

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：葉 鳳 英
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥物介紹: Fingolimod

劉淇禎¹、鄭清鳳

前言

多發性硬化症是一種自體免疫疾病，免疫細胞會不正常的攻擊髓鞘，產生去髓鞘作用，造成神經功能受損。此疾病好發於年輕族群，多數於 20-40 歲時發作，女性得病機會是男性的 2 倍。目前還無法預測多發性硬化症何時發生、可能的進展及嚴重的程度，每位患者的情況不盡相同，有些可能只有輕微的症狀，有些則會造成終身癱瘓。

多發性硬化症分成四種類型：復發-緩解型 (relapsing- remitting multiple sclerosis, RRMS)、原發-進展型(primary- progressive MS, PPMS)、續發-進展型(secondary- progressive MS, SPMS) 及 進展 - 復發型 (progressive-relapsing MS, PRMS)。其中以 RRMS 最常見，約占 85 %。治療分成三部分：急性發作的治療、症狀治療，以及減緩病程惡化。減緩病程惡化的一線用藥包括 interferon β -1a、interferon β -1b 及 glatiramer；二線用藥則有 natalizumab 及本文所介紹之 fingolimod（如表一）。

作用機轉

Fingolimod 為淋巴球上 sphingosine 1-phosphate (S1P receptor) 的調節劑，藉由調節 S1P receptor，阻斷淋巴球從淋巴結中移

出而降低免疫反應，以減少神經細胞損傷。

治療用途

美國 FDA 於 2010 年核准 fingolimod 用於治療高活動度復發-緩解型多發性硬化症，是目前多發性硬化症唯一口服用藥。健保給付規範為：「限用於已接受 interferon β 或 glatiramer 治療無效，或快速發展成嚴重多發性硬化症的成年患者。須經事前審查核准後使用，每年需重新申請，並應提出整個用藥期間的復發情形。若使用 2 年後，年度復發率無法減少時，應停止本藥品之治療。病人在停藥觀察期間復發，可再申請並經事前審查核准後使用」。

劑量

Fingolimod 於成人治療劑量為 0.5 mg QD，空腹或飯後服用都可以；對於 18 歲以下多發性硬化症兒童的療效及安全性則尚未確立。腎功能不全及輕微至中度肝功能不全患者，不須調整劑量；對於嚴重肝功能不全的病人，美國仿單建議「應密切監測副作用」；加拿大及衛福部仿單則列為禁忌使用。

藥物動力學

Fingolimod 口服生體可用率為 93%，服藥後約 12~16 小時達到最高血中濃度；分布體積是 1200 L，主要經由肝臟酵素 CYP4F2

¹ 中國醫藥大學藥學系實習生

表一、本院用於治療多發性硬化症之藥品比較表

	Self-injected Medications		Oral Medications	Infused Medications
學名	Interferon β -1a (Rebif®)	Interferon β -1b (Betaferon®)	Fingolimod (Gilenya®)	Natalizumab (Tysabri®)
劑量	SC 22 or 44 μ g TIW	SC 8 MIU QOD	PO 0.5 mg QD	IVD>1 hr 300 mg Q4W
機轉	抑制 T 細胞的增值及移動，減少 T 細胞移動到 BBB		和 S1P 受體作用，使淋巴細胞留在淋巴結，減少滲透到中樞神經系統中所引起的去髓鞘作用	和白血球上黏著分子 α 4-subunit 結合，使白血球無法和血管上黏著分子結合，而無法通過 BBB
副作用	肌肉疼痛、頭痛、噁心、類感冒症狀	情緒不穩、疼痛、注射部紅腫、類感冒症狀	感染、心搏徐緩、肝功能異常、咳嗽、背痛、頭痛	噁心、頭痛、關節痛、呼吸/泌尿道感染、皮疹、倦怠
孕婦安全分級	C	C	C	C

代謝，其活性代謝物是 fingolimod phosphate。不活化的代謝物主要由尿液排除，其排除半衰期為 6~9 天。

不良反應

Fingolimod 常見的不良反應包括頭痛(25%)、流感(11%)、腹瀉(13%)、背痛(10%)、肝臟酵素濃度上升(14%)及咳嗽(10%)，也可能因淋巴細胞減少 (lymphocytopenia; 7%) 而增加感染的危險性；也有少數發生黃斑部水腫的案例報告(0.4%)。Fingolimod 引起心跳減慢(4%)的現象通常於服用第一劑後一小時即會發生，並持續 8-10 小時；服用第二劑後，心跳速率會較服用第一劑時低，但變動幅度較小，持續服用一個月後，心跳通常會回復至基

礎值。

禁忌

Fingolimod 禁用於使用 class Ia/III 抗心律不整藥物的患者及本身免疫力低下或正在使用免疫抑制劑的病人；其它如患有肝炎、肺結核、腫瘤，以及對主成分或賦形劑過敏者也不建議使用。

注意事項

美國 FDA 於 2015 年 8 月 4 日提出警示：有患者使用 fingolimod 後，發生漸進性多病灶腦白質病 (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)，病人服藥後若變得更虛弱，思考能力、視力及平衡感有改變者，應

盡快回診。由於 fingolimod 可能會使心跳變慢，故首次使用者要留在醫院觀察 6 小時，觀察期間應每小時監測脈搏及血壓，並於服藥前及服藥後 6 小時進行心電圖檢查。若有短暫停藥而重新開始治療時(如最初 2 週內停藥超過 1 天以上時)也需要重新使用首劑的監測方法。若服用後有發燒、疑似感染、或覺得視力模糊、呼吸急促、疲倦、食慾不佳的情形，應盡快與醫療人員聯絡。

此外，因藥物可能會傷害到胎兒，建議女性患者服用 fingolimod 時要避孕，或於停藥兩個月之後再考慮懷孕。目前尚無文獻指出 fingolimod 是否會分泌到乳汁，因此建議病人用藥期間不要哺乳。

藥品交互作用

Fingolimod 併用 class Ia 跟 class III 抗心律不整的藥物，可能會使病人的心跳更加不穩定；若與某些抗癌藥(如 ceritinib) 及治療免疫相關疾病的藥品(如 pimecrolimus, tacrolimus, tofacitinib) 併用，可能會使副作用增加。此外，fingolimod 和卡介苗併用，會降低卡介苗的治療效果。

臨床療效

Cohen JA 等人於 2010 年進行為期 1 年第三期、多中心、隨機、雙盲、雙虛擬的試驗，將 RRMS 病患分別以 fingolimod 1.25 mg qd (N=426)、0.5 mg qd (N=431) 或 interferon beta-1a 每週肌肉注射 30 mcg (N=435) 治療後，評估療效及安全性。結果顯示，三組年復發率分別為 0.20 (95% CI, 0.16-0.26)、0.16 (95% CI, 0.12-0.21) 及 0.33 (95% CI, 0.26-0.42)，interferon beta-1a 組年復發率最高，比較其他兩組皆具有統計上的差異 ($P<0.001$)。再分析對殘疾進展 (progression of

disability) 的程度，則三組並無明顯差異。以安全性來看，因副作用而退出試驗的人數以 fingolimod 1.25 mg qd 組最多(10%)。整體而言，嚴重的副作用也是以高劑量 fingolimod 發生率較高，包括心跳變慢(2.4%)、疱疹病毒感染(0.7%)，甚至有死亡的案例(0.5%)。

結論

Fingolimod 是第一個治療多發性硬化症的口服藥物，可顯著降低病人的年復發率，對於曾接受 interferon β 或 glatiramer 治療無效的多發性硬化症患者，用藥選擇性增加，但須注意可能會有心跳變慢之副作用發生。

參考文獻

1. Fingolimod 藥品仿單
2. Cohen JA et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362: 402-15.
3. Chun J et al. Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2010;33(2):91-101.