



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：蕭勝煌

主編：吳淑娟

總編輯：鮑俊蓓

執行編輯：葉馨智、吳宗修

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2780

創刊：94 年 03 月 15 日

113 年 04 月第 220 期

## 本期專題

1. 新藥介紹：capmatinib (Tabrecta<sup>®</sup>)
2. 新藥介紹：onasemnogene abeparvovec (Zolgensma<sup>®</sup>)
3. 藥物安全資訊：含 topiramate 成分藥品可能增加孩童神經發育障礙風險

## 新藥介紹：capmatinib (Tabrecta<sup>®</sup>)

撰稿：林勵之藥師；校稿：李美珊主任

### 壹、前言

根據行政院衛福部最新統計，111 年惡性腫瘤仍位居台灣十大死因之首，其中肺癌更是十大癌症死因之首<sup>1</sup>。肺癌依照組織型態可區分為小細胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC)、腺癌 (adenocarcinoma)、鱗狀細胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC) 及大細胞癌 (large cell carcinoma, LCC)，在台灣，非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 約佔 85-88%，其中以腺癌最為常見<sup>2</sup>。目前 NSCLC 病人已發現多種基因突變型，例如 EGFR、ALK、ROS1、BRAF V600E、RET、MET ex14、KRAS G12C 或是 NTRK 等突變，除了傳統化學治療與放射治療，皆有相對應的標靶藥物可做為治療之選擇<sup>3</sup>。

在 NSCLC 的患者中，MET 外顯子 14 跳讀式突變 (MET exon 14 skipping mutation, METex14) 比例約為 3 至 4%<sup>4</sup>，比例不是特別高，但一般預後較差，常在診斷時就發現有遠端轉移的情形。研究指出 METex14 突變較常發生在女性、老年人與無抽菸史之病人<sup>5</sup>。目前美國食品和藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 核准使用於帶有 METex14 突變之轉移性 NSCLC 的藥物包括有 capmatinib (Tabrecta<sup>®</sup>)、tepotinib (Tepmetko<sup>®</sup>)，其中 Tabrecta<sup>®</sup> 是第一個取得美國 FDA 核准的標靶藥物，在治療發展上具有突破性的意義。

## 貳、機轉與適應症

間質上皮轉化因子 (mesenchymal-epithelial transition, MET) 基因位於人類 7 號染色體的長臂，最終可轉譯出 c-MET 蛋白，又稱為肝細胞生長因子受體 (hepatocyte growth factor receptor, HGFR)。當肝細胞生長因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 與 c-MET 相結合時，會促進兩個 c-MET 二聚化，進而引發下游訊息傳遞，這與細胞增生、胚胎發育和組織再生有關<sup>5,6</sup>。當訊息傳遞異常時，則可能導致腫瘤細胞異常生長及轉移。

MET 基因異常形式包括過度表現 (over-expression) 約 15~70%、擴增 (amplification) 約 2~5% 及外顯子 14 跳讀式突變 (METex14) 約 3~4% 等。METex14 是最常見的 MET 基因突變，其突變的細胞會因基因缺失而製造出沒有近膜結構 (juxtamembrane) 的 c-MET。缺乏近膜蛋白，下游訊號傳遞就會持續活化，導致細胞過度增生甚至癌化<sup>5,6</sup>。

Capmatinib (Tabrecta<sup>®</sup>) 是一種口服的 I 型酪胺酸酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs)，可與活性態 c-MET 上的 ATP 結合位結合，達到抑制因 HGF 與 c-MET 結合或 c-MET 過度表現所促發的磷酸化作用，進而調節下游的訊息傳遞與細胞增生機制，達到抑制腫瘤細胞異常增生的作用<sup>6</sup>。

Capmatinib 於 2021 年 6 月係依據腫瘤整體反應率 (overall response, ORR) 及反應持續時間 (duration of response, DOR) 的數據結果而加速核准上市，用於治療轉移性非小細胞肺癌且其腫瘤帶有 METex14 突變的成人病人，惟此適應症仍須執行確認性試驗來證明其臨床效益<sup>7</sup>。

## 參、藥物動力學

Capmatinib 在 200-400mg 的劑量下， $AUC_{0-12h}$  (area under concentration-time curve from time 0 to 12) 及  $C_{max}$  (maximum plasma concentration at steady-state) 大致成比例增加。一般在給藥後第 3 天達到穩定血中濃度。口服 capmatinib 400mg 後，約 1-2 小時 (time to maximum plasma concentration,  $T_{max}$ ) 會達到達到最高血漿濃度 ( $C_{max}$ )。Capmatinib 口服吸收率估計高於 70%。病人在進食後與禁食的情況下，capmatinib  $AUC_{0-12h}$  相似。高脂飲食 (係指 1000 卡路里及 50% 脂肪) 會令受試者之  $AUC_{0-∞}$  ( $AUC$  from zero to infinity) 增加 46%， $C_{max}$  則不受影響。低脂飲食 (係指 300 卡路里及 20% 脂肪) 並未造成顯著影響<sup>7,8</sup>。

Capmatinib 的血漿蛋白結合率是 96%。平均分佈體積為 164 L。血液對血漿比值為 1.5，在較高濃度時則會下降至 0.9<sup>7,8</sup>。排除半衰期 ( $T_{1/2}$ ) 約為 6.5 小時，平均清除率為 24 L/hr。Capmatinib 主要代謝途徑為經由 CYP3A4 和醛氧化酶 (aldehyde oxidase) 代謝<sup>7,8</sup>。Capmatinib 78% 由糞便排除 (其中 42% 為原型藥)，而 22% 由尿液排除 (原型藥量可忽略)<sup>7,8</sup>。

對年齡、性別、種族、體重、輕至中度腎功能不全 ( $Cl_{cr}$  30-89 mL/min)，和輕、中、重度肝功能不全之特殊族群變因，未發現對 capmatinib 有顯著影響。重度腎功能不全 ( $Cl_{cr}$  15-29 mL/min) 目前無相關研究<sup>7,8</sup>。

## 肆、用法用量

目前 capmatinib 核准的含量有每錠 150 mg 和 200 mg 兩種，根據 METex14 基因突變與否，

選擇適合接受 capmatinib 治療的病人，建議劑量為 400 mg，每日口服兩次，可於進食後或空腹狀態下使用。本藥品應整顆吞服<sup>7,8,9</sup>。

若服用該藥品引起不良反應，建議調整劑量。第一次發生則改為口服 300 mg，每日兩次。第二次發生則改為口服 200 mg，每日兩次。若口服無法耐受 200 mg 每日兩次的病人，建議永久停用<sup>7,8,9</sup>。

## 伍、交互作用

Capmatinib 主要係由 CYP3A4 及醛氧化酶 (aldehyde oxidase) 進行代謝，部分則由 CYP1A2、P-醣蛋白 (P-glycoprotein, P-gp)、乳腺癌耐藥蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP)、MATE1 (multidrug and toxin extrusion protein 1) 及 MATE 2K 代謝。

### 一、強效 CYP3A 抑制劑<sup>7,8,9</sup>

Itraconazole (強效 CYP3A 抑制劑) 會使 capmatinib  $AUC_{0-12h}$  增加 42%， $C_{max}$  不變。故同時使用 capmatinib 與強效 CYP3A 抑制劑時，應監測病人是否發生不良反應。

### 二、強效及中度 CYP3A 誘導劑<sup>7,8,9</sup>

Rifampicin (強效 CYP3A 誘導劑) 會使 capmatinib  $AUC_{0-12h}$  減少 67%， $C_{max}$  減少 56%。Efavirenz (中度 CYP3A 誘導劑) 預估會使 capmatinib  $AUC_{0-12h}$  減少 44% 且  $C_{max}$  減少 34%。故 capmatinib 需避免與強效及中度 CYP3A 誘導劑併用，而受其影響降低 capmatinib 的暴露量，減少暴露量可能降低 capmatinib 的抗腫瘤活性。

### 三、CYP1A2 受質<sup>7,8,9</sup>

Capmatinib 會使 caffeine (CYP1A2 受質)  $AUC_{0-12h}$  增加 134%， $C_{max}$  不變。同時併用 CYP1A2 受質，會增加後者的暴露量，進而增加受質引發的不良反應。如果無法避免同時使用，應根據仿單資訊調降 CYP1A2 受質劑量。

### 四、P-gp 及 BCRP 受質<sup>7,8,9</sup>

Capmatinib 會使 digoxin (P-gp 受質)  $AUC_{0-12h}$  增加 47% 且  $C_{max}$  增加 74%；亦會使 rosuvastatin (BCRP 受質)  $AUC_{0-12h}$  增加 108% 且  $C_{max}$  增加 204%。同時使用 capmatinib 會增加 P-gp 及 BCRP 受質的暴露量，如果無法避免，應根據核准仿單資訊降低 P-gp 或 BCRP 受質的劑量。

### 五、質子泵抑制劑 (proton pump inhibitors, PPI)<sup>7,8,9</sup>

Capmatinib 的溶解度具有 pH 值依賴性，在體外偏鹼環境下溶解度變差。與 rabeprazole 併用會使 capmatinib 的  $AUC_{0-12h}$  減少 25% 且  $C_{max}$  減少 38%。故降胃酸之藥物 (例如：質子幫浦抑制劑、H<sub>2</sub> 受體拮抗劑、制酸劑) 可能因 capmatinib 溶解度改變而降低生體可用率，所以併用質子幫浦抑制劑時應特別注意，可考慮使用 H<sub>2</sub> 受體拮抗劑或制酸劑作為替代，並建議在服用 H<sub>2</sub> 受體拮抗劑至少 3 小時前，或是 6 小時後服用 capmatinib；在服用制酸劑至少 2 小時前，或是 2 小時後服用 capmatinib。

## 陸、臨床試驗

GEOMETRY mono-1<sup>10</sup> 是一個多中心、非隨機、多群體試驗。該研究收案條件為年紀大於等於 18 歲，診斷 stage IIIB 或 IV NSCLC，且伴有 METex14 突變或 MET amplification，但 EGFR 突變和間變性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK）呈現陰性，並且至少有一個可測量病灶（依據實體腫瘤反應評估標準版本 1.1 定義<sup>11</sup>）。個案口服使用 capmatinib 400mg 一日兩次，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。該試驗共計收案 364 位受試者，根據基因變異情形與是否接受過治療進行分組。主要療效結果指標為整體反應率（ORR），另一項療效結果指標為反應持續時間（DOR）。

METex14 突變組納入 28 位未經治療和 69 位曾接受治療的病人。年齡中位數為 71 歲；60% 為女性；75% 為白人。試驗結果如表二，顯示 capmatinib 在伴有 METex14 突變的 NSCLC 病人具有顯著的抗腫瘤活性，尤其是未接受過治療的病人，而在 MET amplification 的 NSCLC 病人，其治療效果與變異基因的數量相關。

表二、GEOMETRY mono-1 試驗療效結果<sup>7,10</sup>

	未經治療的病人 (N=28)	曾接受治療過的病人 (N=69)
<b>整體反應率(ORR)(95% CI)</b>	<b>68% (48-84)</b>	<b>41% (29-53)</b>
完全反應	4%	0%
部分反應	64%	41%
<b>反應持續時間(DOR)</b>		
中位數(月)(95% CI)	12.6 (5.5-25.3)	9.7 (5.5-13.0)
DOR>12 個月的病人	47%	32%

## 柒、不良反應及副作用

Capmatinib 常見的藥物不良反應包括周邊水腫（59%）、噁心（46%）、疲勞（34%）及食慾減退（21%）。嚴重藥物不良反應包括噁心（28%）、肝毒性、肌肉痛（40%）、呼吸困難（25%）、肺炎（13%）；GEOMETRY mono-1 試驗統計結果發生 ≥10% 之藥物不良反應事件如表一<sup>7,8,9</sup>。

若使用後出現如間質性肺病、肺炎、嚴重肝毒性等嚴重藥物不良反應，建議永久停用。輕度藥物不良反應則建議根據仿單建議減量後，再行評估是否續用。

表一、使用 capmatinib 發生之不良事件（≥10%）

與藥物相關的 不良反應	Capmatinib 400mg BID n=334	與藥物相關的 不良反應	Capmatinib 400mg BID n=334
	第 1 級至第 4 級		第 1 級至第 4 級
周邊水腫	52%	噁心	44%
疲勞	32%	嘔吐	28%
非心因性胸痛	15%	便秘	18%

與藥物相關的 不良反應	Capmatinib 400mg BID	與藥物相關的 不良反應	Capmatinib 400mg BID
	n=334		n=334
	第 1 級至第 4 級		第 1 級至第 4 級
背痛	14%	腹瀉	18%
發燒	14%	呼吸困難	24%
體重減輕	10%	咳嗽	16%
		食慾下降	21%

## 捌、結論

在臺灣，非小細胞肺癌是最常見的肺癌類型，目前已發現多種基因突變可能影響疾病預後及藥物選擇，其中 METex14 突變的雖然發生率不高，但預後一般較差，capmatinib 是 FDA 首個核准用於 METex14 突變非小細胞肺癌的標靶藥物，也是本院目前唯一可用於該適應症之藥物，臨床試驗結果顯示未經治療的病人，使用 capmatinib 後，整體反應率為 68%，反應持續時間中位數為 12.6 個月<sup>10</sup>，最常見的嚴重不良反應為周邊水腫<sup>7,10</sup>。由於臺灣目前 capmatinib 未納入健保給付，需自費使用，依照標準劑量每日兩次 400mg，預估每日藥費約為 6,900 元。

## 玖、參考文獻

1. 行政院衛生福利部。111 年國人死因統計結果。Available at <https://www.mohw.gov.tw/cp-16-74869-1.html> Accessed 02/2024.
2. 財團法人醫藥品查驗中心。德邁特膜衣錠（TEPMETKO）醫療科技評估報告。Available at [https://www.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2023/11202\\_%E8%A8%8E%E8%AB%96%E6%A1%88%E7%AC%AC1%E6%A1%88\\_Tepmetko.pdf](https://www.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2023/11202_%E8%A8%8E%E8%AB%96%E6%A1%88%E7%AC%AC1%E6%A1%88_Tepmetko.pdf) Accessed 2/2024.
3. 吳啟豪、蘇柏嵐、林建中。非小細胞肺癌之罕見突變基因治療。內科學誌。2022;33:274-286。
4. 鄭詩穎。MET 外顯子 14 跳躍（MET exon 14 skipping）突變於非小細胞肺癌之治療。北醫藥訊。2022 年 7 月。Available at [https://www.tmu.org.tw/UploadFile/files/97\(2\).pdf](https://www.tmu.org.tw/UploadFile/files/97(2).pdf) Accessed 2/2024.
5. 樊心蓉。Capmatinib 用於 MET exon 14 跳讀式突變的晚期非小細胞肺癌。台北榮總藥訊。2022 年 12 月。Available at [https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/files/3.3\\_new/111/%E8%97%A5%E8%A8%8A-11112.pdf](https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/files/3.3_new/111/%E8%97%A5%E8%A8%8A-11112.pdf) Accessed 2/2024.
6. Vansteenkiste JF, Van de Kerkhove C, Wauters E, et al. Capmatinib for the treatment of non-small cell lung cancer. Expert review of anticancer therapy. 2019;19(8):659–671.
7. 藥品仿單：泰芮塔 200 毫克膜衣錠。Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/ShowFile.aspx?LicId=52028096&Seq=001&Type=9> Accessed 2/2024.

8.Micromedex : Capmatinib. Available at

[https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/D11222/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/C88B49/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Capmatinib&UserSearchTerm=Capmatinib&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/D11222/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/C88B49/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Capmatinib&UserSearchTerm=Capmatinib&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#) Accessed 2 /2024.

9.UpToDate : Capmatinib. Available at

[https://www.uptodate.com/contents/capmatinib-drug-information?search=Capmatinib%20&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1%7E8&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/capmatinib-drug-information?search=Capmatinib%20&source=panel_search_result&selectedTitle=1%7E8&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1) Accessed 2 /2024.

10. Wolf J, Seto T, Han JY, et al. Capmatinib in MET exon 14–mutated or MET-amplified non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(10):944-957.

11.Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).*Eur J Cancer*. 2009;45:228-247.

## 新藥介紹：onasemnogene abeparvovec (Zolgensma<sup>®</sup>)

撰稿：董芳羽藥師；校稿：方喬玲主任

### 壹、前言

脊髓肌肉萎縮症 (spinal muscular atrophy, SMA) 是一種位於人類第五對長臂染色體 (5q 11.2-13.3) 的 SMN1 基因缺陷所造成的隱性遺傳罕見疾病，也就是父母均至少帶有一個缺陷基因。這種基因缺陷會使脊髓的運動神經元逐漸退化或死亡，使訊息傳遞出現問題造成病患肌肉萎縮<sup>1,2,3</sup>。

在世界各國脊髓肌肉萎縮症發生率約為 1/10000 (台灣據目前文獻指出發生率約為 1/17181<sup>4</sup>)，也就是說台灣每年出生的新生兒中約有 25 位罹患此症。脊髓肌肉萎縮症是世界上遺傳性疾病中造成嬰兒死亡率最高的疾病。大多數的病患於嬰孩時期就會發病，依國建署罕見疾病通報系統統計目前台灣約至少有 400 名脊髓肌肉萎縮症患者<sup>5</sup>。

2016 年開始，脊髓肌肉萎縮症治療藥物陸續問世，目前市面上有三種治療藥物通過美國食藥署 (FDA) 認可用於治療 SMA，這些藥物通常具延緩或改變疾病進程之療效，機轉分為兩類。第一類是補強 SMN2 基因功能，如 nusinersen (Spinraza<sup>®</sup>)、risdiplam (Evrysdi<sup>®</sup>)；第二類是移入重組 SMN1 基因，如 onasemnogene abeparvovec (Zolgensma<sup>®</sup>)<sup>5</sup>。而本文將介紹移入重組 SMN1 基因之藥物 onasemnogene abeparvovec (Zolgensma<sup>®</sup>)。

### 貳、致病機轉與適應症

脊髓性肌肉萎縮症的致病原因是運動神經元存活基因 1 (survival motor neuron 1, SMN1) 發生突變，導致脊髓內運動神經元存活 (survival motor neuron, SMN) 蛋白發生退化凋零的狀況，所導致的肌肉萎縮症，背後其原因是基因缺陷造成神經細胞生存所需的「SMN 蛋白質」無法足量製造<sup>1,3</sup>。

人體內 SMN 製造來源有 SMN1 與 SMN2，有別於 SMN1 可以製造功能完整的蛋白質，SMN2 製造的 SMN 蛋白質中只有 10% 具完整功能，其餘 90% 蛋白則功能不完整或沒有功能。由於 SMN2 還是可製造 10% 功能正常的 SMN 蛋白，所以目前認為 SMN2 套數越多的患者，體內可製造功能正常的 SMN 蛋白數量也越多，症狀因此越輕微<sup>5</sup>。

換句話說，是否罹患 SMA，取決於是否有正常功能的 SMN1 套數 (一般正常人至少兩套 SMN1 基因，各自分布在兩條同源染色體上)；而 SMN2 基因套數多寡則被認為與患者臨床症狀嚴重程度有關。一般而言，SMN2 基因套數越多，發病年齡越晚、臨床症狀越輕微。依發病的早晚及預後分第一~四型 (表一)。

表一、脊髓性肌肉萎縮症依發病的早晚及預後分四型

第一型	出生半年內即發病，無法獨立坐立。平均年齡不超過 2 歲。
第二型	出生 7-18 個月發病，可獨立坐立，無法獨立站立。30% 活不過 25 歲。
第三型	兒童時期會行走後才發病，四肢運動功能受損。
第四型	18 歲以後才發病，症狀較輕。壽命與常人無異。

Onasemnogene abeparvovec 是以非複製的重組型第 9 血清型腺相關病毒載體 (adeno-associated virus type 9, AAV-9) 為載體的基因治療藥物，內含 SMN 基因的 cDNA，經由靜脈注射的方式，將功能性 SMN 蛋白的 DNA 導入患者細胞內，使細胞能生成完整 SMN 蛋白，達到治療的效果。國內核准之適應症為治療兩歲以下，經基因確診之 SMA 脊髓性肌肉萎縮症病人，其 SMN2 為 2 或 3 套，但不適用於已使用呼吸器每天 12 小時以上且連續超過 30 天者<sup>2</sup>。

## 參、用法用量<sup>2,6</sup>

Onasemnogene abeparvovec 靜脈懸液注射劑的劑量為  $2 \times 10^{13}$  vector genomes (載體基因體) /mL。使用方法為單劑靜脈注射，使用劑量依據病人的體重決定 ( $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg) 如表二。Onasemnogene abeparvovec 應以注射器幫浦進行單次靜脈輸注給藥，並以約 60 分鐘緩慢輸注，特別注意勿以靜脈內注射或推注方式給藥。

藥品於冷凍狀態下 (小於攝氏 -60 度) 存放及運輸，當使用單位收到此藥品時，應立即放置冷藏冰箱中 (攝氏 2-8 度)，一旦藥品經解凍後便不可再次冷凍，可於冷藏溫度 (攝氏 2-8 度) 存放 14 天。如將劑量抽取至注射器後，需在八小時內完成輸注，若未於八小時內完成輸注，必須丟棄含有載體的注射容器。如果主要導管阻塞，建議插入次要 (「備用」) 導管。輸注完成後，應用食鹽水沖洗管路。

輸注藥品前 24 小時開始，建議給予免疫調節的療程。口服 prednisolone (1 mg/kg/天或等效劑量)，並持續 30 天以預防肝毒性。在 30 天結束時，評估肝臟功能 (ALT、AST、total bilirubin 和 prothrombin time)，並持續監測肝功能至少三個月。當病人正在接受免疫抑制類固醇治療時，不應同時施打 MMR 及水痘等活性疫苗。<sup>3</sup>

用於腎功能不全患者，目前尚未確立其安全性及療效，不應考慮劑量調整。用於肝功能不全的患者，除非膽紅素的上升與新生兒黃疸有關，否則不應輸注 onasemnogene abeparvovec。

表二、劑量與體重的關係<sup>2</sup>

病人體重範圍 (kg)	劑量 (vg)	總劑量容積 <sup>2</sup> (mL)
2.6-3.0	$3.3 \times 10^{14}$	16.5
3.1-3.5	$3.9 \times 10^{14}$	19.3
3.6-4.0	$4.4 \times 10^{14}$	22.0
4.1-4.5	$5.0 \times 10^{14}$	24.8
4.6-5.0	$5.5 \times 10^{14}$	27.5
5.1-5.5	$6.1 \times 10^{14}$	30.3
5.6-6.0	$6.6 \times 10^{14}$	33.0
6.1-6.5	$7.2 \times 10^{14}$	35.8
6.6-7.0	$7.7 \times 10^{14}$	38.5
7.1-7.5	$8.3 \times 10^{14}$	41.3
7.6-8.0	$8.8 \times 10^{14}$	44.0
8.1-8.5	$9.4 \times 10^{14}$	46.8



病人體重範圍 (kg)	劑量 (vg)	總劑量容積 <sup>2</sup> (mL)
8.6-9.0	9.9*10 <sup>14</sup>	49.5
9.1-9.5	1.05*10 <sup>15</sup>	52.3
9.6-10.0	1.1*10 <sup>15</sup>	55.0
10.1-10.5	1.2*10 <sup>15</sup>	57.8
10.6-11.0	1.21*10 <sup>15</sup>	60.5
11.1-11.5	1.27*10 <sup>15</sup>	63.3
11.6-12.0	1.32*10 <sup>15</sup>	66.0
12.1-12.5	1.36*10 <sup>15</sup>	68.8
12.6-13.0	1.44*10 <sup>15</sup>	71.5
13.1-13.5	1.49*10 <sup>15</sup>	74.3
13.6-14.0	1.54*10 <sup>15</sup>	77.0
14.1-14.5	1.59*10 <sup>15</sup>	79.8
14.5-15.0	1.65*10 <sup>15</sup>	82.5
15.1-15.5	1.71*10 <sup>15</sup>	85.3
15.6-16.0	1.76*10 <sup>15</sup>	88.0
16.1-16.5	1.82*10 <sup>15</sup>	90.8
16.6-17.0	1.87*10 <sup>15</sup>	93.5
17.1-17.5	1.93*10 <sup>15</sup>	96.3
17.6-18.0	1.98*10 <sup>15</sup>	99.0
18.1-18.5	2.04*10 <sup>15</sup>	101.8
18.6-19.0	2.09*10 <sup>15</sup>	104.5
19.1-19.5	2.15*10 <sup>15</sup>	107.3
19.6-20.0	2.20*10 <sup>15</sup>	110.0
20.1-20.5	2.26*10 <sup>15</sup>	112.8
20.5-21.0	2.31*10 <sup>15</sup>	115.5

#### 肆、藥物動力學<sup>2,7</sup>

經由 onasemnogene abeparvovec 載體脫落試驗，並評估載體經唾液、尿液及糞便在脫落的檢體中可測得的數量。結果顯示 onasemnogene abeparvovec 主要透過糞便清除，且大多於給藥輸注後 30 天內清除。在輸注第一天後，尿液及唾液中的 onasemnogene abeparvovec 濃度為初始體內濃度的 0.1%-0.01%，隨後濃度持續下降。

生物分布則是評估兩名分別為 5.7 個月大及 1.7 個月大時死亡的病人，當時以  $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg 劑量輸注 onasemnogene abeparvovec 後的器官濃度狀況。在此兩名個案中均發現有著含量最高載體 DNA 的是肝臟。但同時也在脾臟、心臟、胰臟、腹股溝淋巴結、骨骼肌、周邊神經、腎臟、肺臟、腸、性腺、脊髓、腦及胸腺偵測到載體 DNA。

#### 伍、交互作用<sup>8,9</sup>

尚未執行過藥品交互作用試驗，目前沒有已知的重大交互作用。

## 陸、不良反應及副作用<sup>2</sup>

在五項開放臨床研究中，統計 99 位依據建議施打劑量 ( $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg) 患者評估 onasemnogene abeparvovec-xioi 安全性，給藥後最常發生通報之不良反應 (表三) 為肝臟轉胺酶短暫上升 (24.2%)、肝毒性 (9.1%)、嘔吐 (8.1%) 和發熱 (5.2%)。

發生率定義為：極常見： $(\geq 1/10)$ ；常見： $(\geq 1/100$  至  $< 1/10)$ ；少見： $(\geq 1/1,000$  至  $< 1/100)$ ；罕見： $(\geq 1/10,000$  至  $< 1/1,000)$ ，極罕見： $(< 1/10,000)$ 。

表三、不良反應

MedDRA 系統 器官類別	極常見	常見	未知
血液與淋巴系統疾病		血小板減少 (包含血小板減少及血小板計數減少)	血栓性為血管病變
胃腸道疾病		嘔吐	
肝膽疾病		肝毒性 (包含肝脂肪變性和高轉胺血症)	急性肝衰竭 急性肝損傷
全身性異常與注射部位 異常	肝臟酵素升高 (丙胺酸轉胺酶 ALT、 $\alpha$ - 天氮氨酸轉胺酶 AST、谷氨 仙轉移酶、肝臟酵素、肝功 能試驗、轉氨酶)	發熱 肌鈣蛋白增加 (肌鈣蛋白增加包含肌鈣 蛋白和肌鈣蛋白-I)	

在藥品上市之後，儘管已經在輸注前後投予預防性皮質類固醇，仍有通報患者出現急性肝臟衰竭的徵象和症狀 (黃疸、凝血障礙、腦病變)，且通常發生在接受藥物治療 2 個月內發生，目前已通報兩例具致死結果的急性肝臟衰竭案例。輸注藥物前，可以先透過檢查患者的肝功能 (天冬氨酸轉氨酶 AST 和丙氨酸轉氨酶 ALT、總膽紅素和凝血酶原時間) 輸注完成至少持續監測肝功能三個月。

## 柒、結論<sup>10,11,12,13</sup>

Onasemnogene abeparvovec 為脊髓肌肉萎縮症的突破性療法，因為此藥物採用一次性給藥的方式。目前 onasemnogene abeparvovec 的給藥建議是針對兩歲以下且低於一定體重的兒童進行靜脈輸注。雖然因為高成本而受到外界嚴厲批判，但它確實為一種有效的脊髓肌肉萎縮症一次性治療方法。而簡單方便使用很可能會使這種藥物在未來受到更多的青睞。台灣於 2023 年 8 月將 onasemnogene abeparvovec (Zolgensma<sup>®</sup>) 納入健保，可造福更多的脊髓肌肉萎縮症病患。

由於上市時間不長，長期的影響及效果還需要更多的驗證，但考量疾病若未妥善治療可能導致嚴重失能及致死，因此應與醫師就個別病患情形審慎討論藥物的選擇，包括使用方式、可能導致的副作用、及是否符合健保給付等等，以達到病患維持與提升生活品質的終極目標。

## 捌、參考資料

1.SMA 治療藥物爭取協會。認識 SMA。Available at

- <https://www.smabma.org/%E8%AA%8D%E8%AD%98sma> Accessed 02/2024.
2. 藥品仿單：諾健生靜脈懸液注射劑。 Available at [https://mcp.fda.gov.tw/im\\_detail\\_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E7%BD%95%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC000029%E8%99%9F?item=5869](https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E7%BD%95%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC000029%E8%99%9F?item=5869) Accessed 02/2024.
  3. 社團法人台灣臨床藥學會。藥品處方集-Onasemnogene abeparvovec。 Available at <https://www.pharmaceutic.idv.tw/prescription-view/Onasemnogene-abeparvovec> Accessed 10/2022.
  4. Chien YH, Chiang SC, Weng WC, et al. Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy through newborn screening. *The Journal of pediatrics*. 2017;190:124-129.
  5. 台灣財團法人罕見疾病基金會、社團法人台灣遺傳諮詢協會。脊髓性肌肉萎縮症基因檢驗之衛教人員諮詢手冊。 Available at [https://www.tfrd.org.tw/tfrd/assets/uploads/library\\_b1/65/tfrd\\_20230424111748.pdf](https://www.tfrd.org.tw/tfrd/assets/uploads/library_b1/65/tfrd_20230424111748.pdf) Accessed 03/2023.
  6. 諾健生<sup>®</sup>靜脈懸液注射劑風險管理計畫。 Available at <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f638312558619753770&type=2&cid=45468> Accessed 03/2023.
  7. UpToDate：Spinal muscular atrophy. Available at [https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-atrophy?search=SMA&source=search\\_result&selectedTitle=1~52&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-atrophy?search=SMA&source=search_result&selectedTitle=1~52&usage_type=default&display_rank=1) Accessed 02/2024
  8. UpToDate：Onasemnogene abeparvovec: Pediatric drug information. Available at [https://www.uptodate.com/contents/onasemnogene-abeparvovec-pediatric-drug-information?search=SMA&topicRef=6146&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/onasemnogene-abeparvovec-pediatric-drug-information?search=SMA&topicRef=6146&source=see_link) Accessed 02/2024
  9. Micromedex：Onasemnogene Abeparvovec-xioi. Available at [https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert\\_DoIntegratedSearch?navitem=headerLogout#](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert_DoIntegratedSearch?navitem=headerLogout#) Accessed 02/2024
  10. 台大醫院健康電子報。脊髓性肌肉萎縮症藥物治療簡介。2022年08月177期。 Available at [https://epaper.ntuh.gov.tw/health/202208/project\\_3.html](https://epaper.ntuh.gov.tw/health/202208/project_3.html) Accessed 02/2024.
  11. Ogbonmide T, Rathore R, Rangrej SB, et al. Gene therapy for spinal muscular atrophy (SMA): a review of current challenges and safety considerations for Onasemnogene Abeparvovec (zolgensma). *Cureus*. 2023;15(3):e36197.
  12. Erdos J, Wild C. Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data. *European journal of paediatric neurology*. 2022;39:1-10.
  13. Chong LC, Gandhi G, Lee JM, et al. Drug discovery of spinal muscular atrophy (SMA) from the computational perspective: a comprehensive review. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(16):8962.

## 藥物安全資訊

### 含 topiramate 成分藥品可能增加孩童神經發育障礙風險

松德院區藥劑科摘錄

#### 壹、全國藥物不良反應通報中心發布含 topiramate 成分藥品安全資訊

Topiramate 為含 sulfamate 取代基的單醣類。目前未知 topiramate 抗癲癇及預防偏頭痛作用之確切機制，但可能與阻斷電壓依賴性的鈉離子通道、增加部分 GABA-A 受體亞型的活性、拮抗 AMPA/kainate 麩胺酸受體亞型及抑制碳酸酐酶（特別是同功酵素 II 與 IV）有關。

2023/9/1 歐洲醫藥管理局（EMA）之藥品安全監視與風險評估委員會（PRAC）發布安全警訊，說明懷孕期間使用 topiramate 成分藥品，可能增加其孩童神經發育障礙（neurodevelopmental disorders）之風險，並建議採取新的管控措施。

我國核准含 topiramate 成分藥品之仿單適應症為「用於成人及兩歲以上兒童局部癲癇或併有 Lennox-Gastaut 症候群之癲癇及原發性全身性強直陣攣癲癇的輔助治療，用於 partial onset seizure 病患之單一藥物治療、預防偏頭痛」；惟未刊載用在懷孕婦女可能增加其兒童的神經發育障礙、自閉症類群障礙、智能障礙、注意力缺陷過動症等之風險。

#### 貳、醫療人員及病人應注意事項

##### 一、醫療人員應注意事項：

1. 已知懷孕婦女使用 topiramate 會導致嚴重的胎兒先天畸形及生長遲滯。最近的研究數據顯示，懷孕期間使用 topiramate 可能會增加兒童的神經發育障礙風險。故懷孕期間僅在預期利益超過對胎兒的可能傷害時，才能使用 topiramate。確認所有可能懷孕的病人，充分了解懷孕期間服用 topiramate 之風險。
2. 對具生育能力的婦女進行治療與諮商時，處方醫師應權衡治療的效益與風險，並考慮採用替代的治療選擇。如果要在懷孕期間使用 topiramate，或病人在用藥期間懷孕，應告知病人胎兒可能面臨的風險。
3. 使用 topiramate 於育齡女性之治療，建議由具癲癇或偏頭痛治療經驗的醫師進行起始治療與監督。

##### 二、病人應注意事項：

1. 胎兒於子宮內接觸含 topiramate 成分藥品可能會導致先天畸形，且暴露 topiramate 的新生兒於出生時可能會比預期的體型更小、體重更輕。在子宮內暴露於 topiramate 還可能增加大腦功能發育問題的風險，如自閉症類群障礙、智能障礙及注意力缺陷過動症。
2. 用藥期間若計畫懷孕，請諮詢醫師。若正在服用 topiramate 治療癲癇，請勿在未諮詢醫師的情形下停藥，因可能會對病人或胎兒造成傷害。若已懷孕或認為可能懷孕，請立即告知醫師。
3. 若對於用藥有任何的疑問，請諮詢醫療人員。

## 參、院內品項

院內代碼	商品名	成分
OTOPA2	TopaMax 100mg tab /妥泰 膜衣錠 100 公絲	topiramate
OTOPA4	TopaMax Sprinkle 25mg /妥泰分散型膠囊 25 毫克	topiramate
OTOPI2	TopiNmate 25mg tab /妥品美錠 25 毫克	topiramate
OTOPI4	Topiramate Sandoz 100mg tab /托必拉美膜衣錠 100 毫克	topiramate
OTORA1	Toramate F.C.tab 100mg /適癲痛膜衣錠 100 毫克	topiramate
OTROK1	Trokendi 50mg XR cap /妥偏停持續性釋放膠囊 50 毫克	topiramate

## 肆、資料來源

- 1.台灣腦中風學會。2021 年台灣腦中風學會與台灣癲癇醫學會之中風後癲癇治療指引。Available at <https://www.vghc.gov.tw/UploadFiles/WebFiles/NewsFile/Files/ee52179c-e937-4e05-ada4-5a441a414b77/2021%E4%B8%AD%E9%A2%A8%E5%BE%8C%E7%99%B2%E7%99%87%E6%B2%BB%E7%99%82%E6%8C%87%E5%BC%95.pdf> Accessed 12/2023
- 2.衛生福利部食品藥物管理署。含 topiramate 成分藥品安全資訊風險溝通表。Available at <https://www.tdrf.org.tw/wp-content/uploads/2023/11/2023-topiramate-safety-alerts.pdf> Accessed 12/2023