

美國 FDA 對防濫用類鴉片藥物開發的看法

食品藥物管理署管制藥品製藥工廠 林泓倫

根據美國疾病管制及預防中心（Centers for Disease Control and Prevention, CDC）數據顯示，從 1999 年到 2019 年，美國有近 50 萬人因過量施用類鴉片藥物致死，包括處方藥和非法的類鴉片藥物。類鴉片藥物濫用已成為美國政府日益嚴重的公共衛生問題，也造成了沉重的經濟負擔。許多濫用類鴉片藥物的人是從最初合法使用口服類鴉片藥物，進展成誤用、耐藥性、濫用，最終可能成癮。濫用者可能一次性吞下許多藥錠，也可能透過將藥物壓碎、切割、磨成粉末後吸入或注射，因而增加藥物過量施用和成癮的風險。

解決濫用藥物之方法

防濫用類鴉片藥物（Abuse deterrent opioids）是解決類鴉片藥物濫用問題的方法之一，透過藥品劑型設計與配方改變，在藥物改變原本給藥途徑時，維持原給藥途徑藥物吸收的速率或使藥品主成份不易透過非正常使用方式而被濫用。美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, 下稱 FDA）鼓勵藥廠開發具有防濫用配方的類鴉片藥物與支持創新配方的開發，以解決類鴉片藥物危機。儘管防濫用類鴉片藥物無法完全防止藥物濫用或成癮，但仍有助於減少藥物被濫用、過量服用與致死的機會。基於此，美國 FDA 於 2015 年發布「防濫用的類鴉片藥物 - 評估和說明」與 2017 年發布「評估固體口服類鴉片學名藥濫用措施的一般原則」，前者定義如何證明製劑具有防濫用的特性，後者則是要求學名藥除了與原廠藥具有相同有效性外，也應具備不低於原廠藥之防濫用能力。不過，目前市場上核准銷售的防濫用藥品其技術並不能有效阻止最常見的濫用方式——也就是直接吞服過量藥物。

防濫用藥物之技術

美國 FDA 公告了七種防濫用技術的類別：

1. 以物理或化學屏障，增加類鴉片藥物抵抗外在機械力的破壞或防止水、酒精和其他有機溶劑的滲透和溶解，並可能改變活性藥物的形式使其難以經由鼻腔吸入或靜脈注射。
2. 於類鴉片藥物中添加刺激劑/拮抗劑，在吞嚥服用時保留原本鎮痛特性（因為拮抗劑不能被有效吸收到血液中），但當通過鼻腔吸入或靜脈注射使用時，藥物中的拮抗劑部分將減少或抵消類鴉片藥物引起的欣快感。
3. 在類鴉片藥物中添加厭惡物質，以降低其以非預期方式使用時的「喜愛度（likeability）」。當吸入大量類鴉片藥物時，會在鼻腔黏膜中引起灼燒感，或出現噁心、出汗和頭痛等令人不快的症狀。
4. 從藥物釋放模式的設計或藥物遞送方法可以提供對濫用的抵抗力。例如，緩釋長效注射劑或皮下植入物可能難以被濫用。
5. 前驅藥物或新化合物實體在胃腸道中，經由酶促活化或其他化學轉化以釋放類鴉片藥物的活性成分。
6. 上述五種技術中的兩種或多種的組合。
7. 上述六類中未提及的新方法或新技術。

其中前三類別，為目前市場上較常被使用來製造防濫用藥物之方法。

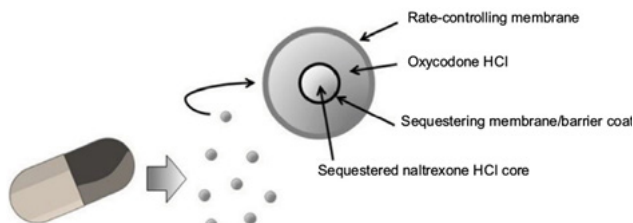
美國 FDA 核准之防濫用類鴉片藥物

到目前為止，美國 FDA 已經批准了 11 個具有防濫用特性的類鴉片藥物，其中包含 1 個學名藥，分述如下：

1. OxyContin ER 是 Oxycodone 的緩釋（

Extended-Release, ER) 劑型，使用特殊熱處理技術與環氧乙烷聚合物 (Polyethylene Oxide, PEO)，在錠劑周圍形成包覆層防止濫用者輕易壓碎錠劑，當外層遇到液體溶劑時會變成黏性凝膠，阻礙鼻腔吸入和靜脈注射。此為台灣核准上市之防濫用類鴉片藥物。

2. Xtampza ER是Oxycodone的緩釋劑型，是該劑型第二個被批准的防濫用藥物。以噴霧凝結方式將oxycodone活性成分與疏水性脂肪酸和蠟結合成均勻的小微球。微球具有物理和化學屏障，可抵抗壓碎、咀嚼、加熱和溶解，並且在與溶液接觸時會固化，從而難以靜脈注射。
3. Targiniq ER為含有Oxycodone與Naltrexone (拮抗劑) 之緩釋劑型，由於Naltrexone具有高首渡效應 (First pass effect) 之特性，口服生物可利用率低，因此口服給藥時不會干擾鎮痛作用，但在鼻腔吸入或靜脈給藥時會表現出類鴉片藥物拮抗作用。
4. Troxyca ER是內層以Naltrexone為核心，外層以Oxycodone包覆而成的微粒 (pellet) 緩釋劑型。口服時，內層Naltrexone保持被外層包覆狀態，患者會因外層長時間釋放的Oxycodone而緩解疼痛。如果微粒被壓碎或咀嚼，內層之Naltrexone將從其包覆隔離狀態中釋放出來並抵消Oxycodone的作用。



5. RoxyBond是Oxycodone的速釋 (Immediate-Release, IR) 劑型，是美國FDA第一個批准具有防濫用特性的速效類鴉片藥物。該藥物由多層具有不同功能的包衣所組成，採用物理及化學性屏蔽方法來抑制濫用，當按照預期口服使

用時，Oxycodone將通過多層屏障釋放並最終被吸收。然而，如果錠劑被壓碎，則Oxycodone會被底層之Xanthan gum和Hypromellose所吸收，使其服用後無法被人體吸收。

6. MorphaBond ER是Morphine緩釋劑型，使用與RoxyBond相同的防濫用製程技術。其多層包衣技術增強了錠劑的物理包覆性，防止藥物經由鼻吸入及靜脈注射。
7. Arymo ER是Morphine緩釋劑型，因製劑中含有PEO，可避免壓碎與切割，溶解時呈黏膠狀，可防止藥物遭到濫用。
8. Embeda是內層以不透水膜包覆之Naltrexone為核心，外層再以Morphine包覆而成的微粒緩釋劑型。如果微粒被壓碎，則內層被包覆隔離的Naltrexone被釋放並和外層Morphine相混合，從而抵消通過非口服途徑給藥的類鴉片藥物引起的欣快感。
9. Hysingla ER是Hydrocodone緩釋劑型，因製劑中含有PEO，故能防止藥品被壓碎、研磨和咀嚼，當溶解時，藥品將變成難以靜脈注射的黏性水凝膠。美國FDA於2021年核准由Alvogen開發以Hysingla ER為對照藥之學名藥。
10. Vantrela ER是Hydrocodone緩釋劑型，該藥是以Hydrocodone和脂肪或蠟混合形成的顆粒。這些顆粒經過包衣處理以增強抗破碎性和熱塑性，然後將其壓製成錠劑，另外製劑本身因溶解度亦較低，因此很難進行靜脈注射。

結論

美國FDA希望藉由防濫用類鴉片藥物能減少類鴉片藥物的濫用，因此極力推動防濫用藥物新分析方法的研發與評估防濫用藥物的技術，以促進這些藥物學名藥的發展，並將此作為防制類鴉片藥物濫用政策計畫的一部分，採取新措施鼓勵市場開發有效的防濫

用配方。美國 FDA 期待，未來大多數或所有類鴉片藥物的配方都能較現有藥品配方更不易被濫用，而防濫用類鴉片藥物研發指南的發布，希望能夠帶動更多的防濫用類鴉片藥

物上市，有效解決類鴉片藥物濫用問題。

參考文獻：限於篇幅，若需參考文獻詳細內容請與作者聯繫。



食藥署修正濫用藥物尿液檢驗機構認證制度以增加彈性

近來國內新興毒品不斷推陳出新，品項日益增多，且外觀更轉變為奶茶包、咖啡包及飲料等，易吸引民眾誤食，已嚴重戕害國人身心健康。衛生福利部食品藥物管理署（下稱食藥署）於 110 年 6 月 30 日公告修正「濫用藥物尿液檢驗及醫療機構認證管理辦法（下稱管理辦法）」，並於 110 年 7 月 1 日正式施行，使濫用藥物尿液檢驗機構認證制度朝向更具彈性之管理模式，以有效且迅速進行檢測及監控，遏止新興毒品濫用。

前述管理辦法修正主要係將原先依檢驗項目逐項認證之作法，修改為依檢驗機構為認證對象，檢驗機構須具備至少九種藥物或代謝物之檢驗能力（該等項目參考「濫用藥物尿液檢驗作業準則（下稱作業準則）」第十八條之藥物及代謝物品項），向食藥署提出認證申請，待通過文件審查、績效監測、實地評鑑及審議會審議等程序後

食品藥物管理署 品質監督管理組，即取得機構認證，該等認證檢驗機構可於自行完成新興毒品尿液檢驗方法確效後，接受有檢驗需求之單位委託。前述檢驗方法確效資料應由認證檢驗機構妥善保存，食藥署得隨時派員實地評鑑，確認檢驗機構之品質。

另考量檢驗技術日新月異，精密儀器之使用日趨成熟，食藥署亦修正作業準則，放寬原先初步檢驗優先採用免疫學或氣相層析方法之規定，修正後之初步檢驗方法採用與確認檢驗方法不同原理之技術即可，使 LC-QTOF、LC/MS/MS 等精密儀器亦可用於檢驗，利於檢驗資源妥善運用。

相關管理辦法、作業準則及已通過認證之實驗室資訊等，已公開在食藥署網站 > 業務專區 > 實驗室認證 > 濫用藥物尿液檢驗區 (<http://www.fda.gov.tw/TC/site.aspx?sid=10876&r=2052886163>)，供各界參考運用。

2021 年起不再寄送紙本通知提醒管制藥品年度申報期限，請留意！

凡領有管制藥品登記證之「醫療機構」、「藥局」、「獸醫診療機構」、「畜牧獸醫機構」及「醫藥教育研究試驗機構」，均請於 2022 年 1 月 31 日前完成 2021 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日期間管制藥品收支結存情形申報，今 (2021) 年起將不再寄送紙本通知，請務必留意申報期限，以免受罰。申報方式可使用「網路申報」或「書面申報」。為響應環保，請盡量使用「網路申報」，網路申

食品藥物管理署 管制藥品組報系統為「管制藥品管理資訊系統」，網址為 <https://cdmis.fda.gov.tw>。

使用網路申報時，可於申報截止日（2022 年 1 月 31 日）前，隨時上網填寫管制藥品收支結存情形，倘資料有錯誤、疏漏，均可於申報截止日前自行上網修正。初次使用或不熟悉網路申報操作者，可至管制藥品管理資訊系統 / 下載專區 / 新版申報流程說明文件下載 / 「管制藥品管理資訊系統操作手冊