



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：官政秀

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

105 年 12 月第 141 期

## 本期專題

1. 新藥介紹：OXYCOTIN<sup>®</sup>

2. 藥物安全資訊：

(1) 直接作用型抗 C 型肝炎病毒藥品，有發生 B 型肝炎病毒再活化 (HBV reactivation) 之風險

(2) FDA 修正 metformin 使用在腎功能低下病患的警語

## 新藥介紹：OXYCOTIN<sup>®</sup>

撰稿：陳儀珊藥師；校稿：陳彥蓉藥師

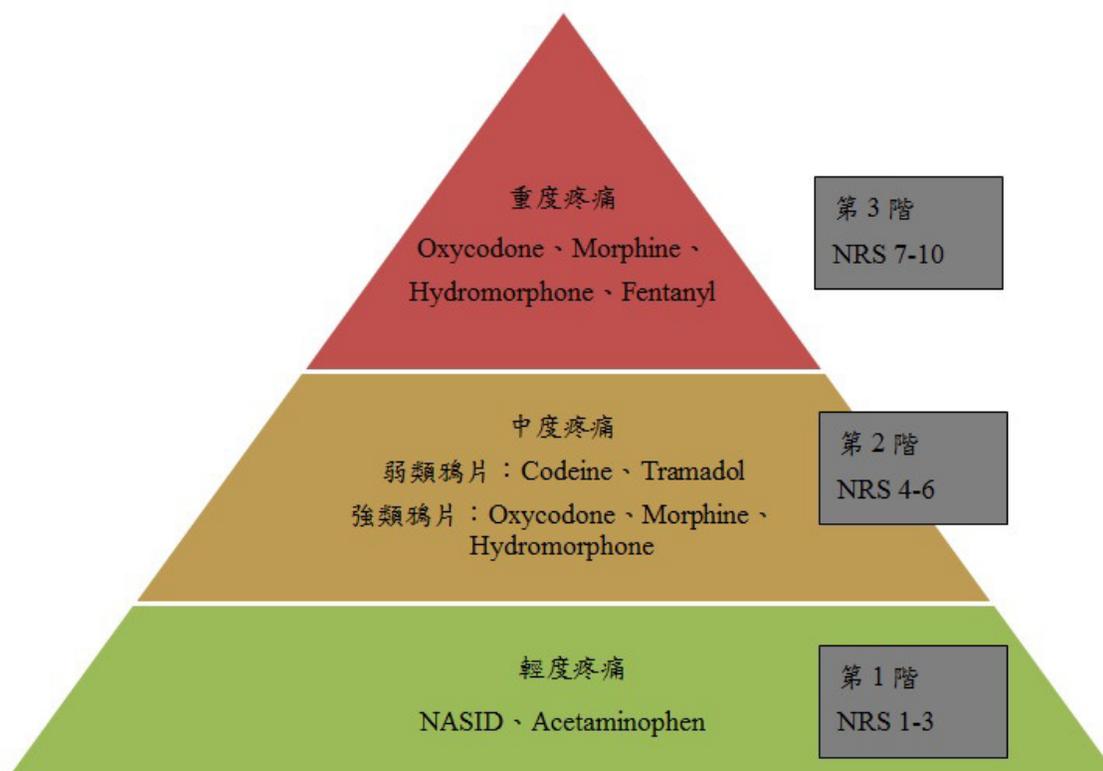
### 壹、前言

台灣癌症人口有逐年增加趨勢，研究指出有超過 50% 的病人，曾因癌症引起的疼痛感到不適。疼痛指數，一般以視覺類比量表 (visual analogue scale, VAS) 或數字化分級量表 (numerical rating scale, NRS) 來做檢測，分數會隨著疾病的惡化而增加。疼痛的強度和疼痛位置，則因不同類型的癌症、分期、及治療方式不同等有關。60% 病人在住院期間被醫師認定有中重度疼痛，而有一半以上癌症病人對疼痛控制情形感到不佳，若疼痛無法得到良好的控制，除了嚴重影響生活品質，持續的疼痛更可能會增加病人焦慮、憂鬱、甚至自殺的念頭。<sup>1,2,3</sup>

一般疼痛可分體感型、內臟型、神經性三大類，癌症病人感受的疼痛則是混合型疼痛，意味著病人可能同時遭受兩種以上的疼痛折磨，尤其以突發性癌痛更是折磨人。而疼痛與呼吸、脈搏、體溫、血壓並列為五大生命徵象，且癌痛與患者的生存意願息息相關。<sup>1,2,3</sup>

現今有許多止痛藥物可供醫師選擇治療癌痛，根據世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 三階止痛原則 (圖一)，或美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive

Cancer Network, NCCN ) 2016 癌症疼痛治療指引，中重度疼痛（NRS4-6 分）病人即可使用於 2015 年核准引進台灣的強效類鴉片藥物 oxycotin<sup>®</sup>。<sup>6,9,10</sup>



圖一、WHO 三階止痛圖<sup>9,10,13</sup>

## 貳、藥品簡介

Oxycotin<sup>®</sup> 成分為 oxycodone hydrochloride。根據統計，oxycodone 在全球類鴉片藥物使用量僅次於 fentanyl，<sup>16</sup> 作用機轉為選擇性類鴉片 mu 受體促效劑，在較高劑量下也可和其他類鴉片受體 kappa 受體結合。mu 受體主要可作用於中樞及周邊鎮痛，kappa 受體可作用於脊髓與周邊鎮痛，故 oxycodone 有作用於不同類鴉片受體，可用來治療混合性癌症疼痛的效果。Oxycodone 不像 nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)，或 tramadol、codeine 等藥物有天花板效應，止痛效果上限以不良反應作為評估標準，嚴重不良反應包括呼吸抑制和中樞神經系統抑制。<sup>4,10,15</sup>

本藥在衛福部核准的適應症有：(1) 需要長期疼痛控制之中重度癌症疼痛病患；(2) 需要長期疼痛控制之慢性中重度非癌症疼痛病患，且曾經接受過類鴉片藥物而無法有效控制疼痛者。早期劑型因容易磨成粉，易被毒癮者磨粉注射入體內或以鼻腔吸入濫用，而新型的 oxycotin<sup>®</sup> 劑型則不易磨碎，遇水則形成膠狀物，可降低被濫用情形。<sup>4,5</sup>

在台灣，oxycodone 口服速效劑型 (oxynorm<sup>®</sup>) 及 fentanyl 口頰溶片 (painkyl<sup>®</sup>) 是目前唯一兩個取得藥品許可證，可治療突發性癌痛的藥物 (表一)。<sup>4</sup>

表一、oxycodone 短效劑型 (Oxynorm<sup>®</sup>) 和 fentanyl 口頰溶片 (Painkyl<sup>®</sup>) 的比較<sup>7</sup>

	相較於口服嗎啡 的效力	起始作用時間 (分鐘)	持續作用時間 (小時)	是否可用於類鴉片藥 物尚不具耐受性者
Painkyl	100	10-15	1-2	否
Oxynorm	2	20-30	4-6	是 (低劑量)

### 參、用法用量

根據美國國家癌症資訊網的說明，疼痛治療應盡量以同成分速效、長效劑型搭配使用，方便調整藥物劑量及處理藥品副作用。中重度疼痛病人即可以低劑量強鴉片類藥物作為初始治療，以 NRS 分數降至 3 分以下為治療目標。oxycotin<sup>®</sup> 初始治療劑量為每次 10mg，每 12 小時一次，可依病人病情以同成分速效劑型 oxynorm<sup>®</sup> 搭配長效劑型 oxycontin<sup>®</sup> 使用，以適當治療癌痛 (表二、三)。<sup>4,10</sup>

表二、Oxycodone 速效劑型 (oxynorm<sup>®</sup>) 與長效劑型 (oxycontin<sup>®</sup>) 的比較<sup>4,5,17,20</sup>

	Oxynorm <sup>®</sup>	Oxycontin <sup>®</sup>
頻次	每 6 小時一次，每次 5 mg 或需要時使用	每 12 小時一次，每次 10 mg
起始作用時間	15-30 分鐘	1 小時
半衰期 (T <sub>1/2</sub> )	3.2 小時	4.5 小時
到達尖峰濃度時間 (T <sub>max</sub> )	1.5-2 小時	4-5 小時
到達血中穩定濃度時間	24- 36 小時	24- 36 小時

表三、其它鴉片藥物轉換 oxycodone 的用法用量<sup>4</sup>

使用情形	頻次
以 oxycodone 為初始鴉片止痛藥 類鴉片藥物不耐受者	每 12 小時一次，每次一顆 10mg oxycotin <sup>®</sup> 。 初始劑量每 12 小時一次，每次一顆 10mg oxycotin <sup>®</sup> 。
由其它 oxycodone 藥物改用 oxycotin <sup>®</sup>	每 12 小時一次，每次 1/2 當前口服 oxycodone 總劑量。
由其它類鴉片藥物改用 oxycotin <sup>®</sup>	停用其他類鴉片藥物，每 12 小時一次，每次一顆 10mg oxycotin <sup>®</sup> 。
由 methadone 改用 oxycotin <sup>®</sup>	methadone 的排除半衰期較長，可能累積於血漿中。
由經皮 fentanyl 改用 oxycotin <sup>®</sup>	於取下貼片 18 小時後，開始 oxycotin <sup>®</sup> 治療， 25 mcg/小時的 fentanyl 每單位相當於每 12 小時 10 mg。

病人於開始接受 oxycontin<sup>®</sup> 治療時，若之前有使用其他全日藥效的類鴉片藥物，應全面停用 (表三)。Oxycodone 的用法及劑量調整建議每天至多一次，若病人不再需要以 oxycodone 治療時，為避免引發戒斷症狀，請緩慢調降劑量。另外，用於肝功能不全病患應以一般初始

劑量的 1/3 至 1/2 開始用藥，再小心地調整劑量。腎功能不全者（肌酸酐清除率低於每分鐘 60 ml）的血漿濃度約高出 50%，因此於開始用藥時，應以臨床狀況為基準調整用藥。<sup>4,5</sup> 若病人以 oxycodone 治療後效果不彰，欲轉換為其它口服鴉片類製劑，劑量轉換可參考表四。<sup>4,5,10</sup>

表四、口服 oxycodone 轉換成其他口服鴉片類製劑之參考換算表<sup>10</sup>

藥物轉換	轉換率	舉例	作用期 (小時)
Oxycodone to morphine	1:2	口服 20 mg oxycodone = 口服 40 mg morphine	3-4
Oxycodone to codeine	1:10-13	口服 20 mg oxycodone = 口服 200-260 mg codeine	3-5
Oxycodone to hydromorphone	1:0.4	口服 20 mg oxycodone = 口服 8 mg hydromorphone	3-5
Oxycodone to tramadol	1:10-20	口服 20 mg oxycodone = 口服 200-400 mg tramadol	3-7

#### 肆、藥物動力學

使用 oxycodone 需將整顆藥錠吞下，若敲碎、溶解或咀嚼藥錠，將可能使 oxycodone 快速釋出、吸收，進而到達可能致命的濃度。Oxycodone 經口服後的劑量，與最高血中濃度（Cmax）及曲線下的面積（AUC）皆呈正比。首渡代謝低，生體可用率高，且經由 CYP3A4 的主要代謝產物 noroxycodone 無活性，抵達中樞神經的劑量大約為非口服途徑的 60-87%。於體內吸收情形，由肝臟代謝、腎臟排除，體內蛋白質結合率 45%，分布體積為每公斤 2.6 公升（表二）。<sup>4,17,20</sup>

#### 伍、注意事項

當病人無法忍受口服 morphine 所造成的副作用，如：噁心、嘔吐、便秘而停藥時，使用 oxycodone 仍可能有效，且副作用便秘（5.2% - 13%）、噁心（10.9% - 16.6%）、嘔吐（4.1% - 6.4%）及搔癢、幻覺相對較少，但仍有可能發生鎮靜、呼吸抑制情形，尤其清除率低的老年人、有慢性阻塞性肺病或肺、心臟疾病病史的病人，應密切監測病人狀況，若有（1）嚴重呼吸抑制；（2）急性或嚴重支氣管氣喘；（3）已知或疑似麻痺性腸阻塞及腸胃道阻塞；（4）對 oxycodone 過敏者，一律禁止使用 oxycodone 治療。因類鴉片藥物使用過量而引發呼吸抑制作用時，naloxone 或 nalmefene 等類鴉片受體拮抗劑為其專一性解毒劑。<sup>4,5,15</sup>

## 陸、臨床療效與安全性試驗

2008 年一篇以系統性回顧隨機臨床測試的文章「oxycodone 與神經性癌症疼痛」，結果顯示 oxycodone 與 morphine 具有相近的有效性與耐受性，且 oxycodone 的大部分副作用均在病人可忍受範圍內；如果無法忍受 morphine 副作用者，oxycodone 可作為轉換時的第一線替代藥物。Oxycodone 作為第一線治療癌痛是有效且有良好耐受性的，另一 2008 年發表的文章「oxycodone 做為第一線中重度癌症疼痛治療」指出，病人在使用的第一天，其疼痛指數(NRS) 即有顯著降低 ( $p = 0.00001$ )，且效果持續至試驗最後一天 (整體 NRS 從 7.22 降至 2.11)。而一篇於 2016 年發表的文章「oxycodone 治療成人的神經性疼痛」則指出，有糖尿病神經病變或帶狀皰疹後神經痛的病人以 oxycodone 治療後僅有 30%疼痛緩解，原先就有藥物治療者，加上 oxycodone 後止痛效果未明顯改善，而典型的鴉片類藥物不良事件與戒斷症狀亦在試驗中發生。<sup>15,16,18,19</sup>

## 柒、結論

全民健康保險於 2015 年開始給付 oxycodone，為中重度疼痛病人及曾使用過鴉片類藥物而無法有效控制疼痛者的一項新選擇，oxycodone 的有效性與 morphine 相當，安全性與傳統鴉片類藥物接近，且對內臟性疼痛及急性神經性疼痛，比 morphine 效果更佳，但單價方面則比較高，建議選用藥物時依病人疼痛種類、藥物副作用及經濟做考量，以達到最大的治療效益。

## 玖、參考文獻

1. Incidence and mortality rates for the top 10 cancer in Taiwan, 2013. Available at <http://tcr.cph.ntu.edu.tw/main.php?Page=N2>. Accessed Oct. 2016
2. Breivik H, Cherny N, Collett B, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol.* 2009;20 (8):1420-33.
3. Liang SY, Li CC, Wu SF, et al. The prevalence and impact of pain among Taiwanese oncology outpatients. *Pain Manag Nurs.* 2011;12 (4)197-205.
4. Oxycotin®中文仿單
5. OxyNorm®中文仿單
6. 衛生福利部中央健康保險署網站. Available at [https://www.nhi.gov.tw/query/query1\\_list.aspx](https://www.nhi.gov.tw/query/query1_list.aspx). Accessed November, 2016
7. 周心怡、鄭吉元、陳琦華。癌症突發性疼痛用藥之探討。藥學雜誌 2016;32(2):17-21
8. 蕭如君、蔡敏鈴。癌症疼痛處置用藥。藥學雜誌電子報. Available at <http://jtp.taiwan-pharma.org.tw/113/083-087.html>. Accessed Oct. 2016
9. WHO's cancer pain ladder for adults .World health organization .Available at <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>. Accessed Sep. 2016

10. Palliative care. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>): 2016. Available at [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/palliative.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf). Accessed Sep. 2016
11. Narabayashi M , Saijo Y, Takenoshita S, et al. Opioid rotation from oral morphine to oral oxycodone in cancer patients with intolerable adverse effects: an open-label trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2008 ;38 (4):296-304.
12. Kaiko RF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of controlled-release opioids. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997 ;41 (1 Pt 2):166-74.
13. EAPC Opioid Guidelines 2012. European Association for Palliative Care. Available at <http://www.eapcnet.eu/Themes/Clinicalcare/EAPCOpioidGuidelines2012.aspx> . Accessed Oct. 2016
14. Núñez Olarte JM. Oxycodone and the Challenge of Neuropathic Cancer Pain: A Review. *Oncology* 2008;74 (suppl 1):83–90
15. Silvestri B, Bandieri E, Del Prete S, et al. Oxycodone controlled-release as first-choice therapy for moderate-to-severe cancer pain in Italian patients: results of an open-label, multicentre, observational study. *Clin Drug Investig.* 2008;28 (7):399-407.
16. International Narcotics Control Board; World Health Organization population data By: Pain & Policy Studies Group, University of Wisconsin/WHO Collaborating Center, 2014
17. Micromedex 2016:oxycodone
18. Bao YJ, Hou W, Kong XY, et al. Hydromorphone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD011108.
19. Gaskell H, Derry S, Stannard C, et al. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane database of systematic reviews.* 2016;28 (7): 0.1002/14651858.
20. Mandema JW, Kaiko RF, Oshlack B, et al. Characterization and validation of a pharmacokinetic model for controlled-release oxycodone. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;42 (6):747-56.

## 藥物安全資訊

### 壹、直接作用型抗 C 型肝炎病毒藥品有發生 B 型肝炎病毒再活化 (HBV reactivation) 之風險<sup>1,2</sup>

撰稿:翁千惠藥師；校稿:梁雅惠主任

美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration) 警示，直接作用型抗 C 型肝炎病毒 (direct-acting antivirals, DAAs) 藥品，如: sofosbuvir、sofosbuvir/ledipasvir、asunaprevir、daclatasvir、dasabuvir、ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir 使用於現有或過去曾有 B 型肝炎病毒感染患者，可能發生 B 型肝炎病毒再活化 (HBV reactivation) 之風險。

慢性 C 型肝炎若未有效控制，可能發展成更嚴重的肝硬化及肝癌甚至死亡，病人的預後將嚴重惡化。DAAs 藥品藉由抑制與 RNA 複製有關的非結構蛋白包括 NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 及 NS5B，達到治療 C 肝的療效。比起傳統干擾素為基礎的治療會產生類流感症狀、貧血 和白血球低下等副作用，導致病人服藥順從性降低，DAAs 類藥品可增加治療功效，及改善耐受性和安全性。

美國 FDA 回顧不良反應通報資料庫 (The FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 及文獻，發現 24 例合併感染 B 型肝炎及 C 型肝炎患者，使用 DAAs 類藥品治療 C 型肝炎 (未併用干擾素) 而發生 B 型肝炎病毒再活化，部分個案因此死亡或須接受肝臟移植。B 型肝炎病毒再活化通常發生於開始使用 DAAs 類藥品治療起第 4 至 8 週，目前機轉仍不明。

醫療人員若須處方該類藥品給現有或過去曾有 B 型肝炎病毒感染的病人，用藥期間及療程結束後數月內，皆應監測肝炎復發及 B 型肝炎病毒再活化相關臨床及生化表現。並提醒病人及照護者若出現疲倦、虛弱、食慾不振、噁心嘔吐、皮膚或眼部黃疸、淺色糞便等嚴重肝功能異常症狀務必盡速就醫。

本院的 DAAs 藥品列表

處置代碼	商品名	成份規格
OSUNV1	Sunvepra	Asunaprevir 100mg
ODAKL1	Daklinza	Daclatasvir dihydrochloride 60mg

## 貳、FDA 修正 metformin 使用在腎功能低下病患的警語<sup>3</sup>

撰稿：許仲鎔藥師；校稿：楊瑛碧主任

第二型糖尿病如果沒有治療，可能導致嚴重的問題，包含失明，神經、腎損傷和心臟病。含有 metformin 的藥物為處方藥，用來配合飲食與運動以降低第二型糖尿病病人的血糖。Metformin 有單一成分，也可與其他藥物成分做成複方來治療糖尿病。目前藥品仿單強烈反對腎功能不良的病人使用 metformin，因為這些病人可能會因為使用 metformin 導致血液中累積太多乳酸，而增加乳酸酸中毒的風險，乳酸中毒嚴重可能會致死。

美國 FDA 被要求評估大量 metformin 使用在腎功能輕度及中度損傷病人，有關安全性的醫學研究，期望藉此修正 metformin 藥品仿單定義不建議使用此藥之腎功能不良的標準。目前美國 FDA 已完成評估，並要求所有含 metformin 的藥物需修正其藥品仿單，來反映此新的藥物資訊。

美國 FDA 從回顧的醫學文獻中得出結論，metformin 可以安全的使用在腎功能輕度和部分中度損傷病人，因應這個新的藥物資訊，美國 FDA 要求修正 metformin 藥品仿單，並提供 metformin 用於腎功能輕度及中度損傷病人的具體使用建議。美國 FDA 也建議，用於衡量病人能否使用 metformin 之腎功能評估，應從原有的只參考血液肌酐濃度 (blood creatinine concentration)，改為更好的腎功能評估方式，如腎絲球濾過率 (glomerular filtration rate estimating equation, eGFR)。

醫療人員如要處方含有 metformin 的藥物給予腎功能不全病人時，應遵循最新的建議。如果病人對於服用 metformin 有任何問題或疑慮，應諮詢他們的醫療人員。

本院的 metformin 藥品列表

處置代碼	商品名	成份規格
OGLUC2	Glucomine	250mg/tab
OCTL1	C.T.L	500mg/tab
OEUTO1	Eutomin	850mg/tab
OGLUC5	Glucophage	850mg/tab
OAMAR2	Amaryl M	metformin/ glimepiride 500mg/ 2mg
OGLIM2	Glimet	metformin/ glimepiride 500mg/ 2mg
OACTO9	Actosmet	metformin/ pioglitazon 500mg/ 15mg
ODIAB4	Diabecon	metformin/ pioglitazon 500mg/ 15mg
OGLUC7	Glucomet	metformin/ glyburide 500mg/ 5mg
OJANU2	Janumet	metformin/ sitagliptin 500mg/ 5mg

## 參、資料來源

1. FDA Safety Alerts for Human Medical Products: Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C: Drug Safety Communication - Risk of Hepatitis B Reactivating. Available at <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm523690.htm> Accessed 11/2016
2. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about the risk of hepatitis B reactivating in some patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C. Available at <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm522932.htm> Accessed 11/2016
3. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. Available at <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm> Accessed 11/2016