

仿單中的藥物基因體學生物標誌新知

王蓉君¹ 高純琇²

前言

新英格蘭醫學雜誌期刊 (The New England Journal of Medicine) 於今 2011 年 3 月 24 日刊出由台灣研究團隊所證實，用藥前實施基因篩檢可以有效預防卡巴氮平(Carbamazepine)所引起的嚴重副作用“史蒂文生氏強生症候群/毒性表皮溶解症(SJS/TEN)”之論文⁽¹⁾；為了減少國人嚴重藥物副作用的發生，健保局近期修正 Carbamazepine 全民健康保險藥品給付規定，並於今年 8 月 1 日開始實施，要求醫師對於新病人處方藥物 Carbamazepine 之前，應先確認病人之 HLA-B*1502 基因檢測結果⁽²⁾。

除了 Carbamazepine 之外，行政院衛生署食品藥物管理局曾於今年 3 月間公告所有含 Warfarin 成分藥品之仿單應加刊注意事項，亦即因 CYP2C9 和 VKORC1 基因多型性會影響 Warfarin 代謝，亞洲人大多帶有 VKORC1 AA 基因型，將致使 Warfarin 代謝降低，建議起始治療劑量從較低劑量開始使用⁽³⁾。2010 年 11 月公告含 Clopidogrel 成分藥品仿單加刊藥物之用法用量與警語，說明肝臟酵素 CYP2C19 代謝功能不佳者(poor metabolizers, PMs)會降低 Clopidogrel 之抗血小板反應⁽⁴⁾。而於 1999 年 7 月間曾公告含 Allopurinol 成分藥品仿單之加刊注意事項，提醒於使用 Allopurinol 治療前宜考慮檢測是否帶有 LHA-B*5801 基因，因其與嚴重 SJS/TEN 具有統計學上明顯的相關連性⁽⁵⁾。

仿單中的藥物基因體學生物標誌新知

美國食品和藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 自 2005 年 3 月公布「Guidance for Industry: Pharmacogenomic Data Submission」前，即著手開始於藥物仿單之中加入相關之藥物基因體學的訊息。藥物基因體學於現今的臨床治療上已然扮演著重要的角色，包括辨識病人對於治療藥物是否具有療效反應、避免嚴重副作用的產生、協助選擇最適當的藥物劑量等。在藥物仿單中所呈現的藥物

財團法人醫藥品查驗中心¹ 執行長室² 執行長

基因體生物標誌訊息，則包含藥物暴露和臨床反應之間的差異性、副作用產生的風險性、特殊基因型之藥物投予劑量、藥物作用的機制、多型性的藥物標的和基因等。至 2011 年 8 月初，美國 FDA 所公布於藥物仿單中之藥物基因體學訊息⁽⁶⁾，吾人將之以臨床治療分類呈現如表 1，這些藥物基因體學之生物標誌可以是基因的變異型 (gene variants)、或功能性缺失 (functional deficiencies)、或表現型的改變 (expression changes)、或染色體的異常 (chromosomal abnormalities) 等等。

表 1：美國 FDA 公布於藥品仿單中的藥物基因體學生物標誌*

藥物治療分類	藥物	生物標誌
癌症腫瘤科藥品	Arsenic Trioxide	PML/RAR α
	Busulfan	Ph Chromosome
	Capecitabine	DPD
	Cetuximab	EGFR; KRAS
	Dasatinib	Ph Chromosome
	Erlotinib	EGFR
	Fulvestrant	ER receptor
	Gefitinib	EGFR
	Imatinib	C-Kit; Ph chromosome; PDGFR; FIP1L1-PDGFR α
	Irinotecan	UGT1A1
	Lapatinib	Her2/neu
	Mercaptopurine	TPMT
	Nilotinib	Ph Chromosome; UGT1A1
	Panitumumab	EGFR; KRAS
	Rasburicase	G6PD
	Tamoxifen	ER receptor
	Thioguanine	TPMT
	Tositumomab	CD20 antigen
Trastuzumab	Her2/neu	
心臟血管疾病藥品	Carvedilol	CYP2D6
	Clopidogrel	CYP2C19
	Isosorbide and Hydralazine	NAT1; NAT2
	Metoprolol	CYP2D6
	Prasugrel	CYP2C19
	Propafenone	CYP2D6
	Propranolol	CYP2D6
	Ticagrelor	CYP2C19
	抗病毒藥品	Abacavir
Boceprevir		IL-28b
Maraviroc		CCR5
Nelfinavir		CYP2C19
Peginterferon alfa-2b		IL-28b
Telaprevir		IL-28b
神經科藥品	Cabamazepine	HLA-B*1502
	Dextromethorphan and Quinidine	CYP2D6
	Tetrabenazine	CYP2P6
	新陳代謝內分泌科藥品	Atorvastatin

精神科藥品	Aripiprazole	CYP2D6
	Atomoxetine	CYP2D6
	Clozapine	CYP2D6
	Diazepam	CYP2C19
	Doxepin	CYP2D6
	Fluxetine	CYP2D6
	Fluoxetine and Olanzapine	CYP2D6
	Protriptyline	CYP2D6
	Risperidone	CYP2D6
	Thioridazine	CYP2D6
	Valproic Acid	UCD (NAGS; CPS; ASS; OTC; ASL; ARG)
	Venlafaxine	CYP2D6
	風濕科藥品	Azathioprine
Flurbiprofen		CYP2C9
鎮靜止痛藥品	Celecoxib	CYP2C9
	Codeine	CYP2D6
	Tramadol and Acetaminophen	CYP2D6
腸胃科藥品	Dexlansoprazole	CYP2C19
	Esomeprazole	CYP2C19
	Rabeprazole	CYP2C19
	Sodium Phenylacetate and Sodium Benzoate	UCD (NAGS; CPS; ASS; OTC; ASL; ARG)
	Sodium Phenylbutyrate	UCD (NAGS; CPS; ASS; OTC; ASL; ARG)
皮膚科/牙科藥品	Cevimeline	CYP2D6
	Dapsone	G6PD
	Fluorouracil	DPD
	Tretinoin	PML/RAR α
抗傳染性疾病藥品	Chloroquine	G6PD
	Rifampin, Isoniazid, and Pyrazinamide	NAT1; NAT2
抗瘧疾/抗心律不整藥品	Quinidine	CYP2D6
抗黴菌藥品	Terbinafine	CYP2D6
	Voriconazole	CYP2C19
血液科藥品	Lenalidomide	5q Chromosome
	Warfarin	CYP2C9; VKORC1
婦產科藥品	Drospirenone and Ethinyl Estradiol	CYP2P19
眼科藥品	Timolol	CYP2D6
肺部治療藥品	Tiotropium	CYP2D6
婦產科泌尿科藥品	Tolterodine	CYP2D6

*資料來源：US FDA Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels (至 2011 年 8 月 5 日止)⁽⁶⁾

藥物基因體學生物標誌之臨床應用

1. 有療效病人的篩選

藥物基因體學生物標誌之臨床應用，首先，可以協助吾人在臨床上篩選對於藥物治療有療效反應的病人進行治療。以表 1 中著名的癌症腫瘤藥品 **Trastuzamab (HERCEPTIN)**⁽⁷⁾ 為例，在臨床上用以治療轉移性乳癌/轉移性胃癌；Trastuzamab 經由 Herceptin-mediated ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) 的作用機轉，對 HER2 overexpression 之癌症細胞的增生方具有抑制作用，因此在評估病人是否接受 Trastuzamab 治療前，須先檢測確認其為 HER2 overexpression 的病人，所作治療才具有效果。**Arsenic Trioxide (TRISENOX)**⁽⁸⁾ 乃用以治療急性前骨髓細胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 之癌症用藥，此藥物作用機轉可致使融合蛋白 PML/RAR- α 產生損害或降解反應 (damage or degradation)，因此 Arsenic trioxide 用於治療呈現 PML/RAR- α gene expression 或 t(15;17) translocation 的急性前骨髓細胞白血病 (APL) 病人有效；PML/RAR- α 因此成為篩選病人的生物標誌。**Cetuximab (ERBITUX)**⁽⁹⁾ 用來治療大腸直腸癌和頭頸部癌症，屬於表皮生長因子接受體 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 拮抗劑；Cetuximab 治療具有 EGFR-expressing 的移轉性大腸直腸癌患者有效，但對於具有 KRAS 突變的腫瘤則無效，因此 EGFR 和 KRAS 同為篩檢選擇病人的生物標誌。

2. 避免嚴重副作用的產生

其次，生物標誌之臨床應用可以協助吾人於臨床治療上，避免嚴重副作用的產生。以表 1 中治療 HIV-1 感染的抗病毒藥物 **Abacavir (ZIAGEN)**⁽¹⁰⁾ 為例，以 Abacavir 治療時約有 8% 病人會誘發嚴重甚至致死的過敏性反應 (hypersensitivity reaction, HSR)，這些 Abacavir HSR 的個案大多為 HLA-B*5701 者，US FDA 於評估研究文獻之後提出建議，應於治療給藥前先做 HLA-B*5701 的檢測篩選以避免嚴重 Abacavir HSR 的發生。神經科藥物 **Carbamazepine (TEGRETOL)**^(1,2) 用藥前實施 HLA-B*1502 基因篩檢，可以有效預防由 Carbamazepine 所引起的嚴重副作用“史蒂文生氏強生症候群/毒性表皮溶解症(SJS/TEN)”則已於前文中論述。風濕科藥物 **Azathioprine (IMURAN)**⁽¹¹⁾ 的中間代謝產物為 6-MP (6-mercaptopurine)，6-MP 有兩個主要代謝途徑，其一經由酵素 TPMT (thiopurine S-methyltransferase)，而 TPMT 活性受基因多型性的影響，當 TPMT 酵素活性很低或沒有活性時，6-MP 經由

其它途徑之代謝產物將造成嚴重的骨髓細胞毒性 (myelotoxicity)之副作用；實施 TPMT 的基因檢測可以篩檢並預防會發生嚴重之 Azathioprine 副作用的病人。

3. 選擇(調整)最適當之藥物劑量

再者，藥物基因體學生物標誌，還可以協助吾人選擇(調整)最適當的藥物劑量。最著名的例子為抗凝血藥物 **Warfarin (COUMADIN)**⁽¹²⁾，Warfarin 的作用機轉乃是藉由抑制 C1 subunit of the vitamin K epoxide reductase (VKORC1) enzyme complex 以達到干擾凝血因子合成，故其抑制的程度有一部分會受到病人 VKORC1 基因型表現的影響；參與 Warfarin 代謝的酵素 cytochromeP-450 2C9, 2C19, 2C, 2C18, 1A2, 3A4 中，S-enantiomer Warfarin 以 CYP2C9 為主要的代謝酵素，帶有 CYP2C9 基因多型性之 CYP2C9*2 和 CYP2C9*3 alleles 者，則會增加出血的危險性；因此，若檢測帶有生物標誌 VKORC1 基因型、CYP2C9*2 allele 和 CYP2C9*3 allele 者，其 Warfarin 的起始劑量均需要調降；此外，研究顯示亞洲人大多帶有 VKORC1 AA 基因型，亦建議起始劑量從較低劑量開始使用。**Atomoxetine (STRATERA)**⁽¹³⁾ 乃是用於治療兒童或青少年注意力缺失或患有過動症狀 (attention-deficit/hyperactivity disorder) 的藥物，Atomoxetine 是一種肝臟酵素 CYP2D6 抑制藥物，對 CYP2D6 PMs (poor metabolizers) 者以及肝臟功能不佳者的劑量均須調降，以預防兒童或青少年 suicidal ideation 風險性的增加。**Clopidogrel (PLAVIX)**⁽¹⁴⁾ 為 P2Y₁₂ 血小板抑制劑，適應症為急性冠狀動脈症候群 (acute coronary syndrome, ACS)、新近發生的心肌梗塞、中風、或周邊動脈疾病；Clopidogrel 作用機轉乃是經由 CYP2C19 酵素代謝後，成為具有活性的代謝物作用在血小板的 P2Y₁₂ 接受體 (platelet P2Y₁₂ receptor) 上；若是病人為 CYP2C19 PMs 基因型者則因酵素代謝作用差，Clopidogrel 的抗血小板功能會降低，因而治療時會發生較高的心血管疾病機率 (cardiovascular event rates)，亦即 CYP2C19 PMs 者的療效差；約 85% 白人和 99% 亞洲人的 PMs 者是因擁有無功能 (nonfunctional) 之 CYP2C19*2 and *3 alleles 之故，研究已知帶有 CYP2C19 PMs 基因型的人口比例在白人約占 2%，黑人 4%，中國人約佔 14%；現今已有可供辨識 CYP2C19 基因型的檢測。**Codeine**⁽¹⁵⁾ 為類鴉片之鎮靜止痛藥物，用以治療輕微至中等程度的疼痛；帶有 CYP2D6*2x2 基因型之超快速藥物代謝者 (ultra-rapid metabolizers, UMs)，可以很快的將 Codeine 代謝為具有藥理活性的 Morphine，因此在哺育母乳的婦女使用 Codeine 時應注意其體內快速完整之 Codeine 轉換成 Morphine 的問題，而 Codeine 和 Morphine 均可以透過乳汁到達嬰兒體內引起嚴重副作用，CYP2D6 UMs 者於哺育母乳時劑量須調整；帶有 CYP2D6 UMs 基因型者，在中國人和日本人約占 0.5-1% 人口比例，Hispanics 約 0.5-1%，高加索人約 1-10%。

結語

藥物基因體學生物標誌的進展，使得現今的臨床醫學邁入了個人化醫療 (personalized medicine) 的時代；藥物基因體學研究的新知，充份揭露於藥物仿單之中，生物標誌於今所扮演的角色，包括可以協助臨床醫師辨識病人對於治療藥物是否具有療效反應、避免嚴重副作用的產生、協助病人選擇最適當的藥物及劑量等，除了提升研發新藥的療效之外，同時也可以降低藥害事件發生率，預期可將現行的事後救濟邁向事前預防的新階段。同時，藥物基因體學的進步和新知識也間接帶動醫療產業的進展，促成醫療檢驗方法、多標的陣列平台基因診斷試劑、生物晶片和諸多醫療器材研發的新興市場。

參考資料

1. Pei Chen, Juei-Jueng Lin, Chin-Song Lu, et al: Carbamazepine-Induced Toxic Effects and HLA-B*1502 Screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011; 364:1126-1133 (2011-03-24)
2. 健保局：修正 Carbamazepine 藥品給付規定處方前宜先檢測過敏基因 (2011-08-02)
3. 行政院衛生署署授食字第 0991416008 號公告：含 warfarin 成分藥品仿單加刊警語注意事項相關事宜 (2011-03-24)
4. 行政院衛生署署授食字第 0991413725 號公告：含 Clopidogrel 成分藥品再評估相關事宜 (2010-11-26)
5. 行政院衛生署署藥字第 0980361467 號公告：Allopurinol 藥品仿單應加刊與藥物基因學相關之注意事項 (2009-07-07)
6. US FDA：Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels (2011-08-05)
<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>
7. Trastuzumab US FDA 仿單，2010-10-29 版本
8. Arsenic Trioxide US FDA 仿單，2010-07-23 版本
9. Cetuximab US FDA 仿單，2009-07-22 版本
10. Abacavir US FDA 仿單，2008-12-19 版本
11. Azathioprine US FDA 仿單，2011-05-24 版本
12. Warfarin US FDA 仿單，2010-01-22 版本
13. Atomoxetine US FDA 仿單，2011-03-07 版本
14. Clopidogrel US FDA 仿單，2011-05-06 版本
15. Codeine US FDA 仿單，2009-07-16 版本