

基因檢測與用藥安全

藥劑部藥師 李易璵

「我舅媽之前乳癌，說打了什麼最新的藥，聽她說好有效、而且到現在都沒有復發耶，我也想叫醫師幫我改那個藥，可以嗎？」、「藥師，我聽鄰居說他上次就是吃這個藥，皮膚紅腫好嚴重，還去住院耶，那現在醫師開這個藥給我，我會不會也這樣啊！」

在接到民眾諮詢時，偶爾可以聽到以上的案例，現在大家對於自身使用的藥品都會再多加留心，但不免內心也會增加不少疑問，究竟是否別人用了有效的藥，我用了也會一樣有效嗎？吃了同樣的藥，大家是不是就都會有一樣的副作用呢？醫療人員又有什麼方式可以替大家進行把關，提升用藥安全呢？

一般民眾領到藥回家後，除了依照醫師與藥師指示使用藥品，替自己的用藥安全把關外，隨著現今基因技術的發展以及對疾病、藥物的研究越來越透澈，某些疾病在使用藥品之前，已經可以大概預測出效果會是如何。更進一步來說，醫師開立藥品前，已經可以先依照病人本身的基因檢測結果，選擇治療效果最好的藥品。基因檢測也可以用來預測使用藥品之後，是否可能會產生某些嚴重的副作

用，因此醫師可以作為參考，考慮是否要避開某些藥品。

上面提到的例子都是「藥物基因體學 (Pharmacogenomics)」的應用，就是利用基因檢測的結果，預測藥品效果以及使用後副作用的嚴重程度。這個概念應用到實際醫療中，就是現在很常聽到的「精準醫療」，也就是依照基因檢測結果，替每個病人量身打造最適合自己的治療方案，所以就算是相同的疾病，每個病人最適合的藥品或治療方式也可能會不太一樣。

藥物基因體學與「提高用藥準確性」

癌症是基因檢測其中一個很重要的應用領域，近年來除了各種新的抗癌藥品上市外，扮演另一個重要角色的技術就是「次世代基因定序檢測 (Next Generation Sequencing, NGS)」，這個技術改良舊有的檢測方法，因此過去可能需要好幾個禮拜才能得到基因的解讀結果，使用這個新方法就可以在幾天之內得到報告，並且由於技術改良，可以解讀的基因數量有所增加，檢測也變得比較便宜。「次世代基因定序檢測」提供醫療人員快速且全面的癌症基因資訊，並且依照不同基因結果，可以替病人選擇更適合的治療 (如：標靶治療、免疫治療等)。

由於檢測技術的日益純熟與普及，「次世代基因定序檢測」也正式

於 2024 年 5 月 1 日納入健保給付，目前只有給付在癌症疾病可以申請，並且限於以下 19 類癌症：

1. 14 種實體腫瘤：非小細胞肺癌、三陰性乳癌、卵巢癌/輸卵管癌/原發性腹膜癌、攝護腺癌、胰臟癌、NTRK 基因融合實體腫瘤、肝內膽管癌、甲狀腺癌、甲狀腺髓質癌、大腸直腸癌、泌尿道上皮癌、黑色素瘤、腸胃道間質瘤、胃癌。
2. 5 種血液腫瘤：急性骨髓性白血病 (AML)、高風險的骨髓分化不良症狀群 (MDS)、急性淋巴芽細胞白血病 (B-ALL 及 T-ALL)、B 細胞淋巴癌 (BCL)、T 或 NK 細胞血癌與淋巴癌 (NKTL)。

這個給付正式上路後，可望使目前因為檢測費用昂貴，而無法申請藥物健保給付的癌症病人受惠。目前雖然「每個病人每個癌症終生只能給付一次」，但是若罹患第二種癌症(不包含原有癌症的轉移) 則可再重新申請給付。當前可以申請檢測給付的醫療院所只限「區域級以上醫院」或「癌症診療品質認證醫院」(必須為主管機關核定之實驗室開發檢測施行計畫表列醫療機構，且醫院須自行設立或跨院聯合組成分子腫瘤委員會)。

若癌症病友有相關需求，可直接於衛生福利部網站得到相關資訊

(請點選此處連結)，或是掃描下方 QR code，進入衛生福利部新聞公告頁面，點選並下載網頁附件「NGS 懶人包」閱讀相關資訊。

另外，若您已符合上述 19 個腫瘤類別，想要知道相關資訊，也可與照護您的醫療人員諮詢相關內容。



次世代基因定序檢測(NGS)健保給付

- 1 2024年5月1日正式上路
- 2 每人每癌別終生給付NGS檢測一次，若罹患第二種症可再次檢測(不包含癌症轉移)
- 3 採取健保定額給付、民眾自付差額方式
- 4 限「區域級以上醫院」、「癌症診療品質認證醫院(須為衛生福利部核定「實驗室開發檢測施行計畫表列醫療機構，並且醫院須自行設立或跨院聯合組「分子腫瘤委員會」)
- 5 給付19種癌症基因檢測

14種實體腫瘤

非小細胞肺癌、三陰性乳癌、卵巢癌/輸卵管癌/原發性腹膜癌、攝護腺癌、胰臟癌、NTRK基因融合實體腫瘤、肝內膽管癌、狀腺癌、甲狀腺髓質癌、大腸直腸癌、泌尿道上皮癌、黑色素瘤、腸胃道間質瘤、胃癌

5種血液腫瘤

急性骨髓性白血病(AML)、高風險的骨髓分化不良症狀群(MC)、急性淋巴細胞白血病(B-ALL及T-ALL)、B細胞淋巴瘤(BCL)、T或NK細胞血癌與淋巴瘤(NKTL)

藥物基因體學與「降低用藥風險性」

藥品進入人體之後，會透過身體裡面各種不同的酵素，對藥品進行化學反應，最後藥品會從尿液或糞便排出體外。這些產生酵素的細胞，在每個人身上多少會有一點點基因上的不同，這就是為什麼每個人對於藥品產生的副作用，都會有點不太一樣的原因。

比較常見與藥品代謝相關的基因，且臺大醫院可以進行的檢測有：

HLA-B: *58:01、HLA-B: *15:02、UGT1A1*28 三種。具有 HLA-B: *58:01 基因在使用 allopurinol(Synorid®，欣律錠，一種痛風用藥) 以及具有 HLA-B: *15:02 基因在使用 carbamazepine(Tegretol®，癲通長效膜衣錠，一種癲癇用藥) 時，容易發生史蒂芬強森症候群 (Steven-Johnson Syndrome，SJS) / 毒性表皮溶解 (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) 這兩種嚴重的皮膚不良反應，此時可能發生嚴重的皮膚紅疹、起水泡、黏膜受損 (如消化道、呼吸道、眼睛、嘴巴)，並且可能導致失明。UGT1A1*28 基因則與使用 irinotecan (Campto®，抗癌妥靜脈輸注濃縮液，一種癌症治療藥品) 後，會不會容易產生嚴重白血球減少、腹瀉的副作用有關。

另外，葡萄糖-六-磷酸鹽去氫酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency，G6PD) 缺乏症 (俗稱蠶豆症)，是一種先天的代謝異常疾病，葡萄糖-六-磷酸鹽去氫酶可以分解葡萄糖並產生保護紅血球的物質，若因為基因問題導致這個酵素缺乏，紅血球遇到特定的物質時 (如：特定藥品、蠶豆、樟腦、紫藥水) 就會容易氧化而造成溶血性貧血，目前可以在新生兒篩檢時藉由檢測酵素活性的方式，得知是否有此問題。

由於蠶豆症依照酵素活性區分成 5 個不同等級，因此用藥禁忌也會有所差異，有些藥品在安全的治療劑量下，也不會造成太大影響，因此若已經知道有蠶豆症問題，可以在就醫時主動告知醫師，讓醫療人員協助守護您的用藥安全。上述提到的基因與藥品副作用以及本院有在使用的藥品品項，整理如下表一。

表一、產生的副作用與基因檢測結果有關的藥品(僅列出本院有在使用的品項)

基因與檢測結果：HLA-B: *58:01 陽性

嚴重皮膚不良反應：史蒂芬強森症候群(Steven-Johnson Syndrome, SJS) / 毒性表皮溶解(Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)，會出現嚴重的皮膚紅疹、起水泡，黏膜受損(如消化道、呼吸道、眼睛、嘴巴)，並且可能導致失明

受影響的藥品學名	商品名(英文，中文)	藥品常見用途
Allopurinol	Synorid®，欣律錠	痛風、降低尿酸

基因與檢測結果：HLA-B: *15:02 陽性

嚴重皮膚不良反應：史蒂芬強森症候群(Steven-Johnson Syndrome, SJS) / 毒性表皮溶解(Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)，會出現嚴重的皮膚紅疹、起水泡，黏膜受損(如消化道、呼吸道、眼睛、嘴巴)，並且可能導致失明

受影響的藥品學名	商品名(英文，中文)	藥品常見用途
Carbamazepine	Tegretol®，癲通長效膜衣錠	癲癇、雙極性疾患

基因與檢測結果：UGT1A1*28 7/7、6/7 個 TA 重複基因型

嚴重白血球減少、嚴重腹瀉

受影響的藥品學名	商品名(英文，中文)	藥品常見用途
Irinotecan	Campto®，抗癌妥靜脈輸注液	大腸直腸癌、胃癌

基因與檢測結果：葡萄糖-六-磷酸鹽去氫酶缺乏症(蠶豆症) ^[註]

(目前是檢測酵素活性，而非直接進行基因檢測)

造成紅血球溶血現象：新生兒黃疸、急性溶血性貧血(深茶色尿液、黃疸、虛弱，嚴重時會可能有呼吸窘迫、休克等症狀)

受影響的藥品學名	商品名(英文，中文)	藥品常見用途
Dabrafenib	Tafinlar [®] ，泰伏樂膠囊	黑色素瘤、非小細胞肺癌
Dapsone	Exdapsone [®] ，達普頌錠劑	麻瘋病，也可與其他藥品並用治療漢生病
Ciprofloxacin	Cinolone [®] ，信諾隆膜衣錠 Ciproxin [®] ，速博新靜脈輸液	微生物感染症
Moxifloxacin	Avelox [®] ，威洛速膜衣錠 Avelox [®] ，威洛速靜脈輸注液	微生物感染症
Phenazopyridine	Uroprin [®] ，攸汝琳路必淨糖衣錠	減輕膀胱尿道炎不適
Primaquine	Primacin [®] ，無正式中文品名	瘧疾
Rasburicase	Fasturtec [®] ，法舒克注射劑	急性高尿酸血症
Methylene blue	Methylene Blue [®] ，甲烯藍注射液	變性血紅素血症

註：由於蠶豆症的用藥禁忌較為複雜，建議若有相關病史可直接告知醫師或其他醫療人員，由專業人員協助您把關用藥安全。

結語

次世代基因定序其實在十多年前就已經開始發展了，但是隨著技術越來越成熟，分析的速度變快、花費變低，使得可應用的範圍越來越多，當前除了癌症基因檢測的應用外，HLA-DQB1*06:02 基因與猝睡症有關、HLA B-27 基因與僵直性脊椎炎有關、HLA-B:

*57:01 基因可能造成使用 abacavir (一種治療人類免疫不全病毒

(HIV) 感染症藥品) 產生嚴重過敏反應、新生兒的遺傳性疾病篩檢等，在目前基因檢測還有很多可以應用的地方。

雖然一般民眾較難自行判斷次世代基因定序的結果報告，並且可能也不太清楚這個分析的結果對於自己未來就醫時又會有什麼幫助，但這些檢測結果對於醫療人員來說，是幫助病友決定最佳化治療、提升用藥安全的關鍵。

此外，像上面提到的蠶豆症例子，若自己知道有特定的基因疾病，也可以於就醫時主動告知醫師或照顧您的醫療人員，讓臺大醫院與您一起「守護您的身體健康，把關您的用藥安全」。

參考文獻

1. Micaglio E, Locati ET, Monasky MM, Romani F, Heilbron F, Pappone C. Role of Pharmacogenetics in Adverse Drug Reactions: An Update towards Personalized Medicine. *Front Pharmacol.* 2021;12:651720.
2. Qin D. Next-generation sequencing and its clinical application. *Cancer Biol Med.* 2019;16(1) :4-10.
3. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008;358(6) :568-579.
4. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate

- dehydrogenase deficiency. *Lancet*. 2008;371(9606) :64-74.
5. Glader B. Diagnosis and management of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. In: UpToDate, Post TW (Ed) , UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on May 05, 2024)
 6. Takano M, Sugiyama T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: impact on irinotecan treatment. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2017 Feb 28;10:61-68.
 7. Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, et al. An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(3) :563-572.
 8. 王蓉君，高純琇。仿單中的藥物基因體學生物標誌新知，財團法人醫藥品查驗中心，*RegMed* 2011 Vol.11。
 9. Clinical Guideline Annotations. PharmGKB website. (Accessed on May 05, 2024)
 10. 健保 5 月 1 日起給付癌症精準醫療「實體癌/血癌次世代基因定序檢測(NGS)」2 萬多名癌友受惠。衛生福利部焦點新聞網頁 (Accessed on May 05, 2024)
 11. 台大醫院檢驗醫學部網頁-臨床檢驗目錄 (Accessed on May 06, 2024)

NTUHF