



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：張德明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國 82 年 3 月創刊

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

108年8月
第29卷第8期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?moid=4117&fid=3421>
編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、朱佩欣

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug Update

非管制嗎啡類長效止痛針劑Nalbuphine

黃冠慈

根據WHO依不同疼痛程度提出的三階段式疼痛治療方案 (The three - step analgesic ladder)，輕度疼痛的控制可採第一階之乙醯胺酚 (acetaminophen) 或非類固醇消炎止痛藥 (NSAIDs) 作為起始治療；而中度至重度疼痛則需接受第二階或第三階的止痛藥物才可達足夠的疼痛控制，其中類鴉片止痛藥 (opioid analgesics) 在第二階與第三階扮演主導的角色。新型止痛針劑 nalbuphine sebacate (Naldebain[®]，150 mg/2 ml) 為 nalbuphine 之前驅藥，nalbuphine 是一種 κ 受體致效劑及部分 μ 受體拮抗劑之類鴉片止痛藥。Naldebain[®] 為首項全程在臺灣研發並取得國內外專利之全球首創長效止痛肌肉注射針劑，於 2017 年取得台灣許可證上市，核准用於預期手術後之中、重度急性疼痛，並需以預先給藥的方式來達到疼痛緩解，目前尚未納入健保仍需自費，其屬高單價一支約新臺幣 8250 元。本藥為緩釋劑型，於體內逐漸由油性基劑溶液中釋出，經吸收後被水解為 nalbuphine，12 至 24 小時後可達到止痛療效濃度，於第三期臨床試驗結果顯示可維持一周的止痛效果，臨床上不適用於須立即給予止痛之情形。

由 Yeh 等人於 2017 年發表的臨床試驗為一多中心之雙盲、安慰劑對照臨床試驗，納入 18 歲以上將進行痔瘡手術的病患共 221 名，隨機分配至安慰劑組、Naldebain[®] 組 (150 mg/2 ml)，並在手術進行前 24 ± 12 小時內投予一劑肌肉注射。結果顯示：術後 0-48 小時的疼痛指數之曲線下面積 (VAS score AUC₀₋₄₈) 於治療組與安慰劑組分

別為 209.93 與 253.53， $p=0.0052$ ，證明 Naldebain[®] 在術後 48 小時，亦即給藥後 72 小時內可顯著減少疼痛程度，且直到術後第 7 天 (VAS score AUC_{0-day7}) 治療組相較於安慰劑組仍具顯著較低的疼痛程度 (630.79 vs. 749.94， $p=0.0077$)。該試驗中觀察到 Naldebain[®] 引起之不良反應有注射部位紅腫 (27.5%)、全身發熱 (16.5%)、眩暈 (6.4%)、嘔吐 (2.8%)、噁心 (1.8%) 及失眠 (0.9%)，皆為輕度至中度之不良反應。而其中嘔吐、噁心、搔癢 (0%) 與呼吸抑制 (0%) 的發生率，與 2015 年 Zeng 等人發表的統合分析型 (meta-analysis) 文獻當中使用 nalbuphine 者相比，Naldebain[®] 均有較低發生率。且 Zeng 等人指出 nalbuphine 具有與 morphine 相當的止痛效果，但有顯著較低風險發生噁心、嘔吐、搔癢與呼吸抑制等類鴉片藥物之典型副作用，因此該臨床試驗認為 Naldebain[®] 之止痛效果與 morphine 相當，但副作用發生率低於 morphine 且療效可達 7 日。

Naldebain[®] 建議劑量為肌肉注射單一劑量 150 mg，於術前 12 - 24 小時內施打於臀大肌外側上部 1/4 處。注射後被吸收之 Naldebain[®] 在體內被酯解酶代謝，可在 30 分鐘內轉換為 nalbuphine，給藥後約 64 小時達最高血中濃度 15.4 ± 6.4 ng/mL，半衰期為 83.2 小時。主要在肝臟經細胞色素 Cytochrome P450 及 Phase II 葡萄糖醛酸反應 (glucuronidation) 代謝成葡萄糖醛酸代謝物，再經腎臟排除，其中少於 4% 的原型 nalbuphine 在尿液中被回收。此藥不須依體表面積、體重或腎功能調整劑量，惟肝功能不全者需小心使

用。目前於懷孕婦女的安全性尚未確立，而研究顯示少量藥品會經乳汁排出 (小於投予劑量之1%)，因此仍須小心監測嬰兒精神狀況。

由於nalbuphine屬 μ 受體拮抗劑，較不易發生如morphine等 μ 受體致效劑類藥品會有的抑制呼吸、腸胃蠕動及較高生理依賴性等副作用，也因相對安全與低成癮性，使其成為目前台灣唯一減列為非管制藥品的嗎啡類用藥，而Naldebain[®]效果長達一周的特性可降低病人給藥的頻率。然而值得關注的是，nalbuphine可能使有鴉片麻醉劑依賴之病人產生戒斷症狀，須小心使用於經常接受 μ 受體拮抗劑之病人；此外，

Naldebain[®]一注射即是近7天的藥效，若患者屬易暈吐體質，可能將忍受較長時間的副作用，且若治療期間止痛效果不足欲更換為morphine，這段期間也可能導致morphine止痛效果不佳，因此臨床上仍須謹慎使用並慎選病人，以減少藥物濫用情形。

參考資料：

1. Yeh CY, Jao SW, Chen JS, et al. Sebacoyl dinalbuphine ester extended-release injection for long-acting analgesia. A multicenter, randomized, double-blind, and placebo-controlled study in hemorrhoidectomy patients. Clin J Pain 2017; 33:429-34.

表、本院Opioids類止痛針劑之比較

學名	Nalbuphine sebacate	Fentanyl citrate	Pethidine HCl	Morphine HCl
英文商品名	Naldebain [®] ER Injection	Fentanyl Injection [®]	Pethidine HCl [®] Injection	Morphine HCl [®] Injection
中文商品名	納疼解長效注射液	吩坦尼注射液	鹽酸配西汀注射液	鹽酸嗎啡注射液
管制藥品分級	非管制藥品	2級	2級	1級
規格含量	150 mg/2 ml	0.05 mg/ml	50 mg/ml	10 mg/ml
Onset	IM: 12-24 hr	IV: Immediate IM: 7 - 8 min	IM, SC: 10-15 min IV: 5 min	IV: 5 min SC: 10-30 min Epidural, Intrathecal: 15-60 min
Duration	IM: 1 week	IV: 0.5-1 hr IM: 1-2 hr	IM, SC: 2-4 hr IV: 2-3 hr	IV, SC: 3-5 hr Epidural, Intrathecal: 24 hr
副作用	注射部位紅腫、全身發熱、眩暈、嘔吐、噁心、失眠	噁心、嘔吐、肌肉僵硬、血壓異常、心搏徐緩、鎮靜	眩暈、鎮靜、噁心、嘔吐、流汗、頭輕飄感 (lightheadedness)	血壓變動、眩暈、發汗、噁心、嘔吐、便秘
健保價(元)	8250元/支 (需自費)	20元/支	20元/支	20元/支

Zheng Z, Lu J, Shu C, et al. A comparison of nalbuphine with morphine for analgesic effects and safety: meta-analysis of randomized controlled trials. Sci Rep 2015;5:10927.

藥品評估
Drug Evaluation

Echinocandins用於治療抗藥性念珠菌泌尿道感染之探討

陳佳慧

黴菌引起之泌尿道感染近年在住院患者中有增加趨勢，尤其以住加護病房、免疫功能不

全、糖尿病、長期導尿管留置、使用廣效性抗生素等病人風險較高。雖然最常造成黴菌泌尿

道感染的致病菌種是念珠菌，但當尿液檢體檢測出念珠菌時仍需確認是否為污染 (contamination)、移生 (colonization)、無症狀菌尿 (asymptomatic candiduria) 或有症狀尿道感染。藥物治療的正確與否關乎到治療成效，但因目前仍缺乏較好的診斷準則，因此考驗臨床醫師是否該給予抗黴菌藥品治療及合適的給藥時機。根據美國感染學會 (Infectious Diseases Association of America, IDSA) 2016年治療指引，無症狀菌尿症病人除非為嗜中性白血球低下、嬰兒小於1500 g、欲執行泌尿道手術之高風險病人，否則不建議給予抗黴菌藥品。有症狀之膀胱炎、腎盂腎炎病人第一線治療藥品為fluconazole (Diflucan[®])，其治療效果佳，口服生體可用率>90%，約80%藥品未經代謝由尿液排除，因此尿液藥物濃度高。致病菌若為念珠菌中敏感性高之菌種，建議使用口服fluconazole每日200 mg (3-6 mg/kg) 治療2週，若為對fluconazole有抗藥性之菌種如*C. glabrata*，則可選用amphotericin B deoxycholate (Fungizone[®]) 0.3-0.6 mg/kg/day 治療1-7日，或口服flucytosine (Flusine[®]) 25 mg/kg每日四次，腎盂腎炎可併用amphotericin B deoxycholate+flucytosine；若為*C. krusei*，建議以amphotericin B deoxycholate 0.3-0.6 mg/kg/day 治療1-7日，微脂粒amphotericin B (Ambisome[®]) 於尿液中幾乎無濃度，因此不可用於治療泌尿道感染。

Echinocandins類抗黴菌藥品包含anidulafungin (Erasix[®])、micafungin (Mycamine[®]) 及caspofungin (Cancidas[®])，用於治療侵入性念珠菌感染症，包含念珠菌血症、食道念珠菌感染、侵入性麴菌病及對重度嗜中性白血球缺乏患者發燒之經驗療法等。根據IDSA治療指引，該類藥品目前為非中性球低下念珠菌血症首選治療藥，尤其是高抗藥性念珠菌 (如*C. glabrata*) 仍以此類藥為主要治療藥。這類藥品在體內經由非酵素

分解，不經肝腎代謝排除，副作用發生率低，較少藥物交互作用，然而在中樞神經、眼睛、泌尿道中藥品濃度較低，因此治療上述部位感染效果不佳，一般不建議使用，echinocandins類藥品之藥物動力學比較如表。

由於住院病人泌尿道感染抗藥性念珠菌種近年有增加情形，針對抗藥性菌種或無法使用上述一、二線治療藥品病人，目前有些個案報告及病例系列研究 (case series) 指出echinocandins類藥品可能是治療替代選擇之一，其中micafungin有最多成功治療感染腎盂腎炎及膀胱炎案例。Gabardi等人回溯性分析33名念珠菌尿症病人，其中48%診斷泌尿道感染，8名病人 (24%) 為免疫功能不全者，29名病人 (88%) 曾使用廣效抗生素。菌種分析結果*C. albicans*最多佔39%，其次*C. krusei*及*C. glabrata*佔33%。病人以micafungin 100 mg/day治療，治療期間達到尿液未長菌者佔81%，治療後兩週未長菌佔78%。Grau等人研究指出可能與micafungin在尿中濃度足以超過最小抑菌濃度 (minimal inhibitory concentration, MIC) 有關，即 $C_{max}/MIC \geq 4$ 。Caspofungin及anidulafungin目前仍缺乏足夠研究證實治療泌尿道感染之效果。

雖然依藥物動力學以echinocandins類抗黴菌藥品治療泌尿道感染可能因濃度不足導致效果不佳或治療失敗，但若病人感染致病菌為抗藥性菌種且對於fluconazole、amphotericin B deoxycholate等藥品無法耐受時，micafungin或許可考慮做為替代治療選擇，但仍有待更多研究證實。

參考資料：

1. Gabardi S, Martin S, Sura M et al. Micafungin treatment and eradication of candiduria among hospitalized patients. *Int Urol Nephrol* 2016;48:1881-5.
2. Grau S, Luque S, Echeverria-Esnal D et al. Urinary micafungin levels are sufficient to treat urinary tract infections caused by candida spp. *Int J Antimicrob Agents* 2016;48:212-4.



表、Echinocandins類藥品之藥物動力學比較

藥品學名	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
商品名	Cancidas®	Mycamine®	Erasix®
半衰期 (hrs)	9-11	11-17	24-26
AUC (mg*h/L)	87.9-114.8	111.3	44.4-53
蛋白質結合率 (%)	96-97	99.8	84
代謝途徑	1. 經由slow peptide hydrolysis and N-acetylation. 2. 自發性降解為非活性物	經由catechol-O-methyltransferase pathway	自發性降解為非活性物
排除	糞便35%； 尿液41%，主要為代謝物，僅約1.4%為原型藥	糞便71%； 尿液15%，< 1%為原型藥	糞便30%； 尿液<1%
腎功能劑量調整	不需調整	不需調整	不需調整
肝功能劑量調整	Child-Pugh class B、C: 起始劑量70 mg，隨後每日35 mg	不需調整	不需調整

用藥新警訊

Medication Watch

2019年7月藥物安全警訊

許櫻寶、周千濤、張豫立

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
7/26	美國FDA發布警訊，指出使用較高劑量tofacitinib時，可能增加血栓與死亡風險。FDA要求藥品仿單新增框警語 (Boxed Warning) 警示上述風險。	Tofacitinib屬JAK inhibitor (Janus associated kinase inhibitor)，2012年起陸續核准用於類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis, RA)、乾癬性關節炎 (psoriatic arthritis) 和潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis, UC)。治療類風濕性關節炎及乾癬性關節炎之建議劑量為5毫克每日兩次 (持續性藥效錠劑量為11毫克每日一次)，10毫克每日兩次僅被核准用於治療潰瘍性結腸炎，且適用於對類固醇、azathioprine、6-mercaptopurine (6-MP) 或TNF抑制劑療法失敗或無法耐受之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人。美國FDA於2012年首次核准tofacitinib時，要求進行類風濕性關節炎患者使用該藥品之安全性臨床試驗，評估使用兩種劑量 (10毫克每日兩次或5毫克每日兩次) 併用methotrexate與使用腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 抑制劑相比，其對於心臟相關事件、癌症以及伺機性感染之風險。根據該試驗之期中報告結果，使用tofacitinib 10毫克每日兩次時，相較於使用tofacitinib 5毫克每日兩次或腫瘤壞死因子抑制劑，有較高發生血栓與死亡的風險，因此該試驗終止使用10毫克每日兩次的劑量，將持續追蹤該試驗最終結果。美國FDA提醒醫療人員，應依核准適應症及對應之建議劑量處方，盡量使用最低有效劑量及較高劑量時的最短服藥期間，避免使用於血栓高危險群，並留意病人是否出現血栓症狀，並建議病人當發生相關症狀 (如突發性呼吸短促或呼吸困難、呼吸時加劇胸痛、上下肢浮腫、下肢疼痛或無力等)，應盡速就醫，切勿未經醫師指示擅自停藥，以免病情惡化。本院現有品項包括Xeljanz® FC tab 5 mg和Xeljanz® XR ER tab 11 mg。