④
修訂日期：2015年2月10日　　衛署藥製字第 028013 號

排卵誘發劑
“塩野義”快樂妊錠50毫克(可洛米分)
CLOMID TABLETS 50mg "Shionogi" (Clomifene)

【禁忌(下列病患請勿給藥)】
1. 非因卵巢腫瘤及多囊性卵巢症候群所引起之卵巢腫大的病患。
〔可能會因卵巢過度刺激而使得卵巢更加腫大〕
2. 肝損害或有肝疾病的病患。〔可能會使得肝損害情形惡化〕
3. 懷孕的婦女。〔請參考「重要注意事項及警語」(2)〕

【原則禁忌(下列病患以不給藥為原則，有特殊必要時，請慎重給藥)】
不希望有小孩的無排卵病患。

……組成・性狀……

1. 組成

商品名	Clomid Tablets 50mg 快樂妊錠50毫克
成分・含量 (1錠中)	Clomifene Citrate 50mg
賦形劑	Lactose、Corn Starch、Starch Potato、Magnesium Stearate、Talc、Sodium Starch Glycolate、Water Purified

2. 性狀

商品名	Clomid Tablets 50mg 快樂妊錠50毫克
性狀・劑型	白色圓形錠劑，幾乎無臭，味道微苦
形狀	 正面　背面　側面
大小	直徑約9mm，厚度約3.5mm
重量	約0.28g

……適應症……
排卵障礙所引起的不妊症之誘發排卵。

……用法・用量……
本藥須由醫師處方使用。
對無排卵症患者，試用本劑誘發排卵時，應先做Gestagen、Estrogen test，以確認其消退性出血的出現，將子宮性無月經排除後，才能開始經口投藥。
通常第一周期 1 日 1 錠 (相當於 Clomifene Citrate 50mg)，連服 5 日。第一周期無效時，於次周期增量為 1 日 2 錠 (100mg)，連服 5 日。投藥之用量與期間，以 1 日 2 錠 (100mg)，5 日為限。

……注意事項及警語……
1. 慎重給藥(下列病患請慎重給藥)
(1)曾有肝損害・肝疾病病史的病患。〔可能會使得肝損害情形惡化〕
(2)多囊性卵巢症候群的病患。〔易引起卵巢過度刺激症候群〕
2. 重要注意事項及警語
(1)因會引起視力模糊等視覺症狀，故服藥中，請注意勿駕駛車輛及從事有危險性之機械操作。
(2)於動物試驗中認為有胎兒毒性及催畸型作用，又因對胚胎的安全性尚未確立，故懷孕婦女，請勿給藥。為了避免未留意而對懷孕婦女投藥，請注意下列各點：
1) 投藥前至少要記錄一個月及治療期間的基礎體溫，觀察是否有誘發排卵的現象。
2) 無月經病患，於投藥前應先做Gestagen test，以消退性出血開始日為第 1 日，從第 5 日開始投藥。但給藥前已有自然出血(無排卵週期症)時，則從第5日開始給藥。
3) 給藥後基礎體溫移到「高溫相」時，應即停止投藥，且須確認有無懷孕。
(3)本療法的對象是因間腦及腦下垂體前葉功能損害所引起的Gonadotropin低分泌之無排卵病患，故下列病患請勿給藥。
1) 原發性卵巢功能不足所引起之尿中Gonadotropin高分泌的病患。
2) 腎上腺及甲狀腺功能異常所引起的無排卵病患。
3) 頭蓋內有病變(腦下垂體腫瘤等)的病患。
4) 無排卵症以外的不孕症病患。
(4)本療法為避免卵巢過度刺激所引起之副作用，於給藥前及治療期間每日應做內診，尤應注意下列各點，如有異常發生，請即停藥。
1) 病患有無自覺症狀(特別是下腹部痛)。
2) 是否有卵巢腫大。
3) 基礎體溫是否異常上升(應每日測定)。
4) 頸管黏液量及其性狀。
5) 卵巢過度刺激可能因投與量不同而改變，故在一週期中，最高之投與量為 1 日 100mg，且投藥以 5 日為限。(請參考「用法・用量」)
(5)卵巢過度刺激的結果，可能產生多胎懷孕，故應事前向病患說明清楚。
(6)對於無月經病患，給藥前應做 Gestagen test 來確認為第 1 度無月經，以排除Estrogen test之子宮性無月經病患。
(7)一般而言，反覆給藥3個週期，仍無排卵性月經時，請即停藥。
(8)請在婦產科、內分泌專科醫師的指導下用藥。
3. 副作用
上市前之安全性評估對象339例中，包括臨床檢查值異常變化的副作用發生例有64例(18.9%)[1]。
販賣後藥物監視期之安全性評估對象3823例中，包括臨床檢查值異常變化的副作用發生例有276例(7.22%)[1]。
若有以下副作用發生時，應實施停藥等之適當措施。又，有視覺症狀發生時，請停藥並至眼科檢查。

種類\頻率	5%以上或頻率不明	0.1～5%以下	0.1%以下
卵巢過度刺激	下腹部痛等之卵巢腫大症狀		
眼睛	缺血性視神經病變	視覺模糊等之視覺症狀	
過敏症	發疹等		
精神神經系統	心理疾病	頭痛、激躁等	
肝臟	AST(GOT)上升、ALT(GPT)上升、Bilirubin上升、γ-GTP上升		5%以上之BSP排泄延遲
消化系統		噁心・嘔吐、食慾不振等	
其他		顏面潮紅、尿量增加、口渴、疲勞感	

4. 懷孕婦女請勿給藥。[請參考「重要注意事項及警語」之(2)項]
5. 使用時之注意事項
交付藥品時：PTP包裝之藥品，應教導病患自PTP sheet取出後服用。
(誤食PTP sheet，其堅硬銳角部位會刺入食道黏膜，進而穿孔，造成縱膈腔炎等而併發嚴重之合併症)
6. 其他注意事項及警語
(1)根據外國調查結果，長期使用本藥，有報告會增加卵巢腫瘤發生的危險。
(2)有潛在性血栓症的病患，曾有報告使用本藥後，發生腦梗塞、靜脈血栓病變。
(3)在出生後 4 日的大鼠，口服投與 Clomifene 2 , 4 , 8mg/kg 的實驗中，於 10 週大時的觀察，8mg/kg 投與組的雄性大鼠，發現睪丸及副睪之病變、生殖器重量減少，而在全部投與組的雌性大鼠中，發現卵巢及子宮之病變。

……藥物動力學……
1. 吸收
自消化道快速吸收，且認為其有腸肝循環[2]。血漿排除半衰期為 5~7天。(外國人的資料)
2. 代謝
主要由肝臟代謝，主要代謝物為A環C4 的氫氧化物，因Clomifene Citrate具有強力抗 Estrogen 活性[3]，所以作用時間長[2]。(外國人的資料)
3. 排泄
病患 6 例，以^{14}C標識的Clomifene Citrate經口投與時，5 天內平均約有51%被排泄。主要由糞便中排泄，至投與後 6 週，於糞便中濃度超過尿中濃度。顯示其活性體及代謝物於腸肝循環中慢慢被排泄[4]。(外國人的資料)

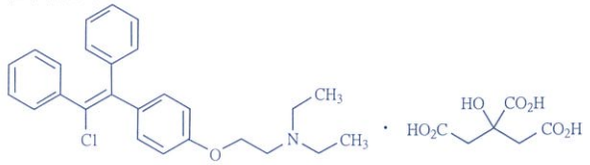
……臨床成績……
上市前臨床試驗中以排卵誘發率為指標之有效性評估對象有 49 例，有效率為 44.9%(22例)[5]。

表1 臨床成績

疾病名	有效病例數/有效性評估對象病例數	有效率(%)
第 1 度無月經	9/16	56.3
第 2 度無月經	1/17	5.9
無排卵週期症	12/16	75.0

……藥效藥理……
1. 藥理作用
Clomifene citrate 具有極微弱的 Estrogen 作用，其 Estrogen 活性為 17β-Estradiol (E_2) 的 1~2%[6]。
2. 作用機轉
Clomifene Citrate 用於體內仍保有內生性 Estrogen 之無排卵婦女，於間腦與內生性Estrogen競爭其接受體，而與之結合，進而促使GnRH (性腺刺激素釋放激素)分泌。結果使得FSH(濾泡刺激素)及LH(黃體刺激素)自腦下垂體分泌，因而刺激卵巢以誘發排卵[7]。

……有效成分及其物化性質……
一般名：Clomifene Citrate
化學名：2-[4-(2-Chloro-1, 2-diphenylvinyl)phenoxy]-*N*, *N*-diethylethylamine monocitrate
分子式：$C_{26}H_{28}ClNO \cdot C_6H_8O_7$
分子量：598.08
化學結構式：



性狀：白色~微黃白色粉末，無臭。
易溶於甲醇或醋酸(100)，可溶於乙醇(95)，微溶於水，幾不溶於Diethyl ether。
會因光而緩緩變色。
融點：約115℃

……儲存方式……
25℃以下儲存

……包裝……
2~1000錠塑膠瓶裝及鋁箔盒裝

……文獻……

[文獻請求編號]
1) 厚生省藥務局安全課：醫藥品副作用情報 No.12, 1975, p.67 〔197500787〕
2) Geier, A. et al.：Fertil. Steril., 1987, 47(5), 778 〔198701967〕
3) Drug Evaluations Subscription, 1994, 2, pp.7:11-7:12, American Medical Association
4) Schreiber, E. et al.：Clin. Res., 1966, 14, 287 〔196600038〕
5) 植田安雄等：日本婦產科學會雜誌, 1966, 18(6), 555 〔196600004〕
6) 寺川直樹：臨床婦產科, 1988, 42(3), 247 〔198800220〕
7) 青野敏博：產科之進步, 1976, 28(5), 407 〔197600101〕

委託者：台灣塩野義製藥股份有限公司
台北市南京東路二段2號4樓
電話：(02)25516336(代表號)

製造廠：杏輝藥品工業股份有限公司
台灣宜蘭縣冬山鄉中山村中山路84號
電話：(03)9581101(代表號)

IT-1980-04