

臨床藥物基因體學法規新知

蕭嘉玲¹

亞洲族群的背景說明

行政院衛生署食品藥物管理局於 100 年 3 月 24 日公告⁽¹⁾所有含 warfarin 成分藥品之仿單應加刊注意事項，其加刊內容為「很多因素（包括飲食、接受藥物治療、使用中草藥、CYP2C9 和 VKORC1 酵素之基因多型性等），單獨或合併會影響病人對 warfarin 成分藥品之代謝。亞洲人（包括華人）大多帶有 VKORC1 AA 基因型，會降低 warfarin 的代謝，建議起始治療劑量從較低劑量開始使用。」。99 年 11 月 26 日公告⁽²⁾含 clopidogrel 成分藥品仿單加刊用法用量「肝臟酵素 CYP2C19 代謝功能不佳病人會降低 clopidogrel 之抗血小板反應，雖然提高 clopidogrel 劑量會增強 CYP2C19 代謝功能不佳病人之抗血小板反應，惟 CYP2C19 代謝功能不佳病人之適當給藥劑量尚未完全建立。」與警語「...目前已有檢驗方法可用於確認病人之肝臟酵素 CYP2C19 基因型。若確認病人為肝臟酵素 CYP2C19 代謝功能不佳者，可考慮調整 clopidogrel 藥品劑量或選擇其他治療方式。」。98 年 7 月 7 日公告⁽³⁾含 allopurinol 成分藥品仿單於注意事項加刊「...從回溯性研究報告得知，使用 allopurinol 引起史蒂文生氏強生症候群/毒性表皮溶解症（Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal necrolysis, SJS/TEN）之嚴重皮膚反應，與人類白血球抗原（Human Leukocyte Antigen, HLA-B*5801）基因有統計學上明顯相關性。史蒂文生氏強生症候群在某些亞洲國家（例如臺灣、馬來西亞、及菲律賓）有較高的發生率（罕見而非極罕見）。台灣族群帶有 HLA-B*5801 基因的盛行率比歐洲族群及日本族群較高。在使用 allopurinol 治療前，宜考慮檢測是否帶有 HLA-B*5801 基因。...」。此外，亦曾於 96 年 9 月 19 日⁽⁴⁾及 97 年 9 月 1 日公告⁽⁵⁾含 carbamazepine 成分藥品仿單加刊注意事項說明「...從回溯性研究報告得知，祖先為中國漢民族的病患，使用 carbamazepine 引起史蒂文生氏強生症候群/毒性表皮溶解症（Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis, SJS/TEN）之皮膚反應，與人類白血球抗原（HLA-B*1502）基因有高度相關性，史蒂文生氏強生症候群在某些亞洲國家（例如臺灣、馬來西亞、及菲律賓）有較高的發生率（罕見而非極罕見），這些國家帶有 HLA-B*1502 基因人口的盛行率較高。若病人的祖先屬於可能帶有 HLA-B*1502 基因的亞洲族群，在使用 carbamazepine 治療前，宜考慮檢測是否帶有 HLA-B*1502 基因。...」。這些仿單修正都是依據許多學者在藥品上市後，執行藥物基因體學研究得到的結果。

¹財團法人醫藥品查驗中心基礎醫學組

藥物基因體學研究的價值

美國食品藥物管理局(US FDA)曾於 2005 年三月公告「Guidance for Industry: Pharmacogenomic Data Submissions」⁽⁶⁾，說明US FDA鼓勵藥廠於藥物研發過程中，同時進行藥物基因體研究，並鼓勵廠商檢送藥物基因體研究的數據結果供US FDA參考，甚至對於已經核准上市的藥品，也鼓勵廠商進行這樣的研究，提供更多用藥資訊。自此之後，US FDA於trastuzumab (Her2)、maraviroc (CCR5)、tetrabenazine (CYP2D6)、6-mercaptopurine (TPMT)、azathioprine (TPMT)、warfarin (CYP2C9與VKORC1)、abacavir (HLA-B*5701)、clopidogrel (CYP2C19) 等藥物的仿單中，加入藥物基因體學的相關訊息，說明基因多型性與藥品使用劑量、療效、毒性之關連性。今年二月，US FDA再次公佈「Guidance for Industry: Clinical Pharmacogenomics: Premarketing Evaluation in Early Phase Clinical Studies (Draft guidance)」⁽⁷⁾並公開徵求各方提供意見。本文將摘要說明此基準之內容。

藥物研發過程中藥物基因體學的資訊可以幫助了解哪些族群對於試驗藥物(1)有較佳的療效反應，(2)有較高產生副作用反應的風險，(3)沒有得到益處，(4)需要依據基因檢測結果調整劑量或給藥頻率。即使藥物基因體學研究的結果顯示基因與藥動、療效、安全間沒有相關性，這樣的結果亦可表示，基因多型性不會影響所研究的標的(如代謝途徑、運輸蛋白、作用機轉等)，進而推論可能不需要依據基因型態調整劑量或給藥頻率。此基準之主要目的為幫助藥廠或研究者在藥物研發過程中，評估基因變異性對臨床藥學與臨床反應的影響。藥物研發過程中，基因體學研究是一直持續進行的，此基準著重於試驗設計、資料收集、資料分析之建議，並分別以 abacavir、clopidogrel、warfarin 為例，說明利用什麼樣的藥物基因體學試驗結果，協助確認使用 abacavir 後，產生嚴重副作用的高危險群患者、使用 clopidogrel 後，反應較差的患者群、利用基因型協助選擇 warfarin 最佳劑量。

藥物基因體學研究過程中檢品的採集

上述的範例皆為上市後才進行的藥物基因體學研究，若於藥物研發過程中進行藥物基因體學研究，其檢品的採集與 DNA 的保存對於藥物基因體學試驗能否成功，佔有相當重要的份量。因為目前對於影響藥物療效及安全性的基因的了解並不如藥物代謝或運輸蛋白清楚，因此，很可能是需要在臨床試驗進行過程(從 phase 1 至 phase 3) 即需開始採集與儲存檢品，直到發現某些受試者缺乏療效或產生副作用，才開始進行探索性全基因相關性研究 (genome-wide association investigations)，找尋可能的基因或機轉，換言之，基因檢測可能會是在臨床試驗結束後才開始進行。因此從早期開始收集血液檢品時，即應規劃好檢品的採集方式(如每個試驗組皆應採集，以減低偏差)、採集時間(如於進入試驗或於基準

期 (baseline))、妥適告知受試者將進行藥物基因體學研究之訊息。在日後試驗報告書中，亦應檢送資料顯示 DNA 檢品的安定性 (剛採集與儲放後的品質與完整性比較)，以支持試驗研究結果之可信度。

臨床藥物基因體學研究

通常藥物基因體學是先從體外試驗進行，例如，先以體外試驗結果了解藥物經由何種代謝酵素代謝、何種運輸蛋白運輸，若是經由具基因多型性且會造成不同活性表現者，則可於後續的臨床試驗評估基因多型性對藥動、臨床反應的影響。但於此種情況下，需注意，在不同種族間，基因多型性的分佈可能會有差異 (此草案中附錄有整理多種酵素或運輸蛋白)。

臨床藥物基因體學研究可由健康受試者的藥動藥效學試驗、病患受試者的藥動藥效學試驗、劑量—反應試驗得到一些訊息，進而協助設計後期的臨床試驗。如果在健康受試者的藥動藥效學試驗了解某個基因型對於藥物的藥動學特性會有影響 (例如：代謝較慢的受試者，產生較高的全身性暴露量)，可以協助預期交互作用的影響程度 (例如：代謝速度正常的人，使用代謝酵素抑制劑後，可能變成代謝較慢的人)，也可以協助於之後的病患試驗的設計 (例如：收納較可能有產生療效的受試者、排除較可能產生副作用的受試者、將受試者依基因型分類、進行劑量調整等)。藥動與藥效的差異可能會導致不同的受試者族群會有不同的劑量—反應曲線。如果之前的藥動或藥效學資料顯示，某個基因型會影響其特性，則應考慮於劑量—反應試驗中依據基因型將受試者分類，以協助了解藥物濃度的差異對於反應的影響程度。

試驗設計應考量受試者族群的選擇 (例如：已知某基因型受試者會有高的全身性暴露量，可能導致安全性疑慮，在試驗設計時，應該除此類受試者)、多重因子的考量 (例如：CYP2C9 與 VKORC1 與 warfarin 產生出血的副作用具有關聯性，但是，受試者的身體表面積 (BSA) 與年齡也是造成出血的因子之一)、劑量選擇 (已知某基因型受試者會有高的全身性暴露量，可能導致安全性疑慮，若仍收納此類受試者，應考量降低其使用劑量)、測量標的 (儘可能評估所有藥動參數，如 AUC、 C_{max} 、 t_{max} 、清除率、分佈體積、半衰期、 C_{trough} 等，藥效學的部份也應盡量評估與療效、安全性有關的生物標記 (biomarker))、統計考量。

仿單的藥物基因體學資訊

最後，藥物基因體學的資訊應加入仿單中，如告知基因型或表現型對藥動學、藥效學、臨床療效與安全性的影響程度，是否有需要進行劑量調整？是否禁止使用？或是應小心使用，需有哪些注意事項等，並告知是否有基因檢測試劑，若有，應以何種試劑檢驗或是否於處方藥物前檢驗。

參考資料

1. 100 年 3 月 24 日 署授食字第 0991416008 號公告。
2. 99 年 11 月 26 日 署授食字第 0991413725 號公告。
3. 99 年 7 月 7 日 衛署藥字第 0980361467 號公告。
4. 96 年 9 月 19 日 衛署藥字第 0960329455 號公告。
5. 97 年 9 月 1 日 衛署藥字第 0970329413 號公告。
6. US FDA Guidance for Industry: Pharmacogenomic Data Submissions. March 2005.
(<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM079849.pdf>)
7. Guidance for Industry: Clinical Pharmacogenomics: Premarketing Evaluation in Early Phase Clinical Studies (Draft guidance). February 2011.
(<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM243702.pdf>)