



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：藥劑部

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張婉珍

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2091

創刊：94 年 3 月 15 日

102 年 4 月第 98 期

本期專題

1. 口服荷爾蒙類避孕藥的演變與發展
2. 藥物安全資訊

口服荷爾蒙類避孕藥的演變與發展

撰稿：陳品君藥師；校稿：吳淑娟科主任

壹、前言

20 世紀有許多偉大的發明，其中由女性票選出最重要的發明無疑是口服避孕藥 (Oral contraceptives, OCs or the Pills)。這場自 1950 年代中後期開始，衝擊社會結構與傳統思維的風潮，被稱之為生殖革命 (Reproductive revolution)¹，女性開始擁有生育的自由選擇權力，也象徵女權與摩登社會的起點。發展至今，避孕藥除了口服劑型之外也有各式各樣的投與方式，例如皮膚貼片、陰道環或子宮內投藥器。而口服避孕藥已經發展到第四代，功能也從最開始的單純避孕，到現在可以改善水腫或經前症候群等症狀，口服依舊是最流通的劑型。

隨著新時代的來臨與女性意識抬頭，本類藥物依舊蓬勃發展、商機無限。本篇文章將主要著重於四代避孕藥的分類與發展說明，提供醫療人員相關藥品的知識，以利依照病人個人需求狀況給予藥品。

貳、口服避孕藥發展的概況

儘管目前有許多新的劑型與配方出現，含有雌激素 (estrogen) 與黃體素 (progestin) 的結合型口服避孕藥 (Combined Oral Contraceptives, COCs) 仍是最早被開發及廣泛使用的配

方，而綜觀近 50 年來的發展史，本類藥物的改良著重在兩點：減少雌激素的劑量與合成新的黃體素有效成分。

一、雌激素的演變

最早開始的 COCs 所含的雌激素有 mestranol 與 ethinyl estradiol (EE) 兩種，但後續及目前的市場上，COCs 都只使用 EE 這個成分。

早期為了能達到有效避孕，COCs 的藥品含量皆很高，但上市 10 幾年後，有學者發現使用含有高劑量(EE)的口服避孕藥，可能使靜脈血栓的風險增加，引發的「丸恐慌(pill scare)」，讓安全性成為口服避孕藥一個重大的議題^{2,3}。研究人員於是努力地降低複方劑型的雌激素含量，這導致後來 20~30 年間生產的 COCs 之 EE 含量降低至 50 µg 以下，直到目前仍不斷嘗試更低的劑量，新上市的組合甚至有低至 15 µg EE 的產品。

劑量降低除了減少風險外也能避免雌激素相關的副作用，如乳房脹痛，腹脹，噁心等症狀，所以三相的配方也因此出現，即 COCs 的 21 天循環中，成分的含量有三個階梯式變化，能更加降低劑量⁴。

而極低劑量(15 µg EE)在傳統 21 天療程(給予雌激素與黃體素 21 天，再停止 7 天的循環)中，能否依舊有效抑制濾泡及卵巢功能的作用備受關注，爾後的研究顯示若使用極低劑量的 EE，24 天療程(給予雌激素與黃體素 24 天，再停止 4 天的循環)是較有效也較被推薦的⁵。

二、黃體素的演變

目前市面上存在的黃體素成分種類繁多，若依據結構式來區分的話，可分為天然結構、19 碳甾酮類衍生物(19-nortestosterone derivatives)、17 碳去羥基黃體類衍生物(17 α -hydroxynorprogesterone derivatives)、spiroactone 衍生物⁶。

1960 年代最早被製造出來的 COCs 採用的黃體素只有 norethisterone 和 norethynodrel 兩種 19 碳甾酮類衍生黃體素，到 1970 年代發展出第二代黃體素活性較強的 levonorgestrel。但 1970 年代中後期的學者們觀察到傳統的黃體素因具有雄性素特質，這將造成脂質代謝的負面影響，容易讓使用者血脂異常，或產生其他像痤瘡、多毛症等副作用⁷。雄性素本身即是 19 碳，19 碳甾酮類衍生物會有類似的副作用是可想見的。因此後續研發的黃體素，以減少其雄性素活性且強化黃體素活性為方向，1980 年代研發出的 desogestrel、gestodene、norgestimate 皆有類似的性質，而被稱為第三代黃體素，也因新成份有較強的黃體素活性，新配方可降低每日黃體素劑量而達到避孕效果¹。

研究人員也嘗試由其他合成途徑，如從 17 α -hydroxynorprogesterone 衍生出的 medroxyprogesterone acetate (MPA) 與 cyproterone acetate (CPA)，因非由甾酮衍生，能降低帶有雄性素的活性，甚至 CPA 因帶有強力的抗雄性素特質而被歸類到第三或第四代黃體素，但也因結構式較接近糖化皮質類固醇(Glucocorticoids)，因此鈉滯留或相關的副作用會比較多⁶。

1990 年一種新型態的黃體素，它捨棄傳統的合成路徑，改利用由 17 α -spiroactone 所衍生的 drospirenone，因是由利尿劑結構衍生，drospirenone 擁有不錯的抗雄性素活性，也具有抗礦物性皮質類固醇活性(anti-mineralocorticoid)的效果⁸。

另一個在 1990 年代被製造出來的黃體素是 dienogest，雖然是由傳統的 19 碳甾酮類衍生

而成，但其特有的藥理作用，讓它贏得融合型黃體素 (hybrid progestin) 的美名，本藥沒有任何雄性素、雌激素、礦物性皮質類固醇或糖化皮質類固醇的活性，但在抗雄性素活性卻表現優異，約可達到 CPA 的三分之一，加上其擁有快速吸收及高生體可用率 (95%)，已被視為第四代黃體素中的明日之星⁹。

根據文獻，由黃體素合成的源頭作分類，將其在黃體素活性 (Progestational activity)、雄性素活性 (Androgenic activity)、抗雄性素活性 (Anti-androgenic activity)、抗礦物性皮質類固醇活性 (Anti-mineralocorticoid activity) 及糖化皮質類固醇活性 (Glucocorticoid activity) 統整成為表一，提供讀者作參考。

表一、各類黃體素的特性整理 (依據其合成來源作分類)^{6,10}

分類	品名	Progestational activity	Androgenic activity	Anti-androgenic activity	Anti-mineralocorticoid activity	Glucocorticoid activity
Progesterone	Micronized progesterone (Natural) -Utrogestan®100mg	1	-	(+)	-	-
Retro-progesterone	Dydrogesterone -Duphaston® 5mg	1	-	(+)	-	-
17α Hydroxynor-progesterone 衍生物	Medroxyprogesterone acetate -Provera®5mg	4	+	-	-	(+)
	Nomegestrol acetate	5	-	+	-	-
	Cyproterone acetate -Diane®黛麗安	4	-	+++	-	(+)
	Levonorgestrel -家計®NO.1-3, 欣無妊	6	++	-	-	-
	Norethisterone Norethindrone acetate -Primolut-Nor® 5mg	4	+	-	-	-
C19 Nor-testosterone 衍生物	Nestorone	10	-	-	-	-
	Trimegestone	10	-	(+)	(+)	-
	Dienogest	4	-	+	-	-
	Norgestimate	4	+	-	-	-
	Desogestrel - Mercilon®美適儂	8	+	-	-	-
	Gestodene -Gynera®祈麗安	9	+	-	(+)	-
Spirolactone 衍生物	Drospirenone -Yasmin®, YAZ®悅己	4	-	+	+	-

- no effect, (+) weak effect, + effect, ++ strong effect, +++ very strong effect

◎表格成分名之下商品名為聯醫品項或市面常見產品名

三、口服避孕藥的分代

大部分的口服避孕藥分代是依照所使用的黃體素種類做依據，輔以雌激素含量高低判斷之。但因為分代的定義並無統一，而較新的幾代該如何定義，常有商業考量，造成分代的不明確，而表二是目前學界大體上認同的分代特性。

表二、結合型口服避孕藥（COCs）的分代特性

代數	Estrogens	Progestins
第一代	高劑量 EE ($\geq 50 \mu\text{g}$)	老藥，同時具雌及雄性素作用
第二代	中劑量 EE (30-50 μg)	活性較強
第三代	低劑量 EE (20-30 μg)	雄性素活性降低
第四代	低劑量 EE (< 30 μg)	抗雄性素

參、市面上常見口服避孕藥及分代整理

目前市面上各式 COCs 的產品與配方種類很多，簡單列出各代常見的幾種產品及聯醫擁有的 COCs 品項，作為參考。

由於第一代 COCs 的副作用過於強烈，目前市場上已經不見相關產品。而第二代 COCs 使用的黃體素 levonogestrel，雌激素是 EE (30-50 μg)，主要療程以 21 天循環為主（包裝為 21 顆有效錠，7 顆無效錠），大部份是單相，也有為壓低 EE 劑量的三相產品，由於價格便宜，若是能耐受可能發生的相關副作用，常是許多婦女的選擇（表三）。

表三、第二代 COCs 常見產品配方^{11,12}

相次	有效錠顆數	黃體素含量	雌性素含量	範例商品
單相	21#	0.25 mg	0.05 mg	家計 3 號 [®] 、樂定偶(Nordiol [®])、欣無妊(Neovlar [®])
單相	21#	0.15 mg	0.03 mg	家計 2 號 [®] 、娜迪(Nordette [®])、
三相	6#	0.05 mg	0.03 mg	家計 1 號 [®] 、特定偶(Trinordiol [®])
	5#	0.075 mg	0.04 mg	
	10#	0.125 mg	0.03 mg	

第三代 COCs 使用的黃體素較多元，原則上使用 desogestrel、gestodene 及 norgestimate

的即可稱之，雌激素也是 EE，因研發時適逢第一次九恐慌後，所以 EE 含量皆壓低至 20-30 μ g，主要療程為 21 天循環，大部份是單相，價格相較第二代就稍微貴一些，但相對由雄性素活性而產生的副作用就較少，惟有些產品因 EE 過低，初期使用可能會有點狀出血的副作用(表四)。

表四、第三代 COCs 常見產品配方^{11,12}

黃體素成份	相次	有效錠顆數	黃體素含量	雌激素含量	範例商品
Desogestrel	單相	21#	0.15 mg	0.03 mg	女扶樂 (Marvelon [®])
	單相	21#	0.15 mg	0.02 mg	美適儂 (Mercilon [®])
Gestodene	單相	21#	0.075mg	0.03 (0.02) mg	祈麗安 (Gynera [®])
	單相	21#	0.06 mg	0.015 mg	新定偶 (Minesse [®])
Norelgestromin	單相	-	0.15mg	0.02 mg	以芙 (Evra [®] 貼布)

第四代 COCs 使用的黃體素在台灣有的品項只有 drospirenone，使用 cproterone acetate 的產品是第三代還是第四代皆有人提出，筆者在此按照其黃體素特性還是將它放在第四代；雌激素也是使用 EE。第四代目前可說是市場上的主流或主打商品，價格不便宜，因產品使用的黃體素有抗雄性素活性，除了免除傳統成份的副作用，更有許多其他的適應症，像是 Diane 就有可治療痤瘡及多毛症的功效，而 Yaz 除了痤瘡外還宣稱有緩解經前症候群療效。藥物療程 21 天及 24 天循環皆有，都是單相。

表五、第四代 COCs 常見產品配方^{11,12}

黃體素成份	相次	有效錠顆數	黃體素含量	雌激素含量	範例商品
Cyproterone	單相	21#	2 mg	0.035 mg	黛麗安(Diane [®])
Drospirenone	單相	21#	3 mg	0.03 mg	先靈悅己(Yasmin [®])
	單相	24#	3 mg	0.02 mg	悅姿 (Yaz [®])

肆、結論

邁入 21 世紀的今天，口服避孕藥發明已屆滿半個世紀，促使生育率的下降及女性主義提升，改變了現代社會的結構也引發了許多道德爭議；但不可否認，口服避孕藥已經與現代人的生活息息相關。本文僅回顧 50 年來口服避孕藥品的演變，但關於安全性及副作用的報告在近幾年有許多文獻探討，是值得關心研究的議題；更多新的成分、產品配方及投與方式都已出現或即將上市，仍需持續關注，提供使用者更好的選擇。

伍、參考資料

1. Benagiano G, Bastianelli C, Farris M. Contraception Today. *Ann. N.Y. Acad.* 2006;1092: 1–32.
2. Benagiano G, FM Primiero. Safety of modern oral contraception: the options for women. *Hum. Reprod.* 1998; 5(6): 633–638.
3. Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D. Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986; 22;292(6519):526.
4. Hampton RM. Comparison of a novel norgestimate/ethinyl estradiol oral contraceptive (Ortho Tri-Ciclen Lo) with the oral contraceptive, *Contraception* .Fe 1/20, 2001; 63: 289–295.
5. Sullivan H. Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 µg) and ethinyl estradiol (15µg) on ovarian activity. *Fertil. Steril.* 1999; 72: 115–120.
6. Diana Mansour. Review Use of the new progestogens in contraception and gynaecology, *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2006;8:229–234.
7. Hirvonen E, Malkonen M, Manninen V. Effects of different progestogens on lipoproteins during post-menopausal replacement therapy. *N. Engl. J. Med.* 1981; 304: 560–563.
8. Muhn P, Fuhrmann U, Fritzeimer KH, et al. Drospirenone: a novel progestogen with antiminerlocorticoid and antiandrogenic activity. *Ann N Y Acad Sci* 1995;761:311–35.
9. Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestogens. *Drugs*. 1996;51:188–215.
10. Rowlands S. Newer progestogens. *J Fam Plan Reprod Health Care* 2003;29:13-16.
11. 臺北市立聯合醫院藥劑部。臺北市立聯合醫院處方集。2012:238-247。
12. UBM Medica Pacific Ltd。MIMS 台灣藥品手冊。2012:223-226。

藥物安全資訊

撰稿：張婉珍藥師；校稿：楊淑瑜組主任

壹、治療第 2 型糖尿病之 Incretin 類似物可能有導致胰臟炎及早期細胞癌化風險

美國 FDA 發佈一項對於 incretin 類似物的報告指出，使用 incretin 類似物的第 2 型糖尿病人，可能使早期細胞癌化（胰管增生）及胰臟炎的風險增加。這項發現起因於少數死因不明者之胰臟細胞病理檢查，但 FDA 仍需要進一步的檢驗了解。¹

相關的藥物有 saxagliptin (Onglyza, Kombiglyze XR), exenatide (Byetta, Bydureon), liraglutide (Victoza), sitagliptin (Januvia, Janumet, Janumet XR, Juvisync), alogliptin (Nesina, Kazano, Oseni), linagliptin (Tajenta, Jentaducto) 等。本類藥物可以單獨使用並搭配適量運動來降低血糖，因為類似人體的 incretin 荷爾蒙，可以於飯後自然地刺激分泌胰島素。²

雖然先前的仿單警示已包含急性胰臟炎，但是 FDA 發佈藥物可能引發早期細胞癌化的主要目的，為公告當局已注意這項可能風險，並已積極探討可能的原因。

貳、參考資料

1. Food and Drug Administration. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Safety Information. Incretin Mimetic Drugs for Type 2 Diabetes: Early Communication - Reports of Possible Increased Risk of Pancreatitis and Pre-cancerous Findings of the Pancreas. Available at <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm343805.htm?source=govdelivery> Accessed Mar, 2013.
2. Micromedex 2.0: Incretin. Accessed Mar, 2013.