新藥介紹– Mavenclad (Cladribine 10mg/tab)

鄒芸軒 吳奕璋

一、引言

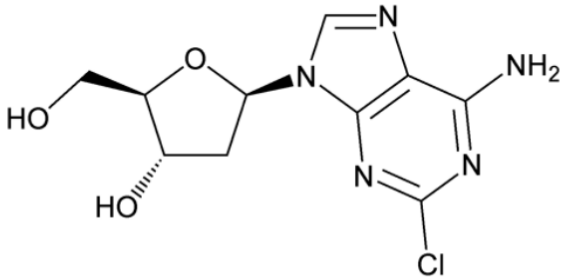
多發性硬化症是一種影響中樞神經系統的慢性疾病，目前的發病原因尚不明確，但被認為與自體免疫相關[1]。發炎反應會使中樞神經的髓鞘和軸突被破壞形成斑塊(plaques)，且常在中樞神經系統的兩個或以上的位置分別發生，故稱為「多發性」，並隨著病程的進展逐漸累積。根據病變的位置和程度，可能產生十分多變的症狀。平均發病年齡約在30歲左右，無論男女都有可能發病，但以女性的比例較高，且發病時間也較早[2]。

多發性硬化症可分為數個分型，分別是復發緩解型（Relapsing-remitting MS, RRMS）、次發進展型（Secondary progressive MS, PRMS）和原發進展型（Primary progressive MS, PPMS）等，其中以復發緩解型所占比例最高。目前多發性硬化症尚無根治的療法，而多以症狀控制、減少復發次是並延緩病程的進展為主(disease-modifying therapy, DMT)。在急性發作期會以高劑量的類固醇來減緩發作的持續時間和嚴重程度。而在緩解期可使用干擾素beta-1b、Glatiramer acetate或是單株抗體如alemtuzumab、ocrelizumab、natalizumab等藥物以減少復發頻率。另外，口服的藥物如dimethyl fumarate、fingolimod, teriflunomide、siponimod、ozanimod和cladribine也可用於減緩疾病進展[3,4]。本文將介紹Cladribine用於多發性硬化症的相關治療。

二、作用機轉與藥物動力學[5, 6]

Mavenclad口服吸收快速，約半小時可達最高血中濃度。相較於空腹給予，與高脂肪食物一同給予會使藥品的吸收延遲，但總AUC不變，生體可用率約40%。其有效成分Cladribine為一核甘酸類似物，在嘌呤環上有一個氯取代（圖一），屬於前驅藥，在細胞內會經由Deoxycytidine kinase (DCK)轉化為cladribine monophosphate(Cd-AMP)，再進一步磷酸化為cladribine diphosphate (Cd-ADP)及cladribine triphosphate (Cd-ATP)。Cd-ATP在細胞週期中會與Deoxyadenosine triphosphate(dATP)競爭插入DNA，並抑制DNA的合成與修復，最終導致DNA單股斷裂，使細胞死亡。Cladribine的活性代謝物會被細胞質內的5'-nucleotidase (5'-NTase)去磷酸化和去活化。在口服與靜脈投與途徑中，Cladribine原型藥皆是血漿和尿液中的主要成分，並會經腎小管主動分泌，肝臟功能對排除Cladribine的角色可忽略不計。根據藥物族群動力學分析，典型病人的最終半衰期約為1天。

多發性硬化症本身涉及複雜的免疫反應。目前對於Cladribine治療多發性硬化症的作用尚未明確，但因淋巴細胞內擁有相對較高的DCK/5'-NTase比例，有利於在細胞內累積Cd-ATP，使淋巴細胞更容易走向死亡，進而選擇性的減少B細胞和T細胞。Cladribine的作用可能和其對B細胞和T細胞的選擇性作用並阻斷了與淋巴細胞相關的連鎖免疫反應有關。



圖一、Structure of Cladribine

三、適應症、用法劑量、使用方式[3, 5, 6]

Mavenclad的核准適應症為治療成年病人的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)。用量以體重計算，兩年建議累積劑量是3.5毫克/公斤，每年給予 1.75 毫克/公斤為一次療程，通常用作二線療法。在每個治療年中，分別於第一個月和第二個月的第一周給予四或五天、每天10-20mg(一錠或兩錠)的Mavenclad，換算方式如表一、表二。完成兩次療程後，第三、四年則不必再使用Cladribine治療。

藥品以口服給予，不可咀嚼，從鋁箔中取出後應立即使用，服用不受食物攝取影響。因為具有細胞毒性，若是不慎灑出或至於檯面上，事後必須徹底清潔相關區域。忘記服藥則應盡快在當天補服，若是錯過了一天的劑量，則應該在隔天服用錯過的劑量，並延長該治療周的天數一天，不可一次服用兩天的劑量。另外，因Mavenclad當中含有hydroxypropylbetadex，可能與其他藥物形成複合物並增加生體可用率，因此建議在服用Mavenclad的治療天當中，都應與其他口服藥物間隔至少3小時。

表一、依據體重換算，每年的每個治療周Mavenclad劑量(錠劑總量)

體重範圍(公斤)	治療第一周	治療第二周
40至<50	40mg(4錠)	40mg(4錠)
50至<60	50mg(5錠)	50mg(5錠)
60至<70	60mg(6錠)	60mg(6錠)
70至<80	70mg(7錠)	70mg(7錠)
80至<90	80mg(8錠)	70mg(7錠)
90至<100	90mg(9錠)	80mg(8錠)
100至<110	100mg(10錠)	90mg(9錠)
110以上	100mg(10錠)	100mg(10錠)

表二、每日錠劑數量					
每周錠劑總量	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

四、特殊族群的劑量調整[5, 6]

對於肝、腎功能不全的病人，目前尚未有相關的劑量研究。Cladribine 會經腎小管主動分泌，對於輕度腎功能不全的病人，一般認為不需調整劑量，但中度或重度以上腎功能不全的病人其安全性及療效皆尚未確立，因此 Mavenclad禁用於這些病人。而儘管肝功能對於排除Cladribine的角色可忽略不計，但由於缺乏相關資料，因此同樣不建議中度或重度肝功能不全病人使用。65歲以上老年人使用劑量參照成人劑量使用，但考量到老年病人肝臟或腎臟功能下降、共病和併用其他藥物治療的可能性較高，建議需謹慎使用於老年病人。

由於Cladribine會干擾DNA的合成，可能對胎兒產生危害，導致先天畸形，因此Mavenclad禁用於懷孕婦女。在第一年和第二年開始治療前，有生育能力的女性病人都需要確認未懷孕。並且，有生育能力的男性和女性在治療期間以及最後一劑Mavenclad後至少六個月內皆應採取有效的避孕方法。女性病人若是在治療期間內懷孕，應該停止Mavenclad治療。

目前尚不清楚本藥是否會分泌到人類乳汁中，因為可能對嬰兒造成危害，因此在治療期間及最後一劑後至少一周內禁止哺乳，以避免潛在的風險。另外對於未滿18歲的兒童及青少年，因為目前尚無相關資料可確立其療效和安全性，所以同樣不建議使用。

五、不良反應及注意事項[5, 6]

Cladribine常見的不良反應有：感染(49%)、頭痛(14-25%)、噁心(10-22%)、疲勞(31%)、發燒(5-69%)、上呼吸道感染(38%)、過敏反應(11%)、嚴重貧血(37%)、嚴重嗜中性白血球低下(70%)、嚴重血小板低下(12%)等。

Mavenclad治療多發性硬化症的作用機轉與淋巴細胞數量的減少密切相關，且為dose-dependent。因此在每個療程開始之前，都務必確認病人的淋巴細胞數量。在第一年開始治療前，病人的淋巴細胞數量應為正常，且第二年開始治療前至少需大於800 cells/mm³。必要時，第2年的療程可延遲至多6個月，讓淋巴細胞得以恢復。如果恢復期超過6個月，則病人不應再接受Mavenclad治療。同時，淋巴細胞的減少也會降低身體的免疫防禦力，可能會增加感染的風險。患有進行性惡性腫瘤、人類免疫不全病

毒感染(HIV)，或是活動性慢性感染者禁用。

在接受Mavenclad治療前，應篩檢潛伏性的感染，若有結核病、B型肝炎或C型肝炎的病人，建議延後Mavenclad療程直到感染得到充分治療。急性感染病人也應考慮延遲治療開始的時間，直到感染完全控制。在每個治療年的第2和第6個月，若是淋巴細胞數量低於500 cells/mm³，應主動監測直到數值再次回復，並留意是否有感染的症狀及徵兆。

另外，經Cladribine治療的病人，帶狀皰疹的發生率增加。抗體陰性者建議於開始治療前先接種疫苗，如果淋巴細胞小於200 cells/mm³，則建議依當地標準指引進行帶狀皰疹的預防性治療。

六、臨床療效評估[7]

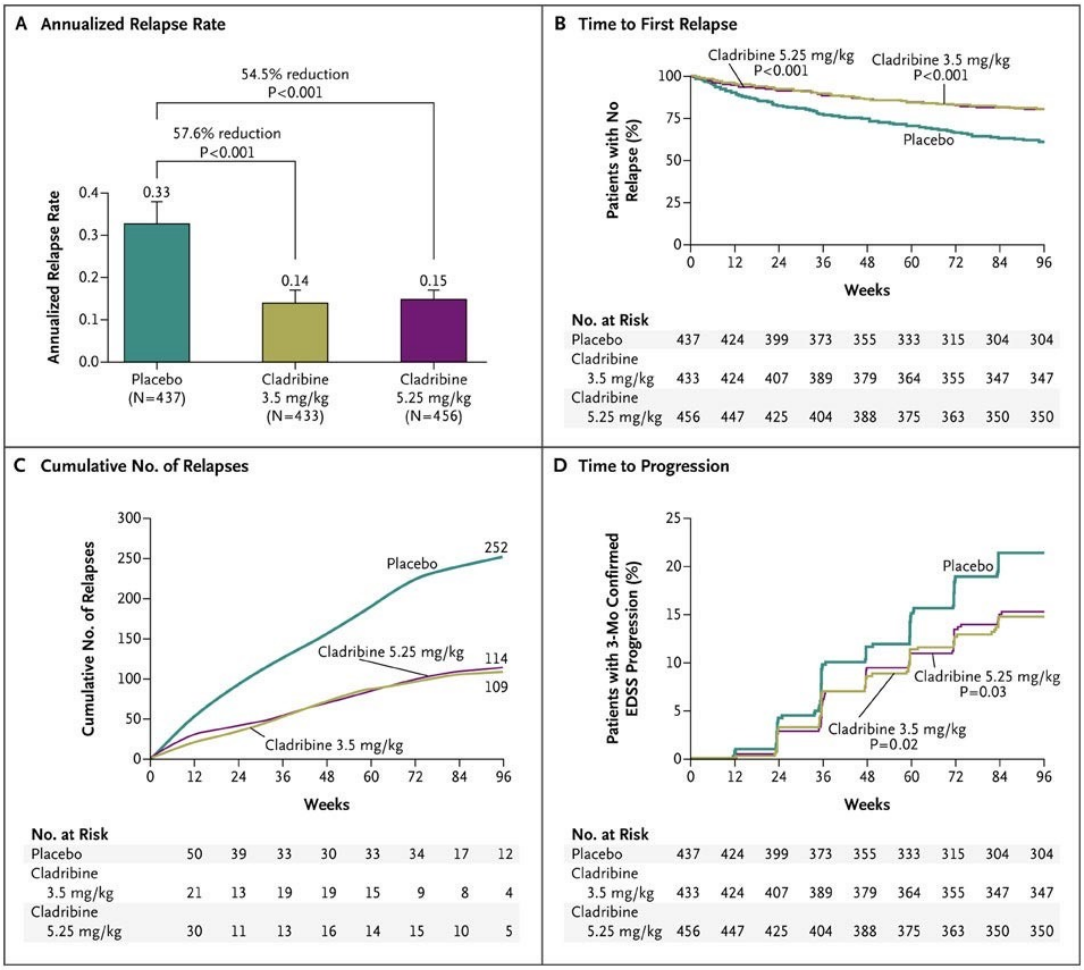
Cladribine Tablets Treating Multiple Sclerosis Orally (CLARITY, NCT00213135)是一項隨機分配、為期96週、跨國、多中心的雙盲第三期臨床試驗。試驗收納1326名根據McDonald criteria被診斷為復發緩解型多發性硬化症（Relapsing-remitting MS, RRMS）、12個月內至少發生過一次復發、EDSS殘疾量表得分小於5.5的患者。若病人過去曾經歷兩種或以上的疾病緩解療法失敗、過去曾接受過免疫抑制療法、三個月內曾接受cytokine-based therapy、人類免疫球蛋白或是血漿置換術、在進入試驗前28天內血液學檢查異常、患有免疫相關疾病、或是試驗前28天內曾發生過復發者則被排除。另外，若過去曾接受其他的多發性硬化症治療的患者，則需要經歷至少三個月的藥物廓清期。

經篩選的病人以1:1:1的方式分派為三組，分別使用累積劑量3.5mg/kg或5.25mg/kg的Cladribine或是安慰劑。若受試者在第24週後出現不只一次復發，或是EDSS評分持續升高的情形，可以使用interferon beta-1a進行緊急治療。主要的試驗終點為無復發患者的比例和疾病持續進展的時間，另外還包含了發生第一次復發的時間以及接受interferon beta-1a緊急治療的患者比例。

與安慰劑相比，到第96週時，使用3.5mg/kg的組別年復發率為0.14%，5.25mg/kg的組別年復發率則是0.15%，相較於使用安慰劑的組別年復發率0.33%，分別下降了57.6%和54.5% (圖二A)。而在次要終點的部分，第96週時無復發的患者分別佔3.5mg/kg組別的79.7%和5.25mg/kg組別的78.9%，但僅佔安慰劑組的60.9%。此外，使用Cladribine的兩個組別發生第一次復發的時間均較長(圖二B)，且相較於安慰劑，接受interferon beta-1a緊急治療的患者比例也較低。

而在安全性的部分，使用Cladribine的組別相較於安慰劑組，發生淋巴細胞減少的比例顯著較高，但大多數為輕度到中度等級。並且，在3.5mg/kg組別有47.7%、5.25mg/kg組別有48.9%的人發生了感染的相關事件，但在安慰劑組中僅佔42.5%。分析表明最低絕對淋巴數量與感染事件的發生

具有相關性。



圖二、Cladribine Tablets Treating Multiple Sclerosis Orally Efficacy Outcome

七、結論

多發性硬化症是需要長期控制的慢性疾病，發作的次數越多，給神經細胞帶來的損傷就越大。並且因為可能的致殘性，常常給病人帶來很大的心理壓力和創傷。Mavenclad作為一個短療程的口服藥，每年只需服藥十天有助於提升病人的服藥順從性，並提升生活品質。然而，目前對於Mavenclad在第四年之後的再次治療尚未有相關的資訊，因此仍待更多的臨床研究來釐清。

八、參考資料

1. Elsevier Clinical Overviews [database on the Internet]. Multiple Sclerosis [cited 2022 Mar. 29]. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-3a8d3d82-9370-4097-98da-960ee9016f2e#synopsis-heading-1
2. Uptodate [database on the Internet]. Pathogenesis and epidemiology of multiple sclerosis [cited 2022 Mar. 29]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-epidemiology-of-multiple-sclerosis?search=Multiple%20sclerosis&topicRef=1689&source=see_link#H548438790
3. B. Mark Keegan MD. Multiple Sclerosis. In: Conn's Current Therapy 2021, 719-725
4. Uptodate [database on the Internet]. Initial disease-modifying therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis in adults [cited 2022 Mar. 29]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/initial-disease-modifying-therapy-for-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-in-adults?search=Multiple%20sclerosis&topicRef=96016&source=see_link#H2958980371
5. 中文藥品仿單 MAVENCLAD® Tablets 10mg (Cladribine), SmPC_June 2021.
6. Lexicomp[database on the Internet]. Cladribine [cited 2022 Mar.29]. Available from: https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/4668123?cesid=84slDLOs7MF&searchUrl=%2Flco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3DCladribine%26t%3Dname%26va%3DCladribine
7. Gavin Giovannoni, Giancarlo Comi, Stuart Cook, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2010;362:416-26