



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：蕭勝煌

主編：吳淑娟

總編輯：鮑俊蓓

執行編輯：葉馨智、吳宗修

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2780

創刊：94 年 03 月 15 日

112 年 08 月第 216 期

本期專題

1. 新藥介紹：lenacapavir (Sunlenca®)
2. 新藥介紹：bupropion/naltrexone ER (Contrave®)
3. 藥物安全資訊：含 rituximab 成分藥品可能增加 COVID-19 重症風險

新藥介紹：lenacapavir (Sunlenca®)

撰稿：蔡宜庭藥師；校稿：鍾慧總藥師、官玫秀主任

壹、前言

愛滋病正式全名為後天免疫缺乏症候群 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)，主要是感染人類免疫缺乏病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 所致。根據世界衛生組織估計，截至 2021 年底，全球約有 3,840 萬人感染 HIV 病毒，其中三分之二的人分布在非洲地區¹。在臺灣根據衛生福利部公布的資料，截至 2023 年 4 月的累積感染個案數，本國籍有 43,636 人，外國籍有 1,574 人²。

HIV 病毒感染初期的症狀與感冒相似，甚至可能無症狀，因此容易被忽略，後續當 HIV 病毒潛伏在體內持續繁殖，使感染者免疫力降低，繼而發生伺機性感染或腫瘤，發展成愛滋病³。此外，HIV 病毒可再分為 HIV-1 和 HIV-2 兩型，其中 HIV-1 是多數國家中主要造成感染的病因，超過九成患者會在 10-12 年內發展成愛滋病，而 HIV-2 則主要分布在西非，感染後多數沒有相關病症³。

目前已開發的抗反轉錄病毒 (antiretroviral, ARV) 藥物大致可分為核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NRTIs)、非核苷酸反轉錄酶抑制劑

(non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NNRTIs)、蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors, PIs) 以及嵌合酶鏈轉移抑制劑 (integrase strand transfer inhibitors, INSTIs)⁴。近年來因為抗藥性的上升，新機轉的藥物也陸續被開發出來，本篇將介紹 2022 年 12 月甫通過美國食品藥

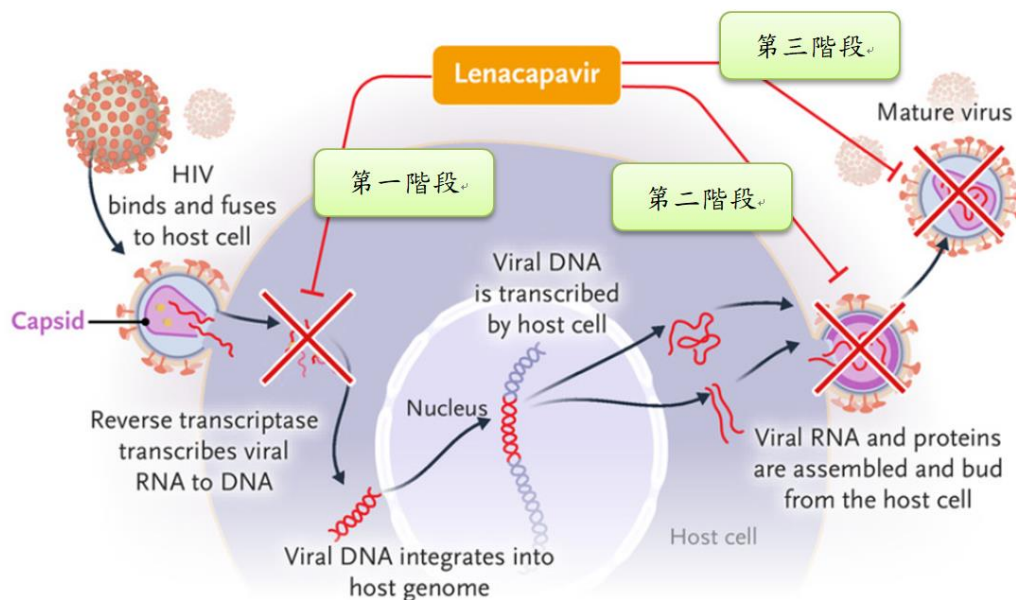
物管理署審核的抗愛滋新機轉藥物 lenacapavir (Sunlenca®)。

貳、藥理機轉與適應症

Lenacapavir 為 HIV-1 衣殼蛋白選擇性抑制劑 (HIV-1 selective capsid inhibitor)，其中衣殼蛋白的作用主要是包裹病毒的遺傳物質，而 lenacapavir 會與衣殼蛋白結合抑制其功能，進而干擾 HIV 病毒複製生命週期中的三個階段(圖一)：第一個階段是在病毒侵入宿主細胞時，透過抑制衣殼蛋白與核輸入蛋白 (nuclear import proteins) 的結合，進而抑制 HIV-1 遺傳物質 proviral DNA 運送進細胞內；第二個階段是透過抑制衣殼蛋白次單位的合成量，進而抑制病毒 RNA 和核蛋白組裝並由宿主細胞釋出的過程；第三個階段是抑制衣殼蛋白核心的組成，使病毒顯示出不正確形狀的衣殼，導致進入新的目標細胞後不能複製⁵⁻⁶。

Lenacapavir 的適應症為治療因抗藥性、不良反應或安全性考量而無法繼續使用當前抗愛滋藥物組合之重度且具 HIV-1 抗藥性的成人愛滋病，劑型有口服錠劑和皮下注射劑型兩種⁵。仿單建議的療程有兩種(表一)，初始劑量皆需口服搭配注射治療，後續維持劑量則皆為每 6 個月皮下注射一次，但若距離上次注射超過 28 週，則需重新開始療程⁵。

特殊族群的部分，孕婦、兒童、大於 65 歲以上老人使用 lenacapavir 的有效性與安全性目前證據不足，另外鑑於 lenacapavir 對乳汁分泌的影響尚未知，考量哺乳可能傳染 HIV-1 給嬰兒，或是使已感染 HIV-1 的嬰兒產生抗藥性，因此建議使用 lenacapavir 期間停止哺乳⁵。針對肝腎功能損傷的病人， $eGFR \geq 15 \text{ mL/min}$ 及輕中度肝功能損傷 (Child-Pugh Class A、B) 的病人而言，不需要調整劑量，但因末期腎病變 ($eGFR < 15 \text{ mL/min}$) 及 Child-Pugh Class C 的病人未被納入臨床試驗，因此仿單未提供劑量調整建議⁵。



圖一、Lenacapavir 藥物作用機轉示意圖⁶

表一、Lenacapavir 的建議療程⁵

初始劑量		
	療程一	療程二
第一天	皮下注射 927 mg 及口服 600 mg	口服 600 mg
第二天	口服 600 mg	口服 600 mg
第八天		口服 300 mg
第十五天		皮下注射 927 mg
維持劑量		
	每 6 個月 (26 週) 皮下注射 927 mg	
	注射間隔時間可容許±2 週時間差	
	若距離上次注射超過 28 週則需重新開始療程	

註：皮下注射劑型含量為 463.5 mg/1.5mL/vial，口服錠劑含量為 300 mg/tab

參、藥物動力學及副作用

Lenacapavir 在劑型上分為口服及皮下注射兩種劑型，相關藥物動力學的特性整理如表二。在皮下注射劑型上，透過給藥部位緩慢釋放 lenacapavir，最大濃度 (T_{max}) 出現在給藥後的 77-84 天，半衰期延長到 8-12 周，但因為初始濃度為緩慢上升，因此初始劑量需要搭配口服 lenacapavir，之後為每六個月皮下注射 lenacapavir，而口服劑型的最大濃度出現在給藥後的 4 小時，半衰期為 10-12 天，吸收不受食物的影響^{5,7}。此外，兩種建議療程採用不同的給藥模式，因此表三整理藥物動力學參數的比較，可以發現在開始用藥後的六個月，最大濃度 (C_{max})、最小濃度 (C_{trough}) 和曲線下面積 (area under curve, AUC) 並無顯著差別。在代謝途徑上，lenacapavir 主要以 CYP3A (cytochrome P450 3A) 代謝，次要以 UGT1A1

(UDP-glucuronosyltransferase 1A1) 代謝，同時亦為 P-gp (P-glycoprotein) 的受質，因此與影響相關途徑的藥物併用時，可能導致影響 lenacapavir 的血中濃度，進而影響療效⁵。常見副作用主要與注射有關 (65%)，包含腫脹 (36%)、疼痛 (31%)、紅斑 (31%)、結節 (25%)、硬化 (5%)、瘙癢 (6%)、滲漏 (3%) 和腫塊 (3%)，在臨床試驗中有 4% 受試者出現嚴重注射部位反應 (紅斑、疼痛、腫脹)，但皆於 15 天內解除症狀，其他常見副作用則為噁心 (4%)；與檢驗數值異常相關的不良反應，包含 13% 血中肌酸酐上升 ($>1.8 \times$ 正常值上限或 $\geq 1.5 \times$ baseline)、6% 尿糖 ($>2+$)、5% 空腹血糖上升 (>250 mg/dL)、4% 尿蛋白 ($>2+$)、3% ALT/AST 上升 ($\geq 5 \times$ 正常值上限) 及 3% 血中直接型膽紅素上升 ($>$ 正常值上限)⁵。

表二、Lenacapavir 藥物動力學⁵

劑型	口服	皮下注射
身體可用率 (%)	6-10	100
T_{max}	4 小時	77-84 天
食物影響 (相較空腹)		
低脂食物-AUC 比	98.6 (90% CI 58.2-167.2)	-
低脂食物- C_{max} 比	115.8 (90% CI 55.4-242.1)	-
高脂食物-AUC 比	115.2 (90% CI 72.0-184.5)	-

劑型	口服	皮下注射
高脂食物-C _{max} 比	145.2 (90% CI 77.9-270.5)	-
分布體積 (Vd, L)	19,240	9,500-11,700
蛋白質結合率 (%)		>98.5
半衰期	10-12 天	8-12 周
代謝途徑	CYP3A (主要)、UGT1A1 (次要)	
排除途徑	主要：糞便 (76%)、尿液 (<1%)	

表三、Lenacapavir 不同療程藥物動力學參數比較⁵

	療程一		療程二	
	Day 1 600 mg (oral) + 927 mg (SC), Day 2 600 mg (oral)		Days 1 and 2: 600 mg (oral), Day 8 300 mg (oral), Day 15: 927 mg (SC)	
	Day 1 to end of Mo6		Days 1-15	Day 15 to end of Mo6
	Mean (% CV)		Mean (% CV)	Mean (% CV)
C _{max} (ng/mL)	97.1 (61.6)		124.4 (85.1)	87.3 (49.4)
AUC _{tau} (h·ng/mL)	234294.8 (65.1)		25962.9 (67.8)	251907.2 (48.2)
C _{trough} (ng/mL)	29.2 (90.8)		48.6 (52.1)	35.1 (59.2)

註：SC, subcutaneous; Mo, month; CV, coefficient of variation.

肆、臨床試驗

Lenacapavir 第 3 期試驗 CAPELLA trial⁶, 納入受試者為具多重抗藥性的 HIV-1 感染病人, 定義為: (1) 穩定使用至少 8 周相同的 ARV 治療組合, 但 HIV-1 RNA 仍 ≥ 400 copies/mL; (2) 至少對兩種 ARV 藥物具有抗藥性, 且成分需至少涵蓋 NRTIs、NNRTI、PIs 及 INSTIs 四類主要機轉中的三種; (3) 前述四類主要機轉中, 僅剩 ≤ 2 個 ARV 藥物仍具完全治療活性可供選擇。在試驗前期, 若檢測 HIV-1 RNA 的數值變動少於 $0.5 \log_{10}$ copies/mL 且數量仍大於或等於 400 copies/mL, 表示確認對原來的治療組合具有抗藥性, 因此被分入隨機雙盲試驗試驗組, 相反則分入非隨機開放試驗組, 如圖二。

在隨機雙盲試驗中, 試驗組和對照組人數以 2:1 的比例分配, 前 14 天除了繼續接受原本的 ARV 治療組合外, 試驗組 (N=24) 另外接受口服 lenacapavir 治療 (第 1 天和第 2 天 600 mg, 第 8 天 300 mg), 對照組 (N=12) 則使用安慰劑治療; 第 15 天起, 兩組都將原本的 ARV 治療組合調整為優化的背景治療, 試驗組改為每 6 個月注射皮下 lenacapavir 927mg, 安慰劑組則接受口服 lenacapavir (第 15 天及第 16 天 600 mg, 第 22 天 300 mg), 然後再接續每 6 個月皮下注射 lenacapavir 927mg。非隨機開放試驗組 (N=36) 中, 所有受試者從第 1 天起停止原本的 ARV 治療組合, 調整為優化的背景治療, 第 15 天起開始接受口服 lenacapavir (第 15 天及第 16 天 600 mg, 第 22 天 300 mg), 然後每 6 個月注射一次皮下 lenacapavir 927mg。主要療效指標為隨機雙盲試驗組中, 第 15 天時病毒量下降 $\geq 0.5 \log_{10}$ copies/mL 的受試者百分比; 次要療效指標則是開始接受皮下注射 lenacapavir 第 26 周時, 病毒量 < 50 copies/mL 及 < 200 copies/mL 的受試者百分比; 安全性指標監測藥物相關不良反應。

在隨機雙盲試驗的主要療效指標結果, 試驗組有 88% 受試者達標, 而安慰劑組有 17% 達

標，兩組間絕對差為 71% ($p < 0.001$)，95% 信賴區間 (confidence interval, CI) 35-90%。次要療效指標的結果，在病毒量 < 50 copies/mL 的受試者百分比上，隨機雙盲試驗試驗中兩組總人數為 36 人，有 81% (95% CI 64-92%) 達標，非隨機開放試驗組受試者 36 人中，則有 83% 達標；病毒載量 < 200 copies/mL 的受試者百分比，隨機雙盲試驗試驗中 89% (95% CI 74-97%) 受試者達標，非隨機開放試驗組受試者 36 人中，則有 86% 達標。安全性指標監測，則是沒有發現與 lenacapavir 相關之嚴重不良反應。

伍、結論

目前 lenacapavir 已經在美國和歐盟上市，臺灣尚未上市，但根據目前第三期臨床試驗的結果顯示，具有潛力做為治療抗藥性 HIV-1 感染的新武器。此外，lenacapavir 以每 6 個月注射一次的方式治療，也可作為臨床應對順從性不佳及治療疲勞的新解方。目前有關 lenacapavir 的其他臨床試驗⁸ 也正持續進行，包含做為 HIV-1 感染的第一線治療，以及用於暴露愛滋病毒前預防性投藥 (pre-exposure prophylaxis, PrEP) 的使用。目前 lenacapavir 的研究還受限於樣本數太少，因此期待未來能有更多大規模臨床使用資料及新適應症臨床試驗結果的發表。

陸、參考文獻

1. WHO : HIV and AIDS. Available at <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> Assessed 05/2023.
2. 衛生福利部疾病管制署：愛滋病統計資料。Available at <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/rCV9N1rGUz9wNr8lggsh2Q> Assessed 05/2023.
3. 衛生福利部疾病管制署，類免疫缺乏病毒(愛滋病毒)感染。Available at <https://www.cdc.gov.tw/Disease/SubIndex/3s96eguiLtdGQtgNv7Rk1g> Assessed 05/2023.
4. 廖文聰、蕭如君、蔡敏鈴。HIV 病毒及其相關治療藥物簡介。藥學雜誌。2016;32(2):77-83。
5. U.S. FDA Application: Lenacapavir label. Available at <https://www.accessdata.fda.gov/spl/data/e2f725c8-d250-42e1-bb62-249cf99bcb28/e2f725c8-d250-42e1-bb62-249cf99bcb28.xml#S12.4> Assessed 05/2023.
6. Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Capsid inhibition with lenacapavir in multidrug-resistant HIV-1 infection. N Engl J Med. 2022;386(19):1793-1803.
7. Dvory-Sobol H, Shaik N, Callebaut C, et al. Lenacapavir: a first-in-class HIV-1 capsid inhibitor. Curr Opin HIV AIDS. 2022;17(1):15-21.

新藥介紹：bupropion/naltrexone ER (Contrave®)

撰稿：汪承威藥師；校稿：許馨丰總藥師

壹、前言¹

世界衛生組織估計 2016 年全球 18 歲以上成人肥胖 (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) 人口為 6.5 億人，約占全體人口 13%。而根據台灣國民營養健康狀況變遷調查(1993-1996, 2005-2008, 2013-2016 以及 2017-2020)，肥胖 (BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$) 及重度肥胖 (BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$) 人口比例均有持續上升的趨勢 (肥胖：11.8、17.9、23.0 以及 23.9%；重度肥胖：0.44、0.64、1.32 以及 1.56%)，顯示肥胖為台灣當前需重視的公共衛生議題之一。

肥胖的成因主要包含致胖環境 (不健康的飲食型態及生活習慣) 與致胖基因。國內學者 Chiang 等人²在 2019 年找出了 58 個與臺灣人重度肥胖顯著相關的單點核苷酸變異 (single nucleotide polymorphism, SNP)，其中 FTO (fat mass and obesity-associated) 基因上的六個 SNPs 與肥胖之間的關係最為顯著。儘管基因在肥胖中扮演了重要角色，但並不能單獨解釋肥胖的成因。Hiraike 等人³在 2021 年發現帶有 rs1421085 SNPs 的人雖然有較高的肥胖風險，但是如果規律運動，其降低 BMI 或體重的效果反而遠大於沒有帶 FTO 風險基因座的人。

肥胖處置以非藥物治療為優先，若經過飲食、運動與心理介入後仍無法達標者，可經醫師評估後合併使用藥物。目前我國核准適用於肥胖治療的藥物有以下三種：orlistat、liraglutide 以及 bupropion / naltrexone ER (extended-release; 持續性釋放)。Orlistat 可藉由抑制腸道脂肪吸收來減輕 3-5% 的體重，但經常伴隨油便、腹痛等副作用，且膽囊功能降低、膽道阻塞、肝功能受損或胰臟疾病者需謹慎使用。Liraglutide 為 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受體促效劑，可藉由抑制食慾及胃排空、增加飽足感來減少約 5% 的體重，同時降低肥胖個案罹患糖尿病的風險，其常見副作用為噁心、嘔吐、腹瀉等。Bupropion / naltrexone ER (Contrave®) 為 2022 年才通過衛生福利部食品藥物管理署 (TFDA) 審核並上市的新藥，以下將介紹其藥理機轉、用法用量、藥物動力學、藥物交互作用、不良反應、療效比較及治療定位。

貳、適應症與機轉^{4,5}

Bupropion / naltrexone ER 為包含 bupropion 90mg 及 naltrexone 8mg 之複方製劑，2014 年時 FDA 就已經核准上市，臺灣則是到 2022 年才核准上市。其中的 bupropion 為抗憂鬱劑，naltrexone 則可用治療酒精或賭博成癮。兩種成分在單獨使用時均未取得體重控制的適應症，然而 bupropion / naltrexone ER 的適應症卻是體重控制，作為低熱量飲食及增加體能活動外之輔助療法，適用於初始 BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 或初始 BMI $\geq 27 \text{ Kg/m}^2$ 至 $< 30 \text{ kg/m}^2$ 的病人，且至少有一項體重相關的共病症，例如：高血壓、第二型糖尿病或血脂異常。本藥品達到減重效果的确切機轉尚未完全釐清，但從動物實驗的結果推測與下視丘的食慾中樞及中腦邊緣的多巴胺迴路相關 (表一)。

表一、Bupropion / naltrexone ER 可能作用機轉

作用區域	下視丘的食慾調節中樞	中腦邊緣的多巴胺迴路獎勵系統
效果	降低飢餓感	減少對食物的渴望
可能機轉	Bupropion 會刺激與抑制食慾相關的神經元：前-腦啡-黑細胞促素-皮促素（pro-opiomelanocortin, POMC）神經元，同時 naltrexone 會阻斷負回饋來維持 POMC 神經元的活性。	Bupropion 和 naltrexone 共同作用在中腦邊緣的腹側被蓋區（ventral tegmental area, VTA）來抑制食慾，使動物不會因為進食而產生愉悅感。

參、用法用量^{4,5}

為了降低副作用發生之風險，bupropion / naltrexone ER 應依下列方式（表二）逐步增加劑量，並根據病人本身之特殊狀況（例如：肝腎功能/過去病史/懷孕與否及併服藥品）調整劑量，且因本藥品為持續釋放錠，故須完整吞服，不可咀嚼、剝半或磨粉。

表二、Bupropion / naltrexone ER 用量建議

	早上劑量（錠數）	晚上劑量（錠數）
第一週	1	0
第二週	1	1
第三週	2	1
第四週起（維持劑量）	2	2
以維持劑量治療 12 週後，病人未能減輕基期體重至少 5%	建議停用 因繼續接受治療之後達成減重效果的機會小	
① 中度及重度腎功能不全 ② 併用 CYP2B6 抑制劑，例如： ticlopidine、clopidogrel	1	1
① 末期腎病變 ② 中重度肝功能不全 ③ 有癲癇症或發作病史	不建議使用	
懷孕婦女	不建議使用，因減重對孕婦沒有益處	
未成年（18 歲以下）及老年（65 歲以上）族群	尚未確定安全性及療效	

肆、藥物動力學^{4,5}

Bupropion 與 naltrexone 兩種成分的藥物動力學參數（表三），其中需特別注意的部分是與高脂食物併服時，兩種成分的曲線下面積（area under curve, AUC）及最高血中濃度（ C_{max} ）均顯著增加，因此服用此藥不建議併服高脂食物，避免副作用發生風險增加。

表三、Bupropion / naltrexone ER 藥物動力學相關參數

	Naltrexone		Bupropion	
吸 收				
到達最高血中濃度 所需時間	2 小時		3 小時	
與高脂食物併服時 AUC 與 C _{max} 變化	未達穩定狀態	穩定狀態	未達穩定狀態	穩定狀態時
	AUC 和 C _{max} 分別增至 2.1, 3.7 倍。	AUC 和 C _{max} 分別增至 1.7, 1.9 倍	AUC 和 C _{max} 分別增至 1.4, 1.8 倍	AUC 和 C _{max} 分別增至 1.1, 1.3 倍
分 布				
血漿蛋白結合率	21%		84%。	
分布體積	5697 公升		880 公升	
代 謝				
細胞色素 P450 酵素 (cytochrome P450, CYP)	不經 CYP450 代謝，也不會抑制或誘導 CYP450。(主要由肝臟中的 dihydrodiol dehydrogenase 代謝)		由 CYP2B6 代謝，且會抑制 CYP2D6	
排 除				
方式	主要經由尿液排除 (劑量的 53% 到 79%)		87% 由尿液排除 10% 由糞便排除	
半衰期	Naltrexone：5 小時 代謝物： 6-beta-naltrexol：13 小時		Bupropion：~21 小時 代謝物： hydroxybupropion：20 ± 5 小時 erythrohydrobupropion：33 ± 10 小時 threohydrobupropion：37 ± 13 小時	

伍、交互作用^{4,5}

以下統整了臺灣上市藥品中不適合與 bupropion / naltrexone ER 併用的藥物、交互作用機轉及相關注意事項 (表四)。除此之外，當已接受治療的患者開始使用由 CYP2D6 代謝的藥物時，後者應從低劑量開始使用。相反地，已接受 CYP2D6 代謝的藥物的患者開始使用 bupropion / naltrexone ER 時，應考慮減少原藥物劑量。另一方面，當與 CYP2B6 抑制劑同時使用時，不應超過每日早晚一片 (表三)。

表四、不建議與 bupropion / naltrexone ER 併用之藥品

不建議併用的藥品	機轉	注意事項
鴉片類藥物 1.止咳：甘草止咳藥水。 2.止痛：codeine、meperidine、morphine、fentanyl、tramadol。 3.戒毒：methadone。	Naltrexone 會阻斷鴉片類受體，導致長期使用鴉片類藥物的患者出現戒斷症狀及影響鴉片類藥物效果。	使用鴉片類藥物此藥期間應暫停使用 bupropion / naltrexone ER，且停用此藥後應至少在 7-10 天後才再開始使用 bupropion / naltrexone ER。
單胺氧化酶抑制劑 (MAOI) 1.抗憂鬱劑：moclobemide (為可逆、選擇抑制 MAOA*)。 2.抗帕金森氏症藥物：selegiline (為不可逆、選擇抑制 MAOB**)。	Bupropion 會抑制多巴胺和正腎上腺素的再吸收，因此併用 MAOI 時發生高血壓反應的風險較高。	在停用 MAOI 與啟用 bupropion / naltrexone ER 治療之間應間隔至少 14 天，同樣地在停用後，開始使用 MAOI 之前，也應間隔至少 14 天。
Oxazolidinone 類的抗生素：linezolid 用來治療具抗藥性的革蘭氏陽性菌，例如：抗藥性金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA) 及腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci, VRE)。	雖然是抗生素而非精神科用藥，卻也同時具備 MAOI 的特性，導致與 bupropion 併用時發生高血壓反應的風險較高。	非緊急狀況下，建議在停用 bupropion 至少 14 天後才開始使用 linezolid，但在緊急狀況下，若風險大於益處，則可直接使用 linezolid。在給予最後一個 linezolid 劑量的 24 小時之後可以恢復使用 bupropion。
中等 CYP2B6 誘導劑 抗反轉錄病毒藥物：efavirenz、lopinavir、ritonavir。	中等 CYP2B6 誘導劑可能會減少 bupropion 血中濃度。	若合併使用，應監測療效。以維持劑量治療 12 週後，病人未能減輕基期體重的至少 5% 則應停用 bupropion / naltrexone ER。

* MAOA：monoamine oxidase A

** MAOB：monoamine oxidase B

陸、臨床試驗療效比較^{5,6}

COR-I、COR-II、COR-BMOD 及 COR-Diabetes 為四個為期 56 週的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的第 3 期臨床試驗，共招募了 4,536 名參與者來評估 bupropion / naltrexone ER 的療效和安全性。前三個試驗主要針對無併發症或合併已受控的高血壓和/或高血脂的肥胖患者來檢視減重成效，患者的平均年齡為 44 至 46 歲，BMI 為 36 kg/m²，超過 85% 為女性，超過 68% 為白種人。由於受試者多為中年白人婦女，因此這樣的特徵可能會影響這些試驗的外部效度。而 COR-Diabetes 的評估對象是患有第 2 型糖尿病的過重和肥胖患者，平均年齡為 54 歲，參與者中 54% 為女性。

在這四個試驗中，bupropion / naltrexone ER 的起始劑量為維持劑量的四分之一，並在每週逐步增加劑量，直到第 4 週達到維持劑量。接受維持劑量：bupropion 360mg / naltrexone 32mg

治療的患者與安慰劑組相比體重在統計學上顯著下降。試驗中受試者均合併飲食及生活型態的調整，而 COR-BMOD 的受試者則接受了更密集的輔導來調整生活型態，包括學習測量食物份量、計畫低熱量飲食、計算卡路里、紀錄飲食日記和逐步增加每週運動時間至 360 分鐘。這可能是 COR-BMOD 中的兩組患者其平均體重減輕量都比其他試驗的患者還來得多的原因之一（表五）。

2016 年美國醫學會雜誌（JAMA）的一篇系統性綜論⁶，以網路統合分析的方式比較了美國目前核准用於減重的藥品其療效與不良反應。此研究納入了 28 個隨機臨床試驗，共有 29,018 名患者（年齡中位數為 46 歲；74% 為女性；基準體重中位數為 100.5 公斤；基準 BMI 中位數為 36.1）。

分析結果發現，目前取得減重適應症的藥物組別其體重在 1 年內與安慰劑相比均顯著減少：phentermine-topiramate 減重 8.8 公斤（95% CI, -10.20 至 -7.42 公斤）；liraglutide 減重 5.3 公斤（95% CI, -6.06 至 -4.52 公斤）；bupropion / naltrexone ER 減重 5.0 公斤（95% CI, -5.94 至 -3.96 公斤）；lorcaserin 減重 3.2 公斤（95% CI, -3.97 至 -2.46 公斤）；orlistat 減重 2.6 公斤（95% CI, -3.04 至 -2.16 公斤）。此外，相較於安慰劑組，liraglutide 和 bupropion / naltrexone ER 因為不良事件而終止治療的機率最高。

表五、Bupropion / naltrexone ER 臨床試驗中 56 周時的體重變化情形

項目	COR-I		COR-II		COR-BMOD		COR-Diabetes	
	BN	P	BN	P	BN	P	BN	P
臨床試驗組別[†]								
意圖治療者	n = 538	n = 536	n = 820	n = 474	n = 565	n = 196	n = 321	n = 166
與基線相比的體重百分比變化	-5.4%	-1.3%	-5.6%	-1.2%	-8.1%	-4.9%	-3.7%	-1.7%
減輕基期體重 5% 以上的受試者比例	42%	17%	47.9%	16.90%	57%	43%	36%	18%
減輕基期體重 10% 以上的受試者比例	21%	7%	28.1%	6.10%	35%	21%	15%	5%
試驗完成者	n = 296	n = 290	n = 434	n = 267	n = 301	n = 106	n = 175	n = 100
與基線相比的體重百分比變化	-8.1%	-1.8%	-8.2%	-1.4%	-11.5%	-7.3%	-5.9%	-2.2%
減輕基期體重 5% 以上的受試者比例	62%	23%	64.9%	21.70%	80.4%	60.40%	53.1%	24%
減輕基期體重 10% 以上的受試者比例	34%	11%	39.4%	7.90%	55.2%	30.20%	26.3%	8.00%

[†]BN: bupropion 360 mg + naltrexone 32 mg ; P: placebo

柒、副作用及注意事項^{4,5,7}

在臨床試驗中，接受治療的病人常見（發生率大於 10%）副作用有噁心、便秘、頭痛、嘔吐（表六）。除了上述常見副作用，試驗中也發現了平均血壓及休息時心跳上升的情形，故 FDA 要求廠商進行上市後研究來評估 bupropion / naltrexone ER 對於心血管的影響，然而該研究（LIGHT trial）卻提早終止，導致該藥物的心血管安全性仍未被充分了解。在精神性不良事件的部分，由於含有 bupropion，故 FDA 建議 18-24 歲的患者在初期使用該藥物時應注意自殺意念是否出現或增加，然而在一篇涵蓋五項試驗的匯總分析⁷中卻發現使用 bupropion / naltrexone ER 的組別其自殺意念或行為並未與安慰劑組有顯著差異。其餘禁忌症及相關注意

事項如表七所示。

表六、Bupropion / naltrexone ER 常見副作用

不良反應	Bupropion / naltrexone ER (360 / 32 mg)	安慰劑
噁心	32.5%	6.7%
便秘	19.2%	7.2%
頭痛	17.6%	10.4%
嘔吐	10.7%	2.9%

表七、Bupropion / naltrexone ER 禁忌症及注意事項

禁忌症	注意事項
癲癇發作	Bupropion 可能導致癲癇發作，故有以下情形之患者應避免使用： ①癲癇病史 ②心因性厭食症或暴食症 ③突然中斷使用酒精、benzodiazepine 類藥物、barbiturate 類藥物和抗癲癇藥物。
重度肝功能不全	若出現急性肝炎的症狀，如：黃疸、深色尿，應立即停藥。在 naltrexone 臨床試驗和上市後報告中，曾觀察到肝損傷的案例。
高血壓/心跳過速	儘管目前關於 bupropion / naltrexone ER 的心血管安全性證據並不充足，但在臨床試驗中接受治療的組別不管是平均血壓或是心跳都是顯著大於安慰劑組的，故建議當血壓未受到良好控制時，不應使用 bupropion / naltrexone ER。
躁症發作	抗憂鬱劑用於躁鬱症患者有誘發躁症之風險，而 bupropion 本身即為抗憂鬱劑，故使用 bupropion / naltrexone ER 前應檢查患者否有躁鬱症病史或危險因子（精神疾病家族史）。

捌、總結

以往由於台灣人能選擇的合法減重藥物僅有 liraglutide 與 orlistat，因此對於無法耐受這兩種藥物的肥胖患者來說，無減重適應症的藥物成為了可能的選擇，然而此類「仿單核准適應症外」的使用有時反而會造成民眾健康受損。當 bupropion / naltrexone ER 核准上市後，以下肥胖患者便能安心使用此類藥品來減重，維護自身健康：

- (1) 過度害怕打針而無法接受 liraglutide 的患者。
- (2) 認知功能或精神狀態異常，無法自行施打 liraglutide 的患者。
- (3) 無法耐受 orlistat 與 liraglutide 副作用或具禁忌症的患者。
- (4) 希望戒煙同時減重的民眾，因 bupropion 原先適應症包含戒菸。
- (5) 因酗酒而攝入過多卡路里，導致體重增加的患者，因 naltrexone 原先有戒酒之適應症。

儘管 bupropion / naltrexone ER 有以上優勢，民眾在服藥期間仍需紀錄身體的任何異常狀況，並規律回診與醫師討論，同時還是要維持健康的生活方式才能達到長期減重的效果。

玖、參考資料

1. 衛生福利部國民健康署、台灣肥胖醫學會、考科藍臺灣研究中心。成人肥胖防治實證指引。台北市:衛生福利部國民健康署，2023 年 1 月。
2. Chiang KM, Chang HC, Yang HC, et al. Genome-wide association study of morbid obesity in Han Chinese. *BMC Genet* .2019; 20:97.
3. Hiraike Y, Yang CT, Liu WJ, Yamada T, Lee CL. FTO Obesity Variant-Exercise Interaction on Changes in Body Weight and BMI: e Taiwan Biobank Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106:e3673-e3681
4. U.S. FDA Application: CONTRAVE® label. Available at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/200063s000lbl.pdf Assessed 06/2023.
5. Sherman MM, Ungureanu S, Rey JA. Naltrexone/bupropion ER (Contrave): newly approved treatment option for chronic weight management in obese adults. *Pharmacy and Therapeutics*. 2016;41(3):164, 166-168, 171-172.
6. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2016, 315.22: 2424-2434.
7. Pi-Sunyer X, Apovian CM, McElroy SL, et al. Psychiatric adverse events and effects on mood with prolonged-release naltrexone/bupropion combination therapy: a pooled analysis. *International Journal of Obesity*. 2019;43(10):2085-2094.

藥物安全資訊

含 rituximab 成分藥品可能增加 COVID-19 重症風險

中興院區藥劑科摘錄

壹、全國藥物不良反應通報中心發布 rituximab 安全資訊

Rituximab 是嫁接的(chimeric)鼠/人類單株抗體，會在 B 淋巴細胞上的 CD20 抗原結合，且啟動免疫反應，以促成 B-細胞的溶解。Rituximab 經美國食品藥物管理局(U.S. food and drug administration, FDA)核准，可用於治療慢性淋巴性白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)、某些類型的非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)，和某些自體免疫疾病狀況。細胞溶解的可能機制包括補體依賴的細胞毒殺作用(complement dependent cytotoxicity, CDC)及抗體依賴的細胞毒殺作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)以及誘導細胞凋亡(apoptosis)。

全國藥物不良反應通報中心接獲數例疑似使用 rituximab 藥品後，發生 COVID-19 重症之嚴重不良反應通報，其中包含死亡案例。該等通報案件為用於治療病人類風濕性關節炎或濾泡性淋巴瘤等，部分案件之個案有同時併用其他免疫調節藥物，如 methotrexate、sulfasalazine 或類固醇等製劑。可能機轉為 rituximab 經由抑制 B 淋巴細胞表面 CD20 抗原，導致 B 細胞凋亡。B 細胞快速耗盡易導致繼發性免疫球蛋白過低，無法針對抗原產生足夠抗體，易造成病人感染及其併發症之發生。

目前中文仿單於「警語與注意事項-感染」及「不良反應」段落刊載病毒感染相關敘述，未特別提及 SARS-CoV-2 感染相關安全性資訊¹。國外案例報告及觀察性研究等文獻資料皆曾觀察到在血液腫瘤、風濕免疫疾病(如：類風溼性關節炎、多發性硬化症)病人使用 rituximab 時，可能增加 COVID-19 重症風險並延長感染時程。考量 rituximab 可能增加 COVID-19 重症風險並延長感染時程，可能非為臨床醫療人員所熟知之風險，且該不良反應可能造成嚴重或死亡之後果，為保障民眾用藥安全，衛生福利部食品藥物管理署(TFDA)發布此風險溝通表以提醒醫療人員注意相關風險，並持續追蹤相關安全性訊號。

貳、醫療人員及病人應注意事項

醫療人員於處方 rituximab 時，應評估病人之感染風險並謹慎用藥，並提醒病人使用 rituximab 可能增加 COVID-19 重症風險，如有感染相關之症狀或徵候，務必立即就醫。另應鼓勵病人接種 COVID-19 疫苗，並依臨床狀況評估合適之接種時程、疫苗、劑次，以及 rituximab 之使用時機與劑量。

病人在使用 rituximab 藥品期間或使用後，若有發生疑似感染症相關症狀，如發燒、流鼻水、咽喉炎、咳嗽、疲倦、全身痠痛、頭痛等症狀，應立即就醫或告知醫療人員。尚未接種 COVID-19 疫苗或尚未完成接種系列之病人，依照適合接種時程、疫苗、劑次接種疫苗，並與醫師討論 rituximab 合適的使用時機與劑量。

參、院內品項

處置代碼	商品名	成分
IMABT8	Mabthera 500mg/50ml IVF/莫須瘤注射劑 500 毫克	rituximab
IMABT9	Mabthera 100mg/10ml IVF/莫須瘤注射劑 100 毫克	rituximab
IRIXA1	Rixathon 500mg/50ml IVF/洛希隆注射劑 500 毫克	rituximab
IRIXA2	Rixathon 100mg/10ml IVF/洛希隆注射劑 100 毫克	rituximab

肆、資料來源

- 1.衛生福利部食品藥物管理署。含 rituximab 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 06/2023.