

國立臺灣大學醫學院臨床藥學研究所

碩士論文

Graduate Institute of Clinical Pharmacy

College of Medicine

National Taiwan University

Master's Thesis



某醫學中心 Posaconazole 之療劑監測

Therapeutic Drug Monitoring of
Posaconazole in a Medical Center

蔡弘穎

Hon-Ying Tsai

指導教授：沈麗娟 副教授

林淑文 講師

Advisor: Li-Jiuan Shen, Ph.D.

Shu-Wen Lin, M.S., Pharm D.

中華民國 102 年 7 月

July 2013

國立臺灣大學碩士學位論文
口試委員會審定書

某醫學中心 Posaconazole 之療劑監測
Therapeutic Drug Monitoring of
Posaconazole in a Medical Center

本論文係蔡弘穎君（學號 R00451003）在國立臺灣大學
臨床藥學研究所完成之碩士學位論文，於民國 102 年 7 月
22 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明。

口試委員：

林 淑 文

（簽名）

（指導教授）

沈 麗 娟

（簽名）

（指導教授）

李 啟 誠

凌 宇 凡

蕭 非 元

系主任、所長：

何 慈 芳

（簽名）

致謝



終於，在口試完成、論文送印前，有時間好好整理心中的感謝。謝謝願意參加 posaconazole TDM 的病友們，在辛苦治療時仍給我學習的機會，謝謝勇敢的你們。謝謝淑文老師的指導，我才能依自己興趣完成這麼特別的研究，從研究發想到收案、分析，都因為有老師耐心的指導與討論，和樂觀幫我們打氣，一切才能順利。謝謝沈麗娟老師在儀器分析和基因型上的指導，每次 lab meeting 都帶給我新的想法，讓研究更明朗。謝謝蕭斐元老師的統計支援，我的研究才能傳達更多資訊。謝謝口委陳宜君醫師和李啟誠醫師給的建議和鼓勵；劉家豪醫師、孔祥琪醫師和黃于珊醫師幫忙臨床評估，也讓我對研究和臨床實務的連結更有概念。謝謝王妤文學姊，拉近我和複雜疾病的距離，也教我更熟悉病人狀況。謝謝病房的醫師、護理師、醫檢師、書記姐姐們，你們的一句話、一個動作都讓收案更順利。謝謝營養室鄭金寶主任、郭月霞營養師和其他營養師們對飲食評估提供許多意見和幫助。謝謝藥品管理組紀佩吟學姊的幫忙，讓收案得以完整。感謝研究室的魏明鋒學長、唐新亞學長幫忙分析基因型和濃度，更教我許多分生和儀器分析的知識。謝謝同研究室的張鈺敏同學一起苦中作樂，還要謝謝 506 學長姊們的經驗傳承。謝謝林卉敏同學，讓研究有個順利的開始，也對研究設計提出許多想法。感謝行政院衛生署暨國立臺灣大學傳染病防治研究及教育中心提供經費補助。

當然還有臨藥所 R00 同學們、林銘彥學長和李翊吟助教，無論吃飯、亂串門子吐槽、互相幫忙口試練習....這些都是辛苦時光中會永遠記得的!不管因為什麼理由唸臨藥所，有特別的你們才有特別的這兩年，「珍惜相聚時互放的光芒」，相信未來我們都會很不錯的!

謝謝最親愛的家人們，理解並全力支持我的興趣與夢想，在寫論文期間感到挫折時給我最大的溫暖。謝謝 jojo 每晚奔向疲累回到家的我，我知道你是在幫我加油的!也謝謝所有給我鼓勵的朋友、所有曾在或仍在論文黑洞中的研究生們，謝謝最特別的朋友，一直以來帶給我的成長和幫助。

中文摘要



背景

黴菌感染主要發生在免疫不全病人，會造成嚴重的共病（morbidity）與死亡率（mortality）。廣效性抗黴菌藥物 posaconazole 在黴菌感染的預防及治療都有重要的角色。Posaconazole 血中濃度越高療效反應越好，越來越多文獻提出監測 posaconazole 血中濃度的重要性。但臨床觀察 posaconazole 血中濃度有極高的個體間（inter-individual）和個體內（intra-individual）差異，亦受飲食、腸胃道功能、腸胃用藥等影響。之前研究未有 posaconazole 與 P-glycoprotein(MDR1) SNPs 1236 C>T, 2677 G>T/A, 3435 C>T/A 和 haplotype 的相關研究，更缺乏亞洲族群使用 posaconazole 的相關研究，目前也沒有研究探討此藥物代謝酵素 UGT1A4 基因多重性的影響。

研究目的

分析 posaconazole 處方型態，探討 posaconazole 濃度和臨床反應、藥品不良反應的關係，並分析可能影響 posaconazole 濃度的因子。最後評估本院是否需要例行監測 posaconazole 血中濃度。

研究方法

本研究於 2012 年 11 月 1 日至 2013 年 5 月 31 日間，在國立臺灣大學附設醫院前瞻性收案使用 posaconazole 的病人。經病人簽署受試者同意書後，於服藥 7-10 天穩定狀態後進行療劑監測，測量儀器為 HPLC 和 UV 偵測吸收波長，並以 PCR-RFLP 分析酵素基因多型性。本研究將療劑監測結果報告給醫療團隊，並提供劑量調整、藥物交互作用建議處置等藥事服務。

記錄用藥期間病人基本資料、生化檢驗值、posaconazole 處方型態、病人腸

胃道功能及飲食狀況、藥品交互作用，並觀察是否出現相關不良反應。臨床反應部分，由感染科醫師就用藥結束時或研究觀察終點時，評估 posaconazole 之預防或治療反應。

統計方法以 χ^2 test、Fisher exact test、Mann-Whitney U Test 檢定兩組差異，以 simple linear regression、multiple linear regression with and without GEE model 與 logistic regression 分析 posaconazole 濃度，與各種危險、預後因子的影響力。

研究結果

本研究總收案人數 42 人，有效樣本共 41 位，包含 23 位預防性及 18 位治療性使用。預防性使用部分，共 33 件預防事件（化學治療 27 件，移植後植體宿主反應組 6 件），年齡中位數為 43（22-72）歲，65.2% 為女性。18 位治療性使用 posaconazole 病人中，年齡中位數為 53.5（27-87）歲，一半為女性，13 位（72.2%）有潛在血液疾病，適應症以可能感染（44.4%）和確定感染（38.9%）為主，用藥原因以前線治療失敗或出現副作用（55.6%）居多。

研究期間共有 103 筆濃度資料，預防性使用 53 筆，中位數為 643 ng/mL（137-2397），達到文獻建議目標比例為 43.4%；治療性使用 50 筆，中位數為 711.5 ng/mL（0-3223），目標達成率 22%。另外，同一病人的濃度變化可達 0.9-10.7 倍。

臨床反應部分，預防性使用的失敗率為 15.2%，經感染科醫師判斷，侵入性黴菌感率為 9.1%。預防失敗組 posaconazole 濃度目標達成率為 0%，且顯著較成功組低。但在納入其他預後因子分析後，posaconazole 濃度無顯著意義。治療性使用 posaconazole 的成功率為 50%，但濃度在成功、失敗組的分佈無顯著差異。和 posaconazole 使用相關之不良反應有 ALT 上升（11.8%）、AST 上升（3.9%）、低血鉀（7.8%），和 posaconazole 血中濃度無明顯相關。

年紀、腹瀉、併用 PPI、併用酵素誘導劑會顯著降低 posaconazole 濃度，增加攝食量則和濃度上升相關。MDR1 2677G>T/A 基因多型性和濃度分佈有顯著

關係，其他基因多型性則無顯影響。

結論

本研究中 posaconazole 血中濃度越高，預防黴菌感染效果越好。血中濃度和治療效果的關係則無顯著意義。Posaconazole 濃度在個體內及個體間差異性大，年紀、腸胃道功能、併用藥品和攝食量扮演重要角色，因此 posaconazole 血中濃度監測在預防性使用，或病人腸胃道功能變化大時有其必要性。

關鍵字

Posaconazole、療劑監測、posaconazole 血中濃度、侵入性黴菌感染、單核苷酸多型性(single nucleotide polymorphism, SNP)

Abstract



Background

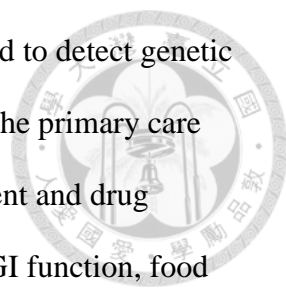
Invasive fungal infection (IFI) may cause high mortality and morbidity in immune-compromised patients. Posaconazole, a new triazole antifungal agent with broad spectrum coverage, was approved for both treatment and prophylaxis of IFIs. Previous studies have demonstrated the relationship between posaconazole plasma concentration and efficacy, thus, the importance of posaconazole therapeutic drug monitoring (TDM) was gradually accepted. However, studies found inter- and intra-individual variation between concentrations, and these phenomena were affected greatly by GI function, food intake and concomitant medication. Besides, the role of p-glycoprotein MDR1 SNP 1236 C>T , 2677 G>T/A , 3435 C>T/A and haplotype, and UGT1A4 genotype are less studied. Furthermore, there's a lack of posaconazole TDM study in Asian population.

Objectives

The study was designed to describe the prescribing pattern of posaconazole, to study the relationship between concentration and clinical outcomes/ adverse events, to identify factors that influence plasma concentration, and to evaluate whether routine TDM is needed in our institution.

Methods

This prospective study was conducted at National Taiwan University Hospital between November 2012 and May 2013, and informed consents were signed before enrollment. After 7-10 days of taking posaconazole, steady state concentration was



measured by HPLC and UV detector, and PCR-RFLP was performed to detect genetic polymorphism. The results of posaconazole TDM were reported to the primary care team, and we also provided recommendation about dosage adjustment and drug interaction. Baseline characteristics, lab data, prescribing patterns, GI function, food intake and drug interaction were collected, and adverse effects were recorded during study period. Clinical responses were evaluated by infectious disease specialists at the time of posaconazole discontinuation or study end date, whichever occurred first.

χ^2 test, Fisher exact test and Mann-Whitney U Test were used to compare the difference between groups; simple linear regression, multiple linear regression and multiple logistic regression were performed to study the impact of posaconazole concentration on clinical outcomes.

Results

A total of 41 patients with TDM results were enrolled, including 23 prophylaxis and 18 treatment use. There were 33 prophylaxis events (27 events for chemotherapy, 6 events for graft-versus-host disease). The median age was 43 years old (22-72), and 65.2% of the patients were females. As for the treatment group, the median age was 53.5 years old (27-87), 50% of the patients were females, 72.2% had hematologic underlying disease, and posaconazole was prescribed mostly for possible (44.4%) and proven (38.9) IFIs due to failure or intolerance of previous antifungal agents (55.6%).

We collected 103 posaconazole concentrations, 53 in the prophylaxis and 50 in the treatment group. The median concentration was 643 ng/mL (137-2397) in the prophylaxis group, and 43.4% of the concentrations achieved the goal for prophylaxis. The median concentration was 711.5 ng/mL (0-3223) in the treatment groups, and

only 22% reached the goal for treatment. Besides, concentration could be 0.9- 10.7 times different in an individual patient.

Prophylaxis failure rate was 15.2% in this study, and breakthrough IFI developed in 9.1% of the prophylaxis events. None of the concentrations in failure group reached the goal, and concentrations were statistically lower compared with those of prophylaxis success, but there was no statistically significance when logistic regression was performed and other prognostic factors were considered. Treatment success rate was 50%. However, there was no statistical difference of concentrations between success and failure group. We indentified ALT elevation (11.8%), AST elevation (3.9%), hypokalemnia (7.8%) which were related to posaconazole use, and these adverse events were not associated with posaconazole exposure.

Age, diarrhea, concomitant PPI or enzyme inducer use were associated with lower posaconazole concentration, whereas food intake was associated with concentration increase. We didn't find the influence of UGT1A4, MDR1 genetic polymorphism and haplotype, but MDR1 2677G>T/A was associated with differences between concentrations.

Conclusion

We have found that higher posaconazole concentration was associated with success in IFI prophylaxis, but not with IFI treatment. There's great inter and intra- individual variation between concentration, and age, GI function, concomitant medications as well as food intake affected most. Thus, there's a need for posaconazole TDM in these circumstances.

Keywords

Posaconazole, therapeutic drug monitoring 、 posaconazole plasma concentration,
single nucleotide polymorphism

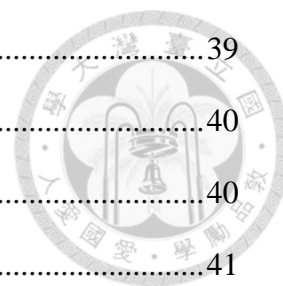


目錄



中文摘要.....	iv
Abstract.....	vii
目錄.....	xi
圖表目錄.....	xiii
第一章 緒論.....	1
第二章 文獻探討.....	2
2.1 侵入性黴菌感染.....	2
2.2 Posaconazole 簡介.....	3
2.3 療劑監測.....	11
2.4 預防性使用 posaconazole.....	16
2.4 UGT1A4 與 P-glycoprotein 基因多型性.....	17
第三章 研究目的.....	19
第四章 研究方法.....	20
4.1 研究架構.....	20
4.2 研究對象、地點.....	20
4.3 納入及排除條件.....	21
4.4 資料收集.....	21
4.5 Posaconazole 血中濃度測定方法.....	24
4.6 UGT 1A4、MDR1 酵素基因多型性測定方法.....	24
4.7 適應症及臨床療效評估.....	27
4.8 不良反應評估.....	33
4.9 藥品交互作用評估.....	35
4.10 其他影響臨床反應之危險因子與預後因子.....	38

4.11 統計方法.....	39
第五章 研究結果.....	40
5.1 收案情形.....	40
5.2 病人基本資料.....	41
5.3 Posaconazole 濃度與臨床反應分析.....	53
5.4 Posaconazole 濃度與影響因子分析.....	59
5.5 Posaconazole 濃度與不良反應分析.....	70
5.6 藥品交互作用評估.....	74
5.7 療劑監測與藥事服務.....	76
第六章 討論.....	81
6.1 病人族群與適應症.....	81
6.2 Posaconazole 濃度與臨床反應.....	82
6.3 Posaconazole 濃度與影響因子.....	83
6.4 Posaconazole 濃度與不良反應.....	87
6.5 療劑監測之臨床考量.....	87
6.6 研究限制.....	88
6.7 未來展望.....	89
第七章 結論.....	90
參考文獻.....	92



圖表目錄



圖目錄

圖 4.1 研究架構.....	20
圖 4.2 Cauculatin of course concentration.....	21
圖 5.1 Patient enrollment	40
圖 5.2 Therapeuric drug monitoring and pharmacist’s recommendation	76
圖 5.3 Median concentration measured with or without PPI use in 8 patients.....	77
圖 5.4 Median concentration measured with or without diarrhea in 6 patients.....	77
圖 5.5 Median concentration measured with different food intake in 9 patients.....	78
圖 5.6 Median concentration measured with or without enzyme inducer use in 1 patient.....	78
圖 5.7 Median concentration measured with suboptimized and optimized condition in 2 patients	78
圖 5.8 Changes in concentration- prophylaxis use, patient 1	79
圖 5.9 Changes in concentration- prophylaxis use, patient 2	79
圖 5.10 Changes in concentration- prophylaxis use, patient 3	79
圖 5.11 Changes in concentration- treatment use, patient 1	80
圖 5.12 Changes in concentration- treatment use, patient 2	80
圖 5.13 Changes in concentration- treatment use, patient 3	80

表目錄

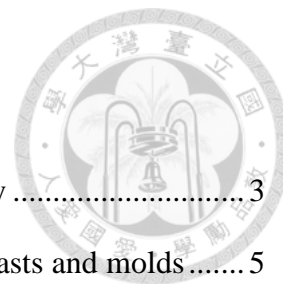


表 2.1 Management of IFI in patients with hematologic malignancy	3
表 2.2 MIC of posaconazole and other antifungal agents against yeasts and molds	5
表 2.3 Changes of AUC and C_{max} under different conditions	7
表 2.4 FDA approved posaconazole indication and dosage	8
表 2.5 TFDA 許可之仿單建議使用劑量	8
表 2.6 Adverse effects reported in clinical trials	9
表 2.7 Medications which decrease posaconazole concentration	10
表 2.8 Medication which decrease posaconazole concentration/ plasma concentration increased by posaconazole	10
表 2.9 Plasmaconcentration increased by posaconazole	11
表 2.10 Summary of posaconazole therapeutic drug monitoring studies	13
表 2.11 Minor allele frequencies of UGT1A*2, *3 nad MDR1 1236, 2677, 3435 variant genes in different population	18
表 4.1 Factors and posaconazole concentration evaluation	21
表 4.2 Evaluation of GI function base on NCI CTCAE version 4.03 (2010)	23
表 4.3 Forward and reverse primers for different SNP analysis	26
表 4.4 Criteria for proven invasive fungal infection	29
表 4.5 Criteria for probable and possible invasive fungal infection	30
表 4.6 Responses to antifungal therapy- invasive mold disease	32
表 4.7 Naranjo scale	33
表 4.8 Severity of adverse effects vased on NCI CTCAE versio 4.03 (2010)	34
表 4.9 Offensive drugs	35
表 4.10 Offended drugs	36

表 4.11 Additive effects of QTc prolongation	37
表 5.1 Baseline characteristics- prophylaxis group (per patient).....	42
表 5.2 Baseline characteristics- prophylaxis group (per prophylaxis event).....	42
表 5.3 Baseline characteristics- treatment group	43
表 5.4 Baseline creatinine clearance (Ccr) and laboratory data.....	45
表 5.5 Indication of prophylaxis- chemotherapy group.....	46
表 5.6 Indication of prophylaxis- GVHD group.....	47
表 5.7 Indication of treatment.....	49
表 5.8 Concentration distribution according to different indication.....	50
表 5.9 Genotype and allele frequency of different SNP	52
表 5.10 Cases of prophylaxis failure.....	53
表 5.11 Concentration distribution and clinical response to prophylaxis	54
表 5.12 Distribution of prognostic factors	54
表 5.13 Prognostic factors identified from logistic regression	55
表 5.14 Posaconazole treatment response.....	55
表 5.15 Concentration distribution and clinical response to treatment.....	56
表 5.16 Concentration distribution and complete response to treatment.....	56
表 5.17 Distribution of prognostic factors	57
表 5.18 Prognostic factors identified from logistic regression analysis	57
表 5.19 Goal attainment and clinical response (simple logistic regression).....	58
表 5.20 Concentration distribution and goal attainment (all concentrations).....	60
表 5.21 Steady state concentration distribution and goal attainment.....	62
表 5.22 Simple linear regression analysis (all concentrations).....	65
表 5.23 Multiple linear regression analysis	66
表 5.24 Number of TDM for each patient	67

表 5.25 Simple linear regression based on GEE modeling (all concentrations).....	67
表 5.26 Multiple linear regression based on GEE modeling (all concentrations).....	68
表 5.27 SNP and concentration distribution- per patient	69
表 5.28 Haplotype and concentration distribution.....	69
表 5.29 Adverse events- AST elevation.....	70
表 5.30 Adverse events- ALT elevation.....	71
表 5.31 Adverse events- total bilirubin elevation	71
表 5.32 Adverse events- hypokalemia.....	72
表 5.33 Adverse events- hypomagnesemia.....	72
表 5.34 Posaconazole- related adverse events and concentration.....	73
表 5.35 Offensive drug	74
表 5.33 Offended drug	75
表 5.36 Additive effects of QTc prolongation	75

第一章 緒論



黴菌感染主要發生在免疫不全病人，會造成嚴重的共病（morbidity）與死亡率（mortality）。廣效性抗黴菌藥物 posaconazole 在黴菌感染的預防及治療都有重要的角色。但臨床上觀察到 posaconazole 血中濃度有很高的個體間（inter-individual）及個體內（intra-individual）差異，服藥方式、飲食類型、腸胃道功能、併用藥物如質子幫浦抑制劑等都會影響血中濃度高低，組織胺乙型受體阻斷劑（H₂-blocker）的影響則較不明確。部分 posaconazole 經 UGT1A4 酵素代謝，且為 P-glycoprotein（P-gp）的受質和抑制劑。先前研究指出白人與黑人 posaconazole 血中濃度相近，且和 P-gp 基因多型性 MDR1 3435 C>T/A 無顯著關係，但未有 UGT1A4、MDR1 1236 C>T/A、2677G>T/A 等其他基因多型性，和亞洲族群的相關研究。另一方面，posaconazole 血中濃度越高，侵入性黴菌感染的治療成功率也越高，預防侵入性黴菌感染的效果也較好，雖然目前臨床上仍未常規性監測 posaconazole 血中濃度，但越來越多的文獻提出監測 posaconazole 血中濃度的重要性，但大多為預防性使用的族群，posaconazole 血中濃度在治療性使用的研究則較少。因此本研究將針對臺大醫院使用 posaconazole 的病人，研究 posaconazole 血中濃度與黴菌感染預防、治療臨床反應與不良反應的關係，及探討影響 posaconazole 濃度的因子。

第二章 文獻探討



2.1 侵入性黴菌感染

侵入性黴菌感染 (invasive fungal infection, IFI) 可依致病菌分為酵母菌類感染 (yeast infection) 和絲狀黴菌感染 (mold infection)。嗜中性白血球 (neutrophils) 和巨噬細胞 (macrophages) 的吞噬作用 (phagocytosis) 和細胞性免疫反應 (cell-mediated immunity) 為人體對抗侵入性黴菌感染的重要機制，故此類感染主要發生在免疫功能不全者¹。血液腫瘤病人和心臟、肺臟、肝臟移植者風險最高，後天免疫缺乏症候群 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)、慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease) 也有一定的風險，其次為固體腫瘤、腎臟移植和其他免疫疾病病人²⁻⁶。

血液腫瘤中，急性骨髓性白血病病人 (acute myeloid leukemia, AML) 和接受異體 (allogeneic) 造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 風險最高，有 10-20% 的機率得到侵入性黴菌感染^{2,3}。嗜中性白血球低下 (neutropenia) 為重要危險因子，嗜中性白血球數目低下的程度和時間越久，得到黴菌感染的機會也越高⁷。新診斷或復發而接受誘導化學治療 (induction chemotherapy) 也是 AML 病人的重要危險因子⁶。Allogeneic HSCT 危險因子則有：使用類固醇、因移植後植體宿主反應 (graft-versus-host disease, GVHD) 而增加免疫抑制劑等⁸。近年因為診斷方法進步與預防性使用抗黴菌藥物，麴菌 (*Aspergillus species*) 取代念珠菌 (*Candida species*) 成為血液腫瘤病人中最常見的致病菌，可造成 30-60% 的死亡率；接合菌 (zygomycetes) 感染則有逐漸增加的趨勢^{2,9-11}。表 2.1 整理 Pagano et al 對血液腫瘤病人 IFI 治療建議，和美國國家癌症資訊網 (NCCN) 所建議高風險血液腫瘤病人黴菌感染預防，其中三唑類 (triazole) 與 echinocandin 類抗黴菌藥物的角色日益重要^{12,13}。

表 2.1 Management of IFI in patients with hematologic malignancy^{12, 13}

Condition	Antifungal agent
Prophylaxis	
ALL	Fluconazole Alternatives: amphotericin B products
MDS, AML (neutropenic)	Posaconazole Alternatives: voriconazole, fluconazole, amphotericin B products
Autologous HSCT with mucositis	Fluconazole or micafungin
Allogeneic HSCT (neutropenic)	Fluconazole or micafungin Alternatives: itraconazole, voriconazole, posaconazole, amphotericin B products
Significant GVHD	Posaconazole Alternatives: voriconazole, echinocandin, amphotericin B products
Empirical therapy	
	Liposomal amphotericin B Caspofungin
Target therapy	
	Aspergillosis: voriconazole Candidemia: echinocandins Zygomycosis: liposomal amphotericin B Scedosporiosis: voriconazole

NOTE. Adapted from Blood Rev 2010;24:51-61.


Adapted from prevention and treatment of cancer-related infections in NCCN.

ALL: acute lymphoblastic leukemia. MDS: myelodysplastic syndrome

2.2 Posaconazole 簡介

2.2.1 藥理與藥效學

Posaconazole 為新一代三唑類抗黴菌藥物，藉由抑制 CYP- dependent 14- α demethylase (CYP51)，可阻斷黴菌細胞膜重要物質羊毛脂醇 (ergosterol) 生成而抑制黴菌生長和分裂。Posaconazole 有多個親脂基 (hydrophobic groups)，提



升和 CYP51 結合力，因此抗菌範圍比其他三唑類如 fluconazole 和 voriconazole 廣¹⁴。體外研究 (in vitro) 顯示，臨床常見的致病酵母菌、絲狀黴菌皆對 posaconazole 有感受性，posaconazole 與其他抗黴菌藥物的最小抑菌濃度 (minimal inhibitory concentration, MIC) 整理列於表 2.2¹⁵。Posaconazole 對酵母菌的抗菌效果和 voriconazole 接近，除了 *Candida glabrata* 以外，大部分酵母菌的 MIC 皆小於 1 μ g/mL。麴菌對 posaconazole 也有良好的感受性，99% 以上的菌種的 MIC 小於 1 μ g/mL¹⁵。其他黴菌如 *Fusarium*、*Rhizopus*、*Mucor* 則分別有 18%、40%、67% 的菌種 MIC 小於 1 μ g/mL¹⁶，這也和臨床研究吻合，posaconazole 可用於口腔念珠菌感染及侵入性黴菌感染¹⁷⁻¹⁹，此外也有 posaconazole 用於接合菌的臨床個案²⁰。

Posaconazole 的藥效學特性和其他三唑類抗黴菌藥物類似，在體外試驗中為時間依賴型抗黴菌效果 (time-dependent effect)，且當濃度低於 MIC 以下時無明顯 post antifungal effect¹⁶。Posaconazole 對 *Candida albicans* 是抑制黴菌效果 (fungistatic effect)，對 *Aspergillus* spp. 和 *Cryptococcus neoformans* 則是殺黴菌效果 (fungicidal effect)¹⁶。在動物實驗中，posaconazole 對 *C. albicans* 的抑菌效果可用 24 小時未結合藥物濃度曲線下面積 (AUC) 和 MIC 之比值 (free drug AUC₂₄/MIC) 來描述，在 AUC₂₄/MIC 為 16.9 時可以達 50% 最大療效 (ED₅₀)，這和其他三唑類抗黴菌藥物研究結果類似²¹。

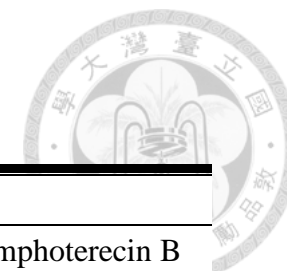


表 2.2 Minimal inhibitory concentration of posaconazole and other antifungal agents against yeasts and molds¹⁵

Organisms	No. of MICs	MIC ₉₀ (µg/mL)				
		Posaconazole	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Amphoterecin B
<i>C. albicans</i>	3535	0.063	2	0.25	0.063	1
<i>C. glabrata</i>	1218	2	64	44	2	1
<i>C. parapsilosis</i>	970	0.25	4	0.5	0.125	1
<i>C. tropicalis</i>	719	0.25	4	0.5	0.5	1
<i>C. krusei</i>	189	1	64	1	0.5	2
<i>C. lusitaniae</i>	84	0.25	4	2	0.063	2
<i>Cryptococcus</i> spp.	271	0.25	8	0.5	0.125	1
<i>A. flavus</i>	89	0.5		1	1	2
<i>A. fumigatus</i>	1119	0.5		1	0.5	1
<i>A. nigers</i>	101	0.5		2	2	1
<i>A. terreus</i>	22	0.25		0.5	0.5	2
All zygomycetes	86	4		32	128	2
All dimorphic fungi	151	0.25		0.25		0.5
All Fusarium	67	32		32	32	32
All Dermatophytes	180	0.25	64	0.25		

NOTE. Adapted from Antimicrobial agents and chemotherapy 2006;50:2009-15. MICs were performed by broth method according to the Clinical Laboratories Standards Institute guidelines (M27-A2 for yeasts; M38-A for molds)



2.2.2 藥品動態學

Posaconazole 為不溶於水的弱鹼性藥品，目前只有口服懸浮劑型上市²²。在健康受試者實驗中，posaconazole 劑量 500 mg- 800 mg 範圍具線性吸收特性，但單次劑量大於 800 mg 則達到吸收飽和²³。若把每日 800 mg 的劑量分成一天兩次 400 mg 服用，可增加 98% 的生體可用率；改為一天四次 200 mg 則可增加 220% 的生體可用率²⁴。Posaconazole 的口服吸收受許多因素影響，如食物、腸胃道 (gastrointestinal, GI) pH 值和腸胃道功能等，整理於表 2.3。健康受試者研究中，posaconazole 和高脂肪食物（一餐脂肪含量約 50 g）共服時，口服吸收增加幅度約可增加 3 倍；無脂肪食物和營養補充劑（脂肪含量 14g）可增加口服吸收 2 倍；碳酸飲料增加 0.7-0.9 倍，因此仿單建議搭配食物或飯後 20 分鐘內服用 posaconazole，或和營養補給品、碳酸飲料共服^{22, 25-27}。臺灣健康男性受試者研究亦看到食物可增加 posaconazole 口服吸收²⁸。Posaconazole 若和質子幫浦抑制劑 (proton pump inhibitor) esomeprazole 併用，則會降低口服吸收 32-46%；使用 metoclopramide 則會降低約 20%²⁷。其他因素如腹瀉、口腔黏膜炎、噁心嘔吐等也會降低 posaconazole 的口服吸收^{29, 30}，請參考 2.2.4. 章節。

Posaconazole 單次服藥後約經過 3-6 小時可達到最高血中濃度 (T_{max})，排除半衰期約 35 小時，服藥後經 7-10 天達到血中濃度穩定狀態 (steady state)²²。Posaconazole 血漿蛋白結合率高 (>98%)，以白蛋白 (albumin) 為主，分布體積 (volume of distribution) 大 (5-25 L/Kg)，在肺部組織間 (pulmonary epithelial lining fluid 和 alveolar cell) 穿透性良好^{22, 31}。和其他三唑類不同的是，posaconazole 非經由 CYP450 酵素代謝，而少部分 (17-20%) 經肝臟的尿核苷酸葡萄糖醛酸轉移酶 1A4 (UDP-glucuronosyltransferase, UGT 1A4) 代謝³²，大部分 (66%) 以原型藥物由糞便排除，<1% 以原型經由尿液排除³³。Posaconazole 是運輸蛋白 P-glycoprotein 的受質和抑制劑，也和其他三唑類一樣是 CYP3A4 抑制劑^{22, 34}。

表 2.3 Changes of AUC and C_{max} under different conditions^{22, 25-27, 28}

Conditions	Changes in AUC	Changes in C _{max}
High-fat meal ^a	3-4 times higher	2.2-4 times higher
None fat meal ^b	2.6 times higher	3 times higher
Nutritional supplement ^c	2.6 times higher	3.4 times higher
Acidic carbonated beverage ^d	1.7 times higher	1.92 times higher
Esomeprazole	Decreased by 30-32%	Decreased by 32-46%
Cimetidine ^e	Decreased by 39%	Decreased by 39%
Metoclopramide	Decreased by 19%	Decreased by 21%

NOTE. All studies were compared with fasted state.

^aHigh-fat meal: 841 calories, 52% (48.6 g) fat in one study; 800-1000 calories, 50% (44.4-55.6 g) fat in another study

^bNonfat meal: 461 calories, 0% (0 g) fat

^cLiquid nutritional supplement: Boost Plus 8 fluid ounces, 360 calories, 34% (13.6 g) fat

^dGinger ale and Coca-ColaTM

^eStudy with posaconazole tablet

2.2.3 適應症與使用劑量

Posaconazole於2006年在美國上市，可用於黴菌感染的預防和治療，美國與臺灣許可之適應症與劑量分別整理於表2.4、2.5。高風險族群，如異體造血幹細胞移植後出現GVHD而接受高劑量免疫抑制劑治療者，及血液腫瘤病人接受化學治療（chemotherapy）而引起長期嗜中性球低下時，可用posaconazole來預防侵入性黴菌感染。Posaconazole可做為侵入性黴菌感染和口咽念珠菌感染

（oropharyngeal candidiasis）的後線治療，亦可用於口咽念珠菌感染的一線治療²²。

美國食品藥物管理局（US FDA）與我國衛生署食品藥物管理局（TFDA）核准之適應症與使用劑量大致相同，惟US FDA未許可用於侵入性黴菌感染之治療^{22, 34}。Posaconazole不需依肝腎功能調整劑量，本藥的安全性和有效性在13歲以下之兒童尚未確立，但仍有8至13歲病人使用的臨床研究^{22, 35}。

表 2.4 US FDA approved posaconazole indication and dosage²²

Indication	Adult oral dosing	Pediatric oral dosing
Prophylaxis of IFI	200 mg TID	≥ 13 years old Refer to adult dosing.
Oropharyngeal candidiasis	Loading dose: 100 mg BID on the 1 st day Maintenance dose: 100 mg QD for 13 days	Not approved
Oropharyngeal candidiasis, refractory to itraconazole and/or fluconazole	400 mg BID	Not approved

表 2.5 TFDA 許可之仿單建議使用劑量³⁴

適應症	成人口服劑量	兒科口服劑量
預防侵入性黴菌感染 適用於高危險病人 ^a	200 mg TID	13 歲以上: 同成人劑量
Itraconazole 或 fluconazole 無效 或不能忍受之口咽念珠菌感染	400 mg BID	未核可
Amphotericin B、itraconazole 或 voriconazole 無效或不能忍受之 侵入性麴菌病	200 mg QID 或 400 mg BID	未核可

a. (1) 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

(2) Acute myelogenous leukemia 或高危險 myelodysplastic syndrome 病人接受誘導化學治療，而引起長期嗜中性白血球減少症

2.2.4 不良反應與注意事項

Posaconazole 的耐受性良好，常見的副作用為頭痛和腸胃道不適，如噁心、嘔吐、腹痛、腹瀉等。表 2.6 整理臨床試驗中常見之不良反應²²。Posaconazole 會引起低血鉀和低血鎂，也會引起肝功能異常，以 AST、ALT、total bilirubin，ALP 上升為主，此不良反應在停用 posaconazole 後通常可緩解，也有些案例不需停用 posaconazole，肝功能即可回復正常。仿單建議在使用 posaconazole 前，及用藥期間應監測肝功能，若有異常應進一步評估是否造成肝臟損傷²²。

Posaconazole 不可與經 CYP 3A4 代謝且會延長 QTc 間距的藥物併用，可能會增加 QTc 間距延長的風險，另外在有心律不整前兆的病人應特別小心²²。



表 2.6 Adverse effects commonly reported in clinical trials²²

Adverse effects	Frequency	
	Oral pharyngeal candidiasis studies (n= 557)	Prophylaxis studies (n= 605)
Gastrointestinal		
Diarrhea	10%	42%
Nausea	9%	38%
Vomiting	7%	29%
Abdominal pain	5%	27%
Constipation		21%
Neurologic		
Headache	8%	28%
Dizziness		11%
Endocrine metabolic		
Hypokalemia		30%
Hypomagnesemia		18%
Hepatic		
ALT increased	3%	6-17%
AST increased	6%	3-4%
Hyperbilirubinemia	3%	7-9%
ALP increased	3%	1-3%
Cardiovascular		
Proloned QTc interval	<1%	<1%
Torsades de pointes	<1%	<1%

2.2.5 藥品交互作用

Posaconazole 經由 UGT1A4 代謝，交互作用比其他經 CYP 代謝的三唑類少，但仍會抑制 CYP3A4 活性，故和 CYP3A4 受質併用時，可能提升其濃度，如免疫抑制劑 cyclosporine、tacrolimus 和 sirolimus，與 posaconazole 併用時可能提高副作用發生機率，應調降免疫抑制劑的劑量並且監測血中濃度²²；terfenadine、

cisapride 等 CYP3A4 受質會延長 QTc 間距，和 posaconazole 併用可能增加此風險，故仿單列為絕對禁忌（contraindication）²²。Phenytoin、rifampin 和 rifabutin 等酵素誘導劑（enzyme inducer）可提升 UGT1A4 代謝能力，降低 posaconazole 濃度，同時 posaconazole 會藉由抑制 phenytoin 和 rifabutin 的代謝而提高其濃度³⁷⁻³⁹。

Posaconazole 為弱鹼難溶性藥物，腸道 pH 值提高會降低 posaconazole 的溶解度和吸收⁴⁰，例如併用質子幫浦抑制劑會降低 posaconazole 的吸收²²。仿單中提到 cimetidine 會降低 posaconazole 吸收，其他組織胺乙型受體阻斷劑（H2 blocker）則無明顯影響²²。在 posaconazole 療劑監測（therapeutic drug monitoring，TDM）研究中，則發現 H2 blocker 影響不一^{29, 44, 48}。Metoclopramide 會增加腸道蠕動，降低 posaconazole 吸收²²。仿單中標示的藥物交互作用整理於表 2.7-2.9²²。

表 2.7 Medications which decrease posaconazole concentration²²

Medication	Mechanism and effects	Recommendation
Efavirenz	UGT inducer	Avoid
Rifampin	UGT inducer	Avoid, or monitoring
Fosamprenavir	Unknown	Frequent monitoring
Proton pump inhibitors	Gastric acid suppression	Avoid, or monitoring
Cimetidine	Gastric acid suppression	Avoid, or monitoring
Metoclopramide	Increased GI motoloty	Frequent monitoring

表 2.8 Medication which decrease posaconazole concentration/ plasma concentration increased by posaconazole²²

Medication	Mechanism and effects	Recommendation
Phenytoin	CYP 3A4 substrate and UGT inducer	Avoid, or monitoring, phenytoin TDM
Rifabutin	CYP 3A4 substrate and UGT inducer	Avoid, or monitoring

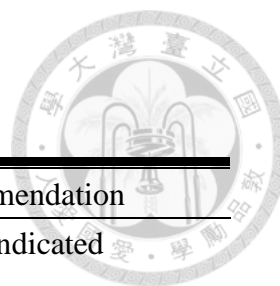


表 2.9 Plasmaconcentration increased by posaconazole²²

Medication	Mechanism and effects	Recommendation
Ergot alkaloids	CYP 3A4 substrates Increased risk of ergotism	Contraindicated
Terfanidine, astemizole, cisapride, quinidine	CYP 3A4 substrates Increased QTc prolongation	Contraindicated
Atorvastatin, lovastatin simvastatin,	CYP 3A4 substrates Increased rhabdomyolysis	Contraindicated
Sirolimus	CYP 3A4 substrate	Contraindicated
Cyclosporine,	CYP 3A4 substrate	3/4 of original dose , TDM
Tacrolimus	CYP 3A4 substrate	1/3 of original dose, TDM
Vinka alkaloids	CYP 3A4 substrates Increased neurotoxicity	Dose adjustment
Midazolam, alprazolam, triazolam	CYP 3A4 substrates Increased sedative effects	Frequent monitoring
Ritonavir, atazanavir	CYP 3A4 substrates	Frequent monitoring
Amlodipine, verapamil, diltiazem, nifedipine, nicardipine, felodipine	CYP 3A4 substrates	Frequent monitoring
Digoxin	Unknown	Digoxin TDM

2.3 療劑監測

三唑類抗黴菌藥品如 itraconazole 和 voriconazole 的 TDM 已經確立，可藉由監測藥物血中濃度來確保療效、降低副作用。早期的研究參考 itraconazole 的療效監測範圍，以服用 posaconazole 4 到 7 天後的波谷血中濃度（plasma trough concentration）500 ng/mL 為目標⁵²。在 2010 年美國 FDA 統整兩個預防性使用 posaconazole 的臨床試驗，以臨床失敗（clinical failure）為複合終點（composite

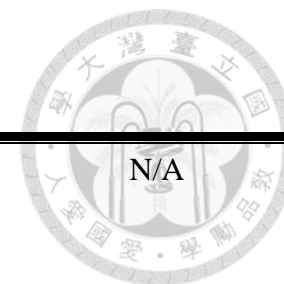
endpoint, 包含出現確定或極有可能IFI、需要接受超過五天的經驗性抗黴菌治療、死亡、停止使用 posaconazole、失去追蹤), 發現血中濃度越高, 臨床失敗率越低, 且濃度和副作用之發生無明顯關係, 並訂定服藥 7 天後血中濃度 700 ng/mL 為預防性使用 posaconazole 的目標⁴¹。治療性使用 posaconazole 方面, 在一臨床試驗中, 發現血中 posaconazole 濃度越高, 治療麴菌感染之療效越好, 血中濃度達到 1250 ng/mL 時, 治療成功率為 75%, 但未探討濃度和不良反應的關係¹⁹。以上這些都顯示 posaconazole 的血中濃度 (exposure) 和臨床療效 (response) 有關係, 而血中濃度和副作用之發生則較不明確。

目前 posaconazole 的療劑監測建議範圍仍未有共識, 且缺乏依照濃度調整劑量的經驗, 多以 500 ng/mL 或 700 ng/mL 為預防性使用的目標^{41,52}。治療方面, Dolton 等人建議目標為 700 ng/mL, 若臨床療效不佳應提高治療目標至 1250 ng/mL⁵³。TDM 相關文獻整理於表 2.10^{19, 29, 30, 42-49}, 通常在服用 posaconazole 7 天後 (穩定狀態, steady state) 進行療劑監測^{29, 30, 43-48, 48}, 也有研究在 4-5 天後進行^{42, 47, 49}。有研究認為服藥 2 天後的濃度認為約為穩定狀態時的一半左右⁴¹, 也有研究認為和穩定狀態無顯著差異⁴³。因為 posaconazole 半衰期長(約 35 小時), 研究發現給藥後 4 小時, 8 小時和給藥前波谷濃度接近, 服藥後 5 小時濃度和服藥前波谷濃度接近, 故抽血時機不限於給藥前低谷濃度, 但需避開服藥後四小時達最高血中濃度所需的時間⁵⁴。由這些 TDM 研究可以看出 posaconazole 血中濃度分佈範圍大, 且腸胃道功能對血中濃度的影響很大, 例如使用 PPI、噁心嘔吐、飲食狀況等都會影響 posaconazole 的口服吸收, 可能為需要 posaconazole 療效監測的時機, 而 H2 blocker 的影響則較不明確。大部分研究之對象為預防性使用的病人, 有些研究可看出濃度和療效的關係, 但部分樣本數較少的研究則無法看出此關係, 不良反應的發生率和濃度則較少被探討, 或無顯著意義。



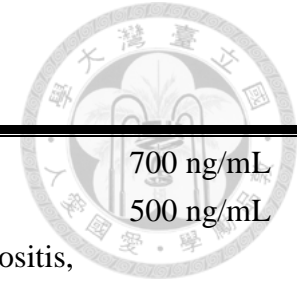
表 2.10 Summary of posaconazole therapeutic drug monitoring studies^{19, 29, 30, 42-49}

Reference	Study design and patient population	Indication (dosage) and sample size	Efficacy and safety	Therapeutic target
Krishna ²⁹ (2007)	Prospective PK data from Ulmann ⁵⁰ HSCT recipients with GVHD	Prophylaxis (200 mg TID) N= 246	Day of blood drawn: ≥ 7 days Acute GVHD Cav 958 (0- 3174) ng/mL Chronic GVHD Cav 1470 (0- 3650) ng/mL C_{av} \downarrow with acute GVHD, diarrhea Patients with breakthrough IFI had lower Cav Safety: N/A	N/A
Krishna ³⁰ (2008)	Prospective PK data from Cornely ⁵¹ Patients with AML/MDS	Prophylaxis (200 mg TID) N= 194	Day of blood drawn: ≥ 7 days C_{av} 486 (92- 1945) ng/mL C_{av} \downarrow with diarrhea, PPI Safety: N/A	N/A
Neubauer ⁴² (2010)	Prospective TDM study Hematology patients	Prophylaxis (200 mg TID) N= 27	Day blood of drawn: ≥ 5 days C_{min} 740 (130- 2300) ng/mL C_{min} \downarrow with pantoprazole Safety: NS (ALT elevation)	700 ng/mL
Bryant ⁴³ (2011)	Prospective TDM study Patients with AML/MDS	Prophylaxis (200 mg TID) N= 21	Day blood of drawn: day 7-13 C_{ss} 330 (100- 860) ng/mL C_{ss} \downarrow with antacid (PPI or H2 blocker) Safety: N/A	500 ng/mL 700 ng/mL



續表 2.10

Vaes ⁴⁴ (2012)	Prospective TDM study Patients with AML/MDS	Prophylaxis (200 mg TID) N= 40	Day blood of drawn: ≥ 7 days C_{\min} is similar to C_{5h} C_{\min} 430 (244- 4400) ng/mL C_{\min} ↓with mucositis, nausea, PPI C_{\min} ↑with increased caloric intake, tacrolimus Patients with clinical failure had lower C_{\min} Safety: N/A	N/A
Tonini ⁴⁵ (2012)	Retrospective TDM study HSCT recipients with GVHD	Prophylaxis (200 mg TID) N= 29	Day blood of drawn: ≥ 7 days C_{\min} 1100 (100- 4700) ng/mL C_{\min} ↓ with age, diarrhea, GI GVHD Patients with breakthrough IAI had lower C_{\min} Safety: N/A	700 ng/mL
Eiden ⁴⁶ (2012)	Prospective TDM study Hematology patients	Prophylaxis (200 mg TID) N= 63	Day 2 and day > 2 concentration are similar C_{\min} 500± 330 ng/mL C_{\min} ↑ with increased food intake Safety: N/A	700 ng/mL 500 ng/mL
Lebeaux ⁴⁷ (2009)	Retrospective TDM study Hematology patients	Prophylaxis (200 mg TID) N= 36 Treatment (400 mg BID) N= 18	Day blood of drawn: ≥ 5 days Prophylaxis C_{ss} 630 (30- 2500) ng/mL Treatment C_{ss} 755 (290- 4290) ng/mL C_{ss} ↓ with diarrhea, mucositis Safety: N/A	500 ng/mL



續表 2.10

Dolton ⁴⁸ (2012)	Retrospective TDM study	Prophylaxis (40 mg BID to 300 mg TID) N= 72 Treatment (200 TID to 400 TID) N= 14	Day blood of drawn: ≥ 7 days C_{ss} 466 (0- 4564) ng/mL C_{ss} ↓ with phenytoin , rifampin, PPI, mucositis, metoclopramide, diarrhea, ranitidine C_{ss} ↑ with nutritional supplement Patients with breakthrough IFI had lower C_{ss} Safety: NS	700 ng/mL 500 ng/mL
Crombag ⁴⁹ (2012)	Retrospective TDM study Hematology patients	Prophylaxis (200 TID) N= 15 Treatment (400 BID) N= 2	Day blood of drawn: ≥ 6 days 1 ^o prophylaxis C_{min} 430 (IQR 320-1010) ng/mL 2 ^o prophylaxis C_{min} 770 (IQR 770-920) ng/mL Treatment C_{min} 2100 (IQR 600-3600) ng/mL C_{min} ↓ with PPI, GVHD, diarrhea Safety: N/A	Prophylaxis 700 ng/mL 500 ng/mL Treatment 1250 ng/mL 1000 ng/mL

C_{av} : average of all steady- state concentration values for a given subject

C_{ss} : random concentration at steady state

C_{min} : trough concentration

C_{5h} : concentration at 5 hours after the first daily dose

N/A: not available

NS: not significance



2.4 預防性使用 posaconazole

在第二期臨床試驗中，Ullmann *et al* 探討嗜中性球低下發燒（febrile neutropenia）時不同劑量 posaconazole 的預防臨床效果⁷¹。若以下條件皆達到則視為預防成功：停藥及停藥 7 天後病人仍然存活、在嗜中性球低下期間退燒、收案時若有微生物學證據需被清除、沒有出現新 IFI（breakthrough IFI）、沒有因為不良反應或臨床反應而停藥；反之則視為預防失敗。研究結果為 400 mg BID、600 mg BID 和 800 mg QD 有相似預防成功率（74% vs. 78% vs. 81%）⁷¹。

在第三期臨床試驗中，Cornely *et al* 和 Ullmann *et al* 的研究確立 posaconazole 200mg TID 在高風險病人預防 IFI 的效果^{50,51}。新診斷或第一次復發（relapse）的 AML 或 MDS 病人，因為誘導化學治療而使用 posaconazole，和 fluconazole 或 itraconazole 相比，出現確定或極有可能 IFI 的機率顯著較低（2% vs. 8%， $p < 0.001$ ），亦較少侵入性麴菌感染（invasive *Aspergillus* infection，IFI，1% vs. 7%， $p < 0.001$ ）⁵¹。異體造血幹細胞移植後出現 GVHD 的病人使用 posaconazole 或 fluconazole 出現確定或極有可能 IFI 的機率相似（5.3% vs. 9%， $p = 0.07$ ），但 IAI 顯著較少（2.3% vs. 7%， $p = 0.006$ ），亦較少因黴菌感染而死亡情形。（1% vs. 4%， $p = 0.046$ ）⁵⁰。美國 FDA 統整此兩個臨床試驗，以出現確定或極有可能 IFI、需接受超過五天經驗性（empirical）抗黴菌治療、死亡、停止使用 posaconazole、失去追蹤之複合終點研究，發現血中濃度越高臨床失敗率越低，而訂定 700 ng/mL 為預防目標⁴¹。

在 posaconazole TDM 研究中，多以出現確定、極有可能或可能之 breakthrough IFI 或 IAI 作為臨床反應終而找到濃度與臨床反應的關係^{45,48}。也有研究以因為 breakthrough IFI 或經驗性治療而改用黴菌感染治療藥物作為反應終點，發現改用治療藥物者，血中濃度顯著較低⁴⁴。

第三期臨床試驗中，breakthrough IFI 最常見致病菌為麴菌；Dolton *et al* TDM 研究則多為念珠菌感染，感染部位含肺部、口咽部、泌尿道和血液培養成陽性。



2.4 UGT1A4 與 P-glycoprotein 基因多型性

2.4.1. UGT1A4 基因多型性

UGT1A4 為第二型代謝酵素 (phase II enzyme)，存在肝臟、膽道、大腸等處，以醣醛酸化反應 (glucuronidation) 形成水溶性代謝物，和其他 UGT1A 家族酵素一樣由人類第 2 對染色體上的 UGT1A 基因座 (locus) 表現，13 個不同外顯子 1' (exon 1') 決定受質結合專一性 (substrate-binding specificity)，外顯子 2-5 (exon 2-5) 則和 UDP 醣酸 (UDP-glucuronic acid) 結合有關⁵⁵。UGT1A4 有多個基因多型性位點，其中最常被探討為 UGT1A4*2 及 UGT1A4*3，皆為單核苷酸多型性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 變異而造成胺基酸的改變，且與 UGT1A4 代謝功能降低有關⁵⁵。這兩個 SNP 在不同種族間分布極為不同，請參考表 2.11，如亞洲人很少 UGT1A4 *2，而 UGT1A4 *3 的表現比高加索人多⁵⁶。⁵⁷。Posaconazole 約有 20% 經 UGT1A4 代謝³²，和 rifabutin、phenytoin 等酵素誘導劑併用會降低 posaconazole 血中濃度²²，另外 UGT1A4 也會代謝部分膽紅素 (bilirubin)³²，故臨床上病人的併用藥物、疾病狀態等都有可能影響 posaconazole 血中濃度，但目前沒有研究探討 UGT1A4 基因多形性對 posaconazole 血中濃度的影響。

2.4.2. P-glycoprotein 基因多型性

P-glycoprotein (P-gp) 為一運輸蛋白，存在於小腸、大腦，肝臟，腎臟等處，以主動運輸將分子由細胞內往細胞外排出，有降低藥物吸收、增加藥物排除的效果，並與臨床上其他併用藥物產生交互作用⁵⁸。人類 P-gp 由第 7 對染色體上的 MDR1 基因表現，由 28 個外顯子 (exon) 組成，有 28 個已知基因多型性位點，其中探討最多的是 1236 C>T，2677 G>T/A，與 3435 C>T/A，且在不同族群間等

位基因出現頻率 (allele frequency) 不同，請參考表 2.11^{59,60}。MDR1 基因多型性和 P-gp 表現和功能之關聯性，目前尚未有定論⁵⁹。Hoffmeyer et al 的研究發現，3435 TT 基因型者小腸 P-gp 的表現比 CC 基因型者低 2-4 倍，且 digoxin 的口服吸收較高⁶¹；Sakaeda et al. 的研究則看到相反的結果⁶²。之後的研究發現 MDR1 1236、2677 和 3435 間有連鎖不平衡 (linkage disequilibrium)，而多以 2677-3435 G-C 或 T-T；1236-2677-3435 T-T-T 或 C-G-C 的 haplotype 方式研究^{58,59}。有些研究看到 TTT 基因型者，fexofenadine 和 cyclosporine 血中濃度較高，但也有相反結果的研究⁵⁹。Posaconazole 為 P-gp 之受質和抑制劑，健康受試者研究中發現黑人和白人的口服吸收相似，且 MDR1 3435C>T/A 多型性和 MDR1 mRNA 表現量與 posaconazole 口服吸收沒有顯著關係⁶³。但目前沒有研究探討其他族群的多型性，及 MDR1 1236 C>T 和 2677 G>T/A 的影響。

表 2.11 Minor allele frequencies of UGT1A*2, *3 nad MDR1 1236, 2677, 3435 variant genes in different population^{56, 57, 59, 60}

Enzyme	UGT1A4		MDR1			
SNP	70C>A(*2) (rs6755571)	142T>G(*3) (rs2011425)	1236C>T (rs1128503)	2677G>T/A (rs2032582)	3435C>T/A (rs1045642)	
Taiwanese	0	25.9%	T 65%	T 37% A 18%	T 61%	
Japanese	0	13-16.5%	T 65%	T 42% A 22%	T 46%	
Caucasians	8-8.8%	9-11%	T 41%	T 38-42% A 2-4%	T 54%	
Africans	ND	ND	T 15%	T 15% A ND	T 26%	

ND. Not done

第三章 研究目的



本論文研究目的為：

- 一、分析 posaconazole 處方型態，包含使用劑量、適應症、治療天數等。
- 二、分析不同適應症（預防性或治療性使用）下 posaconazole 血中濃度的分布情形，並探討 posaconazole 濃度和臨床反應、不良反應的關係，及濃度對臨床反應的重要性。
- 三、分析可能影響 posaconazole 濃度的因子，包含飲食類型、腸胃道功能、併用藥物、UGT1A4 與 MDR1 基因多型性、服藥方式等。
- 四、從 posaconazole 血中濃度分佈情形、濃度與治療效果的關係，及是否影響臨床上劑量調整和藥物選擇等，來評估本院是否需要例行監測 posaconazole 血中濃度。

第四章 研究方法



4.1 研究架構

以前瞻性 (prospective) 方式收案使用 posaconazole 病人，研究架構如圖 4.1 所示。於服藥 7-10 天穩定狀態後進行療劑監測，將結果報告給醫療團隊，並提供劑量調整、藥物交互作用建議處置等藥事服務。

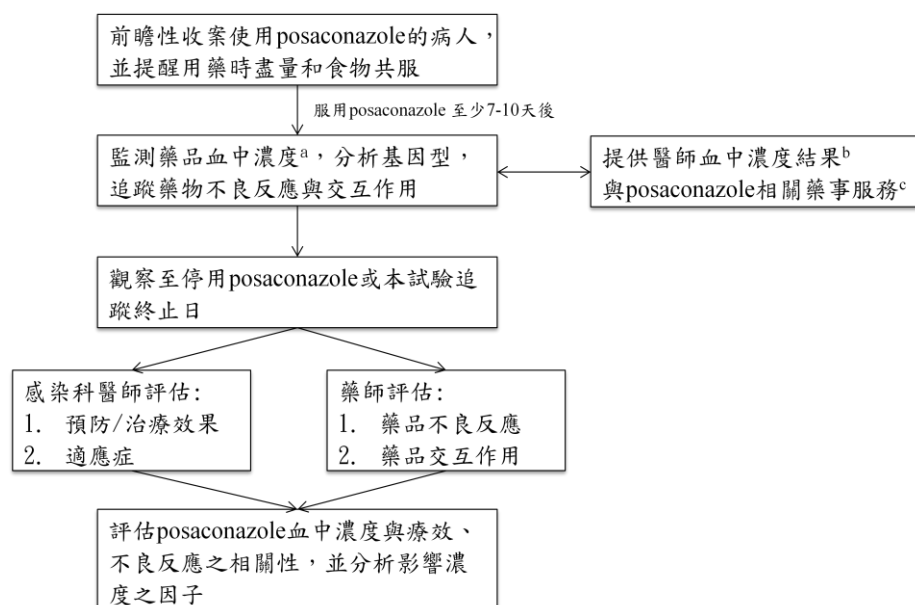


圖 4.1 研究架構

^a抽血時間：給下一劑之前 (trough)，或服藥至少 4 小時後

^b預防之濃度目標：700 ng/mL；治療之濃度目標 1250 ng/mL

^c相關藥事服務包含劑量、頻次、服藥方式調整，發生藥物交互作用之建議處置

4.2 研究對象、地點

研究對象為國立臺灣大學附設醫院 (簡稱臺大醫院) 使用 posaconazole 的病人，研究收案期間為 2012 年 11 月 1 日至 2013 年 5 月 31 日，收案結束後會追蹤仍在服用 posaconazole 的病人至 2013 年 6 月 30 日。本研究通過臺大醫院研究倫

理委員會審查，研究案號為 201112163RID。



4.3 納入及排除條件

納入條件：研究收案期間使用 posaconazole 之病人，且年齡為 13 歲以上。

排除條件：收案後沒有 posaconazole 血中濃度資料的病人。

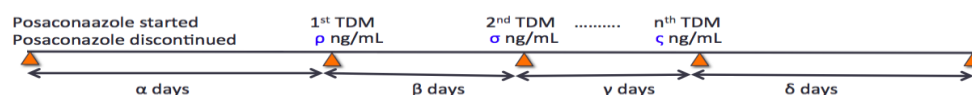
4.4 資料收集

4.4.1 病人基本資料

記錄受試者年齡、性別、身高、體重、使用 posaconazole 前後的實驗室檢查數值、用藥前病人的主要潛在疾病（primary underlying disease）、其他合併症（comorbidities），與使用 posaconazole 的適應症等。記錄使用劑量、給藥途徑（口服或鼻胃管灌給予）、用藥開始與結束日期、抽血與上一劑服用之間隔時間。

4.4.2 濃度

以每次使用 posaconazole 療程事件之中位數濃度和療程濃度（course concentration）來分析濃度和療效及不良反應的關係。療程濃度考慮不同 TDM 測量間的濃度變化，以開始服藥到第一次 TDM、各次 TDM 之間、最後一次 TDM 至用藥結束的時間比例，乘以該次 TDM 濃度值做加總而得⁶⁴。



$$\text{Course concentration} = \rho \times \alpha + \sigma \times \beta + \dots + \zeta \times (\gamma + \delta) / (\alpha + \beta + \gamma + \delta)$$

圖 4.2 Calculation of course concentration



4.4.3 飲食內容

記錄病歷內護理師或營養師評估之每日攝食量 (<50%、50-75%、>75%)，並請住院病人記錄抽血前一天之飲食種類與重量，及是否和食物、營養補給品或碳酸飲料共服。再以 TFDA 公佈的臺灣常見食品營養圖鑑和基本成分表估算一日所食用的熱量和脂肪量。

4.4.4 影響血中濃度因子記錄

記錄每次抽血時劑量、基因多型性、腸胃道功能、飲食狀況、腸胃道用藥、酵素誘導劑、服藥方式。腸胃道功能以 NCI CTCAE version 4.03 (2010) 評估。

表 4.1 Factors and posaconazole concentration evaluation

Factors	Days before TDM ^c
Dosage of posaconazole 200 mg TID、200 mg QID、400 mg BID	Within 7 days
Genotype UGT1A4、MDR1	-
GI function Diarrhea、nausea、vomiting、mucositis	Within 7 days
Food intake Daily amount of food intake、daily calorie and fat intake	1 day before
GI medication PPI、H2 blocker、prokinetics (metoclopramide、mosapride、domperidone)	Within 7 days
Enzyme inducer Phenytoin、rifampin、rifabutin	Within 20 days ^a
Administration of posaconazole With or without food、acidic carbonated beverage、nutritional supplement	Within 7 days

^aCalculated as 5-6 times elimination half-life. Please refer to section 4.9

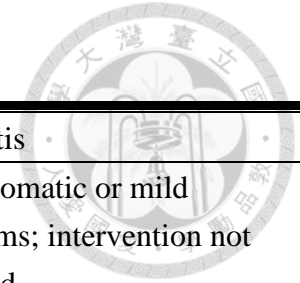


表 4.2 Evaluation of GI function base on NCI CTCAE version 4.03 (2010)⁶⁷

	Nausea	Vomiting	Diarrhea	Mucositis
Grade 1	No alteration in eating habits	1- 2 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated
Grade 2	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition	3- 5 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	Increase of 4- 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline	Moderate pain; not interfering with oral intake; modified diet indicated
Grade 3	Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	≥ 6 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs; tube feeding, TPN or hospitalization indicated	Increase of ≥7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Severe pain; interfering with oral intake
Grade 4	-	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Grade 5	-	Death	Death	Death



4.5 Posaconazole 血中濃度測定方法

以含抗凝血劑 (K₂EDTA) 之檢體管收集病人血液約 3-5 c.c.，使用 2500 rcf 離心 10 分鐘以取得 500 μ L 血漿 (plasma)，加入 500 μ L 氰甲烷 (acetonitrile) 去除血漿中的蛋白，接著在 25°C 下以 17900 rpf 高速離心 5 分鐘，取得 500 μ L 上清液，置於 30°C 氮氣濃縮機吹乾一個半小時，白血球層 (buffy coat) 部分另收集於冷凍小管儲存於 -80°C 冰箱待日後用於酵素基因型分析。乾燥後的檢品於注射前用 250 μ L 甲醇回溶、0.22 μ m 濾膜過濾，再取 20 μ L 樣品，每週三經由高效率液相層析儀 (high performance liquid chromatography, HPLC) 檢測 posaconazole 藥物濃度，於 1-2 天內提供醫療團隊檢測結果。

HPLC 使用 Luna[®] C18 (2) 100 Å column，規格為 250 mm \times 4.6 mm，5 μ m (Phenomenex Inc., Torrance, CA, USA)，在室溫下操作，分析條件為：移動相 (mobile phase) 為 氰甲烷 (acetonitrile) 與水 (H₂O) 以 40:60 體積比例混合；流速設定為 1 mL/min，最後之沖提液以 UV 255 nm 波長吸收偵測。不需內標準品。

分析確效之定量線 (calibration curve) 以 0.05、0.1、2、7.5、10 ng/mL 濃度建立，得迴歸式：Y = 61680X + 370.71，相關係數 (correlation coefficient, r²) 為 0.9994，定量極限 (LOQ) 為 100 ng/mL，偵測極限 (LOD) 為 50 ng/mL。每次濃度測量會檢測準確度 (accuracy) 是否在 10% 誤差範圍之內；精確度 (precision) 則進行一日內重複性 (intra-day precision) 和異日之再現性 (intra-day precision)，分別控制相對標準差 (relative standard deviation, RSD) 小於 2%。

4.6 UGT 1A4、MDR1 酵素基因多型性測定方法

以 QIAamp[®] DNA mini kit (QIAGEN Inc., Valencia, CA, USA) 萃取白血球中之 DNA，若病人曾接受骨髓移植則以 ORAgene[®] DNA self-collection kit (DNA GenTek Inc., Ottawa, ON, Canada) 收集口水並分離 DNA。以分光光度計

(spectrophotometer) 確認分離的 DNA 濃度大於 50 ng/μL，且 260 nm 和 280 nm 吸光密度 (optical density, OD 值) 比值為 1.7- 1.9，260 nm 和 230 nm 吸光密度比值為 1.8- 2.2。若 DNA 濃度小於 50 ng/μL，則以 REPLI-g® Mini Kit (QIAGEN Inc., Valencia, CA, USA) 放大到適當濃度。



4.6.1 UGT1A4 基因型

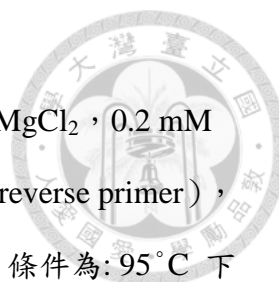
以聚合酶鍊鎖反應-限制片段長度多型性(PCR-RFLP)方法來鑑定 UGT 1A4*3 (142 T>G, L48V)之基因多型性，使用的引子如表 4.3 所示。

每 100 ng genomic DNA 配以 2 X colorless buffer，2.5 mM MgCl₂，0.2 mM dNTP，0.2 mM 前置引子 (forward primer)，0.2 mM 反置引子 (reverse primer)，2.5 U Taq DNA 聚合酶，8.6 μL ddH₂O，反應總體積 25 μL。PCR 條件為：95°C 下 30 秒，接著進行 30 個循環的 95°C/10 秒- 62°C/ 30 秒- 72°C/30 秒，再經過 72°C 10 秒後，延長中止在 10°C。接著以 *Stu*I 限制酶在 37°C 下進行 16 小時，最後以 6% 聚丙烯醯胺 (polyacrylamide) 行電泳分析。

4.6.2 MDR1 基因型

I. 1236 C>T

每 100 ng genomic DNA 配以 2 X colorless buffer，2.5 mM MgCl₂，0.2 mM dNTP，0.2 mM 前置引子 (forward primer)，0.2 mM 反置引子 (reverse primer)，2.5 U Taq DNA 聚合酶，8.6 μL ddH₂O，反應總體積 25 μL。PCR 條件為：95°C 下 30 秒，95°C/10 秒- 62°C/ 30 秒- 72°C/30 秒共計 30 個循環，再經過 72°C 5 秒後，延長中止在 10°C。接著以 *Sau*96I 限制酶在 37°C 下進行 2 小時，最後以 6% 聚丙烯醯胺行電泳分析。



II. 2677 G>T/A

每 100 ng genomic DNA 配以 2 X colorless buffer，2.5 mM MgCl₂，0.2 mM dNTP，0.2 mM 前置引子 (forward primer)，0.2 mM 反置引子 (reverse primer)，2.5 U Taq DNA 聚合酶，8.6 μL ddH₂O，反應總體積 25 μL。PCR 條件為：95°C 下 30 秒，95°C/10 秒- 55°C/ 30 秒- 72°C/30 秒共計 30 個循環，再經過 72°C 5 秒後，延長中止在 10°C。接著以 *BseYI* 與 *RsaI* 限制酶在 37°C 下進行 2 小時，最後以 3% 洋菜凝膠 (agarose) 行電泳分析。

III. 3435 C>T/A

每 100 ng genomic DNA 配以 1 X colorless buffer，2.5 mM MgCl₂，0.2 mM dNTP，0.2 mM 前置引子 (forward primer)，0.2 mM 反置引子 (reverse primer)，2.5 U Taq DNA 聚合酶，13.6 μL ddH₂O，反應總體積 25 μL。PCR 條件為：95°C 下 30 秒，95°C/10 秒- 55°C/ 30 秒- 72°C/30 秒共計 30 個循環，再經過 72°C 5 秒後，延長中止在 10°C。接著以 *DpnII* 限制酶在 37°C 下進行 2 小時，最後以 3% 洋菜凝膠行電泳分析。

表 4.3 Forward and reverse primers for different SNP analysis

Enzyme	SNP	Forward primer	Reverse primer
UGT 1A4		5'-GAC TGC TGC TCC TCC TCA GT-3'	5'-ATT CAG GTG CCT GAT CAA GGC-3'
MDR1	1236 C>T	5'-AGA GTG GGC ACA AAC CAG AT-3'	5'-CAT CTC ACC ATC CCC TCT GT-3'
MDR1	2677 G>T/A	5'-GGT TCC AGG CTT GCT GTA ATT ACC CAG CAT ATA GC-3'	5'-ATT ATC AGT TTT TGA GTC CAA GAA CTG GCT TTG CTA C -3'
MDR1	3435 C>T/A	5'-CCT TCA CTA TCC AAA TTT TAA TCA CA-3'	5'-AGT GTG GCC AGA TGC TTG TA-3'



4.7 適應症及臨床療效評估

4.7.1 適應症評估

I. 預防性使用

分為兩種適應症：血液腫瘤病人接受化學治療而引起中性球低下，與造血幹細胞移植後出現植體宿主反應而接受免疫抑制劑治療。

II. 治療性使用

請感染科醫師依照 2008 年 EORTC/MSG 訂定之侵入性黴菌感染定義 (Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group)⁶⁵，評估使用 posaconazole 的適應症。此方法依據診斷確定性分為確定 (proven) 感染、極有可能 (probable) 感染，和可能 (possible) 感染三種級別。確定感染的定義為病理組織、培養皿培養、或血液培養證實之黴菌感染；有宿主風險因子 (host factor)、符合微生物學標準 (microbiological criteria) 和臨床標準 (clinical criteria) 則歸類為極有可能 (probable) 感染；若僅有宿主風險因子 (host factor)，以及符合微生物學標準 (microbiological criteria) 或臨床標準 (clinical criteria) 之其中一項，則視為可能 (possible) 感染。詳細定義請見表 4.4、4.5。



4.7.2 臨床反應評估

I. 預防性使用

在停止 posaconazole 預防當日，及停藥 7 天後進行評估。預防成功的定義為：未出現新侵入性黴菌感染（breakthrough IFI）、病人在 neutropenia 期間退燒（defeverense）、仍然存活，三者同時達到方可視為成功。若 posaconazole 改為治療劑量（排除因濃度未達目標而經驗性增加劑量者）或改用其他抗黴菌藥物、或出現新侵入性黴菌感染、或在 neutropenia 前間持續發燒、或死亡則為預防失敗。亦會請感染科醫師針對預防失敗的案例，依照 EORTC/MSG 侵入性黴菌感染定義，做診斷確定性的評估⁶⁵。

II. 治療性使用

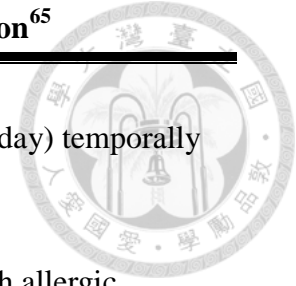
由感染科醫師依據 2008 年 EORTC/MSG 訂定之侵入性黴菌感染療效反應定義來評估⁶⁶，評估時間點為停用 posaconazole 時或追蹤終止日（2013 年 6 月 30 日）。治療反應可分為完全治癒（complete response）、部分治癒（partial response）、疾病無進展（stable response）、疾病惡化（progression of disease）、死亡（death），若病人於使用 posaconazole 期間死亡，則再細分為因黴菌感染死亡（death due to IFI）或非因黴菌感染死亡（death with IFI）。若為完全治癒及部分治癒則定義為治療成功；疾病無進展、疾病惡化或死亡則視為治療失敗。詳細定義請見表 4.6。

表 4.4 Criteria for proven invasive fungal infection⁶⁵

Analysis and specimen	Molds	Yeasts
Microscopic analysis: sterile material	Histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination of a specimen obtained by needle aspiration or biopsy in which hyphae or melanized yeast-like forms are seen accompanied by evidence of associated tissue damage	Histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination of a specimen obtained by needle aspiration or biopsy from a normally sterile site (other than mucous membranes) showing yeast cells—for example, <i>Cryptococcus</i> species indicated by encapsulated budding yeasts or <i>Candida</i> species showing pseudohyphae or true hyphae
Culture: Sterile material	Recovery of a mold or “black yeast” by culture of a specimen obtained by a sterile procedure from a normally sterile and clinically or radiologically abnormal site consistent with an infectious disease process, excluding bronchoalveolar lavage fluid, a cranial sinus cavity specimen, and urine	Recovery of a yeast by culture of a sample obtained by a sterile procedure (including a freshly placed [<24 h ago] drain) from a normally sterile site showing a clinical or radiological abnormality consistent with an infectious disease process
Blood	Blood culture that yields a mold (e.g., <i>Fusarium</i> species) in the context of a compatible infectious disease process	Blood culture that yields yeast (e.g., <i>Cryptococcus</i> or <i>Candida</i> species) or yeast-like fungi (e.g., <i>Trichosporon</i> species)
Serological analysis: CSF	Not applicable	Cryptococcal antigen in CSF indicates disseminated cryptococcosis

NOTE. Adapted from Clin Infect Dis 2008;46:1813-21.

表 4.5 Criteria for probable and possible invasive fungal infection⁶⁵



1. Host factors

- Recent history of neutropenia (<500 neutrophils/mm³ for >10 day) temporally related to the onset of fungal disease
- Receipt of an allogeneic stem cell transplant
- Prolonged use of corticosteroid (excluding among patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis) at a mean minimum dose of 0.3 mg/kg/day of prednisone equivalent for 13 weeks
- Treatment with other recognized T cell immunosuppressants, such as cyclosporine, TNF- α blockers, specific monoclonal antibodies (such as alemtuzumab), or nucleoside analogues during the past 90 days
- Inherited severe immunodeficiency (such as chronic granulomatous disease or severe combined immunodeficiency)

2. Clinical criteria

- Lower respiratory tract fungal disease: the presence of 1 of the following 3 signs on CT:
 - a. Dense, well-circumscribed lesions(s) with or without a halo sign
 - b. Air-crescent sign
 - c. Cavity
- Tracheobronchitis: tracheobronchial ulceration, nodule, pseudomembrane, plaque, or eschar seen on bronchoscopic analysis
- Sinonasal infection: imaging showing sinusitis plus at least 1 of the following 3 signs:
 - a. Acute localized pain (including pain radiating to the eye)
 - b. Nasal ulcer with black eschar
 - c. Extension from the paranasal sinus across bony barriers, including into the orbit
- CNS infection: 1 of the following 2 signs:
 - a. Focal lesions on imaging
 - b. Meningeal enhancement on MRI or CT
- Disseminated candidiasis: at least 1 of the following 2 entities after an episode of candidemia within the previous 2 weeks:
 - a. Small, target-like abscesses (bull's-eye lesions) in liver or spleen
 - b. Progressive retinal exudates on ophthalmologic examination

續表 4.5

3. Mycological criteria

- Direct test (cytology, direct microscopy, or culture) Mold in sputum, bronchoalveolar lavage fluid, bronchial brush, or sinus aspirate samples, indicated by 1 of the following:
 - a. Presence of fungal elements indicating a mold
 - b. Recovery by culture of a mold (e.g., *Aspergillus*, *Fusarium*, Zygomycetes, or *Scedosporium* species)
 - Indirect tests (detection of antigen or cell-wall constituents)
 - a. Aspergillosis: Galactomannan antigen detected in plasma, serum, bronchoalveolar lavage fluid, or CSF
 - b. Invasive fungal disease other than cryptococcosis and zygomycoses: β -D-glucan detected in serum
-

NOTE. Adapted from Clin Infect Dis 2008;46:1813-21.

表 4.6 Responses to antifungal therapy- invasive mold disease⁶⁶

Response	Criteria
Complete response	<p>All of the followings:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Survival and resolution of all attributable symptoms and signs 2. Resolution of radiological lesion(s); persistence of only a scar or postoperative changes can be equated with a complete radiological response 3. Documented clearance of infected sites that are accessible to repeated sampling (e.g., mold disease involving the palate, sinuses, or cutaneous lesions)
Partial response	<p>All of the followings:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Survival and improvement of attributable symptoms and signs 2. At least 25% reduction in diameter of radiological lesion (s) 3. Documented clearance of infected sites that are accessible to repeated sampling (e.g., mold disease involving the palate, sinuses, or cutaneous lesions) <ul style="list-style-type: none"> ➤ In cases of radiological stabilization (defined as a 0%–25% reduction in the diameter of the lesion), resolution of all attributable symptoms and signs of fungal disease can be equated with a partial response ➤ In cases of radiological stabilization, biopsy of an infected site (e.g., lung biopsy) showing no evidence of hyphae and negative culture results can be equated with a partial response
Stable response	<p>Survival and minor or no improvement in attributable symptoms and signs of disease, <u>plus at least one of followings:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Radiological stabilization (defined as a 0%–25% reduction in the diameter of the lesion) 2. Persistent isolation of mold or histological presence of invasive hyphae in infected sites
Progression of disease	<p>Worsening clinical symptoms or signs, <u>plus at least one of followings:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. New sites of disease or radiological worsening of preexisting lesions; or 2. Persistent isolation of mold species from infected sites
Death	<p>Death during the prespecified period, <u>classify as:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Death due to invasive fungal infections 2. Death with invasive fungal infections

NOTE. Adopted from Clin Infect Dis 2008;47:674-83.



4.8 不良反應評估

觀察病人使用 posaconazole 期間，是否出現 AST、ALT、total bilirubin 檢驗值上升、低血鉀、低血鎂、QTc 間距延長、過敏反應、及其他病人主觀反應的不適，並記錄是否因此副作用導致停藥。

4.8.1 不良反應相關性 (Probability)

以 Naranjo scale 評估不良反應與 posaconazole 使用的相關性⁶⁸，若相關性為確定 (proven，總分大於 9 分) 或極有可能 (probable，總分 5-8)，則此不良反應和 posaconazole 使用相關性大；若為可能 (possible，總分 1-4) 或懷疑 (doubtful，總分 0)，則相關度較低，請見表 4.7。

表 4.7 Naranjo scale

Question	Yes	No	UK
Are there previous conclusive reports on this reaction?	+1	0	0
Did the adverse event appear after the suspected drug was given?	+2	-1	0
Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was given?	+1	0	0
Did the adverse reaction appear when the drug was readministered?	+2	-1	0
Are there alternative causes that could have caused the reaction?	-1	+2	0
Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0
Was the drug detected in any body fluid in toxic concentrations?	+1	0	0
Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0
Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	+1	0	0
Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0
Are there previous conclusive reports on this reaction?	+1	0	0

NOTE: UK, unknown or not done



4.8.2 不良反應嚴重程度與開始作用時間 (Severity and onset)

根據 National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events (NCI CTCAE version 4.03)將肝功能異常、低血鉀、低血鎂、QTc 間距延長等不良反應依嚴重程度分級⁶⁷，請見表 4.8。不良反應發生時間 onset 定義為從開始用藥到不良反應出現的間隔天數，以最接近不良反應發生時間的 posaconazole 血中濃度為不良反應相關血中濃度。

表 4.8 Severity of adverse effects vased on NCI CTCAE versio 4.03 (2010)⁶⁷

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
AST	>1– 3 x ULN	>3– 5 x ULN	>5– 20 x ULN	>20 x ULN
ALT	>1– 3 x ULN	>3– 5 x ULN	>5– 20 x ULN	>20 x ULN
T-bil	>1– 1.5 x ULN	>1.5– 3 x ULN	>3– 10 x ULN	>10 x ULN
K	<LLN-3 mmo/L	<LLN-3 mmo/L; Symptomatic; intervention indicated	<3– 2.5 mmo/L; hospitalization indicated	<2.5 mmol/L; life- threatening consequences
Mg	<LLN-0.5 mmo/L	<0.5-0.4 mmo/L	<0.4-0.3 mmo/L	<0.3 mmol/L; life- threatening consequences

NOTE. LLN: lower limit of normal; ULN: upper limit of normal

AST ULN: 37 U/L for male, 31 U/L for female

ALT ULN: 41 U/L for male, 31 U/L for female

T-bil normal range:0.2-1.2 mg/dL

K normal range: 3.5-5.3 mmol/L

Mg normal range:0.7-1.03 mmol/L



4.9 藥品交互作用評估

表 4.9、4.10、4.11 整理仿單、Micromedex 與 Drug Interaction Facts 所記載，且 TFDA 許可上市或本院有的藥物之藥物交互作用一覽表^{22, 69, 70}，依 Drug Interaction Facts 將藥品交互作用臨床重要性 (clinical significance) 分級，並分為影響 posaconazole 濃度的藥品 (offensive drugs)、被 posaconazole 影響的藥品 (offended drugs) 和對 QTc 間距延長有加乘效果 (additive effect) 者。本研究將記錄病人是否有同時使用被影響藥品與 QTc 間距延長加成效果藥品，若產生不良反應或需要劑量調整會另做記錄。影響藥品部分，將記錄抽血前 7 天內是否使用腸胃道用藥，因目前未有文獻探討酵素誘導劑對 posaconazole 影響的持續時間，依藥品動力學 log-linear regression 推估藥品須經 5-6 個排除半衰期方可排除 98% 以上藥物，而 phenytoin、rifampin、rifabutin 的半衰期為 7-42 小時、3-5 小時、16-69 小時，因此在併用與停用酵素誘導劑 20 天內所測得的 posaconazole 血中濃度，都將記錄有受到影響。

表 4.9 Offensive drugs^{22, 69, 70}

Drug	Significance ¹	Drug	Significance ¹
Boceprevir	1	Metoclopramide	2
Bosutinib	1	Omeprazole	2
Cimetidine	2	Pantoprazole	2
Efavirenz	1	Phenytoin	1
Esomeprazole	2	Ranitidine	2
Famotidine	2	Rabeprazole	2
Lansoprazole	2	Rifabutin	1
Lorazepam	2	Rifampin	1

Significance 1: Major severity; established, probable or suspected in well controlled studies

Significance 2: Moderate severity; established, probable or suspected in well controlled studies

表 4.10 Offended drugs^{22, 69, 70}

Drug	Significance ¹	Drug	Significance ¹
Alfuzosin	1	Midazolam	1
Alprazolam	2	Mifepristone	1
Amiodarone	1	Nifedipine	2
Amlodipine	2	Nilotinib	1
Aripiprazole	2	Nimodipine	1
Atazanavir	2	Ondansetron	1
Atorvastatin	1	Pazopanib	1
Axitinib	1	Phenytoin	1
Boceprevir	1	Pimozide	1
Bortezomib	2	Ponatinib	1
Bosutinib	1	Pravastatin	1
Chlordiazepoxide	2	Praiquantel	4
Cinacalcet	2	Propafenone	1
Citalopram	1	Quetiapine	1
Clarithromycin	1	Quinine	1
Clozapine	1	Regorafenib	1
Crizotinib	1	Rifabutin	1
Cyclosporine	1	Ritonavir	2
Darunavir	2	Rivaroxaban	1
Dasatinib	1	Ruxolitinib	1
Diazepam	2	Salmeterol	1
Digoxin	2	Sildenafil	2
Diltiazem	2	Saxagliptin	2
Disopyramide	1	Simvastatin	1
Dronedarone	1	Sirolimus	2
Ergoloid Mesylates	1	Solifenacin	1
Ergonovine	1	Sorafenib	1
Ergotamine	1	Sunitinib	1
Erythromycin	1	Tacrolimus	1
Estazolam	2	Tadalafil	2
Etoposide	4	Tamsulosin	1
Etravirine	1	Thioridazine	1
Everolimus	2	Topiramate	2
Felodipine	2	Trazodone	1
Flurazepam	2	Triazolam	2

續表 4.10

Fluvastatin	1	Vardenafil	1
Gefitinib	2	Verapamil	2
Lapatinib	1	Vinblastine	1
Lercanidipine	2	Vincristine	1
Lopinavir	2	Vinorelbine	1
Loratadine	4	Voriconazole	1
Lovastatin	1	Warfarin	1
Mefloquine	1	Zopidem	4
Methadone	1	Ziprasidone	1
Methylergonovine	1		

Significance 1: Major severity; established, probable or suspected in well controlled studies

Significance 2: Moderate severity; established, probable or suspected in well controlled studies

Significance 4: Major or moderate severity; possible or data are very limited in well controlled studies

表 4.11 Additive effects of QTc prolongation

Drug	Significance ¹	Drug	Significance ¹
Alfuzosin	1	Nimodipine	1
Amiodarone	1	Norfloxacin	1
Amitriptyline	1	Nortriptyline	1
Apomorphin	1	Octreotide	1
Arsenic Trioxide	1	Ofloxacin	1
Azithromycin	1	Ondansetron	1
Chloroquine	1	Paliperidone	1
Chlorpromazine	1	Pazopanib	1
Ciprofloxacin	1	Pimozide	1
Citalopram	1	Procainamide	1
Clarithromycin	1	Prochlorperazine	1
Clomipramine	1	Promethazine	1
Clozapine	1	Propafenone	1
Crizotinib	1	Quetiapine	1
Dasatinib	1	Quinine	1
Disopyramide	1	Salmeterol	1
Dronedarone	1	Sodium Phosphate	1
Erythromycin	1	Solifenacin	1
Fingolimod	1	Sorafenib	1

續表 4.11

Fluconazole	1	Sotalol	1
Gemifloxacin	1	Sunitinib	1
Granisetron	1	Tetrabenazine	1
Felodipine	1	Thioridazine	1
Haloperidol	1	Tizanidine	1
Imipramine	1	Trazodone	1
Lapatinib	1	Trifluoperazine	1
Levofloxacin	1	Vardenafil	1
Mefloquine	1	Voriconazole	1
Methadone	1	Warfarin	1
Mifepristone	1	Ziprasidone	1
Moxifloxacin	1		

Significance 1: Major severity; established, probable or suspected in well controlled studies

4.10 其他影響臨床反應之危險因子與預後因子

以下因子將納入羅吉斯迴歸，以分析 posaconazole 濃度對臨床反應的重要性。

4.10.1 危險因子- 預防性使用

記錄使用 posaconazole 天數、血液腫瘤疾病狀態、是否有 GVHD、和是否有延長嗜中性白血球低下 (prolonged neutropeni, 超過十天)。若血液腫瘤疾病狀態為 complete remission、骨髓移植後達成植入 (engraftment) 且沒有發現血液疾病證據，則將疾病狀態紀錄為 disease free，反之則記錄為 non disease-free。

4.10.2 治療性使用

記錄使用 posaconazole 天數、血液腫瘤嚴重程度、是否從嗜中性白血球低下恢復、有無多重部位黴菌感染 (disseminated IFI)、有無手術介入清除病灶。若無血液

疾病、血液疾病狀態為 complete remission、骨髓移植後達成植入且沒有發現血液疾病證據、或病人沒有血液疾病，則將嚴重程度紀錄為 disease free，反之則記錄為 non disease-free。



4.11 統計方法

使用的統計軟體為 Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA)以及 SAS 統計套裝軟體(9.2 版)，用於進行資料處理及統計分析。

兩組比較方面若是類別變項 (categorical variables) 則以 χ^2 test 或 Fisher exact test 檢定兩組差異，連續性資料 (continuous variables) 以 Student's t test 檢定，若不符合常態分布則以 Mann-Whitney U Test 比較兩組差異。以單純線性迴歸 (simple linear regression)、多重線性迴歸 (multiple linear regression) 分析影響濃度的因子，並以 Generalized Estimated Equation (GEE) 校正單一病人重複測量 (repeated measurement) 的影響。羅吉斯迴歸分析 (logistic regression) 檢視 posaconazole 濃度與各種預後因子的影響力。所有檢定皆為雙尾檢定 (two-sided)，且以 p-value 小於 0.05 方視為統計上顯著。

第五章 研究結果



5.1 收案情形

研究期間共 41 位病人經過收案流程後有監測 posaconazole 血中濃度資料，包含預防性使用 23 位病人（共 33 次 posaconazole 預防事件），與治療性使用 18 位（共 18 次治療療程）。本研究共有 103 筆濃度資料可供分析，詳細流程請參考圖 5.1。

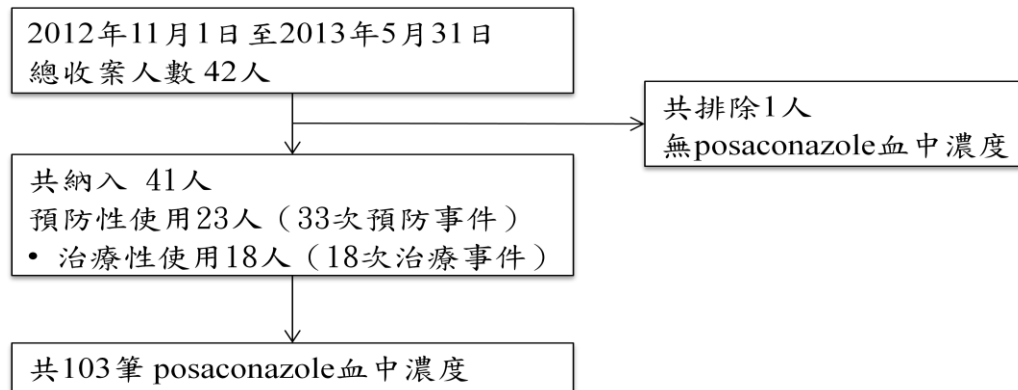


圖 5.1 Patient enrollment



5.2 病人基本資料

5.2.1 病人基本資料

I. 預防性使用

23 位病人中，17 位因為化學治療、5 位因為移植後 GVHD 使用 posaconazole 預防，1 位病人則先後因為兩種原因使用 posaconazole。年齡中位數為 43 歲(22-72 歲)，65.2% 為女性，其他基本資料請參考表 5.1。

研究觀察期間共有 33 次 posaconazole 預防事件，其中病人身高、體重、黴菌感染危險因子整理於表 5.2。51.5% 預防事件中，病人的血液疾病狀態未達 disease-free，化學治療組（55.6%）的比例高於 GVHD 組（33.3%）。化學治療組在使用 posaconazole 期間皆有嗜中性球低下，57.6% 為延長性嗜中性白血球低下。

II. 治療性使用

共 18 位病人接受 posaconazole 治療，年齡中位數為 53.5 歲（範圍 27-87 歲），一半為女性，有 2 位加護病房病人，其他基本資料請參考表 5.3。72.2% 為血液疾病病人，其中 44.4% 曾接受周邊血液幹細胞移植、38.9% 未達到 disease-free 疾病狀態、76.9% 在觀察期間內從嗜中性白血球低下中恢復；或沒有出現嗜中性白血球低下、30.8% 為多重部位黴菌感染、20.1% 有經過手術清除病灶。其他造成免疫力不全疾病的情形包含心臟移植病人（1 位），與後天免疫缺乏症候群（AIDS）病人（1 位）。

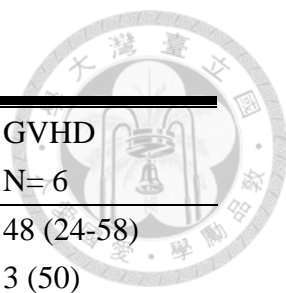


表 5.1 Baseline characteristics- prophylaxis group (per patient)

Characteristic	Total N= 23	Chemotherapy N= 18	GVHD N= 6
Median age- year (range)	43 (22-72)	37 (22-72)	48 (24-58)
No. of females (%)	15 (65.2)	13 (72.2)	3 (50)
Hematologic disease- no. (%)			
AML	13 (56.5)	12 (66.7)	2 (33.3)
ALL	5 (21.7)	4 (22.2)	1 (16.7)
NHL ^a	3 (13.0)	2 (11.1)	1 (16.7)
AML/ALL	1 (4.4)	0	1 (16.7)
MDS	1 (4.4)	0	1 (16.7)
Allogeneic HSCT- no. (%)	6 (26.1)	0	6 (100)
Comorbidities ^b - no. (%)			
HBV carrier	2 (8.7)	1 (5.6)	1 (16.7)
Cardiovascular disease ^c	1 (4.4)	1 (5.6)	0
Cholecystitis	1 (4.4)	1 (5.6)	0
Fatty liver	1 (4.4)	1 (5.6)	0

NOTE. ALL: Acute lymphoblastic leukemia. BMI: body mass index. NHL: non-Hodgkin's lymphoma.

MDS: Myelodysplastic syndrome. HBV: hepatitis B virus

^aPeripheral T cell lymphoma (2), primary subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma (1).

^bSome patients may have had > 1 comorbidity.

^cCoronary artery disease and congestive heart failure.

表 5.2 Baseline characteristics- prophylaxis group (per prophylaxis event)

Characteristic	Total N= 33	Chemotherapy N= 27	GVHD N= 6
Body weight- Kg (range)	58.4 (45-88)	58.3 (47-88)	59 (45-60.5)
BMI- Kg/m ² (range)	21.2 (16.7-32.2)	21.2 (17.8-32.2)	21.2 (16.7-22.8)
Risk factors- no. (%)			
Disease-free	16(48)	12 (44.4)	4 (66.6)
Neutropenia	27 (81.8)	27 (100)	0
Prolonged neutropenia	19 (57.6)	19 (70.4)	0



表 5.3 Baseline characteristics- treatment group

Characteristic	Total N= 18
Median age- year (range)	53.5 (27-87)
No. of females (%)	9 (50)
Median weight- Kg (range)	54.6 (37.9-78)
Median BMI- Kg/m ² (range)	19.2 (15.4-26.5)
Hematologic disease ^a - no. (%)	13 (72.2)
Allogeneic HSCT	8 (44.4)
Disease-free	11 (61.1)
Comorbidities ^b - no. (%)	
HBV carrier ^c	4 (22.2)
Hypertension	3 (16.7)
Chronic kidney disease	2(11.1)
Diabetes mellitus	2 (11.1)
History of tuberculosis	2 (11.1)
AIDS	1 (5.6)
Cholecystitis	1 (5.6)
Chronic sinusitis	1 (5.6)
Coronary artery disease	1 (5.6)
Congestive heart failure	1 (5.6)
Fatty liver	1 (5.6)
Gastrointestinal ulcer	1 (5.6)
Heart transplant	1 (5.6)
MAC infection	1 (5.6)
Tuberculosis	1 (5.6)
ICU patients- no. (%)	2 (11.1)
Prognostic factors- no. (%)	
Recovery from neutropenia/no neutropenia	14 (77.8)
Disseminated infection	5 (27.8)
Surgery intervention	6 (33.3)

NOTE. BMI: body mass index. HBV: hepatitis B virus. ICU: intensive care unit. MAC: *Mycobacterium avium* complex.

^aAML (11), aplastic anemia (1), diffuse large B cell lymphoma (1)

^bSome patients may have had > 1 comorbidity

^cData not available for 3 patients



5.2.2 用藥前肝腎功能

使用 posaconazole 前病人肝腎功能與血中鉀離子、鎂離子數值整理於表 5.4。

肌酐清除率中位數皆大於 75 mL/min。肝功能方面，化學治療預防組、GVHD 預防組和治療組之 ALT 中位數分別為 17、108.5、18 U/L，GVHD 預防組有 83.3% 有 ALT 上升情形，33.3% 為 NCI CTCAE grade 3-4 上升，66.6% 有 total bilirubin 上升。

鉀離子中位數在三組皆高於正常值下限(3.3 mmol/L)，分別為 3.9、3.75、4 mmol/L，鉀離子低下的比例分別為 7.4%、50%、31.3%。鎂離子則大多落於正常範圍。

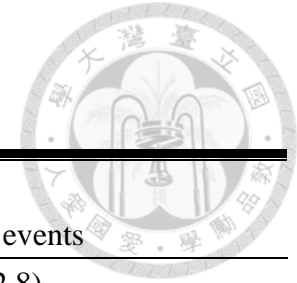


表 5.4 Baseline creatinine clearance (Ccr) and laboratory data

Item	Chemotherapy 27 prophylaxis events	GVHD 6 prophylaxis events	Treatment 18 treatment events
Ccr- mL/min	82 (45.2-163.5)	75.85 (62.7-91.4)	65.9 (9.5-152.8)
AST- U/L	21 (11-169)	54 (11-823)	33 (14-103)
Grade 1-2 elevation (%)	1/23 (4.3)	2/6 (33.3)	6/13 (46.2)
Grade 3-4 elevation (%)	1/23 (4.3)	2/6 (33.3)	0/13 (0)
ALT- U/L	17 (8-177)	108.5 (12-1603)	18 (6-166)
Grade 1-2 elevation (%)	2/27 (7.4)	3/6 (50)	3/17 (17.6)
Grade 3-4 elevation (%)	1/27 (3.7)	2/6 (33.3)	1/17 (5.9)
T-bil- mg/dL	0.56 (0.31-1.43)	1.29 (0.58-11.93)	0.53 (0.31-18.45)
Grade 1-2 elevation (%)	2/26 (7.7)	2/6 (33.3)	0/13 (0)
Grade 3-4 elevation (%)	0/26 (0)	2/6 (33.3)	1/13 (7.7)
K- mmol/L	3.9 (3.2-4.7)	3.75 (3.2-4.6)	4 (2.8-5.5)
Grade 1-2 hypokalemia (%)	2/27 (7.4)	3/6 (50)	4/16 (25)
Grade 3-4 hypokalemia (%)	0/27 (0)	0/6 (0)	1/16 (6.3)
Mg- mmol/L	0.87 (0.77-1.01)	1 (0.62-1.05)	0.8 (0.64-1.1)
Grade 1 hypomagnesemia (%)	0/17 (0)	1/5 (20)	1/11 (9.1)

NOTE. Data are median (range), unless otherwise indicated.

Ccr was calculated with Cockcroft-Gault equation.



5.2.3 適應症

I. 預防性使用

18 位病人因為化學治療而使用 posaconazole 預防，於研究觀察期間出現 27 次預防事件，每人接受 posaconazole 預防事件之中位數為 1 次 (1-3 次)，其他適應症相關資料整理於表 5.5。27 次預防事件中，77.8% 為治療 AML 時使用，44.4% 用於誘導或再次誘導化學治療，通常於化療當天開始使用 posaconazole 做預防 (範圍為化療前 3 天至化療第 15 天)，使用療程之中位數為 22 天 (4-48 天)。

表 5.5 Indication of prophylaxis- chemotherapy group

Characteristic	Chemotherapy 27 prophylaxis events
Hematologic disease- no. (%)	
AML	21 (77.8)
Others	6 (22.2)
Type of chemotherapy- no. (%)	
Induction	5 (18.5)
Re-induction	7 (25.9)
Consolidation	12 (44.4)
Salvage	3 (11.1)
Initiation of posaconazole ^a - days	1 (-3 - 15)
Duration of posaconazole- days	22 (4 - 48)

Note. Data are median (range), unless otherwise indicated.

Compared with chemotherapy initiation, chemotherapy initiation as day 1.

6 位病人因為移植後 GVHD 而使用 posaconazole 預防，相關適應症整理於表 5.6。6 次皆為急性植體宿主反應，5 次為 grade III 嚴重等級，4 次有出現腹瀉表現之腸胃道 GVHD 反應。使用免疫抑制劑種類之中位數為 3 種 (2-4 種)，開始使用 posaconazole 時 methylprednisolone 的劑量中位數為 2.05 mg/Kg/day (2-2.7 mg/Kg/day)。通常於開始靜脈注射免疫抑制劑第 5.5 天開始使用 posaconazole 做預防 (第 2 天-第 12 天)，使用療程之中位數為 26.5 天 (5-52 天)。

表 5.6 Indication of prophylaxis- GVHD group

Characteristic	GVHD 6 prophylaxis events
Type of allogeneic HSCT- no. (%)	
Sibling	3 (50)
Matched unrelated donor	2 (33.3)
Haplo	1 (17.7)
Acute GVHD ^a - no. (%)	6 (100)
Grade II	1 (16.7)
Grade III	5 (83.3)
GI tract involvement ^b - no. (%)	4 (66.6)
No. of immunosuppressive agent used	3 (2-4)
Methylprednisolone dose ^c - mg/Kg/day	2.05 (2-2.7)
Initiation of posaconazole ^d - days	5.5 (2-12)
Duration of posaconazole- days	26.5 (5-52)

NOTE. Data are median (range), unless otherwise indicated.

^aSeverity was graded by Glucksberg grade, and grade IV represents the most severe case.

^bManifested as diarrhea. 1 patient had cytomegalovirus colitis but GI GVHD could not be rule out.

^cMethylprednisolone dose used when posaconazole was initiated.

^dCompared with IV immunosuppressive agent initiation, IV immunosuppressive initiation as day 1.

II. 治療性使用

18 件侵入性黴菌感染中，經判定為「可能感染」的案例最多（44.4%）；確定感染與極有可能感染則分別佔 38.9%和 16.7%；最多為麴菌感染（70%），mucor 則佔 20%。感染部位以肺部最多（44.4%），其次為多重部位（disseminated）感染（22.2%），此外也有中樞神經（11.1%）、肝臟脾臟（11.1%）、鼻竇（5.6%）與皮膚（5.6%）的感染情形。Posaconazole 治療之前，61.1%為 amphotericin B、其他有 voriconazole（27.8%）、itraconazole（11.1%）。換用 posaconazole 的原因以 amphotericin B 轉換口服藥物（33.3%）、對前一藥物產生副作用（27.8%）、前線藥物無效（16.7%）居多。使用天數中位數為 123 天（9-442）。其他相關適應症整理於表 5.7。

表 5.7 Indication of treatment

Characteristic	N= 18
Probability of IFI diagnosis- no. (%)	
Proven	7 (38.9)
Probable	3 (16.7)
Possible	8 (44.4)
Etiology of proven IFI- no. (%)	
<i>Aspergillus</i> species ^a	4/7 (57.1)
<i>Cunninghamella</i> species	2/7 (28.6)
Mold	1/7 (14.3)
Site of infection- no. (%)	
Pulmonary	8 (44.4)
Disseminated ^b	4 (22.2)
Central nervous system	2 (11.1)
Hepatospenic	2 (11.1)
Sinonasal	1 (5.6)
Skin	1 (5.6)
Previous antifungal agent- no. (%)	
Amphotericin B	11 (61.1)
Voriconazole	5 (27.8)
Itraconazole	2 (11.1)
Indication- no. (%)	
Intolerance to previous antifungal agent	5 (27.8)
Amphotericin B	3/5 (60)
Voriconazole	2/5 (40)
Refractory to previous antifungal agent	3 (16.7)
Itraconazole	2/3 (66.6)
Voriconazole	1/3 (33.3)
Intolerance and refractory	2 (11.1)
Amphotericin B	2/2 (100)
Oral switched from amphotericin B	6 (33.3)
Based on culture result ^c	1 (5.6)
Drug drug interaction ^d	1 (5.6)

^a. *Aspergillus flavus* (1), *Aspergillus fumigates* (1)

^b. Defined as infection involving more than or equal to 2 noncontiguous sites.

^c. Pulmonary *Cunninghamella* species infection susceptible to posaconazole

^d. Voriconazole and rifampin drug drug interaction



5.2.4 Posaconazole 劑量與濃度

在研究期間共有 103 筆血中濃度資料，1 濃度因低於偵測值，因此記錄為 0 ng/mL。因為抽血時間無法完全配合臨床期程，有 18 筆濃度是在用藥第 2-6 天之間測定，尚未達穩定狀態。在探討影響濃度因子時，將以全部濃度和穩定狀態濃度分別做分析。計算療程濃度或分析濃度與臨床反應之關係時，將使用全部的濃度。表 5.8 整理不同適應症之濃度分佈。

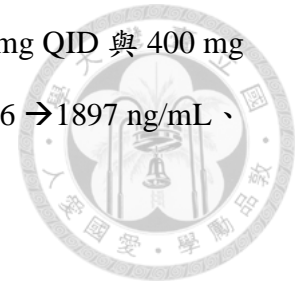
表 5.8 Concentration distribution according to different indication

Plasma concentration (ng/mL)	Prophylaxis	Treatment	P-value
All concentration	N= 53	N= 50	
Median (range)	643 (137-2397)	711.5 (0-3223)	0.8823
Days after first dose	10 (4-52)	28 (2-399)	0.0003
Goal attainment-no. (%)	23 (43.4)	11 (22)	0.0210
Steady state concentration	N= 42 (79.2%)	N= 43 (86%)	
Median (range)	702 (225-2397)	750 (0-3223)	0.8540
Goal attainment-no. (%)	21 (50)	9 (20.9)	0.0050
Course concentration	N= 33	N= 18	
Median (range)	751 (231-2060)	830 (67-2849)	0.7612
Goal attainment-no. (%)	18 (54.5)	6 (33.3)	0.1470

I. 預防性使用

33 次預防性使用事件中，30 次 (90.9%) 使用 200 mg TID 之仿單建議劑量，1 次因前次預防事件 posaconazole 濃度較低而經驗性使用 200 mg QID，1 位病人 (2 次預防事件) 有鼻竇炎病史而使用 400 mg BID 劑量。53 筆療劑監測濃度中位數為 643 ng/mL (137-2397)。79.2% 為穩定狀態濃度，中位數為 702 ng/mL (225-2397)。每次預防事件測量次數中位數為 1 次 (範圍 1-6 次)，穩定狀態濃度中位數 1 次 (0-4 次)，療程濃度中位數為 751 ng/mL (231-2060)。30 次使用 200 mg TID 劑量中，5 次有做劑量調整；3 次因為 posaconazole 濃度結果而調高

劑量為 200 mg QID、2 次因為臨床情況惡化而調高劑量為 200 mg QID 與 400 mg BID。5 次劑量調整中，3 次有後續追蹤之濃度，濃度變化為 366 →1897 ng/mL、557 →531 ng/mL、563 →643 ng/mL。



II. 治療性使用

18 次治療事件中，13 次（72.2%）使用 200 mg QID 仿單建議劑量，其中 1 位病人有劑量調整改為 240 mg QID，且有後續追蹤濃度。4 次（22.2%）使用 400 mg BID 仿單建議劑量，其中 2 次有劑量調整和後續追蹤濃度：分別為 1 位在住院期間改為 200 mg QID，出院後又改回 400 mg BID，濃度變化為 178 → 570 → 622 ng/mL；另一位改為 200 mg QID，濃度變化為 641 →817 ng/mL。此外，有 1 次療程（5.56%）使用 200 mg TID。給藥途徑部分，有 3 次為經由鼻胃管給予（16.7%），其他皆經由口服給予（83.3%）。

在研究期間共有 50 筆療劑監測濃度，中位數為 711.5 ng/mL（0-3223）。其中 43 筆(86%)為穩定狀態濃度。每次治療事件測量次數中位數為 2 次（範圍 1-7 次），穩定狀態濃度中位數 1.5 次（範圍 1-7 次），中位數為 750 ng/mL（0-3223）。療程濃度中位數為 830 ng/mL（67-2849）。

本研究中，同一位病人的血中濃度變化可達 0.9-10.7 倍（中位數 1.7 倍）。由表 5.8 可知，相同適應症下濃度分布範圍大，預防性使用和治療性使用僅有 43.4% 和 22% 達到目標濃度。



5.2.5 UGT1A4、MDR1 酵素基因型

本研究共取得 30 人 DNA 檢體，並分析 UGT1A4*3、MDR1 1236 C>T、MDR1 2677 G>T、MDR1 3435C>T/A 四個 SNP 基因多型性。和其他台灣族群研究相比，UGT1A4、MDR1 2677、MDR1 3435 等位基因出現頻率和本研究所偵測到的不盡相同，如沒有 UGT1A4 GG 基因型，MDR1 3435 T/A 等位基因頻率（38%）低於其他研究（61%）^{57,60}。本研究 UGT1A4*3 基因型分佈不符合哈溫定律，表示取樣有偏差，可能和樣本數過小（30 人）有關係。

表 5.9. Genotype and allele frequency of different SNP

SNP	Genotype	No. (%)	Allele	%	P-value ^a
UGT1A4					
*3 C142T>G (rs2011425)	TT	9 (30)	T	65	0.003185
	TG	21 (70)	G	35	
MDR1					
1236C>T (rs1128503)	CC	3 (10)	C	33.35	0.784191
	CT	14 (46.7)	T	66.65	
	TT	13 (43.3)			
2677G>T/A (rs2032582)	GG	4 (13.8)	G	43.1	0.869840
	GT	12 (41.4)	T	38	
	GA	5 (17.2)	A	19	
	TT	2 (6.9)			
	TA	6 (20.7)			
3435C>T/A (rs1045642)	CC	9 (31)	C	62	0.086628
	CT/A	18 (62)	T/A	38	
	T/A T/A	2 (7)			

NOTE. MDR1G2577T/A and C3435T/A data in 1 patient were not available.

- a. P-value > 0.05 indicates that the genotype frequencies are consistent with Hardy-Weinberg Equilibrium



5.3 Posaconazole 濃度與臨床反應分析

5.3.1 預防性使用

I. 預防臨床反應

33 次預防事件中有 5 件 (15.2%) 預防失敗，GVHD 組 2 件 (33.3%)、化學治療組 3 件 (11.1%)，停藥時與停藥 7 天後結果相同。化學治療組有 2 例經驗性改用治療藥物但缺乏影像學證據，因此感染確定性為無法評估 (indeterminate)。

表 5. 10 Cases of prophylaxis failure

Gender (age)	Onset ^a	Concentration (ng/mL)	Breakthrough IFI
GVHD			
Male (58)	52 days	Median: 231 Course level: 231	Proven septic arthritis <i>Colletotrichum coccodes</i> Amphotericin B treatment
Male (53)	14 days	Median: 517 Course level: 517	Probable pulmonary IFI <i>Aspergillus</i> antigen (+) Sputum culture: <i>Aspergillus</i> spp. Voriconazole treatment
Chemotherapy			
Female (38) ^b	49 days	Median: 645 Course level: 572	Possible pulmonary IFI <i>Aspergillus</i> antigen (-) Amphotericin B then voriconazole treatment
Female (72) ^c	42 days	Median: 603 Course level: 608	Indeterminate <i>Aspergillus</i> antigen (-) Amphotericin B treatment
Female (72)	8 days	Median: 376 Course level: 376	Indeterminate <i>Aspergillus</i> antigen (-) Voriconazole treatment

^aDays of posaconazole prophylaxis before breakthrough IFI developed

^b770 ng/mL on day 10; 520 ng/mL on day 48

^c555 ng/mL on day 6; 746 ng/mL on day 10; 563 ng/mL on day 27; 643 ng/mL on day 42

II. 預防臨床反應與濃度

預防失敗組的療程濃度較成功組低，達統計上顯著 ($p=0.0291$)。失敗組的中位數濃度有較低的趨勢，但沒有達統計顯著 ($p=0.0504$)。另外，失敗組的濃度目標達成率 (700 ng/mL) 為 0%。中位數濃度未達目標者，預防成功率 70.6% (12/17)，達目標者預防成功率為 100% (16/16)。療程濃度未達目標者，預防成功率 66.7% (10/15)，達目標者預防成功率為 100% (18/18)。使用天數部分兩組沒有統計上顯著不同 ($P=0.4122$)。

表 5.11 Concentration distribution and clinical response to prophalaxis

Response	Success (N= 28)	Failure (N= 5)	P-value
Median concentration	869.5 (245- 2060)	517 (231-645)	0.0504
Goal attained- %	57.1%	0%	0.0445
Course concentration	869.5 (245-2060)	517 (231-608)	0.0291
Goal attained- %	64.3%	0%	0.0127
Duration- days	21.5 (4-48)	42 (8-52)	0.4122

Note. Data are median (range), unless otherwise indicated. Concentratino was espresed as ng/mL.

III. 其他危險因子

因為部分危險因子出現頻率過低 (請見表 5.12)，納入後造成羅吉斯迴歸模式不穩定，故最後僅帶入 posaconazole 濃度、年齡、用藥天數與是否為 GVHD。結果顯示療程濃度提高對預防成功無顯著關係，而年齡越高，預防成功勝算比有越低之趨勢，但未達統計顯著。若只將年齡留在羅吉斯迴歸模式中，則 OR 為 0.865 (0.764-0.980, $p=0.023$)，達統計上顯著。

表 5.12 Distribution of risk factors

Clinical response	Prolonged neutropenia	Complere remission	GVHD
Success (n= 28)	18 (64.3%)	15 (23.6%)	2 (40%)
Failure (n= 5)	1 (20%)	1 (1%)	4 (14.2%)

表 5.13 Risk factors and prophylaxis success

Variable	Estimate (SE)	OR	95% CI	P-value
Age	-0.1657 (0.0916)	0.847	0.708, 1.014	0.0706
Duration	-0.0585 (0.0659)	0.943	0.829, 1.073	0.3750
GVHD	-0.5279 (1.5777)	0.590	0.027, 12.991	0.7379
Course concentration	0.00778 (0.00538)	1.008	0.997, 1.019	0.1469

NOTE. Multiple logistic regression model: n= 33, percentage of concordant pairs= 94.3%, percentage of discordance pairs= 5.7%.

5.3.2 治療性使用

I. 治療臨床反應

18 次治療事件中，2 次因為 posaconazole 用藥期間無影像學證據而無法評估臨床反應。在 16 件可評估的案例中，治療成功率和失敗率各為 50%，失敗案例中包含 3 例因為其他原因死亡，1 例因為侵入性黴菌感染而死亡，3 例有換用 amphotericin B 或 itraconazole 治療，詳細治療反應請參考表 5.14。

表 5.14 Posaconazole treatment response

Treatment response	Frequency- no. (%)
Success	8 (50)
Complete response	5 (31.3)
Partial response	3 (18.8)
Failure	8 (50)
Stable response ^a	2 (12.5)
Progression of disease ^b	2 (12.5)
Death with IFI	3 (18.8)
Death due to IFI	1 (6.3)

NOTE. 16 evaluable treatment events in total

^aOne patient changed to amphotericin B, one patient changed to itraconazole

^bOne patient changed to amphotericin B

II. 治療臨床反應與濃度

成功與失敗組濃度分佈無顯著不同，且兩組的濃度目標達成率相似。治療成功組的用藥時間顯著較長，請見表 5.15。中位數濃度未達目標者，治療成功率 45.5% (5/11)，達目標者治療成功率為 60% (3/5)。療程濃度未達目標者，治療成功率 50% (5/10)，達目標者治療成功率為 50% (3/6)。

表 5.15 Concentration distribution and clinical response to treatment

Response	Success (N= 8)	Failure (N= 8)	P-value
Median concentration	769.5 (80- 2953)	663.5 (228-1356)	0.5052
Goal attained- %	37.5%	25%	1
Course concentration	736 (67-2849)	689.5 (156-1388)	0.5721
Goal attained- %	37.5%	37.5%	1
Duration- days	226 (12-442)	42 (9-173)	0.0393

NOTE. Data are median (range), unless otherwise indicated. Concentratino was expressed as ng/mL.

本研究 5 位完全治癒的病人皆在觀察期間完成 posaconazole 治療，未換用其他抗黴菌藥品。反之其他 13 位病人，則沒有停用 posaconazole 且完成治療情形。比較此兩組病人濃度分佈，發現完全治癒組中位數濃度有較高的趨勢，但未達統計顯著 ($p= 0.0939$)。完全治療組使用天數亦顯著較長，請見表 5.16。

表 5.16 Concentration distribution and complete response to treatment

Response	Complete response (N= 5)	Others (N= 13)	P-value
Median concentration	1313 (641- 2593)	716 (80-1356)	0.0939
Goal attained- %	60%	15.4%	0.0987
Course concentration	1313 (643-2849)	649 (67-1388)	0.1121
Goal attained- %	60%	23.1%	0.2682
Duration- days	237 (84-442)	70 (9-272)	0.0301

Note. Data are median (range), unless otherwise indicated. Concentratino was expressed as ng/mL.

III. 其他預後因子

因部分預後因子出現頻率過低（請見表 5.16），最後僅納入 posaconazole 濃度、年齡與用藥天數。結果顯示療程濃度對治療成功無顯著影響。若只將年齡留在羅吉斯迴歸模式中，OR 為 1.017 (0.950- 1.088, $p=0.6286$)，未達統計顯著。

表 5.17 Distribution of prognostic factors

Clinical response	CR	Disseminated IFI	Neutropenia recovered/ no neutropenia	Surgery
Success (N= 8)	6 (75%)	4 (50%)	7 (87.5%)	3 (37.5%)
Failure (N= 8)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	5 (62.5%)	2 (25%)

CR: complete remission.

表 5.18 Prognostic factors and treatment success

Variable	Estimate (SE)	OR	95% CI	P-value
Age	0.1977 (0.1453)	1.219	0.917, 1.620	0.1737
Duration	0.0366 (0.0228)	1.034	0.989, 1.081	0.1401
Course concentration	0.00253 (0.00323)	1.003	0.996, 1.009	0.4347

NOTE. Multiple logistic regression model: $n=18$, percentage of concordant pairs= 95.3%, percentage of discordance pairs= 4.7%.



5.3.3 濃度目標達成率與臨床反應

將所有使用 posaconazole 事件合併（含預防及治療），以羅吉斯迴歸分析濃度達成目標與否對臨床反應的影響。預防濃度目標為 700 ng/mL；預防成功定義為停藥時存活、退燒、無 IFI 三者同時成立。治療濃度目標為 1250 ng/mL；治療成功定義為 EORTC 標準的完全治癒和部分治癒。結果請參考表 5.19，目標達成比起未達成有較高的成功臨床反應，勝算比 (OR) 約為 4.7- 6.1，達統計上顯著。

表 5.19 Goal attainment and clinical response (simple logistic regression)

Variable	Estimate (SE)	OR	95% CI	P-value
Median concentration goal attained ^a	1.8160 (0.8381)	6.147	1.189, 31.771	0.0302
Course concentration goal attained ^b	1.5404 (0.74)	4.666	1.094, 19.9	0.0374

NOTE. Multiple logistic regression model: n= 51

^aPercentage of concordant pairs= 44.7%, percentage of discordance pairs= 7.3%.

^bPercentage of concordant pairs= 44.9%, percentage of discordance pairs= 9.6%.



5.4 Posaconazole 濃度與影響因子分析

本部分探討不同影響因子下濃度分佈、不同影響因子下是否達到濃度目標（預防 700 ng/mL；治療 1250 ng/mL）。以 simple linear regression 找出統計顯著之影響因子，再以 multiple linear regression 分析有意義的因子，並以 GEE 校正單一病人重複測量的影響。所有分析將分為全部濃度和穩定狀態濃度分別探討。SNP 基因多型性部分，亦以 30 位有多型性資料的病人，各取一代表濃度做分析。

各影響因子下濃度分佈與目標達成率整理於表 5.20、5.21。本研究中，相同劑量下濃度分佈變化大，不同劑量下濃度分佈沒有統計上顯著不同，但 200 mg TID 或 600 mg per day 時達到濃度目標值的比例較高。使用 PPI 時的濃度點顯著較未使用時為低，且較不易達到濃度目標值，但以穩定狀態濃度分析時，僅有相同趨勢但未達統計顯著。H2 blocker 和腸道蠕動劑對濃度分佈則無顯著影響。

腸胃道功能部分，腹瀉越嚴重濃度顯著越低。使用全部濃度分析時，口腔黏膜炎嚴重度會影響濃度分佈；使用穩定狀態分析時，噁心嚴重度會影響濃度分佈。攝食量越大、一天總熱量或總脂肪攝取量越高，濃度皆顯著越高。使用全部濃度分析時，和食物共服時 posaconazole 濃度顯著較高；抽血前 20 天內併用酵素誘導劑，濃度則顯著較低，使用穩定狀態濃度分析時，有相同的趨勢但未達統計上顯著。

MDR1 2677G>T/A 基因多型性和濃度分佈有關，GG 基因型濃度中位數 798 ng/mL (118-2571)；GT 為 570 (109-1897)；GA 為 1312 (367-3223)；TA 型為 883 (540-1713)；TT 型為 1379 (837-1921)，達統計顯著 ($P=0.0053$)，使用穩定狀態濃度分析亦然 ($P=0.0047$)，其他基因多型性與濃分佈則沒有顯著結果。

表 5.20 Concentration distribution and goal attainment (all concentrations)

Factors (N)	Concentration	<i>P</i> -value ^a	% goal attained	<i>P</i> -value ^b
Dose				
200 mg TID (42)	656.5 (137-2397)	0.8714	45.2%	0.0514
200 mg QID ^c (46)	629 (0-3223)		28.3%	
400 mg BID (15)	770 (178-1244)		13.3%	
Daily dose				
600 mg (42)	656.5 (137-2397)	0.6041	45.2%	0.0285
800 mg ^d (61)	7643 (0-3223)		24.6%	
PPI				
Yes (25)	557 (137-1358)	0.0233	16%	0.0377
No (78)	758 (0-3223)		38.5%	
H2 blocker				
Yes (12)	662 (160-1897)	0.8737	33.3%	1
No (91)	652 (0-3223)		33%	
Antacid				
PPI (25)	557 (137-1358)	0.0619	16%	0.1060
H2 blocker (12)	662 (160-1897)		33.3%	
Neither (66)	763.5 (0-3223)		39.4%	
Metoclopramide				
Yes (17)	643 (178-1331)	0.3693	23.5%	0.3630
No (86)	656.5 (0-3223)		34.9%	
Prokinetics				
Yes (22)	658 (178-1713)	0.5582	22.7%	0.2475
No (81)	652 (0-3223)		35.8%	
Diarrhea				
No (77)	798 (0-3223)	0.0078	39%	0.1715
Grade 1 (17)	540 (178-1986)		17.7%	
Grade 2 (8)	441.5 (109-770)		12.5%	
Grade 3 (1)	282		0%	
Vomiting				
No (92)	642 (0-3223)	0.7106	35.9%	0.2548
Grade 1 (8)	671.5 (557-1482)		12.5%	
Grade 2 (3)	750 (178-837)		0%	

續表 5.20

Factors (N)	Concentration	<i>P</i> -value ^a	% goal attained	<i>P</i> -value ^b
Nausea				
No (84)	687 (0-3223)	0.1111	35.37%	0.3124
Grade 1 (14)	677.5 (376-1482)		28.6%	
Grade 2 (5)	511 (118-643)		0%	
Mucositis				
No (84)	760 (0-3223)	0.0485	35.7%	0.5609
Grade 1 (15)	550 (225-1482)		20%	
Grade 2 (4)	380 (235-1023)		25%	
Food intake				
<50% (10)	228 (137-608)	<0.0001	0%	0.0134
50-75% (52)	636 (109-2397)		28.9%	
>75% (41)	817 (0-3223)		46.3%	
Calories (Kcal/day)				
<1000 (10)	324 (143-781)	0.0006	0%	0.0070
1000-1500 (19)	746 (286-1897)		36.8%	
1500-2000 (14)	711.5 (0-1698)		42.9%	
>2000 Kcal (8)	1258 (652-2060)		75%	
Fat (g/day)				
<30 (12)	463 (143-1659)	0.0036	25%	0.5044
30-50 (16)	822.5 (200-1897)		50%	
50-70 (11)	517 (0-1308)		27.3%	
>70 (12)	1112.5 (569-2060)		41.7%	
Administration				
With meal (80)	793.5 (109-3223)	0.0005	38.8%	0.0297
Without meal (14)	391.5 (0-781)		7.1%	
Enzyme inducer				
Yes (5)	427 (0-625)	0.0288	0%	0.1681
No (98)	677.5 (109-3223)		34.7%	
UGT1A4 142T>G				
TT (21)	570 (143-2571)	0.1996	23.8%	0.1829
TG (60)	793.5 (109-3223)		40%	

續表 5.20

Factors (N)	Concentration	<i>P</i> -value ^a	% goal attained	<i>P</i> -value ^b
MDR1 1236 C>T				
CC (12)	835 (376-1986)	0.2691	41.7%	0.6389
CT (42)	694.5 (109-3223)		31%	
TT (27)	722 (143-2571)		40.7%	
MDR1 2677 G>T/A				
GG (11)	798 (118-2571)	0.0053	36.4%	0.2240
GT (37)	570 (109-1897)		27%	
GA (13)	1312 (376-3223)		61.5%	
TA (17)	883 (540-1713)		41.2%	
TT(2)	1379 (837-1921)		50%	
MDR1 3435 C>T/A				
CC (28)	758 (365-2571)	0.3233	42.9%	0.5642
CT/A (47)	750 (109-3223)		31.9%	
T/A T/A (4)	957.5 (531-1921)		50%	

^aCalculated with Mann-Whitney U Test

^bCalculated with χ^2 test or Fisher exact test

^cIncluding one concentration point with 240 mg QID

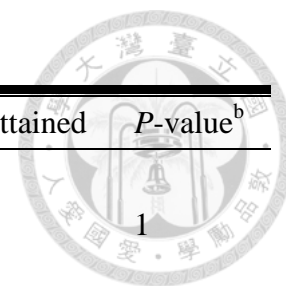
^dIncluding one concentration point with 960 mg per day

表 5.21 Steady state concentration distribution and goal attainment

Factors (N)	Concentration	<i>P</i> -value ^a	% goal attained	<i>P</i> -value ^b
Dose				
200 mg TID (34)	702(231-2397)	0.7834	50%	0.0463
200 mg QID ^c (38)	711.5 (0-3223)		29%	
400 mg BID (13)	770 (178-1244)		15.4%	
Daily dose				
600 mg (34)	702 (231-2397)	0.7638	50%	0.0205
800 mg ^d (51)	750 (0-3223)		25.5%	
PPI				
Yes (18)	585.5 (178-1313)	0.0823	16.7%	0.0625
No (67)	781 (0-3223)		40.3%	

續表 5.21

Factors (N)	Concentration	<i>P</i> -value ^a	% goal attained	<i>P</i> -value ^b
H2 blocker				
Yes (10)	662 (350-1897)	0.7085	30%	
No (75)	722 (0-3223)		36%	
Antacid				
PPI (18)	585.5 (178-1313)	0.1618	16.7%	0.1343
H2 blocker (10)	662 (350-1897)		30%	
Neither (57)	789 (0-3223)		42.1%	
Metoclopramide				
Yes (13)	673 (178-1331)	0.2469	23.1%	0.3662
No (72)	775.5 (0-3223)		37.5%	
Prokinetics				
Yes (18)	677.5 (178-1713)	0.3745	22.2%	0.1912
No (67)	770 (0-3223)		38.8%	
Diarrhea				
No (64)	812.5 (0-3223)	0.0147	40.6%	0.2477
Grade 1 (15)	540 (178-1986)		20%	
Grade 2 (6)	543 (109-770)		3.3%	
Vomiting				
No (74)	734 (0-3223)	0.7755	39.2%	0.1552
Grade 1 (8)	671.5 (557-1482)		12.5%	
Grade 2 (3)	750 (178-837)		0%	
Nausea				
No (67)	770 (0-3223)	0.0443	38.8%	0.3358
Grade 1 (14)	677.5 (376-1482)		28.6%	
Grade 2 (4)	344.5 (118-550)		0%	
Mucositis				
No (70)	785 (0-3223)	0.1099	37.1%	0.7857
Grade 1 (12)	582.5 (225-1482)		25%	
Grade 2 (2)	243 (235-1023)		33.3%	
Food intake				
<50% (5)	231 (178-608)	0.0016	0%	0.0151
50-75% (45)	625 (109-2397)		26.7%	
>75% (35)	858 (0-3223)		51.4%	



續表 5.21

Factors (N)	Concentration	<i>P</i> -value ^a	% goal attained	<i>P</i> -value ^b
Calories (Kcal/day)				
<1000 (6)	466.5 (178-781)	0.0100	0%	0.0350
1000-1500 (15)	798 (443-1897)		40%	
1500-2000 (12)	711.5 (0-1698)		41.7%	
>2000 Kcal (6)	1258 (722-1986)		83.3%	
Fat (g/day)				
<30 (9)	608 (178-1659)	0.0223	33.3%	0.6903
30-50 (13)	837 (554-1897)		53.9%	
50-70 (7)	551 (0-858)		28.6%	
>70 (10)	1112 (569-1986)		25%	
Administration				
With meal (71)	789 (109-3223)	0.0518	38%	0.4113
Without meal (7)	607 (0-781)		14.3%	
Enzyme inducer				
Yes (4)	490.5 (0-625)	0.0583	0%	0.2923
No (81)	750 (109-3223)		37%	
UGT1A4 142T>G				
TT (17)	662 (178-2571)	0.4757	29.4%	0.4177
TG (52)	793.5 (109-3223)		40.3%	
MDR1 1236 C>T				
CC (11)	881 (376-1986)	0.2853	45.5%	0.5502
CT (35)	746 (109-3223)		31.4%	
TT (23)	781 (178-2571)		38.5%	
MDR1 2677 G>T/A				
GG (9)	770 (118-2571)	0.0047	33.3%	0.0432
GT (30)	607 (109-1897)		26.7%	
GA (10)	1359 (379-3223)		80%	
TA (17)	883 (540-1713)		41.2%	
TT (2)	1379 (883-1921)		50%	
MDR1 3435 C>T/A				
CC (24)	779.5 (365-2571)	0.5429	50%	0.3552
CT/A (40)	794.5 (109-3223)		32.5%	
T/A T/A (3)	557 (531-1921)		33.3%	

^aCalculated with Mann-Whitney U Test

^bCalculated with χ^2 test or Fisher exact test

^cIncluding one concentration point with 240 mg QID

^dIncluding one concentration point with 960 mg per day



Simple linear regression 之結果請見表 5.22。年紀較高、使用 PPI、腹瀉、口腔黏膜炎和濃度降低有顯著關係；攝食量增加則和濃度上升有顯著關係，而使用酵素誘導劑和濃度之降低趨近顯著。

表 5.22 Simple linear regression (all concentrations)

Factors	Coefficient	95% confidence interval	<i>P</i> -value
Age	-11	-18, -3	0.0082
Female gender	66	-174, 306	0.5860
Dose			
200 mg QID	-8	-265, 249	0.9519
400 mg BID	-167	-529, 195	0.3618
Daily dose (ref. 600 mg)	-47	-288, 689	0.6996
Body weight	-3	-12, 7	0.5926
BSA	-144	-731, 442	0.6259
Hyperbilirubinemia	-175	-541, 190	0.3390
PPI	-312	-581, -42	0.0240
H2 blocker	-32	-401, 338	0.8650
Prokinetics	-189	-475, 98	0.1952
Diarrhea	-376	-638, -113	0.0055
Nausea	-218	-521, 85	0.1562
Vomiting	-104	-487, 279	0.5911
Mucositis	-344	-642, -46	0.0241
Food intake (ref. <50%)			
50-75%	554	162, 946	0.0060
>75%	740	340, 1140	0.0004
Enzyme inducer	-518	-1060, 24	0.0606
UGT1A4 (ref. TT)	123	-177, 422	0.4176
MDR1 1236 (ref. CC)			
CT	10	-269, 289	0.9425
TT	-3	-314, 309	0.9869

續表 5.22

Factors	Coefficient	95% confidence interval	P-value
MDR1 2677 (ref. GG)			
GT	-238	-620, 144	0.2179
GA	396	-60, 851	0.0877
TA	105	-326, 535	0.6992
TT	473	-382, 1328	0.2740
MDR1 3435 (ref. CC)			
CT/A	-18	-260, 225	0.8857
T/A T/A	247	-378, 872	0.4354

將年紀、劑量、每日劑量、制酸劑、腸胃蠕動劑、腹瀉、噁心、嘔吐、口腔黏膜炎、攝食量和是否使用酵素誘導劑放入 multiple linear regression，統計上達顯著之影響因子整理於表 5.23。在校正其他影響因子後，仍顯著影響濃度的因子有年紀、腹瀉、PPI、酵素誘導劑和攝食量。

表 5.23 Multiple linear regression

Factors	Coefficient	95% confidence interval	P-value
All concentrations			
Enzyme inducer	-521	-1037, -6	0.0474
Diarrhea	-354	-607, -101	0.0066
PPI (ref. no antacid)	-292	-544, -40	0.0236
Age	-8	-16, -1	0.0323
Steady state			
Diarrhea	-338	-629, -46	0.0237
>75% food intake (ref. <50%)	295	40, 551	0.0240

Note. Stepwise selection (sle=0.15, sls=0.05), adjusted $r^2=0.1702$ (all concentrations), $r^2=0.0967$

每位病人接受 TDM 次數中位數為 2 次 (1-7 次)，34.1% 病人 TDM 次數多於 2 次，請見表 5.24。以 GEE 校正後的結果請見表 5.25 和 5.26。在校正其它因子後，仍顯著影響濃度者有：使用酵素誘導劑、腹瀉、口腔黏膜炎、攝食量>75%。

表 5.24 Number of TDM for each patient

Number of TDM	1	2	3	4	5	6	7
Patients- no.	12	15	4	6	1	1	2
Frequency- %	29.3	36.6	9.8	14.6	2.4	2.4	4.9

表 5.25 Simple linear regression based on GEE modeling (all concentrations)

Factors	Coefficient	95% confidence interval	P-value
Age	-11	-19, -2	0.0171
Female gender	66	-221, 353	0.6513
Dose			
200 mg QID	-8	-345, 329	0.9637
400 mg BID	-167	-399, 65	0.1580
Daily dose (ref. 600 mg)	-47	-339, 245	0.7526
Body weight	-3	-16, 11	0.7130
BSA	-144	-1023, 734	0.7473
Hyperbilirubinemia	-175	-541, 190	0.3470
PPI	-312	-579, -44	0.0226
H2 blocker	26	-406, 458	0.9049
Prokinetics	-189	-421, 44	0.1122
Diarrhea	-376	-636, -116	0.0046
Nausea	-218	-435, -1	0.0487
Vomiting	-104	-325, 116	0.2219
Mucositis	-344	-606, -82	0.0100
Food intake (ref. <50%)			
50-75%	554	385, 724	<0.0001
>75%	740	456, 1024	<0.0001
Enzyme inducer	-518	-831, -206	0.0011
UGT1A4 142 T>G (ref. TT)	92	-279, 463	0.6285
MDR1 1236 C>T(ref. CC)			
CT	44	-323, 410	0.8160
TT	16	-336, 368	0.9272

續表 5.25

Factors	Coefficient	95% confidence interval	P-value
MDR1 2677 G>T/A (ref. GG)			
GT	-86	-367, 195	0.5502
GA	548	-147, 1244	0.1221
TA	257	-12, 527	0.0615
TT	626	-157, 1408	0.1172
MDR1 3435 C>T/A (ref. CC)			
CT/A	8	-307, 323	0.9601
T/A T/A	259	-345, 864	0.4008

表 5.26 Multiple linear regression based on GEE modeling (all concentrations)

Factors	Coefficient	95% confidence interval	P-value
Enzyme inducer	-532	-808, -257	0.0002
Diarrhea	-269	-505, -34	0.0249
Mucositis	-202	-400, -4	0.0451
>75% food intake (ref. <50%)	419	36, 802	0.0319
PPI	-134	-339, 70	0.1986
Age	-7	-16, 1	0.0767
50-75% food intake (ref. <50%)	319	-41, 679	0.0829

Note. QIC=110.0540, QICu=112.0000

30 位有 SNP 基因多型性的病人，排除使用 PPI、腹瀉時所測得的濃度，每位病人以腸胃道功能及攝食最佳之一代表濃度做分析(若有一點以上濃度則取濃度較高值)，結果皆未達統計上顯著。以 1236-2677-3435 T-T-T、C-G-C haplotype，或 2677-3435 T-T、C-G haplotype 分析，亦未達統計顯著，請見表 5.27、5.28。

表 5.27 SNP and concentration distribution- per patient

SNP	Concentration	P-value
UGT1A4 142T>G		
TT (9)	823 (245-2571)	1
TG (21)	1067 (132-2683)	
MDR1 1236 C>T		
CC (3)	1467 (376-1483)	0.6857
CT (14)	1011.5 (132-2683)	
TT (13)	837 (245-2571)	
MDR1 2677 G>T/A		
GG (4)	1257 (520-2571)	0.2230
GT(12)	666 (132-1897)	
GA (5)	1313 (376-2683)	
TA (6)	1103.5 (823-1698)	
AA (2)	1379 (837-1921)	
MDR1 3435 C>T/A		
CC (9)	1244 (376-2571)	0.8860
CT/A (18)	870.5 (132-2683)	
T/A T/A (2)	1226 (531-1921)	

表 5.28 Haplotype and concentration distribution

MDR1 haplotype	Concentration	P-value
2677-3435		
T-T (1)	1921	0.1343
Non T-T (78)	748 (109-3223)	
2677-3435		
G-C (7)	798 (365-2571)	0.6863
Non G-C (72)	734 (109-3223)	
1236-2677-3435		
T-T-T (1)	1921	0.1343
Non T-T-T (78)	748 (109-3223)	



5.5 Posaconazole 濃度與不良反應分析

5.5.1 不良反應評估

51 次使用 posaconazole 事件中，共觀察到 84 次不良反應，74 次為生化檢驗值異常，10 次為腸胃道不適、皮疹、失眠等主觀不適，沒有觀察到 QTc 間距延長。12 次不良反應相關性等級為極為可能 (probable)，72 次為可能 (possible)。

表 5.29- 5.33 整理生化檢驗值異常發生情形。51 次使用 posaconazole 事件中，低血鉀 (22 次，43.1%) 最常見，其次為 ALT 上升 (21 次，41.2%)、total bilirubin 上升 (13 次，25.5%)、AST 上升 (10 次，19.6%)、低血鎂 (8 次，15.7%)。不良反應多為 grade 1 嚴重程度，使用 posaconazole 前生化檢驗值正常，且以 possible 相關性等級為主，化療組因為有不只一次使用 posaconazole 預防，再次使用 posaconazole 後又出現相同副作用，故有 12 次 probable 案例。沒有因為生化檢驗值異常而停用 posaconazole 的記錄，且多在用藥結束前恢復正常。

表 5.29 Adverse events- AST elevation

AST elevation	Chemotherapy 27 prophylaxis events	GVHD 6 prophylaxis events	Treatment 18 events
Severity			
Grade 1	3 (75%)	1 (100%)	4 (80%)
Grade 2	1 (25%)		1 (20%)
Probability			
Probable	2(50%)		
Possible	2 (50%)	1 (100%)	5 (100%)
Baseline AST			
Normal	3 (75%)		4 (80%)
Grade 1	1 (25%)	1 (100%)	1 (20%)
Onset- days (range)	18.5 (10-29)	11	26 (1-109)
Discontinuation	0	0	0
Spontaneously recovered	2 (50%)	0	4 (80%)

表 5.30 Adverse events- ALT elevation

ALT elevation	Chemotherapy 27 prophylaxis events	GVHD 6 prophylaxis events	Treatment 18 events
Severity			
Grade 1	7 (63.6%)	1 (50%)	6 (75%)
Grade 2	3 (27.3%)	1 (50%)	1 (12.5%)
Grade 3	1 (9.1%)		1 (12.5%)
Probability			
Probable	6 (54.6%)		
Possible	5 (45.5%)	2 (100%)	8 (100%)
Baseline ALT			
Normal	8 (72.7%)	1 (50%)	7 (87.5%)
Grade 1	1 (9.1%)	1 (50%)	
Grade 2	1 (9.1%)		1 (12.5%)
Grade 3	1 (9.1%)		
Onset- days (range)	10 (4-23)	22.5 (14-31)	24.5 (4-105)
Discontinuation	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Spontaneously recovered	8 (72.7%)	1 (50%)	5 (62.5%)

表 5.31 Adverse events- total bilirubin elevation

T-bil elevation	Chemotherapy 27 prophylaxis events	GVHD 6 prophylaxis events	Treatment 18 events
Severity			
Grade 1	3 (50%)		3 (50%)
Grade 2	2 (33.3%)		3 (50%)
Grade 3	1 (16.7%)	1 (100%)	
Probability			
Possible	6 (100%)	1 (100%)	6 (100%)
Baseline T-bil			
Normal	5 (83.3%)		6 (100%)
Grade 1	1 (16.7%)		
Grade 4		1 (100%)	
Onset- days (range)	9.5 (2-41)	4	25 (9-73)
Discontinuation	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Spontaneously recovered	4 (66.7%)	0	6 (100%)

表 5.32 Adverse events- hypokalemia

Hypokalemia	Chemotherapy 27 prophylaxis events	GVHD 6 prophylaxis events	Treatment 18 events
Severity			
Grade 1	12 (92.3%)	3 (100%)	2 (33.3%)
Grade 3	1 (7.7%)		4 (66.7%)
Probability			
Probable	4 (30.8%)		
Possible	9 (69.2%)	3 (100%)	6 (100%)
Baseline K			
Normal	11(84.6%)	2 (66.7%)	5 (83.3%)
Grade 1	2 (15.4%)	1 (33.3%)	1 (16.7%)
Onset- days (range)	10 (1-30)	20 (14-44)	26 (8-136)
Discontinuation	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Spontaneously recovered	11 (84.6%)	2 (66.7%)	5 (83.3%)

表 5.33 Adverse events- hypomagnesemia

Hypomagnesemia	Chemotherapy 27 prophylaxis events	GVHD 6 prophylaxis events	Treatment 18 events
Severity			
Grade 1	1 (100%)	3 (100%)	3 (75%)
Grade 3			1 (25%)
Probability			
Possible	1 (100%)	3 (100%)	4 (100%)
Baseline Mg			
Normal	1(100%)	3 (100%)	3 (75%)
Grade 1			1 (25%)
Onset- days (range)	14	8 (3-16)	49 (6-114)
Discontinuation	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Spontaneously recovered	1 (100%)	2 (66.7%)	4 (100%)

其他不良反應有：服藥後嘔吐(2)、皮疹(1)、失眠(2)、手腳感覺麻(2)、腸胃不適(1)、服藥後噁心(1)、味覺改變(1)，皆為 possible 相關性等級。沒有因不良反應而停藥之情形。味覺改變和服藥和感覺噁心部分，在持續用藥下仍有緩解；2 例失眠案例在藥物幫助下也得到改善。



5.5.2 Posaconazole 濃度與不良反應

本研究共有 12 次 probable 的不良反應，定義為與 posaconazole 使用相關 (posaconazole-related)，皆為生化檢驗值異常，出現在 8 次 posaconazole 事件中。將此 8 次的療程濃度與未出現使用相關不良反應相比，療程濃度分佈無統計上顯著不同。以出現該不良反應時最接近的濃度，和無 posaconazole 相關不良反應時的療程濃度相比，亦未達顯著，僅 ALT 上升組的濃度有較高趨勢。

表 5.34 Posaconazole- related adverse events and concentration

Adverse events	Posaconazole- related	Others	P-value
All	N= 8	N= 43	
Concentration ^a	983 (551- 1505)	751 (67- 2849)	0.1642
AST elevation	N= 2	N= 49	
Concentration ^b	1227.5 (1085- 1470)	751 (67- 2849)	0.2401
ALT elevation	N= 6	N= 45	
Concentration ^b	1277.5 (661- 2397)	722 (67- 2849)	0.0540
Hypokalemia	N= 4	N= 47	
Concentration ^b	691.5 (551- 1085)	823 (67- 2849)	0.8208

Note. Data are median (range), unless otherwise indicated. Concentration was expressed as ng/mL.

- Course concentrations were used and compared
- Posaconazole- related adverse events: concentrations which were closest to the adverse events
No posaconazole- related adverse events: course concentrations



5.6 藥品交互作用評估

51 次使用 posaconazole 事件中，50 次有藥品交互作用記錄，包含 34 種藥物，表 5.35- 5.37 整理藥品明細與發生次數。影響 posaconazole 濃度的藥品中，最常見的為併用 PPI，其次為腸胃蠕動劑 metoclopramide、鎮定安眠藥品 lorazepam 和 H2 blocker famotidine。PPI、H2 blocker、metoclopramide 與酵素誘導劑 rifabutin、rifampin 對 posaconazole 濃度的影響探討請見章節 5.4。

被 posaconazole 影響的藥品中，最常併用者為血壓藥 amlodipine、其次為免疫抑制劑 cyclosporine、鎮定安眠藥品 alprazolam、estazolam 和 zolpidem、及化療藥品 etoposid。10 次使用 cyclosporine 的事件中，8 次有濃度上升而調降劑量 (8/10)，tacrolimus 調降劑量的情形為 2/3。

對 QTc 間距延長有加乘效果的藥品中，最常併用者有止吐藥品 granisetron、prochlorperazine，和 quinolone 類抗生素 levofloxacin、ciprofloxacin。本研究觀察期間沒有觀察到 QTc 間距延長案例（未常規追蹤心電圖）。

表 5.35 Offensive drug

Drug	Frequency- no. (%)	Drug	Frequency- no. (%)
Metoclopramide	22 (43.1)	Esomeprazole	17 (33.3)
Lorazepam	17 (33.3)	Famotidine	15 (29.4)
Pantoprazole	8 (15.7)	Lansoprazole	3 (9.7)
Rifabutin	2 (3.9)	Rifampin	1 (2)

NOTE. Frequency was calculated with 51 events

表 5.36 Offended drug

Drug	Frequency- no. (%)	Drug	Frequency- no. (%)
Amlodipine	10 (19.6)	Cyclosporine	10 (19.6)
Alprazolam	8 (15.7)	Esazolam	8 (15.7)
Zolpidem	8 (15.7)	Etoposide	6 (11.8)
Tamsulosin	4 (7.8)	Tacrolimus	3 (5.9)
Midazolam	2 (3.9)	Quetiapine	2 (3.9)
Rifabutin	2 (3.9)	Vincristine	2 (3.9)
Amiodarone	1 (2)	Atazanavir	1 (2)
Ergotamine	1 (2)	Dasatinib	1 (2)
Digoxin	1 (2)	Nilotinib	1 (2)
Propafenone	1 (2)	Trazodone	1 (2)

NOTE. Frequency was calculated with 51 events

表 5.37 Additive effects of QTc prolongation

Drug	Frequency- no. (%)	Drug	Frequency- no. (%)
Granisetron	28 (54.9)	Levofloxacin	25 (49)
Prochlorperazine	7 (13.7)	Ciprofloxacin	5 (9.8)
Imipramine	2 (3.9)	Amiodarone	1 (2)
Quetiapine	2 (3.9)	Azithromycin	1 (2)
Dasatinib	1 (2)	Moxifloxacin	1 (2)
Propafenone	1 (2)	Trazodone	1 (2)

NOTE. Frequency was calculated with 51 events



5.7 療劑監測與藥事服務

研究期間，對 51 次使用 posaconazole 事件所做的藥事服務建議如圖 5.1 所示。有 2 次在療劑監測前建議停用 PPI，經臨床團隊評估後採納。27.5% 藥事服務有後續追蹤 posaconazole 濃度，和食物共服及提高脂肪攝食量似乎對濃度提升較有幫助，而提高劑量或停止併用藥物的幫助則較不一致。

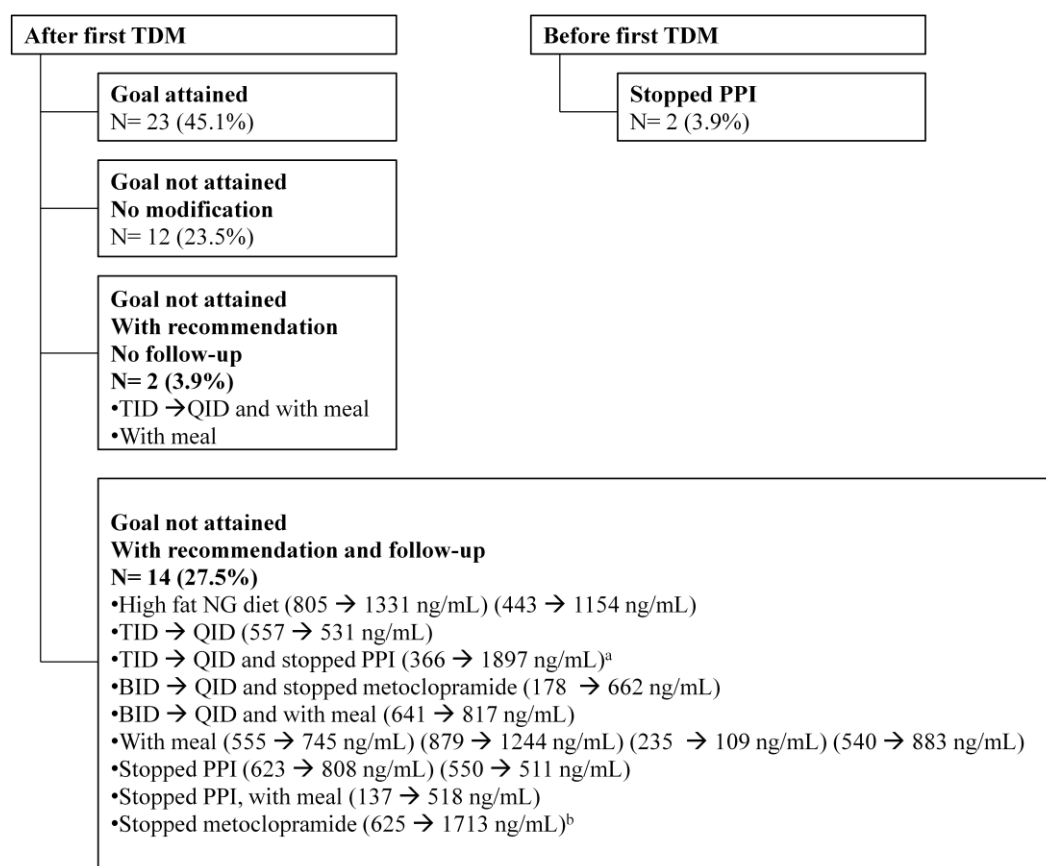


圖 5.1 Therapeutic drug monitoring and pharmacist's recommendation

NG diet: nasogastric tube feeding diet

^aDiarrhea subsided, oral intake increased

^bRifampin was used within 20 days before 1st TDM

圖 5.2 至圖 5.5 分別描述 PPI、腹瀉、進食量和酵素誘導劑對單一病人血中濃度的影響，可看到 PPI、腹瀉和酵素誘導劑對單一病人濃度有降低趨勢，而進食量增加濃度有較高趨勢，和統計分析結果相同。圖 5.6 整理兩位病人的濃度變

化，可看出當各項影響因子皆排除達最佳化（optimized）後，濃度上升至原本的4.9-5.5 倍。

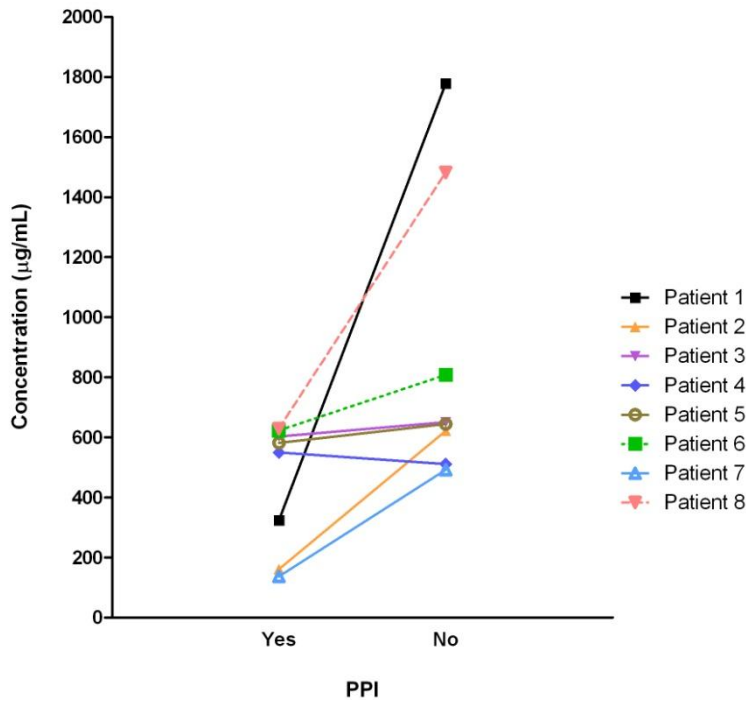


圖 5.2 Median concentration measured with or without PPI use in 8 patients

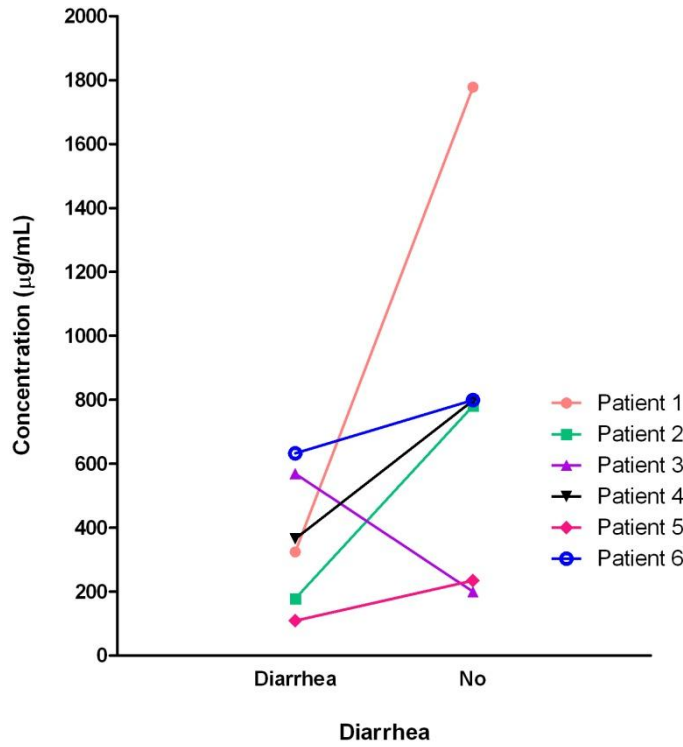


圖 5.3 Median concentration measured with or without diarrhea in 6 patients

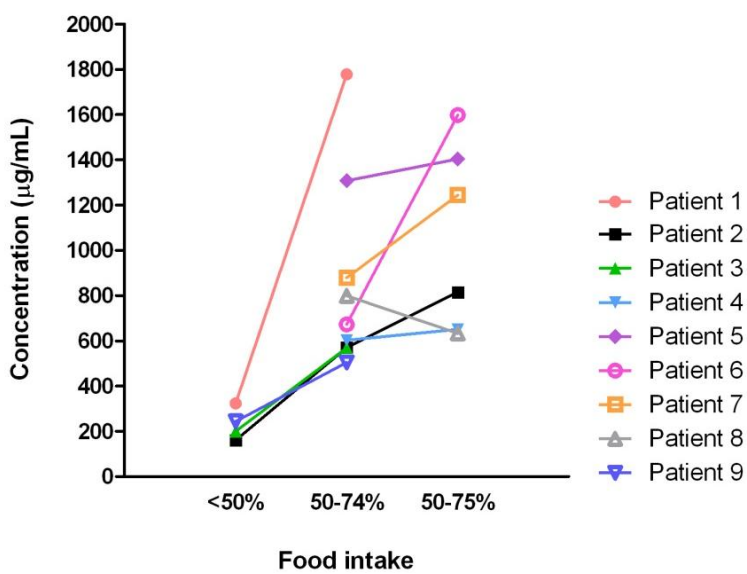


圖 5.4 Median concentration measured with different food intake in 9 patients

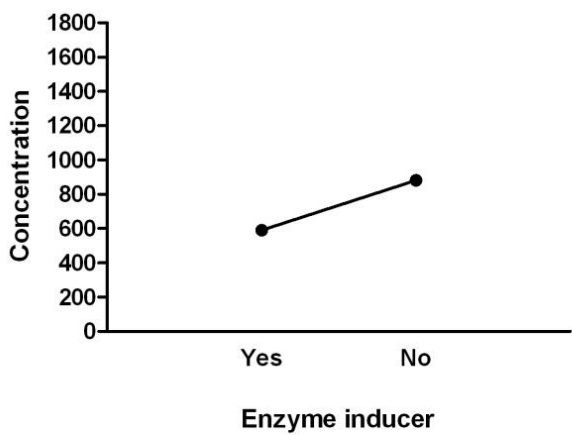


圖 5.5 Median concentration measured with or without enzyme inducer use in 1 patient

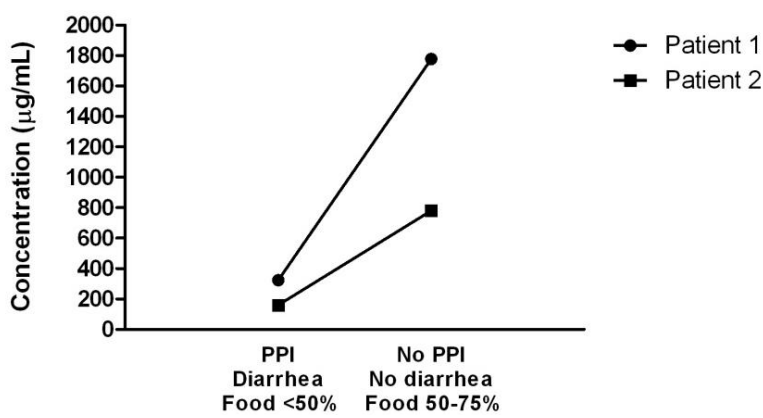


圖 5.6 Median concentration measured with suboptimized and optimized condition in 2 patients

圖 5.7 至圖 5.12 整理每次使用 posaconazole 事件，有 3 次以上 TDM 且影響因子有改變的病人。圖 5.7 至 5.9 為預防性使用；5.10 至 5.12 為治療性使用，可看出各個濃度點和影響因子的變化情形。

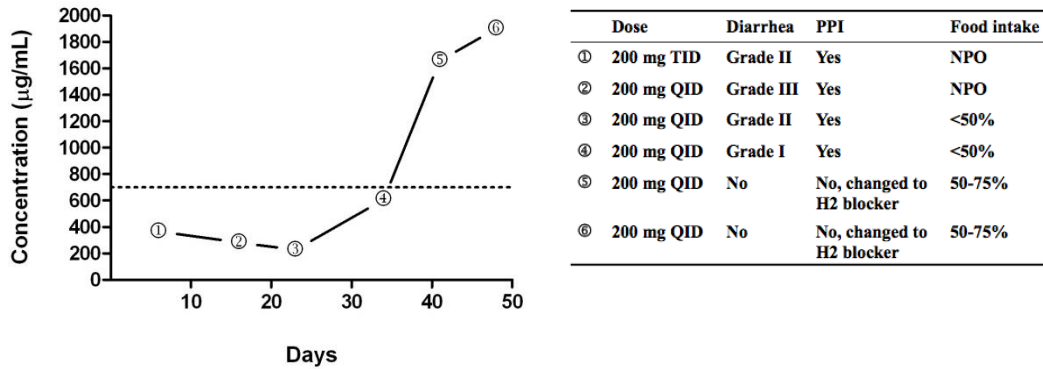


圖 5.7 Changes in concentration- prophylaxis use, patient 1

NOTE. Dashline indicates the goal for prophylaxis (700 ng/mL). NPO: nothing by mouth

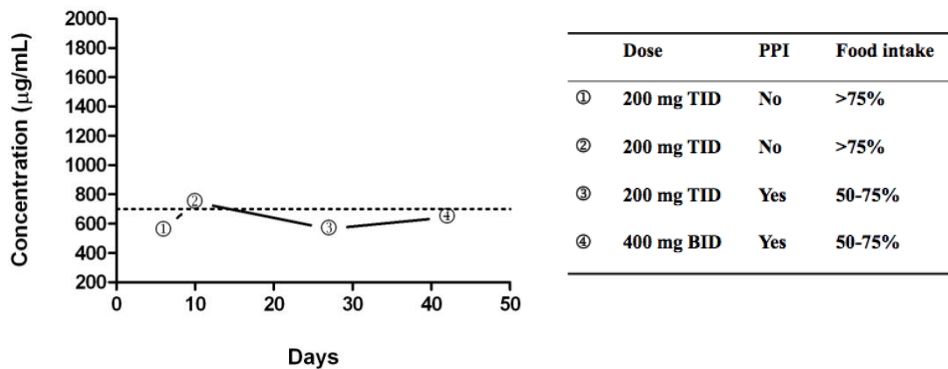


圖 5.8 Changes in concentration- prophylaxis use, patient 2

NOTE. Dashline indicates the goal for prophylaxis (700 ng/mL)

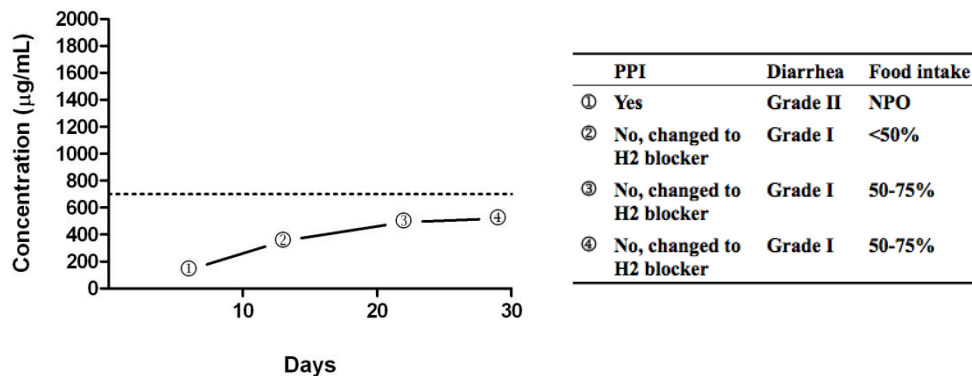
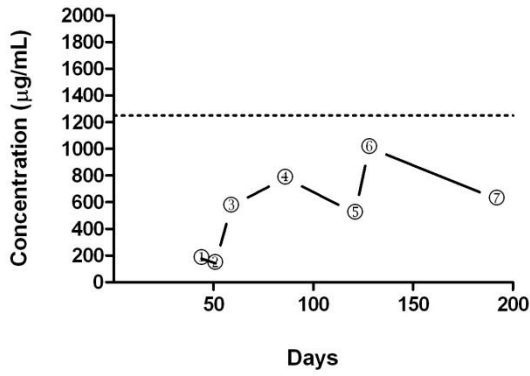


圖 5.9 Changes in concentration- prophylaxis use, patient 3

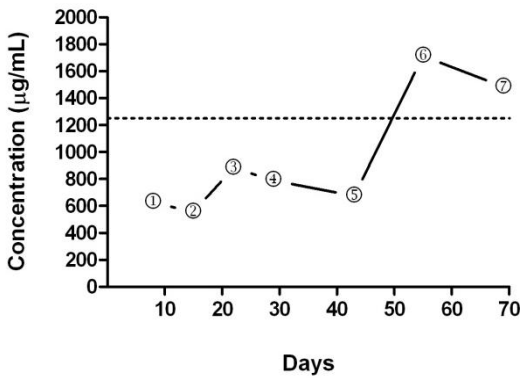
NOTE. Dashline indicates the goal for prophylaxis (700 ng/mL). NPO: nothing by mouth



	Dose	Diarrhea	PPI	Food intake
①	400 mg BID	Grade I	Yes	<50%
②	200 mg QID	Grade I	Yes	<50%
③	200 mg QID	Grade I	No	50-75%
④	400 mg BID	No	No	50-75%
⑤	400 mg BID	Grade II	No	50-75%
⑥	400 mg BID	Grade I	No	>75%
⑦	400 mg BID	No	No	>75%

圖 5.10 Changes in concentration- treatment use, patient 1

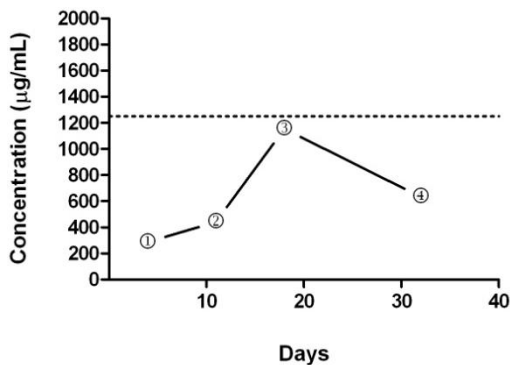
NOTE. Dashline indicates the goal for treatment (1250 ng/mL)



	Food intake	Enzyme inducer
①	50-75%	Within 20 days
②	50-75%	Within 20 days
③	50-75%	No
④	50-75%	No
⑤	50-75%	No
⑥	>75%	No
⑦	>75%	No

圖 5.11 Changes in concentration- treatment use, patient 2

NOTE. Dashline indicates the goal for treatment (1250 ng/mL)



	Diarrhea	NG diet
①	No	Not modified (57 g fat per day)
②	No	Not modified (61 g fat per day)
③	No	High fat (76.6 g fat per day)
④	Grade II	High fat (115 g fat per day)

圖 5.12 Changes in concentration- treatment use, patient 3

NOTE. Dashline indicates the goal for treatment (1250 ng/mL). NG diet: nasogastric tube feeding diet

第六章 討論



6.1 病人族群與適應症

本研究 8 個月內觀察 41 位使用 posaconazole 的病人，預防性使用 23 人 (56.1%)，其餘為治療性使用，經申請本院用藥情形確認後，收案率為 75.6% (34/45 人)，應可代表本院使用族群。33 件預防事件以化學治療為主 (81.8%)，其中 66.7% 為 AML 病人，44.4% 為誘導或再次誘導化學治療，和臨床試驗中以 AML、MDS 病人接受誘導或再次誘導化學治療的族群不同⁵¹，可能是臨床醫師就年紀、疾病狀態、化學治療密度與頻次、之後是否接受造血幹細胞移植等評估個別病人的黴菌感染風險。6 位因 GVHD 而使用 posaconazole 的病人皆為急性 GVHD，83.3% 嚴重度在 grade III 以上，臨床試驗中僅 67% 為急性 GVHD，其中嚴重程度在 grade III 以上者只佔 21%⁵⁰，相較之下本研究的病人黴菌感染風險較高。

18 位使用 posaconazole 治療的病人，72.2% 有潛在血液疾病，此外也有心臟移植病人 (1 位)、AIDS 病人 (1 位)，2 位加護病房病人，可增加本研究結果適用性。感染確定性以可能感染案例最多 (44.4%)，不同於臨床試驗中以確定或極有可能感染案例為主¹⁹。用藥原因除了前線治療失敗或出現不良反應 (55.6%)，有 33.3% 是 amphotericin B 有效而轉換成口服藥物，可能和兩藥物抗黴菌範圍相似有關¹⁵。本研究中 1 位病人因為 voriconazole 藥物交互作用而改用 posaconazole；5 位病人使用 amphotericin B 出現不良反應、2 位使用 voriconazole 出現不良反應而改用 posaconazole，且本研究沒有因不良反應停用 posaconazole 情形，以上皆印證 posaconazole 的藥品交互作用比起其他三唑類少，且耐受性佳³²。



6.2 Posaconazole 濃度與臨床反應

本研究考慮臨床上經驗性治療 IFI 的可能，而參考 Ullmann *et al* 將預防失敗定義為停用 posaconazole 預防而改用黴菌感染治療藥物、出現新 IFI、neutropenia 期間持續發燒，或死亡⁷¹，並對預防失敗案例做 IFI 診斷確定性評估。本研究 33 件預防事件中，共 5 件（15.2%）預防失敗，但僅 3 件（9.1%）經判斷屬於 IFI（確定、極有可能、可能感染各一件）。AML 或 MDS 病人接受化學治療的臨床試驗中，使用 posaconazole 預防後出現確定/極有可能 IFI 的機率為 2%⁵¹；另一觀察性研究追蹤 260 名使用 posaconazole 之新診斷 AML 病人，出現確定/極有可能 IFI 的失敗率為 2%，皆和本研究接近⁷²。移植後 GVHD 之臨床試驗中，則有 2.3% 病人出現確定/極有可能 IFI⁵⁰，本研究 2 件確定/極有可能 IFI 都出現在 GVHD 組，失敗率較高（2/6，33.3%）。可能因為本研究中 GVHD 組病人黴菌感染風險較臨床試驗高。

在 TDM 研究中，Dolton *et al* 使用每次療程的中位數濃度，發現預防失敗出現 breakthrough IFI 者濃度顯著較低；Tonini *et al* 分析出現 breakthrough IAI 時的濃度，亦顯著較低。因為黴菌感染病程長，本研究使用療程濃度較能考慮不同時間濃度變化對臨床反應的影響。本研究結果為，預防失敗組療程濃度顯著較低（ $P=0.0291$ ），中位數濃度則有較低趨勢（ $P=0.0504$ ），此外預防失敗組濃度目標達成率為 0%。由以上結果來看，美國 FDA 訂定的 700 ng/mL 目標似乎可用廣為用於臨床 TDM 中⁴¹。

本研究中，有 16 件治療事件可以 EORTC/MSG 定義評估臨床反應⁶⁶，治療成功率為 50%，臨床試驗中的成功率則為 42%¹⁹。Posaconazole 中位數或療程濃度和治療效果無顯著關係，可能原因有，（1）本研究僅 18 位病人治療性使用 posaconazole，而部份病人在用藥期間無影像學或微生物學證據可供評估，樣本數較小。（2）治療失敗組用藥時間顯著較成功組長，評估停藥或觀察終點時的

治療反應時易受到前一線抗黴菌藥物治療反應影響。(3) 本實驗研究觀察期為 8 個月，較難看到長期治療反應。(4) 其他預後因子，如病人疾病狀態、是否從嗜中性球低下恢復、是否為多重部位感染等，亦可能影響治療效果⁶。確定或極有可能侵入性麴菌感染臨床試驗，以 67 位病人資料找出治療成功率 75% 時的濃度為 1250 ng/mL，該試驗中 43% 病人為前一線藥物治療失敗，或許需要更高的 posaconazole 濃度¹⁹。從本研究發現此目標達成率僅 20%，可能需要更大的病人族群方能找到更恰當的治療濃度目標。

6.3 Posaconazole 濃度與影響因子

預防性使用 posaconazole 的血中濃度中位數為 643 ng/mL (137-2397)，穩定狀態濃度則為 702 ng/mL (225- 2397)，和 Neubauer et al、Eiden et al、Lebeaux et al 等研究對象相似之 TDM 結果相近^{42, 46, 47}。預防目標 700 ng/mL 的達成率為 43.4-50%，和 Neubauer et al 的 52% 接近⁴²，高於 Eiden et al (26%)⁴³，但本研究包含介入行為 (intervention)，可能影響目標達成率。治療性使用 posaconazole 之濃度分佈為 711.5 ng/mL (0-3223)，穩定狀態濃度分佈為 750 ng/mL (0-3223)，和預防組濃度分佈無顯著差異，這些都和 Lebeaux et al 結果相近⁴⁷。因為預防組多使用 600 mg per day 劑量，治療組多使用 800 mg per day 劑量，本研究中不同劑量下濃度分佈相似，可能是預防和治療組濃度相近的原因。此外雖然兩適應症病人所測濃度點總數接近，(預防組 53 點、治療組 50 點)，但預防組收案人數 (23 位) 高於治療組 (18 位)，治療組可能因為病人臨床狀況而決定抽血次數，而影響濃度分佈。治療目標達成率為 20.9-22%，因為目標值 (1250 ng/mL) 比預防目標 (700 ng/mL) 高，在濃度分佈相似情況下，造成治療組目標達成率顯著較低。本研究中相同病人最高與最低濃度的變化從 0.9- 10.7 倍，表示部分病人個體內濃度穩定，但仍觀察到個體內差異大的現象。

穩定狀態濃度較能反應濃度影響因子的重要性，但本研究因配合臨床抽血時

間，有 17.5% 非穩定狀態濃度。從 Neubauer et al、Lebeaux et al、Crombag et al 研究中發現非穩定狀態濃度不影響結果^{42, 47, 49}，故本研究以全部濃度和穩定狀態濃度分別分析，可能因為樣本數不同而造成顯著程度改變，但仍可看到相同的影響趨勢。

本研究 34.1% 病人 TDM 次數多於 2 次，且可能受病人臨床狀況影響 TDM 次數，因此以 GEE 校正重複測量的影響。無論是否以 GEE 校正，會獨立影響 posaconazole 血中濃度的因子有用酵素誘導劑、腹瀉和攝食量；使用 PPI 和年紀在未經 GEE 校正時會獨立影響濃度；口腔黏膜炎在經 GEE 校正時會獨立影響濃度。

許多 TDM 研究中都觀察到腹瀉會降低血中濃度^{20, 30, 45, 47, 48, 49}，本研究不僅發現此濃度降低現象和腹瀉嚴重度有關，在校正其他因子後腹瀉仍會降低濃度 338- 354 ng/mL。其他腸胃道功能如噁心、嘔吐、口腔黏膜炎在各 TDM 研究中重要性不一，如 Krishna et al、Bryant et al、Vaes et al 等人的研究族群皆是 AML，MDS 化學治療病人，但嘔吐對濃度無顯著影響^{29, 43, 44}。Krishna et al、Bryant et al、Eiden et al 則沒有看到口腔黏膜炎的影響^{29, 43, 46}。

本研究有 3 位病人使用酵素誘導劑（rifabutin 2 位、rifampin 1 位），其中一位開始 posaconazole 治療後停用 rifabutin，該病人停用 rifabutin 前後濃度變化高達 3.1 倍。另一位併用 rifampin 時，posaconazole 濃度低於定量極限 100 ng/mL 而記錄為 0 ng/mL。本研究發現若抽血前 20 天內使用酵素誘導劑，濃度顯著降低濃度 521 ng/mL，Dolton et al 則發現濃度降低 862 ng/mL，有相似結果⁴⁸。

健康受試者研究中，高脂肪食物（每餐脂肪量 48.6 g、熱量 841 Kcal）增加 posaconazole 吸收至空腹時 4 倍²⁵。本研究發現每日進食量越大、熱量或脂肪含量越高，posaconazole 濃度皆顯著越高，和 Vaes et al 及 Eiden et al 等研究結果相似^{44, 46}。本研究也驗證 posaconazole 隨餐服用之濃度分佈比空腹時顯著為高。在 39 次飲食記錄中，僅 20.5% 每日熱量大於 2000 Kcal，30.8% 每日脂肪量高於 70 g，

皆不如健康受試者研究中定義的高脂肪食物，但仍可看出食物對 posaconazole 濃度的影響。Lin et al 在臺灣健康男性受試者研究中，發現食物（每餐脂肪量 23.3-55.6 g、熱量 700-1000 Kcal）可增加吸收至空腹時的 2.2-3 倍，這和本研究都證實，食物對 posaconazole 吸收的影響不受限於飲食種類，在亞洲族群仍應建議 posaconazole 和食物共服²⁸。

健康受試者研究中，併用 esomeprazole 會降低 posaconazole 口服吸收 32-46%²⁷，在其他 TDM 研究中也觀察到使用其他 PPI 會降低 posaconazole 血中濃度^{29, 41, 48, 49}，此現象被認為和降低 posaconazole 溶解度有關⁴⁰。本研究以全部濃度點分析時，併用 PPI 的濃度顯著較低 ($p=0.0377$)，但以穩定狀態濃度分析時，有較低趨勢但未達顯著 ($p=0.0823$)，可能原因除了樣本數減少，本團隊會視濃度目標達成率與 PPI 適應症來建議停用 PPI 與否，可能因為介入行為造成結果不顯著，舉例來說，一位病人使用 200 mg QID 治療極有可能 IFI，在使用 pantoprazole 和 esomeprazole 時測得濃度 1313 ng/mL 和 1312 ng/mL，達到治療目標 1250ng/mL。以 multiple linear regression 校正其他因子後，使用 PPI 和沒有使用任何制酸劑相比，濃度降低 292 ng/mL，且達統計顯著。

根據仿單資訊 cimetidine 以外的 H2 blocker 對 posaconazole 懸浮劑吸收無明顯影響²²。Krishna et al 和 Vaes et al 的研究中發現併用 H2 blocker 對濃度無顯著影響^{29, 44}。但 Dolton et al 以 multiple linear regression 校正其他因子後，發現併用 ranitidine 會降低濃度 178 ng/mL，併用 PPI 則降低 589 ng/mL⁴⁸。Ross et al 在校正其它因素後，發現併用 famotidine 比起併用 PPI 更易達到 posaconazole 目標值 (OR 6.8, 95% CI 1.22-55.16)，以上研究顯示 H2 blocker 對 posaconazole 濃度的影響不如 PPI 嚴重⁷³。

在健康受試者研究中，65 歲以上族群與 65 歲以下族群有相似的 posaconazole 口服吸收⁶³，但在 Tonini et al 對 GVHD 病人 TDM 研究中，年紀上升和濃度降低有關⁴⁵。本研究中看到年紀越高、預防黴菌感染失敗率越高的趨勢。此外本研究

中年紀與腸胃道功能、併用藥品使用並無交互作用，校正其他因子影響後，增加一歲約降低 posaconazole 濃度 8 ng/mL，還需要更多研究來探討此降幅是否有臨床顯著意義。

本研究中，200 mg TID、200 mg QID 和 400 mg BID 濃度中位數分別為 656.5、629、770 ng/mL，以 multiple linear regression 校正其他因子影響後，仍沒有健康受試者研究中的劑量-濃度線性關係^{23,24}，在 Eiden et al 和 Dolton et al 研究也看到劑量對濃度分佈沒有顯著影響^{43,48}。Ross et al 探討化學治療病人使用 200 mg TID 或 400 mg BID 對濃度目標達成率的影響，發現在校正制酸劑、飲食，腸胃道功能後，兩種劑量的濃度目標達成率無顯著差異，和本研究結果相似⁷³。目前較少研究探討提高劑量對病人血中濃度的影響，一第四期（phase 4）研究中，AML 接受化學治療之病人在第 1-8 天服用 200 mg TID 標準劑量，第 9-15 天隨機分配服用 200 mg TID、400 mg BID 或 400 mg TID，平均濃度分別為 660、930 和 671 ng/mL，雖然 400 mg BID 濃度顯著較另兩者高，但仍有 24.5% 病人濃度不因提高劑量而上升⁷⁴。

本研究中，UGT1A4*3 為 TT 或 TG 基因型和 posaconazole 濃度分佈無關。約 17-20% 的 posaconazole 經 UGT1A4 代謝³²，其餘以原型式經糞便排除³³，此外 UGT1A4*3 變異造成的代謝能力降低有受質專一性，因此 UGT1A4*3 對 posaconazole 血中濃度的影響可能有限⁷⁵。另外，total bilirubin 可能和 posaconazole 競爭 UGT1A4 代謝而影響其血中濃度³²，但本研究探討 total bilirubin 和 posaconazole 濃度，並無顯著關係。

本研究中 MDR1 2677G>T/A 變異和濃度分佈有顯著關係，MDR1 haplotype 分析則和濃度分佈沒有顯著關係，但 1236-2677-3435 T-T-T 和 2677-3435 T-T haplotype 只有 1 人，沒有病人為 1236-2677-3435 C-G-C haplotype，樣本數過少。2677 G>T/A 變異會造成胺基酸序列改變；GG 基因型在 893 位點為 alanine 胺基酸表現，若有 T 等位基因變異則為 serine，A 等位基因變異為 threonine⁷⁶。但此


基因多型性和表現型之間的關係，目前尚未有定論⁵⁹。大部分研究發現此基因多型性和小腸、肝臟、胎盤 mRNA 表現沒有顯著關係⁷⁷⁻⁷⁸，在小腸及胎盤等處的 P-glycoprotein 表現亦無顯著關係⁷⁷⁻⁸¹，僅 Meissner et al 發現心臟 P-gp mRNA 表現以 AT 或 TT 基因型最高，GT 或 GA 基因型次之，GG 基因型最少⁸²；Tanabe et al 則發現 P-gp 在胎盤的表現為 GG 基因型高於 GT/A 基因型高於(T/A) (T/A)基因型⁷⁶。因此關於 2677G>T/A 變異的重要性，及對 posaconazole 濃度的影響，可能還需要多實驗和更大樣本數來証實。

6.4 Posaconazole 濃度與不良反應

本研究中和 posaconazole 使用相關的不良反應有：ALT 上升 (11.8%)、AST 上升 (3.9%)、低血鉀 (7.8%)，和臨床試驗中紀錄的發生率接近²²。在美國 FDA 的統整報告中，隨著 posaconazole 濃度上升，生化檢驗值異常、腸胃道不適、皮疹等發生率沒有顯著不同⁴¹。本研究中生化檢驗值異常多為短暫現象，多在停藥前恢復，沒有因不良反應停藥的紀錄，分析 posaconazole 使用相關不良反應和血中濃度並無顯著關係，和 Neubauer et al 與 Dolton et al 的結果一致，更再證實 posaconazole 的安全性^{42, 48}。

6.5 療劑監測之臨床考量

本研究證實以 700 ng/mL 為目標可確保 posaconazole 預防 IFI 的效果，且不會提高不良反應發生率。因為 posaconazole 口服吸收易受腸胃道功能、飲食和併用藥物影響，個體間與個體內濃度變化大，又劑量與血中濃度無線性關係，故 posaconazole TDM 在高風險族群預防黴菌感染有重要性，但在治療性使用則沒有明確濃度目標值可確保療效。其它文獻提到需要 posaconazole TDM 的時機包含：併用或停用影響 posaconazole 藥品時，不確定病人是否確實服藥時，對治療無反應時⁵³。



另一方面，提高 posaconazole 劑量不一定可以提高血中濃度，若預期病人腹瀉、飲食狀態或併用藥物無法改善，或許可及早考慮改用其它抗黴菌藥品。若腸胃道功能或飲食狀況改善、停用 PPI 或酵素誘導劑時，或許可以 TDM 確認濃度是否達預防目標；在腸胃道功能、飲食、併用藥物達最佳化而濃度仍偏低時，可考慮提高 posaconazole 劑量再以 TDM 確認。此外提醒病人服藥方式、改善飲食內容對濃度提升也有幫助。

6.6 研究限制

本研究分析 7 個月內使用 posaconazole 共 41 人，樣本數小造成基因多型性不符合哈溫定律，分析較困難。也因為樣本數小，在進行羅吉斯迴歸分析時危險因子及預後因子分佈太極端而無法分析，和造成穩定狀態濃度與全部濃度分析的結果有差異。

由於 TDM 研究型態的限制與受限於人力，無法對每位病人皆每週或定期追蹤 posaconazole 血中濃度，不僅減少可分析的濃度點，也可能因為病人臨床狀況決定是否抽血，造成選擇性偏差 (selection bias)。本研究包含藥事服務等介入行為，造成 posaconazole 血中濃度因子與濃度目標達成率和觀察性 TDM 研究有些微差異。但因為本研究欲探討常規醫療環境下，posaconazole TDM 的重要性，故採用介入型研究方式。

本研究評估停用 posaconazole 當下或研究觀察終點時的治療反應，易受是否有影像學、微生物學證據，和前一線藥物的治療反應影響。此外本研究無法評估換用其他抗黴菌藥物後的治療反應。由於只分析 posaconazole 血中濃度，而無監測感染組織中的藥品濃度，在評估藥品濃度與治療反應時成為一大限制。

其他研究限制有，住院和門診病人追蹤生化檢驗值頻率不同，可能低估不良反應發生情形，以及無營養師幫忙確認飲食評估結果。

6.7 未來展望

目前 posaconazole 其它劑型的臨床試驗仍在進行^{83,84}，需要一段時間才可能用於本院病人，因此本研究仍希望能繼續收案，將 TDM 結果推廣至更多病人族群，並和營養師等其他領域合作，探討最佳化血液腫瘤病人飲食狀況後是否更改善 posaconazole 吸收。當增加樣本數後，對血中濃度影響因子和基因多型性分析結果會更有幫助。此外，未來還需要更大型、長期的研究探討更適合的治療目標濃度。

第七章 結論



本研究總收案人數 42 人，完成療劑監測之有效樣本共 41 位，包含 23 位預防性及 18 位治療性使用 posaconazole 者。研究期間共有 103 筆濃度資料，預防性使用 53 筆，中位數為 643ng/mL (137-2397)，達到文獻建議目標比例為 43.4%；治療性使用 50 筆，中位數為 711.5 ng/mL (0-3223)，目標達成率 22%。另外，同一病人的濃度變化可達 0.9-10.7 倍。

預防性使用部分，共 33 件預防事件（化學治療 27 件，移植後 GVHD 組 6 件），本研究 posaconazole 預防失敗率為 15.2%，預防失敗組 posaconazole 濃度目標達成率為 0%（成功組 64.3%），且失敗組濃度較成功組低，達統計上顯著。但在納入其他預後因子分析後，posaconazole 濃度未達統計顯著意義，只剩病人年齡會影響預後（OR 1.156，1.02-1.31， $p=0.023$ ）。

18 位治療性使用 posaconazole 病人中，13 位 (72.2)% 有潛在血液疾病，適應症以可能感染 (44.4%) 和確定感染 (38.9%) 為主，使用 posaconazole 原因以前線治療失敗或出現副作用 (55.6%) 居多。本研究治療成功率為 50%，濃度在治療成功、失敗組的分佈未達統計上顯著不同，且納入其他預後因子後，濃度無統計上顯著意義。

Posaconazole 血中濃度在相同劑量下個體差異性大，同一病人的濃度變化也可達 0.9-10.7 倍。併用 PPI、腹瀉、口腔黏膜炎、食物攝食量顯著影響濃度分佈，經 multiple linear regression 分析後，年紀越大、併用 PPI、併用酵素誘導劑、腹瀉和濃度降低顯著有關；食物攝取量提高濃度則顯著上升。MDR1 2677G>T/A 與濃度分佈有顯著關係，UGT1A4、1236C>T、3435C>T/A 基因多型性則沒有顯著。

研究期間觀察到 12 件和 posaconazole 使用相關之不良反應，包含 ALT 上升 6 件 (11.8%)、AST 上升 2 件 (3.9%)、低血鉀 4 件 (7.8%)，皆沒有導致停藥。

出現 posaconazole 相關不良反應與否，在血中濃度分佈上無顯著差異。

本研究中 posaconazole 血中濃度越高，預防黴菌感染效果越好。血中濃度和治療效果的關係則無顯著意義。Posaconazole 濃度在個體內及個體間差異性大，年紀、腸胃道功能、併用藥品和攝食量扮演重要角色，因此 posaconazole 血中濃度監測在預防性使用，或病人腸胃道功能變化大時有其必要性。

參考文獻



1. JE B. Introduction to mycoses. In: Mandell GL BJ, Dolin R, ed. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6 ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2005:2935-8.
2. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006;91:1068-75.
3. Pagano L, Caira M, Nosari A, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007;45:1161-70.
4. Singh N, Husain S. Invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2009;9 Suppl 4:S180-91.
5. Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, Rich JD. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases. *Chest* 1998;114:251-62.
6. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2011;66 Suppl 1:i5-14.
7. Portugal RD, Garnica M, Nucci M. Index to predict invasive mold infection in high-risk neutropenic patients based on the area over the neutrophil curve. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27:3849-54.
8. Thursky K, Byrnes G, Grigg A, Szer J, Slavin M. Risk factors for post-engraftment invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 2004;34:115-21.
9. Clark TA, Hajjeh RA. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Current opinion in infectious diseases* 2002;15:569-74.
10. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2001;32:358-66.
11. Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clinical infectious diseases : an*

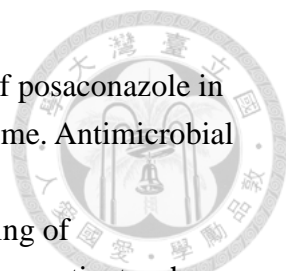
official publication of the Infectious Diseases Society of America
2008;47:1176-84.

12. Pagano L, Caira M, Valentini CG, Posteraro B, Fianchi L. Current therapeutic approaches to fungal infections in immunocompromised hematological patients. *Blood Rev* 2010;24:51-61.
13. Prevention and treatment of cancer- related infections in National Comprehensive Cancer Network. (Accessed 15, July, 2013, at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infection.pdf)
14. Xiao L, Madison V, Chau AS, Loebenberg D, Palermo RE, McNicholas PM. Three-dimensional models of wild-type and mutated forms of cytochrome P450 14alpha-sterol demethylases from *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans* provide insights into posaconazole binding. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2004;48:568-74.
15. Sabatelli F, Patel R, Mann PA, et al. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2006;50:2009-15.
16. Li Y, Theuretzbacher U, Clancy CJ, Nguyen MH, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of posaconazole. *Clinical pharmacokinetics* 2010;49:379-96.
17. Vazquez JA, Skiest DJ, Nieto L, et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2006;42:1179-86.
18. Skiest DJ, Vazquez JA, Anstead GM, et al. Posaconazole for the treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in subjects with HIV infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007;44:607-14.
19. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007;44:2-12.
20. Enoch DA, Aliyu SH, Sule O, Lewis SJ, Karas JA. Posaconazole for the treatment of mucormycosis. *International journal of antimicrobial agents* 2011;38:465-73.
21. Andes D, Marchillo K, Conklin R, et al. Pharmacodynamics of a new triazole, posaconazole, in a murine model of disseminated candidiasis. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2004;48:137-42.
22. Product Information: NOXAFIL(R) oral suspension, posaconazole oral



- suspension. In. Kenilworth, NJ: Schering Corporation; 2008.
23. Courtney R, Pai S, Laughlin M, Lim J, Batra V. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral posaconazole administered in single and multiple doses in healthy adults. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2003;47:2788-95.
24. Ezzet F, Wexler D, Courtney R, Krishna G, Lim J, Laughlin M. Oral bioavailability of posaconazole in fasted healthy subjects: comparison between three regimens and basis for clinical dosage recommendations. *Clinical pharmacokinetics* 2005;44:211-20.
25. Courtney R, Wexler D, Radwanski E, Lim J, Laughlin M. Effect of food on the relative bioavailability of two oral formulations of posaconazole in healthy adults. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2003;57:218-22.
26. Sansone-Parsons A, Krishna G, Calzetta A, et al. Effect of a nutritional supplement on posaconazole pharmacokinetics following oral administration to healthy volunteers. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2006;50:1881-3.
27. Krishna G, Moton A, Ma L, Medlock MM, McLeod J. Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2009;53:958-66.
28. Lin TY, Yang MH, Chang FY. A randomized, phase I, 3-way crossover study to examine the effects of food on the pharmacokinetics of single doses of 400 mg posaconazole oral suspension in healthy male Taiwanese subjects. *Therapeutic drug monitoring* 2013;35:223-7.
29. Krishna G, Martinho M, Chandrasekar P, Ullmann AJ, Patino H. Pharmacokinetics of oral posaconazole in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with graft-versus-host disease. *Pharmacotherapy* 2007;27:1627-36.
30. Krishna G, AbuTarif M, Xuan F, Martinho M, Angulo D, Cornely OA. Pharmacokinetics of oral posaconazole in neutropenic patients receiving chemotherapy for acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Pharmacotherapy* 2008;28:1223-32.
31. Conte JE, Jr., Golden JA, Krishna G, McIver M, Little E, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole at steady state in healthy subjects. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2009;53:703-7.
32. Ghosal A, Hapangama N, Yuan Y, et al. Identification of human UDP-glucuronosyltransferase enzyme(s) responsible for the glucuronidation of posaconazole (Noxafil). *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 2004;32:267-71.
33. Krieter P, Flannery B, Musick T, Gohdes M, Martinho M, Courtney R. Disposition

- of posaconazole following single-dose oral administration in healthy subjects. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2004;48:3543-51.
34. Wexler D, Courtney R, Richards W, Banfield C, Lim J, Laughlin M. Effect of posaconazole on cytochrome P450 enzymes: a randomized, open-label, two-way crossover study. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* 2004;21:645-53.
35. 行政院衛生署. 波賽特-西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢。(Accessed July 14, 2013, at [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(ebvjmojmospyaqqzwwfcqvh45\)\)/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=02025274](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(ebvjmojmospyaqqzwwfcqvh45))/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=02025274))
36. Krishna G, Sansone-Parsons A, Martinho M, Kantesaria B, Pedicone L. Posaconazole plasma concentrations in juvenile patients with invasive fungal infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2007;51:812-8.
37. Krishna G, Parsons A, Kantesaria B, Mant T. Evaluation of the pharmacokinetics of posaconazole and rifabutin following co-administration to healthy men. *Current medical research and opinion* 2007;23:545-52.
38. Krishna G, Sansone-Parsons A, Kantesaria B. Drug interaction assessment following concomitant administration of posaconazole and phenytoin in healthy men. *Current medical research and opinion* 2007;23:1415-22.
39. Hohmann C, Kang EM, Jancel T. Rifampin and posaconazole coadministration leads to decreased serum posaconazole concentrations. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2010;50:939-40.
40. Walravens J, Brouwers J, Spriet I, Tack J, Annaert P, Augustijns P. Effect of pH and comedication on gastrointestinal absorption of posaconazole: monitoring of intraluminal and plasma drug concentrations. *Clinical pharmacokinetics* 2011;50:725-34.
41. Jang SH, Colangelo PM, Gobburu JV. Exposure-response of posaconazole used for prophylaxis against invasive fungal infections: evaluating the need to adjust doses based on drug concentrations in plasma. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2010;88:115-9.
42. Neubauer WC, Engelhardt M, Konig A, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in hematology patients: experience with a new high-performance liquid chromatography-based method. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2010;54:4029-32.
43. Bryant AM, Slain D, Cumpston A, Craig M. A post-marketing evaluation of posaconazole plasma concentrations in neutropenic patients with haematological malignancy receiving posaconazole prophylaxis. *International journal of*

- 
- antimicrobial agents 2011;37:266-9.
44. Vaes M, Hites M, Cotton F, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2012;56:6298-303.
 45. Tonini J, Thiebaut A, Jourdil JF, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients who develop gastrointestinal graft-versus-host disease. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2012;56:5247-52.
 46. Eiden C, Meniane JC, Peyriere H, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in hematology adults under posaconazole prophylaxis: influence of food intake. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 2012;31:161-7.
 47. Lebeaux D, Lanternier F, Elie C, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole: a monocentric study with 54 adults. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2009;53:5224-9.
 48. Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, Ng K, Pont L, McLachlan AJ. Multicenter study of posaconazole therapeutic drug monitoring: exposure-response relationship and factors affecting concentration. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2012;56:5503-10.
 49. Crombag MR, Huisman C, Kemper EM, Bruggemann RJ, Bijleveld YA. Posaconazole treatment in hematology patients: a pilot study of therapeutic drug monitoring. *Therapeutic drug monitoring* 2012;34:320-5.
 50. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *The New England journal of medicine* 2007;356:335-47.
 51. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *The New England journal of medicine* 2007;356:348-59.
 52. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2009;53:24-34.
 53. Dolton MJ, Ray JE, Marriott D, McLachlan AJ. Posaconazole exposure-response relationship: evaluating the utility of therapeutic drug monitoring. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2012;56:2806-13.
 54. Heinz WJ, Zirkel J, Kuhn A, et al. Relevance of timing for determination of posaconazole plasma concentrations. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011;55:3621-3.

55. Ehmer U, Vogel A, Schutte JK, Krone B, Manns MP, Strassburg CP. Variation of hepatic glucuronidation: Novel functional polymorphisms of the UDP-glucuronosyltransferase UGT1A4. *Hepatology* 2004;39:970-7.
56. Thomas SS, Li SS, Lampe JW, Potter JD, Bigler J. Genetic variability, haplotypes, and htSNPs for exons 1 at the human UGT1A locus. *Hum Mutat* 2006;27:717.
57. 吳俊頤。Lamotrigine 藥物血中濃度與 UGT1A3、UGT1A4、UGT2B7、HLA 之基因多型性和過敏反應之相關性[碩士論文]，指導教授:洪舜郁；藥理學研究所，國立陽明大學；2010。
58. Hodges LM, Markova SM, Chinn LW, et al. Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Pharmacogenet Genomics* 2011;21:152-61.
59. Leschziner GD, Andrew T, Pirmohamed M, Johnson MR. ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: a critical review and recommendations for future research. *Pharmacogenomics J* 2007;7:154-79.
60. Hung CC, Chiou MH, Huang BH, et al. Impact of genetic polymorphisms in ABCB1, CYP2B6, OPRM1, ANKK1 and DRD2 genes on methadone therapy in Han Chinese patients. *Pharmacogenomics* 2011;12:1525-33.
61. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:3473-8.
62. Sakaeda T, Nakamura T, Horinouchi M, et al. MDR1 genotype-related pharmacokinetics of digoxin after single oral administration in healthy Japanese subjects. *Pharm Res* 2001;18:1400-4.
63. Sansone-Parsons A, Krishna G, Simon J, et al. Effects of age, gender, and race/ethnicity on the pharmacokinetics of posaconazole in healthy volunteers. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2007;51:495-502.
64. 黃玉婷。侵入性黴菌感染使用 voriconazole 之療劑監測研究[碩士論文]，指導教授:沈麗娟、林淑文；臨床藥學研究所，國立臺灣大學；2011。
65. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008;46:1813-21.
66. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer

- consensus criteria. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008;47:674-83.
67. Institute NC. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03. In: Health NIo, ed. Washington, DC: Department of Health and Human Services; 2010.
68. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1981;30:239-45.
69. *DRUGDEX® System* [intranet database]. Version 5.1. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc.
70. Tatro DS. *Drug Interaction Facts™: The Authority on Drug Interactions* 2012 Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
71. Ullmann AJ, Cornely OA, Burchardt A, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of posaconazole in patients with persistent febrile neutropenia or refractory invasive fungal infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2006;50:658-66.
72. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. Evaluation of the practice of antifungal prophylaxis use in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results from the SEIFEM 2010-B registry. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;55:1515-21.
73. Ross AL, Slain D, Cumpston A, Bryant AM, Hamadani M, Craig M. Evaluation of an alternative posaconazole prophylaxis regimen in haematological malignancy patients receiving concomitant stress ulcer prophylaxis. *International journal of antimicrobial agents* 2012;40:557-61.
74. Cornely OA, Helfgott D, Langston A, et al. Pharmacokinetics of different dosing strategies of oral posaconazole in patients with compromised gastrointestinal function and who are at high risk for invasive fungal infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2012;56:2652-8.
75. Zhou J, Argikar UA, Remmel RP. Functional analysis of UGT1A4(P24T) and UGT1A4(L48V) variant enzymes. *Pharmacogenomics* 2011;12:1671-9.
76. Tanabe M, Ieiri I, Nagata N, et al. Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;297:1137-43.
77. Goto M, Masuda S, Saito H, et al. C3435T polymorphism in the MDR1 gene affects the enterocyte expression level of CYP3A4 rather than Pgp in recipients of living-donor liver transplantation. *Pharmacogenetics* 2002;12:451-7.
78. Moriya Y, Nakamura T, Horinouchi M, et al. Effects of polymorphisms of MDR1, MRP1, and MRP2 genes on their mRNA expression levels in duodenal

- enterocytes of healthy Japanese subjects. *Biol Pharm Bull* 2002;25:1356-9.
79. Hitzl M, Schaeffeler E, Hocher B, et al. Variable expression of P-glycoprotein in the human placenta and its association with mutations of the multidrug resistance 1 gene (MDR1, ABCB1). *Pharmacogenetics* 2004;14:309-18.
80. Siegmund W, Ludwig K, Giessmann T, et al. The effects of the human MDR1 genotype on the expression of duodenal P-glycoprotein and disposition of the probe drug talinolol. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2002;72:572-83.
81. Owen A GC, Morgan P, et al. Relationship between the C3435T and G2677T(A) polymorphisms in the ABCB1 gene and P-glycoprotein expression in human liver. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:365-70.
82. Meissner K, Jedlitschky G, Meyer zu Schwabedissen H, et al. Modulation of multidrug resistance P-glycoprotein 1 (ABCB1) expression in human heart by hereditary polymorphisms. *Pharmacogenetics* 2004;14:381-5.
83. Krishna G, Ma L, Martinho M, O'Mara E. Single-dose phase I study to evaluate the pharmacokinetics of posaconazole in new tablet and capsule formulations relative to oral suspension. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2012;56:4196-201.
84. Krishna G, Ma L, Martinho M, Preston RA, O'Mara E. A new solid oral tablet formulation of posaconazole: a randomized clinical trial to investigate rising single- and multiple-dose pharmacokinetics and safety in healthy volunteers. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2012;67:2725