



慈濟藥訊

TZU CHI HOSPITAL PHARMACY BULLETIN

出版單位：花蓮慈濟醫院藥學部
總編輯：劉采艷
執行編輯：何振珮
編輯：陳怡珊、黃欣怡、黃詠銘、彭鳳宜

新藥介紹

治療多發性硬化症口服藥

- Fingolimod

丁鈺龍藥師

審稿：黃欣怡、吳善傑 藥師

多發性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 是一種侵犯中樞神經系統的免疫疾病，腦部或脊髓因免疫系統失調造成神經髓鞘及神經的破壞，進而導致身體的神經功能異常，病人之間的臨床表現可能有差異，取決於中樞神經系統受損傷的部位，常見症狀如：感覺障礙、視覺異常、僵硬痙攣、行走困難、顫抖、情緒障礙、痠麻和疼痛等。

多發性硬化症是一個進行性疾病，目前無根治的藥物，早期確診及治療，可以減少發作次數及神經細胞損傷。急性發作時主要減緩其嚴重度，減少神經破壞，臨床上會使用注射或口服高劑量皮質類固醇 (methylprednisolone 1000 mg/day) 加速症狀緩解及恢復神經功能。

疾病修飾治療 (disease-modifying therapy, DMT) 用來預防多發性硬化症反覆發作，主要藥物以免疫調節製劑為主，目前核准健保給付有 interferon beta-1a (Rebif[®])、interferonbeta-1b (Betaferon[®])、glatiramer (Copaxone[®])、teriflunomide (Aubagio[®])、dimethyl fumarate (Tecfidera[®])、natalizumab (Tysabri[®]) 以及 fingolimod (Gilenya[®])，本文介紹第一個用於治療復發型多發性硬化症口服藥 -fingolimod。

Fingolimod 藉由調節鞘氨醇 1-磷酸鹽受體 (sphingosine 1-phosphate receptor, S1P receptor)，阻斷淋巴球自淋巴結中移出的能力，減少周邊的淋巴球數，進而降低致病性淋巴球細胞滲透至中樞神經系統，因此能夠減緩神經發炎及神經組織損傷。

一隨機、對照、雙盲、第三期試驗，收納前一年有一次以上復發或前兩年有兩次以上復發之復發 - 緩解型多發性硬化症 (relapsing-remitting MS, RRMS) 病人，隨機分派至治療組與安慰劑組，經 24 個月追蹤，結果發現 0.5 mg fingolimod 之治療組年復發率顯著低於安慰劑組 (0.18 versus 0.40, $p < 0.001$)，無復發及無失能惡化的比例也顯著高於安慰劑組 (70% versus 46%, $p < 0.001$; 88% versus 81%, $p = 0.01$)。Fingolimod 也有與 interferon beta-1a 直接比較的隨機雙盲臨床試驗，同樣收納 RRMS 病人，經過 12 個月追蹤，結果顯示 fingolimod 組有較低的年復發率 (0.16 versus 0.33, $p < 0.001$)；其中，fingolimod 組的無復發比例高於 interferon beta-1a 組 (83% versus 69%, $p < 0.001$)，但兩組無失能惡化的比例，結果顯示無顯著差異 (94% versus 92%, $p = 0.25$)。

Fingolimod 建議劑量為每日 0.5 mg，嚴重腎功能不全者需小心使用，嚴重肝功能不全者不可使用，10 歲以下兒童的安全性及療效尚無資料，治療期間及停藥 2 個月內應避免懷孕。

常見副作用有頭痛 (25%)、肝臟酵素上升 ($\leq 15\%$)、腹瀉 (13%)、咳嗽 (12%)、流行性感冒 (11%) 和背痛 (10%) 等。第一次服用 fingolimod 後會降低心跳速率，約在給藥後 8-10

小時回升，所以服用第一劑後必需在醫院觀察至少 6 小時，若有心臟傳導障礙病人，需延長觀察時間並做連續心電圖監測。Fingolimod 因會引起周邊淋巴球計數降低，可能會增加伺機性感染的風險，此外，fingolimod 也曾有造成黃斑部水腫報告，因此建議治療期間需監測全血球數、肝功能、感染風險以及眼睛檢查。

Fingolimod 健保給付條件為已接受乙型干擾素或 glatiramer 治療之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），因此屬於第二線治療。在台灣，傳統的第一線藥物乙型干擾素仍是目前治療的主流，但是注射給藥的不方便性，明顯的副作用，很可能造成病人停止治療或配合度不佳。口服 fingolimod 可提升病人生活品質並增加配合度，也讓第一線藥物治療效果不佳的病人能夠繼續穩定控制病情。

參考資料

1. Gilenya® 藥品仿單
2. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. NEJM 2010;4;362(5):387-401.
3. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. NEJM 2010;4;362(5):402-15.
4. Uptodate: Disease-modifying treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in adults (cited: 13 April 2019).
5. Uptodate: Treatment of acute exacerbations of multiple sclerosis in adults (cited: 13 April 2019).
6. Uptodate: fingolimod drug information (cited: 13 April 2019).
7. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定-108年版。 Available at : https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979 (cited: 13 April 2019).

藥物警訊

= 臨床藥學科整理 =

Fluoroquinolone 與 quinolone 類藥品可能發生肢體障礙之風險

美國 FDA 及歐盟 EMA 陸續發佈有關 fluoroquinolone 與 quinolone 類抗生素可能潛在有「肢體障礙、肌腱炎、肌腱斷裂」等嚴重不良反應的風險。這些嚴重不良反應主要涉及肌肉、肌腱、骨頭與神經系統。肌腱炎與肌腱斷裂可能發生於使用藥品後 48 小時內，也可能在停藥後數個月才發生。老年人、腎功能不良、曾進行器官移植或同時併用皮質類固醇的病人會增加肌腱炎與肌腱斷裂的風險。因此，當病人使用 fluoroquinolone 與 quinolone 類全身性作用抗生素（口服、注射劑型）時，如出現不適症狀（如：肌腱、關節或肌肉疼痛、刺痛感、麻痺感等），應立即告知醫療人員。其次，如病人年紀大於 60 歲、腎臟功能不良、曾經接受器官移植或同時使用類固醇藥品的病人可能較容易在使用本類藥品後發生關節疼痛腫脹或肌腱傷害，若出現這些情況應立即尋求醫療協助。此外，醫師應避免處方 fluoroquinolone 與 quinolone 類全身性作用抗生素於使用該類藥品後曾經發生嚴重不良反應的病人。倘若出現嚴重不良反應症狀時，應立即請病人停藥，盡快就診。

本院品項：

1. Ciproxin® Injection 400 mg /200 mL /bt (Ciprofloxacin)
2. Cravit® 250 mg/50 mL/vial (Levofloxacin)
3. Avelox® 400 mg/250 mL/bt (Moxifloxacin)
4. Baccidal® 100 mg/FC tab (Norfloxacin)
5. Ciproxin® 250 mg/tab (Ciprofloxacin)
6. Cravit® 500 mg/tab (Levofloxacin)
7. Mosflow® 400 mg/tab (Moxifloxacin)
8. Taigexyn® 250 mg/cap (Nemonoxacin)

※ 資料來源：財團法人藥害救濟基金會

※ 提醒醫療人員，若有任何藥物不良反應，請由醫囑、護囑系統通報，或撥打 13297、13097 通報。

▶▶健保給付規定修正

10.7.3. Lamivudine 100mg (如 Zeffix) ; entecavir (如 Baraclude) ; telbivudine (如 Sebivo) ; tenofovir disoproxil (如 Viread) ; tenofovir alafenamide (如 Vemlidy) : (92/10/1 、 93/2/1 、 93/8/1 、 94/10/1 、 95/10/1 、 95/11/1 、 97/8/1 、 98/11/1 、 99/5/1 、 99/7/1 、 100/6/1 、 102/2/1 、 104/12/1 、 106/1/1 、 106/4/1 、 107/2/1 、 108/2/1 、 108/5/1)

自一百零八年五月一日生效

限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」之下列慢性病毒性 B 型肝炎患者：

1.HBsAg(+)且已發生肝代償不全者，以 lamivudine 100 mg、entecavir 1.0 mg、telbivudine、或 tenofovir disoproxil 治療，其給付療程如下：(98/11/1、100/6/1、102/2/1、104/12/1、106/1/1、106/4/1、108/5/1)

(1)HBeAg 陽性病患治療至 e 抗原轉陰並再給付最多 12 個月治療。

(2)HBeAg 陰性病患治療至少二年，治療期間需檢驗血清 HBV DNA，並於檢驗血清 HBV DNA 連續三次，每次間隔 6 個月，均檢驗不出 HBV DNA 時停藥，每次療程至多給付 36 個月。

註：

I.肝代償不全條件為 prothrombin time 延長 $\geq$ 3 秒或 bilirubin (total) $\geq$ 2.0 mg/dL，prothrombin time 延長係以該次檢驗 control 值為準。

II.Entecavir 每日限使用 1 粒。

2.慢性 B 型肝炎病毒帶原者 HBsAg (+) : (98/11/1)

(1)接受非肝臟之器官移植後，B 型肝炎發作者，可長期使用。(98/11/1)

(2)接受癌症化學療法中，B 型肝炎發作者，經照會消化系專科醫師同意後，可長期使用。(93/2/1、94/10/1、98/11/1)

(3)接受肝臟移植者，可預防性使用。(95/10/1、98/11/1)

(4)接受癌症化學療法，經照會消化系專科醫師同意後，可於化學療法前 1 週開始給付使用，直至化學療法結束後 6 個月，以預防 B 型肝炎發作。(98/11/1)

(5)肝硬化病患，可長期使用。(99/7/1)

註：肝硬化條件為需同時符合下列二項條件: (99/7/1)

I.HBsAg(+)且血清 HBV DNA $\geq$ 2,000 IU/mL 者。

II.診斷標準：

a.肝組織切片 (Metavir F4 或 Ishak F5 以上，血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片)；或

b.超音波診斷為肝硬化併食道或胃靜脈曲張，或超音波診斷為肝硬化併脾腫大。若患者因其他臨床適應症接受電腦斷層或核磁共振檢查而被診斷為肝硬化時，可做為診斷依據。

(6)在異體造血幹細胞移植時：(104/12/1)

I.捐贈者之 HBsAg 為陽性反應，則捐贈者可自其確認為移植捐贈者後開始使用預防性抗病毒藥物治療，原則上治療到血液中偵測不到 HBV DNA；若捐贈者符合 10.7.3 之 3 至 5 項治療條件，則依其規範給付。

II.受贈者之 HBsAg 為陽性反應，或捐贈來源之 HBsAg 為陽性反應，則受贈者可在經照會消化系專科

醫師同意後，於移植前一週起至移植後免疫抑制藥物停用後 6 個月內，給付使用抗 B 型肝炎病毒藥物以預防發作。

(7)血清 HBV DNA $\geq 10^6$ IU/mL 之懷孕者，可於懷孕滿 27 週後開始給付使用 telbivudine 或 tenofovir disoproxil，直至產後 4 週。(107/2/1、108/5/1)

(8)確診為肝癌並接受根除性治療且 HBV DNA ≥ 2000 IU/mL，可長期使用，直至肝癌復發且未能再次接受根除性治療止。(108/2/1)

註：

根除性治療包括手術切除、肝臟移植、射頻燒灼 (radiofrequency ablation) 及局部酒精注射。已符合肝硬化給付條件可長期使用者，不在此限。

3.HBsAg (+) 超過 6 個月及 HBeAg (+) 超過 3 個月，且 ALT 值大於 (或等於) 正常值上限 5 倍以上 (ALT $\geq 5X$)，符合前述條件者，其給付療程為治療至 e 抗原轉陰並再給付最多 12 個月。(98/11/1、99/5/1、106/1/1)

4.HBsAg (+) 超過 6 個月及 HBeAg (+) 超過 3 個月，其 ALT 值介於正常值上限 2 至 5 倍之間 ($2X \leq ALT < 5X$)，且血清 HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL，或經由肝組織切片 (血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片) 證實 HBcAg 陽性之患者，符合前述條件者，其給付療程為治療至 e 抗原轉陰並再給付最多 12 個月。(93/8/1、95/11/1、98/11/1、99/5/1、106/1/1)

5.HBsAg (+) 超過 6 個月及 HBeAg (-) 超過 3 個月，且 ALT 值半年有兩次以上 (每次間隔 3 個月) 大於或等於正常值上限 2 倍以上 (ALT $\geq 2X$)，且血清 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL，或經由肝組織切片 (血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片) 證實 HBcAg 陽性之患者，符合前述條件者，其療程至少二年，治療期間需檢驗血清 HBV DNA，並於檢驗血清 HBV DNA 連續三次，每次間隔 6 個月，均檢驗不出 HBV DNA 時停藥，每次療程至多給付 36 個月。(93/8/1、95/11/1、98/11/1、106/1/1、106/4/1)

6.若上述治療中出現 lamivudine 100 mg、entecavir、telbivudine 抗藥性病毒株，可改換對於抗藥株有效之 B 型肝炎抗病毒藥劑治療，治療藥物及療程之規定詳如 10.7.4.之 1 至 4 項。(98/11/1、99/5/1、99/7/1、102/2/1、104/12/1)

7.符合第 2 至 5 項條件者，若使用 entecavir，劑量為每日 0.5 mg。(104/12/1)

本院品項：

1. Zeffix[®] 100 mg/tab (Lamivudine)
2. Entecavir[®] 0.5 mg/tab (Baraclude)
3. Entecavir[®] 1 mg/tab (Baraclude)
4. Sebivo[®] 600 mg/tab (Telbivudine)
5. Viread[®] 300 mg/tab (Tenofovir disoproxil fumarate)
6. Vemlidy[®] 25 mg/tab (Tenofovir Alafenamide)



10.7.4. Adefovir dipivoxil (如 Hepsera Tablets 10 mg) ; Entecavir (如 Baraclude 1.0 mg) ; tenofovir disoproxil (如 Viread) ; tenofovir alafenamide (如 Vemlidy) : (95/9/1、95/10/1、97/8/1、98/11/1、99/5/1、99/7/1、102/2/1、104/12/1、106/1/1、106/4/1、108/5/1)

自一百零八年五月一日生效

限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」之下列慢性病毒性 B 型肝炎患者：

- 1.經使用 lamivudine 100mg、entecavir 0.5mg 或 1.0mg、telbivudine 治療或預防 B 型肝炎發作出現抗藥株 (指於治療中一旦 HBV DNA 從治療期間之最低值上升超過一個對數值 (1 log IU/mL))，以下條件擇一給付：(98/11/1、99/5/1、102/2/1、104/12/1、106/4/1)
 - (1)得以原治療藥物再加上 adefovir 進行合併救援治療 (rescue therapy)；(95/9/1、95/10/1、97/8/1、98/11/1、99/5/1、99/7/1、106/4/1)
 - (2)改用 entecavir 1.0mg(僅限於 lamivudine 產生抗藥性之病人) 單一藥物治療；(98/11/1、99/5/1、99/7/1、106/4/1)
 - (3)以 Interferon alpha-2a (如 Roferon-A) 或 interferon alpha-2b (如 Intron A) 或 peginterferon alfa-2a (如 Pegasys) 治療 1 年。(98/11/1、99/5/1、99/7/1)
 - (4)改用 tenofovir disoproxil 或 tenofovir alafenamide 單一藥物治療。(104/12/1、106/4/1、108/5/1)
 - (5)原已接受其他口服抗病毒藥物救援治療，治療期間出現抗藥株，或治療未達預期之病毒學反應，得改以 tenofovir disoproxil 或 tenofovir alafenamide 單一藥物救援治療。(104/12/1、106/4/1、108/5/1)
 - 2.若停藥後復發，得以合併療法，或 tenofovir disoproxil 或 tenofovir alafenamide 單一藥物再治療，或以干擾素再治療 1 年。(99/7/1、104/12/1、106/1/1、106/4/1、108/5/1)
 - 3.慢性 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg) 帶原者：
 - (1)肝硬化之病患。(99/7/1)
 - (2)接受非肝臟之器官移植後發作或接受肝臟移植，須持續接受免疫抑制劑時。(95/10/1、97/8/1、99/5/1) 上述病患長期使用 lamivudine 100 mg、entecavir 0.5mg、telbivudine，以治療或預防 B 型肝炎發作，若出現抗藥性病毒株者，治療藥物及療程之規定詳如 10.7.4.之 1 項。(95/10/1、97/8/1、99/5/1、99/7/1、102/2/1)
 - 4.臨床上若產生多重抗藥病毒株時可給予 tenofovir disoproxil 或 tenofovir alafenamide 單一藥物治療，或合併 entecavir 1.0mg 及 tenofovir disoproxil 治療，或合併 entecavir 1.0mg 及 tenofovir alafenamide 治療。(104/12/1、106/4/1、108/5/1)
- 註：多重抗藥病毒株指病毒對 lamivudine、telbivudine、entecavir 或 adefovir 產生二種(含)藥物以上之抗藥性。(104/12/1)
- 5.前述以口服抗病毒藥物治療之給付療程依 HBeAg (+) 或 HBeAg (-) 而定：HBeAg (+) 病患治療至 e 抗原轉陰並再給付最多 12 個月；HBeAg (-) 病患治療至少二年，治療期間需檢驗血清 HBV DNA，並於檢驗血清 HBV DNA 連續三次，每次間隔 6 個月，均檢驗不出 HBV DNA 時停藥，每次療程至多給付 36 個月。再次復發時得再接受治療，不限治療次數。(106/4/1)

本院品項：

1. Hepsera® 10 mg/tab (Adefovir dipivoxil)

2. Entecavir® 0.5 mg/tab (Baraclude)
3. Entecavir® 1 mg/tab (Baraclude)
4. Viread® 300 mg/tab (Tenofovir disoproxil fumarate)
5. Vemlidy® 25 mg/tab (Tenofovir Alafenamide)

9.70. Pertuzumab (如 Perjeta) : (108/5/1) :

自一百零八年五月一日生效

1. Pertuzumab 與 trastuzumab 及 docetaxel 併用於治療轉移後未曾以抗 HER2 或化學療法治療之 HER2 過度表現 (IHC3+ 或 FISH+) 轉移性乳癌病患。
2. 須經事前審查核准後使用，核准後每 18 週須檢附療效評估資料再次申請，若疾病有惡化情形即不應再行申請，每位病人至多給付 18 個月為限。

本院品項：Perjeta® 420mg/vial (限 N/S) (Pertuzumab)

9.18. Trastuzumab (如 Herceptin) : (91/4/1、93/8/1、95/2/1、99/1/1、99/8/1、99/10/1、101/1/1、105/11/1、108/5/1)

自一百零八年五月一日生效

1. 早期乳癌 (99/1/1、99/8/1、99/10/1、101/1/1)
 - (1) 外科手術前後、化學療法 (術前輔助治療或輔助治療) 治療後，具 HER2 過度表現 (IHC3+ 或 FISH+)，且具腋下淋巴結轉移但無遠處臟器轉移之早期乳癌患者，作為輔助性治療用藥。(99/10/1、101/1/1)
 - (2) 使用至多以一年為限 (99/8/1)。
2. 轉移性乳癌
 - (1) 單獨使用於治療腫瘤細胞上有 HER2 過度表現 (IHC3+ 或 FISH+)，曾接受過一次以上化學治療之轉移性乳癌病人。(91/4/1、99/1/1)
 - (2) 與 paclitaxel 或 docetaxel 併用，使用於未曾接受過化學治療之轉移性乳癌病患，且為 HER2 過度表現 (IHC3+ 或 FISH+) 者。(93/8/1、95/2/1、99/1/1)
 - (3) 轉移性乳癌且 HER2 過度表現之病人，僅限先前未使用過本藥品者方可使用；但與 pertuzumab 及 docetaxel 併用時，不在此限。(99/1/1、108/5/1)
3. 經事前審查核准後使用，核准後每 24 週須檢附療效評估資料再次申請，若疾病有惡化情形即不應再行申請 (105/11/1)。

本院品項：

1. Herceptin® 440 mg/vial (限 N/S) (Trastuzumab)
2. Herceptin® 600 mg/5 ml/vial (皮下) (Trastuzumab)

3.3.9. Imiglucerase (如 Cerezyme inj.) : (97/7/1、108/5/1)

自一百零八年五月一日生效

- 1.限用於第一型高雪氏症之治療。
- 2.不得併用其他高雪氏症酵素療法之藥品。
- 3.需經事前審查核准後使用。

本院品項：Cerezyme® 400 units/vial (Imiglucerase)

1.3.2.4. Levetiracetam (101/6/1、102/10/1、108/5/1)

自一百零八年五月一日生效

- 1.一般錠劑膠囊劑 (如 KeppraFilm-CoatedTablets) : (97/1/1、101/6/1)
 - (1)限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助性治療 (addontherapy) 或作為第二線之單一藥物治療。
 - (2)十二歲以上青少年與成人病患之肌抽躍性癲癇發作之輔助治療。
- 2.緩釋錠劑膠囊劑 : (101/6/1、108/5/1)

限使用於十二歲以上病患之局部癲癇發作之輔助治療。
- 3.口服液劑 (如 KeppraOralSolution) : (97/4/1)

限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助性治療 (addontherapy) 。
- 4.注射劑 (如 Keppra 濃縮輸注液) : (101/3/1、102/10/1)

限癲癇症病患使用，且符合以下其中之一項者使用：

 - (1)對 phenytoin 注射劑無效或無法忍受 phenytoin 副作用且無法口服 levetiracetam 之病患。
 - (2)癲癇連續發作 (Seizureclusters) 之病患。
 - (3)癲癇重積狀態 (Statusepilepticus) 之病患。

本院品項：

1. Keppra® 500 mg/5 ml/vial (Levetiracetam)
2. Keppra® 500 mg/tab (Levetiracetam)
3. Keppra® Syr. 100 mg/ml 300 ml/bot (Levetiracetam)

