



北醫藥訊

發行人：陳瑞杰

總編輯：簡淑真

執行編輯：呂怡萱

電話：27372181-8444

地址：台北市吳興街 252 號

中華民國一百零七年一月一日 出刊

第 79 期

本期內容：

- 🏠 免疫療法明日之星 Atezolizumab (Tecentriq®)/ 蔡佳怡 藥師
- 🏠 用藥安全與基因檢測：Allopurinol/ 曹立昀 藥師
- 🏠 子宮內膜異位症新藥 Dienogest(Visanne®)簡介/ 陳玉芊 藥師
- 🏠 藥劑部 106 年 10 月-106 年 12 月藥品異動

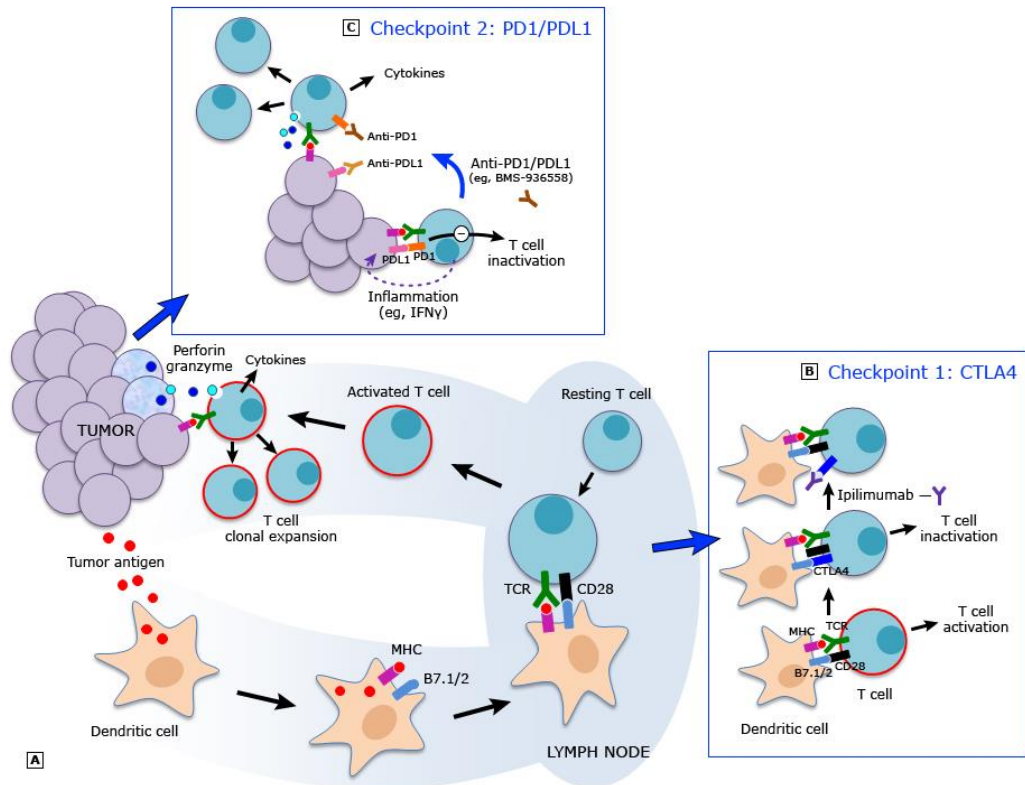
免疫療法明日之星 Atezolizumab (Tecentriq®)

蔡佳怡 藥師

前言

近年來癌症免疫療法蓬勃發展，主要是藉由提升病患的免疫系統攻擊癌細胞的能力，以達到治療的效果，其中以單株抗體的免疫檢查點阻斷劑 (Immune-checkpoint blockers; ICBs) 為主。

目前癌症免疫療法主要著重於 T 細胞，其活性強弱會受各種訊號調控。T 細胞表面有許多受體，其相對應的配體結合後，可各自向下游傳遞正向活化或負向抑制的調控訊號，統稱為免疫檢查點 (immune checkpoint)。目前 T 細胞上的多種檢查點，以負向調控的兩個檢查點最廣為研究：CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) 及 PD-1 (programmed cell death 1)。CTLA-4 會影響 T 細胞和抗原呈獻細胞 (APC; antigen-presenting cells) 的作用，而 PD-1 則會和癌細胞的 PD-L1、PD-L2 作用 (圖一)。



圖一：免疫檢查點調控 T 細胞的作用

近期，隨著新藥品陸續的研究發表與上市，部分晚期或轉移的癌症治療，除了傳統的化學治療與標靶治療之外，多了新的選擇(表一)。

表一：Immune checkpoint drug-FDA approved indications

Checkpoint	Drug	Indication
CTLA-4	Yervoy® (Ipilimumab)	Metastatic Melanoma
PD-1	Keytruda® (Pembrolizumab)	Melanoma Metastatic
		Non-Small Cell Lung Cancer
	Opdivo® (Nivolumab)	Head and Neck Cancer
		Hodgkin's Lymphoma
		Urothelial Carcinoma
		Gastric Cancer
		Melanoma, Metastatic
		Non-Small Cell Lung Cancer
		Renal Cell Carcinoma
		Hodgkin's Lymphoma

		Head and Neck Cancer Urothelial Carcinoma Colorectal Cancer Hepatocellular Carcinoma
PD-L1	Tecentriq® (Atezolizumab)	Bladder Cancer Non-Small Cell Lung Cancer
	Imfinzi® (Durvalumab)	Metastatic urothelial carcinoma
	Bavencio® (Avelumab)	Merkel Cell Carcinoma Urothelial Carcinoma

Tecentriq® (Atezolizumab)

成分

Tecentriq® (Atezolizumab) 是未醣基化 IgG1κ 免疫球蛋白，人化的單株抗體，其中每 mL 的 Tecentriq® 含 60mg 的 Atezolizumab。

作用機轉

Tecentriq® 主要透過與癌細胞和腫瘤內浸潤淋巴球細胞表面的 PD-L1 結合，來阻斷 PD-L1 和 T 細胞表面的 PD-1 和 B7.1 受體結合，活化抗腫瘤免疫反應，讓腫瘤生長減少。

適應症

1. 局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌
2. 接受過含鉑化學治療後
3. 依據腫瘤反應率加速核准
4. 局部晚期或轉移性非小細胞肺癌
5. 接受過含鉑化學治療後
6. EGFR 和 ALK 腫瘤基因異常者，須先用使用 EGFR 或 ALK 抑制劑治療後惡化方能使用

建議劑量與用法

Tecentriq® 每次 1200 毫克以超過 60 分鐘靜脈輸注，每 3 週一次。若病患可耐受第一次輸注，後續之輸注時間縮短至 30 分鐘。輸注注意事項：勿和其他藥物同時共用同一輸注管線，不得用靜脈推注(push)或快速灌注(bolus)。

保存

配製後立即使用，未立即使用保存效期：室溫 6 小時、冷藏(2-8°C)24 小時。

特殊族群使用

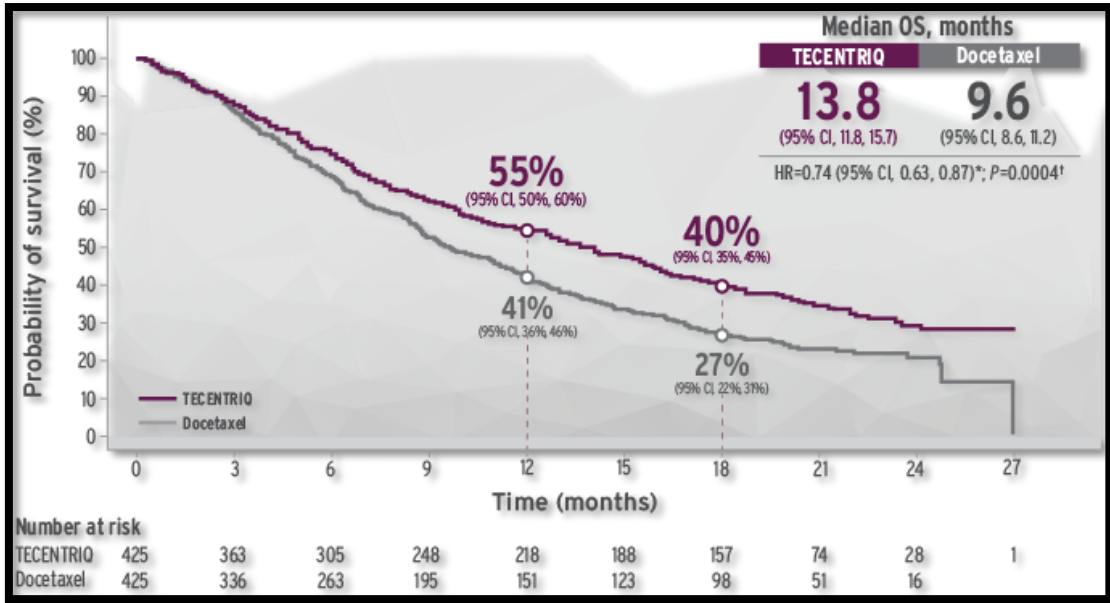
輕度肝、腎功能不全的患者基本上不建議調整劑量；懷孕婦女使用 Tecentriq 可能對胎兒造成傷害，動物試驗中證實有胎兒死亡之風險，基本上建議打完最後一劑的 5 個月內應做好避孕措施；哺乳的安全性尚未確立，由於人類免疫球蛋白(IgG)可能會分泌至乳汁中，建議打完最後一劑的 5 個月內不要哺乳；小兒患者用藥的安全性和有效性尚未確立，不建議使用。

副作用

常見副作用如疲勞、腹瀉、噁心。臟器部分：肺炎、間質性肺炎、結腸炎。內分泌系統：甲狀腺異常、腎上腺功能不全、糖尿病酮症酸中毒等症狀。其他不良反應 (<1%)為：心肌炎、胰臟炎、腦膜炎...等。當出現以下情形(表二)應該調整 Tecentriq® 的施打劑量或暫停使用，更嚴重則需要永久停用。

表二：需要停藥的副作用

暫停使用 (若不良反應回復到第 0-1 級時，可重新開始使用)	永久停用
第 2 級肺炎(pneumonitis)	第 3 或 4 級肺炎(pneumonitis)
AST 或 ALT 介於正常值上限(ULN)的 3 至 5 倍或總膽紅素介於正常值上限的 1.5 至 3 倍	AST 或 ALT 高於 5 倍 ULN 或總膽紅素高於 3 倍 ULN
第 2 或 3 級腹瀉或結腸炎	第 4 級腹瀉或結腸炎
第 2 級眼睛發炎毒性	第 3 或 4 級眼睛發炎毒性
第 2 或 3 級胰臟炎或第 3 或 4 級澱粉酶或脂酶濃度升高(高於 2.0 倍 ULN)	第 4 級胰臟炎或任何等級之復發性胰臟炎
第 3 級皮疹	第 4 級皮疹
第 2 級輸注相關反應	第 3 或 4 級輸注相關反應
症狀性腦下垂體炎(hypophysitis) 腎上腺功能不全 甲狀腺機能低下、甲狀腺機能亢進 第 3 或 4 級高血糖症 第 3 或 4 級感染	第 4 級腦下垂體炎 肌無力症候群/重症肌無力、Guillain-Barré 症候群 腦膜腦炎(所有等級)



圖四：主要分析族群的整體存活期之 Kaplan-Meier Plot

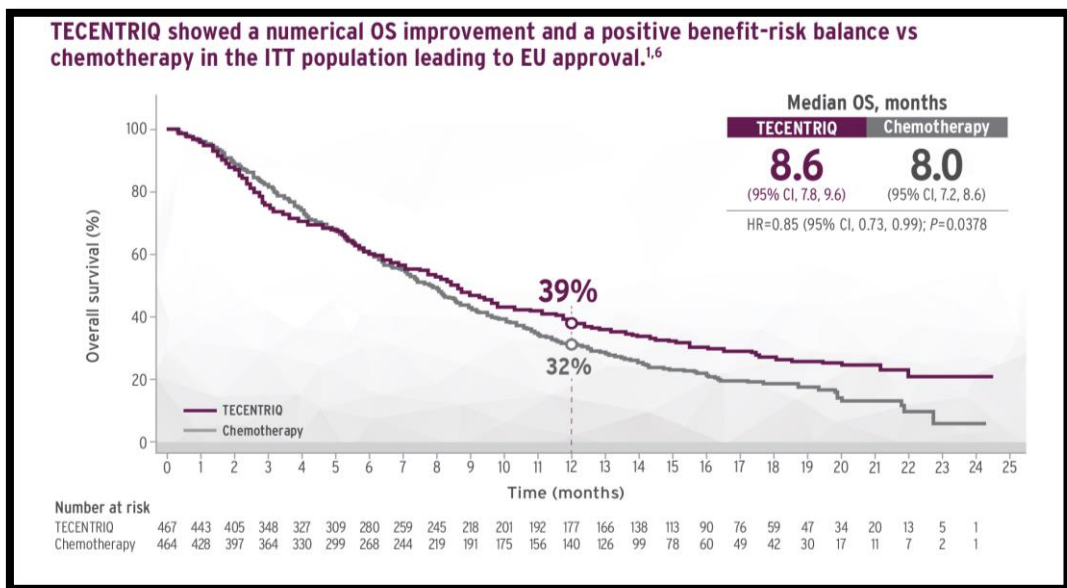
臨床試驗-泌尿道上皮癌

IMvigor211 為第三期臨床試驗，收錄局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌的病患，至少使用過一種鉑類藥物，以 1:1 隨機分派為兩組。

免疫療法組：Atezolizumab 1200 mg 靜脈輸注，每 3 週一次。

傳統化療組：Vinflunine 320 mg/m² · Paclitaxel 175mg/m² 或 Docetaxel 75mg/m² 靜脈輸注，每 3 週一次，直到無法接受毒性或疾病惡化為止。

追蹤使用後 12 個月(39% vs 32%)和整體存活趨勢(8.6 vs 8.0 months, HR: 0.85, P=0.0378)，Atezolizumab 存活率相較於傳統化學治療是稍有優勢(圖五)。



圖五：IMvigor211 整體存活期之 Kaplan-Meier Plot

結語

依據美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network ,NCCN)的治療指引，泌尿道上皮癌和非小細胞肺癌在晚期或者轉移後第一線治療以傳統化學治療的鉑類藥物為主，第二線治療則以免疫療法為標準治療如 Atezolizumab 等。整體而言 Atezolizumab 和化學治療相比有較佳的存活率，副作用發生率也較低，可提供較佳的生活品質。

免疫療法藥物相繼問世，是病人的一大福音，但目前臺灣健保尚未給付，療程費用對病人而言則是沉重的負擔。除了瞭解藥品特性之外，與病人共享資訊討論選擇最適當的治療，也是醫療人員努力的方向。

參考資料

1. TECENTRIQ Summary of Product Characteristics. Roche. September 2017.
2. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al; OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:255-265.
3. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al; IMvigor211 Study Group. Atezolizumab vs. chemotherapy for platinum-treated advanced urothelial carcinoma.
4. Powles T, Loriot Y, Durán I, et al. IMvigor211: a phase III randomized study examining atezolizumab vs. chemotherapy for platinum-treated advanced urothelial carcinoma. Presented at: 2nd Special Conference EACR AACR SIC; June 24-27, 2017; Florence, Italy.
5. TECENTRIQ Core Data Sheet. Version 2.0. Roche. September 2017.
6. TECENTRIQ 仿單
7. Micromedex



前言

痛風或高尿酸血症皆為現代人常見之文明病，而 Allopurinol 為痛風症用藥，因其有助於降低血中的尿酸濃度，亦用於高尿酸血症。此藥臨床效果雖好，若用於不適用的病人身上則可能造成嚴重之不良反應，如統稱 Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) 症候群之全身性反應。因此，瞭解此藥資訊以及自己是否適用對於病人是相當重要的。此外，文章中將介紹藥害救濟，提供民眾關於藥物不良反應之後續應如何保障自身權益。

Allopurinol 之介紹

Allopurinol 是一種尿酸合成抑制劑，藉由抑制黃嘌呤氧化酶(xanthine oxidase)，使嘌呤(purine)無法轉化成尿酸，以降低血液以及尿液中的尿酸濃度。臨床用於抗痛風之劑量與調整如下(表一、表二)：

表一、Allopurinol 用法與用量

藥物: Allopurinol	用法及劑量
初始劑量	每天口服一次，每次 100 毫克
維持劑量	每天二至三次，每次口服 100 至 200 毫克； 每天一次，口服 300 毫克

表二、腎功能不全病人使用 Allopurinol 之建議劑量

肌胺酸酐清除率 (Creatinine clearance) mL/min	劑量
10 - 20	每日 200 毫克
3 - 10	每日不超過 100 毫克
< 3	100 毫克超過 24 小時間隔，可能是必須的

*有些腎功能不全的病人，可能需要更低的劑量，或更長的間隔時間。某些情況下，300 毫克每週兩次或更少，可能就足夠。

Allopurinol 的初始劑量給藥期間通常為一個月，用藥一個月後若無過敏反應或其他副作用，即可進行劑量上的調整(增加劑量)。此藥透過腸胃道吸收率為 90%，在體內的半衰期為 1 至 2 小時。由體內排除主要是透過腎絲球過濾，只有 20%是通過糞便排除。Allopurinol 抑制黃嘌呤氧化酶(xanthine oxidase)之作用只持續約 24 小時，但代謝物 Oxipurinol 在體內同樣具有降尿酸活性，因此在停藥後 7 至 10 天血中的尿酸濃度才會恢復至治療前之數值。

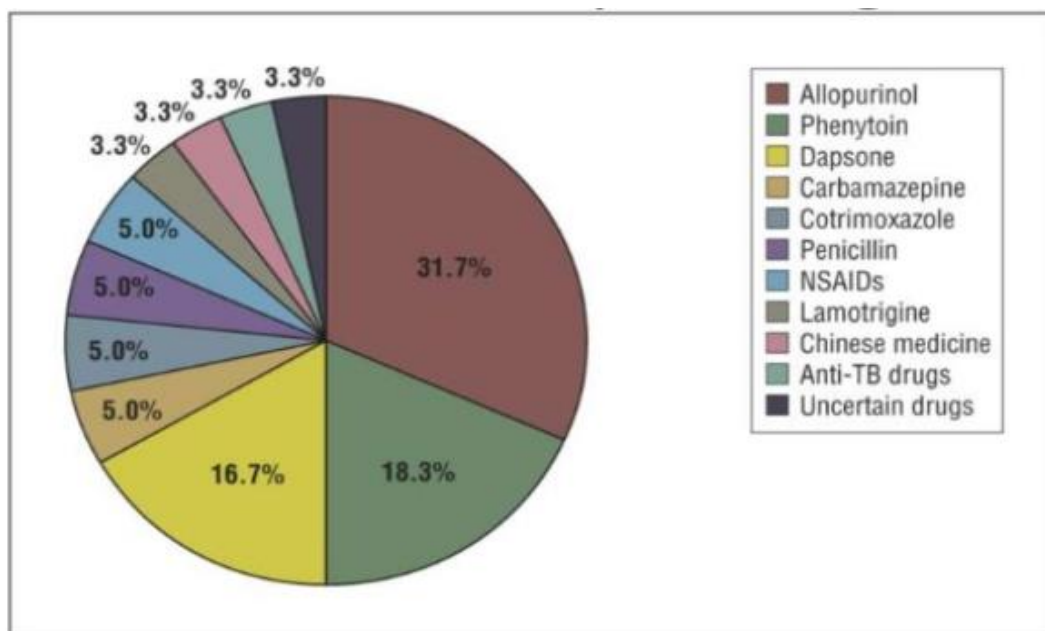
病人在服用 Allopurinol 期間應避免大量飲酒，因為飲酒不只會增加血液中尿酸的濃度，更有可能影響 Allopurinol 的藥效。另一注意事項為其副作用，最常見的是皮膚黏膜方面不良反應，如過敏性皮膚炎：皮疹、蕁麻疹、搔癢...症狀；而這類副作用是需要醫療照護的(表三)。一旦出現了皮膚方面的副作用則建議立即停止使用 Allopurinol，因為更嚴重的皮膚過敏反應可能緊接著發生，如「藥物反應伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀(Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)」，即 DRESS。

表三、Allopurinol 的皮膚黏膜不良反應占多數 (1999.1-2010.12)

SOC 代碼	不良反應症狀	件數	百分比(%)
10019805	肝膽不良反應 Acute hepatic failure	1	0.7
10021428	免疫系統不良反應 Drug hypersensitivity, Hypersensitivity syndrome	13	9
10040785	皮膚黏膜不良反應	131	90.3

DRESS

DRESS 定義是服用特定藥物後，出現「具有廣泛性皮膚疹，常合併發燒、淋巴結腫大、血液異常 (包括嗜伊紅性白血球增加、非典型淋巴球增生)、臟器發炎 (包括肝炎、心肌炎、間質性腎炎、間質性肺炎)等藥物過敏反應」。DRESS 常延遲發生，停藥後仍會復發。至今形成原因仍未被明確解釋，根據多項證據顯示，此症候群的過敏反應和具有藥物特異性之 T 細胞過度活化有關。以往的研究顯示，最常造成 DRESS 的藥物為抗癲癇用藥，而近年來由於 Allopurinol 的廣泛使用，使其成為最常見的病因(圖一)，發生的風險因子參見下表(表四)。



Chen Y C, Chiu H C & Chu C Y. Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: A Retrospective Study of 60 Cases. *Arch Dermatol.* 2010;146(12):1373-1379

圖一、在臺灣常見導致 DRESS 的藥物 (1998.6-2008.5, N=60)

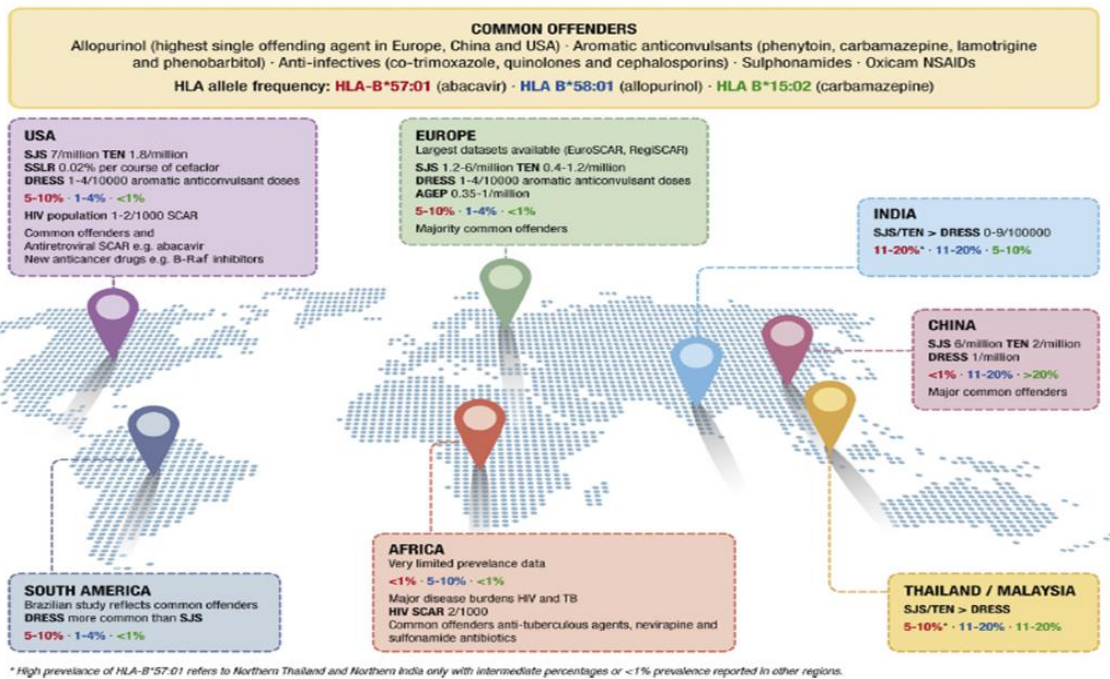
表四、Allopurinol 導致病人產生 DRESS 的風險因子

風險因子種類	風險因子
用藥時間長短	近期開始 Allopurinol 之治療
基因	HLA-B*58:01
藥物濃度	初始劑量； 腎功能不全之患者； 同時併用利尿劑之患者

處理 DRESS 的重點是停用致病的藥物，並投與全身性的類固醇藥物。此症候群的症狀可能持續數週至數月，因此病患亦要有耐心完成療程。

預防：Allopurinol 基因檢測

Allopurinol 在帶有 HLA-B*58:01 基因的族群發生 DRESS 的機率是其他族群的 300 至 500 倍，此基因較常見於華裔族群，所以台灣民眾在接受 Allopurinol 治療前更應該謹慎注意自身是否適用(圖二)。



圖二、Allopurinol 的不良反應和 HLA-B*58:01 基因有關：在亞洲盛行率高達 11-20%

使用 Allopurinol 所可能造成的嚴重副作用可以透過基因檢測來避免。HLA-B*58:01 是位於第六對染色體上的人類白血球抗原基因。基因檢測使用的檢體是 6 至 8 毫升的全血，以 Real time-PCR 即時定量聚合酶連鎖反應檢驗。初次使用 Allopurinol 的病人，應在醫師的安排下進行 HLA-B*58:01 之基因篩檢以提高用藥安全性。如篩檢結果呈現陽性(患者身上帶有此基因)，醫師應選擇替代方案，避免使用 Allopurinol。然而病人在經醫師判定可以使用 Allopurinol 的情況下仍然在治療期間或是療程結束後發生嚴重的藥物過敏反應(如 DRESS)，除了接受不良反應之治療外，還應該做些什麼呢？

藥害救濟

藥害救濟之目的為使民眾在正當使用合法藥物卻發生藥物不良反應，而導致死亡、障礙或是嚴重疾病時能即時獲得救濟之服務。上述的合法藥物是指領有衛生福利部核發之藥物許可證，依法製造、輸入或販賣之藥物。「藥害救濟的給付分為死亡給付，障礙給付及嚴重疾病給付。依藥害救濟法第三條第五項規定，障礙是指符合身心障礙者保護法令所訂障礙類別、等級者，但不包括因心理因素所導致的情形；同時依第六項規定，衛生署公告適用藥害救濟法之嚴重疾病，限於因藥物不良反應致危及生命、導致病人住院、延長病人住院時間，須作處置以防永久性傷害者」。Allopurinol 藥害救濟情況如下：

表五、疑似 Allopurinol 導致不良反應之申請給付情形 (1999.1-2010.12)

給付情形	案件數	救濟金額(千元)	分項百分比(%)	總計百分比(%)
總案件數	145			-
給予救濟	90	3,588	-	62.1
嚴重疾病	45	193	50	
障礙	2	215	2.2	
死亡	43	3,180	47.8	

其他不予救濟及其原因包含：

1. 有事實足以認定藥害之產生應由藥害受害人、藥物製造業者或輸入業者、醫師或其他人負及責任
2. 未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用
3. 藥物不良反應未達死亡、障礙或嚴重疾病之程度
4. 常見且可預防之藥物不良反應
5. 與使用藥品無關

藥害救濟的承辦單位為財團法人藥害救濟基金會，民眾可以前往辦公處申辦，亦可在用更便利的線上申請方式申報(圖四)，來維護自身權益。

圖四、藥害救濟申請首頁：點選「我要申請」，填寫相關表格後即可完成申報

The screenshot displays the homepage of the Taiwan Drug Relief Foundation (財團法人藥害救濟基金會). The main navigation bar includes links for '關於基金會', '業務重點', '藥物安全訊息', '我要申請', '認識藥害救濟', '下載專區', '好站相連', and '連絡我們'. A prominent banner features the text '藥害救濟 保障你我用藥權益' with an illustration of a child and balloons. Below the banner, there is a 'HOT' section for '含Gadolinium類成分顯影劑藥品安全資訊...'. A '最新消息' section lists several news items with dates ranging from 2017/03/28 to 2017/08/02. On the right, there is a '我要申請藥害救濟' section with a 'GO' button and a '用藥小常識' section. The footer contains contact information: 藥害救濟諮詢專線: 02-2358-4097, 總機: 02-2358-7343, 傳真: 02-2358-4098, 會址: 100台北市中正區愛國東路22號10樓. It also includes a disclaimer: '隱私權政策 | 網站地圖 | 通給我們' and technical requirements: '建議使用 瀏覽器IE6.0 與 Firefox 3.0.6 以上版本 最佳解析度 1024x768 藥害救濟基金會版權所有 Copyright©2009 Taiwan Drug Relief Foundation'.

參考資料：

1. 朱家瑜. “藥物過敏症候群與 DRESS.” The RegiSCAR Project, www.regiscar.org/cht/Diseases_HSS_DRESS.html.
2. 財團法人藥害救濟基金會
3. Allopurinol 仿單
4. 國立台灣大學醫學院附設醫院檢驗醫學部臨床檢驗手冊
5. UpToDate
6. 藥學雜誌第 27 卷第 3 期 108 冊
7. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017 May - Jun;5(3):547-563
8. Chen Y C, Chiu H C & Chu C Y. Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: A Retrospective Study of 60 Cases. *Arch Dermatol*. 2010;164(12):1373-1379

前言

「子宮內膜異位症」是指子宮內膜生長在子宮腔以外的地方，是一種異常免疫的慢性發炎疾病。若子宮內膜長在卵巢內，則形成所謂的「巧克力囊腫」，而長在子宮肌層的則稱做「子宮肌腺症」。子宮內膜異位症可能導致的臨床症狀有經痛(79%)、骨盆腔疼痛(69%)、不孕症(30~50%)、性交疼痛(45%)、排便困難(44%)、排尿困難(23%)等。根據統計，台灣約有2%至10%的育齡婦女患有子宮內膜異位症。嚴重的患者不但受孕機率低，治療效果也較差，因此建議早期診斷、早期治療。

病理機轉

子宮內膜異位症的成因，至今仍不是很清楚。但有研究指出，子宮內膜異位症主要影響年輕女性(25~35歲)，且與不孕症有很大的關聯。依各類理論大致可分成下列幾種成因：

1. 月經逆流：在經期時，大部分的血液和內膜組織會順著子宮頸由陰道排出；少部分卻向上逆流，經輸卵管流到其他地方(例如腹腔)，是一種非常普遍的情形。
2. 自體免疫缺損：月經逆流造成的組織碎片很快被身體的白血球與淋巴球吞噬殆盡；只有少數女性自我免疫力降低，無法吸收過多的內膜組織，一旦這些細胞留下來生長，就會形成內膜異位症。
3. 由血液淋巴系統傳送：不少的子宮內膜組織，也由子宮血管和淋巴管在子宮內的開口，轉送到身體的其它部位如肺部、肚臍、淋巴結等處。

診斷

目前對於子宮內膜異位症的診斷主要依賴婦產科門診的內診、婦科超音波，以及腹腔鏡。

1. 觸診：必須的檢查有月經史、內診、肛診、腹部觸診，因子宮內膜異位常發生在骨盆腔的器官或組織上，如：卵巢、子宮後凹陷、及子宮薦骨韌帶等。
2. 抽血檢查：檢驗血中CA-125的數值，CA-125的抗原存在於體內的器官組織中，平常這些抗原，不會釋放到血液中，直到組織受損或有異常的增生時，血液中的CA-125便會增加。
3. 超音波檢查：可以找出體內囊腫的位置。
4. 腹腔鏡檢查：唯一能確定診斷的檢查。

症狀嚴重度及分類

美國生殖醫學會依據子宮內膜異位的部位深淺、數量以及是否有沾黏現象，分為輕微、輕度、中度、重度(表一)。

治療與目標

子宮內膜異位症目前治療方法有「荷爾蒙藥物」及「手術治療」，而經由手術治療切除病灶後，很容易復發，因此需搭配藥物治療 6~9 個月，荷爾蒙藥物可呈現「假懷孕」或「停經」，抑制子宮內膜生長暫緩疼痛(表二)。

表一：子宮內膜異位分級

分級	點數	部位	自然懷孕機率
 輕微內膜異位	1-5點	表淺的在腹腔、骨盆腔	不變，與常人同
 輕度內膜異位	6-15點	或深或淺的附著於腹腔、骨盆腔、兩側卵巢、子宮後穹隆處	70%
 中度內膜異位	15-40點	深度的附著在腹腔、骨盆腔、兩側卵巢、子宮後穹隆處，並有沾黏現象	40%-50%
 重度內膜異位	40點以上	卵巢深部的內膜異位瘤、重度沾黏、子宮後穹隆完全阻塞或卵巢沾黏	小於30%，但經過治療可提昇至40%

然而，傳統藥物治療通常需要治療半年以上，且副作用較多。現在有新的治療選擇，如 Dienogest (Visanne[®]) 專門用於治療子宮內膜異位症，不但可以減少子宮內膜增生，亦可緩解疼痛及減低異位情形，且優點在於其副作用較少。

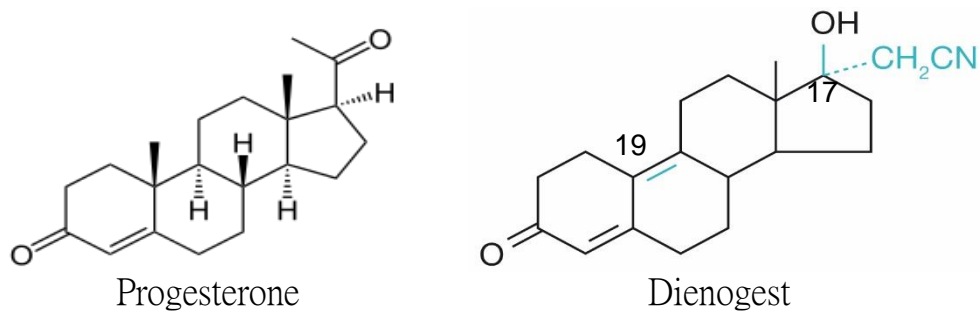
表二：賀爾蒙藥物比較

分類	作用	治療	可能副作用
性腺荷爾蒙刺激素類似劑 GnRHa(GnRH analogs)	抑制腦下垂體功能及卵巢激素分泌作用，來造成低動情素狀態，使子宮內膜異位萎縮。	Leuplin皮下注射 (一次/一~三月) Zoladex皮下注射 (一次/一~三月)	會出現停經症候群的現象，如臉潮紅、發汗、骨質流失

男性素衍生荷爾蒙	抑制腦下垂體釋放和合成濾泡刺激素(FSH)和黃體生成素(LH)	Gestrinone (Gestrin) 佑汝·每週兩顆 Danazol (Ladogal 療得高) 每日一到四次，按病情調整	長青春痘、臉部潮紅、點狀出血、體重上升、水腫、毛髮易油膩、聲音低沉
黃體素	抑制子宮內膜細胞的雌激素接受器，防止排卵使處於低雌激素及高黃體素的情況下，而降低病灶之活性	黃體素	不規則出血，水腫，頭痛，情緒低落，疲倦
子宮內黃體素投藥	將緩釋型黃體素包覆於子宮內避孕器放入子宮腔，可直接作用子宮與卵巢上，使子宮收縮力道減弱，減少經量與經痛。	蜜蕊娜 (效果可維持5~7年)	不規則出血，體重增加
口服避孕藥	以低量雌激素與黃體素取代身體中高量的荷爾蒙，可相互降低劑量，並減輕副作用與不適感，如此可抑制及控制病情不再擴展，並降低子宮內膜異位症的痛經。	黃體素及動情素混和型	噁心、嘔吐、體重增加、突發性出血、乳房壓痛

Dienogest (Visanne®) 藥理機轉

Dienogest 是一個第四代黃體素，為 androgen 衍生物，但不具有雄性激素的活性，反而有抗雄性激素的活性，約為 cyproterone acetate 的三分之一活性。可從結構(圖一)看出 Dienogest 為 19-nortestosterone 延伸而來的 19-norprogesterin，在 17 α 的位置由 cyanomethyl group 取代 ethinyl group。此獨特的結構使得其口服生物利用率高(>90%)且對 progesterone receptors 親和力強，因此對內膜作用強。

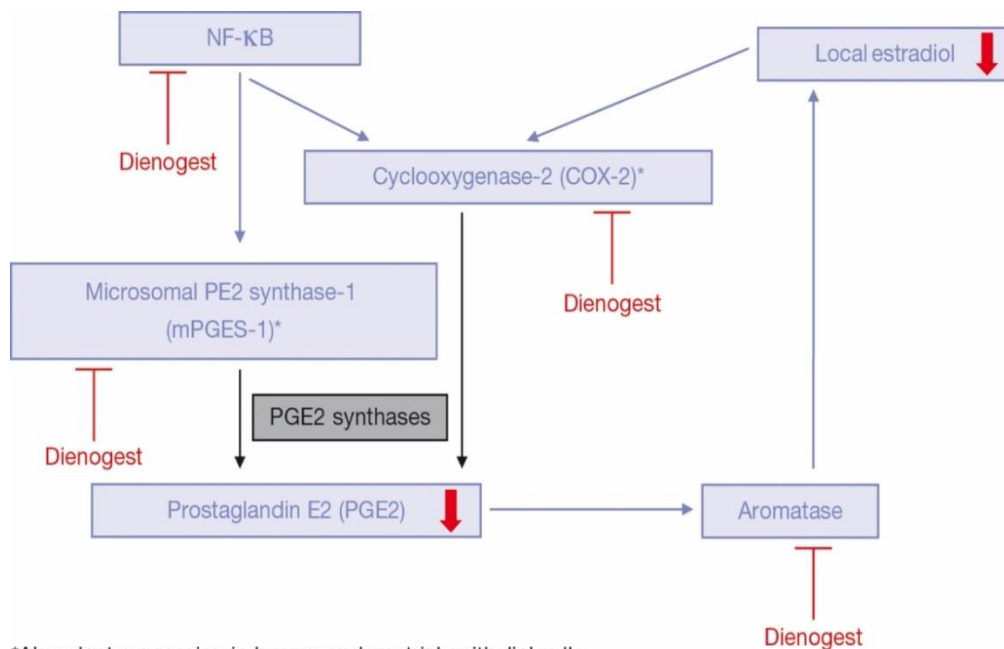


圖一：Progesterone 與 Dienogest 化學結構

Dienogest 對子宮內膜異位症的作用來自於減少內源性雌二醇，因此抑制了雌二醇對於在位和異位子宮內膜的滋養作用。如果持續投予，會造成雌激素低下、黃體素過多的內分泌環境，使子宮內膜組織開始蛻膜化，接著導致子宮內膜異位病灶的萎縮。

Dienogest 的作用機轉包括(圖二)：

1. 抑制促性腺激素的分泌，可抑制雌激素的產生，可使子宮內膜異位萎縮
2. 抑制排卵(停藥後排卵功能在兩個月內立即恢復)
3. 抑制神經血管新生
4. 抑制異位組織增生且可增加異位組織的凋亡
5. 抗發炎反應，可抑制發炎物質 IL-1 β , IL-6, IL-8 and TLR-4 的表現，緩解疼痛
6. 減少黃體素抗性



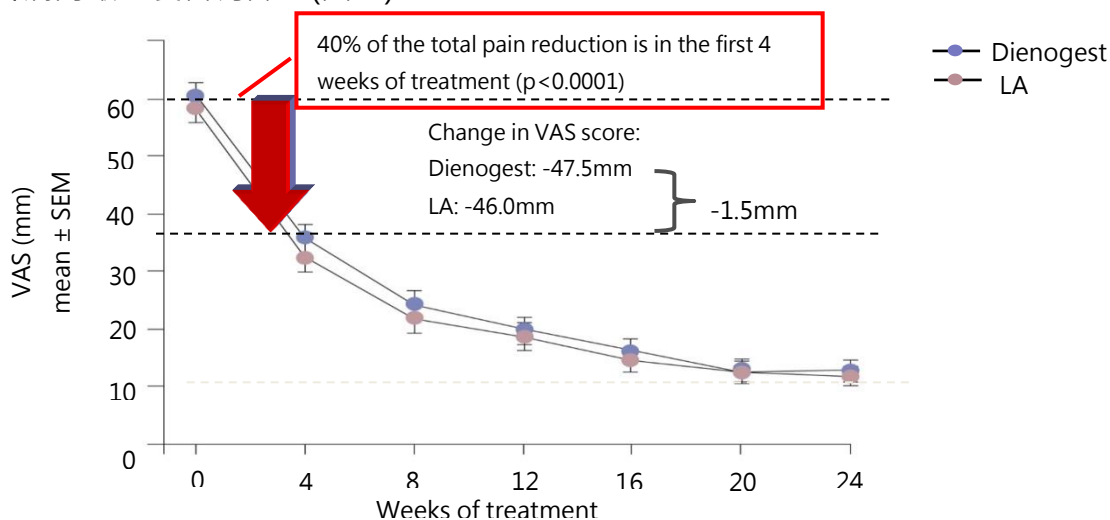
*Abundant expression in human endometrial epithelial cells.
Shimizu Y et al. *Steroids* 2011; Horie S et al. *Fertil Steril* 2005.

圖二：Dienogest 的作用機轉

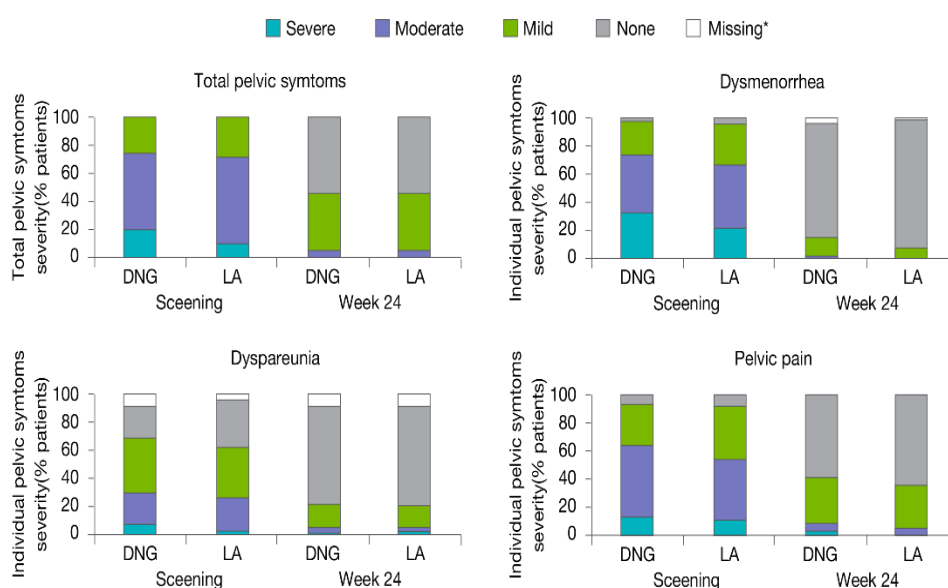
臨床試驗

針對 Dienogest 與 Leuprolide acetate 治療子宮內膜異位伴隨疼痛症狀之療效與安全性分析。在這個多中心臨床試驗中包含德國 9 例，奧地利 2 例，西班牙 2 例，波蘭 2 例，義大利 1 例，葡萄牙 1 例，為期 24 周的隨機試驗。收案病人為 18~45 歲罹患子宮內膜異位症的婦女。主要療效指標為子宮內膜異位伴隨疼痛症狀之緩解，次要指標為安全性。

在疼痛評估下 Dienogest 與 LA 皆在第一個月降低 40% 的疼痛，而疼痛隨時間遞減，可得知 Dienogest 與 LA 的療效相當(圖三)。另外，在骨盆腔疼痛、經痛、性交疼痛的嚴重度皆有降低(圖四)。



圖三：Dienogest 與 LA 的療效比較



Description of severity by percentages of patients according to B&B scoring at screening and after week 24 (PPS, *missing, not performed, unknown or inapplicable; DNG, dienogest; LA, leuprolide acetate)

圖四：Dienogest 與 LA 的療效比較

在安全性方面，Dienogest 與 LA 相比副作用較少(圖五)。且經治療 24 週後發現 Dienogest 不會降低骨密度，也無熱潮紅的症狀。因此，Dienogest 有較少的更年期副作用。

Table II Numbers and proportions of women with adverse events at least possibly treatment related in dienogest and leuprolide acetate groups ($\geq 4\%$ of women in either treatment group; FAS).

HARTS code	Dienogest 2 mg (n = 120)		Leuprolide acetate 3.75 mg (n = 128)	
	n	%	n	%
Headache	15	12.5	25	19.5
Weight gain	8	6.7	5	3.9
Depression	6	5.0	11	8.6
Decreased libido	5	4.2	8	6.3
Acne	5	4.1	6	4.7
Alopecia	4	3.3	7	5.5
Migraine	3	2.5	6	4.7
Sleep disorder	2	1.7	10	7.8
Vaginal dryness	2	1.7	9	7.0
Hot flushes	0	0.0	9	7.0

FAS, full analysis set; HARTS, Hoechst adverse reaction terminology system.

圖五：Dienogest 與 LA 的安全性比較

適應症

治療子宮內膜異位症伴隨之骨盆腔疼痛

用法用量

Dienogest 的劑量為每日一錠，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。

可於月經週期的任一天開始服藥。任何的荷爾蒙避孕法均必須在 Dienogest 治療開始前停用。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)。

藥品不良反應

頭痛(9.0%)、乳房不適(5.4%)、情緒低落(5.1%)、痤瘡(5.1%)、體重增加、點狀出血、噁心嘔吐等。

注意事項

在青少年族群中，使用 Dienogest 與骨質密度不變或減少有關，這些變化並非完全可逆。青少年與成年早期階段需特別注意骨質密度是否降低，此階段為骨質增加的關鍵時期。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。

禁忌症

1. 活性期靜脈血栓栓塞疾病
2. 目前罹患動脈及心血管疾病或有其病史(例如心肌梗塞、腦中風、缺血性心臟病)
3. 合併血管相關併發症之糖尿病
4. 現有或曾患嚴重肝臟疾病且肝功能的各項數值未回復至正常值
5. 現有或曾有肝臟腫瘤(良性或惡性)
6. 已知或疑似罹患性荷爾蒙依賴型惡性腫瘤
7. 未經診斷的陰道出血

結語

子宮內膜異位症藥物治療的目標為長時間緩解疼痛以及預防疾病進展。新一代的黃體素藥物 Dienogest 對子宮內膜具有高度的專一性及活性，排卵抑制效率較高以及不像其他的黃體素需使用高劑量，並且有抗雄性激素及沒有糖皮質激素活性，所以副作用較低。與 GnRH-agonists(leuprolide acetate)療效相當，且具有較良好的安全性與耐受性。最常見的副作用有頭痛、乳房不適、情緒低落、痤瘡以及不規則出血。與 GnRH-agonists 相比有較少的更年期副作用，例如骨密度降低以及熱潮紅，因此 Dienogest 適合長期使用。服用期間均應該自飲食或補充劑中攝取足量的鈣質和維生素 D。

參考資料

1. Visanne® 仿單
2. 中華民國子宮內膜異位症婦女協會
3. Int J Gynaecol Obstet. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4mg of dienogest daily for endometriosis 2010 Jan;108(1):21-5.
4. Maturitas. Classification and pharmacology of progestins. 2003; 46(Suppl 1): S7-S16.
5. Drugs. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis. 2010 Nov 12;70(16):2073-88.
6. J Clin Pharmacol. Dienogest Versus Gonadotropin Releasing Hormone Agonist Pre-treatment in Women With Endometriosis Undergoing in Vitro Fertilization. 2012 Nov;52(11):1704-13.
7. Hum Reprod. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. 2010 Mar;25(3):633-41.
8. Int J Gynaecol Obstet. Detailed analysis of a randomized, multicenter, comparative trial of dienogest versus leuprolide acetate in endometriosis. 2012 Jun;117(3):228-33.
9. Fertil Steril. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. 2008 Mar; 89(3): 538-545.
10. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Reproductive and metabolic abnormalities in women taking valproate for bipolar disorder: a meta-analysis. 2016 Apr 30.



藥劑部 106 年 10 月-106 年 12 月藥品異動

通告主旨：藥品異動

通告事由：因藥品缺貨或停產，經附醫、萬芳、雙和醫聯合藥委會決議通過取代藥品

異動藥品名稱 (院內代碼)	取代藥品名稱 (院內代碼)	藥品適應症及藥品相關資訊
Borymycin 100mg (Minocin)伯力黴素 (Minocycline) (OBOR)	Minoline capsule 100mg 美樂寧膠囊 (Minocycline) (OMIN-1)	1. 適應症：革蘭氏陽性、陰性菌、立克次氏體及巨型濾過性病毒等引起之感染症。 2. 本品項成分為：Minocycline 100mg/cap。 3. 本品項為相同成分、相同劑量、相同藥理作用取代。
Decaris 50 mg 得可利(Levamisole) (ODEC)	Levazol 40mg 力維舒錠(Levamisole) (OLEVA)	1. 適應症：驅除蠕蟲及增強免疫力。 2. 本品項成分為：Levamisole 40 mg/tab。 3. 本品項為相同成分、不同劑量、相同藥理作用取代。
Verpamil 5mg/2mL/amp 衛汝注射液 (Verapamil) (IVER)	U-Sodin 5mg/2mL/amp 優賜定注射液 (Verapamil) (IUSO)	1. 適應症：陣發性上室性心搏過速、心房撲動、心房纖維顫動情況時之暫時控制。 2. 本品項成分為：Verapamil 5mg/2mL/amp。 3. 本品項為相同成分、相同劑量、相同藥理作用取代。
Kinzaten 0.25mg/mL ; 5mL/bot 景克敏點眼液(ketotifen) (TKINZ)	Zaditen 0.25mg/mL ; 5mL/bot 立敏停點眼液(ketotifen) (TZAD)	1. 適應症：暫時預防因過敏性結膜炎引起之眼睛癢。 2. 本品項成分為：ketotifen 0.25mg/mL ; 5mL/bot。 3. 本品項為相同成分、相同劑量、相同藥理作用取代。
Fresofol 1%,200mg/20mL/amp 飛可復注射劑 (Propofol) (IFRE)	Fresofol 1%, 5 0 0 mg/ 5 0 mL/bot 飛可復注射劑(Propofol) (IFRE50)	1. 適應症：靜脈注射麻醉劑，加護病房使用人工呼吸器之成人病人作為鎮靜之用。 2. 本品項成分為：Propofol 1% , 500mg/50mL/bot。 3. 本品項為相同成分、不同劑量、相同藥理作用取代。
Cleocin T 1% solution 30ml/bot 麗歐迅 外用液劑 (Clindamycin) (TCLE)	CLEOCIN T GEL 1% 30mg/gm 麗歐迅外用凝膠(Clindamycin) (TCLE-1)	1. 適應症：尋常性痤瘡。 2. 本品項成分為：Clindamycin 30mg/gm。 3. 本品項為相同成分、相同劑量、相同藥理作用、不同劑型取代。

通告主旨：藥品異動

通告事由：因藥品更換劑型或許可證，經附醫、萬芳、雙和醫聯合藥委會決議通過取代藥品

異動藥品名稱 (院內代碼)	取代藥品名稱 (院內代碼)	藥品適應症及藥品相關資訊
Humira PFS 40mg/0.8mL/Syri. 復邁針筒裝注射劑 (Adalimumab) (IHU40)	Humira 40mg/0.4mL/Syri. 復邁注射劑 (Adalimumab) (IHUMI)	1. 適應症：類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、克隆氏症。 2. 本品項成分為：Adalimumab 40mg/0.4mL/Syri.。 3. 本品項為相同成分、不同劑量、相同藥理作用、不同劑型取代。
Lucentis Inj.10mg 樂舒晴注射劑 2.3mg/0.23ml/Vial (Ranibizumab) (ILUC)	LUCENTIS pre-fill Syri.10mg/mL 樂舒晴注射劑 1.65mg/0.165mL/Syri. (Ranibizumab) (ILUC-1)	1. 適應症：治療血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變。 2. 本品項成分為：Ranibizumab 1.65mg/0.165mL/Syri.。 3. 本品項為相同成分、不同劑量、相同藥理作用、不同劑型取代。
Synagis Inj. 50mg/vial 西那吉斯凍晶注射劑 (Palivizumab) (ISYNA)	SYNAGIS solution 100mg/mL 西那吉斯注射液劑 (Palivizumab) (ISYNA-1)	1. 適應症：預防高危險群幼兒因RSV感染所引起之嚴重下呼吸道疾病。 2. 本品項成分為：Palivizumab 50mg/0.5mL/vial.。 3. 本品項為相同成分、相同劑量、相同藥理作用、不同劑型取代。

通告主旨：藥品異動

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過取代藥品

異動藥品名稱 (院內代碼)	取代藥品名稱 (院內代碼)	藥品適應症及藥品相關資訊
L.A. (跌) 樂安錠 (Phenobarbital 20mg, phenytoin 50mg) (OLA)	Vimpat FC 100mg/tab 維帕特膜 衣錠 (Lacosamide) (OVIM)	1. 適應症： a. 十六歲以上有或無次發性全身發作的局部癲癇發作患者的單一藥物治療。 b. 十六歲以上之(1)複雜性局部癲癇發作與(2)單純或複雜性局部發作之合併有次發性全身發作癲癇患者之輔助治療。 2. 本品項成分為：Lacosamide HCL 100mg/tab.。

		3. 本品項為不同成分、不同劑量、類似藥理作用取代。
Haldomin Oral solution 2mg/mL · 100mL/bot (跌)煩樂平內用液(Haloperidol) (LHAL-2)	Invega Sustenna150mg/syri (跌)(需冷藏) 善思達持續性懸浮劑 (Paliperidone) (IINVE)	1. 適應症：治療思覺失調症。 2. 本品項成分為：Paliperidone 150mg/1.5 mL/syri。 3. 本品項為不同成分、不同劑量、類似藥理作用取代。

通告主旨：新進藥品

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過為緊急採購藥品

藥品名稱 (院內代碼)	藥品相關資訊
MLN8237 Oral Solution 5mg/mL(專案進口用藥) (Alisertib) (LMLN)	1. 適應症：治療尋常性痤瘡。 2. 本品項成分為：Alisertib 5mg/mL,55mL/bot。
Decapeptyl 0.1mg/mL 弟凱得注射液(Triptorelin acetate) (IDECA)	1. 適應症：攝護腺癌、子宮內膜異位、縮減子宮肌瘤、女性不孕症之輔助療法。 2. 本品項成分為：Triptorelin acetate 0.1mg/mL。
REVLimid 5 mg 瑞復美膠囊 (Lenalidomide) (OREV5)	1. 適應症：Multiple myeloma ; Myelodysplastic syndrome。 2. 本品項成分為：Lenalidomide 5mg/cap。
18F-DOPA Inj. (IFDOPA)	1. 適應症：腦部腫瘤、神經內分泌腫瘤、腦部多巴胺系統之偵測。 2. 本品項成分為：18F-DOPA 5 mCi/針。
Jakavi 5mg/tab 捷可衛錠 5毫克 (Ruxolitinib phosphate) (OJAK)	1. 適應症：適用於治療中/高風險之骨髓纖維化、真性紅血球增多症患者。 2. 本品項成分為：Ruxolitinib phosphate 5mg/tab。
Zykadia capsules 150mg 立克癌膠囊(Ceritinib) (OZYK)	1. 適應症：在crizotinib治療中惡化或ALK陽性的晚期非小細胞肺癌患者。 2. 本品項成分為：Ceritinib 150mg/cap。
Pentasa Suppositories 1g 頗得斯安栓劑(Mesalazine) (TPEN)	1. 適應症：輕度至中度潰瘍性直腸炎。 2. 本品項成分為：Mesalazine 1g/pill。
ACTEMRA SC 162mg/0.9mL 安挺樂皮下注射劑(Tocilizumab) (IACTE162)	1. 適應症：輕度至中度潰瘍性直腸炎。 2. 本品項成分為：Tocilizumab 162mg/0.9mL/Syri。

Eligard 22.5 mg/syri. 癌立佳持續性藥效皮下注射劑 (Leuprolide acetate) (IELI)	1. 適應症：晚期前列腺癌紓解治療。 2. 本品項成分為：Leuprolide acetate 22.5mg/syri.。
Genvoya Tablets 捷扶康膜衣錠 (Tenofovir,Emtricitabine,Elvitegravi vir,Cobicistat) (OGENV)	1. 適應症：適用於感染第一型人類免疫缺乏病毒且尚未產生抗藥性的 病患。 2. 本品項成分為：Tenofovir,Emtricitabine,Elvitegravir,Cobicistat (10/200/150/150)mg/tab。
SO-EASY Ethanol 50mL 克菌寧乾洗手液75% (Ethanol alcohol 75% ; Emollient) (TSEZ-2)	1. 適應症：肌膚及手部清潔、消毒、抗菌，僅供單位請領使用。 2. 本品項成分為：Ethanol alcohol 75% ; Emollient, 50mL/Bot。

通告主旨：新進藥品

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過為正式品項

藥品名稱 (院內代碼)	藥品相關資訊
Nephoxil 500mg/cap 拿百磷膠囊 (Ferric Citrate) (ONEP)	1. 適應症：接受血液透析治療的成年慢性腎病患者之高 磷血症。 2. 本品項成分為：Ferric Citrate 500mg/cap。

通告主旨：藥品異動

通告事由：因藥品停產，經附醫、萬芳、雙和醫聯合藥委會決議，用罄後關檔

藥品名稱 (院內代碼)	藥品相關資訊
Salcoat 50mcg/cap 賜爾克痛 口腔噴霧用膠囊 (Beclomethasone) (TSAL)	1. 適應症：限因口腔放射線治療或化學治療產生大面積口 腔潰爛之病人使用。 2. 本品項成分為：Beclomethasone 50mcg/cap。