

國泰藥訊

發行人：李發焜 總編輯：黃婉翠 主編：林逸珍

中華民國八十一年七月一日創刊

本期要目

1. 行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關新聞稿(107年1-3月)

- Clarithromycin 成分藥品安全資訊風險溝通表
- Esmya[®] (ulipristal acetate) 藥品安全資訊風險溝通表

2. 國泰綜合醫院 ADR 通報案例(107年1-3月)

3. 本院新藥介紹

-Dienogest(Visanne[®])

-Pentosan Polysulfate Sodium (Urosan[®])

行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (107 年 1-3 月)

公告日期	標題
20180321	Clarithromycin 成分藥品安全資訊風險溝通表
20180326	Esmya [®] (ulipristal acetate) 藥品安全資訊風險溝通表

Clarithromycin 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 2018/2/22 美國 FDA 發布含 clarithromycin 成分藥品使用於有心臟疾病之病人可能會增加心臟疾病或死亡的風險之安全性資訊。

1. 一項大型前瞻性隨機分派臨床試驗 (CLARICOR) 結果顯示，曾使用含 clarithromycin 成分藥品兩週療程之冠狀動脈心臟病病人，經追蹤一年或更長時間後發現，相較於使用安慰劑者，死亡率較高。目前尚無法確知其機轉為何。
2. 因 CLARICOR 試驗僅涵蓋冠狀動脈心臟病病人，且目前並無前瞻性隨機分派試驗針對非心臟疾病病人使用含 clarithromycin 成分藥品之長期安全性進行評估，故無法確知其結論是否適用於非心臟疾病病人。
3. 美國 FDA 已更新仿單包括上述安全資訊。
4. 經查，國內核准含 clarithromycin 成分藥品之中文仿單已於「警語及注意事項」刊載『clarithromycin 可能有造成 QT 延長的風險，因此，用於病患患有冠狀動脈疾病、嚴重心臟功能不全、低鎂血症、心搏徐緩 (< 50 次)，或併用其他可能造成 QT 延長相關的藥物時，須謹慎使用。Clarithromycin 不應使用於患者有先天性或記錄曾有 QT 間隔延長或心室性心律不整的病史。』，惟未完全涵蓋上述安全資訊內容。針對是否更新含 clarithromycin 成分藥品之中文仿單以包含上述安全資訊，本署現正評估中。
5. 處方含 clarithromycin 成分藥品前，應謹慎評估病人使用該藥品之臨床效益與風險，尤其是使用於有心臟疾病之病人，可以考慮使用其他替代抗生素，即使僅為短期使用。

Esmya[®] (ulipristal acetate) 藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 2018/2/9 歐盟EMA發布針對Esmya[®] (ulipristal acetate) 藥品與肝損傷風險評估期間的臨時管控措施。

1. 歐盟EMA因接獲數件使用Esmya[®] (ulipristal acetate) 藥品後發生嚴重肝損傷之通報案例 (包含發生肝衰竭而需進行肝移植之案例)，目前正針對該藥品進行效益風險評估，評估期間建議採取下列臨時管控措施：
 - (1) 使用Esmya[®] 藥品治療期間應至少每月進行一次肝功能檢查，並於停止治療後 2 至 4 週再進行一次肝功能檢查。治療期間若肝臟酵素 (轉氨酶transaminase) 檢測值超過正常值上限的 2 倍，應立即停藥並密切監測病人。
 - (2) 禁止新病人開始使用Esmya[®] 藥品治療。
 - (3) 已完成Esmya[®] 藥品療程的病人禁止再次開始新的療程。
2. 另Ulipristal acetate亦是緊急事後避孕藥的有效成分 (商品名為Ella[®])，目前並未接獲與Ella[®] 藥品相關的嚴重肝損傷通報案例。

◎ 食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准Esmya[®]藥品之中文仿單已於「特殊警語及使用注意事項」刊載：
「Ulipristal acetate目前並無使用於肝功能不全病患的治療經驗。預期肝功能不全會改變ulipristal acetate的排除，造成暴露量增加。不過，在患有輕度肝功能不全的病患身上，這種情況則不具有臨床相關性。Ulipristal acetate不建議使用於中度或嚴重肝功能不全的病患，除非病患接受密切監測。」
2. 次查，截至 107 年 3 月 1 日止，我國並未接獲使用該成分藥品導致肝損傷相關不良反應通報。
3. 本署現正評估是否針對該藥品採取相關風險管控措施。
使用Esmya[®]藥品治療期間應定期監測病人之肝功能（至少每月一次）。若病人之肝臟酵素（轉氨酶transaminase）檢測值超過正常值上限的 2 倍，應立即停藥並密切監測病人。

國泰綜合醫院 107 年 1-3 月 ADR 通報案例

通報日期	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
01/02	Rifampicin/ Isoniazid/ Pyrazinamide Ethambutol	Dermatomucosal toxicity	12/28 雙唇腫及破	門診	院內	肺結核 個管師
01/02	Moxifloxacin	Dermatomucosal toxicity	12/25 Skin rash	住院	院內	藥師
01/02	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	1/2 WBC=3600, Seg=10.0	門診	院內	婦癌 個管師
01/03	Warfarin Moxifloxacin	Blood dyscrasia	12/28 INR prolongation	住院	院內	醫師
01/04	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	1/4 WBC=3730, Seg=2.9	門診	院內	婦癌 個管師
01/05	Bupropion	Dermatomucosal toxicity	10/6 Erythematous papules and plaques over trunk and extremities	門診	院內	醫師
01/08	Rifampin	Hepatotoxicity	1/8 GOT=61, GPT=160	門診	院內	肺結核 個管師
01/09	Fluconazole	Blood dyscrasia	1/2 Acute progressive leukopenia 12/29 WBC=11510 1/3 WBC=2970	住院	院內	藥師
01/11	Vancomycin	Dermatomucosal toxicity	1/10 Skin rash	住院	院內	醫師
01/12	Ceftriaxone	Dermatomucosal toxicity	1/11 Skin rash	住院	院內	醫師
01/23	Ciprofloxacin Warfarin Aspirin	Blood dyscrasia	1/18 Coagulopathy INR>10.00 APTT=77.3	住院	院內	藥師
01/23	Lenvatinib	Cardiotoxicity	10/24 WBC=1070, Seg=10.7	住院	院外	藥師
01/25	Cefoperazone	Dermatomucosal toxicity	106/10/20 Hypertension	住院	院內	藥師
01/25	Levofloxacin	Dermatomucosal toxicity	1/5 Skin rash	急診	院內	藥師
01/26	Tramadol/ Acetaminophen Valaciclovir	Neurotoxicity	1/23 Drowsy	急診	院內	藥師
01/26	Isoniazid Rifapentine	Hepatotoxicity	1/8 GOT=162, GPT=115	門診	院內	藥師
01/31	Docetaxel	Febrile reaction	1/10 Febrile reaction	門診	院內	藥師
01/31	Afatinib	Dermatomucosal toxicity	106/12/21 Paronychia	門診	院內	藥師
01/31	Oxycodone	GI.toxicity	1/31 持續嘔吐	急診	院內	藥師
02/06	Dulaglutide	GI.toxicity	2/1 Severe vomiting, con's change	急診	院內	醫師

通報日期	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
02/06	Cefadroxil	Dermatomucosal toxicity	2/6 Angioedema	門診	院內	醫師
02/07	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	2/4 WBC=1840 , Seg=5.7	門診	院內	婦癌 個管師
02/09	Oxcarbazepine	Dermatomucosal toxicity	106/6/6 Toxic erythema	門診	院外	藥師
02/09	Rotavirus vaccine	GI.toxicity	2/3 Vomiting and bloody stool	住院	院外	醫師
02/12	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	2/10 WBC=2830 , Seg=3.8	門診	院內	婦癌 個管師
02/13	Baktar Dapsone	Blood dyscrasia	1/16 Leukopenia	住院	院內	藥師
02/13	Cefoperazone	Dermatomucosal toxicity	1/24 Morbilliform eruption	住院	院內	藥師
02/13	Rifampicin/ Isoniazid/ Pyrazinamide	Hepatotoxicity	2/14 GOT=1281 , GPT=663	住院	院內	肺結核 個管師
02/13	Rifampicin/ Isoniazid/ Pyrazinamide	Hepatotoxicity	2/5 GOT=122 , GPT=66	住院	院內	肺結核 個管師
02/21	Azathioprine	Hepatotoxicity	106/8/12 GOT=388 , GPT=1075	住院	院內	醫師
02/21	Amiodarone	Hepatotoxicity	106/12/4 GPT=147	門診	院外	藥師
02/27	Dabigatran	GI.toxicity	106/3/1 GI bleeding	門診	院內	藥師
02/27	Dabigatran	GI.toxicity	104/12/10 Hemorrhoid bleeding	門診	院內	藥師
03/03	Etodolac	Dermatomucosal toxicity	3/3 Maculopapular drug eruption	門診	院內	醫師
03/07	rt-PA	Blood dyscrasia	3/4 Hemorrhagic transformation	住院	院內	藥師
03/08	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	3/8 WBC=2570 , Seg=9.9	門診	院內	婦癌 個管師
03/12	Doxorubicin liposome Cisplatin	Blood dyscrasia	3/12 WBC=2630 , Seg=5.7	門診	院內	婦癌 個管師
03/14	Carboplatin Paclitaxel Bevacizumab	Blood dyscrasia	3/14 WBC=1950 , Seg=15.0	門診	院內	婦癌 個管師
03/17	Celecoxib	Dermatomucosal toxicity	3/9 Fixed drug eruption	門診	院外	醫師
03/23	Azathioprine	Hepatotoxicity	7/31 GOT =317 , GPT =368	住院	院外	藥師
03/23	Afatinib	Dermatomucosal toxicity	105/5/10 Paronychia	住院	院內	藥師
03/23	Afatinib	GI.toxicity	105/9/28 Diarrhea	門診	院內	藥師

通報日期	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
03/23	Afatinib	Dermatomucosal toxicity	3/12 Papulopustular eruptions	住院	院內	藥師
03/23	Panitumumab	Dermatomucosal toxicity	3/12 Papulopustular eruptions	住院	院內	藥師
03/24	Diclofenac Sulfasalazine Hydroxychloroquine	Dermatomucosal toxicity	3/24 Intermittent chills with Maculopapular eruption	門診	院內	醫師
03/28	Gentamicin	Dermatomucosal toxicity	106/8/5 Maculopapular eruption	住院	院內	藥師
03/28	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	3/28 WBC=1860, Seg=14.7	門診	院內	婦癌 個管師
03/29	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	3/29 WBC=2420, Seg=16.5	門診	院內	婦癌 個管師

檢驗單位(正常值)：

WBC= 4000-10000(*u/L)； Neut. Band= -(%)； Neut. Seg= 40-75(%)； PLT= 130-400 (*1000/uL)

GOT= 5-35(IU/L)； GPT= 5-35(IU/L)； Ammonia= 9-33(umol/L)； Creatinine = 0.44-1 (mg/dL)

新藥介紹：Dienogest (Visanne®)

國泰綜合醫院 藥劑科 彭詩雯藥師

一、前言

子宮內膜為每月月經來潮所剝落下來的組織。當這些內膜組織生長在子宮腔以外的地方，隨著月經週期不斷生長，就稱為子宮內膜異位症。若長在卵巢內便形成巧克力囊腫，長在子宮肌層則為子宮肌腺症。臨床上常見的症狀為痛經及不孕症。因症狀和病情嚴重程度並非正比，且容易與其他疾病混淆，診斷上較為困難，影響女性的日常生活品質。子宮內膜異位症的治療目標分為兩種—改善疼痛與治療不孕。依據病患的年齡、病情嚴重程度和不孕與否，治療方式可分為內科荷爾蒙治療與外科手術治療。藥物治療原理是使用荷爾蒙製劑來抑制月經，進而使病灶萎縮不再增生。用於子宮內膜異位症之荷爾蒙藥物主要有以下四類：雄性激素(Androgens)、GnRH類似物、孕激素(Progestagens) 和口服避孕藥¹。以下將詳細介紹本院新進之子宮內膜異位症治療藥物dienogest。

二、成份

本藥品為口服錠劑，外觀呈白色至灰白色、圓形、平面、邊緣斜切之錠劑，一面標示有「B」字樣，直徑為 7 mm，內含dienogest 2 mg，商品名為Visanne®，中文藥名為異位寧²。

三、治療用途

Dienogest的衛福部適應症為治療子宮內膜異位症伴隨之骨盆腔疼痛²。

四、作用機轉

Dienogest是合成的19-nortestosterone衍

生物，和其他 19-nortestosterone衍生物不同之處在於其 17 α 位置由乙炔基取代氫甲基，因此具有 19-norprogestogens 和 17 α -hydroxyprogesterone衍生物的藥理學特性³。

Dienogest會拮抗雄性激素受體，並選擇性地與黃體素受體結合，因此具有抗雄性激素活性，但沒有糖皮質激素及抗礦物性皮質素活性⁴。

Dienogest主要作用機轉為抑制排卵與透過抑制促性腺激素的分泌，使異位內膜組織因蛻膜化(decidualization)而萎縮^{4,5}。局部作用則為抑制類子宮內膜組織的生長⁶、抑制血管新生⁷、抗發炎反應⁸與抑制PGE-2的表現⁹。

五、藥物動力學

口服投予 dienogest 可迅速且幾乎完全吸收。在單次服用約 1.5 小時後達到最高血清濃度，生體利用率約為 91%。在 1 mg 至 8 mg 的劑量範圍內，藥物動力學與劑量等比。

Dienogest 會與血清白蛋白結合，而不會與性荷爾蒙結合球蛋白(SHBG)或皮質素結合球蛋白(CBG)結合，分布體積(Vd/F)為 40 L。

Dienogest完全由已知的類固醇代謝路徑進行代謝，主要代謝酵素為CYP3A4。形成幾乎不具內分泌活性的代謝物後，快速地排除，因此血漿中主要為原型dienogest。血清中的代謝廓清率(Cl/F)為 64 ml/min。末端清除相(terminal disposition phase)的特徵為半衰期約 9-10 小時。Dienogest是以代謝物的形式被排出體外，口服給藥後，約 86% 會在 6 天內排出體外，多經由尿液排除，而尿液代謝物排除半衰期為 14 小時。每天服用藥物之後血清濃度增加約 1.24 倍，經過 4 天達到穩定狀態

條件。目前尚未針對肝腎功能不全的受試者進行試驗²。

六、劑量及用法

Dienogest 可於月經週期的任一天開始服藥，劑量為每日一錠，持續不間斷，最好於每天同一時間服藥，並視需要搭配飲水。可於飯前或飯後服用。無論是否發生陰道出血，均必須連續服藥。當服完一份包裝的藥物後，應開始服用下一份藥物，不可中斷。

任何的荷爾蒙避孕法均必須在開始 dienogest 治療前停用。若有避孕需要，應使用非荷爾蒙類的避孕方法(例如：阻隔式避孕)。

如果漏服藥錠，應於想起來時儘快服用一顆藥錠(僅可服用一顆)，並應於隔天依照平常的時間繼續服藥。若於服藥 3-4 小時內發生嘔吐或腹瀉情形同樣也應補服一顆藥錠²。

七、懷孕與授乳

1. 目前 dienogest 用於懷孕女性的資料相當有限。動物試驗並未直接或間接的指出具生殖毒性的傷害。懷孕女性不需接受 dienogest 治療子宮內膜異位症。²
2. 目前尚未得知 dienogest 是否會分泌至人體乳汁中。動物資料顯示 dienogest 會分泌至大鼠乳汁中。應考量哺乳對嬰兒的益處及女性的治療效益，再決定是否要停止哺乳或停用 dienogest²。

八、臨床治療地位¹⁰

目前用於緩解子宮內膜異位症導致之疼痛的藥物治療為非類固醇消炎止痛藥 (NSAID) 及四類荷爾蒙藥物：雄性激素、GnRH 類似物、孕激素和口服避孕藥。因荷爾蒙治療需一個月經週期才能達到療效，在此前可合併非類固醇消炎止痛藥以緩解疼痛。

根據台灣子宮內膜異位症學會的治療建議，臨床上常用的荷爾蒙藥物有 dienogest、medroxyprogesterone acetate、雄性激素與 GnRH 類似物，這些荷爾蒙製劑在治療疼痛的地位相當，可依據副作用、藥效、費用和方便性，選擇適合的荷爾蒙療法。

九、臨床研究

於 2010 年一項為期 3 個月、納入 102 位子宮內膜異位症患者的 dienogest 試驗中¹⁰，在減輕子宮內膜異位症相關性骨盆腔疼痛 (EAPP) 上，證實 dienogest 優於安慰劑。EAPP 的測量依據為視覺類比量表 (VAS) (0-100 mm)。此試驗顯示，以 dienogest 治療 3 個月之後，使用 dienogest 的患者中，有 37.3% 患者的 EAPP 降幅達到 50% 以上，而 18.6% 患者的 EAPP 降幅達到 75% 以上，且併用的止痛藥並沒有相對增加。這項安慰劑對照試驗的開放性延伸期資料顯示在長達 15 個月的治療期間內，dienogest 可持續改善子宮內膜異位症相關性骨盆腔疼痛。

與其他子宮內膜異位症治療藥物相比，在 2010 年一個使用 GnRH 促進劑 leuprorelin acetate 為對照組，為期 6 個月、納入 252 名子宮內膜異位症患者之對照試驗中¹¹，患者接受每天 2 mg dienogest，經過 6 個月的治療後，子宮內膜異位症的病灶減少，療效與 leuprorelin acetate 相當，但不會有雌激素過低 (hypoestrogenic) 引起的副作用，也較不會造成明顯的骨密度下降情形。而與同為 progestin 類藥物比較，2015 年韓國一個為期 6 個月、納入 218 人之研究顯示¹²，針對子宮內膜異位症伴隨之疼痛，2 mg dienogest 之效果優於高劑量 (30-60 mg) medroxy-progesterone acetate (MPA)。在副作用方面不規則出血、頭痛等 dienogest 組發生率比 MPA 高，但情緒低落僅出現在使用 MPA 之組別。而與 norethindrone acetate 相比，2013 年一個為期 6 個月、納入 180 人之研究表明，在緩解疼痛、生活品質改善和性功能方面療效兩者相當，且使用 dienogest 者耐受度較高，但整體對治療的滿意度兩者並無差異¹³。

十、藥物安全性²

1. Dienogest 的常見副作用：頭痛(9.0%)、乳房不適(5.4%)、情緒低落(5.1%)以及痤瘡(5.1%)。
2. 使用 dienogest 可能會加重患有子宮肌腺症或子宮肌瘤女性子宮出血的情形。如果出血大量且持續，可能會導致貧血。若發生貧血，應考慮停用 dienogest。大多數接受 dienogest 治療的病患發生經期出血型態改變。
3. 使用僅含黃體素之製劑可能會略微增加靜脈血栓栓塞的風險(深層靜脈血栓、肺栓塞)。若需要長期臥床，建議中止使用 dienogest(若為排程手術，至少提前 4 週)，並在完全恢復行動能力 2 週後再重新開始治療。必須考慮到產後期間血栓栓塞風險升高的問題。如果出現(或疑似出現)動脈或靜脈血栓事件的症狀，應立即停止治療。
4. 在罕見情況下，有荷爾蒙製劑使用者出現肝臟腫瘤。曾於偶發案例中，發現腫瘤導致危及生命的腹內出血。當服用 dienogest 的女性出現嚴重上腹疼痛、肝腫大或腹內出血的徵兆時，在鑑別診斷中應考量肝臟腫瘤的可能性。
5. 因 dienogest 治療期間內源性雌激素濃度會有中度的降低，在骨質疏鬆風險偏高的病患中，應於開始 dienogest 治療前進行詳細的風險與效益評估。所有年齡的女性均應該自飲食或補充劑中攝取足量的鈣質和維生素 D。
6. 藥物過量：並未指出不慎口服超出每日一劑時的急性不良作用風險。無特定的解毒劑。每天使用 20 - 30 mg dienogest (高出 10 至 15 倍的劑量)持續 24 週，仍有相當良好

的耐受性。

十一、院內同類藥比較

本院同為 progestin 類可治療子宮內膜異位症之藥品有 dienogest、dydrogesterone、medroxyprogesterone 及 norethisterone，詳細比較於表一。

十二、結語

Dienogest 對於子宮內膜異位症的治療，無論在療效或安全性皆不亞於 GnRH 促進劑 leuprorelin acetate，而與同為 progestin 的 medroxyprogesterone acetate 和 norethindrone acetate 相比，療效相當且可能發生之副作用較少，提供子宮內膜異位症的治療另一個有效且安全的新選擇。

十三、參考文獻

1. Linda C Giudice, Lee C Kao. Endometriosis. Lancet 2004; 364: 1789-99.
2. 廠商資料：異位寧(Visanne[®]), dienogest 2 毫克錠劑. Bayer Weimar GmbH und Co. KG, Germany, 2014.
3. Oettel M, Carol W, Elger W, et al. A 19-norprogestin without 17a-ethinyl group II: dienogest from a pharmacodynamic point of view. Drugs Today 1995; 31: 517-36.
4. Mueck AO, Seeger H, Bühling KJ. Why use of dienogest for the first contraceptive pill with estradiol? Gynecol Endocrinol 2010; 26: 109-13.
5. Paul L. McCormack. Dienogest: A Review of its Use in the Treatment of Endometriosis. Drugs 2010; 70 (16): 2073-2088.

6. Yutaka Shimizu, Takashi Takeuchi, Shizuka Mita, et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D1 gene expression. *Mol Hum Reprod* 2009; 15: 693-701.
7. Nakamura M, Katsuki Y, Shibutani Y, Oikawa T. Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis. *Eur J Pharmacol* 1999; 386: 33– 40.
8. Horie S, Harada T, Mitsunari M, Taniguchi F, Iwabe T, Terakawa N. Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via nuclear factor kappa B inactivation in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril* 2005; 83(5): 1530-5
9. Sacco K, Portelli M, Pollacco J, Schembri-Wismayer P, Calleja-Agius J. The role of prostaglandin E2 in endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28(2): 134-8.
10. Taiwan endometriosis society, 指引治療建議. Available from URL: <http://www.endometriosis.today/suggest/>. As accessed April 15, 2018
11. Strowitzki, T., Faustmann, T., Gerlinger, C. and Seitz, C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2010; 151(2): 193-198.
12. Strowitzki, T., Marr, J., Gerlinger, C., Faustmann, T. and Seitz, C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Human Reproduction* 2010; 25(3): 633-641.
13. Oh S-T (2015). The Comparison Between 2mg Dienogest and High-Dose Medroxyprogesterone Acetate on Oral Treatment of Endometriosis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2015; 22(6): S170.
14. Paolo Vercellini, Benedetta Bracco, Paola Mosconi, et al. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertility and Sterility* 2016; 105(3): 734-743.
15. 廠商資料：普維拉錠(Provera[®]), medroxyprogesterone acetate 5 毫克錠劑. Pfizer Pharmaceuticals LLC, Italy, 2015.
16. 廠商資料：得胎隆(Duphaston[®]), dydrogesterone 10 毫克錠劑. Abbott Biologicals B.V., Netherlands, 2011.
17. 廠商資料：諾莉娜(Norina[®]), norethisterone acetate 5 毫克錠劑. Synmosa Biopharma Corporation, Hsinchu, Taiwan, 2011.

表一：院內類似藥物比較^{2,14-16}

藥名(學名)	Dienogest 2 mg	Medroxyprogesterone acetate 5 mg	Dydrogesterone 10 mg	Norethisterone acetate 5 mg
商品名	Visanne [®]	Provera [®]	Duphaston [®]	Norina [®]
適應症 1.衛福部 2.FDA	治療子宮內膜異位症伴隨之骨盆腔疼痛	續發性停經，或由於纖維肌瘤或子宮癌產生的荷爾蒙失調子宮異常出血。	原發性及續發性閉經，經期疾患、痛經、行經延遲及先兆性和習慣性流產。	須黃體荷爾蒙治療之婦科疾患，機能不全性子宮出血及其復發之預防。
用法	於月經週期的任一天開始服藥，每日一錠。	無器質性病變存在，由於荷爾蒙失調引起子宮異常的出血：從月經週期的第16天或第21天起，每天服用本劑5-10 mg，連續服用5~10天。	子宮內膜異位症：月經過期第5天至25天中，或者繼續吃，每次10 mg 每日2或3次。	子宮內膜異位：自週期的第5天開始，每天2次，每次1錠。如果出現點狀出血，則增加為每天2次，每次2錠。當出血停止時再恢復到先前的劑量。治療期間至少4-6個月。
副作用(>1%)	少部分患者可能會不規則月經出血、頭痛、乳房不適、情緒低落。	不規則的月經出血、乳房不適、體重增加、高劑量黃體素會導致有憂鬱症，不規則出血。	頭痛、噁心、月經紊亂和乳房疼痛/壓痛。	子宮/陰道出血，包括點狀出血、月經量減少或無月經、頭痛、噁心、水腫。
孕婦用藥分級	B3	X	NA	X
單價/ 療程藥費(NT)	健保 NT 48.8/ NT 1366/盒(28顆)/月	健保 NT 1.54/ NT 462/月	無健保給付	健保 NT 1.83/ NT 110-220/月
優缺點	優點： 1.有治療子宮內膜異位症適應症的黃體素。 2.口服一天一次。 3.有15個月長期使用的安全性報告。 4.對於疼痛與病兆改善療效顯著。 缺點： 1.少部分患者前期使用會出現不規則出血。 2.少部分患者可能會乳房不適，頭痛等。	優點： 可使用在不適用動情素的病人，如先天性心臟病、血栓靜脈炎、重度抽煙的女性。 缺點： 造成不規則的月經出血、兩邊的乳房會脹痛、體重會增加、高劑量黃體素導致有憂鬱症，不規則出血。	優點：可作為安胎，不須擔心意外懷孕時，藥物對胎兒的安全性。 缺點：容易出現類似腸胃道的症狀（如噁心、嘔吐等）。	優點： 價格最低廉。 缺點： 必須在沒有懷孕之情況下才可使用本品。

新藥介紹：Pentosan Polysulfate Sodium (Urosan[®])

國泰綜合醫院 藥劑科 施采宜藥師

一、前言

間質性膀胱炎是一種慢性膀胱疼痛或不適等臨床症狀組合的統稱，會對病人的生活品質造成嚴重的影響。間質性膀胱炎的病因尚不明確，目前也還未有對每個患者都有效並根治間質性膀胱炎的治療方式，所以並無標準療程訂定，皆是以醫師過去的經驗治療，治療目標是緩解不適的症狀，以恢復良好的生活品質¹。

治療方式取決於症狀嚴重程度、醫師判斷以及病人本身因素。可同時進行多種治療，亦可在該種治療無效時及時停止，若在多種治療方式後，症狀都沒有太大的改善時，醫師需重新評估間質性膀胱炎的診斷是否正確。常見的第一線治療是給予病人疾病衛教並提醒適當地紓緩壓力。第二線治療是物理治療，合併使用藥物來管理控制疼痛，如口服使用 amitriptyline、cimetidine、hydroxyzine 和 pentosan polysulfate，或膀胱灌注 dimethyl sulfoxide (DMSO)、heparin 或 lidocaine。若在第一、第二線治療後未能有效緩解症狀，第三線治療為進行全身麻醉後的膀胱鏡治療以達到更有效的疼痛控制。第四線治療是於膀胱內注射肉毒桿菌，但有尿滯留的風險。第五線治療使用 cyclosporine A，但其副作用較多，病人可能較無法忍受。第六線治療是尿改流手術，是最後線的治療方法²。

本次主要介紹緩解間質性膀胱炎不適症狀的口服藥物：pentosan polysulfate sodium。

二、成份

本藥品為口服劑型，外觀為藍白色膠囊，內含 pentosan polysulfate sodium 100mg，商品

名為 Urosan[®]，中文藥名為優而順膠囊^{3,6}。

三、治療用途

Pentosan polysulfate sodium 的衛福部適應症為緩解因間質性膀胱炎引起的膀胱疼痛或不適^{3,6}。

四、作用機轉

Pentosan polysulfate sodium 是一個低分子量、類似 heparin 的化合物，具有抗凝血及纖維蛋白溶解的作用。Pentosan polysulfate sodium 對病人產生藥效的作用機轉並不清楚，然而從初期的臨床模式中可見 pentosan polysulfate sodium 會附著在膀胱壁的黏膜上，因此推測藥物的作用可能如緩衝劑般，控制細胞的通透性以避免尿中的刺激性溶質進入細胞內^{3,6}。

五、藥物動力學^{3,6}

Pentosan polysulfate sodium 經口服投予後，大約有 3% 被人體吸收。吸收後分佈於生殖泌尿道的上皮細胞，少量分佈於肝臟、脾臟、肺臟、皮膚、骨膜和骨髓，對於紅血球的滲透性低。

於放射線標記藥物的代謝研究中顯示，在靜脈注射 1 小時後，68% 的投與劑量在肝臟和脾臟進行部分去硫化作用，在腎臟有部分去聚合作用產生，若持續投與劑量，去硫化作用和去聚合作用會達飽和。

靜脈注射 pentosan polysulfate sodium 的排除半衰期平均為 24 小時，口服原形藥物的尿中排除半衰期為 4.8 小時。

六、劑量及用法

Pentosan polysulfate sodium 的建議劑量為每次一顆 100 mg 一天 3 次，共 300 mg/天。膠囊經口投與，至少飯前 1 小時或飯後 2 小時配合開水服下。病患服用 3 個月後必須再評估。如果沒有改善且沒有不良事件發生，可以繼續再使用 3 個月。病患在服用 6 個月後，疼痛未見改善時，再繼續服用的臨床效益和危險性並不清楚^{3,6}。

七、懷孕與授乳

1. Pentosan polysulfate sodium 在懷孕婦女方面尚未進行適合且良好控制的試驗。在動物研究中，以每天靜脈注射 15mg/kg 於小白鼠和大田鼠和 7.5mg/kg 於兔子(相當於人體每天口服投與劑量的 0.42 倍和 0.14 倍)，而這些研究結果顯示本品不會影響生殖或對胎兒有害。而在直接以 1mg/ml 濃度的 pentosan polysulfate sodium 做小白鼠胚胎培養的體外試驗中，發現可能造成可逆性的四肢生長異常。因為動物試驗結果未必能預測人體反應，所以此藥只有在確實需要時才可用於懷孕婦女。懷孕分級為 B^{3,6}。
2. Pentosan polysulfate sodium 是否會分泌至人乳中並未知，因此對授乳婦投予此藥時一定要謹慎^{3,6}。

八、臨床治療地位⁴

口服 Pentosan polysulfate sodium 建議用於曾以 hydrodilation 或膀胱灌注 dimethyl sulfoxide (DMSO) 治療失敗的間質性膀胱炎病人，臨床顯示有一定程度的療效。

而 Pentosan polysulfate sodium 的其他可能的適應症，如預防深層靜脈栓塞、尿結石、高脂蛋白血症、非細菌性前列腺炎或 HIV 感染，由於臨床數據不充分，也需要進一步的研究。

九、臨床研究

在一個雙盲、隨機、安慰劑控制的試驗中，148 位的間質性膀胱炎病患在接受為期三個月一天三次的安慰劑或 pentosan polysulfate sodium 100mg 之後，在膀胱疼痛的改善程度上，pentosan polysulfate sodium 優於安慰劑。膀胱疼痛的改善程度是根據病患本身的評估，改善程度大於 50% 以上定義為顯著改善。此試驗顯示，有 38% 服用 pentosan polysulfate sodium 的患者表示膀胱疼痛程度有顯著的改善，而服用安慰劑的患者僅有 18% 的病人表示膀胱疼痛有顯著改善，兩組之間有統計顯著差異($p=0.005$)^{3,5}。

一個前瞻性臨床試驗收納 2499 位每天服用 pentosan polysulfate sodium 300mg 的病患。經過 3 個月後，1307 位 (52%) 的病患退出試驗或結果不符合納入分析，因此服用 pentosan polysulfate sodium 達 3 個月的有 1192 位 (48%)，服用達 6 個月的有 892 位 (36%)，服用達一年的有 598 位 (24%)^{3,6}。

每 3 個月對病患進行非盲性的評估，比較在治療前後疼痛程度的整體變化和“疼痛/不舒服”分數的差異。服用 3 個月時，722 位 (29%) 病患在疼痛分數改善有 1 至 2 等級的進步。6 個月時，892 位繼續服用 pentosan polysulfate sodium 的病患額外的 116 位病患 (5%) 疼痛分數有改善^{3,6}。

十、藥物安全性

1. Pentosan polysulfate sodium 的常見副作用³：禿頭(4%)，下痢(4%)，噁心(4%)，頭痛(3%)，皮疹(3%)，肝臟酵素上升(1.2%)。
2. Pentosan polysulfate sodium 的嚴重副作用^{3,6}：直腸炎、直腸出血(6.3%)，血小板缺

乏症(小於 1%)。

3. Pentosan polysulfate sodium是一種微弱的抗凝血劑（相當於 1/15 的heparin活性）。病患進行侵入性治療，或有凝血疾病的症狀或有其他會增加流血的危險性時，必須評估出血的可能性。病患若患有動脈瘤、血小板減少症、血友病、胃腸潰瘍、息肉或憩室，在開始使用藥品前應謹慎評估^{3,6}。

十一、結語

Pentosan polysulfate sodium 是目前唯一一個FDA核准於緩解間質性膀胱炎不適的口服藥品。雖然療效不如膀胱灌注，但因為其方便性與安全性，亦可當作另一種治療選擇。

十二、參考文獻

1. Koziol JA. Epidemiology of interstitial cystitis. Urol Clin North Am. 1994 Feb;21(1):7-20.
2. Philip M. Hanno, David Allen Burks, J. Quentin Clemens, et al. Diagnosis and Treatment Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. Published 2011; Amended 2014
3. Product Information : ELMIRON[®] 100 mg(pentosan polysulfate sodium) Capsules, pentosan polysulfate sodium oral capsules. Janssen Ortho LLC, Gurabo, Puerto Rico, 1998.
4. (PENTOSAN POLYSULFATE SODIUM). In: DRUGDEX[®] System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 04/15/2018).
5. C. Lowell Parsons, George Benson, Stacy J. Childs, et al. A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate. J Urol 1993; 150:845-848.
6. 廠商資料：優而順(Urosan[®])，Pentosan Polysulfate Sodium 100mg口服膠囊. Shou Chan Industrial Co.,LTD., Nantou, Taiwan, 2015.