

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
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：Posaconazole

林宗萱、李惠娟

前言

Posaconazole 屬於三氮環(triazole)的azole類抗黴菌藥物，用於治療或預防免疫力低下者之侵入性黴菌感染。在 1990 年代，侵入性的黴菌感染以念珠菌屬(*Candida species*)為主，由於 fluconazole 預防性用藥的廣泛使用，使得念珠菌屬的感染減少，取而代之的是麴菌屬(*Aspergillus species*)的侵入性感染增加，而又隨著對麴菌屬具活性的 voriconazole 廣泛投藥，近年來則發現其它較難處理的伺機性黴菌(如：*Zygomycetes*)產生。由此可見，侵入性黴菌感染的盛行率是隨著抗黴菌藥物的進展在演變，而 posaconazole 抗菌範圍廣，不論對 *Candida* 或 *Aspergillus*，甚至對 *Zygomycetes* 都有抗菌活性，所以在一些難治療的黴菌感染，有其臨床治療之角色(表一)。

治療用途

衛生署核准 posaconazole 適應症限用於符合下列條件之一者使用：

1. 對 amphotericin B 或 itraconazole 或 voriconazole 治療無效或不能忍受之成人侵入性麴菌病(invasive aspergillosis)的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少 7 天，感染惡化或未改善)。

本期要目

- 藥物介紹：Posaconazole……林宗萱、李惠娟
- 藥物介紹：Tadalafil……洪伯銘、施景耀
- 新藥通知……藥品諮詢組

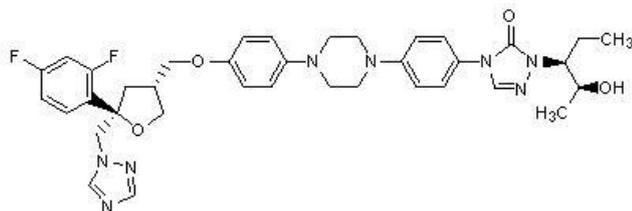
2. 對 itraconazole 或 fluconazole 治療無效或不能忍受之成人人口咽念珠菌感染(oropharyngeal candidiasis)的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少治療一段時間：持續性黴菌血症 3 天，非黴菌血症型感染 7 天，食道念珠菌病 14 天，感染惡化或未改善)。
3. 適用於 13 歲以上高危險病人，用來預防侵入性黴菌感染，包括造血幹細胞移植接受者因為植體宿主反應，而接受高劑量免疫抑制劑治療，及 acute myelogenous leukemia (AML)或高危險 myelodysplastic syndrome (MDS)病人接受誘導化學治療，而引起長期嗜中性白血球減少症。

而健保給付規定除了同上述 1、2 點外，另外也規範：用於造血幹細胞移植接受者因發生嚴重(grade III、IV)急性植體宿主反應(acute graft versus host reaction, GVHD)，而接受高劑量免疫抑制劑(prednisolone 使用劑量超過 0.8mg/kg/day)治療之 13 歲以上高危險病人，做為預防侵入性黴菌感染，使用期間以 3 個月為限。而且使用本藥須經感染症專科醫師會診確認需要使用，申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料。

作用機轉

Posaconazole 藉由抑制黴菌細胞膜的羊毛脂醇 14 α -脫甲基酶 (lanosterol 14 α -demethylase) (CYP450-dependent enzyme)，影響黴菌細胞膜形成所需的麥角脂醇(ergosterol) 生合成，進而使得黴菌細胞膜生成失去平衡，達到抑制黴菌的效果。

與前一代 imidazole 環的 azole 類藥物 (如：ketoconazole) 相比，posaconazole 結構的改變使得其對黴菌酵素的專一性提升，對人體的肝毒性也較小。而環狀結構的延長，提高其脂溶性，且口服吸收佳，尤其與食物併服可增加其吸收；此品項目前並無注射劑型，而由於侵入性黴菌感染可能導致病患因口腔黏膜炎、噁心等原因而不易進食，故以口服懸液劑上市，方便病患服用。(圖一)



圖一、Posaconazole 結構

(摘自 Product Information of Noxafil [MSD Corp.])

藥物動力學特性

Posaconazole 的口服吸收佳，服藥後約 3 小時達最高血中濃度，研究發現對患者及健康受試者投予超過每天 800 mg，曲線下總面積 (AUC) 並未更增加；而比較服用 200 mg 每日四次及 400 mg 每日兩次，發現服用 200 mg 四次產生的 AUC 較大。由於 posaconazole 為高脂溶性藥物，研究發現搭配無脂食物或低脂營養補充品的 AUC 比空腹服用增加 2.6 倍，而搭配高脂食物或高脂營養補充品的 AUC 比空腹服用增加 4 倍，因此建議 posaconazole 口服懸液劑應搭配食物及營養補充品一起服用。

Posaconazole 平均半衰期為 35 小時，少部分由肝臟(15-17%)經由葡萄糖醛酸反應 (glucuronidation) 代謝，大部分仍以原型由糞便排除。腎臟並非主要排除途徑(13-14%)，因此不需依腎功能調量，也無法藉由血液透析移除 posaconazole。在一個以肝損傷患者為研究對象，發現患者體內的 AUC 會因藥品半衰期延長而有所增加，由於在肝功能不全者的藥動學資料有限，因此重度肝功能不全患者，投與 posaconazole 時應特別謹慎。

劑量及用法

Posaconazole 應隨餐服用，口服懸液劑使用前必須振搖均勻。使用劑量如下：

1. 對於 amphotericin B、itraconazole 或 voriconazole 治療無效或不能忍受之成人侵入性麴菌病：400 mg (10 ml) 每日服用兩次。無法進食或補充營養品的患者，則應 200 mg (5 ml) 每日服用四次。
2. 對 itraconazole 或 fluconazole 治療無效或不能忍受之成人口咽念珠菌感染：400 mg (10 ml) 每日服用兩次。
3. 用於 13 歲以上預防侵入性黴菌感染：200 mg (5 ml) 每日服用三次。應在預期發生嗜中性白血球減少症數日之前開始使用 posaconazole 預防，並在中性白血球計數 (ANC) 超過 500 cell/mm³ 後，繼續治療 7 天。

治療的期間應以原來疾病的嚴重度、從免疫抑制復原的情況及臨床反應為根據。小於 13 歲之青少年及兒童的安全性和療效尚未被確認，故不建議使用。

禁忌與藥物交互作用

Posaconazole 抑制 CYP450-dependent 的 lanosterol 14 α -demethylase，因此，這類藥品不只會抑制黴菌細胞膜的生合成，也會抑制人

體肝臟代謝酵素，所以在與其他藥物併用時須特別注意藥物交互作用。Posaconazole 為 CYP3A4 的抑制劑，與經由 CYP3A4 代謝的藥物易產生藥物交互作用，使得與 posaconazole 併服的藥物血中濃度上升，目前有以下三類藥品列為併用禁忌：

1. 麥角生物鹼衍生物(如：ergotamine)。
2. 經由 CYP3A4 代謝的 HMG-CoA reductase inhibitors (如：simvastatin、lovastatin 及 atorvastatin)。
3. 因經由 CYP3A4 代謝而引起藥物血中濃度升高，進而可能增加 QT 間期延長或發生 torsade de pointes 的藥物，如：quinidine、terfenadine、astemizole 等。

此外，還有許多經由 CYP3A4 代謝的藥物與 posaconazole 併服時會產生的交互作用，併用時須調整劑量。例如 cyclosporine、tacrolimus、sirolimus 等免疫抑制劑、長春花生物鹼等化療製劑及 HIV 蛋白酶抑制劑等，這些藥物因其可能使用在預防侵入性黴菌感

染的病人身上，所以在併用時須特別謹慎調整劑量。

Posaconazole 在肝臟經由 glucuronidation 結合代謝，因此併用影響這些代謝路徑的抑制劑(如：verapamil、cyclosporine、clarithromycin 等)或誘導劑(如：rifampicin、carbamazepine、phenytoin、efavirenz 等)，會影響 posaconazole 的血中濃度，併用時也須特別注意。

不良反應及注意事項

常見的不良反應有低血鉀(30%)、腸胃道副作用(腹瀉 10-42%、噁心 9-38%、嘔吐 7-29%)、頭痛(8-28%)、發燒(6-42%)等，其他還有一些不常見但嚴重的不良反應，如 QT 間期延長(1-2%)、肝臟衰竭等，因此在 posaconazole 的治療期間，肝功能指數異常的病患須監測是否有肝損害惡化的情形(建議監測肝功能指數與膽紅素)。如果臨床徵兆及症候顯示肝病惡化，則應考慮停止 posaconazole 的治療。

表一、抗黴菌藥物之抗菌範圍 (摘自 Clinical Infectious Disease 2010; 50:405-15)

Fungal species	FLU	ITRA	POSA	VOR	AMB	Echinocandins ^a
<i>Aspergillus fumigatus</i>	-	+	+	+	+	+
<i>Aspergillus flavus</i>	-	+	+	+	+	+
<i>Aspergillus terreus</i>	-	+/-	+	+	+/-	+
<i>Candida albicans</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Candida krusei</i>	-	+/-	+	+	+/-	+
<i>Candida glabrata</i>	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+
Other <i>Candida</i> species ^b	+	+	+	+	+	+/-
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	+	+	+	+	-
<i>Coccidioides</i> species	+	+	+	+	+	-
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	+/-	+	+	+	+	-
<i>Histoplasma capsulatum</i>	+	+	+	+	+	-
<i>Fusarium</i> species	-	-	+/-	+/-	+/-	-
<i>Zygomycetes</i>	-	+/-	+	-	+	-
<i>Scedosporium apiospermum</i>	-	-	+	+	+/-	-
<i>Scedosporium prolificans</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Trichosporon</i>	-	-	ND	+	+/-	-

+: in vitro activity; -: no in vitro activity; +/- modest in vitro activity;

AMB: amphotericin B; FLU: fluconazole; ITRA: itraconazole; ND: no data; POSA: posaconazole; VOR: voriconazole.

^a Caspofungin, micafungin, and anidulafungin. ^b *Candida parapsilosis* is less susceptible in vitro to the echinocandins.

表二、院內口服 azole 類藥物比較表

主成分 (商品名)	Posaconazole (Posanol) [®]	Itraconazole (Sporanox) [®]	Fluconazole (Diflucan) [®]	Voriconazole (Vfend) [®]
規格	40 mg/ml, 105ml/btl	100 mg/cap	50 & 150 mg/cap	200 mg/tab
抗黴菌範圍	<i>Zygomycetes</i> , <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , <i>B. dermatitidis</i> , <i>H. capsulatum</i> , <i>C. immitis</i> , <i>Malassezia</i> species, <i>Scedosporium</i> , dematiaceous molds	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>B. dermatitidis</i> , <i>H. capsulatum</i> , <i>C. immitis</i> , <i>P. brasiliensis</i>	Most <i>Candida</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>B. dermatitidis</i> , <i>H. capsulatum</i> , <i>C. immitis</i> , <i>P. brasiliensis</i> (not <i>C. krusei</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>Aspergillus</i> species)	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , <i>B. dermatitidis</i> , <i>H. capsulatum</i> , <i>C. immitis</i> , <i>Malassezia</i> species, <i>Scedosporium</i> , dematiaceous molds (not Mucormycosis; caution <i>C. glabrata</i>)
水溶性	低	低	高	高
CSF/血中濃度	-	< 0.01	> 0.7	0.5
半衰期(hr)	20-66	24-42	22-31	6
代謝	- (原型由糞便排除)	肝	腎	肝
蛋白結合率	98%	99.8%	11%	58%
FDA 懷孕分級	C	C	C	D
成人建議劑量	10 mL (400 mg) bid or 5 mL (200 mg) tid	200-400 mg/day	100-800 mg/day	≥40kg, 400mg q12h x2 doses then 200 mg q12h
腎功能調量	不需調整，但嚴重 腎功能不全者須注 意治療效果	Ccr < 10 ml/min: 劑量減半	Ccr ≤ 50 ml/min : 劑量減半	不需調整
肝功能調量	不需調整	不需調整	無建議資料	輕或中等程度不全 者維持劑量減半； 嚴重肝硬化者無使 用建議資料
交互作用	UDP substrate CYP3A4 inhibitor	CYP3A4 substrate & inhibitor	CYP2C19、2C9 inhibitor；Moderate CYP3A4 inhibitor	CYP2C19、2C9、3A4 substrate & inhibitor
不良反應	心律不整、肝毒性、 胃腸道不適	肝毒性、惡化心衰 竭、胃腸道不適	皮疹、肝指數上升、 血液學變化	視覺異常、肝毒性、 心律不整、輸注相關 過敏反應
健保價(元)	14,742	26.7	47.1 / 68	1,404
每日藥價(元)	2,808 (20 mL)	53-107	115-230	2,808

對於 posaconazole 使用於孕婦，目前尚無足夠資料可供參考。動物研究顯示其具生殖毒性，但其對人類的危險性則仍未明，FDA 懷孕分級為 C，生育期婦女在治療期間必須避開，懷孕期間不可使用 posaconazole，除非對母親的效益大於對胎兒的危險。

臨床療效

在一項由 Ullmann, A. J 等人進行的國際性隨機雙盲第三期臨床試驗中，收錄 600 位接受免疫抑制劑治療之骨髓造血幹細胞移植的病患，比較使用口服 posaconazole 懸液劑 (n=301) 和使用口服 fluconazole (n=299) 作為預防性侵入性黴菌感染的效果，共使用 16 週，並排除懷疑或可能已經受到侵入性黴菌感染的患者，發現臨床失敗率兩者結果相似 (posaconazole 33% vs fluconazole 37%)，但在預防侵入性麴菌屬的感染 (1% vs 5.9%， $p=0.001$) 及降低因黴菌感染引起的死亡率 (1% vs 4%， $p=0.046$)，則以 posaconazole 的效果較好。

2007 年 Cornely, O. A. 等人進行的隨機開放性研究，以接受緩解型化學治療導致長期嗜中性白血球缺少症的急性骨髓性白血病 (AML) 或骨髓造血不良症候群 (MDS) 的患者 (n=602)，比較使用 posaconazole (200mg 每天三次，n=304) 及對照組 (fluconazole (400mg 一天一次，n=240) 和 itraconazole (200mg 每天兩次，n=58))，作為預防性侵入性黴菌感染的效果，發現 posaconazole 組發生侵入性黴菌感染率明顯低於對照組 (1% vs 7%， $p<0.001$)，存活率也優於對照組 (posaconazole 與對照組之死亡率分別為 16% vs 22%， $P=0.048$)。

結論

與本院現有之口服抗黴菌用藥相比較(表

二)，posaconazole 之抗菌範圍較廣效，且口服吸收佳，方便投予；缺點是需注意可能產生藥品交互作用、每日藥費也較高。而臨床上也為了避免產生抗藥性，目前各治療指引均建議將其保留為後線用藥，用於預防高危險病人的侵入性黴菌感染及難治療的黴菌感染第二線用藥。病患服用時宜與食物或營養補充品併服，以促進其口服吸收；而由於其會抑制肝臟代謝酵素 CYP3A4，因此與其他藥物併用時，須特別注意是否可能產生藥物交互作用。

參考資料

1. Ullmann, A. J. et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 335-47.
2. Cornely, O. A. et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356:348-59.
3. William J. Watkins, Thomas E. Renau. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery: Therapeutic Agents, Vol. 2, 5th ed.* 2003.
4. Watkins, W. J. and Renau, T. E. *Antifungal Agents. Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery and Development* 2003; 881-918.
5. Konstantinos Leventakos et al. Fungal infections in leucopenia patients : how do we prevent and treat then? *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:405-15.
6. Posaconazole (Posanol[®]) 藥品仿單. Oct, 2010.