

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：葉 鳳 英
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥物介紹：Ulipristal acetate

陳怡蓓¹、翁婉真

前言

子宮肌瘤(uterine leiomyomas)是女性生殖器官中最常見的一種良性腫瘤，由子宮肌層的平滑肌細胞增生而成。約 40-50%罹患此疾病的人是沒有症狀的，或可能出現不正常的出血、疼痛、排泄困難，甚至流產或不孕。根據統計，台灣 30 歲以上婦女發生率為 20%，40 至 50 歲女性發病率可達 50-77%，且隨著生育年齡增加而有上升的趨勢，但通常肌瘤都會在停經後漸漸萎縮。確切造成子宮肌瘤的原因還不明確，一般認為雌激素(estrogen)跟黃體素(progesterone)會增加子宮肌瘤的形成與生長。

目前治療子宮肌瘤的方式分為三種：

1. 手術治療：如子宮切除術(hysterectomy)、子宮肌瘤摘除術(myomectomy)等，為目前治療有症狀的子宮肌瘤患者之主要方式。
2. 手術替代性治療：如子宮動脈栓塞術(uterine artery embolization)。
3. 藥物治療：治療目的有
 - (1) 用於緩解疼痛：如 NSAIDs 類藥品。
 - (2) 改善貧血或出血的症狀：如 tranexamic acid、鐵劑。
 - (3) 手術前用於縮小肌瘤大小：性激素釋放

荷爾蒙類似劑(GnRH agonist)，如 leuporelin，或選擇性黃體素受體調節因子(selective progesterone receptor modulators, SPRM)，如 ulipristal acetate。(表一)

以下介紹 ulipristal acetate (Esmya[®]，中文名「恩惜膜」，規格 5 mg/tab) 的應用。

作用機轉

Ulipristal 為一 SPRM，機轉尚未完全明瞭，但目前已知此藥會與肌瘤、子宮內膜、腦下垂體的黃體素受體結合，具部分黃體素拮抗作用，防止黃體素(progestins)與受體結合。作用在子宮肌瘤上時，可以抑制細胞增生並誘導細胞凋亡，藉以縮小肌瘤大小；作用在子宮內膜會使黃體素維持一定的濃度，防止子宮繼續出血；作用在腦下垂體則會抑制排卵，造成無月經。

治療用途

衛福部核准 ulipristal acetate 使用於患有中等至嚴重程度子宮肌瘤症狀的生育年齡成年女性，作為手術前治療或間歇性治療之用。

劑量及用法

成人建議劑量為每日口服一次，每次 5 mg，每次療程最長為期 3 個月，可重複一次為期三個月的療程，療程之間須有間隔(無治

¹ 中國醫藥大學藥學系實習生

表一、本院子宮肌瘤治療或輔助用藥比較表

學名	Ulipristal acetate	Leuprorelin
商品名	Esmya	Leuplin depot
中文名	恩惜膜	柳菩林
含量劑型	5 mg/tab	3.75 mg/vial
用法用量	5 mg QD for 3 consecutive months	3.75 mg/month
適應症	1. 患有中等至嚴重程度子宮肌瘤症狀的生育年齡成年女性，作為手術前治療，或作為間歇性治療之用	1. 前列腺癌舒緩治療 2. 子宮內膜異位 3. 停經前乳癌
藥理作用	Selective progesterone receptor modulator	GnRH agonist
肝腎功能調整劑量	不建議用於嚴重肝腎功能不佳者	不需調整劑量
副作用	無月經、子宮內膜增厚、頭痛	熱潮紅、頭痛
健保價	自費，165元/顆	自費，4879.2元/vial
每次療程花費 (以三個月計)	14,850元	14,637.6元



療期)，且只能在月經發生期間開始治療。第一次療程應在月經第一週開始，第二次療程最早應於前一次療程完成後的第二次月經的第一週開始。目前臨床研究最多進行4次間歇性療程。(圖一)

由於缺乏研究，ulipristal acetate 不建議使用於18歲以下及嚴重肝腎功能不全之患者。另患有嚴重氣喘且以口服類固醇控制不

佳的女性，亦不建議使用。

不良反應

臨床試驗中最常發現的症狀為無月經(79.2%)，而病患視此症狀為有利結果。絕大多數的不良反應均屬於輕微至中等程度，並未造成停藥，且可自行緩解。可能出現的副作用如下：

1. 相當常見($\geq 1/10$)：無月經、子宮內膜增厚。
 2. 常見($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)：熱潮紅、頭痛、腹痛、噁心、乳房觸痛、卵巢囊腫、疲倦。
 3. 不常見($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)：脫髮、子宮出血。
- 其他罕見($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)的副作用包括流鼻血、卵巢囊腫破裂等。

禁忌與注意事項

1. 本品懷孕用藥分級為X，因此治療前應先行排除懷孕的可能。儘管大多數接受 ulipristal acetate 治療的女性均會停止排卵，但仍建議在治療期間應採用一種非荷爾蒙類的避孕方式。
2. 由不明原因或非由子宮肌瘤引起之生殖器官出血或患有子宮、子宮頸、卵巢或乳癌者，不可使用本藥品。
3. 接受 ulipristal acetate 治療的病患，其子宮內膜可能會發生組織學的變化(子宮內膜厚度增加)，這些變化大都會在停止治療後復原。持續不間斷治療對子宮內膜之風險尚未知，因此每次療程皆不應超過3個月。
4. 通常會在開始治療的10日內發生月經出血量顯著減少或者無月經。若持續大量出血，病患應就診，排除可能潛在其他疾病的風險。月經週期通常會在結束治療後的4週內恢復。
5. 目前對於「治療結束到計畫受孕的等待期到底需要多久？」並沒有共識。在 Luyckx M 等人進行的研究中，對於想懷孕的21位受試者，於肌瘤治療結束或手術後3-14個月期間（中位數10個月），15位可成功受孕 (13 live births/18 pregnancies)。作者建議接受手術的患者

等待3個月再懷孕，以避免子宮內殘留的疤痕影響受孕。

藥品交互作用

Ulipristal acetate 是經由CYP3A4代謝，所以不建議併用中強效CYP3A4抑制劑(如 erythromycin、葡萄柚汁、verapamil、ketoconazole、ritonavir、nefazodone、itraconazole、clarithromycin)，併用這些藥品可能使 ulipristal 的血中濃度上升，增加副作用發生的機會。Ulipristal 也應避免與強效的CYP3A4誘導劑併用(如 rifampicin、rifabutin、carbamazepine、oxcarbazepine、phenytoin、phenobarbital、primidone、efavirenz、nevirapine)，因可能導致 ulipristal 藥效降低。

臨床療效與安全性

手術前的治療：在第三期隨機、雙盲、13週的臨床試驗中，以患有子宮肌瘤相關的經血量過多病患為收案對象，評估每日使用 ulipristal acetate 5 mg、10 mg 與安慰劑的療效比較，並使用失血量評估表 (Pictorial Bleeding Assessment Chart, PBAC) 評估經血量。結果顯示，服用 ulipristal acetate 的病患經血量減少幅度大於安慰劑組 (PBAC < 75 比例分別為 91%、92%、19%)；肌瘤體積縮小部分，三組分別為 -21%、-12%、+3%。不論經血量的控制或肌瘤體積縮小，服用 ulipristal 組與安慰劑組皆具有統計上顯著的差異。

重複間歇性治療：Donnez J 等人執行一項隨機、第三期開放性試驗，評估使用 ulipristal acetate 間歇性療程的療效及安全性 (n=209)。受試者為患有子宮肌瘤而嚴重出血的女性，每位受試者接受至多4次療程、每次療程為每日服用 ulipristal acetate 10 mg

為期三個月。結果顯示，完成第二、三、四療程時達到的無月經率(amenorrhea) 分別為88.5%、88.2%及89.7%；肌瘤體積較基礎值縮小的比例分別達到-63.2%、-67.0%及-72.1%；子宮內膜並未有組織增生的情形。

結論

過去子宮肌瘤多以手術切除為主要治療方法，ulipristal acetate的出現，可以用口服的治療方式有效改善經血過多的情形及縮小肌瘤體積，因此可作為手術前肌瘤的縮小和取代部分手術治療，然而，此藥品對身體各器官的影響與不同年齡使用的差異性等研究尚不明確，需要更長時間的追蹤。

參考文獻

1. Esmya[®]仿單
2. 台灣婦產科醫學會、國家衛生研究院。
子宮肌瘤臨床指引。民國 97 年。
3. Donnez J et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. N Engl J Med. 2012;366(5): 409-20.
4. Donnez J et al. Long-Term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. Fertil Steril. 2014;101(6):1565-73.e1-18.
5. Donnez J et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. Fertil Steril. 2015; 103: 519-27.
6. Luyckx M et al. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. Fertil Steril. 2014;102(5):1404-9.