

含 buprenorphine 成分之經口腔黏膜吸收劑型藥品與牙科疾病風險之安全性探討

施麗雅、黃薇伊、陳文雯
財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

前言

Buprenorphine 為半合成鴉片類藥物，常用於治療中、重度疼痛和作為鴉片類物質成癮之替代療法，其為 μ (mu) - 鴉片受體的部分致效劑和 κ (kappa) - 鴉片受體拮抗劑，藉由與中樞神經系統 μ - 鴉片受體的高親和力結合與緩慢解離 (dissociated) 作用，達到止痛效用及將成癮病人對藥物的需求降至最低¹。

2022 年 1 月 12 日美國食品藥品監督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 發布安全資訊，提醒使用含 buprenorphine 成分之舌下劑型及口頰溶片劑型 (buccal film) 藥品可能會導致牙科相關疾病，因此要求將前述風險資訊加刊於仿單及用藥須知中。我國核准含 buprenorphine 成分之舌下劑型藥品許可證共 7 張 (包括 buprenorphine 單方成分 2 張及 buprenorphine/naloxone 複方成分 5 張)，其適應症包括治療中、重度疼痛或鴉片類物質成癮之替代療法，尚無核准該成分藥品口頰溶片劑型之許可證。鑒於含 buprenorphine 成分之舌下劑型及口頰溶片劑型藥品具上述之安全性疑慮，全國藥物不良反應通報中心針對國內相關藥品之不良反應通報資料進行分析並回顧國內外文獻資料，以了解國內使用含 buprenorphine 成分之舌下劑型藥品與牙科疾病之風險。

國內不良反應通報案件分析

經搜尋全國藥物不良反應通報系統資料庫，截至 2022 年 3 月 1 日止，共接獲 23 件疑似使用含 buprenorphine 成分舌下劑型藥品之不良反應通報案例，以女性居多，年齡中位數 59 歲 (範圍 27.7-89.2 歲)；嚴重不良反應案件共 2 件 (包含 1 件導致病人住院或延長病人住院時間、1 件為具重要臨床意義之不良反應) 及非嚴重案件共 21 件。含 buprenorphine 成分舌下劑型藥品通報案件之個案基本資料分析詳見表一。

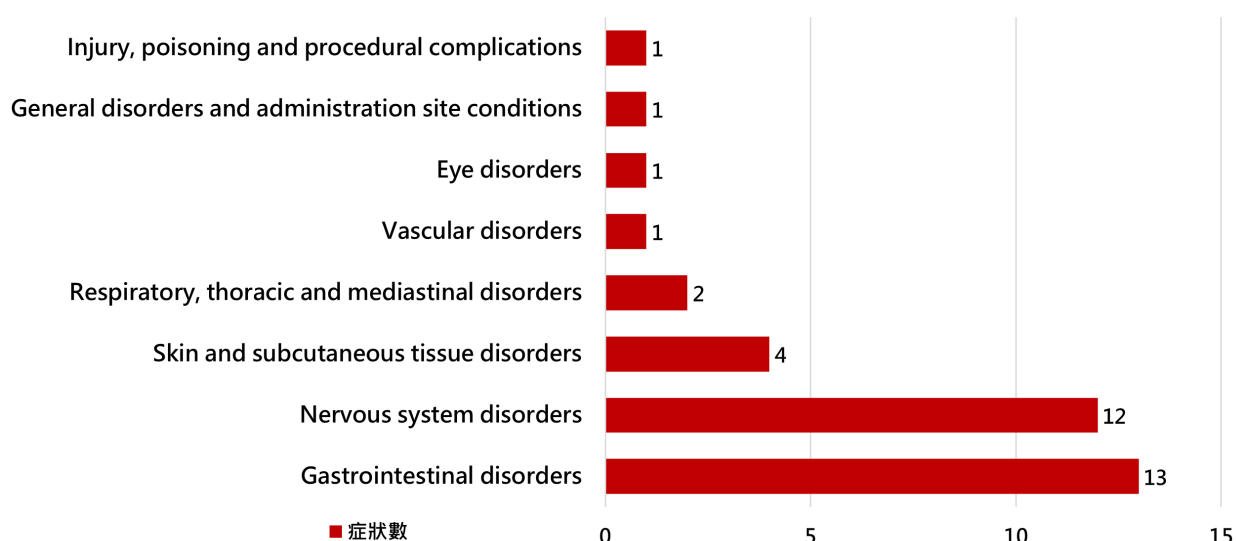
將疑似使用 buprenorphine 後發生不良反應案件之通報症狀依 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 之器官系統分類 (system organ of class, SOC) 進行分析，以 Gastrointestinal disorders 相關的症狀通報最多 (13 項)，症狀包含嘔吐、噁心及齲齒，其次為 Nervous system disorders (12 項)，通報症狀包含頭暈、頭痛、意識改變等，Skin and subcutaneous tissue disorders (4 項) 再次之，通報症狀包含紅疹、

蕁麻疹及多汗症。詳細 SOC 分布如圖一。

此次安全性議題為使用含 buprenorphine 成分之舌下劑型及口頰溶片劑型藥品導致之牙科相關疾病，經搜尋牙科相關通報症狀之案件，含通報齲齒 (dental caries) 者共 1 件，個案為 39 歲男性，自述注重個人衛生未曾蛀牙，因鴉片類物質成癮使用 buprenorphine/naloxone 舌下錠治療，由於自覺偏頭痛故將服藥時間變更至凌晨 4 點 30 分並含著藥入眠，約一個月後發現牙床兩側的後臼齒蛀牙。

表一 含 buprenorphine 成分舌下劑型藥品之不良反應通報：個案基本資料分析

項目	N(%)
性別	
女	12 (52.2%)
男	11 (47.8%)
年齡 (歲)	
中位數 (範圍)	59 (27.7-89.2)
不良反應之嚴重性	
死亡	0
危及生命	0
造成永久性殘疾	0
導致病人住院或延長住院時間	1(4.3%)
其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	1 (4.3%)
非嚴重不良反應	21 (91.4%)
總計	23(100.0%)



圖一 含 buprenorphine 成分舌下劑型藥品不良反應通報症狀之器官系統分類分布

安全性資訊討論

Buprenorphine 成分藥品與中樞神經系統 μ - 鴉片受體具有高親和力及緩慢解離作用¹，可產生典型的鴉片樣作用如：欣快、鎮痛、胃腸動力下降、瞳孔縮小、呼吸抑制等²，臨床上有單方 buprenorphine 及複方 buprenorphine/naloxone 製劑被廣泛地用於治療中、重度疼痛和鴉片類物質成癮之替代療法，相關的劑型包含注射劑、舌下錠、口頰溶片 (buccal film)、皮膚貼片及植入劑型。

Winstock 等人於 2008 年的研究顯示，於接受 methadone 或 buprenorphine 治療的鴉片類藥物成癮者中，約 41.1% 病人有牙科治療的醫療保健需求³。由於口服 buprenorphine 之生體可用率差，藉由舌下或口腔粘膜吸收可增加生體可用率，用藥方法是將藥片置於口腔中直到完全溶解，於完全溶解前不得吞嚥、咀嚼食物或喝水，通常一天分多次服用。然而 buprenorphine 溶於水後呈酸性，長時間留置於牙齒表面可能改變齒面微生物分佈，導致牙齒侵蝕及齲齒發生的風險增加^{4,5}。鴉片類物質成癮者本身有較高比例發生牙齒問題如齲齒、牙周疾病或牙齒脫落等^{5,6}，原因包含較不注重個人衛生、攝入高糖飲料與食物、容易口乾和鴉片類藥物造成之免疫抑制等^{4-5,7}。口乾亦為 buprenorphine 常見副作用，其發生率大於 5%¹，Gilbert 等人於 1993 年的研究顯示，70% 口乾病人有至少一個齲齒病變，相較無口乾病人 (56%) 為高⁸。

2012 年案例報告⁹記載一位 35 歲具鴉片類藥物成癮病史的高加索女性接受 buprenorphine/naloxone (8mg bid) 治療，自述無磨牙症、口腔外傷或任何口腔疾病或手術史，且定期清潔牙齒，具良好的牙齒衛生習慣，然而病人於治療後第 18 個月接受例行牙科檢查時發現蛀牙，需要進行牙髓 (根管) 治療。

另於 2013 年 Suzuki J 等人收錄 2012 年 5 月至 11 月期間的病例系列報告⁴顯示，於布萊根婦女醫院 (Brigham and Women' s Hospital) 接受治療的鴉片類藥物成癮者，於開始使用 buprenorphine/naloxone 複方或 buprenorphine 單方舌下錠後，牙齒健康情形惡化者共 11 名。分析這些案例的臨床病況及牙齒健康狀況，大多數病人 (63.6%) 服用 buprenorphine/naloxone 複方片劑，平均每天服藥 3.2 次 (SD = 1.2 ; 範圍 2-5 次)，平均服用時間為 8.9 分鐘 (SD = 8.1 ; 範圍 1-30 分鐘) 以完全溶解每錠藥片。自開始 buprenorphine 治療後，受試者平均有 5.2 個齲齒 (SD = 6.6 ; 範圍 0-24 個齲齒)，3.6 個牙齒填充物 (SD = 8.8 ; 範圍 0-30 個填充物)，2.4 個裂牙 (SD = 1.6 ; 範圍 0-5 顆牙齒)，0.9 次牙冠放置 (SD = 1.1 ; 範圍 0-3 次放置)，0.8 次根管治療 (SD = 1.1 ; 範圍 0-3 次治療) 和 0.7 次拔牙 (SD = 0.8 ; 範圍 0-2 次拔牙)，且約 54.5% 受試者有牙痛情形，唾液緩衝能力測驗為中低程度之病人占 9 成，然而主要之研究限制為樣本數小、缺少對照組且為自發性通報方式蒐集資料，故難以確定關聯性。

2022年1月12日美國FDA發布使用含buprenorphine成分之舌下劑型及口頰溶片劑型藥品可能會導致牙科相關疾病之安全資訊。美國FDA經搜尋不良事件報告系統(FAERS)資料庫和文獻資料，發現自buprenorphine成分藥品被核准以來，共有305例為使用含buprenorphine成分之經口腔黏膜吸收劑型藥品後導致牙科相關疾病(如齲齒、口腔感染、牙齒脫落等)的案件，個案多數為治療鴉片類物質成癮之病人，其中26例為不具牙科相關病史者。而於其他如皮膚貼片、注射劑型則並未觀察到前述風險。部分病人於治療開始後2週即發生牙科疾病症狀，自開始治療至診斷出牙科相關疾病之時間中位數約為2年；多數案件影響兩顆或多顆牙齒，可能須接受拔牙、根管、牙科手術、植牙等牙科處置。因此，美國FDA將新增牙科疾病風險之相關警語及安全資訊於含buprenorphine成分之舌下劑型及口頰溶片劑型藥品仿單及用藥須知中，包含建議處方醫師應提醒病人於用藥期間進行定期牙科檢查，且適時轉介病人至牙科照護單位，亦建議病人應於牙科就診時主動告知buprenorphine之用藥史。

檢視各國含buprenorphine成分之舌下劑型及口頰溶片劑型藥品仿單¹⁰⁻²⁵有關牙科疾病相關風險之刊載情形，美國、加拿大、澳洲及英國仿單已刊載牙科疾病相關風險，其中美國仿單除於「警語及注意事項」、「不良反應」刊載牙科不良事件，尚有改善口腔健康相關措施之警語。

結論與建議

文獻已記載多例使用含buprenorphine成分之經口腔黏膜吸收劑型藥品後發生牙科不良反應之案例報告，美國FDA報告三百多件疑似使用含buprenorphine成分之舌下劑型及口頰溶片劑型藥品後導致牙科相關疾病不良反應的案例，並發布相關之安全資訊。我國也接獲疑似使用含此成分舌下劑型藥品後發生齲齒之通報案件。為維護國人用藥安全及減少藥害風險，我國食品藥物管理署於111年7月14日公告含buprenorphine成分舌下錠藥品應統一於中文仿單「警語/注意事項」及「上市後經驗」段，加刊「牙科相關疾病」等相關安全性資訊，建議醫師及相關醫療人員於處方含buprenorphine成分舌下錠藥品時，應提醒病人於服藥期間可能會發生牙科相關疾病如齲齒、牙齒斷裂和牙齒脫落等風險，且衛教病人用藥應待藥品於口腔黏膜完全溶解後，再喝水輕漱牙齒及牙齦後飲入，並至少等待1小時再刷牙之資訊，也建議病人定期牙科檢查及維持口腔健康。醫療人員與廠商一旦發現有疑似嚴重藥物不良反應發生，請依通報辦法規定，在時限內通報至全國藥物不良反應通報中心。通報中心將持續監測藥品不良反應之通報及相關藥品安全訊息，提供主管機關評估及參考，以維護國人用藥安全。

◎ 參考文獻：

1. Micromedex® : Buprenorphine .
2. Coe MA, Lofwall MR, Walsh SL: Buprenorphine Pharmacology Review: Update on Transmucosal and Long-acting Formulations. *Journal of addiction medicine* 2019, 13(2):93-103.
3. Winstock AR, Lea T, Sheridan J: Patients' help-seeking behaviours for health problems associated with methadone and buprenorphine treatment. *Drug and alcohol review* 2008, 27(4):393-397.
4. Suzuki J, Mittal L, Woo SB: Sublingual buprenorphine and dental problems: a case series. *The primary care companion for CNS disorders* 2013, 15(5).
5. Titsas A, Ferguson MM: Impact of opioid use on dentistry. *Australian dental journal* 2002, 47(2):94-98.
6. Yazdanian M, Armoon B, Noroozi A, Mohammadi R, Bayat AH, Ahounbar E, Higgs P, Nasab HS, Bayani A, Hemmat M: Dental caries and periodontal disease among people who use drugs: a systematic review and meta-analysis. *BMC oral health* 2020, 20(1):44.
7. Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, Filitz J, Langford R, Likar R, Mercadante S, Morlion B, Raffa RB, Sabatowski R et al: Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 2010, 10(5):428-450.
8. Gilbert GH, Heft MW, Duncan RP: Mouth dryness as reported by older Floridians. *Community dentistry and oral epidemiology* 1993, 21(6):390-397.
9. Suzuki J, Park EM: Buprenorphine/naloxone and dental caries: a case report. *The American journal on addictions* 2012, 21(5):494-495.
10. Product Information: Buprenorphine HCL tablet, Hikma pharmaceuticals USA Inc., 2023, <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=1bf8b35a-b769-465c-a2f8-099868dfcd2f>
11. Product Information: Buprenorphine and naloxone tablet, Actavis Pharma, Inc., 2023, <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=6ccccf229-9611-4b6f-8f1b-acc8ff1ed3f8>
12. Product Information: BELBUCA® , buprenorphine buccal film, BioDelivery Sciences International, Inc.,2022, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/207932s019s020lbl.pdf
13. Product Information: BUNAVAIL®, buprenorphine and naloxone buccal film, BioDelivery Sciences International, Inc.,2022, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/205637s023s024lbl.pdf
14. Product Information: SUBOXONE sublingual tablets, buprenorphine and naloxone sublingual tablets, Indivior Inc.,2022, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020733s031s032lbl.pdf
15. Product Information: SUBOXONE sublingual film, buprenorphine and naloxone sublingual film, for sublingual or buccal use, Indivior Inc.,2022, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022410s049lbl.pdf
16. Product Information: SUBUTEX sublingual tablets, buprenorphine sublingual tablets, Indivior Inc.,2022, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020732s027s028lbl.pdf
17. Product Information: BELBUCA Buccal Soluble Film, Buprenorphine Buccal Soluble Film, BioDelivery Sciences International, Inc.,2018, https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00044596.PDF
18. Product Information: pms-BUPRENORPHINE-NALOXONE Sublingual Tablet, buprenorphine and naloxone Sublingual Tablet, Pharmascience Inc.,2021, https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00064114.PDF
19. Product Information: SUBOXONE Sublingual Tablet, Film, buprenorphine and naloxone Sublingual Tablet, Film, Indivior UK Limited.,2023, https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00069997.PDF
20. Product Information: SUBOXONE FILM, buprenorphine and naloxone soluble film

sachet, Indivior Pty Ltd.,2021, <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent=&id=CP-2011-PI-01894-3&d=20230818172310101>

21. Product Information: SUBUTEX sublingual tablets, buprenorphine sublingual tablets, Indivior Pty Ltd.,2021, <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent=&id=CP-2018-PI-02289-1>
22. Product Information: Suboxone sublingual tablets, buprenorphine and naloxone sublingual tablets, Indivior Europe Limited., 2011, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/suboxone-epar-product-information_en.pdf
23. Product Information: Zubsolv sublingual tablets, buprenorphine and naloxone sublingual tablets, Accord Healthcare S.L.U., 2022, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zubsolv-epar-product-information_en.pdf
24. Product Information: Suboxone sublingual film, buprenorphine and naloxone sublingual film, Indivior UK Limited, 2022, <https://www.medicines.org.uk/emc/product/11650/smpc/print>
25. Product Information: Subutex sublingual tablets, buprenorphine sublingual tablets, Indivior UK Limited, 2020, <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4088/smpc/print>