

成大醫院藥誌



Pharmacy Forum

發行人：沈 孟 儒
總編輯：鄭 靜 蘭
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06) 2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
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

新藥介紹：Cladribine

黃曄晴、陳品豪

前言

Cladribine 10 mg/tab (Mavenclad[®]，中文商品名：瑪威克錠 10 毫克) 為去氧核苷酸類似物，結構上以氯取代腺嘌呤環上的氫原子，進而干擾 DNA 合成，衛福部核可適應症為「成人復發型多發性硬化症（臨床上有發作，且前兩年內有兩次復發者）」。
Cladribine 在成大醫院有兩種劑型，一為口服劑型 Mavenclad[®]，另一為注射劑型 Leustatin[®]，需注意兩者核准的適應症並不相同，Mavenclad[®]核准用於復發型多發性硬化症；Leustatin[®]的適應症則為毛髮狀細胞白血病（Hairy cell leukemia）。本篇將著重在 Mavenclad[®]用於治療多發性硬化症（multiple sclerosis）的相關介紹。

藥品特性

多發性硬化症是一種自體免疫疾病，與 T、B 淋巴細胞攻擊自身中樞神經系統有關。雖然 cladribine 治療多發性硬化症的作用機轉尚未釐清，但目前認為主要是與誘導 T、B 淋巴細胞凋亡，進而阻斷免疫反應有關 [1]。

Cladribine 是前驅物，需在細胞內進行磷酸化轉成活性代謝物 Cd-ATP；由於結構

特性可避免自身被降解，進而在細胞中累積濃度，一旦細胞中 Cd-ATP 濃度累積過高，將嚴重影響細胞生理並誘導細胞凋亡。
Cladribine 的磷酸化（活化）與否，決定於細胞中的 deoxycytidine kinase (DCK) 與 5'-nucleotidase (5'-NTase) 之相對比例。在高 DCK/5'-NTase 比值的細胞中，cladribine 較易活化而累積；因此，cladribine 對 DCK/5'-NTase 比值高的細胞具有較高的細胞毒性，例如淋巴細胞，所以可以用於治療與淋巴細胞相關的疾病，像是白血病、多發性硬化症。

Cladribine (Mavenclad[®]) 不同於其他口服多發性硬化症的藥品需要長期、每日使用，Mavenclad[®]的療程特殊，前兩年僅需服用藥品 16 至 20 天，停藥後還能維持至少兩年的控制期，對服藥順從性差的病人來說，Mavenclad[®]是個可考慮的新選擇。

相關文獻

2010 年發表於新英格蘭雜誌 CLARITY trial[2]，共收納 1,326 位 relapsing-remitting multiple sclerosis 病人，以 1:1:1 的比例隨機分派至 cladribine 3.5 mg/kg/course；5.25 mg/kg/course；安慰劑組，主要研究終點為 96 週的復發比率。結果發現，使用 cladribine 組別，其年度復發率均顯著優於安慰劑（3.5 mg/kg：0.14 vs. 0.33；5.25 mg/kg：0.15 vs. 0.33）；較常見發生於 cladribine 組的副作用

包含頭痛 (3.5 mg/kg vs 5.25 mg/kg vs 安慰劑: 24.2% vs 20.7 % vs 17.2 %) 與淋巴球減少 (21.6% vs 31.5 % vs 1.8 %)。

Giovannoni 等人於 2019 年發表 CLARITY trial 事後分析[3]，使用口服 cladribine 3.5mg/kg 治療者，相較於安慰劑組，可降低持續 6 個月確診疾病擴展殘疾狀況評分 (6-month-confirmed Expanded Disability Status Scale) 的比例達 47%；進一步分析高度疾病活動的病人，使用口服 cladribine 3.5mg/kg，可以降低持續 6 個月確診疾病擴展殘疾狀況評分的比例高達 82%。

注意事項

Cladribine (Mavenclad[®]) 以四年為一個療程，僅療程第一、二年需服藥，給藥劑量以體重計算，兩年間建議累積劑量為 3.5 mg/kg，每年給予 1.75 mg/kg。療程第一、二年各包含兩個循環，分別在第一個月的第一週與第二個月的第一週，每個循環為期 4-5 天。在那 4-5 天內，依體重單日服用 10 mg 或 20 mg，頻次為每日一次 (劑量調整與每日服用錠劑數如表一、表二所示)；第二年再重複一次兩個循環。完成兩年共四個循環的治療後，第三、四年則不需服用藥物，而第四年後再次用藥的療效則尚未被研究。圖一為療程說明示意圖。

表一、依據病人體重每年每治療週總劑量表

體重範圍 (公斤)	每週劑量以毫克計 (10 毫克錠劑數量)	
	治療第一週	治療第二週
40 至 <50	40 mg (4 錠)	40 mg (4 錠)
50 至 <60	50 mg (5 錠)	50 mg (5 錠)
60 至 <70	60 mg (6 錠)	60 mg (6 錠)
70 至 <80	70 mg (7 錠)	70 mg (7 錠)
80 至 <90	80 mg (8 錠)	70 mg (7 錠)
90 至 <100	90 mg (9 錠)	80 mg (8 錠)
100 至 <110	100 mg (10 錠)	90 mg (9 錠)
110 以上	100 mg (10 錠)	100 mg (10 錠)

表二、每週每日服用錠劑數量表

每週 錠劑總 量	第一 天	第二 天	第三 天	第四 天	第五 天
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

	第一年	第二年	第三年	第四年
第1個月	4-5天治療	4-5天治療		
第2個月	4-5天治療	4-5天治療		
第3個月 - 第12個月				

圖一、Mavenclad[®] 療程示意圖

如果錯過服藥時間，應在當天補服該劑量；若已超過服藥時間太久，不得與隔日劑量一起服用，而是必須在隔日服用錯過的劑量，並延長該治療週的天數，將後面幾日的劑量往後順延。如果連續錯過兩個劑量，仍使用相同的原則將療程往後順延兩日，以此類推。

關於服藥方式，由於 Mavenclad[®] 之賦形劑中含有 hydroxypropylbetadex，可能會影響其他藥物吸收，與其他口服藥物併用時，應間隔至少 3 小時。服藥時需整顆吞服，不可嚼碎；服藥後需用肥皂徹底清洗雙手，避免藥物殘留於手部。保存方式則是必須將藥品存放於原包裝以避光及防潮，服用前才能將藥粒從包裝膜上拆開。

Cladribine 禁用於慢性感染者 (肺結核或肝炎)、免疫不全者 (感染 HIV 患者、接受免疫抑制或骨髓抑制療法者)、惡性腫瘤、孕婦或哺乳婦女。Cladribine 之作用機

轉與淋巴細胞的減少有關，必須定期監測血液學變化，分別在第一年、第二年開始治療前，以及開始治療後的第二與第六個月要進行淋巴球數量監測；另外當患者的淋巴球數量低於 500 cell/mm^3 時，要密切進行監測。若淋巴球數量過低，應考慮是否進行感染症預防（例如：帶狀皰疹病毒之預防）；若已有嚴重感染症出現，應考慮中斷或延遲 cladribine 之治療。

Cladribine (Mavenclad[®]) 健保給付限用於雖已接受乙型干擾素或 glatiramer 治療，相較於前一年度復發率仍不變或反而上升之高度活躍型復發緩解之多發性硬化症病人 (highly active relapsing-remitting multiple sclerosis; RRMS)，且需經事前審查核准後使用，限給付兩年。

不良反應

Cladribine (Mavenclad[®]) 常見副作用為：

1. 血液淋巴：淋巴球減少 (24-87%)、貧血 (26%)、血小板減少 (11%)、嗜中性球減少 (4%)。
2. 感染：感染 (49%)、上呼吸道感染 (38%)、口腔皰疹 (3-6%)、帶狀皰疹 (2%)。
3. 神經精神：頭痛 (25%)、憂鬱 (5%)、失眠 (6%)。
4. 腸胃：噁心 (10%)。
5. 皮膚：禿髮 (3%)、皮疹。
6. 心血管：高血壓 (5%)。
7. 骨骼肌肉：關節疼痛 ($\leq 7\%$)、背痛 (8%)。
8. 其他：惡性腫瘤、過敏 (11%)、發燒 (5%)。

結論

多發性硬化症是持續性、會不斷惡化的失能性疾病，現在已有越來越多藥物可以協助控制病情進展；表三為成大院內現有多發性硬化症口服藥品整理。相較於其他藥品，Cladribine (Mavenclad[®]) 是唯一可以短期口服使用，且停藥後還能維持療效的藥品，對於疾病控制與服藥順從性的提升均有優勢。雖然服藥天數短，但仍需注意其不良反應的可能性，應提醒病人用藥注意事項、可能的副作用之外，並定期監測血液學變化，以確保病人用藥安全與健康。

參考文獻

1. Cladribine (Mavenclad[®]) 2019 年仿單
2. Giovannoni et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362:416-426.
3. Giovannoni et al. Efficacy of cladribine tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: a post hoc analysis of the CLARITY study. *Multiple Sclerosis Journal* 25.6 (2019): 819-827.
4. UpToDate. Lexicomp Drug Information [database on the Internet]. Waltham (MA): UpToDate. [cited 2020 Sep 27]. Available from: <http://www.uptodate.com>
5. National Multiple Sclerosis Society: Disease modifying therapies. Available at : <https://www.nationalmssociety.org/Treating-MS/Medications>

表三、Cladribine (Mavenclad[®]) 與院內其他口服多發性硬化症藥品之比較 [4,5]

學名	Cladribine	Fingolimod	Teriflunomide	Dimethyl fumarate
商品名	Mavenclad [®]	Gilenya [®]	Aubagio [®]	Tecfidera [®]
規格	10 mg/tab	0.5 mg/cap	14 mg/tab	120 mg/cap 240 mg/cap
適應症	RRMS (臨床上有發作，且前兩年有兩次復發)	RRMS (前一年有一次復發或前兩年兩次復發)	RRMS (前一年有一次復發或前兩年兩次復發)	RRMS (前一年有一次以上復發)
年齡	成人	10 歲以上	成人	成人
建議劑量	1.75 mg/kg/year (如內文、表二說明)	0.5 mg QD	7 mg 或 14 mg QD	起始：120 mg BID 七天後：240 mg BID
健保給付	✓ 限用於雖已接受乙型干擾素或 glatiramer 治療，相較於前一年度復發率仍不變或反而上升之高度活躍型 RRMS 病人，需事前審查。 ✓ Cladribine 限給付兩年；Fingolimod 使用兩年後，若年度復發率無法減少則應停止使用。		限用於 RRMS，初次使用需事前審查	
價格(健/自)	72,424 / 86,908.8	1,916 / 2,299.2	909 / 1,090.8	(低劑量) 252 / 302.4 (高劑量) 454 / 544.8
總藥費(健保)	療程花費(4 年/course) 約 115 - 290 萬	持續使用 4 年 約 280 萬	持續使用 4 年 約 66 - 132 萬	持續使用 4 年 約 132 萬
副作用	- 血球減少 - 感染 - 頭痛、憂鬱、失眠 - 噁心 - 禿髮、皮疹 - 高血壓 - 關節疼痛、背痛	- QT 延長、高血壓 - 感染 - 頭痛 - 淋巴、白血球減少 - 噁心、腹痛、腹瀉 - AST/ALT 上升 - 咳嗽、鼻竇炎 - 關節疼痛、背痛	- 頭痛 - 噁心、腹瀉 - 禿髮 - 低血磷 - 高血壓 - 淋巴、白血球減少 - ALT 上升	- 淋巴、白血球減少 - 腸胃炎、噁心、腹痛、腹瀉、嘔吐 - 潮熱、潮紅 - AST/ALT 上升 - 皮疹、紅斑 - 蛋白尿
禁忌	- 免疫不全 - 嚴重感染、慢性感染(肝炎、肺結核) - 嚴重惡性腫瘤 - 懷孕婦女	- 過去六個月曾心肌梗塞、不穩定型心絞痛、中風、TIA、NYHA 第 III/IV 級心臟衰竭的病人 - QTc ≥ 500 msec、嚴重心律不整需要接受 Ia 類或 III 類抗心律不整藥物治療者 - 免疫不全 - 嚴重感染、慢性感染(肝炎，肺結核) - 嚴重惡性腫瘤 - 重度肝功能不全(Child-Pugh C) - 懷孕婦女	- 重度肝功能不全 - 懷孕婦女 - 與 leflunomide 併用	--

*RRMS：relapsing-remitting multiple sclerosis；復發緩解型多發性硬化症