

次即使用完畢，並無產生過量之風險。

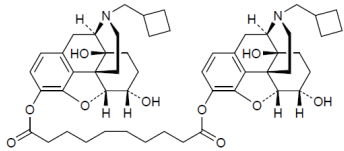
若發生過量時，立即靜脈注射專屬的解毒劑 - naloxone hydrochloride。如有需要，氧氣、點滴、血管收縮劑及其它支持性療法可以採用。【依文獻記載^{1,2}】

對8位正常人給予皮下注射劑量 72 mg的nalbuphine hydrochloride，結果顯示主要的症狀有想睡及輕度不安。【依文獻記載^{1,2}】

11. 描述

NALDEBAIN Extended Release Injection主成分為dinalbuphine sebacate，為nalbuphine之前驅藥。Dinalbuphine sebacate 為由sebatic acid連結兩分子之nalbuphine所合成之nalbuphine前驅藥。Dinalbuphine sebacate之化學名為bis[17-(cyclobutylmethyl)-4,5 α -epoxy6 α ,14-dihydroxymorphinan-3-yl] decanedioate。

Dinalbuphine sebacate分子量為881.10，不溶於水，易溶於benzyl benzoate及dichloromethane且略溶於acetone。分子式為C₅₂H₆₈N₂O₁₀，結構式為如下



NALDEBAIN Extended Release Injection為每瓶2 mL之無菌、清澈及淡黃色油性基劑溶液，含有75 mg/mL之dinalbuphine sebacate。產品為2 mL 玻璃小瓶裝。

賦形劑包括benzyl benzoate及sesame oil。

12. 臨床藥理學

12.1. 作用機轉

Dinalbuphine sebacate為一個合成的nalbuphine前驅藥。本品劑型為無菌油性基劑溶液延長釋放注射劑，以肌肉注射給藥。Dinalbuphine sebacate於體內逐漸由溶液中釋出，經吸收後被酯酶迅速水解為nalbuphine。Nalbuphine是一種強力的止痛劑。它的止痛效力，以毫克為計算單位，基本上與 morphine 相當。接受器研究顯示 nalbuphine 與mu、kappa及delta 接受器結合；但不與sigma 接受器結合。Nalbuphine 主要是一種 kappa 作用劑 / 部分mu 拮抗劑之止痛劑。【依文獻記載^{1,2}】

12.2. 藥物藥效學

Dinalbuphine sebacate之藥效主要來自於活性成分nalbuphine。

在與 morphine 相等止痛作用的劑量下，nalbuphine 具相等程度的呼吸抑制作用，所造成的呼吸抑制作用，會有界限效應（ceiling effect），即增加劑量大於30 mg nalbuphine hydrochloride 不會造成進一步的呼吸抑制。Nalbuphine hydrochloride 的劑量等於或小於它的止痛劑量時會有強效的鴉片拮抗活性。當隨後投予或併用mu 作用劑鴉片止痛劑（如：morphine, oxymorphone, fentanyl），nalbuphine 會部分逆轉或阻斷由mu 作用止痛劑引起之麻醉-誘導呼吸抑制。Nalbuphine 可能使有鴉片麻醉劑依賴之病人產生戒斷症狀。本品必須小心使用於經常接受mu 鴉片止痛劑的病人。【依文獻記載^{1,2}】

12.3. 藥物動力學

吸收

肌肉注射給予延長釋放劑型150 mg NALDEBAIN之後，被吸收之dinalbuphine sebacate即迅速水解為nalbuphine，達到血中最高濃度的時間（T_{max}）為64.0±9.3小時。血中最高濃度（C_{max}）為15.4±6.4 ng/mL。

分佈

給予150 mg NALDEBAIN予健康受試者，所求得之平均擬似分佈體積（mean apparent volume of distribution）大約為10,628±4403 L。

體外試驗顯示，dinalbuphine sebacate在人類血漿中的血漿蛋白結合率約為90%。

Nalbuphine 在血液中分佈在紅血球的量略多於血漿，K_{RBC/PL}為1.24；dinalbuphine sebacate K_{RBC/PL}為1.20。

Nalbuphine 透過胎盤的轉移比率相當高且迅速，母體與胎兒的比率改變可從1：0.37 至 1：1.6【依文獻記載^{1,2}】

代謝

Dinalbuphine sebacate在體內被酯酶代謝，經由生體轉換試驗證明，在人類血液中，dinalbuphine sebacate可在30分鐘內被轉換為nalbuphine。

Nalbuphine在肝臟進行代謝作用，在體內經由細胞色素P450（Cytochrome P450s）及phase II enzyme UGTs(uridynyl diphosphate glucuronosyltransferases)代謝，形成葡萄糖醛酸代謝物【依文獻記載^{3,4}】

排泄

腎臟為nalbuphine主要排泄途徑。肌肉注射給予延長釋放劑型150 mg NALDEBAIN之後，藥品被吸收後即迅速水解為nalbuphine，本品的半衰期為83.2±46.4小時。平均清除率為100±11 L/h。少於4% 的nalbuphine在尿液中回收。

藥品交互作用

Dinalbuphine sebacate未執行藥品交互作用試驗〔請參照8藥物交互作用〕。

13. 非臨床之毒理學

13.1. 致癌性

Dinalbuphine sebacate未執行致癌性試驗。

在其有效成份nalbuphine已執行的為期二十四個月的大鼠致癌性實驗及十九個月的小鼠致癌性實驗中，分別以口服給予大鼠及小鼠每天 200 mg/kg（1180 mg/m²）及 200 mg/kg（600 mg/m²）之劑量給藥，在大鼠與小鼠皆沒有證據顯示腫瘤增加與 nalbuphine hydrochloride之投予有相關性。【依文獻記載^{1,2}】

13.2. 突變性

Dinalbuphine sebacate於啮齒類(小鼠)紅血球細胞之微核測試並未顯示具有基因毒性。

在安式（Ames）實驗、中國大類鼠卵巢HGPR 及同配染色質互換、小鼠微細胞核及大鼠骨髓細胞衍生分析中，nalbuphine hydrochloride沒有誘變性及基因毒性。nalbuphine hydrochloride會導致小鼠的淋巴瘤細胞增加突變的頻率。【依文獻記載^{1,2}】

13.3. 生育能力受損

Dinalbuphine sebacate未執行生殖毒性試驗。

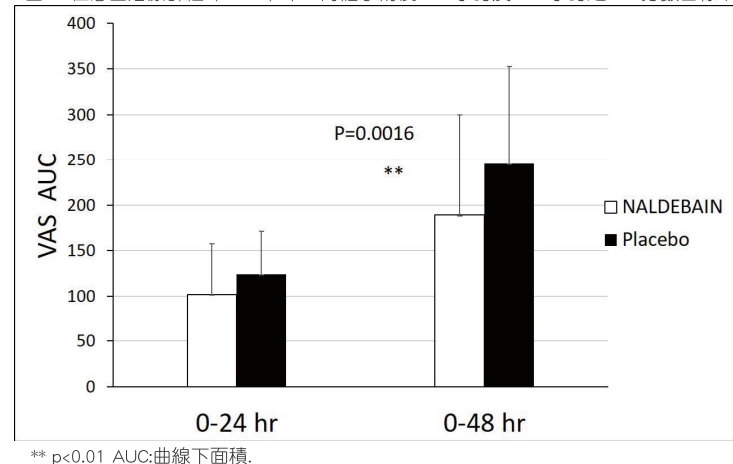
在大鼠的生殖毒性研究中，雄性或雌性大鼠接受皮下注射劑量達56 mg/kg/day或330 mg/m²/day時，nalbuphine hydrochloride並未影響大鼠的生育力。【依文獻記載¹】

14. 臨床試驗

在一個多中心、隨機、雙盲且對照組為安慰劑的臨床試驗中評估肌肉注射給予150mg NALDEBAIN之療效及安全性，受試者為接受痔瘡手術的病人，NALDEBAIN組共有78位受試者，placebo組則有78位受試者。在手術前24±12小時，肌肉注射給予150mg NALDEBAIN或placebo。手術後1-2天允許使用的術後止痛藥為PCA（Patient-Controlled Analgesia）自控式給藥之ketorolac及口服ketorolac，手術後第3-10天允許使用口服止痛藥為ketorolac。

主要療效指標為手術後0-48小時的疼痛指數分數（VAS score）之曲線下面積（AUC₀₋₄₈），結果顯示治療組與placebo組有顯著的療效差異(p=0.0016)（圖1）。

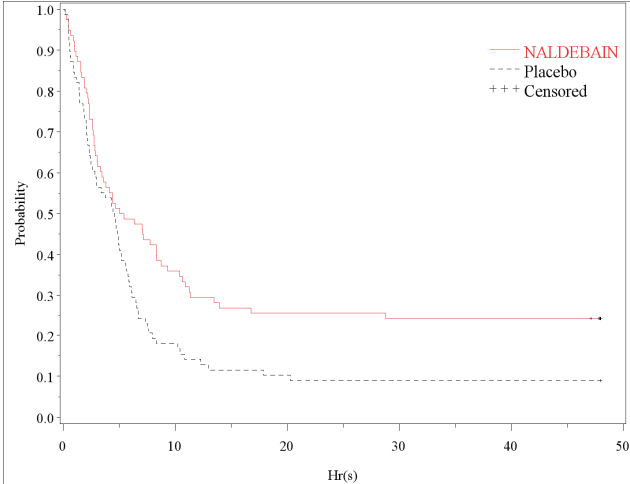
圖 1. 在意圖治療群組（mITT）中，痔瘡手術後0-24小時及0-48小時之VAS分數曲線下面積（VAS AUC）



** p<0.01 AUC:曲線下面積。

在此試驗中，證明NALDEBAIN在手術後48小時，亦即給藥後72小時可顯著減少疼痛程度，平均疼痛程度在NALDEBAIN組與placebo組有顯著差異。次要療效指標，NALDEBAIN組的受試者在手術後到第一次使用PCA（Patient-Controlled Analgesia）止痛藥的時間，NALDEBAIN組晚於placebo組，NALDEBAIN組為10.90小時，placebo組為5.90小時，圖2則顯示觀察0-48小時內未使用PCA之受試者比例。手術後48小時使用PCA的總量，NALDEBAIN組低於placebo組，平均使用量NALDEBAIN組為43.04 mg，placebo組為77.81 mg。而在手術後3-7天，NALDEBAIN治療組使用的口服止痛藥用量少於placebo組，平均使用量NALDEBAIN組為47.95 mg，placebo組為67.05 mg。手術後3-7天的疼痛分數評估，NALDEBAIN組的疼痛分數並未皆低於placebo組，兩組之疼痛分數參照表3。Post-hoc分析，另依據受試者於試驗中使用止痛藥之情形，以主要療效指標之校正方式，進行疼痛分數校正，校正後NALDEBAIN組的疼痛分數皆低於placebo組，兩組之疼痛分數參照表4。Post-hoc分析顯示，NALDEBAIN組與placebo組在手術後直到最後一次訪視（Day 7-10）之疼痛指數分數之曲線下面積（AUC_{0-final}），NALDEBAIN組低於placebo組（圖3）。

圖 2 Kaplan-Meier 圖，手術後到第一次使用PCA Ketorolac的時間(特定時間內未發生之比例)一意圖治療群組（mITT）



Probability: 特定時間內未使用PCA之人數比例
Censored: 觀察至手術後48小時

表3 第3-7天疼痛指數分數分布-意圖治療群組（mITT）

Day	Mean ± SD (NObs ¹)		SDE - Placebo LS-mean [95% CI] ²
	NALDEBAIN	Placebo	
Day 3			
Morning	2.65 ± 2.30 (77)	2.46 ± 2.21 (78)	0.234 [-0.46; 0.93]
Evening	3.47 ± 2.83 (77)	3.87 ± 2.80 (75)	-0.268 [-1.84; 1.31]
Day 4			
Morning	3.39 ± 2.60 (78)	3.68 ± 2.82 (78)	-0.278 [-1.14; 0.59]
Evening	3.20 ± 2.81 (76)	3.50 ± 2.70 (77)	-0.134 [-1.01; 0.75]
Day 5			
Morning	3.10 ± 2.66 (77)	3.33 ± 2.47 (77)	-0.206 [-1.01; 0.60]
Evening	3.29 ± 2.86 (74)	3.21 ± 2.64 (77)	-0.599 [-2.10; 0.90]
Day 6			
Morning	3.04 ± 2.67 (74)	3.03 ± 2.57 (77)	0.030 [-0.79; 0.85]
Evening	2.65 ± 2.45 (75)	2.80 ± 2.57 (75)	-0.121 [-0.92; 0.68]
Day 7			
Morning	2.50 ± 2.40 (74)	2.93 ± 2.51 (74)	-0.438 [-1.21; 0.33]

¹NObs = Number of Observation

²95% CI (Confidence Interval): [lower bound; upper bound]

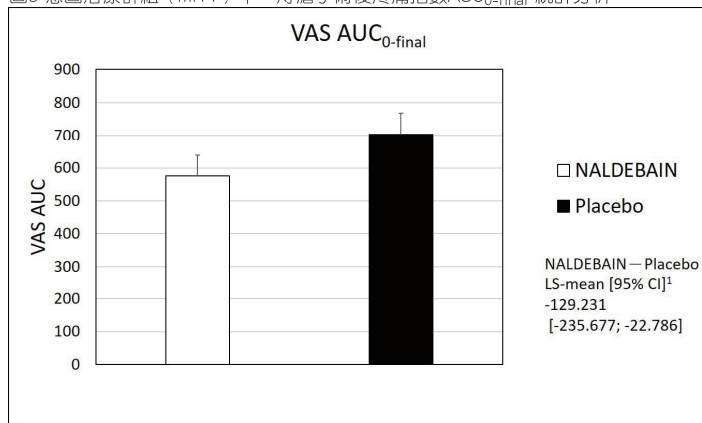
表4 第3-7天校正後疼痛指數分數（Adjusted VAS score）分布-意圖治療群組（mITT）

Day	Mean ± SD (NObs ¹)		SDE - Placebo LS-mean [95% CI] ²
	NALDEBAIN	Placebo	
Day 3			
Morning	3.565 ± 2.787 (78)	4.977 ± 3.197 (78)	-1.395 [-2.339; -0.451]
Evening	4.286 ± 3.027 (78)	5.406 ± 3.107 (78)	-1.105 [-2.083; -0.127]
Day 4			
Morning	4.104 ± 2.937 (78)	4.708 ± 3.281 (78)	-0.627 [-1.618; 0.364]
Evening	4.394 ± 3.216 (77)	5.225 ± 3.373 (77)	-0.832 [-1.891; 0.226]
Day 5			
Morning	4.136 ± 3.044 (77)	4.767 ± 3.228 (77)	-0.643 [-1.652; 0.366]
Evening	4.355 ± 3.286 (75)	5.244 ± 3.191 (77)	-0.413 [-2.251; 1.425]
Day 6			
Morning	3.831 ± 2.974 (75)	4.344 ± 3.330 (77)	-0.509 [-1.526; 0.509]
Evening	3.507 ± 3.062 (75)	4.376 ± 3.489 (75)	-0.845 [-1.903; 0.212]
Day 7			
Morning	3.007 ± 2.808 (75)	4.259 ± 3.210 (75)	-2.422 [-4.100; -0.743]

¹NObs = Number of Observation

²95% CI (Confidence Interval): [lower bound; upper bound]

圖3 意圖治療群組（mITT）中，痔瘡手術後疼痛指數AUC_{0-final} 統計分析



¹95% CI (Confidence Interval): [lower bound; upper bound]

15. 參考文獻

1. NUBAIN®package insert (US)
2. 芯奔注射液10 毫克/毫升(Bain Injection 10MG/ML)中文仿單(TW)【衛署藥製字第 048167】號
3. Drugs. 1983 Sep;26(3):191-211. Review
4. Somogyi AA, Collier JK. Chapter 15: Drugs against Acute and Chronic Pain. In: Metabolism of Drugs and Other Xenobiotics. 2012.
5. Clin J Pain 2016;32:87 - 93
6. British Journal of Anaesthesia 2011; 106 (4): 558 - 65
7. J Coll Physicians Surg Pak. 2008;18(6):329-33
8. Br J clin Pharmac 1994; 38: 533-543
9. Anesth Analg. 1987;66(11):1155-64.
10. Anesth Analg. 1987;66(9):879-81.

16. 供應/儲存及處理

本品為肌肉注射劑，請勿用於靜脈注射。

【包裝】玻璃小瓶裝，100支以下盒裝，每盒隨附等支數針頭。

【儲存】25℃以下貯藏，避免過度照射日光。請存放於盒中至使用前才取出。

【有效期限】請見藥品外包裝及瓶身標示。

【委託者】順天醫藥生技股份有限公司

地址：台北市南港區園區街3之2號4樓

【經銷商】安美得生醫股份有限公司

電話：02-2298-1755

地址：新北市五股區五權七路14號之1

【製造廠】聯亞藥業股份有限公司新竹廠

地址：新竹縣湖口鄉中興村光復北路45號

{依行政院院臺衛字第0960004264 號公告Nalbuphine 減列為非管制藥品}

Date: 107.10.18