

國泰藥訊

發行人：李發焜

總編輯：黃婉翠 主編：王麗萍

中華民國八十一年七月一日創刊

本期要目

1. 行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊(105年7-9月)

- Canagliflozin 及 dapagliflozin 成分藥品安全資訊風險溝通表
- Sodium fusidate 成分藥品安全資訊風險溝通表
- 公告「含 norgestimate、desogestrel、gestodene、drospirenone 等成分之複方口服避孕藥之藥品風險管理計畫書」相關事宜。
- 公告：修正「含銀杏葉抽出物成分 (ginkgo biloba extract) 口服劑型藥品中文仿單修訂相關事宜」

2. 國泰綜合醫院 ADR 通報案例(105年7-9月)

3. 本院新藥介紹

- Buprenorphine (Sovenor[®])
- Rizatriptan (Rizatan[®])

行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (105 年 7-9 月)

公告日期	標題
20160714	Canagliflozin 及 dapagliflozin 成分藥品安全資訊風險溝通表
20160803	Sodium fusidate 成分藥品安全資訊風險溝通表
20160901	公告「含 norgestimate、desogestrel、gestodene、drospirenone 等成分之複方口服避孕藥之藥品風險管理計畫書」相關事宜。
20160905	公告：修正「含銀杏葉抽出物成分 (Ginkgo biloba extract) 口服劑型藥品中文仿單修訂相關事宜」

Canagliflozin 及 dapagliflozin 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： (一) 美國 FDA 從不良事件通報資料庫 (FAERS) 中發現 101 件與使用含 canagliflozin 成分 (73 件) 及含 dapagliflozin 成分 (28 件) 藥品具時序相關性之急性腎損傷確診的通報案例，部分案例需住院治療及透析。通報案例中，約半數案例於開始用藥後一個月內發生急性腎損傷，且大多數病人於停藥後症狀改善；部分案例發生於小於 65 歲之病人；部分病人有慢性腎病或急性腎損傷病史、脫水、低血壓，或於用藥期間併用血管張力素轉換酶抑制劑 (ACEIs)、利尿劑或非類固醇抗發炎藥 (NSAIDs)。

(二) 經查，我國核准含 dapagliflozin 成分藥品之原廠為臺灣阿斯特捷利康股份有限公司 (Forxiga)，其中文仿單於「警語和注意事項」處已刊載「5.3 腎功能不全：Forxiga 增加血清肌酸酐並減少 eGFR。老年患者和腎功能不全患者可能對這些變化更敏感。開始 Forxiga 後可能發生與腎功能有關的不良反應【見不良反應 (6.1)】。開始 Forxiga 前和治療期間應定期評估腎功能。」，惟尚未提及「急性腎損傷」。有關是否將急性腎損傷之風險新增於該藥品之中文仿單，正評估中。

(三) 醫療人員應注意事項：

1. 國外曾有使用含 canagliflozin 成分或含 dapagliflozin 成分藥品發生急性腎損傷之上市後通報案例，部分案例需住院治療及透析。約半數案例於開始用藥後一個月內發生急性腎損傷，且大多數病人於停藥後症狀改善。
2. 處方含 canagliflozin 成分或含 dapagliflozin 成分藥品前，應考量可能引起急性腎損傷之危險因子，包括：低血容、慢性腎功能不全、鬱血性心衰竭，及併用藥物，例如：利尿劑、血管張力素轉換酶抑制劑 (ACEIs)、血管張力素受體阻斷劑 (ARBs) 或非類固醇抗發炎藥 (NSAIDs) 等。
3. 處方含 canagliflozin 成分或含 dapagliflozin 成分藥品前，應評估病人之腎功能，並於用藥期間定期監測病人之腎功能。
4. 當病人進食減少 (例如：急症或禁食等) 或體液流失 (例如：腸胃道疾病或處於高溫環境過久等) 時，應考慮暫時停用含 canagliflozin 成分或含 dapagliflozin 成分藥品。

Sodium fusidate 成分藥品安全資訊風險溝通表

- 摘要： (一) 我國全國藥物不良反應通報中心共接獲 31 例使用含 sodium fusidate 成分藥品後發生肝膽疾病相關不良反應（包含：肝炎、高膽紅素血症、黃疸或肝功能指數上升...等症狀）及 2 例使用含該成分藥品後發生橫紋肌溶解症（rhabdomyolysis）之通報案例。通報案例中，部分個案原先即患有肝癌、肝纖維化或急性肝衰竭；部分個案服用含 sodium fusidate 成分藥品之治療時程較長（用藥時間長達 1 個月至 1 年），另有少數個案同時併用具交互作用的藥品（如：warfarin 或同為 CYP3A4 受質的 amiodarone）、具潛在肝毒性的藥品（如：clindamycin 或 rifampin）、或禁忌藥品（如：statin 類）。
- (二) 為保障病人用藥安全，本署再次提醒醫療人員含 sodium fusidate 成分藥品具引起肝膽疾病相關不良反應及藥品交互作用之潛在風險，針對肝功能不全或急性肝衰竭高危險群者，應更謹慎選擇用藥、治療時程及使用劑量，並提醒病人定期回診做肝功能檢查。

公告「含 norgestimate、desogestrel、gestodene、drospirenone 等成分之複方口服避孕藥之藥品風險管理計畫書」相關事宜。

- 摘要： (一) 持有含 norgestimate、desogestrel、gestodene、drospirenone 等成分之複方口服避孕藥品許可證之藥商，應自公告日起 3 個月內依本公告制定風險管理計畫書，並確實執行，且於公告日起 1 年半（18 個月）、第 3 年及第 5 年時，繳交執行成效報告至本部食品藥物管理署審查，倘目前並未販售或製造者，尚無須執行，惟應向本部食品藥物管理署報備切結，且未來如欲販售或製造，亦應於販售或製造日 3 個月前向該署報備，並自販售或製造日起確實執行，且於販售或製造日起 1 年半（18 個月）、第 3 年及第 5 年時繳交執行成效報告。
- (二) 嗣後向本部申請含 norgestimate、desogestrel、gestodene、drospirenone 等成分之複方口服避孕藥品查驗登記者，應自核准日起確實執行，且自核准日起 1 年半（18 個月）、第 3 年及第 5 年時繳交藥品風險管理計畫執行成效報告。

公告：修正「含銀杏葉抽出物成分（Ginkgo biloba extract）口服劑型藥品中文仿單修訂相關事宜」

摘要： (一) 【使用上注意事項】欄位

1. 「請勿使用」新增：
 - (1).懷孕。
 - (2).近期將進行手術：因可能增加手術出血之風險。
2. 「使用前請洽醫師診治」新增：
 - (1).癲癇病人：建議避免使用本藥，因本藥可能會誘發癲癇的發作。
 - (2).正在使用抗凝血劑、抗血小板藥品、非類固醇類抗發炎止痛劑：可能

因藥物交互作用而發生不良反應之風險。

3. 「使用前請先諮詢醫師或藥師、藥劑生」，新增：「正在使用任何藥品，包括不是經醫師處方之藥品」。

(二) 【警語】欄位:

「服用本藥後，若有發生以下症狀時，請立即停止使用，並接受醫師診治」
新增：

- (1).使用本藥可能出現輕微的胃腸道不適（如腹瀉、腹痛、噁心和嘔吐），亦可能出現嚴重之不良反應。
- (2).器官出血（如眼睛、鼻子）、腦出血（如劇烈頭痛、噁心、嘔吐、意識變差）、胃腸道出血（如吐血、黑便、血便）。
- (3).過敏性皮膚反應（如紅斑、皮疹、水腫、搔癢）。

國泰綜合醫院 105 年 7-9 月 ADR 通報案例

通報日期	通報編號	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
7/6	1050165	Terbinafine	Hepatotoxicity	7/5 GOT=184 , GPT=330 Hyperbilirubinemia. (T./D.bilirubin=5.5/3.0)	門診	院外	醫師
7/11	1050166	Warfarin	Blood dyscrasia	7/11 INR=6.81	住院	院內	藥師
7/11	1050167	Cyclophosphamide Vincristine	Blood dyscrasia	7/11 WBC=1460 , Seg=20.0	門診	院內	婦癌 個管師
7/11	1050168	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	7/11 WBC=1740 , Seg=13.0	門診	院內	婦癌 個管師
7/13	1050169	Cyclophosphamide Doxorubicin Vincristine	Blood dyscrasia	7/13 WBC=1250 , Seg=19.0	門診	院內	婦癌 個管師
7/18	1050170	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	7/11 WBC=2670 , Seg=10.6	門診	院內	婦癌 個管師
7/20	1050171	Celebrex	Dermatomucosal toxicity	7/19 Skin rash	住院	院內	藥師
7/20	1050172	Amiodarone	Other	6/22 Hypothyroidism	門診	院內	藥師
7/20	1050173	Rifampicin/ Isoniazid/ Pyrazinamide	Hepatotoxicity	7/7 GOT=643 , GPT=729	住院	院內	肺結核 個管師
7/26	1050174	Digoxin	Cardiotoxicity	7/19 Digoxin level 2.7 ng/mL	急診	院內	藥師
7/26	1050175	Rifampicin/ Isoniazid/ Pyrazinamide Ethambutol	Other	7/20 噁心，無法進食	門診	院內	肺結核 個管師
7/27	1050176	Nevirapine/ Zidovudine/ Lamivudine	Blood dyscrasia	2/29 Hb=3.2	門診	院內	藥師
7/28	1050177	Agomelatine	Hepatotoxicity	7/14 GOT=62 , GPT=123	門診	院內	醫師
7/28	1050178	Zidovudine/ Lamivudine	GI.toxicity	104/8/14 噁心，嘔吐	門診	院內	藥師
7/28	1050179	Zidovudine/ Lamivudine	Hepatotoxicity	3/21 GOT=200 , GPT=602	門診	院內	藥師
7/29	1050180	Cisplatin Topotecan	Blood dyscrasia	7/29 WBC=1640 , Seg=21.0	門診	院內	婦癌 個管師
7/29	1050181	Amoxicillin/ Clavulanate	Dermatomucosal toxicity	6/27 Drug eruption	住院	院內	藥師
7/29	1050182	Cetuximab	Dermatomucosal toxicity	2/4 Papulopustular eruption	住院	院內	藥師
7/29	1050183	Erlotinib	Dermatomucosal toxicity	6/30 Papulopustular eruption	住院	院內	藥師
8/1	1050184	Rifampicin/ Isoniazid/ Pyrazinamide	Hepatotoxicity	7/18 GOT=58 , GPT=123	門診	院內	肺結核 個管師

通報日期	通報編號	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
8/1	1050185	Amiodarone	Other	7/29 Hypothyroidism	急診	院內	藥師
8/2	1050186	Docetaxel	Blood dyscrasia	7/29 WBC=650, Seg=21.6	門診	院內	乳癌 個管師
8/4	1050187	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	8/3 WBC=2390, Seg=12.9	門診	院內	婦癌 個管師
8/9	1050188	Digoxin	Cardiotoxicity	8/8 digoxin=2.7 ng/mL, HR= 47 下/min	急診	院內	藥師
8/9	1050189	Warfarin	Blood dyscrasia	7/29 INR=5.07	門診	院內	藥師
8/9	1050190	Rifampicin/ Isoniazid/ Pyrazinamide Ethambutol	Dermatomucosal toxicity	8/9 Skin rash	門診	院內	肺結核 個管師
8/11	1050191	Cyclophosphamide Doxorubicin Fluorouracil	Blood dyscrasia	8/10 WBC=1100, Seg=22.3	門診	院內	乳癌 個管師
8/12	1050192	Etanercept	Pulmonary toxicity	8/6 Tuberculosis	門診	院內	肺結核 個管師
8/15	1050193	Docetaxel	Blood dyscrasia	8/15 WBC=1720, Seg=10.0	門診	院內	乳癌 個管師
8/15	1050194	Docetaxel	Blood dyscrasia	8/15 WBC=2600, Seg=16.5	門診	院內	乳癌 個管師
8/16	1050195	Amiodarone	Other	104/11/10 Hypothyroidism	急診	院內	藥師
8/16	1050196	Digoxin	GI.toxicity	8/4 Abdominal pain and nausea 8/12 Digoxin=2.0ng/mL	急診	院內	藥師
8/16	1050197	Levofloxacin	Other	8/16 Phlebitis	急院	院內	醫師
8/17	1050198	Flomoxef	Dermatomucosal toxicity	8/5 Drug eruption	住診	院內	藥師
8/18	1050199	Clopidogrel	Dermatomucosal toxicity	8/5 Drug eruption	住診	院內	藥師
8/20	1050200	Levofloxacin	Neurotoxicity	8/14 Seizure	住診	院內	醫師
8/25	1050201	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	8/24 WBC=2640, Seg=7.0	門診	院內	婦癌 個管師
8/25	1050202	Carbamazepine C.R	Neurotoxicity	8/24 Dizziness	住院	院內	藥師
8/29	1050203	Metoclopramide	Neurotoxicity	8/29 EPS (Jaw deviation and tremor)	急院	院內	藥師
8/29	1050204	Rifampicin/ Isoniazid Pyrazinamide Ethambutol	Blood dyscrasia	8/27 Pancytopenia	門診	院內	肺結核 個管師
8/29	1050205	Rifampicin/ Isoniazid Ethambutol	Blood dyscrasia	8/4 WBC=1810, Seg=60.6	門診	院內	肺結核 個管師

通報日期	通報編號	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
8/31	1050206	Levofloxacin	Neurotoxicity	8/30 Delirium	住診	院內	醫師
8/31	1050207	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	8/24 WBC=1720, Seg=8.6	門診	院內	婦癌 個管師
9/6	1050208	Ciprofloxacin	Dermatomucosal toxicity	9/5 Skin rash	住診	院內	醫師
9/9	1050209	Flomoxef	Dermatomucosal toxicity	9/7 Skin rash	住診	院內	醫師
9/13	1050210	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	8/24 WBC=890, Seg=12.4	門診	院內	婦癌 個管師
9/13	1050211	Rivastigmine	GI.toxicity	9/9 Nausea, vomiting, watery diarrhea	住院	院外	藥師
9/21	1050212	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	8/24 WBC=1260, Seg=5.8	門診	院內	婦癌 個管師
9/27	1050213	Rituximab	Dermatomucosal toxicity	9/26 Skin rash	住院	院內	藥師
9/29	1050214	Rituximab Bendamustine	Blood dyscrasia	7/25 WBC=810, Seg=84.2 PLT=8.0	住院	院內	藥師
9/30	1050215	Carboplatin Paclitaxel	Neurotoxicity	9/28 Dizziness	急診	院內	藥師
9/30	1050216	Eribulin	Blood dyscrasia Hepatotoxicity	7/29 WBC=2010, Seg=22.3 GOT=186, GPT=168	門診	院內	藥師
9/30	1050217	Cisplatin	Hepatotoxicity	7/5 GPT=161	門診	院內	藥師
9/30	1050218	Rituximab Cyclophosphamide Vincristine	Hepatotoxicity	6/20 GOT=124, GPT=219	門診	院內	藥師
9/30	1050219	Diclofenac	Dermatomucosal toxicity	9/1 Skin rash	住院	院內	藥師
9/30	1050220	Benzodiazepine	Neurotoxicity	4/10 Conscious Change	急診	院外	藥師

檢驗單位(正常值)：

WBC= 4000-10000(*u/L) ; Neut. Band= -(%) ; Neut. Seg= 40-75(%) ; PLT= 130-400 (*1000/uL)

GOT= 5-35(IU/L) ; GPT= 5-35(IU/L) ; Ammonia= 9-33(umol/L) ; Creatinine = 0.44-1 (mg/dL)

新藥介紹：Rizatriptan (Rizatan[®])

藥劑科 黃令瑩藥師

一、前言

偏頭痛急性發作的治療藥物可分為專一性與非專一性兩類。根據美國頭痛學會 (American Headache Society)，2015 年發布的偏頭痛治療指引，治療偏頭痛專一性的藥品，如翠普登 (Triptans) 與麥角胺 (Ergots)，以及非專一性的止痛藥，如 Acetaminophen 與非類固醇抗發炎藥物 (Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, NSAIDs)，皆有最佳實證治療證據¹。偏頭痛的急性治療應遵循「分層治療」之原則，非專一性的止痛藥主要用於輕中度偏頭痛，專一性的藥品則用於中重度偏頭痛²。本院的 Triptans 類藥品有 Sumatriptan 及 Rizatriptan 兩種。本文將針對本院新進的 Rizatriptan 進行介紹。

二、成份

本藥品為口服劑型，外觀呈白色長橢圓形錠，一面刻有「UN」；另一面刻有「488」的字樣。內含 Rizatriptan 成分 5 毫克，商品名為 Rizatan[®]，中文藥名為羅莎疼錠。

三、治療用途³

Rizatriptan 的衛福部適應症為有先兆或無先兆偏頭痛發作之急性緩解。

四、作用機轉

Rizatriptan 是一個血清素 (Serotonin, 5-hydroxytryptamine, 5-HT) 作用劑，對 5-HT 受體中的 1B 與 1D 具有選擇性。在偏頭痛發作

而血管擴張時，能使顱內血管收縮，抑制血管活化神經肽釋放，及降低三叉神經血管系統的疼痛傳導反應。

五、藥物動力學

口服 Rizatriptan 30 分鐘後開始作用，約 1 至 1.5 小時到達最高血中濃度，食物會延遲藥品的吸收，生體可用率為 45%。蛋白結合率為 14%。51% Rizatriptan 經由肝臟單胺氧化酵素 A 亞型 (Monoamineoxidase-A, MAO-A) 代謝為非活性代謝物，再由腎臟排出。82% Rizatriptan 經由腎臟排除，其中 8-16% 為 Rizatriptan 原型；另 12% 分泌於糞便中。排除半衰期為 2 至 3 小時。

六、劑量及用法

Rizatriptan 用於治療偏頭痛發作急性緩解的建議劑量為 5 到 10 毫克。投藥 30 分鐘後，症狀即可改善 (頭痛降低到輕微的程度或消失)。若 24 小時內頭痛再復發，須與上次劑量間隔 2 小時再追加劑量。24 小時內最大劑量為 30 毫克。服用 Propranolol 的病人，Rizatriptan 的建議劑量為 5 毫克，且 24 小時內最多使用 15 毫克。Rizatriptan 不需要依肝腎功能調整劑量。禁與 MAO 抑制劑併用，必須於 MAO 抑制劑停藥後兩星期後使用，因其會降低 Rizatriptan 的代謝。

七、懷孕與授乳

懷孕分類為 C 級。在大鼠及兔子所進行的生殖及發育毒性試驗，並未觀察到藥品相

關的胎兒不良作用或致畸形作用；此外，無論在早期或晚期懷孕階段或哺乳期，各項生殖功能指標亦無不良反應。因為動物的生殖和發育毒性試驗，無法完全預期人類相關的反應，故 Rizatriptan 僅在有明確必要時才可用於孕婦。Rizatriptan 會分泌至大鼠的乳汁中，但亦沒有關於人類相關的資料。

八、臨床療效

在一項整合分析中⁴，收納 53 個隨機分派、雙盲、有對照組的臨床試驗，比較不同 Triptans 的有效性與安全性。研究以服藥後 2 小時內的頭痛緩解、服藥後 24 小時內頭痛不再復發、及後續偏頭痛發作三次內有兩次以上能有效緩解頭痛，此三項做為療效評估的基準。研究結果顯示，Rizatriptan 10 毫克的療效皆優於 Sumatriptan 100 毫克：在服藥後 2 小時內的頭痛緩解率(由中重度疼痛緩解至輕微或無疼痛)，Rizatriptan 優於 Sumatriptan 17%；2 小時內至無疼痛的緩解率，Rizatriptan 優於 Sumatriptan 38%；在服藥後 24 小時內頭痛不再復發方面，Rizatriptan 優於 Sumatriptan 25%；後續偏頭痛發作三次內有兩次以上能有效緩解頭痛，則是 Rizatriptan 優於 Sumatriptan 67%。在耐受性與安全性方面，根據一篇藥品上市後長期觀察的評論，只要不使用在有心血管疾病或有相關風險因子的病人，Triptans 是非常安全的用藥，且對於冠狀血管收縮的影響，此類型藥品之間並無差異。

另一多中心隨機分派有對照組的臨床試驗評估⁵，以受試者使用 Rizatriptan 治療中到重度的偏頭痛兩小時內的緩解，24 小時內不再復發，及併發的噁心、畏光、畏聲音做為療效評估的基準。研究結果以使用 Rizatriptan 5 毫克後，2 小時內頭痛緩解的比例為 62%，而對照組為 35%。其需治數(number needed to treat；NNT)為 4，表示相較於使用對照組之組別，使用 Rizatriptan 每治療 4 人可以有多

一個人得到疼痛緩解。

九、藥物安全性⁶

副作用方面，常見症狀包括：噁心(4% to 7.7%)，虛弱(4% to 7%)，頭暈(4% to 9.6%)，嗜睡(4% to 10.2%)，疲倦(1% to 7%)。嚴重之副作用，包括：胸痛(小於 5%)，冠狀動脈痙攣，高血壓，心肌梗塞，周邊血管缺血，心室性心律不整，缺血性結腸炎，過敏，血管性水腫、腦血管疾病，血清素症候群(Serotonin Syndrome)，藥物過度使用之頭痛。

使用 Ergots 類或其他 Triptans 類藥品，於 24 小時內禁止使用 Rizatriptan，因可能會造成血清素症候群(Serotonin Syndrome)。使用 MAO 抑制劑或停用 MAO 抑制劑兩周內，也禁用 Rizatriptan。由於 MAO-A 同時參與 Rizatriptan 與 Propranolol 之代謝，兩藥併用時，會使 Rizatriptan 血中濃度升高。對 Rizatriptan 過敏、患有心肌梗塞、缺血性心臟病、狹心症、周邊血管疾病、冠狀血管痙攣者、曾經中風及高血壓未受控制的病人，不可使用 Rizatriptan。

十、院內同類藥比較

本院 Triptans 類藥品 Rizatriptan 及 Sumatriptan，詳細比較於表一。

十一、結語

Rizatriptan 於偏頭痛急性發作之治療，無論在療效或安全性皆優於 Sumatriptan，此外 Rizatriptan 對 5HT_{1B/1D} 受體有更專一的結合、更快速達到疼痛緩解，也不需依肝腎功能調整劑量，提供偏頭痛急性發作之治療另一個經濟、有效且安全的選擇。

十二、參考文獻

1. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults : the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015; 55:3-20.
2. 台灣頭痛學會：許永居、林高章 暨台灣頭痛學會治療準則小組. 偏頭痛急性發作藥物治療準則 2017.
3. 廠商資料:羅莎疼錠(Rizatan[®]), Rizatriptan 錠劑.保瑞藥業股份有限公司, 台南, 台灣, 2015.
4. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, et al : Oral triptans (serotonin 5-HT(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment : a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358(9294) : 1668-1675
5. Product Information : MAXALT (R), Rizatriptan 5mg tablets. Merck & Co., Inc. New Jersey, USA, 1998.
6. Rizatriptan. In : DRUGDEX[®] System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at : <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited : 3/18/2017).
7. 廠商資料:英明格速溶錠 (Imigran FDT[®]), Sumatriptan 膜衣錠.荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司, 波茲南, 波蘭, 2014

表一：院內 Triptans 類藥品比較表^{2,7}

藥品	Rizatriptan 5 mg	Sumatriptan 50 mg
商品名	羅莎疼錠(Rizatan [®])	英明格速溶錠 (Imigran FDT [®])
作用機轉	選擇性 5HT(1B/1D)接受體作用劑	選擇性 5HT(1B/1D)接受體作用劑 對 5-HT(1A), 5-HT(5A) and 5-HT(7) 接受器有弱的親和力
適應症	有先兆或無先兆偏頭痛發作之急性緩解	有先兆或無先兆偏頭痛發作之急性緩解。 本藥僅適用於有明確診斷之偏頭痛。
用法	口服 5-10 毫克。 若 24 小時內頭痛再復發，須與上次劑量間隔 2 小時再追加劑量。24 小時內最大劑量為 30 毫克。	口服 25-100 毫克。 若 24 小時內頭痛再復發，須與上次劑量間隔 2 小時再追加劑量。24 小時內最大劑量為 300 毫克。
作用起始時間	30 分鐘	30 分鐘
最大作用時間	1.5-2 小時	2 小時
口服生體可用率	45%	15%
副作用	常見副作用：噁心嘔吐，頭暈嗜睡。 嚴重副作用：胸痛，高血壓，冠狀動脈痙攣，心肌梗塞，周邊缺血，心室心律不整，缺血性結腸炎，過敏，血管性水腫，過度使用止痛藥之頭痛，腦血管不良事件，血清素症候群。	常見副作用：胸痛，肌肉無力，頭暈，疲倦。 嚴重副作用：心肌梗塞，周邊缺血，高血壓，冠狀動脈痙攣，缺血性結腸炎，過敏，腦血管出血，癲癇，視覺失調，血清素症候群。
懷孕分級	C	C
劑量調整	不需依肝腎功能調整劑量	嚴重肝功能損傷為禁忌症
單價/每日藥費(NT)	62/62-372	184/184-1104

新藥介紹：Buprenorphine (Sovenor[®])

藥劑科 劉于瑄/王麗萍藥師

一、前言

疼痛可分為神經病變性疼痛(Neuropathic pain)和侵害刺激性疼痛(Nociceptive pain)。一般來說，對於侵害刺激性之輕中度疼痛的第一線治療藥品為Acetaminophen或是非類固醇類止痛藥品(Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, NSAIDs)；而中重度疼痛，若無法用非類固醇類止痛藥品及憂鬱劑緩解，則考慮使用鴉片類止痛藥品²。依現行管制藥品使用規範，非癌症之慢性頑固性疼痛病人，所使用的藥品應以口服劑型為主，當不能口服或口服效果不佳時，可改用舌下劑、貼片劑或針劑³。以下將對鴉片類止痛藥物Buprenorphine transdermal patch進行介紹。

二、成份³

本藥品為穿皮貼片劑型，外觀呈膚色/正方形(45 毫米×45 毫米)，內含 Buprenorphine 成份 5 微公克/小時，商品名為 Sovenor[®]，中文藥名為舒免疼穿皮貼片劑 5 微公克/小時。

三、治療用途

Sovenor[®]使用於中度非癌症疼痛需長期鴉片類藥物的治療，不適用於治療急性疼痛。

四、作用機轉⁴

Buprenorphine為 μ 類鴉片受體的部分促

效劑，亦為 κ 類鴉片受體的結抗劑、 δ 類鴉片受體的促效劑與ORL-1 (nociceptin) 受體的部分促效劑。這些作用機轉於止痛效果上的表現仍未明確。

五、藥物動力學⁴

1. 吸收：

第一次黏貼時，可於第三天達到穩定血中濃度。每片Sovenor[®]可提供7天的藥效。身體可用率為15%。外在熱源(例如：加熱墊、電毯、日曬、蒸汽浴)，可能增加Sovenor[®]的吸收，造成用藥過量。

2. 分佈：

蛋白結合率96%，但低蛋白血症的病人為68%。

3. 代謝：

黏貼Sovenor[®]後，Buprenorphine在皮膚中的代謝量極微，主要經由CYP3A4進行N-脫烷基作用(N-dealkylation)轉化為活性代謝物norbuprenorphine，另主成分及活性代謝物可經由UGT-同功酶進行葡萄糖苷酸化後再排除。

4. 排除：

可溶性代謝物排除途徑為膽囊和腎臟。停用Sovenor[®]後，Buprenorphine平均濃度在10-24小時內降低約50%，貼片移除後半衰期約26小時。

六、劑量及用法⁴

從未使用過鴉片類止痛劑的病人，初次

使用劑量為 5 微公克/小時。從其他類鴉片藥物轉換成 Sovenor[®]時，原本每日口服嗎啡或同等藥物(oral morphine equivalents)劑量小於 30 毫克時，初次使用劑量為 5 微公克/小時；每日口服嗎啡或同等藥物劑量介於 30 到 80 毫克時，則先於 7 天內逐漸將劑量調降至每日小於 30 毫克，再開始使用 Sovenor[®]，初次使用劑量為 10 微公克/小時；若每日口服嗎啡或同等藥物劑量大於 80 毫克時，考慮使用其他替代止痛劑。

劑量調整至少需間隔 72 小時。為避免 QTc 間隔延長的風險，每次使用劑量勿超過 20 微公克/小時。若要停止使用 Sovenor[®]，應每七天一次逐步調降劑量，以避免戒斷症狀。

Sovenor[®] 可黏貼在上臂外側、上胸部、上背部或胸部側邊 8 個黏貼位置(4 個部位皆包含身體兩側)。每個黏貼位置移除 Sovenor[®] 後，至少需間隔三週才可再行黏貼。

七、懷孕與授乳⁴

懷孕分級為 C 級，目前對孕婦仍無充分及良好對照經驗，只有在可能的效益優於對胎兒的可能風險時，才可在懷孕期間使用 Sovenor[®]。由於 Buprenorphine 可分泌至母乳，可能對哺乳的嬰兒造成不良影響。母親停用時，嬰兒可能發生戒斷症狀。

八、臨床治療地位

根據文獻，Buprenorphine 貼片劑型與舌下劑型相比，治療骨關節炎的疼痛效果相當，副作用發生率較低，耐受性較好⁵；與口服 Tramadol 相比，治療效果與耐受性相當⁶；另在一篇系統性回顧研究中，與 Fentanyl 貼片的止痛效果相當，但噁心、嘔吐及因副作用停藥的比率較少；相較於口服 Morphine，止痛效果較好，便秘、嘔吐及因副作用停藥的發

生率較少⁷。Buprenorphine 貼片劑型，7 天更換一次，相較於每天服用的口服製劑，及 3 天一次的 Fentanyl 貼片，較方便，有較高的醫囑順從性，對於無法使用 NSAIDs 控制的中重度疼痛，或不適合用 NSAIDs 的病人(如老年人等)，是一個可以選擇的替代品項。

九、臨床研究

在一項針對未使用鴉片類止痛劑控制中重度下背疼痛，轉使用 Sovenor[®] 的臨床試驗中^{4,8}，總共有 1024 位病人進入最長 4 週的磨合期，尋找合適治療劑量，及副作用耐受試驗。在止痛效果上，Sovenor[®] 組與安慰劑組篩選時的平均疼痛 NRS 分數分別為 7.2 與 7.2，隨機分派前(雙盲期開始)分別為 2.6 與 2.6。試驗結束時，接受 Sovenor[®] 治療者顯著低於接受安慰劑治療者(3.81 與 4.39)，具統計上的意義。

另一項針對曾使用過鴉片類止痛劑治療中重度下背疼痛的病人進行的試驗中^{4,9}，有 1160 位接受每日 30-80 毫克嗎啡或同等劑量效果鴉片類藥物的病人，隨機分配進入 Sovenor[®] 5、20 及 Oxycodone 40mg。除去原止痛藥後平均疼痛 NRS 分數分別為 6.36、6.46 與 6.46，磨合期結束進入隨機分派前(雙盲期開始)分別為 2.84、2.91 與 2.74。在試驗結束時，分別為 4.02、3.35 與 3.26。

十、藥物安全性^{4,10}

常見副作用方面，發生率大於 5% 有：噁心、黏貼部位搔癢、頭昏、頭痛、嗜睡、便秘、嘔吐、黏貼部位紅斑、黏貼部位皮疹及口乾等。發生率 1-5% 有：高血壓、腹瀉、消化不良、上腹痛、疲勞、週邊水腫、黏貼部位刺激、疼痛、發燒、胸痛、虛弱無力、泌尿道感染、上呼吸道感染、背痛、關節痛、四肢疼痛、肌肉痙攣、肌肉骨骼疼痛、失眠、焦慮、呼吸困難及跌倒等。

嚴重副作用發生率皆小於 1%，症狀有 QTc 間隔延長、低血壓、腸阻塞、呼吸抑制、呼吸衰竭、肝炎、肝性腦病變、及肝衰竭。尚有一些特定不良反應，例如：可能引發起立性低血壓與昏厥，所以於初次使用及劑量調整時，應注意是否有低血壓之病徵。當劑量達 40 微公克/小時，可能產生 QTc 延長，有長 QT 病史及家族史者，或正在服用第 1A 或 3 類抗心律不整藥物之病人，應避免使用此藥物。癲癇病人使用此藥時，可能會使痙攣狀況加重，所以在此藥治療期間，應注意癲癇是否惡化。

十一、院內同類藥比較

對院內同成分的舌下含錠 Temgesic^{®11}，及同貼片劑型的 Durogesic D-TRANS[®] Transdermal Patch 貼片劑型¹²進行比較，如(表一)。

十二、結語

目前 Sovenor[®]為自費品項，但一星期只需使用一次，可以提高病人的醫囑性，且長效劑型可提供穩定血中濃度，病人較不易因入夜後藥效消失而影響睡眠品質。對於非癌疼痛需長期用藥之病人提供了另外的新選擇。

十三、參考文獻

1. Craig J. Landau, MD; William D. Carr, MDChb; Albert J. Razzetti, MD, et al. Buprenorphine transdermal delivery system in adults with persistent noncancer-related pain syndromes who require opioid therapy: A multicenter, 5-week run-in and randomized, double-blind maintenance-of-analgesia study. Clin Ther 2007; 29: 2179-2193.
2. Uptodate: Ellen WK Rosenquist, MD. Overview of the treatment of chronic non-cancer pain. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2017. Retrieved from <http://www.uptodate.com/contents/search/> (cited:4/13/2017).
3. 衛生福利部食品藥物管理署：醫師為非癌症慢性頑固性疼痛病人長期處方成癮性麻醉藥品注意事項。(衛生福利部食品藥物管理署 104 年 5 月 6 日 FDA 管字第 1041800227A 號函修正)
4. 廠商資料：舒免疼(SOVENOR[®])穿皮貼片劑，Buprenorphine 穿皮貼片.台灣萌蒂藥品有限公司，安德納赫，德國，2015。
5. James IG, O'Brien CM, McDonald CJ, et al. A randomized, double-blind, double-dummy comparison of the efficacy and tolerability of low-dose transdermal buprenorphine (BuTrans[®] seven-day patches) with buprenorphine sublingual tablets (temgesic) in patients with osteoarthritis pain. J Pain Symptom Manag 2010; 40: 266-278
6. Wolff RF1, Aune D, Truysers C, et al. Systematic review of efficacy and safety of buprenorphine versus fentanyl or morphine in patients with chronic moderate to severe pain. Curr Med Res Opin 2012; 28: 833-845.
7. Leng X1, Li Z, Lv H, et al. Effectiveness and safety of transdermal buprenorphine versus sustained-release tramadol in patients with moderate to severe musculoskeletal pain: an 8-week, randomized, double-blind, double-dummy, multicenter,

- active-controlled, noninferiority study. Clin J Pain. 2015 Jul;31(7): 612-620.
8. Deborah J. Steiner, MD, Steve Sitar, MD, et al. Efficacy and safety of the seven-day buprenorphine transdermal system in opioid-naive patients with moderate to severe chronic low back pain: an enriched, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Pain Symptom Manag 2011; 42: 903- 917
 9. Deborah Steiner, Catherine Munera, Martin Hale, et al. Efficacy and safety of buprenorphine transdermal system (BTDS) for chronic moderate to severe low back pain: A randomized, double-blind study. J Pain 2011; 12: 1163-1173
 10. Buprenorphine. In: DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 4/5/2017).
 11. 廠商資料：丁基原啡因舌下錠 (TEMGESIC®)，Buprenorphine 舌下錠.英國利潔時大藥廠，東約克郡，英國。
 12. 廠商資料：楊森多瑞喜穿皮貼片劑® (Durogexis D-TRANS®)，Fentanyl 穿皮貼片.楊森製藥公司，貝爾賽，比利時，2013.

表一、與同類藥品之比較資料

藥名(學名)	Buprenorphine Transdermal Patche	Buprenorphine Sublingual Tablet	Fentanyl Transdermal Patch
商品名	Sovenor [®] 5 micrograms/ hour transdermal patches	Temgesic [®] Sublingual Tablet	Durogesic D-TRANS [®] Transdermal Patches
含量/劑型	5 mcg /小時穿皮貼片	0.2mg/錠劑	12 mcg /小時穿皮貼片 50 mcg /小時穿皮貼片
藥理分類	N02AE01	N02AE01	N01AH01
作用機轉	Buprenorphine 為 μ 類鴉片受體的部分促效劑，亦為 κ 類鴉片受體的拮抗劑、 δ 類鴉片受體的促效劑與 ORL-1 (nociceptin) 受體的部分促效劑。其臨床作用來自其與類鴉片受體的結合。		Fentanyl 是一種類鴉片止痛劑，主要作用在 μ -鴉片接受器。
適應症	用於中度非癌症疼痛的治療。不適用於治療急性疼痛。	中、重度疼痛。	需要使用類鴉片製劑控制的慢性疼痛和頑固性疼痛。
用法	1.首次使用類鴉片止痛劑：初始劑量為5 mcg /小時。 2.先前有使用類鴉片藥物： (1)每日總劑量低於口服嗎啡或等同藥物30 mg /天時：Sovenor [®] 劑量為5 mcg/小時。 (2)每日總劑量為口服嗎啡或等同藥物30至80 mg/天時：在開始Sovenor [®] 治療前，先將病患目前全天候使用的類鴉片藥物劑量，在7天內逐漸減至不超過一天30 mg嗎啡或等同藥物，然後開始以Sovenor [®] 10 mcg/小時進行治療，在發揮止痛效果前，病患可視需要使用短效型止痛劑。 (3)每日總劑量高於口服嗎啡或等同藥物80 mg/天時：考慮使用其他替代止痛劑。	1.成人及12歲兒童：每次1-2錠(0.2-0.4 mg)置於舌下並溶化之，以後每隔6-8小時或於必要時再給予之。臨床上標準中度至重度之間開始推薦劑量為每8小時舌下服用本劑1-2錠(0.2-0.4 mg)。 2.年長者：臨床上並無報告顯示對年長者之使用劑量需做任何調整。 3.12歲以下兒童：依體重 16.0-25.0公斤體重：0.1 mg(1/2錠) 25.0-37.5公斤體重：0.1-0.2 mg (1/2至1錠) 37.5-50.0公斤體重：0.2-0.3 mg (1至3/2 錠) 推薦之劑量應於每隔6-8小時再服用。 4.本劑不推薦使用於6歲以下之兒童。	成人 1.未使用過類鴉片藥物：宜從低劑量的快速釋放型類鴉片藥物開始使用，而起始劑量及後續之劑量調整均應以12 mcg/小時或25 mcg/小時為單位，依病人的反應需求調至最低合適劑量。 2.對類鴉片藥物有耐受性：以等止痛劑量轉換表換算。隨後於必要時，劑量調整均應以12 mcg/h或25 mcg/h為單位，依病人的反應需求調至最低合適劑量。 兒童 僅能使用於對類鴉片藥物有耐受性的病童(年齡為2-16歲)，須正接受至少相當於每日30毫克的口服嗎啡劑量。轉換成fentanyl貼片劑時，請參考等止痛劑量換算和依每日口服嗎啡劑量推算而得的推薦劑量。
生體可用率	15%	31%	92%
蛋白結合	96%與血漿蛋白質(主要為 α 與 β 球蛋白)結合。		血中蛋白質結合率約為84%。
代謝途徑	Buprenorphine 在皮膚中的代謝量極微。在經皮給藥後 buprenorphine 可透過肝臟代謝清除，隨後可溶性代謝物則經膽汁與腎臟排除。	Buprenorphine 透過 cytochrome P450 CYP3A4 及經過原來的分子形成尿甘酸及烴基化新陳代謝被 14-N-dealkylation 氧化代謝	Fentanyl 是一種有高清除率的藥品且主要是在肝臟內由 CYP3A4 代謝。其主要代謝物 (norfentanyl) 不具活性。經由人類角化細胞測定和臨床

	Buprenorphine 主要經由 CYP3A4 進行 N-脫烷基作用轉化為 norbuprenorphine，以及經由 UGT-同功酶進行葡萄糖苷酸化轉化為 buprenorphine 3β-O-glucuronide。主要代謝物 norbuprenorphine 亦可先進行葡萄糖苷酸化後再排除。	成 norbuprenorphine。Norbuprenorphine 係一種 μ 催動劑,本體則為弱活力。	研究得知皮膚似乎不會代謝經皮運送的 fentanyl，由穿皮系統釋出的 92%劑量會以原型進入全身循環中。
排除	大約 27%從尿液排除。	主要係經由接合生成尿甘酸的代謝物(80%)經由膽汁的排泄由糞便中排出，其餘的則由小便中排出。	使用 24 小時後將其撕下，fentanyl 的血中濃度會逐漸下降，約 17 小時後（區間為 13-22 小時）可降低約 50%。
半衰期	24 到 48 小時	31 到 35 小時	20 到 27 小時
作用起始時間	止痛效果：17 小時(10 微公克/小時)	舌下服用後 90 分鐘可達到最高血中濃度	第一次使用後，血清中的 fentanyl 濃度會逐漸上升，通常在 12-24 小時後達到高峰並維持定值至 72 小時。
副作用(>1%)	≥5%：噁心、頭痛、黏貼部位搔癢、頭昏、便秘、嗜睡、嘔吐、黏貼部位紅斑、口乾與黏貼部位皮疹。	曾有噁心，嘔吐，暈眩，出汗及欲睡現象之報告，門診病患其頻率可能會更高。本品副作用相較於其他催動劑-拮抗劑製劑，較見幻覺及其他類似精神病狀的案例報導。	>20%:噁心、嘔吐。 >10%:失眠、困倦、頭昏眼花 >5%:便秘、多汗、疲倦、感覺寒冷。
孕婦用藥分級	C	C	C
交互作用	1. CYP3A4 抑制劑/誘導劑：影響 Buprenorphine 代謝 2.與中樞神經系統抑制劑：因為具有加成作用，應考慮降低其中一種或兩種藥物劑量。		1.CYP3A4 抑制劑/誘導劑：影響 fentanyl 代謝 2.併用其他中樞神經抑制劑可能會加成其抑制作用
優缺點	1.一個禮拜使用一次，提高病患醫囑性。 2.長效劑型提供穩定血中濃度，病患較不易因入夜後舌下錠劑藥效消失而影響睡眠品質。 3.無法口服的病人或口腔受損的病人適用。 4.皮膚過敏者不適宜長期使用貼片。	1.直接吸收，不需經腸胃道分解。吞服或咬碎藥效會降低。 2.短效，方便劑量調整。	1.時間長達 72 小時，3 天使用一次。 2.皮膚過敏者不適宜長期使用貼片。