

國泰藥訊

發行人：簡志誠

總編輯：高啟蘭

主編：周建宏

中華民國八十一年七月一日創刊

本期要目

1. 行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (114 年 1-3 月)

- 含 ketorolac 成分注射劑型藥品安全資訊風險溝通表
- Metronidazole 及其他 nitroimidazole 類成分藥品安全資訊風險溝通表
- 含 tolperisone 成分藥品安全資訊風險溝通表
- 含 ascorbic acid 單方成分注射劑型藥品安全資訊風險溝通表
- 含 methotrexate 成分藥品安全資訊風險溝通表
- 含 daptomycin 成分藥品安全資訊風險溝通表
- 全身性作用之 fluoroquinolone 及 quinolone 類抗生素藥品安全資訊風險溝通表

2. 國泰綜合醫院藥品異動 (114 年 1-3 月)

3. 本院新藥介紹

- 新藥介紹：Ozanimod (Zeposia[®])
- 新藥介紹：Pertuzumab and Trastuzumab (Phesgo[®])

行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (114 年 1-3 月)

公告日期	標題
1140114	含 ketorolac 成分注射劑型藥品安全資訊風險溝通表
1140120	Metronidazole 及其他 nitroimidazole 類成分藥品安全資訊風險溝通表
1140205	含 tolperisone 成分藥品安全資訊風險溝通表
1140205	含 ascorbic acid 單方成分注射劑型藥品安全資訊風險溝通表
1140306	含 methotrexate 成分藥品安全資訊風險溝通表
1140326	含 daptomycin 成分藥品安全資訊風險溝通表
1140326	全身性作用之 fluoroquinolone 及 quinolone 類抗生素藥品安全資訊風險溝通表

含 ketorolac 成分注射劑型藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、全國藥物不良反應通報中心接獲疑似使用含 ketorolac 成分注射劑型藥品導致昏厥 (syncope)、過敏性休克等嚴重不良反應通報案例。

1. 全國藥物不良反應通報中心接獲疑似使用 ketorolac 成分注射劑型藥品發生昏厥、過敏性休克，甚至導致死亡之嚴重不良反應通報，相關案例使用於術後止痛、術中使用、一般止痛及退燒等，其中亦有未確認其是否無法口服藥品，即使用注射劑型之通報案例。
2. 我國 ketorolac 注射劑型藥品之核准適應症為「短期 (≤ 5 天) 使用於緩解無法口服病人之中重度急性疼痛，通常使用於手術後」。Ketorolac 不可用於退燒，且禁止使用於產科相關止痛，臨床使用前應謹慎評估病人用藥之風險效益與處方的合理性。
3. NSAIDs 藥品會增加發生嚴重心血管栓塞事件之風險，包括心肌梗塞和中風，且可能為致命的。此風險可能發生在使用該類藥品的初期，且使用藥品的時間愈長，風險愈大。進行冠狀動脈繞道手術之後 14 天內禁用 ketorolac。

二、醫療人員應注意事項：

1. 含 ketorolac 成分注射劑型藥品之適應症為「短期 (≤ 5 天) 使用於緩解無法口服病人之中重度急性疼痛，通常使用於手術後」，ketorolac 不可用於退燒，且禁止使用於產科相關止痛。
2. 國內曾接獲數例疑似使用含 ketorolac 成分注射劑型藥品而昏厥、過敏性休克等嚴重不良反應之通報案例，甚至導致死亡之案例。另有多件通報案例為具有口服能力之病人，為仿單核准適應症外的使用情形。
3. 建議使用含 ketorolac 成分注射劑型藥品時，應有人監控病人是否有不良反應發生，並備有急救設備。另請病人於注射單位或附近留觀至少 30 分鐘。
4. 處方 NSAIDs 之注射劑型藥品時宜謹慎評估用藥風險與效益。

Metronidazole 及其他 nitroimidazole 類成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、113/12/23 瑞士醫藥管理局 (Swissmedic) 發布致醫療人員溝通函，說明 metronidazole 及其他 nitroimidazoles 類成分藥品禁止使用於患有柯凱因氏症候群 (Cockayne syndrome) 的病人，因可能會產生嚴重肝毒性或急性肝衰竭。

1. 柯凱因氏症候群為一種非常罕見的體染色體隱性遺傳疾病，主要病徵包括小頭畸形、生長遲緩、早衰等，病人的預期壽命顯著較短。
2. 目前已有多篇柯凱因氏症候群病人在接受全身性 metronidazole 治療後發生嚴重肝毒性/急性肝衰竭的案例報告和文獻，其中包括死亡案例。從這些報告中可發現柯凱因氏症候群病人因 metronidazole 引起的肝毒性風險發生機會極高，病程進展迅速且嚴重。另有體外試驗的研究結果顯示，相較於來自對照族群的纖維母細胞，即便是極低濃度的 metronidazole，也能明顯損害來自柯凱因氏症候群病人的纖維母細胞活性。
3. 瑞士 Swissmedic 經評估現有證據後，認為可以推論大多數的柯凱因氏症候群病人使用 metronidazole 治療會導致急性肝衰竭，而此致病機轉尚不明確，且無法排除即使是極低劑量的 metronidazole 仍可能造成此類病人發生嚴重不良反應，故禁止所有劑型之 metronidazole 及其他 nitroimidazoles 類成分藥品使用於患有柯凱因氏症候群的病人。

二、醫療人員應注意事項：

1. 目前已有多篇柯凱因氏症候群病人在接受全身性 metronidazole 治療後發生嚴重肝毒性/急性肝衰竭的案例報告和文獻，其中包括死亡案例。從這些報告中可發現柯凱因氏症候群病人使用 metronidazole 後發生肝毒性風險機會極高，病程進展迅速且嚴重。
2. 其他 nitroimidazole 類成分藥品因其結構與 metronidazole 相似，應留意柯凱因氏症候群病人用藥時的風險。
3. 考量風險之嚴重性，建議處方 metronidazole 和其他 nitroimidazole 類成分藥品於柯凱因氏症候群病人前，應謹慎評估病人用藥之臨床效益及風險，並在用藥前、治療期間及結束後，持續監測肝功能，直至肝功能恢復至正常範圍或基準值。若用藥期間病人的肝功能數值檢測結果顯著升高，建議應評估是否停藥。
4. 應建議柯凱因氏症候群病人及其照護者，若用藥後出現任何可能與肝損傷相關的症狀或徵象，應立即尋求醫療協助。

含 tolperisone 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、因未有充分證據支持含 tolperisone 成分藥品用於治療疼痛性肌痙攣之臨床效益，且該成分藥品具潛在之立即性嚴重全身過敏反應風險，本署經彙集國內、外相關資料及臨床文獻報告進行整體性評估，決議限縮該成分藥品適應症。

1. 臨床研究與上市後案例資料顯示目前並無充分證據支持含 tolperisone 成分藥品用於治療疼痛性肌痙攣之臨床效益。另，使用含 tolperisone 成分藥品可能發生立即性全身過敏反應，雖多數過敏反應為輕微至中度，惟國際間仍有危及生命之立即性全身過敏反應或過敏性休克 (anaphylactic reactions/shock) 通報案例。

2. 瑞士 Swissmedic 曾評估含 tolperisone 成分藥品之安全性與療效後，於 2024 年 5 月限縮該成分藥品之適應症為「成人腦脊髓損傷所致之肌張力異常升高」。

二、醫療人員應注意事項：

1. 我國含 tolperisone 成分藥品適應症修訂為「成人腦脊髓損傷所致之肌張力異常升高」，處方前應審慎評估病人用藥之風險效益及是否符合適應症使用。
2. Tolperisone 上市後使用經驗中最常被通報之不良反應為過敏反應，範圍從輕微皮膚反應至嚴重全身性反應(如過敏性休克)，其症狀可能包含紅斑、皮疹、蕁麻疹、搔癢、血管性水腫、心跳加快、低血壓或呼吸困難等。
3. 女性、年長者、併用 NSAIDs、有藥品過敏史或患有過敏性疾病、或同時有病毒感染情形之病人可能有較高的過敏反應風險。此外，已知對 lidocaine 過敏之病人使用 tolperisone 應更加謹慎，因可能有交叉過敏反應的風險。
4. 曾使用 tolperisone 發生過敏反應的病人，不可再投予此藥。
5. 應告知病人使用 tolperisone 可能的過敏反應風險，並提醒病人若出現任何過敏相關症狀，應立即停藥並就醫治療。

含 ascorbic acid 單方成分注射劑型藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、全國藥物不良反應通報中心接獲疑似因使用高劑量 ascorbic acid 導致草酸鹽腎病變及急性腎衰竭之嚴重不良反應通報案例。

1. 全國藥物不良反應通報中心接獲疑似使用高劑量 ascorbic acid 導致草酸鹽腎病變及急性腎衰竭，甚至死亡之嚴重不良反應通報。
2. Ascorbic acid 在人體的最終代謝產物為草酸，由尿液排出。長時間以注射方式使用高劑量的 ascorbic acid 會使尿液酸化，引起半胱胺酸(cysteine)、尿酸及草酸等物質形成結石沉澱，進而可能導致急性或慢性的草酸鹽腎病變。
3. 具有腎臟疾病、草酸鹽腎結石病史、年長者及 2 歲以下兒童，使用 ascorbic acid 後發生草酸鹽腎病變的風險可能增加。此類較高風險病人不建議長期使用。
4. 目前以高劑量 ascorbic acid 作為癌症輔助治療、緩解癌症相關疲倦之療效尚未確立，如需長時間使用高劑量 ascorbic acid 治療，應審慎評估用藥的風險及效益。

二、醫療人員應注意事項：

1. 國內曾接獲長期注射高劑量的 ascorbic acid 引發急性或慢性草酸鹽腎病變之個案報告，嚴重時可能導致腎衰竭。
2. 具有腎臟疾病、草酸鹽腎結石病史、年長者及 2 歲以下兒童為發生草酸鹽腎病變之高風險族群，處方 ascorbic acid 前應謹慎評估病人用藥的風險效益，並監測此類有較高風險病人之腎功能。若病人發生草酸鹽腎病變，應評估停止 ascorbic acid 治療。
3. Ascorbic acid 作為癌症輔助治療、緩解癌症相關疲倦之療效尚未確立，倘需處方高劑量的 ascorbic acid，應審慎評估用藥之風險及效益，並告知病人可能的草酸鹽腎結石風險，及監控其腎功能。

含 methotrexate 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、全國藥物不良反應通報中心接獲疑似腎功能不全病人(包括血液透析及腹膜透析者)使用含 methotrexate 成分藥品導致全血球低下、毒性表皮壞死溶解症等嚴重不良反應通報案例。

1. 全國藥物不良反應通報中心接獲疑似腎功能不全病人使用 methotrexate 後引發全血球低下、毒性表皮壞死溶解症等，甚至導致死亡之嚴重不良反應通報。
2. 經查，我國核准 methotrexate 成分藥品之用法用量，腎功能不全病人(CrCl 小於 60 mL/min) 均應密切監控毒性反應的發生，並依照其肌酐清除率(CrCl)調整治療劑量：

- CrCl <10 mL/min：禁止使用；
- CrCl 10-29 mL/min：避免使用，若無合適替代療法，需降低 50%劑量；
- CrCl 30-59 mL/min：降低 50%之治療劑量，避免高劑量療法。

二、醫療人員應注意事項：

1. 腎功能不全之病人使用 methotrexate 時，可能因排除半衰期延長導致 methotrexate 及其活性代謝物在病人體內蓄積，引起嚴重並可能危及生命之不良反應，包括骨髓抑制、胃腸道毒性與嚴重皮膚不良反應等。
2. 嚴重腎功能不全 CrCl <10 mL/min 之病人禁止使用 methotrexate。一般血液透析及腹膜透析無法促進排除 methotrexate。
3. 處方 methotrexate 於腎功能不全之病人時，應依照病人之肌酐清除率調整劑量，並密切監控病人的腎功能、治療反應及副作用/不良反應。

含 daptomycin 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、全國藥物不良反應通報中心接獲數例疑似使用 daptomycin 導致橫紋肌溶解症之嚴重不良反應通報案例，其中包含腎功能不全及/或長期使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑之病人。

1. 上市後曾有橫紋肌溶解症之案例報告，daptomycin 可能會造成人體骨骼肌肌肉細胞內的血清肌酸磷酸酶(creatine phosphokinase, CPK)釋出而發生肌肉病變(myopathy)。
2. Daptomycin 與同樣具潛在肌肉毒性之 HMG-CoA 還原酶抑制劑類藥品(如 statin 類藥品)併用，可能增加發生肌肉病變或橫紋肌溶解症的風險。
3. Daptomycin 主要經由腎臟排除，使用於嚴重腎功能不全病人可能增加發生不良反應的風險，故應根據病人腎功能調整 daptomycin 使用頻次。
4. 國內已接獲數例疑似使用 daptomycin 導致橫紋肌溶解症之嚴重不良反應通報案例，其中包含腎功能不全及/或長期使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑之病人。病人使用 daptomycin 治療期間應每周監測 CPK 值及肌肉病變症狀，可考慮於 daptomycin 治療期間暫停併用 HMG-CoA 還原酶抑制劑，若病人需持續併用 HMG-CoA 還原酶抑制劑或具有腎功能不全，則應更頻繁監測 CPK 值和腎功能。

二、醫療人員應注意事項：

1. 使用 daptomycin 治療期間併用 HMG-CoA 還原酶抑制劑可能增加發生橫紋肌溶解症的風險。臨床治療應依個別病人之心血管風險評估使用 daptomycin 期間是否需暫時停用 HMG-CoA 還原酶抑制劑。
2. 病人使用 daptomycin 治療期間應每周監測 CPK 值並監測是否發生肌肉病變徵兆，如肌肉疼痛和無力（特別是在遠端肢體）或者出現茶色尿。對於先前接受過或目前合併使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑之病人及使用 daptomycin 治療期間 CPK 值上升者，應更頻繁監測。
3. 腎功能不全之病人於使用 daptomycin 治療期間應依其腎功能調整劑量與頻次，並應較每周一次更頻繁地監測腎功能及 CPK 值。
4. 當病人使用 daptomycin 期間出現無法解釋的肌肉病變症狀伴隨 CPK 值升高（大於 5 倍正常值上限），以及病人無症狀但 CPK 值大幅升高時（大於 10 倍正常值上限），應停止給予 daptomycin。
5. 應告知病人使用 daptomycin 可能發生的橫紋肌溶解症風險，並提醒病人若出現相關徵兆和症狀時，需立即尋求醫療協助。

全身性作用之 fluoroquinolone 及 quinolone 類抗生素藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、因全身性作用之 fluoroquinolone 及 quinolone 類抗生素藥品已知具有導致失能及潛在長期性或不可逆嚴重不良反應的風險，可能影響肌肉骨骼、神經、精神及感官等身體系統，本署經彙集國內、外相關資料及臨床文獻報告進行整體性評估，決議修訂該 2 類藥品仿單之「特殊警語」、「警語及注意事項」及「不良反應」處。

1. 因全身性作用之 fluoroquinolone 及 quinolone 類抗生素藥品具失能及潛在長期性或不可逆的嚴重不良反應風險，可能影響肌肉骨骼、神經、精神及感官等身體系統，故我國於 97 年起多次發布新聞稿或風險溝通表，提醒醫療人員及民眾注意全身性作用之 fluoroquinolone 及/或 quinolone 類抗生素藥品之肌腱炎、肌腱斷裂、重症肌無力惡化、永久性神經損傷、肢體障礙、中樞神經系統不良反應或精神相關不良反應等風險，並於 100 年及 108 年先後公告與該 2 類藥品使用相關之風險管控措施，包含中文仿單特殊警語、警語及注意事項等修訂。
2. 惟於 108 年仿單修訂之風險管控措施施行後，本署仍有接獲相關藥品嚴重不良反應通報案件，經本署綜合國內外文獻及國內使用情形，經整體性評估，考量全身性作用之 fluoroquinolone 及 quinolone 類抗生素藥品於感染症之治療角色及臨床處方情形，為加強提醒注意該 2 類藥品具長期、失能及潛在不可逆嚴重不良反應之風險，決議採取修訂仿單及發布此風險溝通表之風險管控措施。

二、醫療人員應注意事項：

1. 全身性作用之 fluoroquinolone 及 quinolone 類抗生素藥品用於治療慢性支氣管炎急性惡化、急性非複雜性膀胱炎、非複雜性泌尿道感染及急性鼻竇炎時，應保留於無其他治療選擇時使用。
2. 全身性作用之 fluoroquinolone 及 quinolone 類藥品具有導致失能及潛在長期性或不可逆嚴重不良反應的風險，主要涉及肌肉骨骼、神經、精神及感官等身體系統，

症狀如肌腱炎、肌腱斷裂、肌肉疼痛、肌肉無力、關節疼痛、關節腫脹、周邊神經病變、中樞神經系統相關症狀、自殺意念/想法、睡眠障礙、焦慮、恐慌、混亂或憂鬱等，請指導病人若於用藥後發生相關症狀，應立即尋求醫療協助。

3. 應避免處方全身性作用之 fluoroquinolone 及 quinolone 類藥品於使用此 2 類藥品後曾發生嚴重不良反應者。
4. 全身性作用之 fluoroquinolone 及 quinolone 類藥品應避免與皮質類固醇合併使用，因可能增加肌腱傷害之風險。另老年人、具腎臟疾病或曾進行器官移植者亦為發生相關傷害的高風險族群，處方此 2 類藥品前請審慎評估其臨床效益與風險。

國泰綜合醫院藥品異動 (114 年 01-03 月)

換廠、換規格、換劑型品項(依時間序)

項次	學名	商品名	說明
1	Naltrexone 50mg	Destoxican [®] Tab	Naltrexone 50mg 原供應產品【Notholic F.C. tab】缺貨，藥委會決議以專案進口、同規格產品【Destoxican】暫代。
2	Pioglitazone 15mg	Actos [®] Tab	藥證、製造廠、經銷商、健保碼、外盒包裝、藥錠包裝變更，成分含量及藥名相同。
3	Terazosin 2mg	Telowsin [®] Tab	Terazosin 10mg 原供應產品【Hytrin tab】停止進口，藥委會決議以同成分規格、不同廠產品【Telowsin tab】替代。
4	Famotidine 20mg/2ml	Famoster [®] Inj.	Famotidine 20mg/2ml 經敬會改以無須冷藏保存之產品【Famoster inj.】替代。
5	LR soln	Hartmann's [®] Inj.	Lactated Ringer Soln 原供應廠產品【Lactated ringer's inj.】供貨不穩，缺貨期間將以不同廠產品【Hartmann's Inj.】暫代。請注意：內含電解質成分濃度有些微差異。
6	Somatropin 10mg/1.5ml	Norditropin FlexPro [®] Inj	Somatropin 【Norditropin FlexPro 10mg/1.5ml】恢復供貨；廠商變更藥品包裝及商品名。
7	Carbamazepine 200mg	Carpine [®] Tab.	Carbamazepine 200mg C.R【Tegretol C.R. 200mg】停產，藥委會決議改以 Carbamazepine 200mg【Carpine Tab.】替代。藥品成分相同、為「非」長效劑型。
8	Maxitrol sterile oph oint(複方)	Maxitrol [®] sterile oph oint(複方)	【Tobradex】(Tobramycin 3mg/g + Dexamethasone 1mg/g, 3.5g/tube) 停止進口，藥委會決議以同廠、不同成分、相似藥理作用藥品 SM04【Maxitrol sterile oph oint】(Polymyxin B 6000 IU/g + Neomycin 3500 IU/g + Dexamethasone 1mg/g, 3.5g/tube)取代。
9	Granisetron 3mg/3ml	Grantron [®] Inj	Granisetron 3mg/3ml 原供應產品【Grantron 3mg/3ml inj】缺貨，藥委會決議以同成分規格、不同廠產品【Kytril 3mg/3ml inj】暫代。現已恢復供貨。
10	Lidocaine 20 mg/g 30g	Lido [®] Jelly 2%	Lidocaine jelly 30g 原供應產品【Xylocaine jelly 30g】缺貨，藥委會決議以同成分規格、不同廠產品【Lido jelly 30g】暫代。

項次	學名	商品名	說明
11	Diphenhydramine 30mg/ml	Diphenhydramine [®] Inj	Diphenhydramine 30mg/1ml 原供應產品 【Diphenhydramine inj (應元)】缺貨，藥委會決議以同成分規格、不同廠產品【Diphenhydramine inj (台裕)】暫代。
12	Butylscopolamine 10 mg	Linton [®] F.C. Tab	Butylscopolamine 10 mg tab 原供應產品【Buscopan 10mg】停產，藥委會決議以同成分規格、不同廠產品【Linton F.C. Tab 10mg】替代。
13	Dextrose2.5%/NaCl 0.45% 500ml	Dext-Saline [®] Inj. 2.5:0.45	Dextrose2.5%/NaCl 0.45%原供應廠產品【2.5% Dextrose in 0.45% Saline】(瓶裝) 供貨不穩，缺貨期間將以不同廠、同成分規格產品【Dext-Saline inj. 2.5:0.45】(袋裝) 暫代。
14	0.45% NaCl 500ml	Saline [®] inj. 0.45% Inj	0.45% NaCl 500ml 原供應廠產品【0.45% Sodium chloride 500ml】(瓶裝) 供貨不穩，缺貨期間將以不同廠、同成分規格產品【Saline inj. 0.45%】(袋裝) 暫代。

新藥介紹：Ozanimod (Zeposia[®])

國泰綜合醫院 藥劑科 黃于庭/范思驊藥師

一、前言

多發性硬化症(Multiple Sclerosis, MS)的發作通常始於某些神經功能的突然喪失，病人可能因為在中樞神經系統不同組織產生的病變，而表現出不同嚴重程度的一種或多種症狀。常見症狀包括：四肢無力、視神經炎、複視、膀胱和腸道功能障礙、疲勞、共濟失調以及感覺和運動功能障礙等等^{1,2}。

多發性硬化症目前的發病原因尚不清楚，但普遍認為是一種影響中樞神經系統的慢性自體免疫疾病，病理特徵為發炎、脫髓鞘(Demyelination)、神經軸突損傷(Neuroaxonal damage)和神經膠質增生(Gliosis，即疤痕)。具有自體反應性的 T 細胞擴散進入淋巴組織中增生，在受到 sphingosine-1-phosphate(S1P)的刺激後進入循環系統，並產生破壞血腦屏障(Blood-brain barrier, BBB)的基質金屬蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMP)。T 細胞進入中樞神經系統後誘發發炎反應，使巨噬細胞和微膠細胞形成斑塊(Plaques)，造成髓鞘和寡樹突膠細胞(Oligodendrocytes)損傷。神經纖維髓鞘和軸突受到損傷會干擾神經訊號的傳遞，並且隨著疾病的進展，即使在髓鞘正常的區域，也會發生瀰漫性和持續性的軸突損傷^{1,2}。

本文將介紹本院新引進之治療多發性硬化症藥品：Ozanimod (Zeposia[®])捷保舒膠囊。

二、成份

Zeposia[®]為口服硬明膠膠囊，含有 0.92 毫克 ozanimod(相當於 1 毫克 ozanimod HCl)。膠囊含有下列非活性成分：膠狀二氧化矽、交聯羧甲基纖維素鈉、硬脂酸鎂、微晶型纖維素。膠囊外觀為橘黃色不透明膠囊體和橘黃色不透明膠囊蓋，膠囊蓋印有黑色「OZA」字樣，

膠囊體印有「0.92 mg」字樣。膠囊外殼及黑色墨水字樣含有下列非活性成分：黑色氧化鐵、明膠、紅色氧化鐵、二氧化鈦、黃色氧化鐵³。

三、治療用途

衛生福利部食品藥物管理署核准 ozanimod 的適應症為：成人復發緩解型多發性硬化症(relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)的治療^{3,4}。

四、作用機轉

Ozanimod(Zeposia[®])是鞘氨醇 1-磷酸鹽受體(sphingosine-1-phosphate receptor, S1PR)調節劑，可與 sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1PR₁)和 sphingosine-1-phosphate receptor-5 (S1PR₅)形成高親合力結合，選擇性調節受體的活性，用於治療臨床單一症候群(Clinically isolated syndrome, CIS)、復發緩解型(Relapsing-remitting MS, RRMS)以及次發進展型多發性硬化症(Secondary-progressive multiple sclerosis, SPMS)。Sphingosine-1-phosphate receptor(S1P)被 sphingosine kinase 1 或 2 磷酸化，在紅血球、大腦、脾臟和眼睛中形成活性的磷脂質，與調節免疫、心率、平滑肌張力和內皮細胞發育等功能相關。Ozanimod 對於多發性硬化症的療效機轉未知，但可能與透過調節 S1PR₁ 和 S1PR₅ 阻斷淋巴球自淋巴結移出，使周邊血液中的淋巴球數量減少有關^{2,3}。

五、藥物動力學

Ozanimod 達到最高濃度(C_{max})的時間(T_{max})約為 6 至 8 小時，無論空腹或隨餐服用

都不影響 ozanimod 和其活性代謝物的吸收程度。Ozanimod 主要經肝臟 P₄₅₀2C8 (CYP2C8) 代謝，少量由 CYP3A4 代謝。主要活性代謝產物(如 CC112273 和 CC1084037)，以及次要活性代謝產物(如 RP101988、RP101075 和 RP112509)，對 S1P₁ 及 S1P₅ 有相同的活性及選擇性。在人體內，約 94% 的血液循環總活性藥物暴露量來自 ozanimod (6%)、CC112273 (73%)及 CC1084037 (15%)^{2,3}。

Ozanimod 在血漿中的半衰期(t_{1/2})平均值約為 21 小時；在復發緩解型多發性硬化症病人體內，CC112273 及其直接轉換代謝產物 CC1084037 的有效半衰期(t_{1/2})平均值約為 11 天。口服單劑放射標記 ozanimod 後，約有 26% 放射活性隨尿液排出，37% 由糞便排出，主要組成非活性代謝物。腎功能不全對 ozanimod 或 CC112273 的藥物動力學沒有臨床上重要的影響。由於 ozanimod 經由尿液排泄的量很少，因此可用於腎功能不全的患者^{3,5}。

六、劑量及用法

Ozanimod 使用前 7 天需進行劑量遞增，初始劑量為第 1 到 4 天每日一次 0.23 毫克，第 5 到 7 天每日一次 0.46 毫克；第 8 天起維持每日一次口服 0.92 毫克。完整吞服膠囊，可隨餐或空腹服用³。

開始服用 ozanimod 治療前應評估以下項目³：

1. 六個月內的全血球計數(CBC)，包括淋巴球計數。
2. 六個月內的肝功能檢驗值，包括 ALT、AST、bilirubin。
3. 心臟評估：(1)進行心電圖(ECG)檢查，確認是否存在既有的傳導異常；(2)確認病人是否在使用可能減緩心跳速率或房室傳導的藥品。(3)Ozanimod 禁用於最近 6 個月內曾發生心肌梗塞、不穩定型心絞痛、中風、暫時性腦缺血(TIA)、需住院治療的代償不全心臟衰竭或第 III/IV 級心臟衰竭之病人；(4)患有莫氏 (Mobitz) 第 II 型二級或三級房室 (AV) 傳導阻滯、竇房結病變

症候群或竇房阻滯之病人亦禁止使用 ozanimod，除非病人已裝置心律調節器。

4. 眼科評估，有葡萄膜炎或黃斑部水腫病史的病人，或是有糖尿病史的病人因黃斑部水腫的風險提高，應進行眼底評估。
5. 如果病人目前接受抗腫瘤、非皮質類固醇免疫抑制或免疫調節療法，或過去曾使用這些藥品，在開始治療前，應考量可能對免疫抑制產生的加乘作用。
6. 若無水痘感染病史，或沒有水痘帶狀疱疹病毒(VZV)疫苗完整施打記錄的病人，在開始治療前應檢測有無 VZV 抗體。抗體檢測結果陰性的病人，建議在開始治療至少 1 個月施打前施打疫苗。治療期間和停用後 3 個月內，不應使用活性疫苗。
7. 活動性肺結核及肝炎相關檢查：在開始治療前應排除病人具有活動性肺結核，以及活動性 B 型肝炎病毒/C 型肝炎病毒感染。

輕度或中度肝功能不全(Child-Pugh A 或 B)的病人，在初始劑量後，自第 8 天開始，建議劑量是每隔一日口服 0.92 毫克。Ozanimod 及其活性代謝物的藥物動力學未曾在重度肝功能不全病人 (Child-Pugh C) 進行評估，因此不建議重度肝功能不全的病人使用³。

特殊族群方面，在小兒病人尚未確立安全性及療效。而 65 歲以上受試者在臨床試驗中被納入的人數有限，不足以確認老年受試者的治療反應是否與較年輕的受試者不同；由於老年族群較常有心臟和肝臟功能低下，應監測老年病人是否出現心臟與肝臟不良反應³。

七、懷孕與授乳

受 ozanimod 影響的 sphingosine-1-phosphate receptor (S1PR)對於胚胎形成有重要作用，包括血管生成、心臟發育、肢體發育和神經生成。目前沒有關於懷孕女性使用 ozanimod 的充分資料；然而動物試驗示，懷

孕期間施用 ozanimod 對於胎兒發育有不良作用，包括胚胎死亡、胎兒畸形和骨骼異常以及神經行為改變。基於這些發現，懷孕期間使用 ozanimod 可能對胎兒造成傷害。由於從體內排除 ozanimod 約需要 3 個月，有生育能力的女性在治療期間及停用後 3 個月內，需要使用有效的避孕方法^{2,6}。

目前尚無 ozanimod 是否會排入人類乳汁、對餵哺母乳嬰兒的影響及對母乳分泌影響的相關資料，應綜合考量哺餵母乳對嬰兒的效益、母親的臨床需求，以及對嬰兒可能造成的不良作用²。

八、臨床治療地位

依據臨床病程，多發性硬化症可以分為四種表現型：臨床單一症候群 (Clinically isolated syndrome, CIS)、復發緩解型 (Relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)、續發進展型 (Secondary progressive multiple sclerosis, SPMS) 和原發進展型 (Primary progressive multiple sclerosis, PPMS)。臨床單一症候群 (Clinically isolated syndrome, CIS) 的定義為中樞神經系統第一次發生脫髓鞘症狀，但未完全符合多發性硬化症診斷標準。復發緩解型 (Relapsing-remitting MS, RRMS) 是多發性硬化症最常見的形式，特徵是在發作之間會有恢復期。大多數復發緩解型 (Relapsing-remitting MS, RRMS) 患者會轉入續發進展型 (Secondary progressive multiple sclerosis, SPMS)，症狀持續惡化。原發性進展型多發性硬化症 (PPMS) 的定義是疾病發作後症狀惡化，但沒有復發期²。

目前多發性硬化症的治療主要分為三類：緩解急性復發 (Acute relapse)、改變病程的長期治療 (Disease-modifying therapies, DMTs) 和症狀治療。其中，DMTs 目標為避免髓鞘和軸突鞘遭受破壞，並且已被證實可以減少復發緩解型多發性硬化症 (Relapsing-remitting MS, RRMS) 造成的失能。2018 年歐洲多發性硬化症治療與研究委員會 (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis,ECTRIMS) 和美國神經醫學會 (American Academy of Neurology, AAN)，均建議復發緩解

型多發性硬化症 (Relapsing-remitting MS, RRMS) 的病人應盡早進行 DMTs 治療。目前 DMTs 依照使用途徑分為三類：self-injected，包含 interferon β -1a (如 Rebif[®])、interferon β -1b、peginterferon β -1a (如 Plegridy[®]) 和 glatiramer acetate；intravenous (IV) 途徑，包含 alemtuzumab、natalizumab、mitoxantrone、ocrelizumab 和 daclizumab；以及口服 DMTs，包含 dimethyl fumarate (如 Tecfidera[®])、fingolimod、siponimod、teriflunomide 和 cladribine (如 Mavenclad[®])²。

Ozanimod 於 2020 年 3 月被美國 FDA 核准使用於治療成人復發型多發性硬化症，包含臨床單一症候群 (Clinically isolated syndrome, CIS)、復發緩解型 (Relapsing-remitting MS, RRMS) 以及次發進展型多發性硬化症 (Secondary-progressive multiple sclerosis, SPMS)，是目前美國 FDA 批准的唯一不需要基因檢測或首劑觀察的 sphingosine-1-phosphate receptor (S1PR) 調節劑。同月，歐洲的人用藥品委員會 (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) 建議歐盟批准將 ozanimod 用於治療患有復發緩解型多發性硬化症的成年患者^{7,8}。

九、臨床研究

SUNBEAM 是一項隨機、雙盲、雙虛擬、活性對照第 3 期試驗。受試者為 18-55 歲的復發緩解型多發性硬化症 (Relapsing-remitting MS, RRMS)，EDSS (Expanded disability status scale) 評分為 0.0~5.0，且篩選前 12 個月內至少有 1 次復發，或 24 個月內至少有 1 次復發且篩選前 12 個月內至少有 1 個鈆增強病灶 (Gadolinium-enhancing lesions)，共 1346 名。將參與者以 1:1:1 的比例隨機分配至 3 組，並接受至少 12 個月的治療，別為每日口服一次 ozanimod 1.0 mg (447 人) 或 0.5 mg (451 人)，或每週肌肉注射 interferon β -1a 30 μ g (448 人)。主要療效指標是治療期間的年復發率 (Annualised relapse rate, ARR)，使用 ozanimod 1.0 mg 的 ARR 為 0.18、ozanimod 0.5 mg 為 0.24，而使用 interferon β -1a 30 μ g 的 ARR 為 0.35。各治療組的嚴重不

良事件發生率較低且相似，ozanimod 1.0 mg 組有 13 人(2.9%)、ozanimod 0.5 mg 組有 16(3.5%)，interferon β -1a 30 μ g 組有 11 人(2.5%)⁹。

另一項為雙盲、雙虛擬的第 3 期試驗臨床試驗，RADIANCE，受試者條件、治療組和主要療效指標皆與 SUNBEAM 相同，但是研究時長為 24 個月。受試者總人數為 1346 人，將參與者以 1:1:1 的比例隨機分配，ozanimod 1.0 mg 為 433 人、ozanimod 0.5 mg 為 439 人，而 interferon β -1a 30 μ g 為 441 人。在 24 個月的研究期間，使用 ozanimod 1.0 mg 的 ARR 為 0.17、ozanimod 0.5 mg 為 0.22，而使用 interferon β -1a 30 μ g 的 ARR 為 0.28。治療中發生的不良反應(Treatment-emergent adverse events, TEAE)分別為：ozanimod 1.0 mg 組 74.7%，ozanimod 0.5 mg 組 74.3%，和使用 interferon β -1a 30 μ g 組 83.0%¹⁰。

在 SUNBEAM 和 RADIANCE 兩項試驗中，結果皆表明相較於使用 interferon β -1a，使用 ozanimod 治療復發緩解型多發性硬化症(Relapsing-remitting MS, RRMS)，復發率顯著降低^{9,10}。

一項開放式延伸研究(Open-label extension study)DAYBREAK，於 2015 年 10 月 16 日開始，分析的截止日期是 2021 年 2 月 2 日，收錄共 2494 位完成 ozanimod 第一到三期臨床試驗的復發緩解型多發性硬化症(Relapsing-remitting MS, RRMS)病人。受試者於 DAYBREAK 期間平均使用 ozanimod 的時間為 46.8 個月(SD 11.9; range 0.033-62.7)；從第一到三期臨床試驗開始，直到 DAYBREAK 研究，受試者平均使用 ozanimod 的時間為 60.7 個月(SD 16.5)，最長的使用時間為 98.8 個月。在 DAYBREAK 研究期間，有 2143(85.9%) 位病人出現至少一種治療中發生的不良反應(Treatment-emergent adverse events, TEAE)，大多數是輕度或中度，嚴重 TEAE 和導致永久停止治療的 TEAE 發生率分別為 11.9%(298 人)和 3.0%(75 人)。最常見的 TEAE 是鼻咽炎(19.6%)、頭痛(15.8%)和上呼吸道感染(11.1%)。感染較常發生於呼吸道和泌尿道；伺機性感染的發生率為 5.6%；血

管方面最常見的 TEAE 為高血壓(7.5%)；肝臟 TEAEs 主要與 Alanine aminotransferase (ALT)和 Aspartate aminotransferase (AST)的數值上升相關，沒有嚴重藥物性肝損傷的病例發生。嚴重感染(2.8%)、心臟 TEAEs(2.8%)、帶狀疱疹(1.7%)和黃斑水腫(0.2%)，在 DAYBREAK 研究中較不常見¹¹。

十、藥物安全性

根據 Micromedex[®]，ozanimod 的常見不良反應包含：姿勢性低血壓、背部疼痛、頭痛、泌尿道感染、肝功能檢驗值上升、上呼吸道感染；嚴重不良反應包含：房室傳導受阻、心率過緩、高血壓、基底細胞癌、卡波西氏肉瘤、黑色素瘤、默克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma, MCC)、鱗狀細胞癌、淋巴球計數下降、帶狀疱疹、免疫重建發炎症候群、感染性疾病、隱球菌感染、可逆性後腦病變症候群、進行性多灶性白質腦病(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)、黃斑部水腫、肺部功能異常(FEV1 和 FVC 下降)。

根據仿單建議，下列病人禁用 Zeposia[®]³：

1. 最近 6 個月內曾發生心肌梗塞、不穩定型心絞痛、中風、暫時性腦缺血(TIA)、需住院治療的代償不全心臟衰竭或第 III/IV 級心臟衰竭。
2. 患有莫氏(Mobitz)第 II 型二級或三級房室(AV)傳導阻滯、竇房結病變症候群或竇房阻滯，除非病人已裝置心律調節器。
3. 患有嚴重且未治療的睡眠呼吸中止症。
4. 目前服用單胺氧化酶(MAO)抑制劑。
5. 已知免疫不全狀態，如免疫不全症候群、或有較高伺機性感染風險之病人。
6. 嚴重活動性感染、急性與慢性活動性感染，例如肝炎和肺結核。

十一、院內同類藥比較

本院同為治療多發性硬化症之口服 DMTs 藥品有 Ozanimod(Zeposia[®])、Dimethyl fumarate(Tecfidera[®])、Cladribine(Mavenclad[®])三種藥品，詳細比較於表一。

十二、結語

多發性硬化症是一個需要長期治療的疾病，因此治療藥物的研發除了療效，更需要考慮長期使用的安全性與方便性。Ozanimod 是一種口服藥物，可選擇性調節 sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1PR1) 和 sphingosine-1-phosphate receptor-5 (S1PR5) 的活性，改變多發性硬化重的病程；同時，與同類其他藥物相比，ozanimod 發生使治療停止的副作用的機率較低。並且因 ozanimod 較長的半衰期，可以每日一次的給藥劑量，提高病人服藥依順性^{2,9,10,12}。

十三、參考文獻

- Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-Hussaniy HA. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Feb 23;103(8):e37297. doi: 10.1097/MD.00000000000037297.
- Lassiter G, Melancon C, Rooney T, Murat AM, Kaye JS, Kaye AM, Kaye RJ, Cornett EM, Kaye AD, Shah RJ, Viswanath O, Urits I. Ozanimod to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review of Disease, Drug Efficacy and Side Effects. *Neurol Int*. 2020 Dec 3;12(3):89-108. doi: 10.3390/neurolint12030016. PMID: 33287177; PMCID: PMC7768354.
- 廠商資料：捷保舒膠囊 0.92 毫克(衛部罕藥輸字第 000079 號)。
- 衛生福利部中央健康保險署. 最新版藥品給付規定內容。
- Ozanimod for multiple sclerosis. *Aust Prescr*. 2021 Apr;44(2):65-66. doi: 10.18773/austprescr.2021.013.
- Dubinsky MC, Charles L, Selmaj KW, Comi G, Krakovich A, Rosen M, van der Woude CJ, Mahadevan U. Pregnancy Outcomes in the Ozanimod Clinical Development Program in Patients With Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, and Relapsing Multiple Sclerosis. *Inflamm Bowel Dis*. 2024 Dec 5;30(12):2512-2515. doi: 10.1093/ibd/izae011.
- Lamb Y.N. Ozanimod: First Approval. *Drugs*. 2020;80:841-848. doi: 10.1007/s40265-020-01319-7.
- Zhang J, Shi S, Zhang Y, Luo J, Tang J, Luo J. Ozanimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 5;2021(2):CD013869. doi: 10.1002/14651858.CD013869. PMCID: PMC9022725.
- Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, Hartung HP, Montalban X, Kubala Havrdová E, Cree BAC, Sheffield JK, Minton N, Raghupathi K, Ding N, Cohen JA; SUNBEAM Study Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2019 Nov;18(11):1009-1020. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30239-X. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31492651.
- Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, Hartung HP, Montalban X, Kubala Havrdová E, Cree BAC, Sheffield JK, Minton N, Raghupathi K, Huang V, Kappos L; RADIANCE Trial Investigators. Safety and efficacy of

- ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1021-1033. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30238-8. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31492652.
11. Cree BA, Selmaj KW, Steinman L, Comi G, Bar-Or A, Arnold DL, Hartung HP, Montalbán X, Havrdová EK, Sheffield JK, Minton N, Cheng CY, Silva D, Kappos L, Cohen JA. Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: Up to 5 years of follow-up in the DAYBREAK open-label extension trial. *Mult Scler.* 2022 Oct;28(12):1944-1962. doi: 10.1177/13524585221102584. Epub 2022 Jun 28. Erratum in: *Mult Scler.* 2022 Nov 30;13524585221138507. doi: 10.1177/13524585221138507. PMID: 35765217; PMCID: PMC9493410.
 12. Paul D, Swallow E, Patterson-Lomba O, Branchcomb T, N'Dri L, Gomez-Lievano A, Liu J, Dua A, McGinley M. Comparative effectiveness and safety of ozanimod versus other oral DMTs in relapsing-remitting multiple sclerosis: a synthesis of matching-adjusted indirect comparisons. *Ther Adv Neurol Disord.* 2024 Jun 7;17:17562864241237856. doi: 10.1177/17562864241237856. PMID: 38855023; PMCID: PMC11162124.
 13. 廠商資料：泰福德膠囊 240 毫克(衛部罕藥輸字第 000040 號)。
 14. 廠商資料：瑪威克錠 10 毫克(衛部罕藥輸字第 000058 號)。

表一：院內類似藥物比較^{1,13,14}

藥品(學名)	Ozanimod	Dimethyl fumarate	Cladribine
商品名	Zeposia	Tecfidera	Mavenclad
含量/劑型	0.92 mg/膠囊	240 mg/膠囊	10 mg/錠劑
途徑	口服		
劑量/用法/頻率	<p><u>起始劑量</u> 第 1-4 天 0.23 mg 每日一次，第 5-7 天 0.46 mg 每日一次。</p> <p><u>治療/維持劑量</u> 自第 8 天開始 0.92 mg 每日一次。應整顆吞服。</p>	<p><u>起始劑量</u> 120 mg 每日兩次。</p> <p><u>治療/維持劑量</u> 7 天後應增加至 240 mg 每日兩次。應整顆吞服。應與食物一起服用。</p>	<p>每年給予 1.75 mg/kg 為一次療程，每次療程包括 2 個治療週，一個在第一個月的開始，一個在對應治療年份第二個月的開始。每個治療週為期 4 或 5 天，病人需依體重服用單日劑量 10 mg 或 20 mg。</p> <p>應整顆吞服。</p> <p>服用不受食物攝取影響。</p>
衛福部核准適應症	成人復發緩解型多發性硬化症	復發緩解型多發性硬化症 (Relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) 13 歲以上青少年及成人病人	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)
半衰期	21 小時	Monomethyl fumarate ^b 的終點半衰期很短，約 1 小時。	1 天
常見副作用	肝臟檢驗數值升高、上呼吸道感染、頭痛	潮紅、腹瀉、噁心、上腹痛、腹痛	淋巴球減少症、帶狀皰疹
懷孕/	可能對胎兒造成不良影響，治療期間及停用後 3 個月內需要避孕。	動物研究顯示有生殖毒性。為預防生殖毒性，最好在懷孕期間避免使用。惟在明確需要之情況下，且對胎兒的潛在效益大於潛在風險時，才可使用。	禁用於懷孕婦女，治療期間及停用後 6 個月內需要避孕。
哺乳	Infant risk cannot be ruled out. ^a		目前尚不清楚 cladribine 是否會分泌至母乳。因為嬰兒哺乳可能有潛在的嚴重風險，故在治療期間以及最後一劑 1 週內禁止哺乳。
肝/腎功能不全	輕度或中度肝功能不全(Child-Pugh A 或 B) 的病人，在初始劑量後，自第 8 天開始，建議劑量每隔一日口服 0.92 mg。未曾在重度肝功能不全病人 (Child-Pugh C) 進行評估，因此不建議重度肝功能不全的病人使用。 腎功能不全對 ozanimod 的藥物動力學沒有臨床上重要的影響。	針對腎功能或肝功能不全病人，dimethyl fumarate 並未進行研究。基於臨床藥理學研究，並不需要調整劑量。治療重度腎功能或肝功能不全病人時，應小心謹慎。	未進行肝功能不全病人的研究。雖然肝臟功能對排除 cladribine 的重要性視為可忽略不計，但由於缺乏資料佐證，不建議中度或重度肝功能不全病人(Child-Pugh 評分> 6)使用。 未進行腎功能不全病人的研究。輕度腎功能不全病人(C _{LCR} = 60 mL/min)，不需要調整劑量。中度或重度腎功能不全病人，其安全性及療效皆尚未確立，因此禁用於這些病人。
老年人	應監測老年病人是否出現心臟與肝臟不良反應。	55 歲以上病人使用 dimethyl fumarate 的臨床研究有限，並未包含足夠人數的 65 歲以上老年病人，無法確定他們的反應是否與年輕病人不同。基於該藥物活性成分的作用方式，理論上老年人並不需要調整劑量。	目前尚無研究評估。
兒童	目前沒有相關資料，尚未確立安全性及療效。	成人與 13 歲以上青少年病人的劑量相同。 用於 10 至 12 歲兒童的數據有限，無法提供對於劑量的建議。 在小於 10 歲的兒童身上目前尚無相關數據，尚未建立安全性和有效性。	目前尚無研究評估。
使用中的保存	儲存於 25°C 以下。	儲存溫度勿超過 30°C。 將鋁箔保存於外盒中避光。	儲存於 25°C 下，原始包裝內，以防受潮。
健保價	864 元。每日限用一粒。	454 元	65181 元。限給付兩年。

a. Infant risk cannot be ruled out (Micromedex Lactation Ratings): Available evidence and/or expert consensus is inconclusive or is inadequate for determining infant risk when used during breastfeeding. Weigh the potential benefits of drug treatment against potential risks before prescribing this drug during breastfeeding.

b. Dimethyl fumarate 口服給藥後，進入全身循環前很快就被酯酶水解，並轉換為它的主要代謝物 monomethyl fumarate，這個代謝物也有活性。口服給與 Tecfidera 後，血漿中無法定量 dimethyl fumarate。因此，所有與 dimethyl fumarate 相關的藥物動力學分析，都是測量血漿 monomethyl fumarate 濃度來進行。

新藥介紹：Pertuzumab and Trastuzumab (Phesgo®)

國泰綜合醫院 藥劑科 鄭亦婷/周建宏藥師

一、前言

乳癌為我國婦女發生率第 1 位之癌症，發生高峰約在 45-69 歲之間，約為每十萬名婦女 188-194 人¹。乳癌治療包含手術切除、放射線治療、化學治療、荷爾蒙療法及標靶治療等方式，會依據依病人之病況而有不同的選擇。乳癌的標靶治療方向則會根據受體表現調整，包括荷爾蒙受體陽性(Estrogen Receptor-positive, ER+) 和 Progesterone Receptor-positive, PR+)、第二型表皮因子生長受體陽性(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 -positive, HER2+)、三陰性(ER-, PR-, HER2-)。

本文將介紹本院新引進之適用於第二型表皮因子生長受體陽性(HER2+)之乳癌治療藥品：Phesgo®。其將兩種 anti-HER2 單株抗體 pertuzumab 與 trastuzumab，與輔助酵素_玻尿酸酶 hyaluronidase 組合成可供皮下注射 (subcutaneous, SC) 的製劑²。

二、成份

本院的 Phesgo® 共有兩種劑型：(1) Phesgo® Solution for Subcutaneous Injection 1200/600 mg，15 mL 溶液之單劑小瓶，含有 1,200 mg pertuzumab、600 mg trastuzumab 與 30,000 單位玻尿酸酶 (hyaluronidase);(2) Phesgo® Solution for Subcutaneous Injection 600/600 mg 10 mL 溶液之單劑小瓶，含有 600 mg pertuzumab、600 mg trastuzumab 與 20,000 單位 hyaluronidase。中文名稱為賀雙妥皮下注射劑。溶液外觀為澄清至乳白，且顏色為無色至淡棕色的²。

三、治療用途

Phesgo® 衛福部的適應症，包括早期乳癌

(Early Breast Cancer, EBC)與化學治療藥物合併使用於：(1)術前輔助療法適用於 HER2 陽性，局部晚期、發炎性或早期乳癌(腫瘤直徑大於 2 cm 或淋巴結陽性)之病人，作為早期乳癌完整治療處方之一部分。(2)術後輔助治療適用於 HER2 陽性且具有高復發風險之早期乳癌病人。轉移性乳癌(Metastatic Breast Cancer, MBC)與 docetaxel 併用於治療轉移後未曾以抗 HER2 或化學療法治療之 HER2 陽性轉移性乳癌病人²。

四、作用機轉

Pertuzumab 的作用標的為人類表皮生長因子第二型接受體(HER2)蛋白質的細胞外二聚作用區域(次區域 II)，進而阻斷 HER2 和其他人類表皮生長因子接受體(HER)家族成員(包括 EGFR、HER3 及 HER4)的配體依賴型之異質二聚化作用。因此，pertuzumab 透過兩個主要的訊息傳遞路徑，有絲分裂活化蛋白質(Mitogen-activated protein, MAP)激酶與磷酸肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)抑制配體誘發的細胞內訊息傳遞²。

Trastuzumab 的作用標的為 HER2 蛋白質的細胞外二聚作用區域(次區域 IV)，以在過度表現 HER2 的人類腫瘤細胞中抑制非配體依賴、HER2 媒介之細胞增生與 PI3K 訊息傳遞路徑。而玻尿酸酶 hyaluronidase 已被證實會增加 trastuzumab 藥品進入全身循環中的吸收率²。

五、藥物動力學

Phesgo® 皮下給藥之後，pertuzumab 及 trastuzumab 的生體利用率分別為 71%、77%，而半衰期分別為 24 天、22 天；皮下給藥之第七週期平均最高濃度(Cmax)分別低於靜脈注

射 Perjeta® (pertuzumab) 和 Herceptin® (trastuzumab)，但曲線下面積(AUC)皆比較高。根據年齡(25 至 80 歲)、人種(亞裔和非亞裔)與腎功能不全(以 Cockcroft-Gault 判定之肌酐清除率為 30 mL/min 或更高)，並未觀察 pertuzumab 與 trastuzumab 的藥物動力學有臨床上顯著地差異。肝功能不全對於 pertuzumab 與 trastuzumab 之藥物動力學的影響不明^{2,3}。

六、劑量及用法

Phesgo® 僅可以皮下施打於大腿，不可施打靜脈。其起始劑量為：1,200 毫克 pertuzumab、600 毫克 trastuzumab 與 30,000 單位玻尿酸酶 (hyaluronidase)，以約 8 分鐘皮下施打。維持劑量為：600 毫克 pertuzumab、600 毫克 trastuzumab 與 20,000 單位玻尿酸酶，每 3 週以約 5 分鐘皮下施打²。

目前接受靜脈輸注 Perjeta® 和 Herceptin® 治療的病人可轉換至 Phesgo®。轉換方式如下：(1)自上一劑接受靜脈輸注 Perjeta® 和 Herceptin® 治療的病人在短於 6 週內時，可以接受 Phesgo® 600mg pertuzumab/600 mg trastuzumab 作為維持劑量，以及後續每 3 週一次給藥。(2)自上一劑接受靜脈輸注 Perjeta® 和 Herceptin® 治療的病人在超過 6 週後，應先給予 Phesgo® 起始劑量 1,200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab，然後後續以每 3 週一次給予 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab²。

Perjeta® 給藥療程建議為：(1) 乳癌的術前輔助治療，在早期乳癌治療療程中，每 3 週施打一次，為期 3 至 6 個週期；(2) 乳癌的術後輔助治療：每 3 週給予一次，進行為期 1 年的治療(最多 18 個週期)或直到疾病復發或發生難以處理的毒性為止，以先發生者為主。(3) 轉移性乳癌(MBC)：施打直到疾病復發或出現無法處置的毒性為止，以先發生者為準²。

七、懷孕與授乳

懷孕女性施打 Phesgo® 可能導致胎兒損

傷。在上市後報告中，於懷孕期間以靜脈輸注 Herceptin® 曾引起羊水過少以及表現為肺臟發育不全、骨骼異常和新生兒死亡的羊水過少症候群。在 Phesgo® 之動物生殖試驗中，妊娠過程產生羊水過少、胎兒腎臟發育遲緩、和胚胎-胎兒死亡。展開 Phesgo® 治療前應確認具生育能力女性的懷孕狀態，在 Phesgo® 治療期間及最後一劑治療後 7 個月內應使用有效避孕措施²。

目前未有 pertuzumab、trastuzumab 或玻尿酸酶進入人體乳汁、對於哺乳嬰兒或乳汁生成影響之資料。Trastuzumab 存在於哺乳食蟹獼猴的乳汁內，但未出現相關新生兒毒性。應考量哺乳對於發育和健康的利益，以及母親對於 Phesgo® 治療的臨床需求，和 Phesgo® 或潛在母體情況對於哺乳嬰兒的任何潛在不良作用。此項考量也應將 pertuzumab 的排除半衰期及 trastuzumab 清除期為 7 個月納入考量²。

八、臨床治療地位

乳癌的分類有許多種，臨床常以腫瘤大小和轉移與否作為分期之根據，也依照病理或惡化程度作為分類，而其中標靶藥物的治療則是根據受體表現不同而去選擇⁴。

基於前導性化學治療 (neoadjuvant chemotherapy) 合併使用皮下注射 pertuzumab/trastuzumab 或靜脈注射 pertuzumab/trastuzumab 有相似的病理學完全反應 (Pathological Complete Response, pCR)，因此獲得美國 FDA 核准。可由醫師和病人討論後，選擇使用皮下注射劑型或靜脈注射劑型的治療方案⁵。

對於 HER2 陽性的晚期乳癌的病人，根據美國臨床腫瘤學會 (ASCO) 建議第一線藥物為 trastuzumab、pertuzumab 和 taxanes 的治療組合，除非病人對 taxanes 藥物有禁忌症⁶。而在 HER2 陽性的轉移性乳癌病人，也可以考慮使用皮下注射劑型⁷。

九、臨床研究

FeDeriCa 試驗是一項隨機、開放性、多中心、非劣效性的臨床第三期研究。目的為評估皮下注射 Phesgo[®]與傳統靜脈注射 Perjeta[®]加上 Herceptin[®]聯合化療在 HER2 陽性早期乳癌中的藥物動力學、療效和安全性⁸。

進行對象為 500 名患有可手術切除或局部晚期(包括發炎性) HER2 陽性乳癌且腫瘤大小 > 2 cm 或淋巴結陽性之病人。病人進行隨機分配接受 8 個週期的術前輔助化學療法，並於第 5 - 8 週期時施打 4 個週期的 Phesgo[®]或靜脈輸注 Perjeta[®]與 Herceptin[®]兩者之一，接著進行手術。試驗主持人為個別病人選定下列兩種術前輔助化學療法療程之一：(1) 4 個週期的 doxorubicin (60 mg/m²) 與 cyclophosphamide (600 mg/m²)每 2 週一次，之後給予 paclitaxel (80 mg/m²)每週一次共 12 週；(2) 4 個週期的 doxorubicin (60 mg/m²)與 cyclophosphamide (600 mg/m²)每 3 週一次，之後給予 4 個週期的 docetaxel (第一個週期 75 mg/m²，隨後週期由試驗主持人權衡給予 100 mg/m²)每 3 週一次。手術後，病人繼續同手術之前的治療方式，接受 Phesgo[®]或靜脈輸注 Perjeta[®]與 Herceptin[®]療法，額外治療 14 個週期，以完成 18 個週期的抗 HER2 療法⁸。

Pertuzumab 第 7 週期最低血中濃度 (Ctough) (即第 8 週期用藥前)顯示，Phesgo[®]中 pertuzumab (88.7 mcg/mL)相較於靜脈輸注 Perjeta[®] (72.4 mcg/mL)具有非劣性，幾何平均比值為 1.22 (90% CI: 1.14 - 1.31)。Trastuzumab 第 7 週期 Ctough 顯示，Phesgo[®]中 trastuzumab (58.7 mcg/mL)相較於靜脈輸注 trastuzumab (44.1 mcg/mL)具有非劣性，幾何平均比值為 1.33 (90% CI: 1.24 - 1.43)⁸。

臨床療效方面，Phesgo[®]與靜脈輸注 Perjeta[®]和 Herceptin[®]療法相比，其病理學完全反應二組很接近(Phesgo[®] 59.7%；靜脈輸注 Perjeta[®]和 Herceptin[®] 59.5%)。安全性藉由觀察不良事件 (AE) 發現 Phesgo[®]組和靜脈輸注 Perjeta[®]和 Herceptin[®]療法組相似⁸。

FeDeriCa 的試驗結顯示 Phesgo[®]在藥物

動力學和療效上不劣於靜脈輸注 Perjeta[®]和 Herceptin[®]方案，安全性相似，但給藥時間能大幅縮短⁸。

十、藥物安全性

常見的副作用為：掉髮(77%)、噁心(60%)、腹瀉 (17%-60%)、貧血 (36%)、疲倦 (11% 至 31%)、疲勞 (29%)、口腔炎 (25%)、關節痛 (19%-24%)、便秘 (22%)、嘔吐 (20%)、食慾下降 (17%)、味覺改變 (17%)、頭痛 (17%)、失眠 (17%)、皮疹 (16%)、感覺神經病變 (16%)、注射部位疾病 (13%-15%)⁹。

嚴重的副作用為：心肌病變、心衰竭、左心室心臟功能障礙、發燒性嗜中性白血球減少症、嗜中性白血球減少症、過敏、肺毒性⁹。

Phesgo[®]可能會導致無臨床症狀與有臨床症狀之心臟衰竭。在接受 Phesgo[®]併用含有 anthracycline 化學療法治療 (anthracycline-containing chemotherapy regimens) 的病人，其發生率與嚴重程度最高。在以 Phesgo[®]治療前與治療期間應評估心臟功能。在有出現臨床左心室功能顯著降低的情況下，接受輔助治療的病人應停止 Phesgo[®]之治療，對轉移性乳癌病人則應暫停 Phesgo[®]治療²。

十一、院內同類藥比較

本院也進有 Phesgo[®]成分之單方藥品，同為 HER2+ 之乳癌治療用藥的 Perjeta[®]、Herceptin[®]，詳細比較於表一。

十二、結語

對於 HER2 陽性乳癌的治療，皮下注射 Phesgo[®]做為一種新的治療選擇，和傳統靜脈注射的 Perjeta[®]、Herceptin[®]相比療效和安全性同樣可靠，而注射的時間縮短，對於病人和護理人員提供了更便利的治療方案。

十三、參考文獻

1. 財團法人乳癌防治基金會。Available from URL: <https://www.breastcf.org.tw/>
2. 廠商資料: Phesgo[®](賀雙妥) pertuzumab 1200/trastuzumab 600 mg、pertuzumab 600/trastuzumab 600 mg solution for subcutaneous injection. Roche, Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland,2020.
3. Product Information: Phesgo (R), pertuzumab, trastuzumab, and hyaluronidase-zzxf injection. Genentech, Inc., South San Francisco, CA, 2024.
4. 台灣癌症防治網。Available from URL: <http://web.tccf.org.tw/>
5. Sikov, W. M. MD, FACP, FNCBC. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2025. Retrieved from https://www.uptodate.com/contents/neoadjuvant-therapy-for-patients-with-her2-positive-breastcancer?sectionName=Alternative%20formulations&search=metastatic%20breast%20cancer&topicRef=15749&anchor=H3578844329&source=see_link#H3578844329 (cited: 03/29/2025).
6. Giordano, S. H., Franzoi, M. A. B., Temin, S., et al. (2022). Systemic therapy for advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 40(23), 2612–2635. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00000>
7. Cobain, E. F. MD. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2025. Retrieved from https://www.uptodate.com/contents/systemic-treatment-for-her2-positive-metastatic-breastcancer?search=metastatic%20breast%20cancer&source=search_result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&display_rank=3#H395942202 (cited: 03/29/2025).
8. Tan, A. R., Im, S. A., Mattar, A., et al. (2021). Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): A randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 22(1), 85–97. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30536-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30536-2). Epub 2020 Dec 21
9. Pertuzumab/Trastuzumab/Hyaluronidase-zzxf. In: Micromedex[®] (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 03/06/2025).
10. 廠商資料: Perjeta[®](賀疾妥) pertuzumab injection. Roche, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany,2019.
11. 廠商資料: Herceptin[®](賀癌平) trastuzumab injection. Roche, NE Brookwood Parkway, Hillsboro Oregon, USA,2020.
12. Trastuzumab. In: Micromedex[®] (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 03/29/2025).

表一：院內類似藥物比較^{2,3,10,11,12}

藥品(學名)	Pertuzumab and trastuzumab	Pertuzumab	Trastuzumab
商品名	Phesgo [®]	Perjeta [®]	Herceptin [®]
中文名	賀雙妥皮下注射劑	賀疾妥注射液	賀癌平凍晶注射劑
含量/劑型	pertuzumab 1200 mg/ trastuzumab 600 mg/ hyaluronidase 30,000 units pertuzumab 600 mg/ trastuzumab 600 mg/ hyaluronidase 20,000 units	pertuzumab 420 mg	trastuzumab 440mg
途徑	皮下注射	靜脈注射	靜脈注射
劑量/用法/ 頻率	<p>起始劑量： 約 8 分鐘皮下施打 15 mL 含有 1,200 mg pertuzumab、600mg trastuzumab 與 30,000 單位玻尿酸 酸酶</p> <p>維持劑量： 每三週約 5 分鐘皮下施打 10 mL 含有 600 mg pertuzumab、600 mg trastuzumab 與 20,000 單位 玻尿酸酶</p>	<p>起始劑量： 60 分鐘靜脈注射 840 mg</p> <p>維持劑量： 每三週約 30-60 分鐘靜脈注射 420 mg pertuzumab</p>	<p><u>每週療程：</u> 起始劑量： 4mg/kg，靜脈輸注 90 分鐘。 後續劑量： 2mg/kg，若病人對先前劑量 耐受力佳，劑量可輸注 30 分鐘。 <u>每三週一次療程：</u> 起始劑量 8 mg/kg，3 週後再投予 6mg/kg 體重的劑量，然後每隔 3 週重複投予 6mg/kg 劑量，以 90 分鐘左右的時間靜 脈輸注。若病人對先前劑量的耐受力 佳，持續劑量可以 30 分鐘輸注。</p>
衛福部核准 適應症	<p>1. 早期乳癌(EBC) 與化學治療藥物合併使用於： • 術前輔助療法適用於 HER2 陽 性，局部晚期、發炎性或早期 乳癌(腫瘤直徑大於 2 cm 或淋 巴結陽性)之病人，作為早期乳 癌完整治療處方之一部分。 • 術後輔助治療適用於 HER2 陽 性且具有高復發風險之早期乳 癌病人。</p> <p>2. 轉移性乳癌(MBC) 與 docetaxel 併用於治療轉移後 未曾以抗 HER2 或化學療法治 療之 HER2 陽性轉移性乳癌病 人。</p>	<p>1. 轉移性乳癌 (MBC) 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陽性轉移性乳癌病患。</p> <p>2. 早期乳癌 (EBC) Pertuzumab與trastuzumab 和化 學治療藥物合併使用於： • 術前輔助療法適用於HER2陽 性，局部晚期、發炎性或早期 乳癌(腫瘤直徑大於2 cm或淋巴 結陽性) 之病患，作為早期乳癌 完整治療處方之一部分。 • 術後輔助治療適用於 HER2 陽性且具有高復發風險 之早期 乳癌病患。</p>	<p>Herceptin 應使用於下列 HER2 過度表 現或 HER2 基因 amplification 之早期 乳癌、轉移性乳癌患者：</p> <p>1. 早期乳癌(EBC) (1) 經外科手術、化學療法(術前或術 後)之輔助療法。 (2) 以 doxorubicin 與 cyclophosphamide 治療，再合併 paclitaxel 或 docetaxel 之輔助療法。 (3) 與 docetaxel 及 carboplatin 併用之輔 助療法。(4) 術前與化學療法併用和術 後之輔助療法使用於治療局部晚期(包 括炎症)乳癌或腫瘤(直徑>2 厘米)</p> <p>2. 轉移性乳癌(MBC) (1) 單獨使用於曾接受過一次(含)以上 化學療法之轉移性乳癌；除非患者不 適合使用 anthracycline 或 taxane，否</p>

			<p>則先前之化學治療應至少包括 anthracycline 或 taxane。使用於荷爾蒙療法失敗之荷爾蒙受體陽性之患者，除非患者不適用荷爾蒙療法。</p> <p>(2)與 paclitaxel 或 docetaxel 併用於未曾接受過化學療法之轉移性乳癌。</p> <p>(3)與芳香環酶抑制劑併用於荷爾蒙受體陽性之轉移性乳癌。</p> <p>3.轉移性胃癌(MGC) Herceptin 合併 capecitabine(或 5-fluorouracil)及 cisplatin 適用於未曾接受過化學治療之 HER2 過度表現轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)的治療。</p>
半衰期	24 天(pertuzumab) 22 天(trastuzumab)	18 天	5.8 天
常見副作用	掉髮、噁心、腹瀉、貧血、疲倦、疲勞、口腔炎、關節痛、便秘、嘔吐、食慾下降、味覺改變、頭痛、失眠、皮疹、感覺神經病變、注射部位疾病	掉髮、噁心、腹瀉、貧血、疲倦、疲勞、粘膜炎、嘔吐、食慾下降、頭痛、皮疹、感覺神經病變、輸液反應	噁心、腹瀉、貧血、疲倦、疲勞、口腔炎、體重下降、頭痛、失眠、皮疹、咳嗽、發燒、感覺神經病變、輸液反應、呼吸困難、肺毒性
懷孕	在接受治療期間及最後一劑治療後 7 個月內應使用有效避孕措施	接受治療期間及最後一劑治療後 7 個月內，使用有效的避孕措施	治療期間及治療結束後 7 個月內應被建議採取有效的避孕措施
肝/腎功能不全	<p>根據年齡(25 至 80 歲)、人種(亞裔和非亞裔)與腎功能不全(以 Cockcroft-Gault 判定之肌酐清除率為 30 mL/min 或更高)，並未觀察 pertuzumab 與 trastuzumab 的藥物動力學有臨床上顯著地差異。</p> <p>肝功能不全對於 pertuzumab 與 trastuzumab 之藥物動力學的影響不明。</p>	<p>輕度(肌酸酐清除率[CLcr] 60-90 mL/min)或中度(CLcr 30-60 mL/min)腎功能不全的病人不需調整 pertuzumab 的劑量。由於現有的藥物動力學資料有限，無法針對重度腎功能不全(CLcr 低於 30 mL/min)病人提供劑量調整的建議。</p> <p>針對肝功能不全對 pertuzumab 藥物動力學的影響評估，未進行過相關臨床試驗。</p>	<p>尚未執行詳細的腎功能不全病人之藥物動力學試驗。在一項群體藥物動力學分析中未顯示腎功能不全會影響 trastuzumab 的動向。</p>