

## 衛生福利部食品藥物管理署 函

地址：115209 臺北市南港區昆陽街161-2  
號

聯絡人：沈宏璋

聯絡電話：02-2787-7472

傳真：02-2653-2073

電子郵件：hcshen@fda.gov.tw

受文者：中華民國藥師公會全國聯合會

發文日期：中華民國111年10月14日

發文字號：FDA藥字第1111410389號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：「Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) 藥品安全資訊風險溝通表」業已發布於本署網站，請查照並轉知所屬會員。

說明：

- 一、請貴會轉知所屬會員有關旨揭「藥品安全資訊風險溝通表」之藥品安全資訊，以保障病人用藥安全。
- 二、有關「藥品安全資訊風險溝通表」可至本署網站 (<http://www.fda.gov.tw>) 「首頁」 > 「業務專區」 > 「藥品」 > 「藥品上市後監控/藥害救濟」 > 「藥品安全資訊」下載。

正本：中華民國醫師公會全國聯合會、中華民國藥師公會全國聯合會、中華民國藥劑師公會全國聯合會、中華民國基層醫療協會、台灣製藥工業同業公會、台北市西藥代理商業同業公會、台灣藥品行銷暨管理協會、中華民國西藥代理商業同業公會、台灣社區醫院協會、財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會、台灣研發型生技新藥發展協會、中華民國製藥發展協會、中華民國罕見疾病研發製藥發展協會、中華民國開發性製藥研究協會、台灣藥物臨床研究協會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、中華民國學名藥協會、台灣醫院協會、台灣家庭醫學醫學會、臺灣醫學會、社團法人臺灣臨床藥學會、台灣內科醫學會、台灣神經學學會、社團法人台灣神經罕見疾病學會、臺灣兒科醫學會、台灣小兒神經醫學會

副本：衛生福利部中央健康保險署、財團法人醫藥品查驗中心、全國藥物不良反應通報

中心 2022/10/14 16:18:36  
電 子 公 文 章  
交 換

裝



訂



線

# Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) 藥品安全資訊

## 風險溝通表

日期：111/10

藥品成分	Onasemnogene abeparvovec
藥品名稱及許可證字號	衛生福利部核准 Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) 藥品許可證共有 1 張 (許可證字號：衛部罕菌疫輸字第 000029 號)。 查詢網址： <a href="https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx">https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx</a>
適應症	治療 6 個月以下，經基因確診之 SMA 脊髓性肌肉萎縮症病人，其 SMN2 為 2 或 3 套或已出現症狀之 SMA 第一型病人，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。
藥理作用機轉	Onasemnogene abeparvovec 為一種設計將運動神經元存活 1 基因 (SMN1) 的功能性拷貝導入轉導細胞中的基因療法，解決該疾病的單基因根本成因。藉由提供運動神經元其他來源的 SMN 蛋白表現，預期能促進轉導運動神經元存活及功能。 Onasemnogene abeparvovec 為非複製的重組型 AAV 載體，運用 AAV9 殼體傳送穩定、功能完整的人類 SMN 轉殖基因。AAV9 殼體跨越血腦障壁及轉導運動神經元的能力已獲得證實。Onasemnogene abeparvovec 所含的 SMN1 基因，經設計可以附加型 DNA 形態存在於轉導細胞的細胞核中，預期能在有絲分裂後的細胞中長時間穩定表現。AAV9 病毒並未已知在人類中引發疾病。轉殖基因是以自互補雙股分子的型態送入目標細胞內。以組成型啟動子驅動轉殖基因的表現 (巨細胞病毒增強型雞 β 肌動蛋白混合種)，如此便能使 SMN 蛋白連續、持久的表現。
訊息緣由	2022/9/12 加拿大 Health Canada 發布醫療人員風險溝通函，因考量國際間接獲 2 例與使用 Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) 相關的致命性急性肝衰竭案例，故將修訂仿單以加刊致命性急性肝衰竭風險與修訂肝功能監測指引。 網址： <a href="https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/zolgensma-onasemnogene-abeparvovec-and-fatal-cases-acute-liver-failure">https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/zolgensma-onasemnogene-abeparvovec-and-fatal-cases-acute-liver-failure</a>
藥品安全有關資訊分析及描述	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 近日國際間接獲 2 例年齡分別為 4 個月及 28 個月，以 Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) 治療脊髓性肌肉萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy, SMA) 後發生急性肝衰竭而死亡之案例。</li><li>2. 此 2 件死亡案例的共同臨床表徵總結如下：<ul style="list-style-type: none"><li>● 初期表現為用藥後第 1 至 2 週內發生無症狀的肝轉胺酶上升，並以增加劑量的 prednisolone 治療。</li><li>● 肝毒性的臨床表現包括嘔吐、虛弱、肝轉胺酶再次上升，症狀發生在用藥後的第 5 至 6 週，大約在開始 prednisolone 劑量調降後的 1 至 10 天。</li><li>● 肝功能迅速惡化，隨後進展為肝性腦病變、多重器官衰竭，病人於使用 Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) 後的第 6 至 7 週死亡。</li></ul></li></ol>

	<p>3. 加拿大 Health Canada 將更新仿單以包含致命性急性肝衰竭風險及修訂肝功能監測指引。</p>
<p>食品藥物管理署 風險溝通說明</p>	<p>◎ <b>食品藥物管理署說明：</b></p> <p>1. 經查，我國核准 Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)藥品許可證共 1 張，其中文仿單於「用量與用法」刊載「在給予 onasemnogene abeparvovec 前，需要進行基期實驗室檢測，包含肝臟功能：丙胺酸轉胺酶(ALT)、天門冬胺酸轉胺酶(AST)和總膽紅素」、「接受 onasemnogene abeparvovec 輸注後，應監測肝臟轉胺酶至少 3 個月」、「在輸注 onasemnogene abeparvovec 前 24 小時開始，建議之免疫調節療程等相關說明。」，另於「特殊警語與使用注意事項」中提及「肝臟損傷：施用 AAV 載體可能導致轉胺酶上升，其可能是嚴重反應。曾發生急性嚴重肝臟損傷。已有肝功能不全或急性肝病毒感染的病人，可能會有更高肝臟損傷風險。輸注前，應透過臨床檢驗及實驗室檢測(例如：肝臟轉胺酶 AST 和 ALT，以及總膽紅素)評估所有病人的肝臟功能。為緩和可能上升的轉胺酶，所有病人在接受 onasemnogene abeparvovec 輸注前後，應接受全身性皮質類固醇治療。在接受輸注後，應監測肝臟功能至少 3 個月。在已有肝功能不全的狀況下輸注 onasemnogene abeparvovec 的風險與效益，應與不治療病人的風險作仔細之權衡。應於 onasemnogene abeparvovec 輸注後 30 天每週評估 AST/ALT/膽紅素，之後於額外 60 天每 2 週監測一次，直到皮質類固醇逐漸調降劑量結束，或視情況延長。在 AST/ALT 低於 2 倍 ULN 之前，不應進行降低 prednisolone 劑量。」及「不良反應」中提及該成分藥品可能會造成肝臟轉胺酶暫時上升、嘔吐以及肝膽異常等安全性資訊。惟未刊載致命之急性肝衰竭等相關安全訊息。</p> <p>2. 本署現正評估是否針對該藥品採取進一步風險管控措施。</p> <p>◎ <b>醫療人員應注意事項：</b></p> <p>1. 曾接獲使用 Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)治療的病人發生致死性急性肝衰竭的通報案例。建議在開始使用 Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)治療前，應對所有病人進行肝臟轉胺酶及肝臟合成功能檢查(包含 AST、ALT、總膽紅素、凝血酶原時間、白蛋白、PTT 及 INR)。</p> <p>2. Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)用藥前及用藥後 30 天內應給予所有病人皮質類固醇(口服 prednisolone 或等效藥物)。</p> <p>3. 在使用 Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)治療後，應定期監測肝功能(AST、ALT、總膽紅素)至少 3 個月，或經臨床評估後延長監測時間。若懷疑病人有肝損傷，建議進一步的檢查(白蛋白、凝血酶原時間、PTT 及 INR)。</p> <p>4. 建議實驗室檢驗監測之頻率如下：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 用藥後第 30 天內應每週監測；</li> <li>● 皮質類固醇調降劑量期間應每週監測，或因應臨床需要增加頻率；</li> </ul>

- 皮質類固醇調降劑量期結束後，若病人之臨床狀況正常且檢驗無明顯的發現，於接續的 60 天內應隔週監測，或視情況延長。
- 5. 對於肝功能檢查結果惡化、或發生急性病徵/症狀之病人，應進行臨床評估並嚴密監測。
- 6. Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)輸注後的 30 天期間結束時，病人若未發生肝功能顯著變化(臨床檢查正常、總膽紅素、ALT 及 AST 數值低於 2 倍正常值上限)，應於接下來的 28 天逐漸調降皮質類固醇的劑量並謹慎監測，不可斷然停用皮質類固醇。
- 7. 密切監測任何疑似肝損傷之徵象，若病人對相對於口服 prednisolone 1 mg/kg/day 之反應不佳，和/或疑似發生急性嚴重肝損傷或急性肝衰竭，應諮詢小兒腸胃科或肝臟專科醫師。
- 8. 發生肝毒性時可能需調整皮質類固醇的治療計畫，包括延長用藥期間、和/或增加劑量，或更緩慢地逐步調降劑量。
- 9. 應告知病人的照護者/家長關於 Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)的已知肝損傷風險，包含曾有死亡案例，及定期監測之必要性。若病人出現可能為肝功能不全的徵象或症狀應進行肝損傷之評估。

◎ **病人應注意事項：**

1. Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)可能引起免疫反應而損傷兒童的肝臟，甚至可能導致嚴重後果，包括肝衰竭及死亡。如果孩子具有肝臟相關疾病，應於用藥前主動告知醫療人員。
2. 若孩子於用藥後發生嘔吐、黃疸(皮膚或眼白呈黃色)、或警覺性降低等症狀，請立即尋求醫療協助。
3. 若家長/照護者對使用 Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)藥品治療有疑問或疑慮請諮詢醫療人員。

◎ 醫療人員或病人懷疑因為使用(服用)藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心，並副知所屬廠商，藥物不良反應通報專線 02-2396-0100，網站：<https://adr.fda.gov.tw>；衛生福利部食品藥物管理署獲知藥品安全訊息時，均會蒐集彙整相關資料進行評估，並對於新增之藥品風險採取對應之風險管控措施。