

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：林 炳 文
總編輯：張 慧 真
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥物介紹：Rasburicase

蕭潔君*、蔡慧珊

前言

Rasburicase為基因重組之尿酸氧化酵素 (urate-oxidase)，藉由將尿酸轉變為更具水溶性的尿囊素 (allantoin，溶解度為尿酸的5~10倍)，再經由腎臟排除，達到快速降尿酸效果。此藥可用於治療及預防具有腫瘤或化療時引發腫瘤快速溶解 (tumor lysis) 之癌症患者的急性高尿酸血症，避免患者因高尿酸而延遲化療開始治療的時機，為治療腫瘤溶解症候群 (tumor lysis syndrome, TLS) 引起之高尿酸血症的新選擇。

治療用途

衛生署核准用於治療及預防具有高腫瘤負擔，和在開始化學治療時，可能引發快速腫瘤溶解或萎縮危險的血癌患者之急性高尿酸血症。健保給付規定為：

1. 限用於血液腫瘤(急性白血病和 high grade 淋巴瘤) 患者之下列情形：
 - (1) 治療前或療程開始後，成人血清尿酸值高於 10 mg/dL，兒童高於 8 mg/dL 者。
 - (2) 有心臟或腎臟衰竭，無法忍受大量靜脈輸液。
 - (3) 對 Allopurinol 過敏者。
2. 使用以每日一至二劑並以三日為限。

藥物動力學特性

Rasburicase初始反應約在靜脈輸注後4小時出現，並在96小時達到最大反應。其分佈體積約為110~127 mL/kg，半衰期為16~21小時。本藥品為一種蛋白質，主要的代謝途徑為胜肽水解，很少經由腎臟排泄，不會產生藥物交互作用。腎臟或肝臟功能受損的病人，不需調整劑量。

劑量及用法

因目前尚無充分的資料足以建議採取多次的療程，Rasburicase僅可在即將開始實施化療之前或開始實施化學治療期間使用，並僅使用一個療程。建議使用劑量為0.2 mg/kg，每天輸注一次，且輸注時間需大於30分鐘，實際治療期間必須根據血漿尿酸濃度及臨床判斷來決定，最多為7天(健保給付以三日為限)。若為化療患者，通常在給予第一次劑量後的4~24小時後再進行化療；亦可使用0.15~0.2 mg/kg單一劑量，視尿酸濃度再重複投與。

配製方式

本院Rasburicase，商品名：Fasturtec，中文名為「法舒克注射劑」，其劑型規格為每瓶含1.5 mg乾粉，另附有配製溶液。本品項須冷藏(2~8°C)保存，並以包裝內所附之溶劑來配製，將一安瓿(1 mL)內的溶液加入一瓶Rasburicase，輕微地旋轉小瓶，使其混合均勻，不可以搖動，配製後的濃度為1.5 mg/mL。

* 國立成功大學藥理學研究所

所需要配製的溶液量是依據病患的體重，因此一次的輸注劑量需要數瓶的Rasburicase來配製。配製後的溶液再以0.9%氯化鈉溶液稀釋（不可使用葡萄糖稀釋液稀釋），使其總體積成50 mL，且應立即進行輸注。Rasburicase溶液和化學治療藥品必須分開使用不同的輸注管線，以避免發生藥品不相容的情形。若無法避免時，則需在輸注化療藥品和Rasburicase之間，以生理食鹽水沖洗輸注管線。

不良反應及注意事項

常見不良反應有嘔吐（50%）、發燒（46%）、噁心（27%）、頭痛（26%）、腹痛（20%）、腹瀉（20%）、便秘（20%）、口腔黏膜炎及皮膚紅疹（13%）等，而溶血性貧血、嗜中性白血球減少、呼吸窘迫、敗血症黏膜炎

及過敏反應等，雖不常見，但為較嚴重的症狀。此藥使用時，須監測患者是否發生嚴重的過敏反應，當出現過敏性休克、支氣管痙攣、胸痛、呼吸困難、低血壓及蕁麻疹等症狀時，應立即停藥，並給予適當的治療。

Rasburicase的孕婦安全分級為C級，但目前尚無懷孕婦女使用的臨床資料，也不清楚是否會分泌至乳汁。由於在Rasburicase的代謝過程中，會出現過氧化氫（ H_2O_2 ），若為G6PD（glucose-6-phosphate dehydrogenase）缺乏（俗稱蠶豆症），或變性血紅素血症（methemoglobinemia）之患者，使用時發生溶血性貧血的風險會提高，為此藥使用之禁忌。此外，如須監測尿酸值時，患者血液檢體必需浸泡於冰水浴中，避免室溫下Rasburicase持續作用，影響尿酸之監測。

表一、本院治療癌症或化療引起的高尿酸血症之藥物比較表

學名	Rasburicase	Allopurinol
商品名/規格	Fasturtec 1.5 mg/vial	Allopurinol 100 mg/tab
作用機轉	尿酸溶解劑： 為尿酸氧化酵素（urate-oxidase），將尿酸轉變成尿囊素（allantoin）	尿酸生成抑制劑： 抑制黃嘌呤氧化酶（xanthine oxidase）的作用而減少尿酸之生成
適應症	治療及預防具有腫瘤負擔和在開始化學治療時可能會引發快速腫瘤溶解或萎縮之危險的血癌患者之急性高尿酸血症	痛風症、痛風性關節炎、尿酸結石、癌症或經化學治療產生之高尿酸血症
建議劑量	0.2 mg/kg/day x 1~7days	600~800 mg/day Child<10 yrs：10 mg/kg/day
起始作用時間	4 hr	2~3 days
腎功能調量	不須調量	需作調量
藥物交互作用	不易有藥物交互作用產生	Azathioprine、captopril、cyclophosphamide、enalapril、mercaptopurine
使用禁忌	對尿酸酵素或製劑中的成份過敏者、G6PD 缺乏症或其他已知會造成溶血性貧血、或變性血紅素血症的病人。	對 Allopurinol 過敏者

臨床療效

Andre Bosly等人根據1999到2001年，共收納278位白血病、淋巴瘤及實質固態瘤等癌症患者，進行化療前給予Rasburicase (0.2 mg/kg，依病患臨床需求給予1~7天療程)的臨床試驗結果顯示，在122位病童及97位成人患者中，給予最後一劑藥品後24~48小時，有29位 (24%) 高尿酸血症病童平均尿酸值由15.1 mg/dL降至0.4 mg/dL，且在27位 (28%) 高尿酸成人患者，平均尿酸值由14.2 mg/dL降至0.5 mg/dL。在非高尿酸血症病患，93位病童及70位成人病患，給予預防性治療結果亦顯示，平均尿酸值分別可由4.4 mg/dL降至0.8 mg/dL及4.8 mg/dL降至0.4 mg/dL ($p<0.001$)。

另一隨機、比較性第三期臨床試驗顯示，Rasburicase明顯比Allopurinol更快發生效果。在給予第一劑藥品後4小時，比較血漿尿酸值與基準值，Rasburicase治療組平均減少86.0%，Allopurinol治療組平均減少12.1%。兩組具顯著差異 ($p<0.0001$)。

高尿酸血症患者回復至正常尿酸值所需時間，Rasburicase治療組是4小時，而Allopurinol治療組是24小時。此外，迅速控制尿酸可以同時改善病患的腎功能。當病患的腎功能獲得改善時，可以有效地排除血清中過多的磷酸鹽，避免形成磷酸鈣沉澱而進一步破壞腎功能。

結論

Rasburicase 為尿酸之氧化酵素，可將尿酸轉變為更具水溶性的尿囊素 (allantoin)，直接將過多尿酸分解，經由尿液排除，達到快速降尿酸的效果。其適應症為治療及預防化療時引發快速腫瘤溶解之急性高尿酸血症。建議劑量：0.2 mg/kg/day，每天輸注一次，輸注時間

需大於30分鐘，實際治療期間必須根據血漿尿酸濃度及臨床判斷來決定，最多為7天 (健保給付規定：每日一至二劑並以三日為限)。與Allopurinol比較 (如表一)，因價格昂貴，所以當腫瘤溶解症候群病患無法以Allopurinol治療時，可考慮將Rasburicase作為替代用藥。

參考資料

1. Andre Bosly, Anne Sonet, et al. Rasburicase (Recombinant Urate Oxidase) for the Management of Hyperuricemia in Patients with Cancer. *Cancer* 2003; 98: 1048-54.
2. PM Navolanic, C-H Pui, et al. Elitek TM -rasburicase: an effective means to prevent and treat hyperuricemia associated with tumor lysis syndrome, a Meeting Report, Dallas, Texas, January 2002. *Leukemia* (2003) 17, 499-514.
3. S Jeha, H Kantarjian, et al. Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitek), in the management of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: final results of a multicenter compassionate use trial. *Leukemia* (2005) 19, 34-8.
4. Rasburicase (Fasturtec[®])藥品仿單. May 25, 2008。