]) : 是一種 基因重組的人源化 IG-4 kappa 單株抗 體,屬第二線用藥;用於已使用至少 一種 DMT,但是仍持續惡化的病人, 或病情急速惡化的反覆發作型 MS 病 人。Natalizumab 拮抗白血球上的細 胞黏著分子 α 4- integrin,可以將具 攻擊性的免疫細胞留在血管中而避免 進入腦部,進而降低腦中發炎現象, 並防止 髓鞘繼續受到破壞,延緩疾病的 進程。Natalizumab 與白血球表面上 的 α 4 β 1 與 α 4 β 7 細胞黏著分子的 α 4 次單位結合,抑制 α4 誘發的白血球上 對應受體(counter-receptor)的沾 黏。α4 細胞黏著分子家族的受體,包 含表現在血管內皮細胞的一型血管細胞 沾黏分子(VCAM-1)與在胃腸道血 管內皮細胞上的一型黏膜細胞沾黏分子 (MadCAM-1)。阻斷這些分子的交 互作用可以避免白血球從內皮移入發炎 的實質組織。Natalizumab治療MS 的特殊機轉尚未完全了解,推測是受發 炎細胞誘發的 α 4 β 1 與 VCAM-1 的交 互作用被阻斷,抑制發炎細胞穿過血腦 屏障。

(3) Ocrelizumab (Ocrevus®): 是 目前唯一一個美國 FDA 核准用於 PPMS的藥物,它是一種基因重組的人源化anti-CD20 單株抗體,真正的作用機轉仍未知;推測ocrelizumab 可能與 B 細胞上的 CD20 結合後,造成抗體依賴性細胞介導的吞噬作用和細胞毒性以及補體介導的細胞溶解作用,從因而移除血液中的 B 細胞,有助於 MS 的治療;但此藥國內並未上市。

結語

MS 是一種中樞神經系統自體免疫媒介的慢性發炎性脫髓鞘疾病,好發於年輕成人;真正致病機轉尚未完全明瞭,仍是無法治癒的疾病。但隨著醫藥科技的進步,愈來愈能及早診斷及早用藥治療,進而改善病程,提升病人生活品質。而用來改善所程,提升病人生活品質。而用來改善MS 病程的藥物也日益增多,目前有9大藥理分類(見表二),在此逐一介紹這些藥物的作用機轉、適應症、使用劑量用法、及應注意事項等,希望有助於藥師對 MS 病人提供藥事照護服務。

表二、食藥署許可治療多發性硬化症之藥物品項

成分名	劑型、劑量	適應症	藥理分類	本院品項
Alemtuzumab	Inj. 10 mg/ mL	用於治療有臨床或影像證實為活動性疾病狀態的成人 RRMS·基於安全性考量·應使用於曾經接受 2 項或以上藥品治療反應不佳之 MS 病人。	Anti-CD52 單株抗 體	無
Cladribine	Tab. 10 mg	復發型多發性硬化症 (臨床上有發作·且 前二年有二次復發 者)。	purine nucleo- side 類似物	Cladribine tab 10 mg (Mavenclad [®])
Dimethyl fumarate	Cap. 120 mg, 240 mg	成人 RRMS(前一年 有一次或一次以上復 發者)	Fumarate 類藥物	Dimethyl fuma- rate cap 240 mg (Tecfidera [®])
Fingolimod	Hard capsule: 0.25 mg, 0.5 mg	成人與10歲及以上 兒童病人之復發性多 發性硬化症(前一年 有一次復發或前兩年 有兩次復發者)	s p h i n - gosine-1-phos- phate(S1P) 受 體 調節劑	Fingolimod cap 0.5 mg (Gilenya [®])
Glatiramer acetate	Pre-Filled Syringe for Injection: 40 mg/mL	用於復發型多發性硬化症,以減少復發型多發性硬化症病人的 復發頻率。	由四種胺基酸合成的多肽醋酸鹽	Glatiramer ac- etate Pre-Filled syr 40 mg (Copaxone [®])
Interfer- on-Beta-1a	Pre-Filled Syringe for Injection: 22 mcg (=6 MIU) 44 mcg (=12 MIU) 66 mcg (=18 MIU) 132 mcg (=36 MIU)	復發型多發性硬化症	Interferons	Interferon be- ta-1a 12 MIU(44 mcg) pre-filled syringe (0.5 ml) (Rebif [®])

成分名	劑型、劑量	適應症	藥理分類	本院品項
Natalizumab	Solution for infusion:	單一藥物治療反覆發	Anti-α4 integrin	無
	300 mg/15 mL /vial	作型多發性硬化症	receptor 單株抗體	
Ofatumumab	Solution for injection:	(1) 成人 RRMS	anti-CD20 單株抗	無
	20 mg/0.4 mL in a	(2)成人活動性	開豊	
	pre-filled pen	SPMS ∘		
Ozanimod	Cap. 0.23 mg, 0.46	成人 RRMS 的治療	sphin-	無
	mg, 0.92 mg		gosine-1-phos-	
			phate(S1P) 受 體	
			調節劑	
Peginterferon	Inj.:	復發型多發性硬化症	Interferons	無
beta-1a	126 mcg/mL,			
	188 mcg/mL,			
	250 mcg/mL			
Ponesimod	Film-coated tab:	(1) 成人 RRMS	sphin-	無
	2 mg, 3 mg, 4 mg,	(2)成人活動性 SPMS	gosine-1-phos-	
	5 mg, 6 mg, 7 mg,		phate(S1P) 受 體	
	8 mg, 9 mg, 10 mg,		調節劑	
	20 mg			
Siponimod	Film coated tab:	治療 SPMS 病人	sphin-	Siponimod F.C
fumaric acid	0.25 mg, 2 mg		gosine-1-phos-	tab 2 mg
			phate(S1P) 受 體	(Mayzent [®])
			調節劑	-
Teriflunomide	Film coated tab:	(1) 成人 RRMS	Pyrimidine 合成抑	Teriflunomide
	7 mg, 14 mg	(2) 疑似多發性硬化	制劑	tab 14 mg
		症之成人 CIS		(Aubagio [®])
		(3)成人活動性		
		SPMS		

參考資料

- 1. Olek MJ, Mowry E. Diseasemodifying therapies for multiple sclerosis: Pharmacology, administration, and adverse effects. UpToDate 2021. Available from: https://www-uptodate-com.ermg. vghtc.gov.tw/
- 2. Olek MJ, Mowry E. Indications for switching or stopping disease-modifying therapy for multiple sclerosis. UpToDate 2021. Available from: https://www-uptodate-com.ermg.vghtc.gov.tw/
- 3. Lexicomp drug information: Interferon beta, Glatiramer, Ofatumumab, Dimethyl fumarate, Diroximel Fumarate, Monomethyl

- Fumarate, Teriflunomide, Fingolimod, Siponimod, Ozanimod, Cladribine, Natalizumab, Ocrelizumab, Alemtuzumab
- 4. 藥物仿單: Interferon beta, Glatiramer, Ofatumumab, Dimethyl fumarate, Diroximel Fumarate, Monomethyl Fumarate, Teriflunomide, Fingolimod, Siponimod, Ozanimod, Cladribine, Natalizumab, Ocrelizumab, Alemtuzumab
- 5. McGinley MP, DO; Goldschmidt CH, DO; Rae-Grant AD, MD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis-A Review. JAMA. 2021;325(8):765-779. doi:10.1001/jama.2020.2685
- 6. 社團法人臺灣臨床藥學會. 罕見疾病藥物處方集 (2021年版)



用藥安全資訊

陳秀菊 藥師

壹、食藥署發布「Fingolimod 成分藥品安全資訊風險溝通表」

2020/12/15 食 藥 署 · 依 據 2020/11/10 歐洲藥品管理局 (EMA) 發 布曾有使用含 fingolimod 成分藥品治療之病人發生急性肝衰竭且需肝臟移植以及臨床上具有意義的肝損傷之案例 · 擬更新仿單安全警訊以降低藥物誘發肝損傷之風險。

- 1. EMA 近期回顧含 fingolimod 成分藥品 之安全性資料,除接獲曾有 3 例使用該 成分藥品治療之病人發生肝衰竭進而需 進行肝臟移植之通報案例,亦接獲其他 具臨床意義之肝損傷通報案例,其肝損 傷症狀,包含顯著的血清肝臟酵素顯著 升高和總膽紅素升高,最早在第一劑之後 10 天左右發生,且曾有長期使用後 發生的報告。
- 2.在上市前安慰劑對照臨床試驗中·14%接受 fingolimod 0.5 mg 治療的病人·發生肝臟酵素 (轉胺酶 ALT, AST, 與GGT)上升到正常值上限 (upper limit of normal·ULN)的 3 倍或更高·安慰劑組則有 3%的病人。上升到 5 倍ULN或更高者·發生在 fingolimod 治療組有 4.5%的病人·安慰劑組則有 1%的病人。絕大多數上升事件發生在 6 到

- 9 個月內。如果上升超過 5 倍 ULN,即停藥,停藥後 ALT 濃度大約在 2 個月內回復正常。部分病人重新用藥後,復發肝臟 ALT 上升。顯示該不良反應與該成分藥品間具相關性。
- 3. ALT 上升為含 fingolimod 成分藥品非常見之不良反應,但依據近期接獲 通報案例之嚴重情形,EMA 將強化該 成分藥品仿單中有關肝功能監測和停藥標準之建議以降低藥物誘發肝損傷 (DILI) 風險:
 - ◆在開始治療前、治療期間的第1、3、 6、9及第12個月應執行肝功能檢 查(包含血清膽紅素),且之後應 定期監測肝功能至停藥後的2個月。
 - ◆若無臨床症狀,但肝臟 ALT 檢驗值:
 - ◆大於 3 倍但小於 5 倍 ULN 且未伴 隨膽紅素上升時,應更頻繁監測肝 功能(包含血清膽紅素及鹼性磷酯 酶)。
 - ◆至少 5 倍或至少 3 倍 ULN 且伴隨 膽紅素上升時,應停藥。若病人的 肝功能檢驗值回復正常,於審慎評 估風險效益後可考慮重新使用含 fingolimod 成分藥品進行治療。
 - ◆若出現疑似肝功能障礙的臨床症狀: 應即時確認肝臟酵素和膽紅素值,

若確認有顯著肝損傷時應停藥。除 非病人的肝損傷症狀和徵候證實有 合理的替代病因,否則不應再次使 用該成分藥品治療。

食藥署提醒醫療人員應注意事項:

- 1. 曾有使用含 fingolimod 成分藥品治療的病人發生急性肝衰竭而需肝臟移植以及具臨床意義之肝損傷案例。
- 2. 含 fingolimod 成分藥品禁用於重度肝功能不全 (Child-Pugh Class C)的病人。
- 3. 在開始使用含 fingolimod 成分藥品治療前,需有近期的(例如 6 個月內) ALT 及膽紅素血中濃度的報告。
- 4. 病人若有肝臟功能障礙的症狀時,例如不明原因的噁心,嘔吐,腹痛,疲倦,食慾不振,或黃疸及/或出現深色尿液,應監測肝臟酵素的濃度。若有明顯的肝臟損害時,應停止該成分藥品治療。曾患有肝臟疾病的病人,服用該成分藥品治療時,可能會增加肝臟酵素血中濃度上升的風險。
- 5. 應告知病人若出現不明原因的噁心、嘔吐、腹痛、疲倦、食慾不振、黃疸、深色尿液等,應立即回診尋求醫療協助。

病人應注意事項:

- 1. 若您曾經或是現在有肝臟相關病史,就 醫時應主動告知醫療人員,醫師將審慎 評估您使用該成分藥品的風險效益。
- 2. 若您於用藥後出現疲累、皮膚或眼睛變 黃、深色尿液、腹痛、噁心、嘔吐、食 慾降低等症狀時,請立即回診尋求醫療 協助。

3. 若您對用藥有任何疑問或疑慮請諮詢醫療人員。

參考資料:

- 1.https://www.ema.europa.
 eu/en/documents/dhpc/
 gilenya-fingolimod-updatedrecommendations-minimise-riskdrug-induced-liver-injury-dili_
 en.pdf
- 2. 衛 生 福 利 部 食 品 藥 物 管 理 署。 Fingolimod 成分藥品安全資訊風險溝 通表。2020/12/15

貳、食藥署發布「Erythromycin成分藥品安全資訊風險溝通表」

2021/02/02 食 藥 署 · 依 據 2020/12/17 英國醫藥管理局 (MHRA) 發 布安全資訊·含 erythromycin 成分藥品與 QT 間隔延長的事件有關·例如心臟驟停和心室顫動。併用口服抗凝血劑 Rivaroxaban 之交互作用及嬰兒肥厚性幽門 狹 窄 (infantile hypertrophic pyloric stenosis) 之風險·擬修訂仿單以加強警示上述風險資訊。

心臟毒性

- 1. 一份歐洲的安全性數據評估報告指出, Macrolide 抗生素會增加心臟毒性風險,特別是含 erythromycin 成分藥品。 藥品不良反應資料及已發表的文獻皆顯 示該成分藥品與增加心臟不良反應之短 期風險有關。
- 2. 依據上述資料,英國 MHRA 將比照含 clarithromycin 成分藥品仿單修訂含

erythromycin 成分藥品仿單,增加 QT 間隔延長與致命性心律不整等警語,包含:

- ◆於「禁忌症」加註「具 QT 間隔延 長與心律不整風險因子的病人,包 括具 QT 間隔延長、心室性心律不 整、torsades de pointes 及電解質 不平衡之病人」。
- ◆加註心臟事件及其風險因子之警 語。
- ◆於「不良反應」加註「心臟驟停及 心室顫動(未知頻率)」。
- 3.含 erythromycin 成 分 藥 品 及 含 clarithromycin 成 分 藥 品 會 抑 制 CYP3A4及P-gp·如併用口服抗凝血劑 rivaroxaban · 可能 導致 rivaroxaban 成分藥品血中濃度增加 · 導致出血風險 增加 · 因此含 erythromycin 成分藥品 仿單應包含併用口服抗凝血劑之交互作用等警語。

嬰兒肥厚性幽門狹窄(infantile hypertrophic pyloric stenosis)

- 1. 近期一份歐洲的流行病學數據指出,嬰兒暴露於含 erythromycin 成分藥品與發生嬰兒肥厚性幽門狹窄風險有關。
- 2. 雖然仿單已刊有嬰兒肥厚性幽門狹窄風險,但經評估後,擬加強此類風險強度資訊,於含 erythromycin 成分藥品仿單「警語及潛在不良反應」處加刊相關警語。
- 3. 嬰兒肥厚性幽門狹窄的特徵為胃與十二 指腸間的幽門肥大而導致狹窄。其癥兆 及症狀可能包括嘔吐(有時為劇烈)及 餵食後出現躁動,通常利用幽門切開

- 術 (將幽門的肌肉壁切開) 進行治療。一般認為嬰兒肥厚性幽門狹窄之背景發生率是 0.1 至 0.2% 的活產,研究顯示出生後頭 14 天內暴露於 erythromycin發生嬰兒肥厚性幽門狹窄的風險最高。現有數據指出年齡 14 天以下的嬰兒暴露於 erythromycin,發生率為 2.6% (95% 信賴區間: 1.5 4.2)。總體而言,嬰兒暴露於 erythromycin 後,發生嬰兒肥厚性幽門狹窄的風險約增加 2 至 3 倍。
- 4. 由於 erythromycin 可用於治療與顯著 死亡率或發病率相關的嬰兒病症(例如: 百日咳或披衣菌感染),因此處方該成 分藥品予嬰兒前應審慎評估其臨床效益 及風險。

食藥署提醒醫療人員應注意事項:

- 1. 處方含 erythromycin 成分藥品予下列 病人時,應考量其臨床效益與風險:
 - ◆ 具心臟疾病或心臟衰竭之病人。
 - ◆心臟傳導障礙或具臨床意義之心律 徐緩情況之病人。
 - ◆併用其他與 QT 間隔延長相關藥品 之病人。
- 2.含 erythromycin 成 分 藥 品 與 含 rivaroxaban 成分藥品併用時,可能 會產生交互作用,如需併用直接作用 型抗凝血劑藥品(包含 rivaroxaban、 e d o x a b a n、 d a b i g a t r a n 及 apixaban),於處方前應考量其臨床效 益及風險。
- 3. 處方含 erythromycin 成分藥品予嬰兒 時,應審慎評估其臨床效益及風險。

病人應注意事項:

- 1. 就醫時,請主動告知自身疾病史(包含 心臟相關疾病)及用藥史,醫師將進一 步評估您的用藥。
- 2. 若使用 erythromycin 成分藥品期間出現心臟不適或出血之症狀及癥兆,請盡速尋求醫療協助。
- 3. 若家中嬰兒於使用 erythromycin 期間 出現嘔吐或餵食煩躁,請盡速尋求醫療 協助。
- 4. 若您對用藥有任何的疑問或疑慮,請諮詢醫療專業人員。切勿於諮詢醫療專業人員前自行停藥。

參考資料:

- 1. https://www.gov.uk/drug-safetyupdate/erythromycin-cautionrequired-due-to-cardiac-risksqt-interval-prolongation-druginteraction-with-rivaroxaban
- 2. https://www.gov.uk/drug-safety-update/erythromycin-update-on-known-risk-of-infantile-hypertrophic-pyloric-stenosis
- 3. 衛 生 福 利 部 食 品 藥 物 管 理 署。 Erythromycin 成分藥品安全資訊風險 溝通表。2021/02/02

參、食藥署發布「Bendamustine 成分藥品安全資訊風險溝通表」

2021/04/21 食 藥 署· 依 據 2021/03/24 英國醫藥品管理局 (MHRA) 發 布 含 bendamustine 成 分 藥 品 可 能 會 增 加 非 黑 色 素 瘤 皮 膚 癌 (nonmelanoma skin cancer) 及進行性多發 性腦白質病變 (progressive multifocal encephalopathy · PML) 風險之安全資訊。

- 1. 病人使用含 bendamustine 成分藥品可能因潛在疾病及年齡的因素,增加導致非黑色素瘤皮膚癌的風險。在兩項已發表的臨床試驗 (BRIGHT 及 GALLIUM)中顯示,與用於治療淋巴瘤的其他療法 (R-CHOP/R-CVP) 相比,使用bendamustine 的治療方案發生非黑色素瘤皮膚癌的病案例較高。
- 2.此外,一份歐盟的評估報告中顯示,當病人使用含 bendamustine 之治療方案時,通報 PML 案件數量有增加的情形。其中本次報告區間 (2018/1/7-2020/1/6),全球報告了 42 例 PML,其中 11 例死亡。而前次報告區間 (2017/1/7-2018/1/6) 則有 9 件 PML之通報案件,這些案例皆有併用其他藥品,多數病人使用 bendamustine 併用 rituximab 或 obinutuzumab,且多數 PML 之通報案例與使用 bendamustine 具明顯的時序關係,經統計,在 31 例 病例中,bendamustine 的治療是發病前的最新治療。
- 3. 此報告認為 bendamustine 可能是導致 PML 發生的原因之一。已知該成分會 導致長期淋巴球低下症 (lymphopenia) 及 CD4+ T 細胞的損耗,而此作用在 bendamustine 併用 rituximab 時會更 為明顯。建議將上述非黑色素瘤皮膚癌 及 PML 風險加刊於藥品仿單及病人用藥資訊。

食藥署提醒醫療人員應注意事項:

- 1. 在 臨 床 研 究 中 觀 察 到 · 使 用 bendamustine 治療方案的病人發生非 黑色素瘤皮膚癌 (基底細胞癌及鱗狀細 胞癌)之風險高於背景值。
- 2. 應對使用 bendamustine 的病人定期進行皮膚檢查·特別是具皮膚癌風險因子的病人(如:本身膚色較淺;易曬傷、產生雀斑或皮膚發紅;具大量的痣;具皮膚癌個人或家族病史等)。
- 3. 在 使 用 bendamustine 治 療 的 病 人中 · 曾 有 極 罕 見 PML 之 案 例 被 報告 · 這些病人通常併用 rituximab 或 obinutuzumab。
- 4. 若使用 bendamustine 的病人出現新或惡化的神經、認知或行為障礙等,疑似PML 相關症狀或徵兆時,應在鑑別診斷中將 PML 列入考量。若懷疑為 PML,建議實施檢查,如:腦部磁振造影及腰椎穿刺(檢測腦脊髓液中是否具 JC 病毒 DNA),並停用 bendamustine 直到排除 PML。

病人應注意事項:

- 1. 就醫時,請主動告知自身疾病史(包含是否具皮膚癌或是否具皮膚癌家族史),醫師將進一步評估您的用藥。
- 2. 若您於使用含 bendamustine 成分藥品期間,發現皮膚出現任何可疑的病變或出現神經、認知或行為障礙等症狀或徵兆,請盡速尋求醫療協助。
- 3. 若您對用藥有任何的疑問或疑慮,請諮詢醫療專業人員。切勿於諮詢醫療專業人員前自行停藥。

參考資料:

- 1. https://www.gov.uk/drug-safetyupdate/bendamustine-levactincreased-risk-of-non-melanomaskin-cancer-and-progressivemultifocal-encephalopathy-pml
- 2. 衛 生 福 利 部 食 品 藥 物 管 理 署。 Bendamustine 成分藥品安全資訊風險 溝通表。2021/04/21