

成大醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：楊俊佑
總編輯：葉鳳英
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06)2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
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

藥物不良反應案例探討： Voriconazole注射劑型引起之急性腎損傷

高淑敏、魏辰芳¹、蕭淑華²、葉鳳英

背景

Voriconazole 屬第二代 triazole 類抗黴菌藥物，上市品項包含注射及口服兩種劑型。Voriconazole 水溶性不佳，因此加入環糊精(cyclodextrin)衍生物 sulfobutylether- β -cyclodextrin sodium salt (SBECD)當作助溶劑，增加注射藥品之水溶性。雖然 SBECD 已經過改良，但仍可能引起肝、腎毒性之不良反應，尤其對於血清肌酸酐清除率(CCr)小於 50 mL/min 中至重度腎功能不良，此賦形劑可能在這類病患腎小管中蓄積而導致腎功能惡化。目前使用注射劑型 voriconazole 發生急性腎損傷的不良反應報告尚屬罕見，發表之案例約在注射後 24 小時內發生，換藥後數天至數月可恢復其腎功能。

案例陳述

本案例為一位66歲男性病患，過去病史有高血壓與慢性腎臟病，多年前曾做過雙側髖關節置換手術。此次因骨髓炎進行手術治

本期要目

- 藥品不良反應案例探討：Voriconazole 注射劑型引起之急性腎損傷……………高淑敏、魏辰芳、蕭淑華、葉鳳英
- 藥物介紹：Degarelix……………李芸瑄、陳弘益
- 藥物介紹：Sugammadex……………陳韋臻、鄭清鳳

療，術後傷口疑似黴菌感染，給予 amphotericin B 治療，因傷口培養出 *Aspergillus fumigatus*，將抗黴菌藥物改為注射劑型 voriconazole。在水份攝取量未太大改變下，注射後不到24小時，尿量由每日4450 mL降至1000 mL，5天後血清肌酸酐數值由注射 voriconazole 前 2.03 mg/dL 上升至 4.76 mg/dL，兩週後更上升至 7.4 mg/dL (圖一)，懷疑是 voriconazole 注射劑所引起之急性腎損傷，於是將注射劑型改為口服劑型繼續治療，並給予利尿劑與限水治療，數天後其腎功能逐漸恢復。之後藥物不良反應因果關係尚在評估階段，病患因轉病房又再次給予注射 voriconazole，且血清肌酸酐再度上升，當注射劑型改為口服後，血清肌酸酐又逐漸下降。經文獻搜尋結果，曾有 voriconazole 注射劑引起急性腎衰竭之案例報告，且根據此病患給藥時間與發生副作用之臨床表現，與案例報告有許多相似處，雖時序上無法完全排

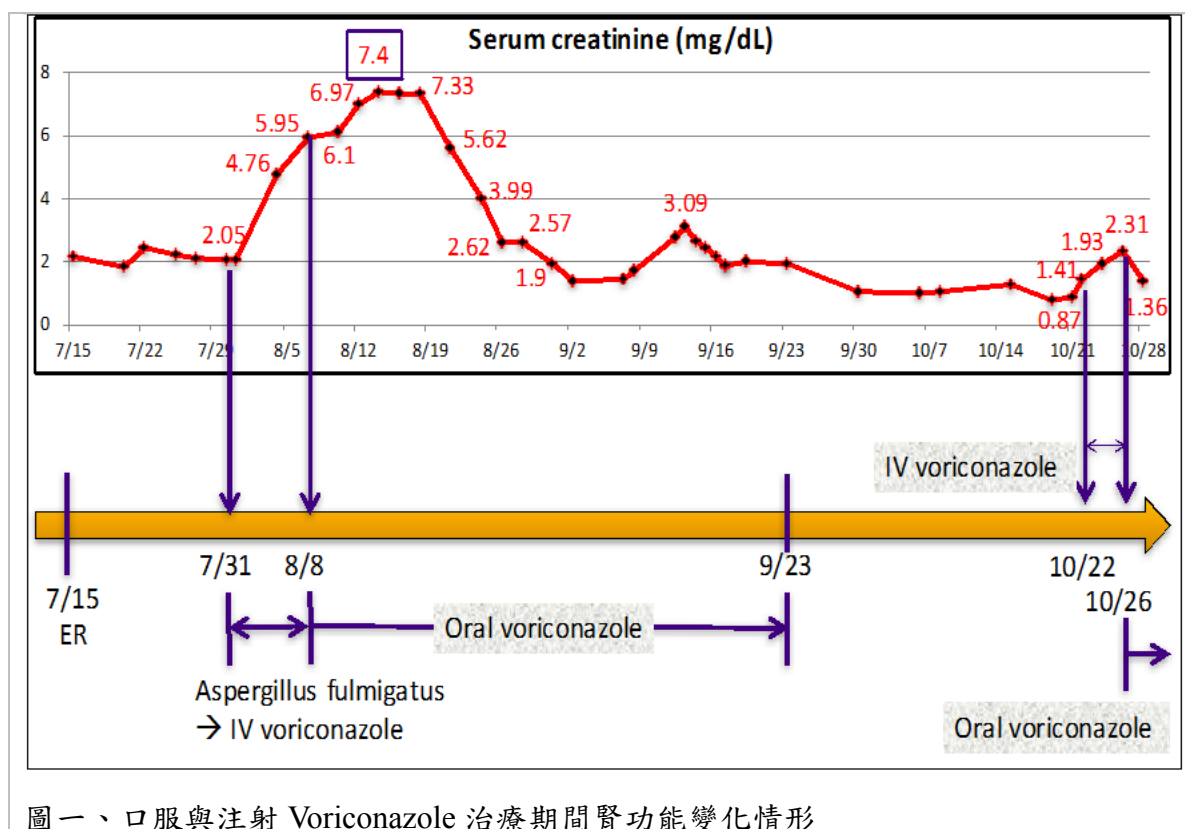
除敗血症的影響，本案經Naranjo score評估藥物不良反應，結果為極可能(表一)。

結論

腎功能不良病患使用注射劑型 voriconazole，需特別注意因SBECD蓄積於腎小管而造成之急性腎功能惡化，另外，除注射劑型 voriconazole 外，台灣市面上尚有其他藥品也含此賦形劑(表二)，使用時亦需留意。

參考資料

1. Turner RB et al. Worsening renal function in patients with baseline renal impairment treated with intravenous voriconazole: A systematic review. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(4):362-366.
2. Pfizer Inc. Voriconazole (Vfend®) package insert. New York, NY: Pfizer Inc.; 2014.
3. Stella VJ et al. Cyclodextrins. *Toxicol Pathol*. 2008;36(1):30-42.
4. Abel S et al. Pharmacokinetics, safety and tolerance of voriconazole in renally impaired subjects: two prospective, multicentre, open-label, parallel-group volunteer studies. *Clin Drug Investig*. 2008;28(7):409-420.
5. Wang F et al. Voriconazole therapy: Associated acute kidney injury. *Afr. J. Microbiol. Res*. 2011;5(25):4359-4362.



圖一、口服與注射 Voriconazole 治療期間腎功能變化情形

表一、Naranjo Score

	是	否	不知
1. 此不良反應是否有研究報告確定？	+1	0	0
2. 此不良反應是否發生於服藥之後？	+2	-1	0
3. 當停藥或使用此藥之解藥，不良反應是否減輕？	+1	0	0
4. 停藥一段時間再重新使用該品項，同樣的不良反應是否再度發生？	+2	-1	0
5. 有沒有其他原因(此藥之外)可以引起同樣之不良反應？	-1	+2	0
6. 當給予安慰劑時，此項不良反應是否會再度發生？	-1	+1	0
7. 此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？	+1	0	0
8. 對此病人而言，藥物劑量與不良反應的程度是否呈正向關係？	+1	0	0
9. 病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？	+1	0	0
10. 此項不良反應是否有客觀的證據？	+1	0	0
總分 6 分；判斷屬於下列何者：			
☐ ≥ 9 分，確定 ☒ 5-8 分，極可能 ☐ 1-4 分，可能 ☐ ≤ 0 分，存疑			

表二、國內外含似 cyclodextrin 賦形劑之藥物品項

	國外 (SBECD)	台灣 (cyclodextrin)	成大醫院 (cyclodextrin)
學名/ 商品名	1. Ziprasidone / Geodon 2. Aripiprazole / Abilify 3. Amiodarone / Nexterone 4. Maropitant / Cerenia 5. Posaconazole / Noxafil	1. Famotidine / Gaster D 2. Ziprasidone/ Geodon (SBECD) 3. Itraconazole / Itranox (β)	Alprostadi / Promostan (α)
廠牌	1. Pfizer Pharmaceuticals, New York, NY 2. Otsuka America Pharmaceuticals, Rockville, MD 3. Prism Pharmaceuticals, King of Prussia, PA 4. Pfizer Animal Health, New York, NY 5. Merck & Co., Inc.	1. Astellas Pharma Tech Co. 2. Pfizer Pharmaceuticals, New York, NY 3. 台灣東洋藥品	中國化學製藥 / Ono Pharmaceutical Co.

【備註】

Voriconazole 注射劑仿單：「若患者有中度至嚴重的腎功能異常(肌酸酐清除率 <50 mL/min)時，會導致靜脈內輔藥SBECD在靜脈內累積，此時除非靜脈注射voriconazole的好處大於風險，否則應以口服方式治療這些患者。」所以若要使用voriconazole 注射劑，應該密切監測患者的血清肌酸酐值。