



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：官政秀

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

106 年 12 月第 153 期

本期專題

1. 新藥介紹：BELVIQ®
2. 含 valproate 相關成分藥品用於懷孕及育齡婦女之安全性評估

新藥介紹：BELVIQ®

撰稿：周沁嫻藥師；校稿：楊瑛碧主任

壹、前言

肥胖於 1948 年開始被 WHO 在第六版的國際疾病分類 (The International Classification of Diseases, ICD) 中歸類為疾病，這半世紀來，更持續更新肥胖的定義、治療和預防等資訊。2016 年由 WHO 預估的全球成人過重盛行率為 39%；肥胖的盛行率為 13%，自 1975 至 2016 年肥胖盛行率已經增長了三倍。依據我國「2013~2014 年國民營養健康狀況變遷調查」，成人過重盛行率為 43%、肥胖盛行率為 21%。^{1,3}

肥胖和過重是指異常或過度的脂肪堆積，進而可能影響到健康。世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 建議以身體質量指數 (Body Mass Index, BMI) 來評量肥胖程度，而根據衛生福利部定義的成人肥胖標準，「過重」為 BMI 在 24 至 27 kg/m²，「肥胖」為 BMI 超過 27 kg/m² 以上。^{1,2,4} 肥胖是很多慢性疾病的主要危險因子，包含糖尿病、心血管疾病、肌肉骨骼疾病和一些癌症等，所以肥胖確實是需要高度重視和積極解決的一個課題。⁵

理想的減重目標並不是減至標準的體重，這樣的目標不只難以實現，還會造成患者很大的壓力。肥胖一開始的治療方式為生活型態的改善，包括改變飲食、運動和行為模式。若無法單獨藉由生活型態改變而達到減重目標的患者，進一步可使用藥物治療或手術來輔助。進

行藥物治療前，需仔細評估風險和效益，要先確定病人的 BMI、腰圍、脂肪分布和患者的共病情形，如是否同時罹患糖尿病、血脂異常、高血壓、心臟疾病、睡眠呼吸障礙和骨關節炎等。目前藉由藥物治療達到有效益的減重目標為，第一個月內減少超過 2 公斤，在 3 至 6 個月內減重比例超過 5%，並且維持在這個比例。藥物選擇的第一個考量為副作用最小，首選藥物包含了 orlistat 和 lorcaserin，另外還有 naltrexone-bupropion、liraglutide、phentermine-topiramate 和其他短期使用的藥物。^{6,7}

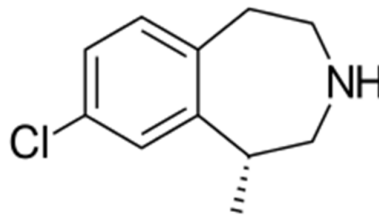
貳、機轉與適應症

本篇文章所介紹的藥物 BELVIQ[®] 沛麗婷，成分為 lorcaserin，此成分在 2012 年由美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）核可通過，可用於抑制食慾，幫助肥胖患者。

臺灣則於 2017 年 7 月核准通過，衛福部核准適應症為對成人身體質量指數（BMI）過高者於飲食和運動控制後之長期體重輔助管理。適用之身體質量指數為 (1) BMI ≥ 30 kg/m² 或 (2) BMI ≥ 27 kg/m²，且有一項與體重相關之疾病（如：高血壓、血脂異常或第二型糖尿病）。BELVIQ[®] 併用其他減重藥物（處方藥、非處方藥及中草藥）之安全性和有效性目前尚未確立，對於心血管系統之影響（致病率及致死率）也尚未確立。⁸

BELVIQ[®] 作用與血清素受器有關。一般不同的 5-HT₂ 受體對身體的影響稍有不同，例如 5-HT_{2A} 會影響情緒、5-HT_{2B} 會影響心血管系統、5-HT_{2C} 受體則會影響下視丘的飽食中樞；而 BELVIQ[®] 作用機轉為選擇性加強作用在下視丘前黑皮素原神經元（pro-opiomelanocortin）之食慾抑制核上的 5-HT_{2C} 受體，活化後會刺激分泌 α 黑色素細胞刺激素（ α -melanocyte stimulating hormone, α -MSH），進而抑制食慾和減少飲食熱量攝入。^{9,10}

BELVIQ[®] 化學結構式為 C₁₁H₁₄ClN，分子量：195.688 g/mol。



圖一、BELVIQ[®] 結構式

參、藥物動力學

口服後，lorcaserin 在 1.5 至 2 小時達到最高血中濃度，高脂質的食物會增加 lorcaserin 的最高血中濃度約 9%，也會延後達到最高血中濃度的時間約 1 小時。其血漿蛋白結合率約 70%，此藥物主要由肝臟的酵素代謝，約 92% lorcaserin 的代謝物會經由尿液排出。lorcaserin 由血漿排除的平均排除半衰期約為 11 小時。^{9,10}

肆、藥物交互作用

雖然 lorcaserin 選擇性的作用在 5-HT_{2C} 受體，但如果併用其他血清素作用劑（如部分抗憂鬱劑）或多巴胺拮抗劑（如部分抗精神病藥），可能會因增加血清素作用而產生血清素症候群（serotonin syndrome）的發生，例如：dapoxetine 或麥角生物鹼（ergot derivatives）。

除此之外，lorcaserin 會中度的抑制 CYP2D6，所以若和經由 CYP2D6 代謝的藥物併用，會造成其藥物的血中濃度上升，如：thioridazine 與 lorcaserin 併用是禁忌。^{9,10}

伍、用法用量

BELVIQ[®] 成人劑量為一次 10mg，一天兩次，餐前或餐後服用皆可，服用至少超過 12 周才能看見效果，如果病人在 3 至 6 個月內沒有減重超過體重的 5%，建議停藥。

腎功能不全患者之劑量調整，^{5,7} 肌酸酐清除率（Creatinine clearance rate, CrCl）大於 50 mL/min 的患者，不需調整劑量；CrCl 介於 30 至 50 mL/min 的患者，不須調整劑量，但是藥物的血中濃度和主要代謝物的半衰期會增加，需要小心使用。CrCl 小於 30 mL/min 的患者，不建議使用此藥物。

肝功能不全患者劑量之調整，^{5,7} 如輕度至中度肝功能不全的患者（Child-Pugh class A and B），不需調整劑量。重度肝功能不全的患者（Child-Pugh class C），目前仿單中並沒有調整的建議劑量，但提及需要小心使用。^{9,10}

陸、副作用

Lorcaserin 常見的副作用為：頭痛（15-17%）、低血糖（糖尿病患者: 29%）、異常淋巴細胞（數值低於正常值超過 1 年：12%）、背痛（6-12%）、上呼吸道感染（14%）、鼻咽炎（11-13%）。^{9,10}

柒、懷孕分級與授乳

依照美國 FDA 懷孕等級分類，lorcaserin 為 X 級，動物試驗或是人體試驗顯示會造成畸胎，且根據調查結果或是市售經驗有證據顯示對人體胎兒有危險性，並且懷孕婦女使用藥物所產生的危險性明顯高過可以獲得的可能利益。

另外 lorcaserin 可能會改變母親的催乳素（prolactin）的血中濃度，至於 lorcaserin 是否分泌到母乳中還未知，基於有一些潛在性對於新生兒比較嚴重的副作用，正在授乳的母親不建議使用此藥物。^{9,10}

捌、臨床試驗結果

Lorcaserin 為選擇性的 5-HT_{2C} 受體致效劑，抑制食慾和減少飲食熱量攝入，過去曾經上市過的減肥藥，如 fenfluramine 和 dexfenfluramine，因沒有選擇性，作用在 5-HT_{2B} 受體的結果造成一些病人產生瓣膜的心臟疾病。

藉由 BLOOM 和 BLOSSOM 試驗來評估 lorcaserin 對於過重和肥胖的病人減重的效果和安全性，更進一步透過 BLOOM-DM 試驗來評估 lorcaserin 對於過重和肥胖的第二型糖尿病人減重的效果、安全性、血糖、血脂和血壓的控制。結果顯示，服用 lorcaserin 10 mg，一天兩次，搭配生活習慣的改變計畫，和安慰組比較起來有顯著差異，對於改善糖尿病患者的血糖控制也有顯著的差異。而在副作用方面，最常見的為頭痛、頭暈、背痛、嘔吐和鼻咽炎，但是對於心血管系統之影響（致病率及致死率）還尚未確立。

Lorcaserin 三個重大的隨機分派、雙盲的臨床試驗，於下表中列出做比較。^{11,12,13}

試驗名稱	The BLOOM (2010)	The BLOSSOM (2011)	The BLOOM-DM (2012)
實驗設計	52 週-隨機-雙盲-安慰組-控制組	52 週-隨機-雙盲-安慰組-控制組	1 年-隨機-雙盲-安慰組-控制組
收納條件 (列出主要)	1.年齡：18-65 歲 2.BMI, 30-45 or 27-45 和至少一個共病(如:高血壓、血脂異常、心血管疾病、葡萄糖耐受不良、睡眠呼吸暫停) 3.能夠參加中度強度的運動計畫	1.年齡：18-65 歲 2.BMI, 30-45 or 27-45 和至少一個共病(如:高血壓、血脂異常、心血管疾病、葡萄糖耐受不良、睡眠呼吸暫停) 3.能夠參加中度強度的運動計畫	1.Type 2 糖尿病(使用 metformin 或 SFU 其中一種或兩種都用) 2.年齡：18-65 歲 3.BMI, 30-45 or 27-45 和至少一個共病(如:高血壓、血脂異常、心血管疾病、葡萄糖耐受不良、睡眠呼吸暫停) 4.能夠參加中度強度的運動計畫
介入	lorcaserin 10 mg BID	lorcaserin 10 mg BID lorcaserin 10 mg QD	lorcaserin 10 mg BID lorcaserin 10 mg QD
主要指標 (第一年)	1.減重≥體重 5%的人數比例 2.體重改變的比例 3.減重≥體重 10%的人數比例	1.減重≥體重 5%的人數比例 2.體重改變的比例 3.減重≥體重 10%的人數比例	1.減重≥體重 5%的人數比例 2.體重改變的比例 3.減重≥體重 10%的人數比例
主要指標 (52 週)	第一年減重≥體重 5%的人維持此減重程度的人數比例	1.第一年減重≥體重 5%的人維持此減重程度的人數比例 2.心臟瓣膜疾病發生比例	
次要指標	1.血脂監測數值的改變 2.血糖監測數值的改變 3.身體數值的改變 4.心血管發炎監測數值的改變 5.生活品質	1.血脂監測數值的改變 2.血壓監測數值的改變 3.身體數值的改變 4.生活品質	1.HbA1c 數值的改變 2.空腹血糖數值的改變 3.空腹胰島素數值的改變 4.胰島素敏感性數值的改變 5.血脂監測數值的改變 6.身體數值的改變 7.生活品質
結果 (列出主要)	1.減重≥體重 5%的人數比例，lorcaserin 和安慰組：7.5% 和 20.3% 2.第一年減重≥體重 5%的人維持此減重程度的人數比例 - lorcaserin 和安慰組； - 67.9% 和 50.3% • 副作用 - 心臟瓣膜疾病人數沒增加	1.減重≥體重 5%的人數比例，lorcaserin 10 mg BID 和 lorcaserin 10 mg QD 和安慰組：47.2% 和 40.2% 和 25% (只有 lorcaserin 10 mg BID 組和安慰組相比有顯著差異) 2.體重改變的比例，lorcaserin	1.減重≥體重 5%的人數比例，lorcaserin 10 mg BID 和 lorcaserin 10 mg QD 和安慰組：37.5% 和 44.7% 和 16.1% 2.體重改變的比例，lorcaserin 10 mg BID 和 lorcaserin 10 mg QD 和安慰組：下降 4.5% 和 5% 和 1.5%

試驗名稱	The BLOOM (2010)	The BLOSSOM (2011)	The BLOOM-DM (2012)
	<ul style="list-style-type: none"> - 嚴重不良反應發生比例在用藥組和安慰組比例相似 • 常見副作用 - 頭痛、頭暈和嘔吐 	10 mg BID 和 lorcaserin 10 mg QD 和安慰組：下降 5.8% 和 4.7% 和 2.8% 3.減重 \geq 體重 10%的人數比例，lorcaserin 10 mg BID 和 lorcaserin 10 mg QD 和安慰組：22.6% 和 17.4% 和 9.7% 4.心臟瓣膜疾病發生比例，安慰組和 lorcaserin 10 mg BID 發生比例相似 5.常見副作用：頭痛、頭暈和嘔吐	3.HbA1c 的數值改變，lorcaserin 10 mg BID 和 lorcaserin 10 mg QD 和安慰組：下降 0.9% 和 1% 和 0.4% 4.空腹血糖的數值改變，lorcaserin 10 mg BID 和 lorcaserin 10 mg QD 和安慰組：下降 27.4% 和 28.4% 和 11.9% 5.低血糖副作用在三組的發生率沒有顯著差異 6.常見副作用：頭痛、背痛、嘔吐、鼻咽炎

玖、結論

現今社會對於減重議題非常的重視，但常看到媒體或公眾的討論都是針對身材的美觀來探討，但更重要的是肥胖或過重會有健康方面的疑慮，我們已經知道肥胖是多種慢性疾病的危險因子，而這些慢性疾病對於患者的生活品質都有很大的影響，且對社會的經濟負擔也很大。全球的肥胖盛行率逐年增加中，我國的肥胖盛行率更是比全球的平均還高，所以如何控制好體重是大家都需要注意的重要課題。

在過去減重的藥物治療部分，曾經上市過幾種藥物，但因為心血管疾病風險或嚴重的精神副作用而被下架，如過去台灣銷售最高的諾美婷（Reductil[®], sibutramine）就因為心血管疾病和中風風險而被下架。在今年 7 月前，台灣只有羅氏鮮（Xenical[®], orlistat），一種干擾分解脂肪的減重藥物。今年 7 月開始，多了沛麗婷（BELVIQ[®], lorcaserin）可供選擇，但由於此藥物對於併用其他減重藥物的安全性和有效性，和對於心血管系統的致病率和致死率方面都還尚未確立，所以在使用上還需要多加小心注意。

拾、參考文獻

1. James WP. WHO recognition of the global obesity epidemic. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Dec;32 Suppl 7:S120-6.
2. Ofei F. Obesity - a preventable disease. *Ghana Med J*. 2005 Sep;39(3):98-101.
3. Chu NF. Prevalence of obesity in Taiwan. *Obes Rev*. 2005 Nov;6(4):271-4.
4. 衛生福利部國民健康署。線上 BMI 測試。Available at http://health99.hpa.gov.tw/OnlinkHealth/Onlink_BMI.aspx Accessed 11/2017
5. WHO. Fact sheets of obesity and overweight (updated October 2017) Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> Accessed 11/2017
6. Uptodate：Obesity in adults: Overview of management. Available at https://autorpa.tpech.gov.tw:2298/contents/obesity-in-adults-overview-of-management?source=search_result&search=obesity&selectedTitle=2~150#H19 Accessed 11/2017
7. Uptodate：Obesity in adults: Drug therapy Available at

- https://autorpa.tpech.gov.tw:2298/contents/obesity-in-adults-drug-therapy?source=search_result&search=lorcaserin&selectedTitle=4~6 Accessed 11/2017
8. 衛生福利部食品藥物管理署。西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢。 Available at <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx> Accessed 11/2017
 9. DynaMed: Lorcaserin. Available at <http://autorpa.tpech.gov.tw:2136/dynamed/detail?vid=3&sid=78012f45-3b63-4d42-8466-2640988a3aba%40sessionmgr4006&bdata=Jmxhbmc9emgtdHcmc2l0ZT1keW5hbWVklWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#AN=905380&db=dme> Accessed 11/2017
 10. Uptodate: Drug information : Lorcaserin Available at https://autorpa.tpech.gov.tw:2298/contents/lorcaserin-drug-information?source=search_result&search=lorcaserin&selectedTitle=1~6 Accessed 11/2017
 11. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):245-56.
 12. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, et al. BLOSSOM Clinical Trial Group. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96(10):3067-77.
 13. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring).* 2012 Jul;20(7):1426-36.

藥物安全資訊

撰稿: 邱麗淑藥師 校稿: 許馨丰總藥師

含 valproate 相關成分藥品用於懷孕及育齡婦女之安全性評估¹

壹、valproate 相關成分藥品用於懷孕及育齡婦女之安全性警訊^{2,3,4}

歐洲醫藥管理局 (European Medicines Agency, EMA) 於 3 月 10 日發布安全警訊, 表示將重新評估 valproate 相關成分藥品用於懷孕及育齡婦女之安全性及目前風險管理措施之成效。目前歐盟國家核准 valproate 相關成分的適應症為: 「癲癇、雙相情緒障礙症」; 有部分國家還包含「偏頭痛」。

含 valproate 成分的仿單標示: 母親患有癲癇並服用 Sodium valproate 所生的小孩, 具報告指出, 畸形的比例是一般小孩的三至四倍(約 3%)。常見畸形有神經管閉合不全(約 2-3%)、顏面畸形、唇顎裂、顱縫狹窄 (craniosynostosis)、心臟缺陷、腎臟及泌尿生殖器畸形以及四肢方面畸形。懷孕時於子宮內暴露於 valproate 的嬰幼兒, 曾有自閉症 (autism) 個案的報告。

EMA 於 2014 年評估相關文獻資料, 發現母體孕期暴露於 valproate 相關成分藥品的嬰孩, 有發生畸胎或發展異常等風險, 故採取加強警語及限縮使用等風險管理措施。法國國家藥品安全管理局 (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits, ANSM) 請 EMA 重新評估目前風險管理措施的成效, 並衡量是否需採取更進一步之作為。

2013 年 5 月 6 日, 美國 FDA 要求廠商修改含 valproate 成分的藥品仿單, 內容包括: (1) 將 valproate 相關成分抗癲癇藥品用於預防懷孕婦女之偏頭痛列為禁忌, 並建議育齡婦女, 除非有必要之醫療處置, 否則不應使用該成分藥品; 若需使用時, 亦則應採取避孕措施。(2) 將該類成分藥品用於偏頭痛的孕婦用藥安全級數從「D」級提升為「X」級, 但用於治療癲癇及躁鬱症之躁期的孕婦用藥安全級數仍維持「D」級。

我國衛生福利部食品藥物管理署, 於 102 年 9 月 24 日公告臨床效益及風險再評估結果, 對於含 valproate 成分的藥品重新訂定規範, 包括限縮 valproate 相關成分藥品之使用, 禁止使用於懷孕婦女偏頭痛之預防, 於其他適應症的懷孕婦女, 亦僅限用於無法使用其他藥物治療之情形, 並要求中文仿單加刊有關先天性畸形風險之相關警語及注意事項, 以提醒民眾及醫療人員注意。衛生福利部食品藥物管理署核准含 valproate 相關成分藥品製劑許可證共 35 張, 核准的適應症包含: 「癲癇之大發作、小發作、混合型及顳葉癲癇, 躁病」。

貳、建議

一、用藥病人應注意事項¹

1. 提醒病人未與醫師諮詢前, 勿自行停用 valproate 相關成分藥品, 以避免造成對病人或胎兒之傷害。
2. 應提醒正值生育年齡之女性病人, 如發現懷孕或計畫懷孕, 要立即告知醫師, 醫師將會重新評估治療的內容。

3. 提醒病人若對治療計畫或避孕措施有疑問，應諮詢醫師或藥師。

二、醫療人員應注意事項¹：

1. Valproate 相關成分藥品使用於孕婦，可能會導致重大先天性畸形，特別是神經管畸形，且可能會導致胎兒智商下降。
2. Valproate 相關成分藥品禁止使用於懷孕婦女偏頭痛之預防，於其他適應症的懷孕婦女，亦僅限用於無法以其他藥物控制症狀，或有其它原因無法使用其他藥物治療之情形，且處方藥品前應詳細告知病人於懷孕期間使用該藥品的相關風險。
3. 醫師處方該類成分藥品於正值生育年齡之女性病人前，應確定病人並未懷孕，並告知在用藥期間應有效避孕。
4. 對於有計劃懷孕的婦女，應告知使用該藥品之風險與治療效益，並考慮使用其他替代療法。
5. 對於使用該藥之女性病人及進入青春期中童，須定期追蹤治療情形，並評估使用該藥之臨床效益。

參、院內含 valproate 品項⁵

醫令代碼	英文商品名/規格	中文商品名/規格	製造廠名稱
IDEPA1	Depakine inj / 400mg/4ml	帝拔癲注射劑/ 400 公絲/4 毫升	Glaxo Welcome Production
ODEPA2	Depakine 錠劑 / [200mg]	帝拔癲腸溶錠 200 公絲	Sanofi Winthrop Industrie
ODEPA3	Depakine 液劑 / 200mg/ml 40ml	帝拔癲 液 200 mg/ml; 40 ml	Sanofi Winthrop Industrie
ODEPA4	Depakine Chrono / [500mg]	帝拔癲持續性藥效 膜衣錠/500 公絲	Sanofi Winthrop Industrie

肆、資料來源

1. 衛生福利部食品藥物管理署。藥品安全資訊。Valproate 相關成分藥品安全資訊風險溝通表。Available at <https://www.fda.gov.tw/tc/sitelist.aspx?sid=1571> Accessed 11/2017
2. European Medicines Agency (EMA). New review of valproate use in pregnancy and women of childbearing age. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Valproate_2017_31/Procedure_started/WC500223242.pdf Accessed 11/2017
3. U S Food and Drug Administration (FDA) . FDA Drug Safety Communication: Valproate Anti-seizure Products Contraindicated for Migraine Prevention in Pregnant Women due to

Decreased IQ Scores in Exposed Children. Available at

<https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm350684.htm> Accessed 11/2017

4. 帝拔癲持續性藥效膜衣錠仿單
5. 臺北市立聯合醫院西藥處方集。2017