

藥物基因體學之臨床應用 - 藥品不良反應相關案例分享

台大醫院藥劑部 黃織芬

前言

臨床用藥常是基於臨床試驗或群體統計資料，建立藥品使用之適應症、常用劑量與給藥方式，在這樣的模式下，多數病人可以達到臨床療效，並預期可能的副作用，但仍然有部分病人發生非預期療效或副作用，這之間存在個體間的差異，除了其共病、藥品交互作用、肝腎功能等因素的影響外，也存在藥效學 (Pharmacodynamics) 及藥動學 (Pharmacokinetics) 上的個體差異。近年倡議的精準醫療 (Precision Medicine)，即致力於更全面地了解每個病人的獨特基因組、生物學特徵和生活習慣，以提供更有效的治療方案，在用藥方面更透過藥物基因體學 (Pharmacogenomics) 的研究，依病人的基因型更精準的選擇藥品、調整劑量，以達最佳療效，並降低藥品不良反應的風險。

藥物基因體學之臨床應用

藥物基因體學可以優化藥品的選擇和劑量調整，但其複雜性也限制了其廣泛應用，許多研究顯示藥物基因檢測在個體化藥物治療可以改善病人的治療結果¹⁻⁵。

許多研究已經證實藥物基因檢測於臨床用藥決策的好處⁶⁻⁸。近年 Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium 啟動了預防藥物不良反應的預防性藥物基因組學檢測 (PREPARE) 研究⁹，並於 2023 年發表於 *Lancet*，這是一個大規模、前瞻性臨床研究，評估藥品代謝相關基因型引導藥物處方策略的效果，於七個歐洲國家的各種醫療保健機構中進行，納入 18 歲以上的病人，於第一次接受 DPWG (Dutch Pharmacogenetics Working Group) 所建議的指標藥物 (index drug) 治療前，完成提前式的 12 個藥物基因套組 (pre-emptive 12-gene pharmacogenetic panel) 檢測，研究組為具有可操作變異 (actionable variant) 的受試者，並根據 DPWG 的建議調整治療用藥，而對照組則接受標準治療，在 12 週追蹤期內觀察臨床相關藥品不良反應的發生率。其研究期間自 2017 年 3 月 7 日至 2020 年 6 月 30 日，共納入 6,944 位病人分組，分別接受依基因型進行藥物治療 (n=3,342) 或標準治療 (n=3,602)，在具有可操作指標藥物檢測結果的病人中，研究組中有 21.0% 發生了臨床相關藥品不良反應，對照組中則有 27.7% 發生了臨床相關藥物不良反應 (OR 0.70 [95% CI 0.54–0.91] ; p=0.0075)。對於所有患者，研究組發生率為

21.5%·對照組為 28.6% (OR 0.70 [95% CI 0.61–0.79] ; $p < 0.0001$)。在此研究中·依據藥物基因體學導引的處方治療可使臨床相關藥物不良反應減少 30%。此研究結果支持採用藥物基因學導引藥物處方的個人化醫療·以減少臨床相關藥物不良反應的發生。

此外·另一個大型回溯性研究針對 5,288 名病人與 22,357 位對照者的 23 個基因在臨床治療上進行經濟效益分析¹⁰·結果也顯示在直接醫療費用上每人能節省 7,000 美元左右·其費用包括藥物不良反應所導致的支出·如門診、急診、住院等事件的次數與時間。

近年基因體醫學的快速發展·隨著檢測技術的進步·檢測費用也日趨親民·在特殊病人族群·如癌症、心血管疾病、器官移植病人等·若能透過藥物基因體檢測·藉以輔助用藥選擇、劑量調整及副作用之加強監測等·後續若能結合電子病歷·並整合臨床決策輔助系統 (Clinical Decision Support System, CDSS) 等資訊化、智能化的應用·對於病人藥品治療的療效及用藥安全將可帶來相當的助益。

案例分享

一名 4 歲的女童·身高 95 公分·體重 14.5 公斤·2 歲時被診斷有重症肌無力·並開始服用 pyridostigmine 12.5 mg QID·3 歲時因症狀加劇而加上 azathioprine 16.7 mg QD 治療·並逐漸調升劑量到 37.5 mg QD·劑量調高後 1 個多月·病人出現食慾不振、全身不適、面色不佳等症狀·之後伴隨出現發燒及感染症狀·經血液抹片檢查診斷為藥物相關的全血球減少症 (pancytopenia)·疑似由 azathioprine 導致·因此停藥。停藥 5 天後·血液檢驗數值逐漸恢復。

重症肌無力 (Myasthenia gravis, MG) 是一種自體免疫神經肌肉疾病·其治療包括使用乙醯膽鹼酶抑制劑 (如 pyridostigmine) 進行症狀治療·使用類固醇 (如 prednisolone) 或免疫調節劑 (如 azathioprine) 以抑制免疫反應·減少不正常抗體的產出·或是以血漿置換術或靜脈注射免疫球蛋白進行緊急治療。

Azathioprine 為治療重症肌無力最廣泛使用的類固醇節用藥物 (steroid-sparing agents) 之一·其為一個 prodrug·其代謝主要仰賴 Thiopurine methyltransferase (*TPMT*) 代謝成 6-methyl-mercaptopurine (6-MMP) 跟 6-thioguanine nucleotide (6-TGN) 等代謝物·6-TGN 代謝的過程中會產生另外一個代謝物 6-thioguanine triphosphate (6-TGTP)·此成分會進而抑制 Rac1 protein 而產生細胞毒性及免疫抑制的效果·正常的 Nudix hydrolase 15 (*NUDT15*) 酵素會將有活性的 6-TGTP 轉換為非活性的 6-thioguanine monophosphate (6-TGMP)·進而降低該藥物的毒性·因此 *NUDT15* 活性較弱者發生白血球減少症、嗜中性白血球減少症、骨髓抑制的風險會比較高¹¹。相較於白人族群 (Caucasian)·帶有基因多型性 (genetic polymorphism) 的 *NUDT15* 的病人在東亞族群 (East Asian) 中發生頻率較高·因此此類病人在使用 azathioprine 時需要多

注意骨髓抑制的風險^{12,13}。

本案病人經透過臨床試驗收案進行 NGS 基因篩檢，結果顯示 *NUDT15* : *1/*3 屬 intermediate metabolizer，*TPMT* : *1/*1 為 normal metabolizer。目前 Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) 建議具有 *TPMT* 或 *NUDT15* 活性低或缺乏者使用這類藥物時，需要降低劑量至建議劑量的 30% ~ 80% 或甚至低於 10%¹⁴。azathioprine 在治療重症肌無力的兒童病人的建議劑量為 1-3 mg/kg/day^{15,16}，帶有 *NUDT15* intermediate metabolizer 基因的病人，其起始劑量為一般建議劑量的 30% ~ 80%，也就是 0.3 ~ 2.4 mg/kg/day，該病童極可能因用藥劑量過高而導致藥品不良反應，未來類似案例若能進行提前式的藥物基因 (pre-emptive pharmacogenetic) 檢測，並據以進行用藥劑量調整，可達到更佳療效，並避免嚴重副作用。

結論

在臨床上運用多基因篩檢來預防藥物不良反應是臨床照護的新領域，目前尚缺乏系統性且常規性的實施策略，更經濟、精準的檢測、臨床經驗的累積及應用資訊化、智能化，以達到更方便且廣泛應用，應是藥物基因體學未來發展重要策略，期能提供病人更好的藥物治療方案，避免嚴重不良反應，同時減少相關醫療支出，以達到提升臨床照護品質與用藥安全的最終目的。

致謝

本文感謝臺大醫院藥劑部吳昌學藥師及臺大藥學系學生楊發源協助臨床案例提供及資料彙整，以及臺大醫院「建立藥物基因檢測到臨床決策輔助系統精準用藥暨研究平台」計畫執行團隊協助收案檢測，謹此致謝。

◎ 參考資料：

1. Mallal, S., et al., *HLA-B*5701* screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*, 2008. **358**(6): 568-79.
2. Pirmohamed, M., et al., A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med*, 2013. **369**(24): 2294-303.
3. Coenen, M.J., et al., Identification of Patients With Variants in *TPMT* and Dose Reduction Reduces Hematologic Events During Thiopurine Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 2015. **149**(4): 907-17.e7.
4. Claassens, D.M.F., et al., A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y₁₂ Inhibitors in Primary PCI. *N Engl J Med*, 2019. **381**(17): 1621-1631.
5. Henricks, L.M., et al., *DPYD* genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol*, 2018. **19**(11): 1459-1467.
6. Elliott, L.S., et al., Clinical impact of pharmacogenetic profiling with a clinical decision support tool in polypharmacy home health patients: A prospective pilot randomized controlled trial.

- PLoS One*, 2017. 12(2): e0170905.
7. Finkelstein, J., et al., Pharmacogenetic polymorphism as an independent risk factor for frequent hospitalizations in older adults with polypharmacy: a pilot study. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2016. 9: 107-116.
 8. Brixner, D., et al., The effect of pharmacogenetic profiling with a clinical decision support tool on healthcare resource utilization and estimated costs in the elderly exposed to polypharmacy. *J Med Econ*, 2016. 19(3): 213-28.
 9. Jesse J Swen, Cathelijne H van der Wouden, Lisanne EN Manson et. al., A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster- randomised crossover implementation study. *Lancet* 2023; 401: 347-56.
 10. Jarvis, J.P., et al., Real-World Impact of a Pharmacogenomics-Enriched Comprehensive Medication Management Program. *J Pers Med*, 2022. 12(3):421.
 11. Dean, L. and M. Kane, Mercaptopurine Therapy and TPMT and NUDT15 Genotype, in Medical Genetics Summaries, V.M. Pratt, et al., Editors. 2012, National Center for Biotechnology Information (US): Bethesda (MD)
 12. Khaeso, K., et al., Meta-Analysis of NUDT15 Genetic Polymorphism on Thiopurine-Induced Myelosuppression in Asian Populations. *Front Pharmacol*, 2021. 12: 784712.
 13. Yang, S.K., et al., A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia. *Nat Genet*, 2014. 46(9): 1017-20.
 14. Relling, M.V., et al., Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on *TPMT* and *NUDT15* Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther*, 2019. 105(5): 1095-1105.
 15. Ashraf, V.V., et al., Myasthenia gravis in children: a longitudinal study. *Acta Neurol Scand*, 2006. 114(2): 119-23.
 16. Lindner, A., B. Schalke, and K.V. Toyka, Outcome in juvenile-onset myasthenia gravis: a retrospective study with long-term follow-up of 79 patients. *J Neurol*, 1997. 244(8): 515-20.