

Fingolimod 成分藥品與胎兒致畸胎 風險之安全性探討

許勻馨、黃薇伊、陳文雯

財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

前言

Fingolimod 是神經胺醇 (sphingosine) 的結構類似物，在人體中由鞘氨醇激酶 (sphingosine kinase) 快速磷酸化形成 fingolimod-phosphate，由於與人體天然生成之鞘氨醇 1-磷酸鹽 (sphingosine 1-phosphate, S1P) 結構相似，故可調節鞘氨醇 1-磷酸鹽受體 (sphingosine 1-phosphate, S1P receptor)。S1P 受體總共有 5 種亞型，其中 S1P₁ 對從淋巴組織移出到循環的淋巴球細胞有重要影響力，而 fingolimod-phosphate 結合並活化 S1P₁ 後會阻斷淋巴球細胞移出淋巴結與進入神經細胞的能力，降低致病性淋巴球細胞滲透至中樞神經系統，進而減少中樞神經發炎與組織損傷，藉此免疫調節方式減少多發性硬化症的復發次數。目前我國經衛生福利部食品藥物管理署核准之 fingolimod 藥品許可證共 1 張，為罕藥，核准適應症為「成人與 10 歲及以上兒童病人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）」¹。

2019 年 7 月，歐洲醫藥管理局 (EMA) 評估用於治療多發性硬化症之藥品 fingolimod (Gilenya[®]) 可能造成胎兒先天性缺陷，故針對此風險發布使用限制警訊並核訂更新版本藥品仿單，將孕婦與未使

用有效避孕措施之育齡婦女列為使用禁忌，並建議育齡婦女在接受 fingolimod 治療前，必須進行妊娠試驗確保沒有懷孕，且必須在治療期間和停藥後兩個月內使用有效避孕措施，以降低可能對胎兒的傷害²。有鑑於 fingolimod 成分藥品具上述安全性疑慮，全國藥物不良反應通報中心針對國內藥品不良反應通報資料進行分析並回顧各國文獻，以了解國內使用 fingolimod 成分藥品之相關風險。

國內不良反應通報案件分析

經搜尋全國藥物不良反應通報系統資料庫，統計至 2019 年 8 月 7 日止，通報中心接獲 fingolimod 不良反應通報案例共 90 件，依不良反應後果分析如表一。其中死亡與危及生命各有 2 件 (2.2%)、導致病人住院或延長住院時間有 43 件 (47.8%)、其他具重要臨床意義之嚴重不良反應有 42 件 (46.7%)，其餘則為非嚴重不良反應案件。死亡案件分別為通報懷疑 33 歲男性使用 fingolimod 後發生隱球菌腦膜炎死亡，與通報懷疑 26 歲男性因使用 fingolimod 導致免疫抑制而感染腦膜炎死亡；2 件危及生命案件，分別為通報懷疑 44 歲與 46 歲女性，在使用 fingolimod 後，淋巴球數量降低。

表一、Fingolimod 相關不良反應通報案件個案基本資料

項目	N(%)
性別	
女性	48 (53.4)
育齡婦女 (15-49 歲)	30 (占女性案件 62.5%)
男性	22 (24.4)
不知	20 (22.2)
年齡 (歲 , 中位數 , 範圍) 不良反應後果	41.7, 20—59
死亡	2 (2.2)
危及生命	2 (2.2)
導致病人住院或延長病人住院時間	43 (47.8)
其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	42 (46.7)
非嚴重不良事件 (非上述選項者)	1 (1.1)
總計	90

將 fingolimod 使用於育齡婦女之通報案件不良反應症狀，依 MedDRA® 器官系統分類進行分析，以 Nervous system disorders 通報 29 筆症狀最多，其次為 Infections and infestations 通報 11 筆，完整器官系統症狀詳列於表二；其中並無接獲確認為孕婦使用 fingolimod 成分藥品之通報案例。

表二、Fingolimod 使用在育齡婦女族群之通報案件不良反應症狀分析

器官系統分類 / 症狀	症狀數	器官系統分類 / 症狀	症狀數
Cardiac disorders	4	Musculoskeletal and connective tissue disorders	8
Atrial fibrillation	1	Back pain	1
Atrioventricular block	1	Muscular weakness	2
Bradyarrhythmia	1	Musculoskeletal pain	1
Palpitations	1	Musculoskeletal stiffness	2
Eye disorders	3	Sjogren's syndrome	1
Cystoid macular oedema	1	Spinal pain	1
Vision blurred	2	Nervous system disorders	29
Gastrointestinal disorders	1	Burning sensation	2
Vomiting	1	Central nervous system lesion	1
General disorders and administration site conditions	9	Cerebral haemorrhage	1
Asthenia	1	Diplopia	1
Drug ineffective	1	Dizziness	5
Fatigue	1	Drug withdrawal headache	1
Impaired healing	1	Dysarthria	1
Malaise	1	Headache	1

表二、Fingolimod 使用在育齡婦女族群之通報案件不良反應症狀分析 (續)

器官系統分類 / 症狀	症狀數	器官系統分類 / 症狀	症狀數
Pain	2	Hypoaesthesia	5
Pyrexia	2	Movement disorder	1
Infections and infestations	11	Multiple sclerosis relapse	5
Folliculitis	1	Pleocytosis	1
Herpes virus infection	1	Seizure	1
Infection	1	Speech disorder	1
Influenza	1	Status epilepticus	1
Nasopharyngitis	1	Syncope	1
Pneumonia	1	Psychiatric disorders	1
Progressive multifocal leukoencephalopathy	1	Abnormal behaviour	1
Urinary tract infection	3	Renal and urinary disorders	4
Wound infection	1	Pollakiuria	1
Injury, poisoning and procedural complications	4	Urinary incontinence	1
Intentional overdose	1	Urinary retention	1
Prescribed underdose	2	Vesicoureteric reflux	1
Underdose	1	Reproductive system and breast disorders	1
Investigations	8	Dysmenorrhoea	1
Blood pressure decreased	1	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2
Computerised tomogram abnormal	1	Dyspnoea	2
Heart rate decreased	1	Skin and subcutaneous tissue disorders	1
Liver function test abnormal	1	Pain of skin	1
Lymphocyte count decreased	3	Vascular disorders	1
White blood cell count decreased	1	Hypertension	1
總計			87

* 單一案件可能同時通報多筆不良反應症狀

藥品安全性資訊

多發性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 為一非外傷性中樞神經系統疾病，發病原因不明，目前已知是人體自身免疫系統攻擊中樞神經纖維表面髓鞘後遺留的疤痕造成。女性罹患多發性硬化症的機率約為男

性的 2 倍，初次症狀常出現於 20–30 歲，也是女性想嘗試懷孕的年齡。研究指出，患有多發性硬化症的孕婦與一般孕婦相比，發生死胎的機率同為 1%，另有統計患有多發性硬化症女性懷孕結果出現胎兒異常的機率为 1%、未患多發性硬化症者則為 2%，

可知多發性硬化症應不會增加孕婦早產或產下先天異常胎兒的機率³。

關於 fingolimod 可能影響胎兒發展的機轉目前仍不清楚。考量 fingolimod 主要藥理機轉來自調節 S1P receptors，S1P 不同亞型受體會影響胎兒成長期間內皮細胞與血管平滑肌發展，S1P₁ 的 mRNA 也表現在發展中胚胎的中樞神經系統裡，可見其對胎兒神經系統發展的重要性⁴。根據仿單動物試驗資料，孕期曾暴露於 fingolimod 的大鼠中，最常見的胚胎內臟畸形為共同動脈幹和心室中膈缺損，而給懷孕大鼠口服低於或高於人體療效等價劑量的 fingolimod 後，

都觀察到胎兒畸形或胚胎死亡率增加，且高劑量組之後代幼鼠有神經行為缺陷的情況。在懷孕兔子身上口服給藥也觀察到胎兒生長遲緩與胚胎死亡率增加的結果。

文獻資料方面，Karlsson 等人發表之臨床研究報告中，分析 66 件胎兒在母體中曾暴露於 fingolimod 的懷孕結果如表三（此處之「暴露」定義為懷孕婦女曾在受孕前 6 星期或受孕時接受 fingolimod 治療，而受孕日期則推測為最後一次月經的兩星期後），發現 5 例胎兒發展異常，比例為 7.6%（95% CI 3%–17%）⁵，高於 WHO 估計的 3%⁶。

表三、66 件胎兒在母體中曾暴露於 fingolimod 之懷孕結果分析⁵

懷孕結果 (總件數)	結果	胎兒異常分析
Live birth (28)	正常 26	
	異常 2	1. 母親得知懷孕前已服用 fingolimod 0.5mg 約 7 個月，發現懷孕後 17 天停用，估計暴露時間為 8.6 週。於懷孕第 35 週早產生下 1 女嬰，右腳出現脛骨彎曲 (tibia bowing)。 2. 母親得知懷孕前已服用 fingolimod 0.5mg 約 3 年，發現懷孕後 3 週停用，估計暴露時間為 9 週。於懷孕 7 個月後早產生下 1 無顱 (acrania) 嬰兒，嬰兒於出生後 2 天死亡。
Elective abortion (24)	正常 20	
	異常 4	1. 暴露 5 週，胎死腹中 (intrauterine death) 2. 暴露 5.7 週，子宮外孕 (不列入胎兒異常) 3. 暴露 10.4 週，法洛四聯症 (tetralogy of Fallot) 4. 暴露 11.1 週，胎兒於孕期中發展異常
Spontaneous abortion (9)		
Ongoing (4)*		
Unknown (1)*		

* 查無後續追蹤文獻，因此無法獲得 Ongoing 及 Unknown 案例之相關結論

Geissbühler 等人另分析了由 Gilenya® pregnancy exposure registry、Pregnancy outcomes Intensive

Monitoring、其他臨床研究和主動通報彙整之 Norvatis safety database(NSDB)⁷。此資料庫截至 2017 年 2 月底共蒐集了

1246 件懷孕案例，其中 75% 的病人曾於最後月經日期前 8 週或在第一孕期暴露在

fingolimod 中，比較此資料庫與其他資料來源之嬰兒重大先天性畸形盛行率如表四：

表四、嬰兒重大先天性畸形盛行率之比較⁷

資料庫 懷孕結	NSDB*	General population		
		EUROCAT ⁸	NY Registry ⁹	Unexposed MS population ¹⁰
LB	3.9%	2.0%	4.5%	1.4%
LB+SB+TOPFA	4.5%	2.6%	6.9%	

LB: live births 活產；SB: stillbirths 死產；

TOPFA: terminations of pregnancy due to fetal anomaly 因胎兒異常終止懷孕。

* 懷孕結果為 LB 者共 482 件、懷孕結果為 LB+SB+TOPFA 者共 490 件。另統計主要先天性畸形之嬰兒的器官系統症狀，心血管異常者佔 10 例、骨骼肌肉異常者佔 9 例、腎臟異常者則佔 7 例。

經查 fingolimod 成分藥品各國仿單，美國 FDA 之仿單內容在「警語與注意事項處－胎兒風險」中刊載「根據動物試驗顯示可能造成胎兒傷害」，並建議育齡婦女，應使用有效避孕措施，並避免在停藥後兩個月間懷孕；另在「特殊族群－孕婦」部分說明動物試驗結果顯示孕期暴露在 fingolimod 中、無論使用劑量高低，皆可能增加胚胎發展遲緩與胎兒死亡的風險。歐洲醫藥管理局評估各方文獻及不良反應通報資料後，要求

廠商增列「孕婦與未使用有效避孕措施之育齡婦女」為使用禁忌，並加註「育齡婦女應使用有效避孕措施」之警語，以加強警示 fingolimod 可能對胎兒造成傷害之風險。日本 fingolimod 藥品仿單，同樣已將孕婦或可能懷孕的婦女列為禁忌，並在「重要注意事項」處刊載「不可給孕婦或可能懷孕的婦女使用」及「在動物實驗中，發現胎兒死亡率增加，並觀察到突變等情形」。

討論

患有多發性硬化症的女性，懷孕期間，體內因雌激素與黃體固酮增加，而會對母體進行免疫調節，除保護胎兒外，也可能具有保護神經、促進正常認知發展的效果。而到懷孕後期，雌激素等分泌達到巔峰，甚至可能降低疾病復發率達 70%¹¹。

而迄今對於孕婦使用改善病程進展治療 (disease-modifying therapy) 藥品，是否會導致胎兒先天性畸形，仍無明確之研究結果。綜合評估 fingolimod 藥品動物實

驗、國外上市後通報案例與文獻分析後發現，懷孕期間母體暴露於 fingolimod 中，可能導致胎兒先天性缺陷的機率高於一般族群，且因 fingolimod 排出體外約需 2 個月，對胎兒的潛在風險可能持續到治療結束後。考量此風險之嚴重度，臨床治療育齡婦女時，除需儘早討論、擬訂生育相關計畫外，也建議在病人欲嘗試懷孕時，就停藥直到產後再回復用藥。唯在孕前有嚴重或高度活動性多發性硬化症症狀的婦女，在懷孕時使用藥物治療之效益，可能大於對胎兒的風險；

即便如此，臨床治療也建議將藥品轉換成 FDA 懷孕分級 B 的 glatiramer¹²。

我國雖屬多發性硬化症低盛行率地區，且目前國內未接獲使用 fingolimod 藥品導致胎兒先天性畸形之案例，但根據國內蔡等人研究指出，2010 年被診斷出多發性硬化症者超過千人，疾病盛行率從 2002 年的 10 萬分之 1.9，上升至 10 萬分之 4.34¹³。檢視國民健康署近兩年罕見疾病統計資料，截至 2018 年 7 月國內多發性硬化症個案數共 1712 件，到 2019 年 7 月則有 1864 件，顯示我國罹患多發性硬化症病人有逐年增加的趨勢¹⁴。

(註：個案數係指自 2000 年 2 月公布施行罕見疾病防治及藥物法後，該罕見疾病累計所通報之個案數，無扣除死亡者)

考量孕婦及育齡婦女使用 fingolimod

可能造成胎兒先天性畸形之風險與其治療多發性硬化症之效益，衛生福利部食品藥物管理署已於 2020 年 2 月 18 日發函，要求 fingolimod 成分藥品許可證持有商修訂中文仿單，須於禁忌症增列「懷孕婦女與未履行避孕措施之育齡婦女」，並於「警語及注意事項」、「使用於特殊族群－懷孕」與「臨床考量－分娩」處，加刊 fingolimod 可能造成胎兒先天性畸形之資訊，以提醒醫療人員與病人注意相關風險。

醫療人員與廠商一旦發現有嚴重藥物不良反應發生，應依通報辦法規定，在法定時限內通報至全國藥物不良反應通報中心。中心將持續監測所有藥品不良反應之通報及相關藥品安全訊息，加強不良反應通報之宣導，並促進通報品質之提升，以維護國人用藥安全。

參考資料：

1. 西藥、醫療器材、特定用途化妝品許可證查詢
<https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>
2. Updated restrictions for Gilenya: multiple sclerosis medicine not to be used in pregnancy. European Medicine Agency. 26 July 2019.
<https://www.ema.europa.eu/en/news/updated-restrictions-gilenya-multiple-sclerosis-medicine-not-be-used-pregnancy>. Accessed on 29 July 2019.
3. Mueller BA, Zhang J, Critchlow CW. Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(3):446-452.
4. Kono M, Allende ML, Proia RL. Sphingosine-1-phosphate regulation of mammalian development. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1781(9):435-441.
5. Karlsson G, Francis G, Koren G, et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology.* 2014;82(8):674-680.
6. Congenital anomalies. World Health Organization.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>. Accessed on 29 July 2019.
7. Geissbühler Y, Vile J, Koren G, et al. Evaluation of pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis after fingolimod exposure. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:1756286418804760. Published 2018 Nov 3.
8. Prevalence charts and tables. European Surveillance of Congenital Anomalies, 2018.
<http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>. Accessed on 30 July 2019.

9. Congenital Malformations Registry Summary Report: Statistical Summary of Children Born in 2002–2004 and Diagnosed Through 2006 New York. New York State Department of Health, 2007. https://www.health.ny.gov/diseases/congenital_malformations/. Accessed on 30 July 2019.
10. Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R, Amezcua L, Koren G, Hellwig K. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler.* 2015;21(2):198-205.
11. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovia-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med.* 1998;339(5):285-291.
12. Bove R, Alwan S, Friedman JM, et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2014;124(6):1157-1168.
13. 多發性硬化症疾病介紹。台灣多發性硬化症協會全球資訊網。
http://www.ms.org.tw/ap/news_view.aspx?bid=57&sn=f7221a45-603f-455c-ad14-9254ece31aef
14. 罕見疾病通報個案統計表。衛生福利部國民健康署。修改日：2018-06-29。發布日：2018-06-29。
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=1558>

藥物安全簡訊歡迎各界踴躍投稿

凡與藥物安全相關主題之研究著作、新知報導、病例報告、臨床觀察或綜合論述，均歡迎各界人士與所有醫療同業人員共同分享，本會將依照衛生福利部稿費支付標準補助稿費（1020元/千字）。

來稿請寄：

地址：10092 臺北市中正區愛國東路 22 號 10 樓 藥物安全簡訊 編輯組收

電話：(02)2396-0100

E-mail：adr@tdrf.org.tw