

新光藥訊

成人肥胖治療之新藥介紹 Lorcaserin (Belviq®)

江文心 吳奕璋

一. 前言

隨著醫學的進步，人類的預期壽命有增加的趨勢，但隨著生活、飲食等習慣改變，成人期的肥胖對健康造成威脅並與許多疾病(如:糖尿病、高血壓、高血脂、心臟疾病、中風、睡眠呼吸中止症等)相關，隨著BMI(body mass index)越高(過重: BMI 25-29.9 kg/m²、肥胖: BMI ≥ 30 kg/m²、嚴重肥胖: BMI ≥ 40 kg/m²或 ≥ 35 kg/m²且伴隨併發症)，所有原因死亡率與心血管疾病死亡率越是呈現顯著增加¹。

體重減輕已被證實可以罹病率(降低心血管疾病風險)，此外，在美國進行的糖尿病預防計畫² (Diabetes Prevention Program)收納非糖尿病但葡萄糖耐不良的肥胖病人(3234位，BMI平均

本期要目

- 成人肥胖治療之新藥介紹Lorcaserin.....江文心 藥師 P1
- 新藥介紹-Carfilzomib.....陳冠韡 藥師 P7
- 新藥介紹-Vedolizumab.....吳岱耘 藥師 P13
- 新光吳火獅紀念醫院106年12月、107年1月藥品異動總覽.....編輯室 P20
- 藥物不良反應相關公告...編輯室 P22

107年2月 第151期

本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

34kg/m²)，隨機分派為使用安慰劑、metformin、生活型態加上運動(以減重至少7%為目標)三組，結果減重7%為目標的組別在後續追蹤3年間，糖尿病發生率顯著低於使用安慰劑組別(降低58%)，甚至勝過metformin組別(比起安慰劑降低31%)，此效益甚至持續至少10年以上³。

透過計算BMI、量測腰圍及評估心血管相關風險(例如:高血壓、糖尿病、血脂異常)或是否有肥胖相關共病症(例如:睡眠呼吸中止症、非酒精性脂肪肝)，我們可以篩選出需要減重的族群，並可依不同嚴重程度決定介入的方式。當病人屬於過重且伴隨至少一項肥胖相關的共病症或屬於肥胖時，若病人也準備好減重，可與病人討論減重、健康目標及策略，以全面的生活型態介入(包含飲食、運動、行為)為基礎來治療，若無法達到目標(例如:3-6個月內減重少於基礎值的5%)則可加上藥物治療，若仍無

法達到目標或屬於嚴重肥胖時，甚至可以考慮減肥手術。

藥物治療部分，orlistat因較無心血管安全性的疑慮、對血中總膽固醇及低密度脂蛋白有益，且FDA核准使用4年以上，故可作為第一線藥物，但胃脹氣、排便失禁、油(斑)便等副作用，可能導致病人

無法耐受，此時，lorcaserin可做為替代選擇。Lorcaserin於2012/6取得美國FDA核准，輔助低卡路里飲食及運動用於肥胖(BMI \geq 30kg/m²)或BMI \geq 27kg/m²且伴隨至少一項肥胖相關的共病症病人之減重，2017/6在台灣核准上市，本文將介紹lorcaserin(商品名:Belviq)。

二. 藥理機轉

Lorcaserin是血清素5-HT_{2C}受體選擇性致效劑，雖目前切確機轉不明，但被認為是刺激下視丘弓狀核負責控制食慾減退的原嗎啡黑色素皮質神經元(pro-opiomelanocortin, POMC)上的5-HT_{2C}受體，因此可以抑制食慾，進而減重⁴。研究顯示，非選擇血清素致效劑(例如:fenfluramine及

dexfenfluramine)也能夠降低體重，但卻也會作用於5-HT_{2B}受體而增加血清素相關心臟瓣膜疾病的風險；lorcaserin對5-HT_{2C}受體的作用選擇性分別是對5-HT_{2A}及5-HT_{2B}受體的15及100倍⁵，因此，理論上不會對心臟產生相似的不良影響。

三. 藥物動力學及藥效學⁴

吸收:lorcaserin的絕對生體可用率尚未確定，最高血中濃度在口服給藥後1.5-2小時後會達到，每日兩次給藥持續3天後可達到穩定血中濃度，因為食物並不會顯著影響吸收，因此與食物併用與否均可。

分佈:lorcaserin可分佈到中樞神經系統及腦脊髓液，約70%會與血漿蛋白結合。

代謝:lorcaserin可透過肝臟多個酵素途徑代

謝，產生lorcaserin sulfamate (M1，在血中)及N-carbamoyl glucuronide lorcaserin (M5，在尿液中)這兩個主要代謝物(不具活性)，及其他少量氧化代謝物glucuronide及sulfate conjugates。

排除:lorcaserin的代謝物主要透過尿液排泄(92%)，糞便則佔2%，排除半衰期約11-12小時。

四. 藥物交互作用

因為在理論上有導致血清素症候群的可能性，lorcaserin不建議與其他會影響血清素作用途徑的藥物併用，包括但不限於例如：selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs)、selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors(SNRIs)、bupropion、tricyclic antidepressants(TCAs)

及 monamine oxidase inhibitors(提醒:linezolid屬於可逆的非選擇性單胺氧化酶抑制劑)等，此外，因為lorcaserin會抑制CYP 2D6的藥物代謝作用，故會增加CYP 2D6受質(如:dextromethorphan)的體內暴露量。

五. 劑量與禁忌症⁴

Lorcaserin的建議劑量為10mg bid，因不受食物影響，可單獨服用或與食物併服，使用12周時，應該進行療效評估，若體重減少未達5%，則建議停用lorcaserin。用於輕度腎功能損傷(Clcr 50-80 mL/min)或輕至中度肝功能受損(Child-Pugh score分別

5-6及7-9)的病人時，無需調整劑量；但中度腎功能損傷或重度肝功能損傷者須慎用，重度腎功能損傷則不建議使用。此外，lorcaserin的懷孕分級為X，禁止用於孕婦。

六. 副作用

Lorcaserin常見副作用(>10%)有頭痛、低血糖(尤其第二型糖尿病病人使用胰島素或促胰島素分泌製劑)、淋巴細胞計數異常(在為期至少1年的臨床試驗中，低於正常值下限的機率為12%)、背痛、上呼吸道感染、鼻咽炎；發生率1-10%的副作用有高血壓、末梢水腫、心跳速率降低(<50bpm)、心臟瓣膜疾病、頭暈、疲勞、焦慮、失眠、抑鬱、壓力、認知損傷、精神疾病(應監測

是否加重憂鬱症、自殺想法或行為)、血中泌乳素濃度增高、糖尿病惡化、噁心、腹瀉、便秘、食慾降低、嘔吐、腸胃炎、牙痛、口乾、泌尿道感染、血紅素、嗜中性白血球降低、季節性過敏、肌肉痙攣、骨骼肌疼痛、咳嗽、口咽疼痛、眼部疾病等；嚴重但罕見(<1%)的副作用有過敏反應、血清素症候群。

七. 療效與臨床研究

就體重降低而言，lorcaserin與orlistat療效相似(與安慰劑相較平均體重均減少約3-5kg)(表一)，但減重幅度比sibutramine略少(sibutramine在國內許可證已撤銷)。在一長期隨機分派研究中⁶，共收納3182位肥胖(平均BMI 36kg/m²)成人隨機分派到lorcaserin 10mg BID或安慰劑兩組，追蹤一年以上，一年後，lorcaserin與安慰劑組相比，體重相較於基礎值降低達5%(或更多)的受試者比例更高(47.5% vs. 20.3%，P<0.001)，平均體重減少分別為5.8 kg及2.2kg(P<0.001)；超過50%的受試者繼續參與第二年的研究，這段期間，接受安慰劑組別繼續使用安慰劑，但使用lorcaserin組別則被隨機再分派為使用lorcaserin或安慰劑兩組，其中，第一年使用lorcaserin且體重降低達5%(含以上)者，第二年繼續使用lorcaserin相較於安慰劑組，有較高比例維持當初的減重成果(67.9% vs.50.3%)，在兩年研究結束時，第二年改用安慰劑組的平均體重與兩年都使用安慰劑組相似。除了體重減輕，lorcaserin對心血管及糖尿病風險相關測量參數顯現出正面效益，其中

包括微幅(但統計上顯著)的降低收縮壓與舒張壓、心跳速率、總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、空腹血糖。在為期一年的隨機分派研究中，共收納4008位成人隨機分派到lorcaserin 10mg BID或QD或安慰劑三組，體重相較於基礎值降低至少達5%的受試者比例分別為47.2%、40%及25%，平均體重減少分別為5.8kg、4.7kg及2.9kg(P<0.001)⁷；在另一個為期一年的研究中⁸，則收納604位第二型糖尿病病人(排除使用exenatide、pramlintide或胰島素者)隨機分派到lorcaserin 10mg BID或QD或安慰劑三組，其中大部分病人使用metformin或(及)sulfonylurea控制血糖，一年後使用lorcaserin兩組病人相較於安慰劑能顯著降低體重(分別減少44.7%、37.5%及16.1%)，糖化血色素也有顯著的降低(分別降低1%、0.9%及0.4%)，空腹血糖值則分別降低28.4 mg/dL、27.4 mg/dL及11.9mg/dL。但值得注意的是以上三個研究都有很高的中途退出率(35-50%)，此外，服用lorcaserin的組別有超過50%在一年後減重未超過5%。

八. 結論

Lorcaserin雖可作為無法耐受orlistat的肥胖成人減重替代藥物選擇，但根據臨床試驗結果，若治療12週後病人體重降低未達5%，則建議停用lorcaserin，另因lorcaserin缺乏超過兩年的長期安全性資料，故不建議長期使用超過兩年。對於第二

型糖尿病病人，lorcaserin雖然有助於降低體重及改善相關數值，但仍建議先採取生活型態改變加上metformin，若需要進一步控制體重，也建議可以先選擇orlistat或考慮注射liraglutide。

藥名	臨床試驗長度	體重變化(kg)	國內許可證
Phentermine	13 weeks	-6.4 kg	無
Diethylpropion	18 weeks	-6.5 kg	已註銷
Mazindol	11 weeks	-5.7 kg	無
Orlistat	≥1 year	-5.3 kg	有，輔助減重
Fluoxetine	24 weeks	-4.8 kg	有，暴食症
Bupropion	24 weeks	-8.0 kg	有，治療憂鬱症、及治療尼古丁依賴症，作為戒菸之輔助
Exenatide	24 weeks	-2.9 kg	有，第2型糖尿病
Liraglutide	24 weeks	-2.8 kg	有，第2型糖尿病
Metformin	1 year	-2.8 kg	有，糖尿病
Sibutramine	≥1 year	-6.4 kg	已廢止
Lorcaserin	1 year	-5.8 kg	有，輔助減重
Phentermine/ Topiramate	≥1 year	-10.2 kg	無
Bupropion/ Naltrexone	≥1 year	-6.1 kg	無

表一、各種藥物的臨床試驗長度、減重幅度與是否取得國內許可證^{9、10}

九. 參考文獻

1. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373:1083.
2. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393.
3. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009;374(9702):1677. Epub 2009 Oct 29.
4. Belviq仿單
5. Smith SR, Prosser WA, Donahue DJ, et al. Lorcaserin (APD356), a selective 5-HT(2C) agonist, reduces body weight in obese men and women. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(3):494.
6. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med.* 2010;363(3):245.
7. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, et al. 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. Epub 2011 Jul 27.
8. 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;20(7):1426.
9. LeBlanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, et al. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: A systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155:434.
10. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢 <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>