

不同種族對於藥物治療之影響

林珍芳

目前已陸續有一些研究發表有關不同種族對於藥物治療之不同反應，當然除了種族的因素之外，還有其它個體的差異性會造成個人對於藥物治療或者是對於藥物副作用的不同反應，如果能夠了解這些差異因素的來源以及機轉，就能夠朝向”個人化藥物治療”邁進。

傳統的臨床試驗設計通常都是 randomized fixed-dose，研究結果得到的資訊只有在原來研究設計中的一般年齡、性別及種族等特質，但是無法反應一些未納入分析的不同基因及生理狀況因素所造成的影響。這些 ethnic factors 或稱種族因素可以分為兩大類包括 intrinsic factor (內生性因素) 如年齡、種族、器官功能失調、疾病、懷孕、哺乳、性別、基因以及其它等。另外 extrinsic factor (外生性因素) 如藥物交互作用、抽菸、飲食、喝酒、環境、醫療型態以及規範等。為了要能更了解藥物在不同個體的作用，FDA 要求新藥申請 NDA (new drug application) 要提供臨床試驗參與者各年齡、性別、種族以及任何會影響藥物安全性及有效性特質的人數。

FDA 已經公佈了 E5 guidance, ”Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data”, 這個 guidance 主要提出在哪些狀況之下藥物是 ”ethnically sensitive”, 並且建議要進行何種 bridging study, 來將原來臨床試驗的結果外推到其它區域的人。這些會成”ethnically sensitive”的因素包括藥物在代謝途徑的 genetic polymorphisms、steep dose-response curves 以及個體之間的高生體可用率差距。

以臨床上常用的降血脂藥 rosuvastatin

為例，因為上市後的研究發現，在給與相同的劑量下，某些病人族群的藥物血中濃度會有明顯的上升，因而增加肌肉病變副作用發生的風險。因為發現這樣的結果，FDA 要求藥品公司推出一顆 5mg 的 Crestor®(rosuvastatin)，原來一顆的最小劑量為 10mg，當時一般建議的起始劑量為 10 mg，最大的每日維持劑量為 40 mg。而且在 FDA 重新核可的 rosuvastatin 藥品標示中，特別加上建議使用在亞洲人的起始劑量應為 5mg，最大的每日維持劑量為 20mg。另外如果同時併用 cyclosporine，建議至多使用 5mg 的 rosuvastatin。另外如果同時併用 gemfibrozil，建議至多使用 10mg 的 rosuvastatin。

另外一個例子是抗凝血藥 warfarin，在相同的劑量之下，個體之間有相同的藥動學以及藥效學上的差異，進而影響到抗凝血功能或者說是 INR。與白人相較之下，用在 African Americans 需要較高的劑量，但亞洲人要較低的劑量。Warfarin 經 CYP2C9 代謝，目前已經發現數種不同的基因多型性的個體，進而影響到 warfarin 的藥動學。另外，human vitamin K epoxide reductase complex 1(VKORC1)是維持 vit. K 再利用的關鍵，也是 warfarin 主要抑制的對象，目前已經發現數種不同的基因多型性的個體，進而影響到 warfarin 的使用劑量。因此在臨床上使用 warfarin 要考量以尚上的因素，不論是在出血的不良反應或者是在療效上，ethnicity 都會是影響的因素。

另外一個藥物不良反應的例子是抗癲癇的藥 carbamazepine，根據研究顯示有極少部份的人使用 carbamazepine 會引起 Steven-Johnson

Syndrome (SJS) 以及 Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)，一種罕見但很嚴重的副作用。相關的基因研究證實了，carbamazepine 引起 Steven-Johnson Syndrome (SJS) 以及 Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)與病人是否有 HLA-B*1502 allele 的關係。因此 HLA-B*1502 allele 可做為一個 biomarker，事先的基因檢測，可以避免此種藥物不良反應的發生。最近 carbamazepine 的藥品標示，已經根據這樣的訊息進行更新。

這些因為藥物使用在不同的族群，而造成的藥物濃度改變，可能是基於個人肝腎功能、藥物的代謝及運送或者是併用不同的藥物等因素。根據不同的藥物動力學資料去調整劑量，以達到相同的目標血中濃度，這些仍建立在一個前提，那就是個人的 concentration-response 是相同的。然而我們知道，個人對相同藥物濃度的反應會有個差異，這是藥效學的部份，目前較難去量測這部份。

表一、目前在市面上的藥品標示，有註明和種族及基因相關的個體差異資訊

治療分類	學名	Ethnicity 相關訊息	基因相關訊息
Cardiology	Isosorbide dinitrate-hydralazine	自己認定是黑人之用藥選擇	
	Candesartan	對於黑人的效果不佳	
	Rosuvastatin	使用在亞州人要較低的劑量	
	Warfarin	使用在亞州人要較低的劑量	對於 CYP2C9 以及 VKORC1 具敏感的變異者，要使用較低的起始劑量
Transplant	Azathioprine		對於 TPMT 有變異者要調整劑量
	Tacrolimus	黑人要更高的劑量	
Oncology	Trastuzumab		HER2 overexpression 之用藥選擇
	Irinotecan		對於 UGT1A1*28 基因列發生基因多型性的個體，要減低劑量
	6-Mercaptopurine		對於 TPMT 有變異者要調整劑量
	Erlotinib		對於 EGFR positive 和 negative 的病人，藥物治療對於癌症的反應與存活率不同
Antiviral	Maraviroc		對於 CCR5-positive 的

			病人，為其用藥選擇
	Oseltamivir	在日本有較多的神經及精神方面的藥物不良反應	
	Abacavir		對於有白血球抗原 (HLA)對偶基因 HLA-B*5701 呈現陽性患者，較會引發嚴重的過敏性反應
Pain	Codeine		對於哺乳母親為 CYP2D6 ultra-rapid metabolizer 者，其將 codeine 代謝為 morphine 的較快速及完全，要特別小心會造成嬰兒之 morphine 過量
Psychology	Thioridazine		對於 CYP2D6 poor metabolizers 的病人，為禁忌症
	Atomoxetine		對於 CYP2D6 poor metabolizers 的病人，要調整劑量
Neurology	Carbamazepine		對於亞洲人有 HLA-B*1502 對偶基因者，要特別注意其產生 Steven-Johnson Syndrome (SJS) 以及 Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)的機會較高

FDA 已經公佈了 E5 guidance, "Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data", 這個 guidance 主要提出在哪些狀況之下藥物是 "ethnically sensitive", 並且建議要進行何種 bridging study, 來將原來臨床試驗的結果外推到其它區域的人。這些會造

成 "ethnically sensitive" 的因素包括藥物在代謝途徑的 genetic polymorphisms、steep dose-response curves 以及個體之間的高生體可用率差距。另外將生物標記 (biomarkers) 應用在藥物研發、藥物規範以及臨床運用, 也逐漸引起重視。如果要達到 "個人化藥物治療" 的

目標，對於所有會影響到 drug exposure 的因素以及個體對於 drug exposure 的反應及反應程度關係，這些都是未來要研究的方向及挑戰。

參考資料

1. S-M Huang, R Temple. Is this the drug or dose for you?. *Clinical Pharmacology&Therapeutics*, 2008; 84(3):287-294.
2. LJ Lesko. The critical path of warfarin dosing. *Clinical Pharmacology&Therapeutics*, 2008; 84(3):301-305.
3. BF Gage, C Eby. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict therapeutic dose of warfarin. *Clinical Pharmacology&Therapeutics*, 2008; 84(3):326-331.
4. Shashi Amir, Felix W Frueh. Integration and use of biomarkers in drug development, regulation and clinical practice. *Biomarkers in Medicine*, 2008;2(3):305-311.
5. SU Yasuda, L Zhang. The role of ethnicity in variability in response to drugs.. *Clinical Pharmacology&Therapeutics*, 2008; 84(3):417-423.