

新型止痛藥的奇妙之處： Suzetrigine

台大醫院麻醉科 周韋翰

前言

美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)最近批准了一種新的非鴉片類處方藥—Suzetrigine。該藥以 Journavx™ 為商品名銷售，剛成為25年來首個獲得FDA批准的非鴉片類鎮痛藥。目前研究較為確定的是有助於治療成人中度至重度急性（短期）疼痛，並有多項關於該藥物治療長期疼痛的安全性和有效性的臨床試驗正在進行。

眾所周知，美國正面臨日益嚴重的鴉片類藥物氾濫，根據美國疾病管制與預防中心(U.S. Centers for Disease Control and Prevention, CDC)的數據，從1999年到2022年，美國有近72.7萬人死於鴉片類藥物過量，包括處方藥和非法鴉片類藥物¹。而最致命的芬太尼(fentanyl)藥物成癮大流行，光2021年8月至2022年8月期間，用藥過量而喪命者達10萬多人，其中大多涉及芬太尼，平均每天奪走約200條美國人命²。

找到有效的非鴉片類疼痛管理策略變得越來越重要。美國境內的芬太尼多由海外製造，而全球的芬太尼和前置化學品原料多來自中國和墨西哥，阻止藥品流入至關重要。除此之外，就屬新型非鴉片類處方藥的開發，更加令人引領企盼，目前已有許多臨床試驗正在進行（表一）³。鑑於這一問題的嚴重性，Journavx被認為是朝著正確方向邁出的重要一步。Yale Medicine麻醉醫師兼疼痛管理專家Robert Chow說道：「對於疼痛科醫生來說，藥物管理的終極目標是能夠緩解疼痛且無副作用的藥

物。我們擁有有效的止痛和改善功能的藥物，但理想的情況是，藥物的效果與鴉片類藥物一樣好，但又沒有不良副作用。」¹

簡介

我們的身體中有大量的疼痛信號神經細胞(pain-sensing neurons)，這些細胞分布在皮膚、肌肉和內臟組織，它們就像一個警報系統，能夠檢測到極端的溫度、尖銳的物體或有害的化學物質等威脅性刺激。對於這些信號，它們會產生脈衝(impulses)，將疼痛信號沿著神經纖維傳遞到被稱為背根神經節(dorsal root ganglia)的細胞群，這些神經節位於脊髓(spinal cord)旁邊，從那裡信號繼續向上傳遞到大腦(brain)，讓疼痛變成真實的感受。

電壓門控鈉通道(Voltage-Gated Sodium Channels, VGSCs)在神經傳導中具有關鍵作用，這些通道的功能是通過控制鈉離子的進入來調節神經元的去極化和動作電位(action potential)的產生。理論上如果能阻滯它的傳導，就能阻止疼痛訊號的傳輸。然而這些VGSCs也控制著為心臟和大腦提供能量的脈衝，因此阻斷它們可能會損害重要功能。這就是為什麼奴佛卡因(Novocain)和利多卡因(Lidocaine)（它們是鈉通道阻斷劑）可被用作局部麻醉劑，但如果累積劑量過量或直接全身性使用會引起例如心臟抑制等嚴重的副作用。於是科學家們努力尋找在周圍感覺神經中更常起作用的通道，最終確定了三個重要類型：NaV1.7、NaV1.8和NaV1.9（Na代表鈉，V代表電壓）。它們彼此協同工作：NaV1.7啟動

表一 臨床試驗中的選擇性止痛藥³

Drug	Company	Target	Indication	Status
Na_v1.8				
Suzetrigine	Vertex	Na _v 1.8 inhibitor	Acute pain	Approved
VX-993	Vertex	Na _v 1.8 inhibitor	Pain	Phase I/II
JMKX-000623	Shanghai Jemincare	Na _v 1.8 inhibitor	DPN	Phase II
ATZ01	AlgoTherapeutix	Na _v 1.7, 1.8 and 1.9 inhibitor, topical	CIPN and erythromelalgia	Phase II
LTG-305	Latigo Bio	Na _v 1.8 inhibitor	Pain	Phase I
HBW-004285	Hyperway	Na _v 1.8 inhibitor	Pain	Phase I
Na_v1.7				
OLP-1002	Olipass	Na _v 1.7 ASO	OA pain	Phase II
ST-2427	SiteOne	Na _v 1.7 inhibitor	Pain	Phase I
IN1011-N17	IN Therapeutics	Na _v 1.7 inhibitor	OA pain	Phase I
Other targets				
Resiniferatoxin	Grunenthal	TRPV1 agonist	OA pain	Phase III
Cemdomespib	Biogen	HSP90 modulator	DPN	Phase II
Mazisotine	Lilly	SSTR4 agonist	Pain	Phase II
LY3857210	Lilly	P2X7 inhibitor	Chronic pain	Phase II
LY3848575	Lilly	Anti-epiregulin mAb	Chronic pain	Phase II
NA	Lilly	AT2R antagonist	Pain	Phase I
EC5026	EicOsis	sEH inhibitor	Pain	Phase I

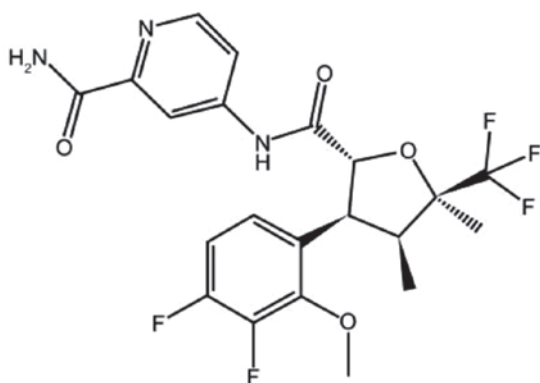
ASO, antisense oligonucleotide; AT2R, angiotensin II type 2 receptor; CIPN, chemotherapy-induced peripheral neuropathy; DPN, diabetic peripheral neuropathy; HSP90, heat shock protein 90; mAb, monoclonal antibody; Na_v, voltage-gated sodium channel; NDA, new drug application; OA, osteoarthritis; sEH, soluble epoxide hydrolase; SSTR4, somatostatin receptor type 4.

電訊號，NaV1.8啟動並產生動作電位所需電流的80%，NaV1.9在設定疼痛訊號神經元的閾值電位方面發揮更關鍵的作用⁴。

NaV1.8在疼痛感知中扮演著重要角色，尤其是在發展成慢性疼痛的過程中，似乎是治療的理想標的。NaV1.8主要在周邊神經系統中表現，特別是在感覺神經元中。NaV1.8的特點在於它對低電壓的敏感性，使其能夠在較低的刺激強度下啟動，這對於痛覺傳遞至關重要。在痛覺傳遞中起著關鍵作用。特別是在感覺神經元中。當身體受到損傷或刺激時，受損組織釋放的炎性介質（Inflammatory mediators，如prostaglandins、cytokines等）會激活感覺神經元，導致NaV1.8通道的開啟。

這使得鈉離子迅速流入神經元，促進動作電位的產生，進而將疼痛信號傳遞至脊髓和大腦。

在慢性疼痛的情況下，NaV1.8的表現和功能可能會改變。研究顯示，慢性疼痛狀態下，NaV1.8的表現上升，這導致神經元對疼痛刺激的敏感性增加，形成所謂的“疼痛記憶”。這種持續的神經興奮性使得患者即使在沒有明顯刺激的情況下也會感到疼痛。NaV1.8通道的功能也受到周圍炎症環境的影響。炎性介質如腫瘤壞死因子(Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)和白細胞介素(interleukin-1 β , IL-1 β)可以增強NaV1.8的活性⁵，進一步加劇疼痛感知。這使得NaV1.8成為慢性疼痛治療的一個潛在標的，許多研究者正致力於開發針



圖一 Suzetrigine結構式6：
4-[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-methoxyphenyl)-4,5-dimethyl-5-(trifluoromethyl)oxolane-2-amido]pyridine-2-carboxamide

對這一通道的治療策略。這些策略包括小分子抑制劑和單株抗體，旨在減少NaV1.8的活性，從而降低疼痛感知。此外，基因編輯技術的進步也為研究NaV1.8的功能提供了新的工具，未來可能有針對性的基因療法出現。

Suzetrigine：新一代非鴉片類止痛藥

Suzetrigine（商品名：Journavx，如圖一、二）是一種新型的口服非鴉片類止痛藥，專門針對NaV1.8進行抑制，顯示出在中度至重度急性疼痛治療中的潛力。以下介紹Suzetrigine的藥理學與作用機制、安全性評估、臨床試驗結果及其未來發展。

一、藥理學與作用機制：Suzetrigine的作用機制主要是通過與NaV1.8的第二電壓感應區域(VSD2)結合，來穩定通道的閉合狀態。這機制使得Suzetrigine能夠在不完全



圖二 Journavx外包裝

阻斷通道的情況下，持續降低神經元的興奮性。具體而言，Suzetrigine的結合導致NaV1.8通道的開啟閾值上升，從而減少了通道在疼痛刺激下的活化頻率，雖然僅抑制NaV1.8可能無法完全消除疼痛信號的傳遞，但足以顯著減少疼痛的感受。與傳統的鴉片類藥物不同，Suzetrigine的選擇性抑制作用特性在臨床應用中顯得尤為重要，因為它能夠提供有效的疼痛緩解，而不會帶來鴉片類藥物所伴隨的副作用。研究顯示，Suzetrigine對NaV1.8的抑制作用是高度選擇性的，其對其他NaV通道的抑制作用僅為1/31000⁶，這使得其能夠專注於減少疼痛信號的傳遞，並保護其他生理功能不受影響。

二、安全性與副作用：在非臨床和臨床的安全性評估中，Suzetrigine未顯示出對中樞神經系統、心血管系統或行為的影響，並且沒有顯示出成癮潛力或依賴性。根據臨床試驗數據，Suzetrigine的副作用相對輕微，最常見的副作用包括噁心、頭痛和疲勞。這些副作用的發生率低於傳統鴉

片類藥物，這進一步支持了Suzetrigine作為安全有效的止痛選擇。這些特性使得Suzetrigine成為一種有希望的非鴉片類止痛藥物。

三、**臨床試驗結果：**Suzetrigine的臨床試驗顯示出良好的療效和安全性。在一項2,447名參與者的三期臨床試驗中，Suzetrigine在術後疼痛管理中表現出顯著的疼痛緩解效果。參與者在接受足底手術或腹部整形手術後，隨機分配到Suzetrigine、鴉片類藥物(low-dose opioids: hydrocodone bitartrate 5 mg/acetaminophen 325 mg [HB5/APAP325], commonly known as Vicodin)或安慰劑組，結果顯示，Suzetrigine在48小時內的疼痛緩解效果與鴉片類藥物相當，但副作用較輕。噁心發生率在鴉片類藥物組高達25%，而在Suzetrigine組僅為14.8%^{7, 8, 9}。具體而言，Suzetrigine的主要終點是在48小時內的疼痛強度顯著低於安慰劑組，並且在某些情況下，其疼痛緩解的起效時間也比安慰劑組更快。這一結果證明了Suzetrigine在急性疼痛管理中的潛力。

四、**藥證批准與市場潛力：**2025年1月30日，Suzetrigine獲得FDA批准成為首個NaV1.8抑制劑¹⁰，這不僅是二十多年來首個以全新機轉獲批准上市的止痛藥物，更代表著疼痛治療領域邁入了新紀元，屬於非鴉片類止痛藥物的一個新療法時代。隨著對其安全性和有效性的證明，Suzetrigine有望

在急性和神經性疼痛的管理中佔據重要地位。市場分析預測，Suzetrigine將會在急性疼痛治療市場中實現可觀的銷售潛力。

五、**未來研究方向：**儘管Suzetrigine在急性疼痛管理中顯示出良好的效果，但在慢性疼痛的應用上仍需進一步的研究和驗證。Vertex Pharmaceuticals已經展開了針對慢性疼痛的臨床試驗，像是在糖尿病周邊神經病變(Diabetic Peripheral Neuropathy)等條件下的應用。在一項針對DPN患者的二期臨床試驗中，Suzetrigine展現出積極的療效信號，能夠顯著降低患者的疼痛分數。相關的三期試驗正在進行中。隨著研究的深入，Suzetrigine未來可能適用於帶狀皰疹後神經痛、坐骨神經痛等更多慢性疼痛症狀¹⁰。這些研究將有助於評估Suzetrigine在長期疼痛管理中的潛力。隨著對NaV1.8及其他相關通道的研究深入，未來可能會有更多類似Suzetrigine的選擇性止痛藥物問世，讓醫師為患者提供更安全、更有效的疼痛管理選擇。

結論

疼痛管理是臨床工作中的重要環節。Suzetrigine的問世，為我們提供了減少鴉片類藥物濫用的有力武器，也為患者帶來了更安全、更有效的疼痛緩解選擇。Suzetrigine是一種口服藥物，給藥方式簡便。在三期試驗中，研究了多種劑量，結果顯示療效與安全性良好。使用上務必遵循最新的藥品仿單與用藥指南，以確保正確的劑量與療程。鴉片類藥物在

某些情況下仍有其存在價值，但Suzetrigine的出現，能幫助我們建立更完善的多模式止痛方案，讓鴉片類藥物成為二線或附屬的選擇，而非首選。

參考文獻

1. Yale Medicine. FDA Approves Non-Opioid Pain Medication Suzetrigine (Journavx™). Yale Medicine website. <https://www.yalemedicine.org/news/new-non-opioid-pain-pill> February 21, 2025. Accessed August 4, 2025.
2. National Institute on Drug Abuse. Drug Overdose Deaths: Facts and Figures . National Institute on Drug Abuse website. <https://nida.nih.gov/research-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>. August 21, 2024. Accessed August 4, 2025.
3. Katie K: FDA Approves New Non-Opioid Pain Drug. Nature Reviews Drug Discovery 2025 Mar; 24(3): 158.
4. Scientific American. New Painkiller Could Bring Relief to Millions- Without Addiction Risk. Scientific American website. <https://www.scientificamerican.com/article/new-pain-medication-suzetrigine-prevents-pain-signals-from-reaching-brain/> August 20, 2024. Accessed August 4, 2025.
5. García-Domínguez M: The Role of TNF- α in Neuropathic Pain: An Immunotherapeutic Perspective. Life (Basel) 2025 May 14; 15(5): 785.
6. Susan JK: Suzetrigine: First Approval. Drugs 2025 Jun; 85(6): 845-51.
7. Jeremiah DO, Swapna I, Tim LT, et al: Pharmacology and Mechanism of Action of Suzetrigine, a Potent and Selective NaV1.8 Pain Signal Inhibitor for the Treatment of Moderate to Severe Pain. Pain Ther 2025 Apr; 14(2): 655-74.
8. Todd B, Dominick D, Jessica M, et al: Suzetrigine, a Nonopioid Na V 1.8 Inhibitor for Treatment of Moderate-to-severe Acute Pain: Two Phase 3 Randomized Clinical Trials. Anesthesiology 2025 Jun 1; 142(6): 1085-99.
9. Dmitriy N, David MR, Brett M, et al: The effectiveness and value of suzetrigine for moderate to severe acute pain: A summary from the Institute for Clinical and Economic Review's Midwest Comparative Effectiveness Public Advisory Council. J Manag Care Spec Pharm 2025 Jul; 31(7): 729-34.
10. Shasha H, Dong L, Jianjun Gao: Suzetrigine: The first Nav1.8 inhibitor approved for the treatment of moderate to severe acute pain. Drug Discov Ther 2025 Mar 6; 19(1): 80-2.

