



新藥介紹

罕見疾病紫質症藥物

- Normosang

黃欣怡 藥師

審稿：彭鳳宜、廖凡逸 藥師

紫質症 (porphyrias) 是罕見代謝性疾病，平均盛行率約十萬分之一。人類血基質 (heme) 是生成血色素及肝臟 cytochrome P450 (CYP) 酵素的重要輔基。約 8 種酵素及多種中間產物，參與血基質生合成過程。紫質症起因於這些酵素的異常，使血基質無法合成，進而無法產生負回饋機制，使得生合成過程不斷進行，造成中間產物，如 aminolevulinic acid、porphobilinogen (PBG) 及紫質 (porphyrins) 堆積，對器官產生直接或間接毒性。

紫質症依影響酵素的的不同分 8 個型別，大部分與先天基因突變有關。除基因突變，環境及代謝因子影響，亦對於肝臟型紫質症 (包括急性間歇性紫質症、異位型紫質症、遺傳性紫質症、ALAD 缺乏紫質症) 的病程發展扮演重要的角色。這四個型別若暴露在誘發因子，會引起急性發作，因此又稱為急性紫質症。誘發因子包括壓力、菸酒、女性荷爾蒙及藥物 (常見安全及不安全的藥物，<http://www.drugs-porphyrin.org/>)。

急性紫質症常影響神經系統，最常見的臨床症狀為神經性腹痛，影響自律神經系統時，常伴隨便秘或腹瀉、噁心、嘔吐、心搏過快及高血壓；影響感覺及運動神經會有四肢肌肉無力或麻痺症狀。異位型紫質症、遺傳性紫質症急性發作時，在常曝曬

陽光的皮膚會有水泡、皮膚破損或色素沉澱等皮膚症狀。

急性紫質症發作時，要避免誘發因子 (特別是藥物)、補充碳水化合物及症狀改善治療，主要、也是唯一治療藥物為本院新進的 Normosang[®] (human hemin arginate, 血基質濃縮輸注液) 250 mg/10 mL/amp，含人類血基質。急性發作時給予 Normosang[®] 可直接補充血基質，產生負回饋機制，抑制血基質生合成路徑中第一個步驟的酵素 aminolevulinic acid synthase，減少紫質及其它有毒中間產物繼續產生，矯正患者異常的生化狀況。

Normosang[®] 的臨床研究相當有限，1989 年一篇隨機分派、雙盲試驗，收納 12 名急性肝臟型紫質症，給予 3 mg/kg hemin arginine 四天，患者不論是尿液中 PBG 排除、住院時間 (median 11 天 vs. 8 天)、止痛劑使用量 (median 6425 mg (range 50-20,650) pethidine equivalents vs. 8150 mg (range 0-17,650)) 皆優於安慰劑，但無顯著差異。兩篇觀察性研究顯示，急性紫質症患者儘早使用 hemin arginine (發作 24 小時至 4 天內) 對於腹部及非腹部疼痛、止痛劑減量皆有幫助。

Normosang[®] 適用罕見疾病用藥申請，衛福部許可適應症為治療肝臟型紫質症 (急性間歇性紫質症、異位型紫質症、遺傳性紫質症) 之急性發作。建議劑量為 3mg/kg/day，每日最大劑量為 250mg 或 5mg/kg/day，老人及兒童給藥劑量相同。因 hemin arginine 在 PVC 容器或管路中會降解，且具靜脈刺激性，重複給藥後表淺靜脈系統易受損，因此藥物稀釋及給藥須小心使用。建議使

用前，以 250 mL 生理食鹽水稀釋於玻璃容器後，於大靜脈或中央靜脈緩慢輸注 30 分鐘以上，再以至少 100 mL 生理食鹽水沖洗靜脈：先 10 mL 快速沖洗 3-4 次，再將剩餘生理食鹽水輸注 15-20 分鐘，並且勤更換靜脈導管，避免靜脈炎發生。另外，有小型觀察性研究以 4-20% 白蛋白稀釋，可減少靜脈炎發生。

Normosang[®]常見副作用為輸注部位反應，包括靜脈進入困難、疼痛、腫脹、靜脈炎等；其它副作用：頭痛、發熱、靜脈栓塞、皮膚顏色異常、白血球增多等，長期重複使用可能有鐵質堆積。此藥為人類血液製品，須注意感染風險。交互作用方

面，因血基質為 CYP 輔基，會增加 CYP 作用，透過 CYP 代謝藥物可能受影響，使用時應注意觀察臨床效果。此藥曾有用於孕婦案例報告，使用的孕婦及胎兒無發生異常，但證據仍有限；對哺乳的資料更缺乏，因此在必要情況下，才用於孕婦及哺乳婦。

紫質症為罕見疾病，雖然 Normosang[®]對於治療紫質症的療效與安全性實證，仍顯不足。但因為是目前唯一的治療藥物，臨床治療指引仍建議病患發生急性紫質症時應盡早給予此藥治療，並提供病患疾病與心理支持與衛教，陪伴患者迎向美好的人生。

參考資料

1. Normosang[®] 藥品仿單
2. Herrick AL, McColl KE, Moore MR, et al. Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria. *Lancet*. 1989; 1(8650):1295-7.
3. Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Arch Intern Med*. 1993; 153(17):2004-8.
4. Hift RJ, Meissner PN. An analysis of 112 acute porphyric attacks in Cape Town, South Africa: Evidence that acute intermittent porphyria and variegate porphyria differ in susceptibility and severity. *Medicine (Baltimore)*. 2005; 84(1):48-60.
5. Stein P, Badminton M, Barth J, et al. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. 2013; 50(Pt3):217-23.
6. Anderson KE. Porphyrias: An overview. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on June 08, 2019).
7. Sood GK and Anderson KE. Acute intermittent porphyria: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on June 08, 2019).
8. Lexicomp Online, Hemin: Drug information, Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc.; 2019; June 08, 2019.

藥物警訊

= 臨床藥學科整理 =

Fluorouracil 成份藥品用於缺乏 DPD 酵素的病人，可能發生嚴重或危及生命之風險

歐盟 EMA 發佈含 fluorouracil 相關成份藥品使用於體內缺乏 dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 酵素的病人，可能導致 fluorouracil 血中濃度上升，增加發生嚴重或危及生命副作用的風險。由於 fluorouracil 是一種抗腫瘤、抗代謝物，構造近似於 pyrimidine。Fluorouracil 本身並無活性，經細胞內轉換成兩種活性代謝物 (FdUMP 及 FUTP)，FdUMP 能抑制 thymidylate synthetase，干擾 DNA 的合成。而 FUTP 能嵌入 RNA，從而干擾 RNA 和蛋白質的合成。目前已知含 fluorouracil 或其相關成份藥品 (capecitabine、tegafur、flucytosine)，如使用於體內缺乏代謝 fluorouracil 之酵素 DPD 的病人，可能因無法代謝 fluorouracil，導致其血中濃度上升，當體內累積高濃度的 fluorouracil，則可能導致嗜中性白血球低下、神經毒性、嚴重腹瀉、口腔炎與黏膜發炎等副作用發生，故含 fluorouracil 或其相關成份藥品不應用於 DPD 完全缺乏的病人。因此，當醫師在處方含 fluorouracil 或其相關成份藥品給予病人前，建議可先進行基因檢測，了解病人是否為 DPD 酵素缺乏者，以降低病人發生嚴重不良反應之風險。其次，醫師應密切注意使用含 fluorouracil 或其相關成份藥品的病人，是否出現嚴重不良反應的症狀或徵候 (如：嚴重腹瀉、口腔發炎等)，並提醒病

人若出現不適症狀應儘速回診。

本院品項：

1. 5-Fu® 1000 mg/ 20 mL/ vial (Fluorouracil)
2. Xeloda® 500 mg/tab (Capecitabine)
3. UFT® 100 mg & 224 mg/ cap (Tegafur & Uracil)
4. TS-1® 20 mg/cap (Tegafur, Gemiracil & Oteracil)
5. Flusine® 500 mg/tab (Flucytosine)

※ 資料來源：財團法人藥害救濟基金會

※ 提醒醫療人員，若有任何藥物不良反應，請由醫囑、護囑系統通報，或撥打 13297、13097 通報。

▶▶ 健保給付規定修正

5.1.5.SGLT-2 抑制劑：

自一百零八年七月一日生效

Dapagliflozin (如 Forxiga)、empagliflozin (如 Jardiance)、canagliflozin (如 Canaglu)、ertugliflozin (如 Steglatro) (105/5/1、107/3/1、108/7/1) 每日限處方 1 粒。

本院品項：

1. Xigduo® XR 10 mg & 1000 mg/tab (Dapagliflozin & Metformin)
2. Jardiance® 25 mg/tab (Empagliflozin)
3. Canaglu® 100 mg/tab (Canagliflozin)

2.13.Tolvaptan(105/9/1、108/7/1)：

自一百零八年七月一日生效

2.13.1.Tolvaptan (如 Samsca)(105/9/1、108/7/1)：

- 1.限用於住院病人罹患心臟衰竭及抗利尿激素分泌不當症候群 (SIADH) 引起之低血鈉症(血清鈉濃度低於 125mEq/L)，經傳統治療(包括限水，loop diuretics 及補充鹽分等) 48 小時以上症狀仍無法改善之成年患者，鈉濃度達 125mEq/L(含)以上應即停藥。
- 2.每位病人每年限給付 3 次療程，同次住院限給付 1 次療程。每次療程最多給付 4 日，每日最多給付 1 粒。
- 3.須於使用後監測肝功能，肝功能指數大於正常上限 3 倍者應停用。

2.13.2.Tolvaptan (如 Jinarc)(108/7/11)：

- 1.限腎臟專科醫師處方，須經事前審查核准後使用，每日至多使用 2 粒，每年檢附評估資料重新申請。
- 2.限用於已出現病情迅速惡化跡象之第 3 期慢性腎臟病的 18-50 歲自體顯性多囊性腎臟病(ADPKD)患者，且腎臟影像呈雙側/瀰漫性水泡，病情須符合下列至少一項：
(1)一年之內 eGFR 下降 \geq 5.0 mL/min/1.73 m² 或五年內 eGFR 每年下降 \geq 2.5 mL/min/1.73 m²，且排除其它如脫水、藥物、感染、阻塞等原因所致。

(2) htTKV 符合 Mayo 分期1C-1E disease

3. 病患開始使用 tolvaptan 前，確認下列條件及病史：

(1) 用藥前肝功能正常

(2) 血清尿酸濃度控制在7mg/dL 或以下

(3) 沒有青光眼或經眼科醫師證明眼壓控制良好

(4) 沒有皮膚腫瘤的病史

(5) 沒有電解質異常

(6) 排除懷孕、哺乳、脫水、尿路阻塞、及肝臟損傷病史

4. 出現下列情況時停用 tolvaptan：

(1) 在藥物調整後，肝功能指數仍高於上限三倍

(2) 在使用 tolvaptan 一年後，eGFR 下降仍 $\geq 5\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$

有明顯副作用以致有危害健康的疑慮時

本院品項：Samsca[®] 15 mg/tab (Tolvaptan)

5. 1. 3. GLP-1 受體促效劑(105/8/1、107/4/1、108/7/1)：

自一百零八年七月一日生效

5.1.3.1 Exenatide(如 Byetta)(100/5/1、105/5/1、107/4/1)

1. 限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及/或 sulfonylurea 類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。

2. 本藥品不得與 insulin、DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑等藥物併用。

5.1.3.2 Liraglutide (如 Victoza)、dulaglutide(如 Trulicity)、lixisenatide (如 Lyxumia)(101/10/1、105/5/1、105/8/1、107/4/1、107/7/1)

1. 限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及/或 sulfonylurea 類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。

2. 當患者已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用。

3. 本藥品不得與 DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑併用。

5.1.3.3. 含 lixisenatide 及 insulin glargine 之複方製劑(如 Soliqua)(108/7/1)

1. 限用於第二型糖尿病成人病人，當患者已接受 lixisenatide 或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物併用。

2. 本藥品不得與 DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑併用。

本院品項：

1. Victoza[®] 6 mg/ml, 3 ml/vial (Liraglutide)

2. Trulicity[®] 1.5 mg/0.5 ml/pen (Dulaglutide)

4.3.1. Deferasirox (如 Exjade、Jadenu) (96/7/1、104/12/1、108/7/1)：

自一百零八年七月一日生效

限用於治療因輸血而導致慢性鐵質沉著症(輸血性血鐵質沉積)的成年人及2歲以上兒童患者且符合下列條件之一者：

1. 重型海洋性貧血或骨髓造血功能不良症候群、再生不良性貧血患者。
2. 需長期輸血治療且已併有鐵質沉積之患者，則在患者血清內鐵蛋白 (Ferritin) > 2000ug/L 時使用。
3. 中型(非輸血依賴)海洋性貧血患者：(104/12/1)
 - (1) 使用條件：病患已開始長期接受輸血治療(即一年輸血兩次以上或四個單位以上者)，且血清內鐵蛋白 (Ferritin) > 800 μ g/L(至少二次檢查確認，檢查之間隔需經過至少3個月，並排除感染及發炎等狀況)或肝臟鐵質 (Liver iron content) > 7mg/g dry weight 者。
 - (2) 當肝臟鐵質 < 3mg/g dry weight，或血清內鐵蛋白 (Ferritin) < 300 μ g/L 時即停藥。

本院品項：Exjade[®] 125 mg/tab (Deferasirox)

