

# Estromon Estromon Estromon Estromon

"生達"

# 伊使蒙<sup>®</sup>

膜衣錠 0.625 毫克

# Estromon<sup>®</sup>

F.C. Tablets 0.625mg "Standard"

## 1. 描述

(結合型雌激素錠劑· Conjugated Estrogens)

## 2. 適應症

與停經有關血管性症狀、萎縮性陰道炎、骨質疏鬆症、女陰乾皺、女性生殖腺官能不足、原發性卵巢衰竭、荷爾蒙不平衡官能異常性子宮出血。

說明：

如僅用於緩解會陰或萎縮性陰道炎的症狀時，可考慮處方局部使用的陰道製劑。

只有骨質疏鬆危險因子偏高的停經後婦女才需接受骨質疏鬆症的預防性治療，並建議處方不含雌激素的製劑。

## 3. 用法用量

Conjugated Estrogens 可以連續性 (例如，治療期間沒有中斷) 或週期性使用 (例如，連續使用三週，然後停用一週)。

應該使用最低有效劑量。

合併使用黃體素：使用雌激素期間合併使用黃體素有助於降低子宮內膜增生和子宮內膜的發病率，而單獨服用雌激素被認為會引起此類疾病。對子宮內膜的形態和生物化學研究顯示每一週期使用足夠劑量的黃體素十至十四天會大大降低子宮內膜增生。由於黃體素是用來降低子宮內膜增生的，沒有子宮的婦女不必服用黃體素。

常用劑量

因缺乏雌激素而引起的血管舒縮症狀、萎縮性陰道炎、萎縮性尿道炎 - 每日 0.3 mg-1.25 mg。接受治療的雌激素缺乏婦女應當定期檢查 (每三 - 六個月)。

骨質疏鬆症 (骨質流失)：每日 0.625 毫克。此劑量是維持骨質所必需的。

心血管系統的保護 - 每日 0.625 mg - 1.25 mg。

女性雌激素過少 - 每日 0.3 mg - 1.25 mg。劑量可依據症狀的輕重程度和子宮內膜的反應而調整。女孩可用 0.15 mg 的劑量，促進第二性徵的發育。劑量需因人而異，以獲得最佳效果。

## 4. 禁忌 (依文獻刊載)

- 已知或懷疑懷孕者 (參見第 7 節懷孕的說明)
- 未經診斷之子宮異常出血者
- 已知、疑似或過去有乳癌病史者 (不包括經特殊篩選治療轉移腫瘤病人)
- 已知或懷疑罹患與雌激素依賴型態性腫瘤者 (例如子宮內膜癌、子宮內膜增生)
- 正罹患或曾罹患動脈栓疾病者 (例如中風、心肌梗塞) 或靜脈血栓性栓塞者 (例如深部靜脈栓塞、肺栓塞)
- 活動性或慢性肝臟功能不全或肝臟疾病
- 已知或懷疑對 Conjugated Estrogens 藥片的任何成份過敏者

## 5. 警語 (依文獻刊載)

### 5.1 一般警語

相較於僅接受雌激素單一藥物療法的病人，若雌激素併用黃體素後可能會增加治療的風險：包括增加罹患心肌梗塞、肺栓塞、侵入性乳癌與卵巢癌的風險。

### 5.2 心血管方面的風險

已知雌激素替代療法 (ERT) 會增加中風及深部靜脈栓塞 (deep venous thrombosis；DVT) 的風險。

有血栓性疾病危險因子的病人，應接受仔細的觀察。

中風

在婦女健康關懷研究 (WHI) 有關單獨服用雌激素的報告中，相較於服用安慰劑的婦女，服用雌激素的婦女發生心肌梗塞或中風的相對風險較高 (每年在 10,000 人中，服用雌激素的婦女的發生率為 45 人，服用安慰劑的婦女則僅有 33 人；具有顯著的統計意義)，且這項風險在治療的第一年就開始持續增加<sup>2</sup>。如果發生或懷疑發生中風，應立即停止使用雌激素 (參見第 18 節藥效學 / 臨床療效的說明)。

靜脈栓塞

在婦女健康關懷研究 (WHI) 的報告中，僅服用接合型雌激素會增加婦女發生深部靜脈栓塞 (deep venous thrombosis；DVT) 的風險 (每年在 10,000 人中，僅服用雌激素的婦女有 23 人，服用安慰劑的婦女有 15 人)；肺栓塞 (PE) 的風險也會增加，但是並未達到統計學上的差異。這項靜脈栓塞 (VTE) (深部靜脈栓塞 [DVT] 與肺栓塞 [PE]) 的風險評估是以針對服用雌激素 2 年內的婦女所進行的統計 (每年在 10,000 人中，僅服用雌激素的婦女有 30 人，服用安慰劑的婦女有 22 人)。如果發生或懷疑發生靜脈栓塞，應立即停止使用雌激素 (參見第 18 節藥效學 / 臨床療效的說明)。如果病人預定接受外科手術，且該手術有發生血栓的風險或術後需長期臥床時，建議盡量提前停止服用雌激素至少 4-6 週

### 5.3 惡性腫瘤

子宮內膜癌

單獨服用雌激素，可能會增加有完整子宮的婦女罹患子宮內膜癌的風險 (參見第 6.5 節其他的負面影響及第 18 節藥效學 / 臨床療效的說明)。在子宮內膜癌的相關風險報告中顯示，子宮完整的婦女接受雌激素治療可能會提高罹患子宮內膜癌的風險達 2-12 倍，且與接受雌激素治療的劑量及時間長短有關。因此長時間服用雌激素可能才是導致子宮內膜癌風險增加的主因：服用雌激素達 5-10 年或更久者，其罹患子宮內膜癌的風險也會提高 15-24 倍；且即使停止雌激素替代療法後，這項風險仍可能持續 8-15 年。已知在停經婦女的雌激素替代療法中，加入 progestin 合併治療將可降低發生子宮內膜增生的風險；子宮內膜增生可能是子宮內膜癌的的徵兆 (參見一般警語)。

臨床追蹤婦女接受雌激素或雌激素 / 黃體素合併療法的狀況相當重要。對於未經診斷確定的持續性或週期性子宮異常出血現象，都應安排接受適當的診斷檢查，以篩檢及排除與惡性腫瘤有關的可能性。

乳癌

停經婦女接受雌激素療法的臨床試驗結果顯示雌激素療法與罹患乳癌的風險未必有關，其中包括最重要的隨機臨床試驗是由婦女關懷研究 (WHI) (參見第 18 節藥效學 / 臨床療效的說明)：在婦女關懷研究 (WHI) 中，追蹤接受雌激素單一療法 (每日服用接合型雌激素 0.625 mg) 的婦女平均 7.1 年的研究結果顯示接受雌激素療法並不會增加停經婦女罹患侵入性乳癌的風險。

但有部分觀察性研究的結果顯示僅接受雌激素單一藥物治療數年後，可能會增加婦女罹患乳癌的風險，且治療時間愈長，罹患乳癌的風險愈高；直到停止治療 5 年後，此一罹患的風險才回復至一般人的水準。(僅幾項觀察性研究有提供停藥後的相關風險評估資料)。

已知接受雌激素的婦女出現乳房攝影異常報告的機率會較一般婦女高；如有此情形時，應安排接受進一步的檢查。

卵巢癌

有部分流行病學的研究資料顯示，接受多年雌激素單一療法可能會增加婦女罹患卵巢癌的風險；但其他的流行病學研究則沒有這樣的發現。

### 5.4 失智症

在一個雌激素單一療法婦女健康關懷研究 (WHI) 年齡在 65-79 歲的婦女的記憶研究 (Women's Health Initiative Memory Study；WHIMS) 的子計畫報告指出，婦女出現失智的風險較使用安慰劑的高 (參見第 10 節老年人及第 18 節藥效學 / 臨床療效的說明)。

### 5.5 膽囊疾病

接受雌激素替代療法的婦女，會增加罹患需手術治療之膽囊疾病的風險 2-4 倍。

### 5.6 視覺異常

曾有服用雌激素的病人罹患視網膜血管栓塞的個案報告。婦女接受雌激素治療期間，如果有部分或全部視力突然喪失，或有眼球凸出、複視、偏頭痛等情形時，在檢查確認診斷之前，應先暫停使用雌激素；若檢查結果顯示為視神經乳頭水腫或視網膜血管病變，則應停止使用雌激素。

### 5.7 高血鈣症

雌激素在部份國家或地區被許可用於乳癌的緩和醫療：乳癌合併有骨頭轉移的婦女服用雌激素後，可能會出現血鈣偏高的情形；如果病人出現高血鈣的現象時，應先停止服用雌激素，並採取必要的措施以降低血鈣濃度。

### 5.8 免疫

血管水腫

外源性雌激素可誘發或加重血管水腫的症狀，尤其是有遺傳性血管水腫的婦女。

## 6. 注意事項 (依文獻刊載)

### 6.1 體液滯留

由於雌激素可能引起某些程度的體液滯留，因此婦女如合併有心臟或腎臟機能障礙等可能會受體液滯留影響的疾病時，在接受雌激素治療時應該特別謹慎留意。

### 6.2 高三酸甘油酯血症

在雌激素與黃體素促進健康與預防骨質疏鬆症的臨床試驗 (Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen；HOPE) 中，婦女每天接受接合型雌激素 (CE) 0.625 mg、0.45 mg、0.3 mg 或安慰劑治療一年後，血中三酸甘油酯較治療前平均增加 34.3%、30.2%、25.1% 或 10.7%。

已有三酸甘油酯血症的病人接受雌激素治療時應特別謹慎。由於少數病人在接受雌激素治療時會有血中三酸甘油酯濃度大量情形，也有因此導致胰臟炎的個案報告。

### 6.3 有膽汁鬱積性黃疸病史

過去曾因使用雌激素或懷孕而引起膽汁鬱積性黃疸的婦女，於接受雌激素療法時應特別謹慎，如果有復發的跡象時，應立即停用。

### 6.4 血壓上升

在一些個案報告中，有提到少數病人在接受雌激素替代療法治療期間有血壓增加的情形，並歸因於病人對雌激素的特異體質反應。在另一項雌激素療法的大型隨機對照的臨床試驗中，則沒有發現雌激素療法會對血壓有任何影響。

### 6.5 其他的負面影響

雌激素替代療法可能導致氣喘、癲癇、偏頭痛、糖尿病 (無論是否有血管病變) 或紫質沉着病、全身紅斑性狼瘡與肝臟血管瘤等疾病的惡化；有上述疾病的婦女接受雌激素 / 荷爾蒙替代療法時應特別留意。

有子宮內膜異位的婦女在接受雌激素 / 荷爾蒙替代療法後，可能會導致子宮內膜異位的病情惡化。曾有子宮切除的婦女在接受雌激素治療後，因體內尚有子宮內膜異位的部分殘留組織，因而誘發子宮內膜殘餘組織的惡性轉移，因此曾有此病史的婦女接受雌激素治療時，建議加入黃體素合併治療較為適當。

### 6.6 低血鈣血症

患有容易發生嚴重低血鈣血症的婦女接受雌激素治療時應特別謹慎。

### 6.7 甲狀腺機能低下

以雌激素治療正接受甲狀腺荷爾蒙替代療法治療的病人時，應考慮增加雌激素的劑量，以維持其血中游離甲狀腺荷爾蒙的濃度在合理的範圍內 (參見第 12 節實驗室檢驗的說明)。

### 6.8 實驗室監控

雌激素的最低治療劑量應該根據病人的臨床療效反應而非依據荷爾蒙 (例如：estradiol, FSH) 的血中濃度而定。

### 7. 懷孕 (依文獻刊載)

雌激素不可應用於懷孕婦女的治療 (參見第 4 節禁忌的說明)。

### 8. 哺乳 (依文獻刊載)

已知哺乳婦女接受雌激素治療後，會降低乳汁的品質與分泌量，且雌激素亦可分泌至乳汁中，因此哺乳婦女接受雌激素治療時應特別謹慎。

### 9. 兒童 (依文獻刊載)

尚未在兒童族群進行臨床試驗。

雖然雌激素替代療法可用於誘導發育遲緩者進入青春期的，但其安全與療效資料尚未建立。雌激素亦可促使女孩提前進入青春期，誘導其乳房與陰道的提前發育，但也可能引發子宮出血。

若重複給予高劑量的雌激素達一段時間後，會加速生長骨板的癒合，導致骨骼的生長發育停滯，因此在生長骨板自然癒合前，不應使用荷爾蒙療法，以避免壓抑兒童的生長發育作用關閉<sup>23</sup>。

### 10. 老年人 (依文獻刊載)

在婦女健康關懷研究 (WHI) 的資料顯示 65 歲以上停經婦女接受雌激素單一藥物療法治療後，相對於接受安慰劑治療的中風相對風險較高。(參見第 18 節心血管疾病風險與藥效學 / 臨床療效的說明)。

在婦女健康關懷研究中有關記憶研究的子計畫 (Women's Health Initiative Memory Study；WHIMS) 中的受試者是 65 歲至 79 歲的婦女；研究結果顯示接受藥物治療的婦女出現疑似失智症的風險較對照組高。(參見第 5.4 節失智症與第 18 節藥效學 / 臨床療效的說明)。

### 11. 交互作用 (依文獻刊載)

根據接合型雌激素 (conjugated estrogens) 與黃體素 (medroxyprogesterone acetate) 的藥物交互作用研究資料，同時服用這兩種藥物並不會影響彼此藥動學的藥物置換特性。目前尚未進行接合型雌激素與其他藥物間的臨床藥物交互作用臨床試驗。

體外實驗及體內試驗結果顯示 cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) 可對雌激素進行部份代謝；因此 CYP 3A4 的酵素誘導劑或抑制劑可能會影響雌激素的代謝。例如 St. John's Wort (Hypericum perforatum)、phenobarbital、phenytoin、carbamazepine、rifampicin、dexamethaxone 等 CYP 3A4 酵素誘導劑會降低血中雌激素的濃度，進而可能導致雌激素的藥效減退及 / 或改變雌激素對子宮出血時程的影響；

cimetidine、erythromycin、clarithromycin、ketoconazole、itraconazole、ritonavir 及葡萄柚汁等 CYP 3A4 酵素抑制劑則可能增加血中的雌激素濃度，進而導致副作用的發生率增加。

### 12. 干擾實驗室檢驗或其他實驗診斷的結果 (依文獻刊載)

與實驗室檢驗值的交互作用

縮短凝血酶原時間、部分凝血活素時間及血小板凝集時間；增加血小板的數量；增加凝血因子 II、凝血因子 VII 抗原、凝血因子 VIII 抗原、凝血因子 VIII 活性、凝血因子 IX、X、XII、凝血因子 VII-X 複合物、凝血因子 II-VII-X 複合物及 beta 凝血球蛋白等；降低凝血因子 Xa 抗體與抗凝血因子 III 的濃度、抗凝血因子 III 活性減退；增加纖維蛋白原的濃度及活性、增加血纖維蛋白溶酶原的抗原量及其活性。

接受雌激素治療的病人會使血液中的甲狀腺結合球蛋白 (thyroid-binding globulin；TBG) 數量增多，導致血液中的甲狀腺荷爾蒙總量增加。透過檢測血液中與蛋白質結合的碘 (protein-bound iodine；PBI) 數量、T4 濃度 (以層析法或放射免疫分析法檢測)、T3 濃度 (以放射免疫分析法檢測) 等血液中的甲狀腺荷爾蒙後，發現以樹脂分離出來的 T3 (T3 resin uptake) 數量減少，但血液中游離的 T4 與 T3 濃度並沒有改變，因此推論這是由於甲狀腺結合球蛋白 (TBG) 數量增加所致。

接受雌激素治療也可能會增加血漿中其他的結合蛋白，包括皮質類固醇結合球蛋白 (corticosteroid binding globulin；CBG) 與性荷爾蒙結合球蛋白 (sex hormone binding globulin；SHBG) 等，導致血液中的皮質類固醇與性荷爾蒙總量增加；但游離態或具生理活性的荷爾蒙濃度並沒有改變。其他因接受雌激素治療而可能增加的血清蛋白包括 angiotensinogen/renin substrate, alpha-1-antitrypsin, ceruloplasmin 等。

血漿中高密度脂蛋白 (HDL) 及高密度脂蛋白亞組 (HDL2 cholesterol subfraction) 濃度增加，低密度脂蛋白 (LDL cholesterol) 濃度降低，三酸甘油酯 (triglyceride) 增加。

葡萄糖耐受力降低。

接受雌激素治療可能會降低病人對 metyrapone 反應。

### 13. 不良反應 (依文獻刊載)

與藥物有關的不良反應發生率依 CIOMS 原則分類如下：

常見 ≥ 10%

普通 ≥ 1% and <10%

少見 ≥ 0.1% and <1%

罕見 ≥ 0.01% and <0.1%

極罕見 <0.01%

依器官系統分類	不良反應
生殖系統與乳房	
普通	子宮不正常出血；乳房疼痛、觸痛、腫大或出現分泌物；白帶
少見	月經量改變；子宮頸外翻與分泌物改變
罕見	痛經 / 骨盆疼痛；乳溢；子宮平滑肌瘤增大
極罕見	子宮內膜增生
未知	男性女乳症
消化系統	
少見	噁心；腹脹；腹痛
罕見	嘔吐；胰臟炎；缺血性大腸炎
神經系統	
少見	頭暈；頭痛；偏頭痛；神經質
罕見	腦血管病變 / 中風；癲癇症惡化
極罕見	舞蹈症惡化
肌肉骨骼系統與結締組織	
普通	關節痛；小腿痠攣
精神系統	
少見	性慾改變；情緒不穩；憂鬱、失智
罕見	易怒
循環系統	
少見	靜脈栓塞；肺栓塞
罕見	表淺性血栓性栓塞
全身性或給藥部位的局部性不良反應	
少見	浮腫
皮膚與皮下組織	
普通	禿髮
少見	褐斑 / 黑皮病；多毛症；搔癢；皮疹
極罕見	多型性紅斑；紅斑性結節
肝臟系統	
少見	膽囊疾病
極罕見	膽汁鬱滯性黃疸
感染症或寄生蟲症	
少見	陰道炎 (包括陰道念珠菌症)
良性與惡性腫瘤 (包括囊腫或息肉)	
罕見	乳癌；卵巢癌；乳房的纖維性變化；良性腦膜瘤持續增長
極罕見	子宮內膜癌；肝臟血管瘤增大
免疫系統	
少見	過敏
罕見	蕁麻疹；血管性水腫；過敏反應
代謝與營養	
罕見	葡萄糖耐受力不足
極罕見	吡咯紫質沈著病惡化；低血鈣症 (有容易發生血鈣偏低症狀的病人)
眼睛	
少見	戴隱形眼鏡不適
極罕見	視網膜血管栓塞
心臟疾病	
罕見	心肌梗塞 <sup>5</sup>
呼吸系統疾病	
罕見	氣喘惡化
一般檢查	
普通	體重改變 (增加或減少)、血中三酸甘油酯偏高
極罕見	血壓增加

### 14. 過量 (依文獻刊載)

成人或孩童使用含有雌激素的藥物過量時，可能出現的症狀包括噁心、嘔吐、乳房有觸痛感、眩暈、腹痛、困倦 / 疲勞等；使用雌激素過量後停藥可會導致婦女出現陰道出血的情形。目前並沒有雌激素過量的解毒劑，如有需要可以症狀性治療為主。

### 15. 作用方式 (依文獻刊載)

雌激素會廣泛性結合在具雌激素感受性組織的細胞核受體；目前已知有二種雌激素受體，但二種受體在不同組織有不一樣的分佈比例。血液中的雌激素可透過由負向



回饋機制調節腦垂體分泌促性腺激素的量（包括黃體生成素、濾泡刺激素）。這些促性腺激素在停經婦女體內的濃度較高，停經婦女使用雌激素則可以降低這些促性腺激素在體內的濃度。

## 16. 藥效學 / 臨床療效 (依文獻刊載)

### 16.1 緩解血管舒縮症狀

在雌激素與黃體素促進健康與預防骨質疏鬆症 (Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen; HOPE) 的研究中，第一年共有 2,805 位停經婦女 (平均年齡為 53.3 ± 4.9 歲) 經隨機分為 8 組，並分別安排接受安慰劑、接合型雌激素 (conjugated estrogens)、併用接合型雌激素與黃體素 (medroxyprogesterone acetate) 等治療。

在臨床試驗進行前 12 週內，評估各組改善停經婦女血管舒縮症狀的療效；受試婦女中，共有 241 位有中重度血管舒縮症狀 (開始治療前，婦女出現熱潮紅的頻次為每天 7 次以上或每週 50 次以上)；接受接合型雌激素 (0.3 mg, 0.45 mg, 0.625 mg) 治療的婦女在治療 4 週及 12 週後，中重度血管舒縮症狀在發作頻率與嚴重程度均較對照組有顯著的改善。表一列出了各組受試者開始接受安慰劑或接合型雌激素 (0.3 mg, 0.45 mg, 0.625 mg) 治療的 12 週內發生熱潮紅症狀的平均次數。

表一、持續觀察追蹤 12 週 (LAST OBSERVATION CARRIED FORWARD)：LOCF 各組接受接合型雌激素或安慰劑的婦女每天發生熱潮紅的平均次數；受試婦女出現中重度熱潮紅的頻率為每天 7 次以上或每週 50 次以上

治療方式 (病人數)	----- 每天發生熱潮紅的平均次數 -----			
治療期間 (週)	治療前 Mean ± SD	治療期間 Mean ± SD	平均改變 Mean Change ± SD	與安慰劑組比較的 p-Values <sup>a</sup>
0.625 mg CE (n = 27)				
4	12.29 ± 3.89	1.95 ± 2.77	-10.34 ± 4.73	<0.001
12	12.29 ± 3.89	0.75 ± 1.82	-11.54 ± 4.62	<0.001
0.45 mg CE (n = 32)				
4	12.25 ± 5.04	5.04 ± 5.31	-7.21 ± 4.75	<0.001
12	12.25 ± 5.04	2.32 ± 3.32	-9.93 ± 4.64	<0.001
0.3 mg CE (n = 30)				
4	13.77 ± 4.78	4.65 ± 3.71	-9.12 ± 4.71	<0.001
12	13.77 ± 4.78	2.52 ± 3.23	-11.25 ± 4.60	<0.001
安慰劑 (n = 28)				
4	11.69 ± 3.87	7.89 ± 5.28	-3.80 ± 4.71	--
12	11.69 ± 3.87	5.71 ± 5.22	-5.98 ± 4.60	--

a：將各組治療方式視為變異數，各組治療前的發生次數為共變數，進行共變數分析 (analysis of covariance) 所得的結果

### 16.2 改善陰戶及陰道萎縮

各組受試婦女在完成 6 個療程與 13 個療程後，陰道成熟度指標均較對照組有顯著的改善 (p<0.001)。

### 16.3 改善骨質密度

雌激素與黃體素促進健康與預防骨質疏鬆症的臨床試驗 (Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen; HOPE)

雌激素與黃體素促進健康與預防骨質疏鬆症的臨床試驗 (Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen; HOPE) 是一項在多家醫院進行的隨機雙盲對照性試驗，受試者是有完整子宮的健康停經婦女 (平均年齡為 53.3 ± 4.9 歲)，並於停經後每日補充一粒鈣錠 600 mg (Caltrate™) (平均使用 2.3 ± 0.9 年)，但並未額外補充維他命 D。受試者分別被安排接受安慰劑或接合型雌激素 0.625 mg, 0.45 mg, 0.3 mg 的治療，並以腰椎 (L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>) 前後的骨質密度 (bone mineral density; BMD) 作為主要觀察指標，全身骨質密度、股骨頸及股骨粗隆部的骨質密度則為次要療效觀察指標，同時分別在完成 6 個療程、13 個療程、19 個療程與 26 個療程時，監測受試婦女的血液中骨鈣素 (osteocalcin) 濃度、尿中鈣含量及 N-telopeptide 等，以作為骨代謝 (bone turnover makers) 的指標。有治療意願的病人

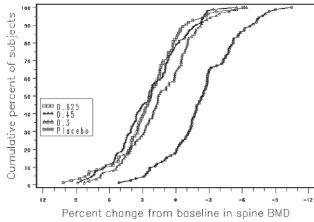
所有接受藥物治療的婦女在完成 6 個療程、13 個療程、19 個療程與 26 個療程藥物治療後，在 4 項骨質密度治療指標方面均較對照組有顯著改善。各組受試者在各時期的改善狀況詳列於表三。

表三、骨質密度改變的百分比：比較有治療意願的病人使用藥品治療組及安慰劑組之間的差別，LOCF

評估部位 治療組別 <sup>a</sup>	受試者 人數	治療前 (g/cm <sup>2</sup> ) Mean ± SD	治療後的改變 (%) Adjusted Mean ± SE	與安慰劑 組比較的 p-Value
腰椎 (L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> ) 前後的 骨質密度				
0.625	83	1.17 ± 0.15	2.46 ± 0.37	<0.001
0.45	91	1.13 ± 0.15	2.26 ± 0.35	<0.001
0.3	87	1.14 ± 0.15	1.13 ± 0.36	<0.001
安慰劑組				
0.625	85	1.14 ± 0.14	-2.45 ± 0.36	
全身骨質密度				
0.625	84	1.15 ± 0.08	0.68 ± 0.17	<0.001
0.45	91	1.14 ± 0.08	0.74 ± 0.16	<0.001
0.3	87	1.14 ± 0.07	0.40 ± 0.17	<0.001
安慰劑組				
0.625	85	1.13 ± 0.08	-1.50 ± 0.17	
股骨頸的骨質密度				
0.625	84	0.91 ± 0.14	1.82 ± 0.45	<0.001
0.45	91	0.89 ± 0.13	1.84 ± 0.44	<0.001
0.3	87	0.86 ± 0.11	0.62 ± 0.45	<0.001
安慰劑組				
0.625	85	0.88 ± 0.14	-1.72 ± 0.45	
股骨粗隆部的骨質密度				
0.625	84	0.78 ± 0.13	3.82 ± 0.58	<0.001
0.45	91	0.76 ± 0.12	3.16 ± 0.56	0.003
0.3	87	0.75 ± 0.10	3.05 ± 0.57	0.005
安慰劑組				
0.625	85	0.75 ± 0.12	0.81 ± 0.58	

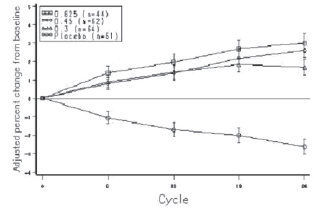
a：組別依據為 CE 劑量或安慰劑。

圖一、各組受試婦女的骨質密度改善狀況 (相對於治療前) 詳見圖一。



圖一、以核磁共振掃描檢測所有受試婦女的骨質密度接改善狀況，並依受試者所接受的治療類別進行分組

所有接受藥物治療的婦女在完成 6 個療程、13 個療程、19 個療程與 26 個療程藥物治療後，腰椎 (L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>) 骨質密度均較對照組有顯著改善。各組的骨質密度改善百分比平均值與其標準差圖示詳見圖二。



圖二、所有接受藥物或安慰劑治療且完成 6 個療程、13 個療程、19 個療程與 26 個療程的婦女的腰椎 (L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>) 骨質密度改善百分比之平均值 (及標準差)

所有接受藥物治療的婦女在完成 6 個療程、13 個療程、19 個療程與 26 個療程時，其骨代謝指標 (血清的骨鈣素 (osteocalcin) 與尿液的 N-telopeptide) 均較對照組顯著降低 (p<0.001)；

接受藥物治療的婦女的各项骨代謝指標在治療前後均較安慰劑組有更顯著的下降，但尿液中的鈣含量則沒有明顯的差異。

### 16.4 改善女性性激素機能低下

在治療因性激素機能低下的女性晚熟婦女的臨床試驗中，給予低劑量 (0.15 mg) 雌激素即可誘導乳房的發育，且可視病人狀況，每隔 6-12 個月緩慢增加每次治療的劑量，以提升骨質密度至適當的骨質年齡，直到生長板密合為止。根據現有的研究資料顯示，長期每日連續服用接合型雌激素 0.625 mg 及 progestin 可以產生人工月經週期，且即使骨骼已發育完成，仍有助於維持骨質密度的穩定。

### 16.5 在婦女健康關懷研究 (WHI)

在婦女健康關懷研究 (WHI) 的雌激素的療效評估臨床試驗中，共有大約有 27,000 位健康的停經婦女參與並被分為二組進行臨床試驗；她們分別被安排接受接合型雌激素 (conjugated estrogens; CE) 單一藥物療法 (每日服用 0.625 mg) 或雌激素 / 黃體素 (medroxyprogesterone acetate; MPA) 合併療法 (每日服用 0.625 mg/2.5 mg) 的對照性臨床試驗；這項試驗的主要療效指標是冠狀動脈心臟疾病 (CHD) 的發生率 (包括非致命性的心肌梗塞 [MI]、無症狀的心肌梗塞、致命性冠狀動脈心臟疾病)，主要安全指標為侵入性乳癌的發生率。在這項試驗中，並未進行荷爾蒙替代療法對停經症候群的療效評估。

由於在試驗進行期間已發現接受雌激素單一藥物治療的婦女發生中風的風險有增加的趨勢，且評估繼續進行試驗並無法得到更多與當初設定主要療效指標 (CHD 發生率) 或安全性指標 (侵入性乳癌發生率) 相關的資訊，因此提前終止這項評估雌激素單一藥物療法的療效與安全性評估臨床試驗。

整體研究結果顯示接受雌激素單一藥物療法治療並不會增加婦女發生冠狀動脈疾病 (coronary heart disease CHD) 的風險 (包括非致死性的心肌梗塞事件、無症狀心肌梗塞及因冠狀動脈疾病導致的死亡事件)。在這項計畫中止時，已有 10,739 位婦女參與試驗；受試者的年齡分布在 50-79 歲，平均年齡為 63 歲；其中，白人佔 75.3%，黑人佔 15.1%，西班牙人佔 6.1%，其他人種佔 3.6%。在平均 6.8 年的追蹤期間，所得到的資料如下。

在這項婦女健康關懷研究 (WHI) 的雌激素單一藥物療法的臨床試驗中，相對於服用安慰劑的婦女，發生冠狀動脈心臟疾病的整體相對風險 (relative risk; RR) 並沒有顯著差異 (RR 0.95, 95% nominal confidence interval [nCI] 0.78-1.16)；雖然在試驗初期，發生冠狀動脈心臟疾病的相對風險有略為偏高，但此一趨勢隨著追蹤時間的延長也逐漸消滅。此外，受試婦女罹患侵入性乳癌 (RR 0.80, 95% nCI 0.62-1.04) 或結腸直腸癌 (RR 1.08, 95% nCI 0.75-1.55) 的相對風險也沒有顯著的變化。分析這項試驗其他的安全因子後，發現接受治療的婦女的中風相對風險有明顯偏高的趨勢 (RR 1.33, 95% nCI 1.05-1.68)，且較易發生深部靜脈栓塞 (DVT) (RR 1.47, 95% nCI 1.06-2.06)，但對肺栓塞的相對風險則沒有影響 (RR 1.37, 95% nCI 0.90-2.07)；其他的治療效益包括可顯著降低髖關節骨折 (RR 0.65, 95% nCI 0.45-0.94)、脊椎骨折 (RR 0.64, 95% nCI 0.44-0.93) 與整體骨折 (RR 0.71, 95% nCI 0.64-0.80) 的相對風險。這項雌激素單一藥物療法的研究結果並未顯示可降低婦女因其他因素死亡的風險 (RR 1.08, 95% nCI 0.88-1.32)，也無法改善整體的死亡率 (RR 1.04, 95% nCI 0.88-1.22)。這項統計的信賴區間並未依多重面向或多重對照比較而做任何的校正。

表四、婦女健康關懷研究 (WHI) 中，有關雌激素單一藥物療法的相對風險與絕對風險

事件	相對風險 雌激素 vs. 安慰劑 (95% nCI) <sup>a</sup>	安慰劑 n = 5,429 每年在 10,000 人的發生率	
		雌激素 n = 5,310	發生率
心臟冠狀動脈疾病 (CHD) <sup>b</sup>	0.95(0.79-1.16)	57	54
非致死性心肌梗塞 <sup>b</sup>	0.91 (0.73-1.14)	43	40
致死性 CHD <sup>b</sup>	1.01 (0.71-1.43)	16	16
所有的中風 <sup>b</sup>	1.33 (1.05-1.68)	33	45
缺血	1.55 (1.19-2.01)	25	38
深部靜脈栓塞 <sup>b,c</sup>	1.47 (1.06-2.06)	15	23
肺栓塞 <sup>b</sup>	1.37 (0.90-2.07)	10	14
侵入性乳癌 <sup>b</sup>	0.80 (0.62-1.04)	34	28
結腸直腸癌 <sup>d</sup>	1.08 (0.75-1.55)	16	17
髖關節骨折 <sup>b</sup>	0.65 (0.45-0.94)	19	12
脊椎骨折 <sup>b,c</sup>	0.64 (0.44-0.93)	18	11
下臂 / 手腕骨折 <sup>b,c</sup>	0.58 (0.47-0.72)	59	35
各種骨折 <sup>b,c</sup>	0.71 (0.64-0.80)	197	144
其他原因死亡 <sup>d,e</sup>	1.08 (0.88-1.32)	50	53
整體死亡率 <sup>e,3,2</sup>	1.04 (0.88-1.22)	75	79
整體指數 <sup>f</sup>	1.02 (0.92-1.13)	201	206

<sup>a</sup> 這裡的信賴區間並未依多重面向或多重對照比較而做校正

<sup>b</sup> 由集中彙整平均追蹤 7.1 年的資料而得

<sup>c</sup> 未包含在整體指數中

<sup>d</sup> 由彙整平均追蹤 6.8 年的資料而得

<sup>e</sup> 不包括乳癌及大腸直腸癌、確定 / 疑似冠狀動脈心臟疾病、肺栓塞或腦血管疾病在內的所有其他死因。

<sup>f</sup> “整體指數”結合了一個事件子集，其定義是最早出現心臟冠狀動脈事件、侵入性乳癌、中風、肺栓塞、結腸直腸癌、髖關節骨折、或其他原因導致的死亡。依病人開始接受治療時的年齡進行分組，僅接受雌激素單一藥物治療病人的初步研究之結果詳見表五：

表五、婦女健康關懷研究 (WHI) 中，不同年齡層的婦女僅接受雌激素單一藥物療法的治療風險						
評估項目	50-59 歲		60-69 歲		70-79 歲	
	CE (N=1637)	Placebo (N=1637)	CE (N=2387)	Placebo (N=2465)	CE (N=1286)	Placebo (N=1291)
<b>冠狀動脈疾病<sup>a,b</sup></b>						
個案數	21	34	96	106	84	77
絕對風險 (N) <sup>c</sup>	17	27	58	62	98	88
相對風險 (95% CI)	0.63 (0.36-1.09)		0.94 (0.71-1.24)		1.13 (0.82-1.54)	
<b>中風<sup>b</sup></b>						
個案數	18	21	84	54	66	52
絕對風險 (N) <sup>c</sup>	15	17	51	31	76	59
相對風險 (95% CI)	0.89 (0.47-1.69)		1.62 (1.15-2.27)		1.21 (0.84-1.75)	
<b>深部靜脈栓塞<sup>b</sup></b>						
個案數	16	10	39	29	30	20
絕對風險 (N) <sup>c</sup>	13	8	23	17	34	22
相對風險 <sup>d</sup> (95% CI)	1.64 (0.74-3.60)		3.02 (1.51-6.06)		4.54 (2.22-9.31)	
<b>靜脈栓塞<sup>b</sup></b>						
個案數	20	15	54	43	37	28
絕對風險 (N) <sup>c</sup>	16	12	32	25	42	31
相對風險 <sup>d</sup> (95% CI)	1.37 (0.70-2.68)		2.82 (1.59-5.01)		3.77 (2.07-6.89)	
<b>肺栓塞<sup>b</sup></b>						
個案數	12	8	28	17	12	14
絕對風險 (N) <sup>c</sup>	10	6	17	10	14	16
相對風險 <sup>d</sup> (95% CI)	1.54 (0.63-3.77)		2.80 (1.28-6.16)		2.36 (0.96-5.80)	
<b>侵入性乳癌</b>						
個案數	25	35	42	60	27	29
絕對風險 (N) <sup>c</sup>	21	29	26	36	32	34
相對風險 (95% CI)	0.72 (0.43-1.21)		0.72 (0.49-1.07)		0.94 (0.56-1.60)	
<b>結腸直腸癌</b>						
個案數	8	14	26	31	27	13
絕對風險 (N) <sup>c</sup>	7	12	16	19	32	15
相對風險 (95% CI)	0.59 (0.25-1.41)		0.88 (0.52-1.48)		2.09 (1.08-4.04)	
<b>髖關節骨折<sup>b</sup></b>						
個案數	5	1	9	20	32	52
絕對風險 (N) <sup>c</sup>	4	1	5	12	37	58
相對風險 (95% CI)	5.02 (0.59-43.02)		0.47 (0.22-1.04)		0.64 (0.41-0.99)	
<b>各種骨折<sup>b</sup></b>						
個案數	153	173	220	348	167	240
絕對風險 (N) <sup>c</sup>	126	139	132	201	191	269
相對風險 (95% CI)	0.90 (0.72-1.12)		0.63 (0.53-0.75)		0.70 (0.57-0.85)	
<b>整體死亡率<sup>b</sup></b>						
個案數	34	48	129	131	134	113
絕對風險 (N) <sup>c</sup>	28	38	77	75	153	127
相對風險 (95% CI)	0.71 (0.46-1.11)		1.02 (0.80-1.30)		1.20 (0.93-1.55)	

<sup>a</sup> 冠狀動脈疾病是指死因為心肌梗塞或冠狀動脈病變

<sup>b</sup> 由集中彙整平均追蹤 7.1 年的資料而得

<sup>c</sup> 絕對風險是以每 10,000 人 - 年的發生率計算

<sup>d</sup> 靜脈栓塞 (VTE) 的相對風險是以 50-59 歲接受安慰劑治療的婦女為對照組 婦女停經至開始接受雌激素治療的時間可能會影響整體的治療利弊。在婦女健康關懷研究 (WHI) 中，接受雌激素單一藥物療法依年齡分層的次研究中顯示，相對於安慰劑組，在接近停經期開始接受賀爾蒙治療的女性比停經較久後再開始接受賀爾蒙治療的女性，能不顯著的降低冠狀動脈疾病的發病率與整體死亡率。

### 16.6 婦女健康關懷研究 (WHI) 的記憶研究

在雌激素單一療法婦女健康關懷的記憶研究 (Women's Health Initiative Memory Study; WHIMS) 中，一個 WHI 的附屬研究，共有 2,947 位大致健康良好的 65 歲至 79 歲且切除子宮的停經婦女隨機服用接合型雌激素 (每日服用 0.625 mg) 或安慰劑；服用雌激素或安慰劑治療而出現疑似失智症的絕對風險分別為 37 人與 25 人 (每 10,000 人 - 年)，相對風險為 1.49 (95% CI 0.83-2.66)。疑似失智症在此項研究的定義包括阿茲海默症 (AD)、血管性失智症 (VaD) 與混合型 (兼有阿茲海默症和血管性失智症的特色)。治療組與安慰劑組最主要的失智症疾病均為阿茲海默症。由於這項研究是以 65 歲至 79 歲的婦女為研究對象，目前還不清楚此論點是否不適用於較年輕的停經後婦女。(參見失智症與老年人的說明)

### 17 藥物動力學 (依文獻刊載)

#### 吸收

接合型雌激素可溶於水，且自製劑中釋出後腸胃道吸收的效果良好。接合型雌激素錠劑可在數小時內緩慢的釋出接合型雌激素，約在口服 6-10 小時後達最高血中濃度。在用於需要調整內生性雌激素濃度時，雌激素的排除一般呈現接近平行趨勢 (near-parallel fashion)，半衰期大約為 10-20 小時。

#### 分布

人體補充的雌激素在體內的分布位置與內生性雌激素相似。雌激素可廣泛性分布於人體內，特別是性荷爾蒙的主要作用器官與組織。血液中的雌激素大多結合於性荷爾蒙結合蛋白 (sex hormone binding globulin; SHBG)。

#### 代謝

人工合成的雌激素與人體內生性雌激素的代謝途徑相同。血液中的雌激素及其代謝物處於動態平衡的狀態，且主要在肝臟內進行各種代謝物間的轉換；Estradiol 可逆地轉換為 estrone，亦可代謝為尿液中的主要代謝物 estriol。雌激素亦可經由腸肝循環至肝臟進行 sulfate 及 glucuronide 接合代謝，並經膽管排泄至腸道水解後再被吸收。停經婦女血液中的雌激素主要是經 sulfate 接合後的代謝產物，尤其 estrone sulfate；這是血液中雌激素的主要儲存型式，可進一步轉換成具有活性的雌激素。

#### 排除

Estradiol、estrone 及 estriol 可透過 glucuronide 及 sulfate 接合反應後由尿液排除。

#### 特殊病人

目前尚未對包括腎功能缺損或肝功能不全等特定疾病病人進行藥物動力學的相關研究。

#### 賦形劑：

Lactose Spray Dried, Microcrystalline Cellulose, Butylated Hydroxyanisole, Povidone K-30, HPMC K100M, Magnesium Stearate, Alcohol 95%, Polyethylene Glycol 4000, Hydroxypropyl Methylcellulose, Titanium Dioxide, Ferric Oxide Reddish Brown, Purified Water

貯存：請緊密保存於 25 °C 以下乾燥處。

包裝：0.625mg；2-1000 錠鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

衛署藥製字第 039304 號 Code No.TE-09 2212280

本藥須由醫師處方使用。

請置於兒童無法取得的地方。

委託者：

PIC/S GMP 藥廠

生達化學製藥股份有限公司

台南市新營區土庫里土庫 6 之 20 號

製造廠：培力藥品工業股份有限公司

台中市西屯區工業區六路 11 號