



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：杜佳娟

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

104 年 11 月第 128 期

本期專題

1. 吩坦尼口頰溶片 Painkyl®於癌症突發性疼痛之應用
2. 美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration) 評估 17 歲及以下兒童使用止痛藥 tramadol 之風險

藥物介紹：吩坦尼口頰溶片 Painkyl®於癌症突發性疼痛之應用

撰稿：林尚毅藥師；校稿：吳淑娟主任

壹、前言

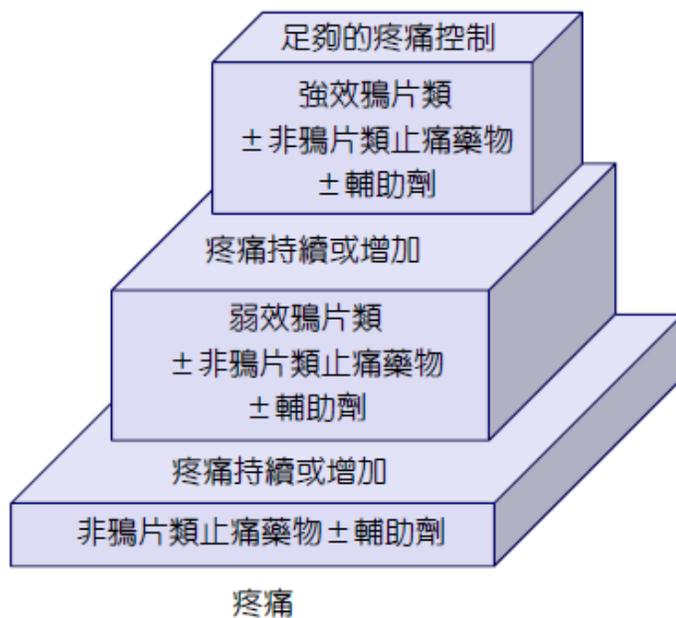
依據衛生福利部之統計，103 年癌症（惡性腫瘤）死亡人數為 46,094 人，占所有死亡人數的 28.3%，¹為國人十大死因之首。除了對身體功能破壞之實質傷害外、癌症伴隨之疼痛更是嚴重影響病人之生活品質與社交活動。有統計指出，適當的治療可為多達 90% 的癌症疼痛患者有效緩解疼痛，並能提升其生活品質；不幸的是，癌症患者的疼痛問題，治療不足仍相當普遍。²

依據世界衛生組織的癌症疼痛藥物治療，是依階段給藥 (by the ladder) 原則 (圖一)，然而大部份的癌症疼痛患者，均需接受第二或第三階段止痛藥物方能達到足夠的疼痛治療，這其中鴉片類 (Opioids) 藥物扮演著主導的角色。在美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指引中提出，癌症疼痛處理應以「最無侵入性」及「最簡單給藥時間」的治療方式為優先，如口服給藥 (by mouth) 或穿皮吸收 (transdermal) 劑型。另依 WHO 指引建議，應以按時給藥 (by the clock) 方式控制疼痛，當疼痛穩定後轉換為長效劑型日夜連續型 (around the clock) 藥物。^{2,3}

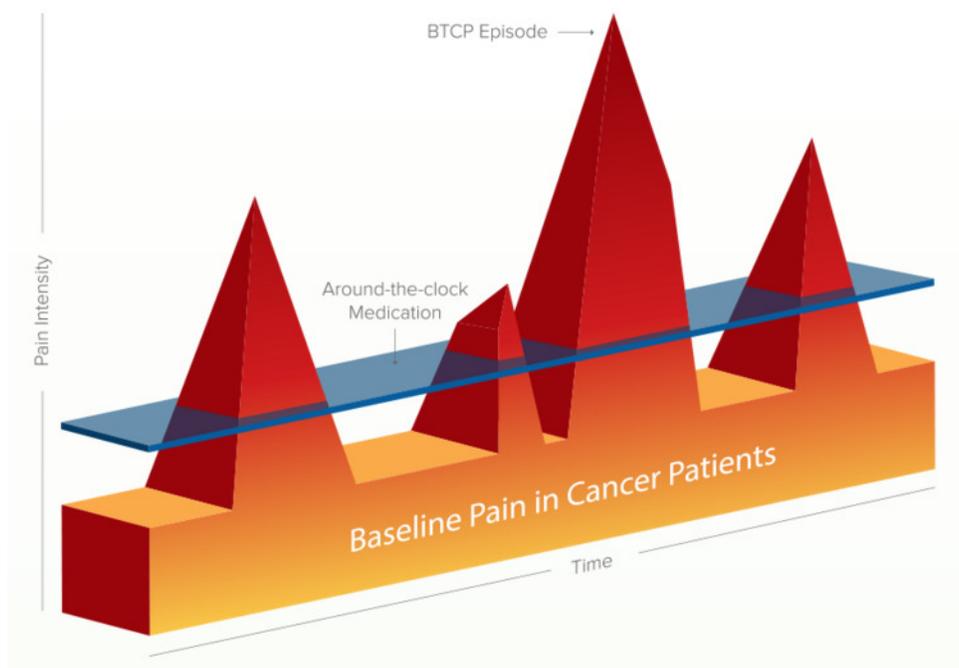
大部分的癌症疼痛，在依照上述藥物治療原則下可以被有效的緩解，然而不可避免的仍有許多種頑固性的疼痛無法獲得有效的控制，其中突發性疼痛 (breakthrough pain, BTP) 因其突

發性及疼痛的強度，常使醫療人員在照護上面臨巨大的挑戰。⁴ 癌症突發性疼痛（breakthrough cancer pain, BTCP）之定義為當患者的基線疼痛（baseline pain）為中度或以下時，突然出現超越中度的疼痛（圖二）。²

世界衛生組織 (WHO) 的三階段式癌症疼痛治療



圖一、世界衛生組織(WHO)三階段癌症疼痛治療²



圖二、癌症突發性疼痛(breakthrough cancer pain,BTCP)示意圖⁴

貳、癌症突發性疼痛之藥物治療

癌症突發性疼痛藥物治療之目標為減少疼痛的強度及頻率，其麻醉止痛藥（analgesics）之選用應依據突發性疼痛快速發生，及發作期短暫之特性，使用作用起始時間快速、作用期短之藥物，同時須避免藥物過量以及與長效日夜連續型藥物之交互影響。⁵故適用之藥物主要包括口服嗎啡（morphine）、口服羶可酮（oxycodone）、口服氫嗎啡酮（hydromorphone）、口服美沙冬（methadone）、經黏膜吸收吩坦尼（fentanyl）等（表一）。⁶其中口服嗎啡、口服羶可酮、口服氫嗎啡酮等具親水性（hydrophilic）及首渡代謝（first-pass effect），起始作用時間較慢。美沙冬作用起始時間短但作用期長，因其半衰期長，故使用時須謹慎評估劑量頻次，以避免其劑量累積產生毒性（toxicity），且在台灣僅核准適用於類鴉片物質成癮之戒毒及替代療法，而不用於止痛治療。⁷吩坦尼具高親脂性（lipophilic）且分子量低，適合以經黏膜吸收方式作用，具有起始時間迅速、使用方式簡便等優點。⁶

美國國家癌症資訊網於2014年成人癌症疼痛指引中，除了建議在需要時每一小時以口服日劑量10%至20%劑量之短效鴉片類做為救援（rescue）藥物外，亦直接提到應考慮以短效、經黏膜吸收的吩坦尼，緩解非起因於長效日夜連續型鴉片類止痛藥劑量不足而造成之突發性疼痛。³

表一、適用於突發性疼痛之立即釋放型鴉片類藥物及特性⁶

	立即釋放型 鴉片類藥物	麻醉止痛 起始時間	有效作用期
親水性(Hydrophilic)	Morphine(口服)	30-40 分鐘	4 小時
↑	Oxycodone(口服)	30 分鐘	4 小時
	Hydromorphone(口服)	30 分鐘	4 小時
↓	Methadone(口服)	~10-15 分鐘	4-6 小時
親脂性(Lipophilic)	Fentanyl(經黏膜)	~5-10 分鐘	1-2 小時

參、吩坦尼口頰溶片 Painkyl®適應症、用法用量、使用方式⁸

一、適應症

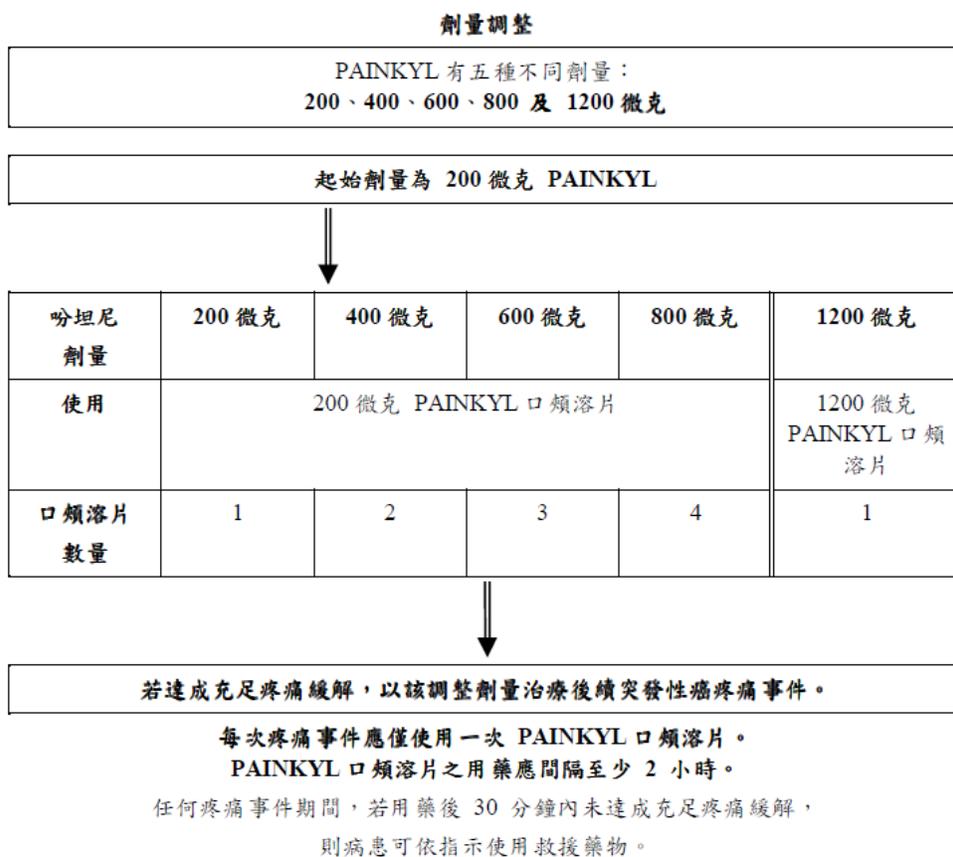
Painkyl®為一經口腔黏膜給藥之強效類鴉片止痛劑，有效成分為檸檬酸吩坦尼（fentanyl citrate），使用於口頰內口腔黏膜上。目前衛生福利部食品藥物管理署核准Painkyl®之適應症為用於癌症病患突發性疼痛之處置，且適用對象限於18歲（含）以上，正在使用類鴉片藥物治療其潛在持續性癌疼痛並對類鴉片藥物具耐受性者。類鴉片藥物可耐病患定義為：已使用口服嗎啡60毫克/日、或經皮吩坦尼25微克/小時、或口服羶可酮30毫克/日、或口服氫嗎啡酮8毫克/日、或口服羶嗎啡酮25毫克/日、或其它相等止痛強度劑量之類鴉片藥物達一星期（含）以上。服用Painkyl®的病患仍需維持使用日夜連續類鴉片藥物。

二、用法用量

Painkyl[®]對於突發性疼痛適用之劑量，無法由用以治療持續性癌疼痛之每日類鴉片維持劑量推估，而須對個別病患以劑量調整之方式決定（圖三）。Painkyl[®]劑量之調整應依個別病患的情形，使病患獲得充足之止痛效果且可耐受其副作用。病患須先以一片 200 微克(mcg) Painkyl[®]口頰溶片開始治療，使用第一片 200 微克 Painkyl[®]後若仍有疼痛事件發生，則在每次疼痛事件發生時再給予一片 200 微克 Painkyl[®]口頰溶片，直至劑量達到可提供病患充足的止痛效果且可耐受副作用。

勿同時使用超過四片的 200 微克 Painkyl[®]口頰溶片，若使用四片 200 微克 Painkyl[®]口頰溶片後(使用 Painkyl[®]總劑量達 800 微克)仍未足夠緩解疼痛，但病患可耐受 800 微克之劑量，則於下一次的疼痛事件發生時改使用一片 1200 微克 Painkyl[®]口頰溶片治療，但 Painkyl[®]使用劑量不應超過 1200 微克。

Painkyl[®]之使用應限制在一天四劑以下，若病患每日經歷超過四次突發性癌疼痛事件，則可考慮提高治療持續性癌疼痛的日夜連續型鴉片類藥物劑量。



圖三、Painkyl[®]口頰溶片之劑量調整⁸

三、使用方式

首先用舌頭潤濕口腔兩頰內壁或用清水漱口，潤濕欲貼上 Painkyl[®]口頰溶片處。拆開 Painkyl[®]包裝，然後將整片 Painkyl[®]口頰溶片置於一乾燥手指近指尖處（粉紅面朝上）並保持固定。將 Painkyl[®]口頰溶片之粉紅面貼附於口腔臉頰內壁，按壓並維持 Painkyl[®]口頰溶片於固定位置上 5 秒，使 Painkyl[®]口頰溶片固定黏貼上。五分鐘後病患即可飲用液體。使用 Painkyl[®]口頰溶片前不可將其切割或撕裂。敷上後，Painkyl[®]口頰溶片將於 15 至 30 分鐘內溶散。口

頰溶片不應以舌頭或手指觸弄，且於口頰溶片溶散前應避免進食。

肆、交互作用⁸

吩坦尼主要由人類的 CYP3A4 異構酵素 (isozyme) 系統代謝，因此 Painkyl®與可影響 CYP3A4 活性之物質同時使用時，可能產生潛在交互作用。同時併用 Painkyl®與 CYP3A4 抑制劑可能導致吩坦尼血中濃度上升之潛在危險，進一步可能增加或延長藥物不良作用且可能造成潛在致命之呼吸抑制。同時併用 Painkyl®與 CYP3A4 誘導劑可能導致吩坦尼血中濃度下降，進一步可能降低 Painkyl®療效。

伍、禁忌與注意事項⁸

一、禁忌

由於對類鴉片藥物不耐病患而言，任何劑量皆可能引發威脅性命的呼吸抑制，因此 Painkyl®禁用於急性或術後疼痛之處置，包含頭痛／偏頭痛、牙痛或急診環境下之使用並禁止使用於類鴉片藥物不耐病患。Painkyl®禁用於已知對 Painkyl®之任何成分，或吩坦尼藥物不耐，或過敏之病患。

二、注意事項

呼吸抑制 (換氣不足) 為類鴉片致效劑 (包含 Painkyl®之活性成分吩坦尼) 之主要風險。呼吸抑制較易發生於具潛在呼吸系統疾病之病患及老年或衰弱病患，且通常發生在類鴉片藥物不耐病患首次服用大劑量後，或類鴉片藥物與其他可抑制呼吸之藥物併用時。

同時併用 Painkyl®與其他中樞神經系統抑制劑 (如其他類鴉片藥物、鎮靜劑 (sedatives) 或安眠藥、全身麻醉劑、phenothiazine 類藥物、鎮定劑 (tranquilizers)、骨骼肌鬆弛劑、具鎮靜效果之抗組織胺及含酒精飲料) 可能引發更強的抑制效果，例如：換氣不足、低血壓及深度鎮靜。

Painkyl®不建議使用於 14 天內曾使用單胺氧化酶抑制劑的病患，因曾有報告指出單胺氧化酶抑制劑對類鴉片止痛劑產生嚴重且不可預期之增效作用。

陸、結論

相較於歐美先進國家，病患有多樣化的止痛藥物可供選擇，台灣的癌症疼痛病患止痛藥物選擇並不多。⁷目前國內對於癌症突發性疼痛，仍舊以口服嗎啡類藥物作為治療之主要選擇，但在國外對於吩坦尼 (fentanyl) 成分已發展出經黏膜 (Transmucosal) 吸收之新劑型，如口腔黏膜壓溶錠 (Buccal tablet)、口頰溶片 (Buccal soluble film)、鼻腔噴劑 (Transnasal spray) 等能比口服藥物更加快速產生止痛作用。在衛生福利部食品藥物管理署引進 Painkyl®口頰溶片後，未來在此類疼痛之控制上能更加快速簡便，相信對於病患生活品質之改善也會有更大的助益。

柒、參考資料

1. 103 年死因結果分析：行政院衛生福利部。Available at:
http://www.mohw.gov.tw/CHT/Ministry/DM2_P.aspx?f_list_no=7&fod_list_no=5313&doc_no=49778 Accessed June 17,2015。
2. TCOG 癌症疼痛與症狀處理委員會。癌症疼痛處理指引。苗栗縣竹南鎮：國家衛生研究院癌研所，2007/09。
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Guidelines in Oncology, Adult Cancer Pain. Available at:
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp Accessed Feb. 24 2014.
4. INSYS Therapeutics Inc. Identifying Breakthrough Cancer Pain. Available at:
<http://subsyspray.com/breakthrough-cancer-pain/overview> Accessed September, 2015.
5. Davis MP. Breakthrough Pain in Cancer Patients-Characteristics, Impact, and Assessment. US Oncology & Hematology, 2011;7(1):12-6.
6. Lai CT, Chou PL, Lin YM et al. Cancer Breakthrough Pain: Clinical Assessment and Management. J Exp Clin Med 2011;3(6):272-277
7. 林至芄、林文瑛、林峰盛。長效鴉片類製劑在癌症疼痛的應用與進展。行政院衛生署管制藥品簡訊第五十五期，2014:3。
8. 藥品仿單- PAINKYL fentanyl (buccal soluble films) 200mcg。衛生福利部食品藥物管理署管制藥品製藥工廠。Available at:
<http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=02025981> Accessed Nov. 2, 2015.

藥物安全資訊

撰稿：張雅倩藥師、校稿：雷才萱總藥師

壹、美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration）評估 17 歲及以下兒童使用止痛藥 tramadol 之風險

Tramadol 用於兒童切除扁桃腺和/或腺樣體(tonsils and/or adenoids)的術後疼痛可能增加發生風險。因 tramadol 會造成罕見的呼吸抑制或呼吸困難的嚴重風險，美國食品藥物管理局調查 17 歲及以下兒童使用 tramadol 止痛藥的風險，正在評估所有資訊，當評估完成時，會將所有結論公告。

此藥在兒童中被作為藥品仿單外之使用（off-labeled use），但資料顯示 FDA 並未核准 tramadol 使用於兒童。醫護人員應了解並考慮使用核准用於兒童的疼痛替代藥物。

有正在服用 tramadol 的兒童家長和照顧者，應注意兒童是否出現以下症狀，包括：呼吸緩慢或微弱、呼吸困難或呼吸雜亂、意識混亂或不尋常的嗜睡跡象。此時應立即停止服用 tramadol，並立刻致電 119 或帶孩童至急診尋求醫療協助。家長和照顧者應詢問兒童的醫療專業人員有關 tramadol 或孩童正在使用的其他止痛藥物的相關問題或疑慮。治療兒童疼痛是很重要的，可以使兒童更快復原並產生較少的併發症；疼痛如未經處理，將導致長期的生理和心理不良影響，所以可改用不具有 tramadol 相關的呼吸抑制或呼吸困難的副作用的藥物。

Tramadol 是 opioid 類麻醉藥物，核准用於治療成年人中度至中重度疼痛。核准的商品名有 Ultram、Ultram ER、Conzip 及其他的學名藥。Tramadol 亦可與止痛藥物 acetaminophen 合併使用，如商品名 Ultracet 和其他學名藥。

近日，法國一名五歲的小孩，在去除扁桃體和腺樣體手術後服用單一劑量的 tramadol 口服液劑，導致嚴重的呼吸抑制、呼吸困難，且需要緊急處置及住院治療。後來發現此名孩童是一個超快速代謝者，並在他的體內中發現有高濃度的 O-desmethytramadol。在人體中，tramadol 於肝臟被轉換為 O-desmethytramadol，這是活性型的 opioid。因為遺傳變異，造成有些人會更快速且更完全地將 tramadol 轉化為活性型 opioid。這些人稱為超快速代謝者（ultra-rapid metabolizers），在服用 tramadol 後，血液中將有高於正常量的活性型 opioid，可能導致呼吸困難，嚴重者可能導致死亡。

貳、院內的 tramadol 列表

處置代碼	商品名	成分
ITRAM1	Tramtor	tramadol HCl 50mg/ml 2ml inj
OCAMA2	Camadol	tramadol 50mg cap
OULTR1	Ultracet	acetaminophen 325mg/ tramadol 37.5mg HCl

參、資料來源

1. FDA Drug Safety Communication: FDA evaluating the risks of using the pain medicine tramadol in children aged 17 and younger.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm462991.htm>. Accessed Oct. 2015.