

授課講師學經歷

姓名	劉燦宏
課程名稱(主題)	減肥藥的過去、現在與未來
服務單位(包含職稱)	台北醫學大學·署立雙和醫院 復健醫學部主任
學歷(年限)	醫學士、博士
經歷	台北醫學大學·萬芳醫學中心 復健醫學部主任 肥胖防治中心主任

授課內容摘要

根據報告顯示美國有 28.3% 的男性及 43.6% 女性正在嚐試減肥，國內的研究顯示 11.7% 曾經或正在使用減重藥物，使用西藥者佔 55.6%。減肥藥物長期以來因為各種藥物不良反應，絕大部分的減肥藥物到最後都遭遇到下架停用的命運，例如安非他命 (Amphetamine)、「芬酚」(Fen-Phen) 和 PPA (Phenylpropanolamine) 等。

目前美國食品藥物管理局 (FDA) 核准之減肥藥物，只有諾美婷 (Reductil®: Sibutramine) 及羅氏鮮 (Xenical®: Orlistat) 可長期使用；諾美婷同時具有抑制中樞神經系統的正腎上腺素、血清素和多巴胺再吸收，造成飽足感，進而減少食物的攝取，FDA 於 1997 年核准用於治療肥胖症，台灣於 2002 年上市，但 2010 年 Scout 研究發現對於嚴重高血壓及慢性心臟病患者，使用後會增加心血管疾病風險，歐洲於 2010 年年初已暫時禁用此藥，美國 FDA 正審慎評估是否繼續核准使用。羅氏鮮為不經全身吸收的腸胃道脂肪分解酵素抑制劑，FDA 於 1999 年核准用於治療肥胖症，2000 年在台灣上市，目前也出現一半劑量的 OTC 藥物康纖伴 (Alli)。治療肥胖症的新藥目前仍持續進行中，最近在神經中樞控制攝食的機轉研究上的顯著進步，有不少中樞性抗肥胖藥物將被研發出來，未來醫師及營養師對減肥藥物的發展應有一定程度之了解，以協助肥胖者順利減重。

減肥藥的過去現在與未來

台北醫學大學-署立雙和醫院

劉燦宏

- 從最早期的甲狀腺素（Thyroid Hormone）於1893年用於減肥開始，減肥藥物長期以來因為各種藥物不良反應而聲名狼籍，絕大部分的減肥藥物到最後都遭遇下架停用的命運
- 安非他命（Amphetamine）
- 1991年「芬酚」（Fen-Phen）
- 2000年PPA（Phenylpropanolamine）
- 2004年4月禁止市面上麻黃素/咖啡因等

「芬酚」事件

- 1996年美國人使用減肥藥物的人數增加四倍，Phentermine單季使用量暴增9倍，然而1997年一篇發表於新英格蘭醫學期刊的研究，報告合併使用Phentermine及Fenfluramine而引發心臟瓣膜病變（Cardiac valvulopathy）的案例，此文章一發表立即引起美國食品藥物管理局（Food & Drug Administration, FDA）的關切，並於同年九月十五日迅速要求將含有此兩種成分的藥物全面下架，不得繼續使用。雖然目前市面上已經沒有含dexfenfluramine及Fenfluramine這兩種成分的藥物，但是「芬酚」另一個成分Phentermine仍被FDA許可用於短期（小於三個月）的減肥治療。

中時電子報
www.chinatimes.com

諾美婷減肥藥 即起回收退款

中國時報【邱俐穎／台北報導】衛生署昨天起全面回收諾美婷等含有「西布曲明」

（Sibutramine）成份藥，現有十五張藥證昨日起廢除，藥局如果仍販售、或調劑，將面臨最高十萬元罰款。

衛生署食品藥物管理局表示，即日起民眾手邊若有未開封，或開封部分未食用藥品，皆可退回原購買的醫院、診所或藥局，並辦理退款。2010.10.12



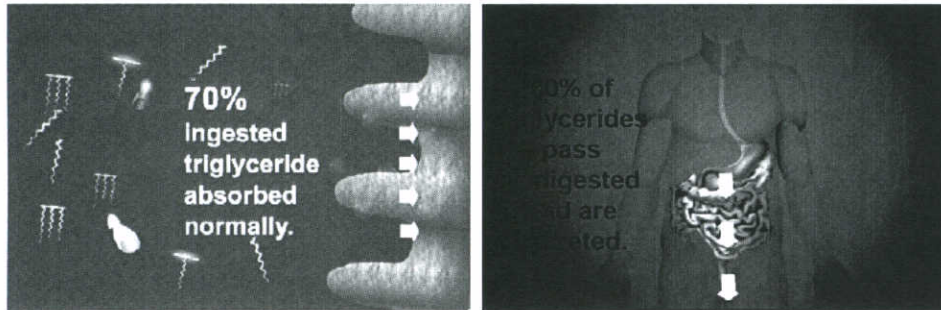
減肥藥物

表一、美國食品藥物管理局公告禁止之減肥藥物

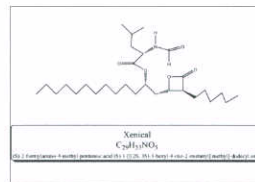
藥物	作用機轉	可能副作用	國內
安非他命 (Amphetamine)	擬交感神經劑	成癮，中樞神經刺激作用	禁藥
PPA (Phenylpropanolamine)	擬交感神經劑	血壓上升、出血性腦中風、心病變	禁止使用於減肥
麻黃素合併咖啡因 (Ephedrine/Caffeine)	增加熱量代謝	高血壓、中風	禁藥
甲狀腺素 (Thyroxine)	促進新陳代謝	心律不整、月經失調	只適用於甲狀腺功能低下者
Fenfluramine Dexfenfluramine	血清素作用劑	心臟瓣膜疾病及原發性肺動脈高血壓	禁用

	諾美婷	羅氏鮮
藥理學特性	促進飽足感 增加產熱作用	阻止脂肪吸收
減少能量攝取 增加能量消耗	促進飽足感 增加產熱作用	阻止食物中3成脂肪吸收 無這方面作用
碳水化合物攝取量 蛋白質攝取量 脂肪攝取量	減少 減少 減少	不能減少 不能減少 只能減少30%
服藥方便性	每日早上服用一次 有無食物皆可	隨三餐服用 餐前或餐後一小時
副作用	提供解決方法 口乾，便秘，輕微失眠	胃腸障礙，油脂便 需補充脂溶性維生素

羅氏鮮(Xenical)減重機轉



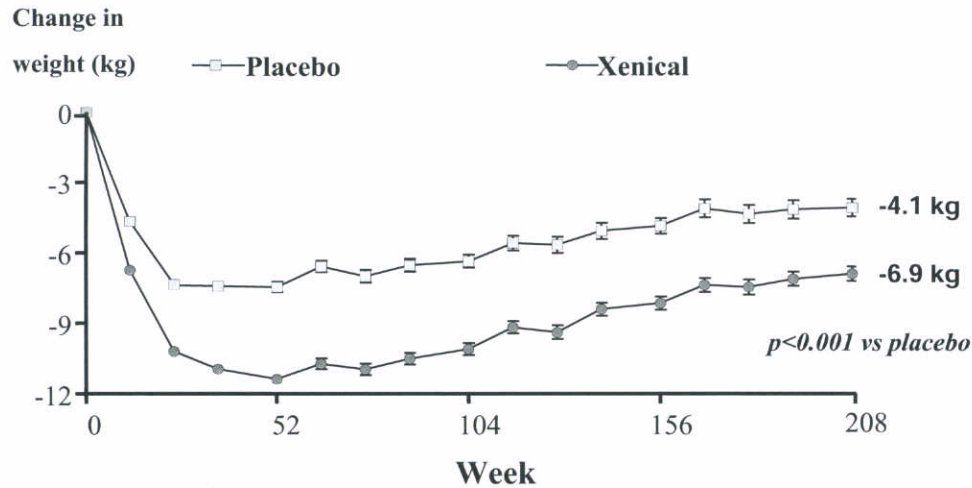
羅氏鮮可減少食物中30%的脂肪攝取量



羅氏鮮常見之腸胃症狀

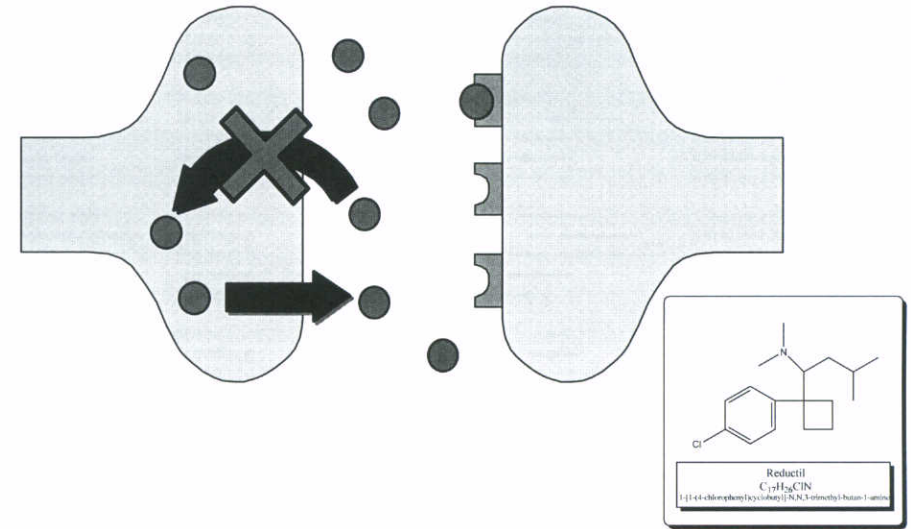
	第一年		第二年	
	Placebo	Orlistat	Placebo	Orlistat
Fatty/oily stool	5	31	1	8
Increased defecation	7	20	2	2
Liquid stools	10	13	5	8
Fecal urgency	3	10	2	3
Flatulence	3	7	2	3
Flatus with discharge	0	7	0	1
Fecal incontinence	0	7	0	2
Oily evacuation	1	6	0	5
Low plasma vitamin conc.:				
Vitamin A	0.6	0.3	0.8	0
Vitamin D	0.6	5.1	0.8	3.1
Vitamin E	0.9	4.6	0	1.6

使用羅氏鮮(Xenical)四年成效



- Sjostrom et al. 9th ICO, Sao Paulo 2002. Poster Presentation

諾美婷減少 Serotonin, Norepinephrine, 和 Dopamine 的再吸收

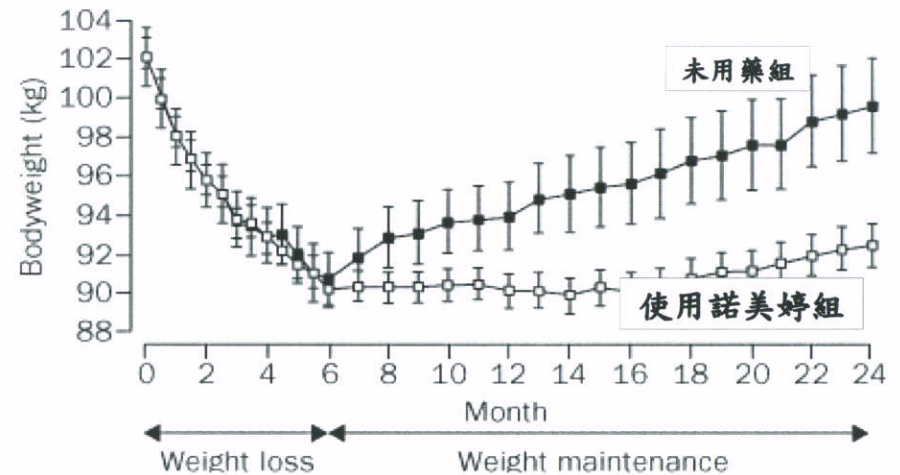


諾美婷的藥物不良反應

Adverse Effect	Subjects (%)	
	Placebo	Sibutramine
Dry mouth 口乾	4.2	17.2
Constipation 便秘	6.0	11.5
Insomnia 失眠	4.5	10.7
Dizziness 暈眩	3.4	7.0
Hypertension 高血壓	0.9	2.1
Tachycardia 心跳加速	0.6	2.6
Palpitation 心悸	0.8	2.0

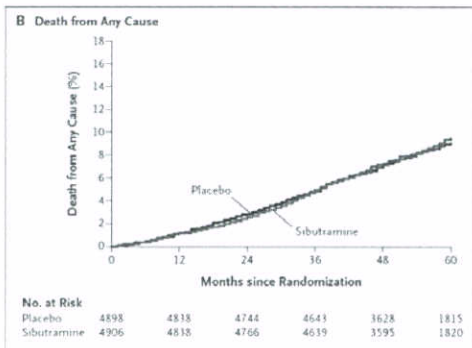
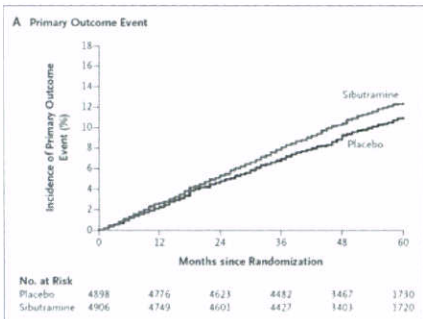
Meridia Package Insert, 1997.

諾美婷維持減重成果報告



Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects

W. Philip T. James, M.D., D.Sc., Ian D. Caterson, M.D., Ph.D., Walmir Coutinho, M.D., D.Sc., Nick Finer, M.B., B.S., Luc F. Van Gaal, M.D., Ph.D., Aldo P. Maggioni, M.D., Christian Torp-Pedersen, M.D., Ph.D., Arya M. Sharma, M.D., Ph.D., Gillian M. Shepherd, B.Sc., Richard A. Rode, Ph.D., and Cheryl L. Renz, M.D., for the SCOUT Investigators*



Sibutramine — Another Flawed Diet Pill

Gregory D. Curfman, M.D., Stephen Morrissey, Ph.D., and Jeffrey M. Drazen, M.D.

Subgroup	Sibutramine no./total no. (%)	Placebo no./total no. (%)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Overall population				
Primary outcome event	561/4906 (11.4)	490/4898 (10.0)	1.16 (1.03–1.31)	0.02
Nonfatal myocardial infarction	200/4906 (4.1)	159/4898 (3.2)	1.28 (1.04–1.57)	0.02
Nonfatal stroke	127/4906 (2.6)	95/4898 (1.9)	1.36 (1.04–1.77)	0.03
Cardiovascular death	223/4906 (4.5)	229/4898 (4.7)	0.99 (0.82–1.19)	0.90
Resuscitation after cardiac arrest	11/4906 (0.2)	7/4898 (0.1)	1.58 (0.61–4.08)	0.34
Death from any cause	418/4906 (8.5)	404/4898 (8.2)	1.04 (0.91–1.20)	0.54
DM only				
Primary outcome event	79/1207 (6.5)	77/1178 (6.5)	1.01 (0.74–1.38)	0.95
Nonfatal myocardial infarction	22/1207 (1.8)	17/1178 (1.4)	1.24 (0.66–2.35)	0.50
Nonfatal stroke	17/1207 (1.4)	18/1178 (1.5)	0.94 (0.48–1.82)	0.86
Cardiovascular death	39/1207 (3.2)	41/1178 (3.5)	0.94 (0.61–1.46)	0.80
Death from any cause	69/1207 (5.7)	65/1178 (5.5)	1.06 (0.76–1.49)	0.73
CV only				
Primary outcome event	77/759 (10.1)	66/793 (8.3)	1.28 (0.92–1.78)	0.15
Nonfatal myocardial infarction	35/759 (4.6)	24/793 (3.0)	1.61 (0.95–2.70)	0.08
Nonfatal stroke	20/759 (2.6)	13/793 (1.6)	1.62 (0.80–3.28)	0.18
Cardiovascular death	21/759 (2.8)	29/793 (3.7)	0.83 (0.47–1.46)	0.51
Death from any cause	52/759 (6.9)	58/793 (7.3)	0.97 (0.66–1.41)	0.87
CV and DM				
Primary outcome event	403/2906 (13.9)	346/2901 (11.9)	1.18 (1.02–1.37)	0.02
Nonfatal myocardial infarction	143/2906 (4.9)	118/2901 (4.1)	1.23 (0.97–1.57)	0.09
Nonfatal stroke	90/2906 (3.1)	63/2901 (2.2)	1.45 (1.05–2.00)	0.02
Cardiovascular death	161/2906 (5.5)	159/2901 (5.5)	1.03 (0.82–1.28)	0.83
Death from any cause	294/2906 (10.1)	280/2901 (9.7)	1.05 (0.90–1.24)	0.54

Figure 3. Hazard Ratios in the Total Cohort and the Three Cardiovascular-Risk Groups.

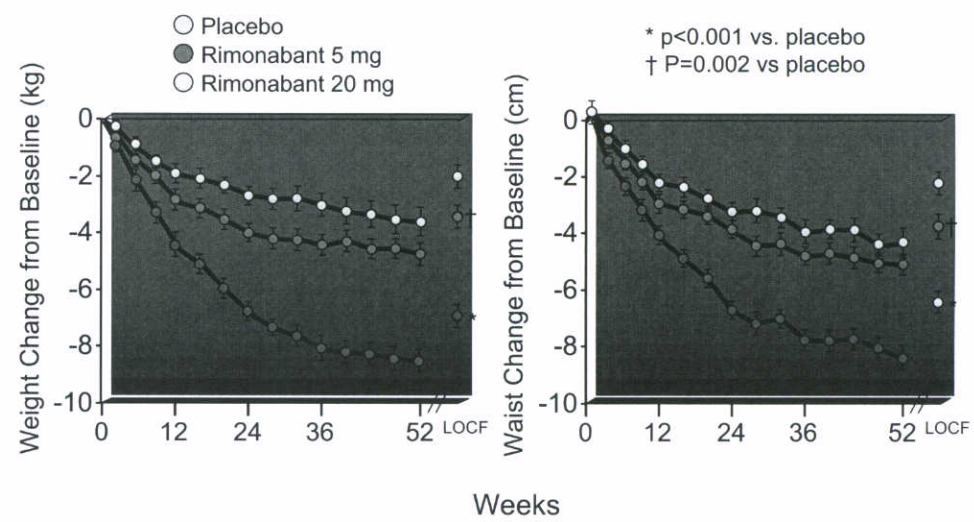
73

Rimonabant (Acomplia)

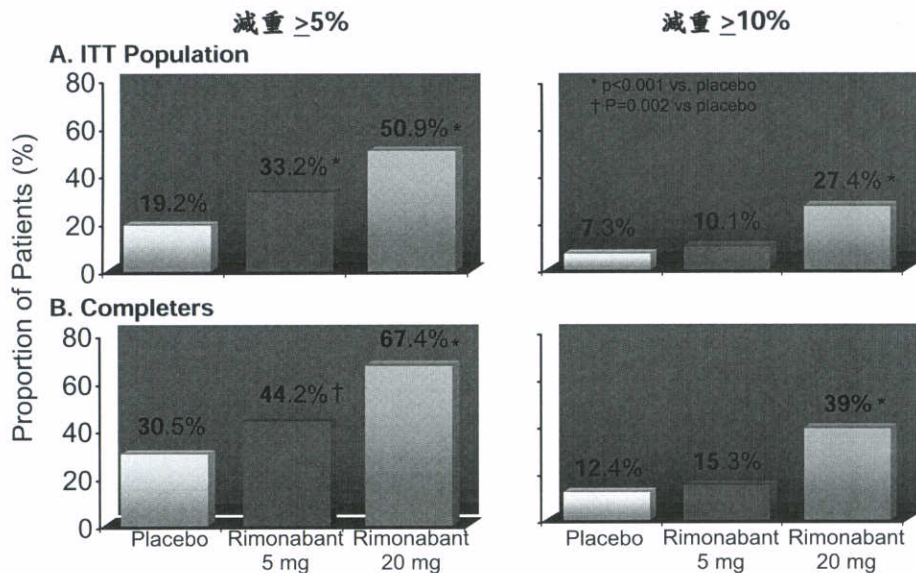
--selective CB1 endocannabinoid receptor antagonist

- 1507 肥胖患者(BMI ≥30 mg/kg²)
- 隨機分成3組：對照組、rimonabant 5 mg, 或 rimonabant 20 mg
- 追蹤一年 (61% 完成)
- 觀察：第一年減重公斤數

第一年體重與腰圍的改變: RIO-Europe

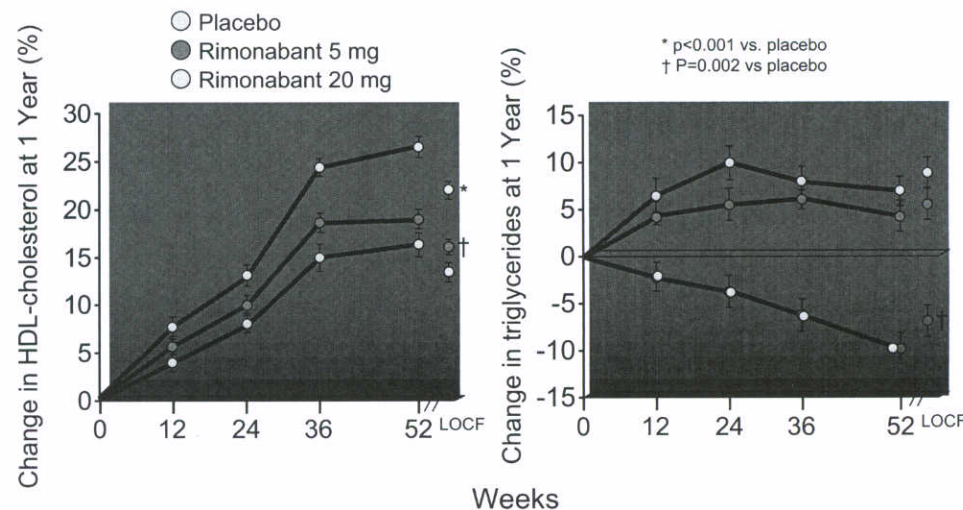


一年後體重減少 $\geq 5\%$ & $\geq 10\%$ 的比例



Van Gaal LF et al. *Lancet* 2005;365:1389-1397.

對好的膽固醇和三酸甘油脂的改善



Van Gaal LF et al. *Lancet* 2005;365:1389-1397.

不良反應

	Placebo (n=305)	Rimonabant 5 mg (n=603)	Rimonabant 20 mg (n=599)
任何原因停藥	28 (9.2%)	50 (8.3%)	87 (14.5%)
精神方面問題	16 (5.2%)	18 (3.0%)	42 (7.0%)
憂鬱	9 (3.0%)	14 (2.3%)	22 (3.7%)
焦慮	1 (0.3%)	0	6 (1.0%)
煩躁	2 (0.7%)	0	3 (0.5%)
失眠	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)
神經方面問題	2 (0.7%)	8 (1.3%)	10 (1.7%)
頭痛	0	2 (0.3%)	4 (0.7%)
暈眩	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
麻木	0	0	2 (0.3%)
腸胃方面問題	0	5 (0.8%)	21 (3.5%)
噁心	0	1 (0.2%)	14 (2.3%)
嘔吐	0	0	4 (0.7%)
腹瀉	0	0	3 (0.5%)
消化不良	0	0	2 (0.3%)
腹漲	0	2 (0.3%)	0
心臟方面問題	3 (1.0%)	2 (0.3%)	5 (0.8%)
心悸	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)

Van Gaal LF et al. *Lancet* 2005;365:1389-1397.

ACOMPLIA 在台沒上市 曾查到水貨

2008/10/24 【聯合晚報／記者韋麗文／台北報導】



- 賽諾菲安萬特所生產的明星減肥藥ACOMPLIA被歐盟禁售，台灣賽諾菲安萬特指出，該藥物在台灣沒有上市。不過，該藥物實在太紅，網友詢問度很高，且今年初也早已查獲有水貨流入國內。ACOMPLIA的主成分是Rimonabant，每天只要一顆藥丸，可以減肥。最重要的是對有新陳代謝疾病的病患，可同時降血脂、減腰圍，在還沒有上市之前，就已經成為眾所矚目的明星藥物。該藥物可以抑制荷爾蒙EC (endocannabinoid)的活化，根據實驗，使用六個月後，可以減重3.6公斤，減少腰圍2.8公分，進而減少壞膽固醇、減少三酸甘油酯，甚至協助戒菸。

Guide for Selecting Obesity Treatment

Treatment	BMI Category (kg/m ²)				
	23-23.9	24-26.9	27-34.9	35-39.9	≥40
Diet, Exercise, Behavior Tx	+	+	+	+	+
Pharmacotherapy		With co-morbidities	+	+	+
Surgery				With co-morbidities	+

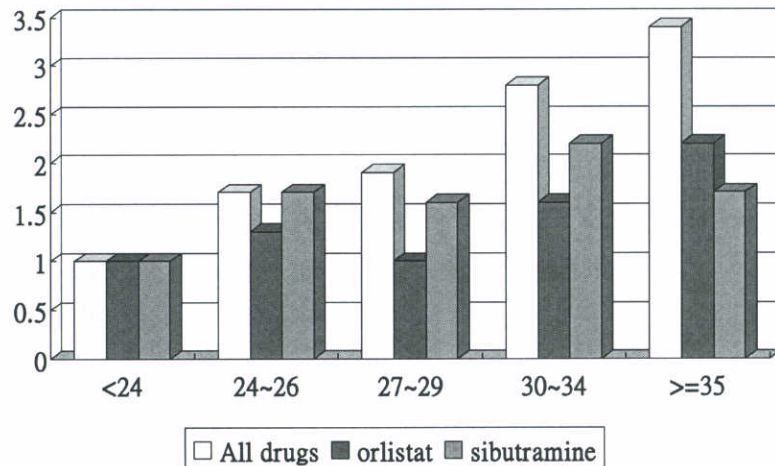
Modified from NIH, Department of Health, Taiwan 2002

Results

- Survey period: July 2004~June 2005
- Participant obesity clinics: 18, including 5 in medical center, 2 in regional hospital, 2 in district hospital and 9 in local clinics
- Enrolled participants: n=1060 (1108-48) subjects
- 791 females (74.6%)
- Female Mean age: 36.5 ± 11.6, male Mean age: 35.7 ± 13.7
- Marital status: 546 married (51.5%)
- Education level 503 university and college level (47.5%)
- Monthly income: 618 (58.3%) NT\$ 30,000

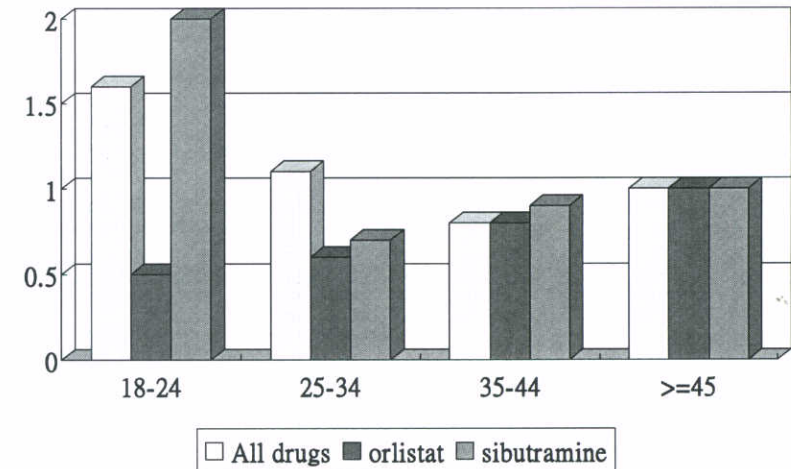
BMI Vs. Drug Use

(OR, reference group: BMI<24)

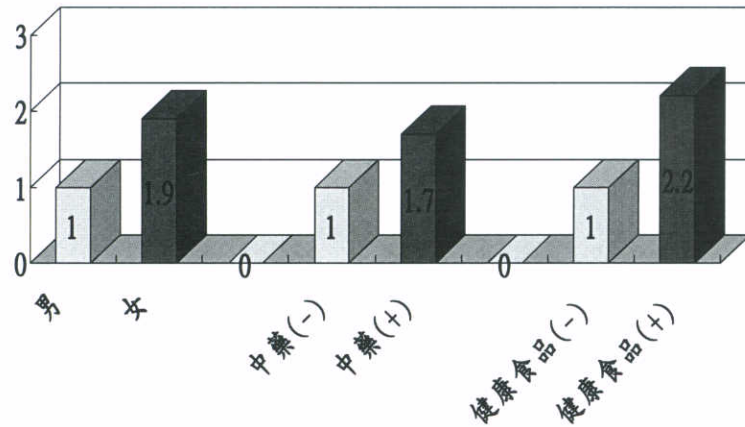


Age Vs. Drug Use

(OR, reference group: age≥45)



使用減肥藥物行爲



Discussion

- Anti-obesity drugs are frequently used by Taiwanese adults seeking obesity treatment even those who are not obese
- Use of unproven weight-loss drugs, such as off-label drugs, is also considerably popular
- Females, the young and obese, and those who have tried Chinese herbal preparations/dietary supplements had a high likelihood of reporting use of anti-obesity drugs.

Off-label use and Unproven Drugs

- The effectiveness and safety of such weight-loss drugs has not been scientifically established.
- With regard to drug safety, health care professionals must play an active role in assisting their patients in making appropriate choices.
- Use of such drugs for weight-loss should be regulated by official pharmacy authority.

Anti-obesity drugs in Children

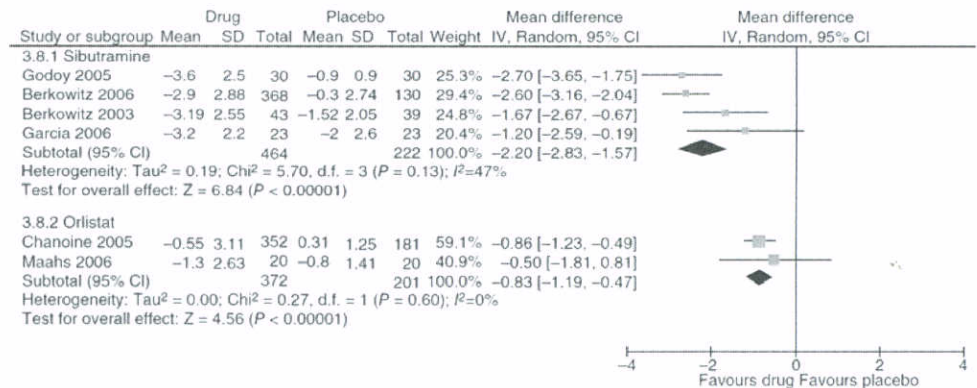


Figure 2 Mean reduction in body mass index (kg m⁻²) with sibutramine and orlistat.



Mini-review

The endocannabinoid system, eating behavior and energy homeostasis: The end or a new beginning?

Name	Target	Action	Ki/IC50 (nM)	Reference
ACEA	CB ₁	Agonist	1.4	J Pharmacol Exp Ther 1999;289:1427
SR141716A	CB ₁	Antagonist/inverse agonist	5.6	FEBS Lett 1994;350:240
HU-308	CB ₂	Agonist	22.7	Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:14228
SR 144528	CB ₂	Antagonist	0.60	J Pharmacol Exp Ther 1998;284:644
AM404	AT	Blocker	800	Science. 1997;277:1094
OL-135	FAAH	Inhibitor (reversible)	2.1	J Pharmacol Exp Ther 2004;311:441
URB597	FAAH	Inhibitor (irreversible)	4.6	Nat Med 2003;9:76
URB602	MAGL	Inhibitor (reversible)	15 μM	Br J Pharmacol 2007;150:186
O-5596	DAGL	Inhibitor	100	ChemMedChem. 2009;4:946

Newly developed anti-obesity drug

- The increasing understanding of the normal mechanisms of weight regulation has given rise to numerous targets for new pharmacologic therapies and more than 80 drugs are now under active development for the treatment of obesity.

結論

- 肥胖是一種慢性疾病，尤其是中央型肥胖
- 少量減重（10%）對身體健康就有明顯改善
- 生活型態改變（少吃、多動、有恆心）是減重的不二法門
- 減肥藥物治療對某些肥胖患者有效

委員會名錄

2010 年年會執行委員會分為以下數組及其負責人:

秘書組：趙振瑞秘書長、李佳晃幹事

學術組：曾漢棋副理事長、蕭敦仁理事、鄭心嫻監事

展覽組：劉珍芳副理事長、林士祥理事、戴寶郎理事

編輯組：簡怡雯理事

議事組：謝明哲常務監事

司選組：謝明哲常務監事、楊淑惠理事

感謝贊助

(順序按比劃多寡)

三多士股份有限公司

內湖長春診所

台灣麥當勞餐廳股份有限公司

台灣海洋深層水股份有限公司

西合實業股份有限公司

金車大塚股份有限公司

食益補白蘭氏

美時化學製藥股份有限公司

美商穩萊股份有限公司台灣分公司

昱倫生物科技股份有限公司

逢興生物科技股份有限公司

統園國際有限公司

隆德數位輸出有限公司

愛之味股份有限公司

寶瀛國際有限公司

驊晟有限公司

愛之味股份有限公司

中華民國肥胖研究學會
年會執行委員會敬上