

Domperidone 之心血管風險探討

董宛妮、柯韋名、黃薇伊、陳文雯

財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心



前言

Domperidone 為多巴胺拮抗劑，具有止吐的作用，主要經由 CYP3A4 代謝。行政院衛生署（現為衛生福利部）先前於 2006 年已統一含 domperidone 成分藥品的適應症為：噁心和嘔吐的症狀治療及糖尿病引起的胃腸蠕動異常。同時公告標準化仿單，將肝臟受損者使用 domperidone 列於「注意事項」處，提醒使用上應小心，若肝臟機能惡化應考慮停藥並做適當處置；另將成人及大於 12 歲且體重超過 35 公斤之青少年口服建議劑量訂為 10 mg，一天 3 至 4 次，小兒之建議劑量則為每日 1-2 mg/kg，分三次於飯前使用，一天投與量不可超過 30 mg；栓劑建議劑量則為大人一天 2 至 4 次，一次 30-60 mg，小兒一天 2 至 3 次，三歲以上一次 30 mg，三歲以下一次 10 mg。2012 年則又公告仿單加註心室心律不整及突發性心因性死亡風險相關警語。

歐洲醫藥管理局（EMA）曾於 2011 年針對 domperidone 成分

藥品可能造成心臟方面的嚴重不良反應（包括 QT interval 延長、心律不整）進行評估，並建議仿單加註相關風險，提醒有心臟疾病之病人應謹慎使用；然而因持續接獲使用 domperidone 引起上述不良反應的通報，故其藥物安全監視風險評估委員會（Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC）將 domperidone 成分藥品會微幅增加心臟方面的嚴重不良反應風險，包括 QT interval 延長、torsade de pointes、嚴重心室性心律不整（serious ventricular arrhythmia, SVA）及心因性猝死（sudden cardiac death, SCD）加入考量且重新評估 domperidone 之效益與風險比後，於 2014 年 03 月公告其評估結果¹，認為在 60 歲以上或每日服用劑量超過 30 mg 的病人，或是併用可能引起 QT interval 延長的藥物或 CYP3A4 抑制劑者，發生心臟方面嚴重不良反應的風險較高。但在緩解噁心嘔吐的症狀方面，其效益仍然高於風險，因此限縮用途於僅能用在緩解

噁心嘔吐的症狀，對於成人或體重超過 35 kg 之青少年，口服劑型建議劑量應降至每次 10 mg，每日最多三次；栓劑則為每次 30 mg，每日兩次；對於兒童或體重低於 35 kg 的青少年，口服劑型建議劑量為 0.25 mg/kg，每日最多三次。另外，建議 domperidone 的治療期間不應超過一週，且禁止用於中重度肝功能受損及心臟功能已經或可能受損的病人、有潛在心臟疾病，如心臟衰竭的病人或是和可能引起 QT interval 延長的藥物及強效 CYP3A4 抑制劑併用。

有鑒於含 domperidone 成分藥品具前述之安全性疑慮，全國藥物不良反應通報中心針對國內相關藥品之不良反應安全資料與處方型態進行分析，期能了解國內使用此藥品之風險程度，以提供國內藥品安全風險評估之參考。

分析方法

本研究運用全國藥物不良反應通報系統資料庫，收集至 2014 年 5 月 8 日止疑似因使用 domperidone 引起不良反應之案件，針對通報個案年齡、通報之不良反應後果與利用 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 譯碼系統進行通報症狀之分析。同時，亦利用 2010 年抽樣之全民健保資料庫百萬人抽樣檔 (NHIRD) 進行分析，檢視包含門急診及藥局之

所有就醫紀錄檔案，觀察由 1999 至 2011 年間，國內 domperidone 成分藥品之處方型態。

國內藥物不良反應通報案件分析

經搜尋全國藥物不良反應通報資料庫，統計至 2014 年 5 月 8 日止，共接獲 190 件疑似因使用含 domperidone 成分藥品引起不良反應之通報案例。相關通報案件中，女性占約 68%，小於 18 歲之兒童占整體案件的 13.2%，60 歲以上老年人則占 30% (表一)。

表一 不良反應通報個案基本資料分析

	人數 (%)	百分比 (%)
性別		
女性	129	67.9
男性	61	32.1
年齡 (歲)		
< 18	25	13.2
18-59	104	54.7
60 以上	57	30.0
未知	4	2.1
不良反應後果		
死亡	0	0.0
危及生命	2	1.1
導致病人住院或 延長病人住院時間	6	3.2
其他嚴重不良反應	48	25.3
非嚴重不良反應	134	70.5
總計	190	100

所有通報案件中約有 71% 的個案屬非嚴重不良事件，無死亡案例之通報，但有 2 例疑似與併用藥物之交互作用相關的危及生命案件，皆為 60 歲以上病患，其中一例為住院中因胃食道逆流服用 domperidone，約 15 天後出現呼吸喘、發抖和冒冷汗的情形，心電圖顯示為竇性心率過速 (sinus tachycardia)，後續出現血壓低、主訴胸痛等症狀，心電圖顯示為 torsades de pointes 並一度昏厥 (約 10 秒後回復清醒)，

病人曾於不良反應發生前四天併用 azithromycin，但已於發生前兩天停藥，病人經處以相關治療並將 domperidone 停藥後心律恢復；另一例因消化不良而服用 domperidone，於併用 domperidone、diltiazem 及 amlodipine 一個月後，出現意識不清、無脈性心室頻脈 (pulseless VT)、測不到心跳和血壓，經急救後心跳恢復；另有 7 例導致病人住院或延長病人住院時間之通報案例 (表二)。

表二 重要通報個案基本資料

編號	年齡 / 性別 / 體重	給藥途徑	劑量 / 頻率	用藥時間	用藥原因	可能影響之併用藥品	不良反應症狀	相關性 *	備註
危及生命									
1	72/ 女 /51.6	PO	10 mg/TID	15 天	胃食道逆流	azithromycin (ADR 前 2 天停用)	torsades de pointes	極有可能	
2	71/ 女 /44.5	PO	10 mg/TID	39 天	消化不良	diltiazem, amlodipine, amitriptyline, ginkgo biloba	loss of consciousness, pulse absent	可能	懷疑和 torsades de pointes 有關
導致病人住院或延長病人住院時間									
1	11/ 女 /42	PO	10 mg/TID	1 dose	嘔吐	NI	musculoskeletal stiffness	可能	
2	10/ 女 /28.2	PO	NI	1 天	嘔吐	metoclopramide	extrapyramidal disorder	存疑	
3	9/ 女 /30	PO	NI	NI	嘔吐	NI	extrapyramidal disorder	可能	
4	0.7/ 男 /NI	PO	NI	1 dose	NI	無	extrapyramidal disorder	極有可能	
5	0.1/ 女 /3.8	PO	1.25mg/QID	NI	便秘	NI	seizure like phenomena	存疑	超出 EMA 之建議劑量 (0.95 mg TID)
6	NI/ 男 /NI	PO	NI	3 天	胃食道逆流	cimetidine	sensorimotor disorder	存疑	
7	91/ 男 /NI	PO	10mg/BID	5 天	NI	cimetidine, ciprofloxacin	electrocardiogram QT prolonged	可能	

NI : No Information

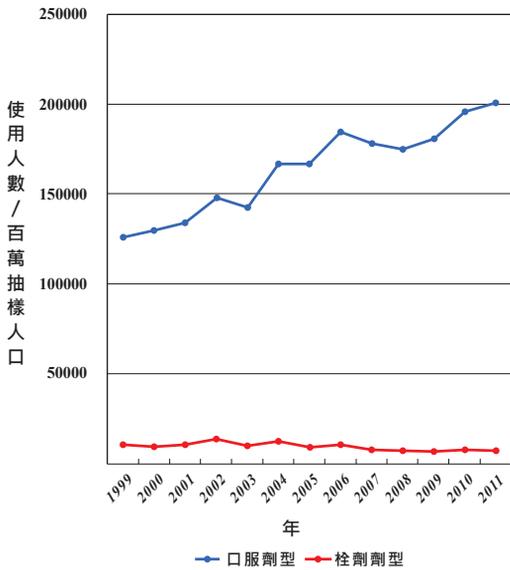
* 依 WHO-UMC 成因相關性評估標準

所有通報案件之不良反應症狀，其器官系統分布以各類神經系統疾病（nervous system disorders）為最多，其次為皮膚及皮下組織類疾病（skin and subcutaneous tissue disorders）；至於心臟器官疾病（cardiac disorders）中，含 1 件 torsade de pointes、1 件 arrhythmia、8 件 palpitations 及 3 件 tachycardia 症狀。此外，在各類檢查（investigations）中，有 1 件心電圖 QT 間期延長（electrocardiogram QT prolonged）的通報症狀及 1 件可能和 torsade de pointes 相關之無脈搏（pulse

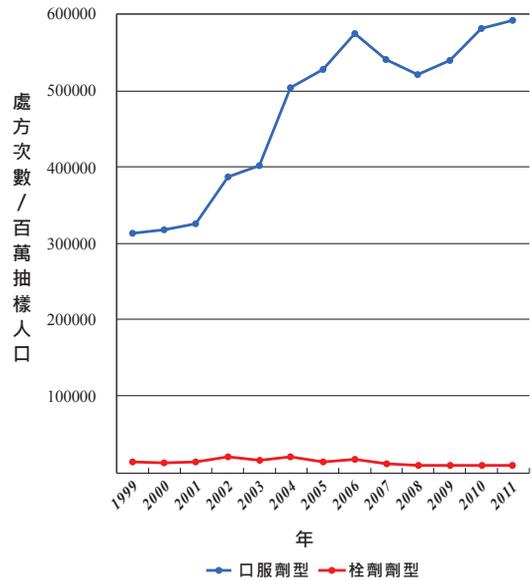
absent）症狀。

Domperidone 健保處方型態分析

運用 2010 年抽樣之全民健保資料庫百萬人抽樣檔評估 domperidone 成分藥品使用情形，結果發現，以 2011 年為代表之處方人數口服約有 20 萬人、栓劑約有 7500 人（每百萬抽樣人口），依台灣全人口估算每年約有 467 萬人使用口服劑型、17 萬人使用栓劑劑型的 domperidone 成分藥品（圖一）。



使用人數



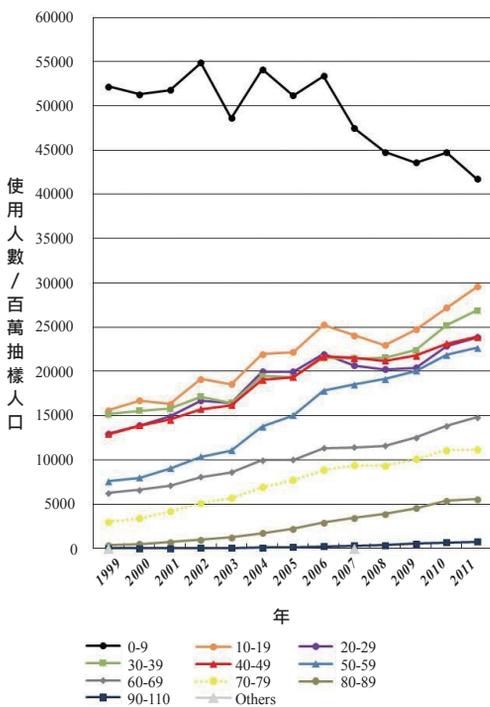
處方次數

圖一 1999-2011 年國內使用 domperidone 成分藥品之使用人數及處方次數 (百萬人抽樣檔)

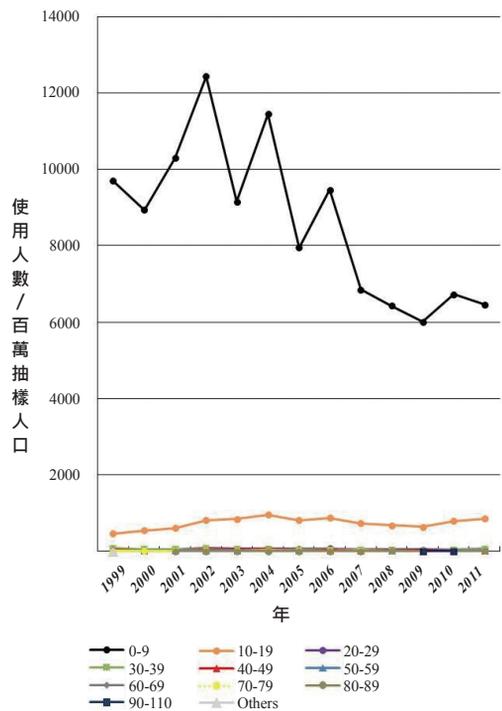
另觀察處方開立次數，栓劑劑型處方量波動不大，口服劑型處方量於2007至2008年一度略為下降，但後續處方量仍逐年上升；整體而言，國內 domperidone 成分藥品處方量呈現逐年上升的趨勢。

以每10歲為年齡分層來觀察（圖二），不論口服劑型或栓劑，小於10歲孩童使用 domperidone 的人數皆是各年齡層之冠。若進一步分析10歲以下孩童及60至100歲老年人（本次安全訊息提及之高風

險族群）使用 domperidone 口服劑型的人數占該年齡層之比例（圖三），10歲以下孩童約有37至50%使用 domperidone，60至100歲老年人則是13至20%左右。以2011年健保資料為例，分析口服劑型的開立科別（圖四），發現所開立之處方多來自於家醫科、小兒科、內科、耳鼻喉科及腸胃內科，值得注意的是婦產科的處方量也不在少數。

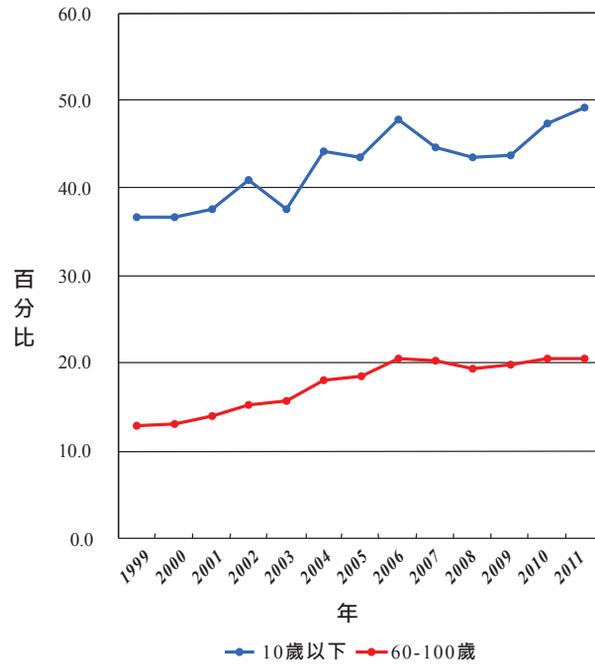


口服劑型

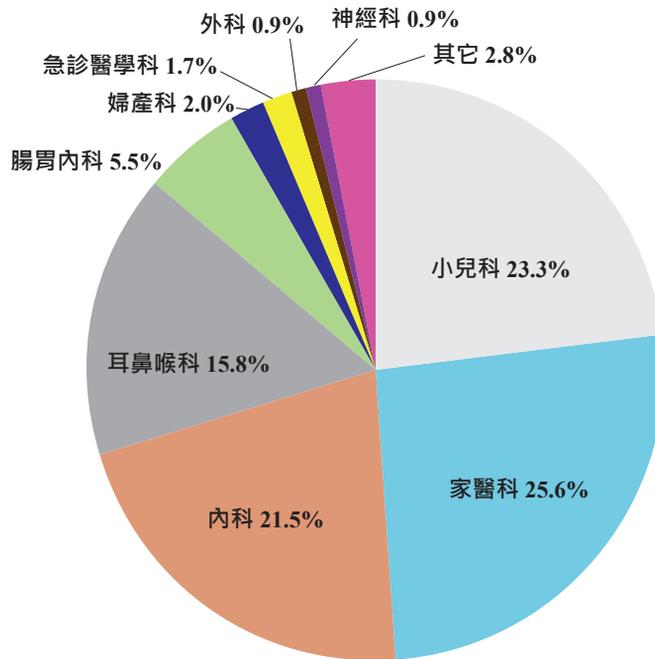


栓劑劑型

圖二 1999-2011 年國內使用 domperidone 成分藥品之使用年齡分布 (百萬人抽樣檔)



圖三 1999-2011年 domperidone 口服劑型使用人數百分比 (10歲以下及 60-100歲)



圖四 2011年國內開立 domperidone 成分藥品之科別分布 (百萬人抽樣檔)

 討論

本研究分析國內通報疑似因 domperidone 成分藥品引起不良反應之通報資料，發現因 domperidone 引起之 2 例危及生命案件，使用者年齡皆為 60 歲以上且不良反應症狀和 torsades de pointes 有關，亦有併用可能影響 domperidone 代謝之中度 CYP3A4 抑制劑 diltiazem 及可能延長 QT interval 的巨環類抗生素 azithromycin，其用藥原因為胃食道逆流及消化不良，無法得知是否有噁心嘔吐症狀。

針對 domperidone 之臨床效益進行文獻回顧，發現 domperidone 用來治療噁心嘔吐，在某些臨床試驗證實比安慰劑有效²，而針對胃食道逆流、糖尿病胃輕癱及功能性消化不良等，系統性回顧及小型臨床試驗多數則未有定論或認為與安慰劑相比沒有較大的效益³。更早期的大型臨床試驗，收納 1298 名功能性消化不良的病人，研究結果顯示使用 domperidone 每日劑量 30 mg 的 227 名病人的症狀有改善，但相較於安慰劑，其效益並未達到統計上顯著的差異 ($p = 0.19$)⁴。2013 年更新的胃食道逆流診療指引⁵亦指出 domperidone 用於胃食道逆流治療上的證據不足。至於在胃輕癱的治療角色上，2013 年美國胃腸醫學會 (American College of Gastroenterology, ACG)

發表的胃輕癱 (gastroparesis) 治療指引⁶，則仍將 domperidone 視為 metoclopramide 的替代選擇之一，因此認為 domperidone 對於胃輕癱仍有一定的治療效果。

2014 年 4 月歐盟協調小組 (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human, CMDh) 亦同意藥物安全監視風險評估委員會 (PRAC) 之建議⁷，認為目前有足夠證據支持成人服用 domperidone 10 mg (最多每日三次) 治療噁心嘔吐；另外，雖然目前已知在孩童的作用機轉與成人無不同，但效益證據有限，仍需進一步的研究證明在孩童族群使用 domperidone 治療噁心嘔吐的有效性。除此之外，domperidone 長期用於其他適應症，如消化不良 (dyspepsia) 及胃食道逆流 (gastro-oesophageal reflux disorder, GERD) 的研究證據不足，因此目前認為使用在上述適應症的風險高於效益。

針對安全性部分，2005 年 Straus et al.⁸ 利用資料庫進行病例對照研究，發現使用 domperidone 會增加發生心因性猝死 (SCD) 的風險 (adjusted OR: 3.8; 95% CI: 1.5-9.7)。隨後也有許多研究都顯示 domperidone 的使用會增加發生 SCD 或嚴重心室性心律不整 (SVA) 的風險，更有研究發現，domperidone 比起同樣因為心臟方面副作用而下

市的 cisapride，在 SCD 的發生率較高^{9,10}。此外，也有研究進一步發現 domperidone 之使用者超過 60 歲或每日劑量超過 30 mg 時會增加風險，2010 年 van Noord et al.¹¹ 利用資料庫進行病例對照研究，結果除顯示使用 domperidone 會增加 SCD 風險 (OR: 3.72; 95% CI: 1.72-8.08) 之外，更發現若限制每日劑量僅 30 mg，SCD 風險較低 (adjusted OR: 1.41; 95% CI: 0.38-5.32)，但若超過 30 mg 則 SCD 的風險較高 (adjusted OR: 11.2; 95% CI: 2.02-62.45)。另外一項由原廠公司支持的研究¹²，結果同樣顯示使用 domperidone 相較於未服藥者會增加發生 SVA/SCD 的風險 (adjusted OR: 1.59; 95% CI: 1.28-1.98)，和服用 proton pump inhibitors 者相比亦同 (adjusted OR: 1.44; 95% CI: 1.12-1.86)；而大於 60 歲的病人使用 domperidone 引起 SVA/SCD 的風險更高 (adjusted OR: 1.64; 95% CI: 1.31-2.05)。此外，domperidone 主要經由 CYP3A4 代謝，體外試驗顯示併用此類酵素抑制劑會增加 domperidone 的濃度。另一隨機雙盲試驗，收納 24 位健康受試者，使用每日劑量 domperidone 40 mg 與 ketoconazole 400 mg，結果在 14 名男性受試者中，併用 ketoconazole 使 domperidone 血中濃度增加 3 倍且受試者發生 QT interval 延長¹³，因此認為併用 domperidone

及 ketoconazole 為使用上的禁忌。

而 EMA 本次的評估結果也認為，雖然在健康受試者使用 domperidone 10 mg 及 20 mg 每日四次時未發現有顯著的 QT interval 延長，但是研究本身的限制條件局限了結論之可信度。EMA 同時回顧不良反應通報資料，發現在使用 domperidone 且發生嚴重心血管不良事件的案例中，約 40% 的病人超過 60 歲且多數已有心血管危險因子、心血管病史或併用治療心律不整的藥物；死亡案例中，約 47% 併有其他危險因子。另外，從藥物交互作用的研究及自主通報資料也發現，有顯著比例的案例併用疑似或已知會導致 QT interval 延長之藥物、CYP3A4 抑制劑或耗鉀型利尿劑 (potassium-wasting diuretics)，故禁止 domperidone 併用可能引起 QT interval 延長的藥物及強效 CYP3A4 抑制劑。

除 EMA 外，美國食品藥物管理局 (US FDA) 於 1998 年因 domperidone 可能引起不規律心跳、心跳停止或猝死等嚴重不良反應而將其下市¹⁴，但目前准許 12 歲以上有嚴重腸胃道相關疾病 (胃食道逆流併有上消化道症狀、胃輕癱及長期便秘)，經標準療法治療失敗且無其他替代治療可選擇之病人，透過試驗用新藥計畫取得使用 domperidone 之相關授權¹⁵。

加拿大衛生部 (Health

Canada) 亦曾於 2012 年 3 月發布關於 domperidone 成分藥品安全資訊¹⁶，認為 domperidone 的使用和增加 SCD/SVA 的風險有關，每日劑量大於 30 mg 及年齡大於 60 歲者，發生 SCD/SVA 的風險可能較高。日本厚生勞動省核准之 domperidone 口服藥¹⁷，亦於仿單「其他注意事項」處有記載國外有關於嚴重心室心律不整和猝死之案例，且老人及高劑量使用者發生風險較高。而澳洲診療產品局 (TGA) 在 EMA 發布對 domperidone 的評估結果後，也開始進行相關風險評估¹⁸。

另本研究分析國內健保資料結果顯示，小兒科為主要開立 domperidone 科別之一，且小於 10 歲兒童為栓劑的主要使用族群，但國內 domperidone 的兒童口服建議劑量卻為 EMA 建議劑量的 4 倍。經文獻回顧發現，兒童相關的 domperidone 建議劑量文獻不多且年代久遠，EMA 本次安全訊息亦無詳述建議原由，推測建議劑量是以 35 kg 的兒童使用不超過 30 mg (成人每日最大劑量) 為原則換算而來，但相比同類的 metoclopramide，文獻顯示兩者對於減輕噁心嘔吐及脹氣的程度相當^{19,20}，且國內亦有核准之 metoclopramide 糖漿可做為兒童替換使用。

衛生福利部食品藥物管理署已針對 domperidone 成分藥品進行國

內相關風險之整體性評估，考量許多文獻對 domperidone 可能會增加嚴重心室性心律不整及心因性猝死的風險、相關風險因子及併用禁忌等多有研究，還有其他先進國家對 domperidone 的使用或併用禁忌和注意事項等提出之建議及國內處方之特性等後，比照 EMA 降低 domperidone 口服劑型之建議用法用量，「成人」及「大於 12 歲且體重超過 35 公斤之青少年」每日最大劑量修訂為 30 mg (每次 10 mg，每日三次)；「12 歲以下兒童」及「12 歲以上體重小於 35 公斤之青少年」則為每次 0.25 mg/kg，每日最多三次。另修訂栓劑劑型之建議用法用量，「成人」及「12 歲以上體重大於 35 公斤之青少年」為每次 10-30 mg，每日最多二次；「12 歲以下兒童」及「12 歲以上體重小於 35 公斤之青少年」則為每次 10 mg，每日最多三次。仿單禁忌處亦增列中度至嚴重肝功能障礙者、已知存在延長心臟傳導間隔，特別是 QTc，有顯著電解質異常或原有心臟疾病 (如鬱血性心衰竭) 者、併用可能引起 QT 延長之藥品及強力 CYP3A4 抑制劑 (不管是否有 QT 延長之作用)。食品藥物管理署同時要求許可證持有廠商加強仿單警語和交互作用等描述，相關詳細評估結果²¹ 已公告於食品藥物管理署網站。



結 論

根據國內不良反應通報資料，因 domperidone 成分藥品引起之 2 例危及生命案件，使用者皆為心律不整之不良反應且為 60 歲以上老年人。許多文獻亦已顯示，使用 domperidone 可能會增加嚴重心室性心律不整及心因性猝死的風險，特別是在某些特定的危險因子（如年齡大於 60 歲、每日劑量超過 30 mg 以及正在服用會使 QT interval 延長之藥品或 CYP3A4 抑制劑等）下，風險更會增加。衛生福利部食品藥物管理署雖已針對此一安全性議題進行風險管控措施，然臨床上使用 domperidone 仍應注意使用劑量、禁忌、交互作用及不良反應相關症狀的發生，並使用最短治療時間（EMA 建議 domperidone 的治療期間不應超過一週），以降低藥物不良反應所造成的傷害。



參考文獻

1. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. (2014, March 7). PRAC recommends restricting use of domperidone. Retrieved April 23, 2015, from http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/03/news_detail_002039.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
2. Reddymasu SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *The American journal of gastroenterology*. 2007; 102 (9): 2036-2045.
3. Hondeghem LM. Domperidone: limited benefits with significant risk for sudden cardiac death. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2013; 61(3): 218-225.
4. Corazza GR, Biagi F, Albano O, et al. Levosulpiride in functional dyspepsia: a multicentric, double-blind, controlled trial. *The Italian journal of gastroenterology*. 1996; 28(6): 317-323.
5. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *The American journal of gastroenterology*. 2013; 108(3): 308-328; quiz 329.
6. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. Clinical guideline: management of gastroparesis. *The American journal of gastroenterology*. 2013; 108(1): 18-37; quiz 38.
7. Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human. (2014, April 25). CMDh confirms recommendations on restricting use of domperidone-containing medicines. Retrieved April 23, 2015, from http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/04/news_detail_002083.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
8. Straus SM, Sturkenboom MC, Bleumink GS, et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *European heart journal*. 2005; 26(19): 2007-2012.
9. De Bruin ML, Langendijk PN, Koopmans RP, Wilde AA, Leufkens HG, Hoes AW. In-hospital cardiac arrest is associated with use of non-antiarrhythmic QTc-prolonging drugs. *British journal of clinical pharmacology*. 2007; 63(2): 216-223.
10. Hennessy S, Leonard CE, Palumbo CM, Bilker WB, Newcomb C,

- Kimmel SE. Diagnostic codes for sudden cardiac death and ventricular arrhythmia functioned poorly to identify outpatient events in EPIC's General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2008; 17(12): 1131-1136.
11. van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, Verhamme K, Sturkenboom MC. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug safety*. 2010; 33(11): 1003-1014.
 12. Johannes CB, Varas-Lorenzo C, McQuay LJ, Midkiff KD, Fife D. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2010; 19(9): 881-888.
 13. Boyce MJ, Baisley KJ, Warrington SJ. Pharmacokinetic interaction between domperidone and ketoconazole leads to QT prolongation in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *British journal of clinical pharmacology*. 2012; 73(3): 411-421.
 14. U.S. Food and Drug Administration. (2012, October 4). FDA takes action against thousands of illegal Internet pharmacies. Retrieved April 23, 2015, from <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm322492.htm>.
 15. U.S. Food and Drug Administration. Domperidone – How to Obtain. Retrieved April 23, 2015, from <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/investigationalnewdrugindapplication/ucm368736.htm>.
 16. Health Canada. (2012, March 7). Domperidone Maleate – Association with Serious Abnormal Heart Rhythms and Sudden Death (Cardiac Arrest). Retrieved April 23, 2015, from <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2012/15857a-eng.php>.
 17. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ドンペリドン錠 5mg 「日医工」 / ドンペリドン錠 10mg 「日医工」. Retrieved April 23, 2015, from http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/530169_2399005F1191_1_02#CONTRAINDICATIONS.
 18. Therapeutic Goods Administration. (2014, April 2). Domperidone (Motilium) and effects on the heart. Retrieved April 23, 2015, from <http://www.tga.gov.au/monitoring-communication/domperidone-motilium-and-effects-heart#.U32ybdKSxfZ>.
 19. Roy P, Patel NH, Miller AJ. A comparison of controlled release metoclopramide and domperidone in the treatment of nausea and vomiting. *The British journal of clinical practice*. 1991; 45(4): 247-251.
 20. Patterson D, Abell T, Rothstein R, Koch K, Barnett J. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *The American journal of gastroenterology*. 1999; 94(5): 1230-1234.
 21. 食品藥物管理署 (西元 2014 年 11 月 12 日)。公告含 domperidone 成分藥品之安全性及療效再評估結果相關事宜【公告】。台北市：衛生福利部。西元 2015 年 4 月 23 日，取自 <http://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?id=11783&chk=d3f75874-f373-400b-95ab-a4b53be9850f¶m=pn#.VTYc3NKqqk>.

從國外保健類食品安全警訊看 市售減重類產品的潛在風險

紀美琴、唐如意、鄧喬文、黃鈺生

財團法人藥害救濟基金會

前言

隨著健康意識抬頭，國人食用保健類食品的風氣亦隨之盛行，標榜各式健康訴求的產品，受到了廣大消費者的青睞。一般消費者受到廣告的影響，都認為保健類食品比藥品安全，以致過分輕忽，不當食用而導致食用者健康遭受危害。有鑑於此，我國衛生福利部食品藥物管理署（前身為衛生署食品藥物管理局）自2007年（民國96年）起委託財團法人藥害救濟基金會，辦理「全國健康食品及膠囊錠狀食品非預期反應通報系統」業務，除受理國內通報案件，建立健康食品安全性的本土資料庫外，亦每日蒐集各國政府（包括：我國、美國 Food and Drug Administration, FDA、加拿大 Health Canada、英國 Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA、歐盟 European Medicines Agency, EMA、澳洲 Therapeutics Goods Administration, TGA、日本厚生勞動省以及香港衛

生署等）公開釋出的保健類食品安全性警訊，即時提供主管機關參考，以適時採取相關管理措施；同時也將相關資訊轉化為衛教教材，經由「全國健康食品及膠囊錠狀食品非預期反應通報系統」官網上的分享，提醒民眾注意，以保障國人健康。

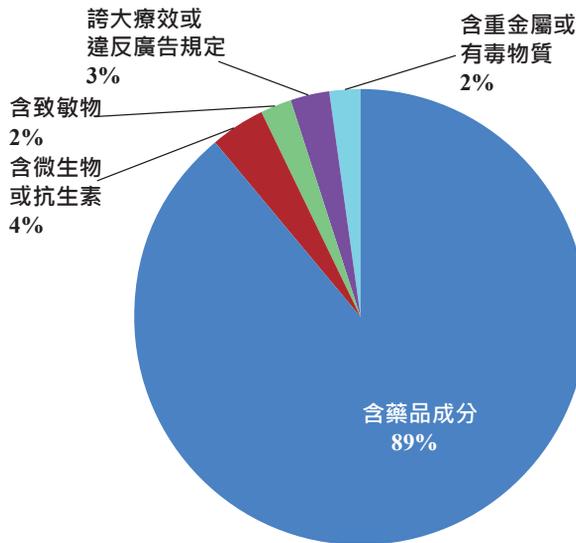
從「保健類食品安全警訊」， 分析減重類產品的潛在風險

所蒐集到的國外保健類食品安全警訊，雖皆以官方公布之訊息為主，但分析其訊息內容及揭露原因則相當多元，依其發布原因大致可分為數類，包括：不良事件個案報告、產品檢測不符規定、產品受到微生物或抗生素汙染、產品含致敏物、重金屬或有毒物質、廣告不實，以及產品違法添加藥品成分等情事；且常見同一則警訊中提及多樣產品及事由。本文將上述警訊內容歸納整理後，進一步分析減重類產品之潛在風險。

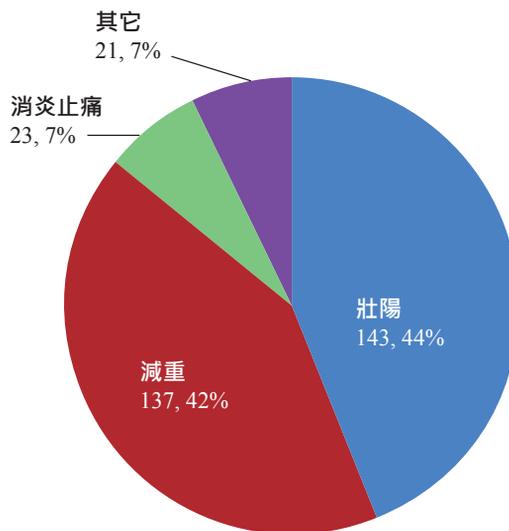
近兩年（2013~2014年）系統蒐集到之國外保健類食品安全警訊

共 375 則，訊息發布原因有高達 89 % 是「食品違法添加藥品成分」，這類產品除發布警訊外，多被主管機關下令回收（圖一）。進一步分析因「違法添加藥品成分」而發布

的 333 則訊息（89 %）中，依其產品功效訴求可大致歸為 4 大類：壯陽、減重、消炎止痛及其他，其中壯陽及減重類相關警訊各占 4 成以上（圖二）。



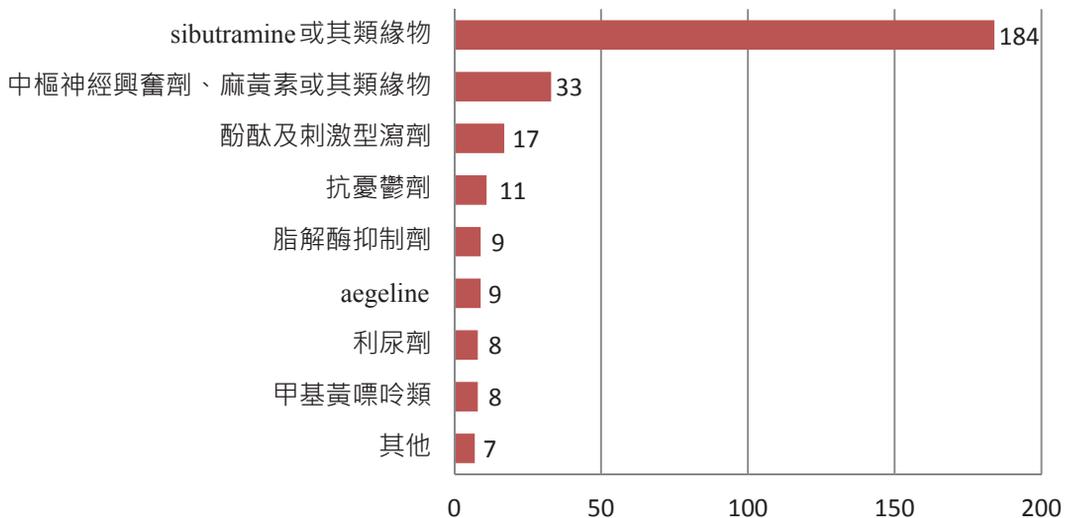
圖一 2013-2014 年國外安全警訊－發布原因



圖二 2013-2014 年國外安全警訊－含藥品成分種類

以減重類產品違法添加藥品成分之警訊為例，共監測到 137 則，涉及 282 項產品。進一步探究 282 項產品中所添加之藥品成分，有高達 184 項產品（65.2%）被檢出 sibutramine 或其類緣物（analogue，如：*N*-Desmethylsibutramine、*N*-di-Desmethylsibutramine 等），其中 64 項同時還加入了酚酞（phenolphthalein）；33 項產品摻有中樞神經興奮劑、麻黃素或其類緣物（如：dimethylamylamine, DMAA、diethylphenylethylamine, DEPEA、fenfluramine、dopamine、levodopa、

pseudoephedrine、synephrine 及 oxedrine 等）；17 項摻有酚酞及刺激型瀉劑（stimulant laxatives，如 sennoside、bisacodyl 等）；11 項為抗憂鬱劑（antidepressants，如：fluoxetine 等）；涉及脂解酶抑制劑（lipase inhibitors，如：orlistat、cetilistat 等）及 aegeline 的產品各 9 項；涉及利尿劑（diuretics，如：hydrochlorothiazide 等）及甲基黃嘌呤類（methylxanthines，如：theophylline、caffeine 等）產品各 8 項；其他則還有甲狀腺素、lorcaserin、2,4-Dinitrophenol（DNP）及其他不明成分（圖三）。



圖三 2013-2014 年國外安全警訊－減重藥品成分分析

藥品成分因其藥理作用，雖有療效但相對也有副作用的風險，必須在醫療專業人員處方或指示下，透過合理使用來減少這些副作用的發生。而這些「食品違法添加藥品成分」的產品，因不肖商人的非法添加，讓購買者誤以為是低風險的食品，而在不知情的狀況下暴露在這些藥品成分的副作用風險中；同時又因為缺乏醫療專業人員的專業指導，當發生藥品成分的副作用時，常誤以為是「排毒」而輕忽，以致情況惡化而危及健康。尤其這些違法添加以 sibutramine 成分為大宗，固然 sibutramine 過去曾是上市藥品，可能因此成為訴求減重產品最常被違法添加的成分，但是因為該成分「增加心血管疾病」的風險，已被各國勒令下市，更何況多項產品甚至同時違法添入 2 種以上的藥品成分，不僅有上述的疑慮，更可能因為交互作用產生嚴重的不良反應，如 sibutramine 及 fluoxetine 併用，可能造成致命的血清素症候群（serotonin syndrome）等問題，違法添加藥品成分的減重類產品，可能導致的風險不容小覷。

Sibutramine 對心血管的風險

Sibutramine 作用於中樞神經系統的下視丘，為正腎上腺素（norepinephrine）、血清素（serotonin）及較輕程度的多巴胺（dopamine）的再回收抑制劑，

有抑制食慾、增加飽足感的作用。Sibutramine 在 1997 年被歐洲及美國核准上市，成為減重的合法藥品，我國則於 2002 年核准，其適應症為：「體重控制計畫之支持療法－BMI 大於或等於 30 kg/m² 的營養型肥胖病人，或 BMI 大於或等於 27 kg/m² 併有第二型糖尿病、高血脂等危險因子的營養型體重過重病人」。然而因為 sibutramine 在中樞神經系統抑制神經傳導物質再回收的機轉，具擬似交感神經的作用，因此該成分對於心臟血管疾病的風險一直是爭議的話題。

直到 2009 年的一項歷時 6 年，追蹤 1 萬餘人的大型跨國臨床試驗 SCOUT（Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial），才確立 sibutramine 的風險大於效益。SCOUT 採用雙盲、隨機、安慰劑對照試驗，評估 55 歲以上具心血管危險因子者，在適當飲食及運動下，長期使用 sibutramine 對於心血管事件發生之影響。結果顯示在試驗期間，sibutramine 組的血壓持續較安慰劑組高、心跳也較快；此外，sibutramine 組發生非致死性心肌梗塞、非致死性腦中風等心血管事件的比率，更較安慰劑組增加了 16%（hazard ratio, 1.16; 95% confidence interval）¹。由於原本 sibutramine 的使用是希望透過減輕肥胖者體重，以減少心血管事件的風險，但 SCOUT 的試驗結果卻揭

露使用 sibutramine 反而增加風險，因此，在「減重」的療效和「增加心血管疾病」風險兩者的衡量下，其造成的風險遠高於療效，於是歐盟於 2010 年 1 月將該藥撤離市場，美國、澳洲於同年 10 月亦決議下市，我國經藥品安全評估後也全面廢止含 sibutramine 成分之 15 張藥品許可證。自此，sibutramine 從合法藥品成為藥事法定義的「禁藥」，不得有製造、輸入及販賣之情事。



減重產品其他違法添加成分之風險

除了 sibutramine，分析其他被不法添入的成分還有：

1. 中樞神經興奮劑、麻黃素及其類緣物：

此類藥品的化學結構均與第二級毒品安非他命 (amphetamine) 非常類似，具有抑制食慾的效果。其擬交感神經的作用，造成心跳增快、血壓上升及諸多心血管事件，且具有成癮性，多屬禁藥，不得製造、販售；其中僅有麻黃素類製劑具醫療用途，為解鼻充血劑及支氣管擴張劑，雖屬合法藥品，但目前政府為防範此類藥物流於非法製毒，對於使用、販售、甚至原料藥均訂有嚴格的管制措施，以防止其濫用。

2. 酚酞及刺激型瀉劑：

酚酞早期作為瀉劑使用，其後因致癌疑慮，已不再作此用途，現

多用於實驗室之酸鹼指示劑。由於取得容易、價格便宜，常被不肖業者加入產品，以達減重之效；刺激型瀉劑則以番瀉葉成分（如 sennoside）及 bisacodyl 為主。瀉劑容易使服用者對其產生依賴，長期使用反而引發便秘，甚至可能導致結腸黑變病（melanosis coli，MC），嚴重者可能引起腸癌²。

3. 抗憂鬱劑：

抗憂鬱劑中的選擇性血清素回收抑制劑（selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs，如 fluoxetine，即百憂解 Prozac[®] 之成分），由於抑制血清素回收的機轉，有抑制食慾的效果，臨床上亦用於治療暴食症及強迫症，卻因此常被作為減重之用。該類成分可能造成失眠、頭痛、心悸等副作用，影響範圍廣布中樞神經、心血管及生殖系統等。

4. 脂解酶抑制劑：

此類藥品透過抑制分解脂肪的酵素，使攝入的脂肪無法被代謝、吸收而減少熱量的產生與攝取。由於抑制脂肪吸收，使脂肪直接排出體外，因此副作用多與腸胃道相關，如脹氣、過度排氣、油便、排便失禁等；此外，因其阻礙脂溶性維生素 A、D、E、K 的吸收，可能造成營養失衡³。目前在我國唯一取得許可證的減重藥品成分 orlistat（如羅氏鮮 Xenical[®]）即屬此類，其他類

緣物（如 cetilistat）則屬禁藥。

5. Aegeline：

Aegeline 為一種萃取自芸香科植物硬皮橘 (*Aegle marmelos*) 的生物鹼，古印度傳統醫療阿育吠陀 (Ayurvedic Medicine) 使用此成分由來已久，然效用及安全性證據不明，非屬合法藥品，更不得添入保健類食品或是膳食補充品。根據近兩年監控資料顯示，涉及 aegeline 的產品雖然只有 9 項，但是卻在美國及世界各地造成多起肝損害案件，受害者達數百人，除急、慢性肝炎外，嚴重者更造成肝衰竭，需肝臟移植，並已有受害者死亡的報告⁴。

6. 利尿劑 (diuretics)：

利尿劑係透過抑制腎小管再回收離子，以增加排尿量及減少水腫，臨床用途為降血壓、利尿，常被不當使用在減重產品中，藉由脫去水分而暫時減輕體重，但亦可能造成過度脫水、血壓過低、電解質失衡的危險。

7. 甲基黃嘌呤類 (methylxanthines)：

黃嘌呤 (xanthines) 為內生性物質，廣泛分布於人體，將結構加上甲基並做適當修飾則衍生出如茶鹼 (theophylline) 及咖啡因 (caffeine) 等具醫療用途之成分，可鬆弛平滑肌並有利尿效果。然該類成分可能導致興奮躁動、胃腸不

適、心悸，甚至有心律不整之風險。

8. 其他：

此外，由於甲狀腺素能增加代謝，因此也在違法添加之列。lorcaserin 成分作用於 5-HT_{2C} 受體以降低食慾與減少飲食能量涉入⁵，美國於 2012 年上市，雖為取得減重適應症之合法藥品，然不應被添入食品當中。2,4-Dinitrophenol (DNP) 原為工業生產及科學研究之用，因為能使代謝速率大幅增加，進而使更多脂肪被消耗，1930 年代於美國被廣泛作為減重之用，然因許多致命之副作用，如：心悸、高熱、抽搐，甚至死亡等，於 1938 年下市⁶。

結論

本文分析減重類產品違法含藥之樣態及可能風險，雖以國外官方發布之警訊為資料來源，但經比對我國食品藥物管理署歷年受理各機關送驗食品違法摻加西藥檢驗情形⁷，可發現本文分析結果與國內檢出之違法添加成分有高度相關，尤其在減重類成分中，皆以 sibutramine 及其類緣物、酚酞及刺激型瀉劑、中樞神經興奮劑、麻黃素及其類緣物等，為最常違法添加之成分，不只顯示國外食品安全警訊監控對國內食品安全維護極具參考價值，警訊監控亦可作為國內未來風險管理政策及新成分檢驗方向之參考。食品違法添加之藥品成分中，有些雖是上市藥品成分，但往往含量

及成分不明，一般民眾常誤以此類食品來源天然，在不知情的情況下長期使用，可能暴露於藥品禁忌症及嚴重藥物不良反應的風險中，造成身體傷害。

而部分違法添加之成分，為已知有風險疑慮之成分，尤其sibutramine或酚酞等成分，因有明顯的安全疑慮，已從上市藥品變成禁藥，若違法添加在食品中，所造成之危害更甚。因此，為了保障國人的健康與權益，除有賴政府機關積極的稽查與執法，國人更應主動建立「正當使用合法藥物」的正確觀念。民眾若有減重需求應就醫評估，切勿自行購買來路不明、標示不清，卻宣稱有減重療效的產品，不僅蒙受金錢損失，還可能傷害健康。若要使用保健類食品，也應諮詢專業醫療人員，並且務必配合健康的飲食及養成運動習慣。食用保健類食品後，若出現任何不適，除了立即停用並就醫外，也應向「全國健康食品及膠囊錠狀食品非預期反應通報系統」通報，網址：<http://hf.fda.gov.tw/>。透過安全疑慮評估研究之機制，將提升保健類食品使用之安全性，以維護全民之健康福祉。



參考文獻

1. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finan N, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Sharma AM, Shepherd GM, Rode RA, Renz CL; SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *The New England Journal of Medicine*. 2010 Sep 2; 363(10): 905-17.
2. Nusko G, Schneider B, Müller G, Kusche J, Hahn EG. Retrospective study on laxative use and melanosis coli as risk factors for colorectal neoplasma. *Pharmacology*. 1993; Oct; 47: 234-41.
3. Finan N, James WP, Kopelman PG, Lean ME, Williams G. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2000; 24(3): 306-313.
4. Bridget M. Kuehn, MSJ. Supplement Recalled Over Liver Risk. *Journal of American Medical Association*. 2013; 310(24): 2606.
5. Martin CK, Redman LM, Zhang J, et al. Lorcaserin, a 5-HT(2C) receptor agonist, reduces body weight by decreasing energy intake without influencing energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 837-845.
6. Johann Grundlingh, Paul I. Dargan, Marwa El-Zanfaly, and David M. Wood. 2,4-Dinitrophenol (DNP): A Weight Loss Agent with Significant Acute Toxicity and Risk of Death. *J Med Toxicol*. 2011 Sep; 7(3): 205-212.
7. 顧祐瑞、蔡麗瑤、林美智、徐雅慧、呂康祖、李蕙君、賴國誌、劉宜祝、陳玉盆、闕麗卿、施養志。101年度食品檢出西藥成分之分析。食品藥物研究年報。2013; 4:196-205。
1. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finan N, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Sharma AM, Shepherd GM, Rode RA, Renz CL; SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on

正當使用合法藥 藥害救濟有保障
不良反應要通報 藥品安全有把關



財團法人藥害救濟基金會

<http://www.tdrf.org.tw>

FB粉絲專頁：聰明用藥健康吃



全國藥物不良反應通報系統

<https://adr.fda.gov.tw>

全國健康食品與膠囊錠狀
食品非預期反應通報系統

<http://hf.fda.gov.tw>

FB粉絲專頁：

食不相瞞有保障·即時通報保健康



醫療器材不良反應通報系統

<http://www.fda.gov.tw/TC/site.aspx?sid=4211>

發行單位：財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

指導單位：衛生福利部食品藥物管理署

發行人：林水龍

總編輯：蔡翠敏

編輯顧問：毛蓓領、杜培文、林瑞宜、林敏雄、高純琇、劉麗玲

編輯委員：朱家瑜、沈若楠、林美淑、林淑文、柯韋名、陳文雯、黃義侑、

黃織芬、黃薇伊、謝右文

執行編輯：紀美琴、鄧艷屏

設計印刷：龍藝科技有限公司

地址：台北市中正區愛國東路22號10樓

電話：(02)2358-7343 (02)2396-0100 (通報中心專線)

傳真：(02)2358-4100

網址：<http://www.tdrf.org.tw>

<https://adr.fda.gov.tw>