



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：林芳郁 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國82年3月創刊

副發行人：陳天雄 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

103年4月 主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw 版權所有
第24卷第4期 編輯：張豫立、何沁沁、蔡涵怡、陳奇良、王斯郁、周千濛、李婉詩、王苾如 翻印必究

國內郵資已付
北投郵局
許可證
北台字第2395號
新聞紙類
新聞局出版業
登記證局版台誌
第10352號

藥品評估

Drug Evaluation

Voriconazole (Vfend®) 針劑 之助溶劑 SBECD 與腎損傷之關聯

顏家拓

Voriconazole (Vfend®, 200 mg/vial; 200 mg/tab)是繼ketoconazole、fluconazole後上市的第三代三唑類 (triazole) 抗黴菌藥品。因結構上對14- α -demethylase enzyme具高度親和性，可有效抑制黴菌細胞膜中麥角固醇 (ergosterol) 生合成步驟之細胞色素P450依賴型的去甲基化過程，而達到抑制黴菌生長的效果。本藥較其他triazole類抗黴菌藥品有更廣泛的抗菌範圍，可對抗常見之*Candida species*及造成高致死率之*Aspergillus species*等。目前美國感染症醫學會 (Infection Disease Society of America, IDSA) 建議，voriconazole為治療侵入性麴菌症 (invasive aspergillosis) 的首選藥品及侵入性念珠菌症 (invasive candidiasis) 的非嗜中性白血球缺乏症病患之優先選擇藥品。目前臨床上共有注射及口服劑型，本藥口服劑型的生體可用率極高 (AUC > 96%)、不受胃腸道pH值影響，且罹患麴菌症的病患在吸收、蓄積及非線性藥動學特性均與健康者一致，因此臨床上常將口服及注射劑型相互轉換使用；但若病患有吸收不良、體重極低或與高脂肪飲食共服時，會影響口服劑型之生體可用率，故對於上述病人注射劑型仍為較好之選擇。

Voriconazole針劑用於治療侵入性黴菌

症之起始劑量為6 mg/kg q12h，維持劑量為3-4 mg/kg q12h，但因其水溶性低 (0.7 mg/mL)，故必須藉由添加助溶劑sulphobutylether- β -cyclodextrin (SBECD) 以提高溶解度。SBECD屬於cyclodextrin的衍生物，主要由肝臟代謝與腎臟排除，當在小鼠或大鼠反覆投予SBECD，易造成劑量相關的腎小管阻塞或產生空泡進而發生急性腎損傷。因此中至重度腎功能不良病患 (Scr > 2.5 mg/dL; Ccr < 50 mL/min) 不建議使用，須改以口服voriconazole治療。由於針對SBECD的相關研究僅有動物實驗，證據層級較低，且過去多以cyclodextrin研究推論為主，較少直接對SBECD研究，所以近年來許多學者針對腎功能不良者使用voriconazole針劑進行研究，以釐清本藥造成急性腎損傷之因果關係。

2013年Lilly等人利用美國UMass Memorial Healthcare System資料庫，收錄128位感染侵入性黴菌的腎功能不良病患 (Ccr < 50 mL/min)，其中有19位投予含SBECD的voriconazole、55位投予未含SBECD的caspofungin及54位投予未含SBECD的fluconazole，另外合併使用其他具腎毒性之藥品之比例在voriconazole組為75%，而caspofungin及fluconazole

組則有56%及50%；三組治療期間並無顯著差異 ($p=0.62$)，且治療前病患之腎功能無論以Cockcroft-Gault method或MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) 計算皆無顯著差異 ($p=0.14$ vs. $p=0.36$)。進一步分析發現，無論是中度或嚴重之腎功能不良病患，voriconazole治療過程中，腎功能惡化程度並無顯著差異 ($p=0.45$)，且與其他二組相似($p=0.41$ vs. $p=0.68$)。此外Neofytos 等人於2012年探討中度或嚴重腎功能不良病患($Ccr < 50$ mL/min)，使用voriconazole之口服劑型與注射劑型所做的比較顯示，166位使用voriconazole病患中，42位腎功能不良者投予注射劑型、47位投予口服劑型及77位腎功能正常者使用注射劑型，在治療時間並無顯著差異的條件下，比較治療首日與治療第3天、第7天及治療結束當日Scr值之變化，腎功能不良者使用注射劑型之平均Scr分別為1.93 (95%CI 1.75-2.11)、1.93 (95%CI 1.68-2.18, $p=0.98$)、1.55 (95%CI 1.27-1.83, $p=0.02$) 及1.84 (95%CI 1.57-2.11, $p=0.52$)；腎功能不良者使用口服劑型組則為2.14 (95%CI 1.93-2.36)、2.19 (95%CI 1.90-2.47, $p=0.65$)、2.07 (95%CI 1.67-2.48, $p=0.62$)及2.02 (95%CI 1.63-2.42, $p=0.36$)，顯示在治療時間內無論使用注射劑型或口服劑型兩組腎功能皆無明顯惡化，反而是

與本身疾病嚴重程度造成的急性腎損害具較顯著之相關性。

而對於已接受透析之嚴重腎功能不良者($Ccr < 10$ mL/min)若使用含有SBECD的voriconazole，根據Luke等人於2012年所做的藥品動力學研究發現，雖SBECD於病患體內呈現較高的濃度，但因其為高親水性及低蛋白結合率，故此助溶劑大多分佈於血液管腔中而未進入組織結合，而使得血液透析能有效清除體內所累積的高濃度SBECD ($CSBECD=55$ mL/min)。

整體而言，過去在動物實驗中所觀察到的腎毒性似乎並未於人體的觀察研究中發現，可能與cyclodextrin添加sulphobutylether基團而降低SBECD在腎小管的再吸收有關，並進一步預防此助溶劑沉積在腎臟上皮細胞所造成的急性腎損傷。故目前對於腎功能不良者使用voriconazole注射劑型時，藥品說明書及美國食品藥物管理局(USFDA)建議：(1) 謹慎評估使用靜脈注射voriconazole的好處及風險。(2) 應密切監測患者的血清肌酸酐值。

參考資料

1. Lilly CM, Welch VL, Mayer T, et al. Evaluation of intravenous voriconazole in patients with compromised renal function. BMC Infect Dis 2013;13:14.
2. Neofytos D, Lombardi LR, Shields RK, et al. Administration of voriconazole in patients with renal dysfunction. Clin Infect Dis 2012;54:913-21.

藥品不良反應

Adverse Drug Reaction

疑似 Docetaxel 引起間質性肺炎

許櫻寶

案例：64歲男性，肺腺癌併發惡性肋膜積液，過去曾使用gefitinib (Iressa®)、pemetrexed (Alimta®)、cisplatin (Kemoplant®)及bevacizumab (Avastin®)

等多種非小細胞肺癌治療藥品，但皆效果不彰，病情持續惡化。後續改以docetaxel (Taxotere®) 治療，固定於每次療程的第1及第8天分別注射66 mg，每4週為一療程，但

第六次注射後患者出現噁心、嘔吐及全身虛弱症狀，且胸部X光影像顯示右側胸腔有積液現象，懷疑有肺水腫情形，進行支氣管肺泡灌洗液檢驗排除感染後，疑似為docetaxel引起的間質性肺炎 (interstitial pneumonitis)，立即停用docetaxel並給予methylprednisolone 31.25 mg q6h治療，病情恢復良好，後續治療藥改以肺毒性較低的vinorelbine (Navelbine[®]) 治療，未再併發間質性肺炎。本例Naranjo scale評分為7分，屬「可能」案例。

討論：約3-5%肺癌患者可能發生嚴重的藥品相關肺毒性，包括急性過敏反應併發支氣管痙攣與呼吸困難、間質性肺炎、肺水腫及肺出血等，若併用其他抗癌藥及放射線治療更提高發生率至10%，多種非小細胞肺癌用藥都曾有肺毒性報告，包括本例曾使用的gefitinib、bevacizumab及docetaxel，危險因子包括過去曾罹患肺部疾病、有吸菸習慣或同時併用多種抗癌藥物等。其臨床症狀常為咳嗽、發燒、呼吸困難及血氧過低等，少數可能會快速進展至呼吸衰竭及急性呼吸窘迫症候群。發生時間通常無法預測，可能在投藥後立即產生，或是數天至數週後，主要與體內蓄積藥量有關。

Docetaxel屬於anti-microtubule類抗癌藥，廣泛使用於治療乳癌、非小細胞肺癌、前列腺癌等，皆可能引起間質性肺炎，其發生率約為7-26%，屬於免疫相關的延遲性過敏反應，通常約在給藥後一週至三個月間發生呼吸困難、咳嗽、血氧過低及肺浸潤等症狀，較少發生於已長期使用的病患，且給藥頻率若為單週或雙週一次，通常比三週給藥一次的療程有較高的風險，同時併用gemcitabi-

ne及irinotecan亦會提高不良反應發生率。症狀輕微的患者通常在停藥後能自行痊癒或給予低劑量類固醇後即可緩解症狀，且可再次重新使用此類藥品，但仍有部份患者引發嚴重肺炎及肺纖維化，甚至導致死亡。

Docetaxel相關的肺毒性在一般建議劑量範圍內，發生率與劑量相關，在第三期臨床試驗中，以100 mg/m²治療的乳癌患者，比使用較低劑量60 mg/m²有更高的比例會發生間質性肺炎且其症狀為NCI CTCAE (Common Terminology Criteria For Adverse Events, 美國國家癌症研究院不良反應分級標準) 第3或第4級 (2.2 vs. 0.7%)，其中第3級是指出現嚴重症狀且需供應氧氣，影響自理性日常生活活動能力，第4級是指發生致命性呼吸障礙，需緊急處置 (如氣切或插管)。Docetaxel引起肺炎的發生率亦與給藥頻率有關，根據一項收納161名隨機使用docetaxel三種不同療程的臨床試驗，每週注射一次的患者發生間質性肺炎為27% (共17人，其中3人症狀為NCI CTCAE第3或4級)，而延長至每三週注射一次的患者則降低至6% (共2人，其中1人症狀為NCI CTCAE第3級)。

抗癌藥引起間質性肺炎之處置包括考慮暫停使用懷疑藥品、給予類固醇及支持療法。使用類固醇之時機取決於患者肺損傷的嚴重程度及病情惡化情形，症狀輕微的患者，可每6小時給予methylprednisolone 60 mg；嚴重呼吸衰竭患者，先給予三天methylprednisolone 1000 mg/day後再調降劑量至0.5-1 mg/kg/day；急性呼吸窘迫症候群患者，給予methylprednisolone 1 mg/kg/day或60 mg/day。少數免疫抑制劑如azathioprine亦曾被用來治療藥品相關的肺損傷，例如bleomycin引起的慢性肺損傷，尤其是對類固醇無效或無法耐受的患者。若併發缺氧、低血壓或循環系統衰竭的病患，則需額外給予支氣管擴張劑、升壓劑和輸液補充等以維持足夠的血液灌流量。

Docetaxel引起間質性肺炎的臨床症狀常

難與其他原因造成的肺部症狀辨別，例如癌症患者易有感染問題，因此間質性肺炎可能被忽略，對於有相關症狀的患者，應儘速釐清是否為藥品引起，若是則應採取適當措施。本案例在過去使用多種非小細胞肺癌用藥無效，改以 docetaxel 治療七週後疑似引起間質性肺炎，但無呼吸衰竭和急性呼吸窘迫症候群，遂立即停藥並給予類固醇，三日後病患肺部症狀明顯改善，隨即進行類固醇減量，病情恢復良好，後

續化療藥改以肺毒性較低的 vinorelbine (Navelbine®) 治療，未再併發間質性肺炎。

參考資料

1. Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4963-70.
2. Chen YM, Shih JF, Perng RP, et al. A randomized trial of different docetaxel schedules in non-small cell lung cancer patients who failed previous platinum-based chemotherapy. *Chest* 2006;129:1031-8.

用藥新警訊

Medication Watch

2014年2月藥物安全警訊

王苾如、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
2/17	因產品不含標示成份，Medisca公司主動回收其重新包裝之L-citrulline產品(批號95482/A、95482/B、95482/C、95482/D、96453/A、96453/B、96453/C及96453/D)。美國FDA檢測回收品項後確認上述產品未含有L-citrulline，內含主成份為N-acetyl-leucine。	L-citrulline用於治療罕見之尿素循環(urea cycle)疾病；N-acetyl-leucine則用於治療眩暈(acute vestibular vertigo)。本次回收肇因於FDA接獲數起L-citrulline療效不足之不良反應通報，服用療效不足之L-citrulline無法有效降低尿素循環障礙病人體內之ammonia，嚴重時可能致命。L-citrulline為衛福部公告之罕見疾病用藥。本院現有品項為Stimol® oral solution 1g/10 ml，製造廠為Laboratories Biocodex (法國百科達藥廠)。
2/15	因發現有可見玻璃碎片，Ben Venue Laboratories 主動回收 Roxane Laboratories委託生產之 Acetylcysteine Solution 10% (批號2005479)。	Acetylcysteine Solution適用於吸入或口服給藥。經查該品項未取得台灣許可證。
2/20	因藥瓶中有黑色粒子，且藥瓶、外盒紙箱未標示批號效期或批號效期難以辨認，Agila Specialties主動回收10批Etomidate Injection 2 mg/mL 10 mL 和 20 mL。	Etomidate為超短效非barbiturate類安眠藥，核准用於麻醉誘導。藥瓶中之黑色粒子，經確認為紙質標籤。回收品項由Mylan藥廠之子公司Agila Specialties製造，產品標示Pfizer出品，所有品項皆流通於美國境內。經查該品項未取得台灣許可證。