

# 新藥介紹：Lurasidone (Latuda®)

國泰綜合醫院藥劑科 賴苡芊藥師

## 一、前言

世界衛生組織 (The World Health Organization, WHO) 指出精神相關的疾病，有逐漸增加全球負擔的趨勢。根據國內最新資料顯示，領有全民健康保險重大傷病證明，慢性精神病僅次於癌症。常見的精神疾病，包含思覺失調症、雙極性情感精神病、憂鬱症、妄想症、強迫症等。

思覺失調症 (schizophrenia)，舊名精神分裂症，是一種伴隨思考與知覺方面的病態扭曲所造成的異常疾病。常見的症狀有妄想、幻覺、言談及行為混亂等<sup>1</sup>。雙極性情感精神病 (Manic-Depressive psychosis)，舊名躁鬱症，是一種情緒狀態會在狂躁和憂鬱兩個極端之間變化的疾病。依精神疾病診斷及統計手冊第五版 (DSM-5) 分成第一型雙極性疾病、第二型雙極性疾病、循環型疾病等<sup>2</sup>。

抗精神病藥物調控大腦內部神經傳導物質改善病人的行為及精神狀態，一般可分為典型(第一代)抗精神病藥物與非典型(第二代)抗精神病藥物。典型抗精神病藥物藉由阻斷第二型多巴胺受體而有效減少正性精神病症狀，而非典型抗精神病藥物除了阻斷第二型多巴胺受體之外，對血清素的受體也具有親和力，能有效的治療負性精神病症狀並減少錐體外症候群的發生。

本文將介紹本院新進的非典型抗精神病藥物 Lurasidone (Latuda®)。

## 二、成份

Lurasidone 為一種口服藥品，每顆含有 Lurasidone 40mg。其外觀為白色至類白色圓形錠劑，一面刻有 L40 字樣。商品名為 Latuda®，中文商品名為樂途達錠。

## 三、治療用途

衛生福利部食品藥物管理署核准的適應症為：治療成人及青少年(13~17歲)思覺失調症，以及第一型雙極性疾患之鬱症發作。本藥品用於治療第一型雙極性疾患之鬱症發作時，可單一療法用於治療患有第一型雙極性疾患之鬱症發作的成人和兒童及青少年(10至17歲)；若配合鋰鹽或 Valproate 之輔助療法，則是治療患有第一型雙極性疾患之鬱症發作的成人。

## 四、作用機轉

Lurasidone 是一種非典型抗精神病藥物，其治療思覺失調症和雙極性疾患之鬱症發作的作用機轉可能與中樞多巴胺第二型 (D<sub>2</sub>) 受體和血清素第二型 (5-HT<sub>2A</sub>) 受體拮抗作用有關。

## 五、藥物動力學

Lurasidone 的作用主要來自於其原型藥，在每日 20~160 mg 的劑量下，Lurasidone 的藥物動力學與劑量成比例。開始服用 Lurasidone 後，7 日內會達到藥物穩定狀態濃度。服用 40 mg 的平均藥物排泄半衰期是 18 小時。

Lurasidone 吸收後在 1~3 小時內可以到達血漿中藥物濃度高峰，預估其吸收率為服用劑量的 9~19%。在一項食物影響試驗中顯示，進食後服用 Lurasidone 的平均 C<sub>max</sub> 與 AUC 分別為空腹時的 3 倍與 2 倍。

Lurasidone 主要經 CYP3A4 代謝，主要的生物轉換途徑為氧化 N-脫烷基化 (N-dealkylation)、羥化降冰片環 (hydroxylation of norbornane ring) 和 S-氧化 (S-oxidation)。

單次服用碳 14 標定的 Lurasidone 後，可在尿液和糞便中收集到約服用量 89% 的放射

性物質，其中約 80% 經糞便回收、9% 經尿液回收。

## 六、劑量及用法

Lurasidone 治療思覺失調症時，成人及青少年的建議起始劑量，皆為每日 40mg，一天一次。成人建議的最大劑量為每日 160 mg；而在青少年建議的最大劑量則為每日 80 mg。

Lurasidone 治療第一型雙極性疾患之鬱症發作時，無論單一療法，或是配合鋰鹽或 valproate 之輔助療法，成人的建議起始劑量為每日 20 mg，一天一次。最大劑量為每日 120 mg。而在兒童及青少年(10 至 17 歲)建議起始劑量為每日 20 mg，一天一次，作為單一療法。最大劑量為每日 80 mg。

特殊族群的劑量調整方面，對於腎功能不全的病人，若中度(肌酐清除率 30~50 mL/min)，及嚴重(肌酐清除率 <30 mL/min)的腎功能不全，其起始劑量為每日 20mg，每日劑量不得超過 80mg。而在肝功能不全的病人，若為中度(肝硬化指數 7~9)及嚴重(肝硬化指數 10~15)的肝功能不全，建議起始劑量為每日 20mg。中度肝功能不全病人的每日劑量不得超過 80mg，嚴重肝功能不全病人的每日劑量不得超過 40mg。

Lurasidone 應與食物(飯後 30 分鐘內/至少 350 卡路里)併服，可增加其吸收效果(其 AUC 約增加 2 倍，Cmax 約增加 3 倍)。

## 七、藥物交互作用

由於 Lurasidone 主要經由 CYP3A4 代謝，應避免併用與葡萄柚、強力 CYP3A4 抑制劑(如：Ketoconazole, Clarithromycin 等)或強力 CYP3A4 誘導劑(如：Rifampin, Phenytoin, Carbamazepine 等)。

若已使用 Lurasidone，同時需併用中度 CYP3A4 抑制劑(如：Diltiazem, Atazanavir, Erythromycin, Fluconazole, Verapamil 等)治療時，Lurasidone 的劑量應減為原劑量的一半；反之，若 Lurasidone 和中度 CYP3A4 誘導劑併用時，以 CYP3A4 誘導劑進行長期治療(7 天或更長)後，可能需增加 Lurasidone 的劑

量。

## 八、懷孕與授乳

目前 Lurasidone 尚無適當並控制良好於孕婦進行的人體試驗。新生兒若在妊娠晚期暴露到抗精神病藥物，出生後有發生錐體外症狀或戒斷症狀的風險。研究指出這些新生兒的症狀包括躁動、亢進、肌張力低下、震顫、嗜睡、呼吸窘迫和餵食障礙。這些併發症的嚴重程度依個體不同而異，有些案例其症狀可自行復原，亦有些案例的新生兒需住入加護病房或住院時間延長。若在使用 Lurasidone 期間發現懷孕或有計畫要懷孕，須告知醫生。僅在其潛在效益大於對胎兒之潛在風險時，才可讓孕婦服用。

在大鼠授乳時，Lurasidone 會分泌到乳汁中。目前尚未證實 Lurasidone 或其代謝物是否會分泌至人類乳汁中。顧及對哺乳嬰兒的潛在嚴重不良反應，應考量停藥對母親的風險，以決定是否中斷授乳或停藥。

## 九、臨床治療地位

目前多數臨床治療指引建議精神治療藥物的使用，應根據病人的臨床表現和抗精神病藥物的副作用<sup>3-5</sup>。在 2018 年 ISBD (International Society For Bipolar Disorders) 治療指引中<sup>4</sup>，Lurasidone 第一線用於單一或輔助治療雙極性疾患之鬱症發作，並考慮用於需要快速治療反應(如：有自殺風險增加等)或有焦慮症狀者。多篇統合分析的研究也顯示<sup>6,7</sup>，Lurasidone 在思覺失調症以及雙極性病人之鬱症發作的控制良好。

Lurasidone 藥理作用與組織胺和蕁毒鹼受體親和力低<sup>5,8</sup>，影響體重、血糖、血脂、三酸甘油酯、總膽固醇、泌乳激素及 corrected QT (QTc) interval 延長的作用較小。然而其多巴胺受體親和力高，使用抗巴金森藥物及靜坐不能之風險較大，使用上仍需要注意。

## 十、臨床研究

在一項為期六週的隨機、雙盲、安慰劑與主動對照試驗當中，將 486 位思覺失調症

的住院病人隨機分為四組，分別是每日晚間服用一次的 Lurasidone 80mg (n=125)、Lurasidone 160mg (n=121)、Quetiapine XR 600 mg (n=119)、安慰劑(n=121)，比較服藥六週後 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)與Clinical Global Impressions severity (CGI-S)的分數差異。結果顯示，服用 Lurasidone 80mg與 160mg 及 Quetiapine XR 600 mg的病人在PANSS及CGI-S量表的分數中皆有顯著的進步，但服用Lurasidone造成體重上升與膽固醇增加的不良反應相較於 Quetiapine有顯著的減少<sup>9</sup>。

另一篇隨機、雙盲、安慰劑對照研究當中，共收納了 348 位第一型雙極性疾患鬱症發作的病人，在原本傳統使用 Lithium 或 Valproate 單一療法的情況下隨機分成兩組，再加入 Lurasidone (n=183)和安慰劑(n=165) 作為輔助療法，比較服藥六週之後的 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)及Clinical Global Impressions scale in bipolar illness (CGI-BP)的分數變化。結果顯示，服用 Lurasidone 作為輔助療法的病人在 MADRS 與 CGI-BP 的分數中皆有顯著的下降，表示以 Lurasidone 作為輔助療法可以有效的減少病人憂鬱的症狀並提升生活品質<sup>10</sup>。

## 十一、藥物安全性

Lurasidone 常見的副作用包括：血脂異常 (3.8~14.3%)、血糖升高 (1.3~12.7%)、體重增加 (2.4~7%)、腹瀉 (3~5%)、噁心 (10~17%)、嘔吐 (2~9%)、靜坐不能 (5.6~22%)、錐體外症狀 (6~39%)，帕金森氏症 (高達 17%)、嗜睡 (7.1~26.5%)、焦慮症 (4~5%)<sup>6</sup>。

嚴重的副作用包括：姿勢性低血壓 (0.3~2.9%)、暈厥 (0.1%)、顆粒性白血球缺乏症、腦血管意外 (0.1~1%)、癲癇發作 (<1%)、遲發性運動障礙、短暫性腦缺血發作、自殺念頭、血清肌酐升高<sup>11</sup>。

## 十二、院內同類藥比較

本院目前已有的口服非典型抗精神病藥物包含：Lurasidone、Aripiprazole、Olanzapine、Paliperidone、Clozapine、

Quetiapine、Risperidone，詳細藥物比較表見表一。

## 十三、結語

Lurasidone 為非典型精神治療藥物，除了能治療成人及青少年思覺失調症外，也能治療第一型雙極性疾患的鬱症發作。其藥理作用可藉由拮抗中樞多巴胺第二型受體和血清素第二型受體來控制病程，在多篇研究中顯示對於疾病的控制良好。另外，長期使用時對心血管及代謝功能影響也較小，為治療上的新選擇。

## 十四、參考文獻

1. 國立臺灣大學醫學院附設醫院精神醫學部 (2015)。認識思覺失調症。衛生福利部
2. 國立台灣大學醫學院附設醫院精神醫學部 (2014)。躁鬱症。衛生福利部
3. 2019–2020 Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Adults (2020). The University of South Florida, Florida Medicaid Drug Therapy Management Program sponsored by the Florida Agency for Health Care Administration.
4. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018 Mar;20(2):97-170.
5. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2020 Sep 1;177(9):868-872.
6. Ostacher M, Ng-Mak D, Patel P, et al. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for bipolar

- depression: A systematic review and network meta-analysis. *World J Biol Psychiatry*. 2018 Dec;19(8):586-601.
7. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019 Sep 14;394(10202):939-951.
  8. Siafis, S., Tzachanis, D., Samara, M., & Papazisis, G. (2018). Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. *Current neuropharmacology*, 16(8), 1210–1223.
  9. Loebel A, Cucchiaro J, Sarma K, et al. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *Schizophr Res*. 2013 Apr;145(1-3):101-9.
  10. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, et al. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2014 Feb;171(2):169-77.
  11. 廠商資料：樂途達錠(Latuda<sup>®</sup>), Lurasidone. Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd. 2020.
  12. 廠商資料：安立復錠(ABILIFY<sup>®</sup>), Aripiprazole. Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. 2020.
  13. 廠商資料：津普速口溶錠(Zyprexa<sup>®</sup>OD), Olanzapine. Catalent U.K. Swindon Zydis Ltd. 2019.
  14. 廠商資料：思維佳持續性藥效錠(Invega<sup>®</sup>ER), Paliperidone. Janssen Cilag Manufacturing L.L.C. 2019.
  15. 廠商資料：來特平錠(Zapine<sup>®</sup>), Clozapine. 信東生技股份有限公司. 2019.
  16. 廠商資料：優達平膜衣錠(Utapine<sup>®</sup>FC), Quetiapine. 瑞士藥廠股份有限公司. 2019.
  17. 廠商資料：思樂康持續性藥效錠(Seroquel<sup>®</sup>XR), Quetiapine. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. 2019.
  18. 廠商資料：瑞波膜衣錠(Risperidone<sup>®</sup>FC), Risperidone. 中國化學製藥股份有限公司. 2016.

表一、院內同類藥品比較<sup>5-8,11-18</sup>

藥名	Lurasidone	Aripiprazole	Olanzapine	Paliperidone	Clozapine	Quetiapine	Risperidone	
商品名	Latuda <sup>®</sup>	Abilify <sup>®</sup>	Zyprexa <sup>®</sup> OD	Invega <sup>®</sup> ER	Zapine <sup>®</sup>	Utapine <sup>®</sup> Seroquel <sup>®</sup> XR	Risperidone <sup>®</sup>	
含量/ 劑型	40mg/tab	5mg/tab	10mg/OD tab	3mg/ER tab	100mg/tab	25 mg/FC tab 200 mg/ER tab	2 mg/FC tab	
受體親和力	D <sub>2</sub>	++++	++++ (PA)	+++	+++	++	++/+	+++
	5-HT <sub>1A</sub>	+++ (PA)	+++ (PA)	+ (PA)	+ (PA)	++ (PA)	++/+ (PA)	+ (PA)
	5-HT <sub>2A</sub>	++++	+++	++++	++++	++++	+	++++
	5-HT <sub>2C</sub>	+/-	++ (PA)	+++	+	++++	+	++
	5-HT <sub>7</sub>	++++	+++ (PA)	++	++++/+	+++	+++/>++	+++/>++
	α <sub>1</sub>	-	++/+	++	+++	++++	++++	+++/>++
	α <sub>2</sub>	+++/>++	+	++	+++	+++	+++/>++	++
	M <sub>1</sub>	-	-	++++	-	++++	++	-
	M <sub>3</sub>	-	-	++++	-	+++	+++	-
	H <sub>1</sub>	-	++/+	++++	+++/>++	++++	++++	++
適應症	成人	<ul style="list-style-type: none"> <li>思覺失調症</li> <li>第一型雙極性疾患之鬱症發作之單一或輔助治療</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>思覺失調症</li> <li>雙極性疾患之躁症發作及混合型發作、維持治療之輔助治療</li> <li>重鬱症輔助治療</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>思覺失調症</li> <li>雙極性疾患之躁期發作</li> <li>預防雙極性疾患之復發</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>思覺失調症</li> <li>情感思覺失調症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>思覺失調症</li> <li>降低思覺失調症或情感性分裂症的復發性自殺行為</li> <li>帕金森氏症期間的精神疾病</li> </ul>	<p>Utapine<sup>®</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>思覺失調症</li> <li>雙極性疾患之躁症發作</li> </ul> <p>Seroquel<sup>®</sup> XR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>思覺失調症</li> <li>雙極性疾患的鬱症發作、躁症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>思覺失調症</li> <li>雙極性疾患之躁症發作</li> <li>失智症病人具嚴重攻擊性、躁動或精神病症狀</li> </ul>

						發作或混合發作 • 重鬱症發作的附加治療	
兒童青少年	<ul style="list-style-type: none"> <li>思覺失調症</li> <li>第一型雙極性疾患之鬱症發作之單一治療</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>思覺失調症</li> <li>雙極性疾患之躁症發作及混合型發作、維持治療之輔助治療</li> <li>自閉性疾患伴隨之急躁易怒</li> <li>妥瑞氏症</li> </ul>	無	<ul style="list-style-type: none"> <li>思覺失調症</li> </ul>	無	無	<ul style="list-style-type: none"> <li>思覺失調症</li> <li>雙極性疾患之躁症發作</li> <li>行為障礙和其他破壞性行為障礙</li> <li>兒童及青少年自閉症之躁動症狀</li> </ul>
DDD	60mg	15mg	10mg	6mg	0.3 g	0.4 g	5 mg
依肝腎功能劑量調整	調整劑量	不需調整劑量	調整劑量	調整劑量 (重度腎功能不全不建議使用)	調整劑量 (重度腎功能不全不建議使用)	調整劑量	調整劑量
生體可用率	9-19 %	87 %	30-60 %	28 %	27-50 %	100 %	70 %
食物影響	增加 Cmax 與 AUC	否	否	增加 Cmax 與 AUC	否	增加 Cmax 與 AUC	否
血中蛋白結合率	>99 %	99 %	93 %	74 %	97 %	83 %	90 %
代謝	CYP3A4	CYP2D6, 3A4	CYP1A2, 2D6	CYP2D6, 3A4	CYP1A2, 3A4, 2D6	CYP3A4	CYP2D6
排除	80% 糞便 9% 尿液	20% 尿液 66% 糞便	57% 尿液	11% 糞便 80% 尿液	30% 糞便 50% 尿液	20% 糞便 73% 尿液	14% 糞便 70% 尿液
半衰期	18 hrs	75 hrs	33.8 hrs	23 hrs	12 hrs	6-7 hrs	3-20 hrs
起始作用時間	1-2 wks	1-2 wks	1-2 wks	1-2 wks	1-2 wks	1-2 wks	1-2 wks

副作用發生率 (>1%)		嗜睡、錐體外疾病、靜坐不能、噁心	消化不良、噁心、頭昏、嗜睡	體重增加、嗜睡、姿勢性低血壓、血漿泌乳激素濃度上升	錐體外徑症狀、高血鉀	昏昏欲睡、暈眩、心跳過快、便秘、唾液分泌過多	便秘、昏昏欲睡、口乾	動作遲緩、坐立不安、視力模糊、月經週期改變、手發抖
副作用比較	體重增加	+	+	+++	++	+++	++	++
	血糖異常	++	+	+++	+	+++	++	++
	血脂異常	++	+	+++	++	+++	+++	+
	靜坐不能	++	++	++	++	+	+	++
	巴金森症候群	++	+	++	++	+	+	++
	肌張力不全症	++	+	+	++	+	+	++
	遲發性運動障礙	++	+	+	++	+	+	++
	泌乳激素	+	+	++	+++	+	+	+++
	鎮靜	++	+	+++	+	+++	+++	++
	抗膽鹼	+	+	++	+	+++	++	+
	姿態性低血壓	+	+	++	++	+++	++	++
QTc 間期延長	-	-	++	+	++	++	++	