



“培力”宜斑淨乳膏

Cleanfleck cream“P.L.”

衛署藥製字 第 055983 號

須由醫師處方使用

版本日期 2022-09-19

版次 3

懷孕：

本藥於懷孕期間使用的安全性及有效性尚未確立，懷孕期間除非無其他替代藥品，且臨床效益大於風險時方可考慮使用；而育齡婦女使用期間應採行必要的避孕措施。因依據動物研究顯示含retinoids類口服劑型藥品用於懷孕婦女可能會導致胎兒具有先天性異常之風險，雖依目前臨床文獻資料，若依照仿單建議用法用量，外用劑型retinoids類藥品，因經皮吸收量微小，並未有明確證據顯示對於胎兒健康有害，但仍應經過審慎評估後使用。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每公克乳膏含有活性成分：Fluocinolone acetonide 0.01% (0.1mg)、Hydroquinone 4%(40mg)及 Tretinoin 0.05% (0.5mg)。

1.2 賦形劑

Stearic Acid, Cetanol, Cetyl Palmitate, Diethyl Sebacate, Isopropyl Myristate, Hydrogenated Oil, Ceteth - 20, Self-emulsifying Glyceryl Monosterate, Propylparaben, Methylparaben, 3-Methyl-1,3-Butanediol, Paraffin Wax, Purified Water, Butylated Hydroxytoluene, Sodium Metabisulfite, Citric Acid Anhydrous, Triethanolamine

1.3 劑型

乳膏劑

1.4 藥品外觀

微黃色乳膏

2 適應症

臉部中度至重度肝斑之短期治療，合併各項防曬措施，包括使用防曬劑。

3 用法及用量

3.1 用法用量

一天一次，晚上使用，於睡前至少30分鐘前使用。使用溫和潔膚乳，溫柔清洗臉部和頸部，用水清洗，且拍乾皮膚，塗擦薄層乳膏至肝斑的色素沉著區，延伸至病灶周圍正常皮膚的半吋，輕輕均勻塗抹於皮膚，禁忌使用封閉型敷料。白天使用SPF30的防曬劑，且穿戴防護性衣物，避免曝曬於日光，病人於白天可使用潤膚霜及/或化妝品。療效最早可於使用4週後出現，只要肝斑存在，應每天持續使用Cleanfleck cream“P.L.”；肝斑消失後，則應停止用藥；若肝斑復發時，可再使用Cleanfleck cream“P.L.”

至症狀消除。

本藥須由醫師處方使用。

4 禁忌

本配方禁用於有過敏病史、過敏或對本配方之任何成分無法耐受病史病人。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

1. 本配方含有偏亞硫酸氫鈉，偏亞硫酸氫鈉是一種亞硫酸鹽，可能對敏感者引發過敏類型反應，包括過敏休克症狀以及致命的氣喘發作。亞硫酸鹽過敏佔總群體的整體盛行率未知且可能很低，氣喘患者比非氣喘者較易發生亞硫酸鹽過敏。本配方含有hydroquinone，hydroquinone會造成外因性赭黃病，赭黃病造成皮膚逐漸變藍黑色，膚色變深，發生赭黃病時應即刻停藥；大部分出現這種情況的病人是黑人，但也可能發生在白人和西班牙裔。文獻中曾經報告對本配方的活性成分產生皮膚過敏，使用221位健康志願者進行貼片試驗研究，來測定敏感的可能性，其中有3位對本配方或其成分發生敏感反應。
2. 長期連續或不當使用局部皮質類固醇類藥品會導致停止治療後出現反彈性發作(局部類固醇戒斷反應)。嚴重反彈性發作範圍可能超出初始治療部位，其症狀可能以皮炎伴有強烈發紅、刺痛和灼熱感，特別使用於臉部和彎曲區域等較為嬌嫩皮膚部位時更容易發生。如果在治療成功後數天至數週內再次出現上述症狀，應懷疑可能為反彈性發作。另如需重新使用局部皮質類固醇類藥品，請謹慎評估其臨床效益與風險，或考慮改以其他治療方案替代。
3. 視覺障礙：視覺障礙可能在使用全身性或外用皮質類固醇時發生，若病人出現如視力模糊或其他視覺障礙的症狀，應考慮將病人轉介予眼科醫師，以評估其可能之因素，包括白內障、青光眼或罕見疾病如中心性漿液性脈絡膜視網膜病變(central serous chorioretinopathy, CSCR)，曾發現在使用全身性及外用皮質類固醇後發生CSCR。

5.2 藥物濫用及依賴性

目前尚無資訊

5.3 操作機械能力

目前尚無資訊

5.4 實驗室檢測

5.4.1 檢驗試驗：下列試驗可輔助評估病人的HPA軸抑制情況：

ACTH或cosyntropin刺激試驗

早上血漿cortisol檢驗

尿液游離cortisol檢驗

5.5 其他注意事項

本配方須由醫師指導使用，不可用於處方病症以外的其他疾病。

5.5.1 一般注意

本配方含有hydroquinone和tretinoin，這兩種成分可能引發輕度至中度刺激；塗擦部位可能出現局部刺激，例如皮膚泛紅、脫皮、輕微灼熱感、乾燥及搔癢；出現短暫性皮膚發紅或輕度

燒灼感，無需停止治療，但若反應呈現屬於過敏反應或化學刺激時，則應停藥。

本配方也含有皮質類固醇 fluocinolone acetonide，局部用皮質類固醇經皮吸收至體內，可能造成下視丘-腦垂腺-腎上腺 (HPA) 軸的抑制，於停止治療後，可能發生糖皮質固醇濃度不足。局部使用皮質類固醇，經皮吸收至體內，也可能造成庫興氏症候群 (Cushing's syndrome)，高血糖、及糖尿等表徵，若發現HPA軸抑制，則應停藥，於停用局部用皮質類固醇後，HPA軸功能通常會恢復。

5.5.2 有關本配方的適應症及使用須注意下列重點：(依文獻記載)

1. 本配方是一種含有皮質類固醇、維生素A酸類和退斑劑的組合藥物，其用於間歇性治療肝斑(至少180天持續使用)的安全性已得到證實，由於肝斑經常在停用本配方之後復發，病人可再使用本配方治療直到肝斑消除，病人應避免曝曬日光，使用適當SPF值防曬劑，穿著防護性衣物，且若採用荷爾蒙避孕法，則應改用成為非荷爾蒙避孕法。
2. 在使用本配方來治療肝斑的臨床試驗中，指示病人應避免日光曝曬於臉部，穿著防護性衣物，且每日使用SPF30防曬劑；病人每晚使用溫和無皂鹼清潔劑洗臉之後，塗擦研究藥物。
3. 尚未研究本配方用於第五型及第六型皮膚的功效及安全性，但無法排除有較深膚色的病人，過度漂白將造成非期望的美白效應。
4. 本配方用於治療臉部肝斑以外的色素沉著疾病的功效及安全性尚未經研究。
5. 由於臨床研究中排除孕婦及授乳婦、且育齡婦女在臨床試驗中必須採用避孕措施，因此本配方用於孕婦及哺乳婦的功效及安全性尚未確立。(參考[6.1 懷孕])。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

本藥於懷孕期間使用的安全性及有效性尚未確立，懷孕期間除非無其他替代藥品，且臨床效益大於風險時方可考慮使用；而育齡婦女使用期間應採行必要的避孕措施。因依據動物研究顯示含retinoids類口服劑型藥品用於懷孕婦女可能會導致胎兒具有先天性異常之風險，雖依目前臨床文獻資料，若依照仿單建議用法用量，外用劑型retinoids類藥品，因經皮吸收量微小，並未有明確證據顯示對於胎兒健康有害，但仍應經過審慎評估後使用。

致畸胎效應 - 懷孕用藥類別C

本配方含有致畸胎原tretinoin，tretinoin可能造成胚胎死亡、改變胎兒的生長發育、先天性畸形、以及可能的神經缺損。用本配方在動物實驗中的致畸胎性，目前仍很難解釋，因為無法確定這些研究中本配方的皮膚使用量，及不可能與臨床使用劑量作比較；對懷孕婦女目前並無足夠且經過明確對照的試驗研究。唯有在權衡可能的效益超過對胎兒可能的風險時，才可於懷孕期使用。

致畸胎風險摘要說明

本配方含有致畸胎原tretinoin，tretinoin可能造成胚胎死亡、改變胎兒的生長發育、先天性畸形、以及可能的神經缺損；但人類資料尚未能證實經由局部途徑投予tretinoin時，可能造成發育異常的風險增高。

懷孕期已暴露或可能意外暴露於本配方的相關臨床考量：

臨床研究，有關本配方用於治療臉部肝斑，育齡婦女唯有在驗孕試驗呈現陰性反應才開始接受治療，整個治療期間皆採行避孕；因此無法確立本配方用於孕婦的安全性和功效，一般而言，懷孕期應該盡量減少用藥；如果病人於懷孕期間不慎暴露於本配方，則應求診了解本次暴露可能造成的畸胎發生風險，局部暴露於本配方造成的畸胎發生風險可能不高，但懷孕前三個月的器官發生期暴露於本配方，理論上比懷孕末期暴露更可能導致不良後果。

處方醫師作處方決定時，應作下列臨床考量：

1. Tretinoin對胚胎發育可能造成的影響嚴重，但局部投藥造成的風險低。
2. 懷孕前三個月的器官發生期暴露於本配方，理論上比懷孕末期暴露更可能導致不良後果。
3. 醫師應與病人討論不治療肝斑之風險，輕度肝斑無需接受藥物治療，本配方適用於治療中度至重度肝斑；肝斑也可採用其他治療方法，例如局部使用hydroquinone，同時避免曝曬日光，或停用荷爾蒙避孕方法；如果可能應考慮將本配方的使用延遲到分娩以後才用藥。
4. 對懷孕婦女目前並無足夠且經過明確對照的試驗研究，唯有在權衡可能的效益超過對胎兒可能的風險時，才可於懷孕期使用。

6.2 哺乳

用於哺乳婦：全身性使用皮質類固醇時，出現於人類乳汁，但未知局部塗擦本配方時，是否可能因全身性吸收，而於人類乳汁中產生可偵測量的fluocinolone acetonide、hydroquinone或tretinoin；由於許多藥物會分泌於人類乳汁，因此本配方投予哺乳婦時應審慎；應小心避免被哺乳的嬰兒接觸到本配方。

6.3 有生育能力的女性與男性

資料討論(依文獻記載)

Tretinoin經全身性投藥時，具有高度致畸胎性。目前尚無局部使用hydroquinone的動物繁殖研究，實驗室動物全身性投予相對低劑量濃度的皮質類固醇，顯示具有致畸胎性，有些皮質類固醇塗擦於實驗動物皮膚，也顯示具有致畸胎性。

1. 人類資料

- a. 使用本配方用於治療臉部肝斑的臨床試驗中，育齡婦女唯有在驗孕呈陰性反應才開始接受治療，整個治療期間皆採行避孕措施；但有15位婦女在使用本配方的治療期間懷孕，有6位婦女產下健康的嬰兒，6位結果未知，有2位孕婦流產，1位失去追蹤。
- b. 流行病學研究尚未證實局部使用tretinoin造成先天性缺陷的增加，但流行病學研究常受限於偵測某些胎兒傷害的敏感度，例如偵測些微的神經缺損、或智能缺損。

2. 動物資料

- a. 本配方經皮施用於孕兔的研究中，局部使用本配方的死胎數增加，且用藥母兔產下的子兔體重減輕。
- b. 懷孕大鼠於器官發生期間，局部使用本配方，進行經皮塗擦研究，結果證實tretinoin會引發某種類型的致畸胎性，形態學的變化包括唇顎裂、凸舌、開眼、臍疝氣、以及視網膜皺摺或發育不全。
- c. 大鼠經皮塗擦10倍稀釋濃度的本配方，研究有關懷孕期與出生後的影響，結果觀察到死產數目增加、子鼠體重減輕、陰莖包皮分離的延遲；出生後22日某些處理組子鼠、以及出生後5週全部處理組子鼠，皆觀察到整體活動力增高，此種模式符合先前觀察動物於子宮內暴露於維生素A酸造成的影響。目前尚未進行有關全強度本配方對妊娠後期以及出生後的影響的研究。
- d. 用本配方在動物實驗中的致畸胎性，目前仍很難解釋，因為無法確定這些研究中本配方的皮膚使用量，及不可能與臨床使用劑量作比較。

無論是否暴露於藥物，全部的懷孕都可能有先天性缺陷、流產死產、或其他不良事件的風險。典型的由於暴露於藥物造成胎兒風險增高的估值需要仰賴動物資料，但動物研究也不一定能夠預測藥物用於人類的影響；即使取得人類資料，但此種資料可能也不足以確定是否可能增高胎兒風險。有關藥物對後代行為，認知功能和生育力的影響特別難以評估。

6.4 小兒

用於小兒：本配方用於小兒病人的安全性及功效尚未確立。

6.5 老年人

用於老人：本配方的臨床研究並未包括夠多65歲和65歲以上的老人，來判定老人的反應與年輕人是有所差異；一般而言，用於老年病人的劑量選擇應審慎，通常由劑量範圍中的低劑量開始使用，主要考量此年齡層肝腎或心臟功能降低或合併其他疾病及使用其他藥物的頻率較高。

7 交互作用

藥物交互作用：病人當接受本配方治療時，應避免使用藥皂或磨砂皂，以及具有乾燥效應的收斂劑、皂鹼及化妝品、含高濃度酒精及收斂劑的產品、以及其他刺激劑或去角質劑；合併使用具有光敏感作用的藥物時應審慎。致癌性、突變發生、生育力受損：尚未進行長期動物研究來測定本配方的致癌可能。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

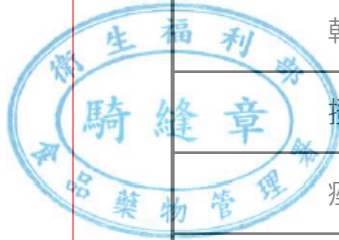
1. 長期局部使用氟化類固醇，尤其是臉部，可能會引起皮膚萎縮，微血管擴張，以及粉刺。
2. 局部使用皮質類固醇有下列局部不良反應，但不常見。較常出現於使用封閉型敷料，特別使用較高度皮質類固醇時。不良反應以發生率遞減順序列舉如後：灼燒感、搔癢、刺激、乾燥、毛囊炎、痤瘡樣發疹、色素減少、口周圍皮膚炎、過敏性接觸性皮膚炎、繼發性感染、皮膚萎縮、絲狀萎縮和痂子。
3. 「皮膚和皮下組織疾病-戒斷反應(頻率未知)」：皮膚發紅，可能會蔓延超出初始治療區域，灼熱或刺痛感，搔癢，皮膚脫屑，滲膿。

8.2 臨床試驗經驗

於有對照組的臨床試驗，161位病人每日一次使用本配方治療，連續8週，觀察不良影響，其中有102位(63%)病人於研究期間出現至少一種治療相關的不良反應，另一組長期臨床試驗，共314位病人累積使用本配方至少180天，其中有202位(64%)病人出現至少一種與治療相關的不良反應；長期使用本配方相較於8週的有對照組的臨床試驗，不良反應的嚴重程度及發生率並無明顯增加。於有對照組的臨床試驗，及長期安全性試驗中，最常報告的不良反應是用藥部位紅斑、脫皮、灼熱感。長期試驗中，這些不良反應的數量及百分比皆比有對照組的臨床試驗低，大部分副作用程度皆輕微至中度。有對照組的臨床試驗中，發生率至少為1%病人，且經研究者合理判定為是由本配方治療所引起的不良反應，摘述如後(以頻率遞減順序排列)：

出現於至少1%或以上病人(N=161)之使用本配方的治療
相關不良反應發生率和頻次

不良反應	病人數(%)	不良反應	病人數(%)
紅斑	66(41%)	色素沉著改變	3 (2%)
脫皮	61(38%)	刺激	3 (2%)
灼熱感	29(18%)	丘疹	2 (1%)



乾燥	23(14%)	痤瘡樣皮疹	1 (1%)
搔癢	18(11%)	酒渣鼻	1 (1%)
痤瘡	8(5%)	口乾	1 (1%)
皮膚感覺異常	5(3%)	紅疹	1 (1%)
微血管擴張	5(3%)	水泡	1 (1%)
皮膚感覺過敏	3(2%)		

於開放性的長期安全性研究中，累進使用本配方乳膏治療肝斑6個月的病人，顯示出類似為期8週的研究時觀察到的不良反應。

最常見與治療相關的不良反應(TRAЕ) ^a Study 29		
	病人數(%)	
	治療組	
	本配方	
選用名詞	所有病人(N=569)	病人累積使用本配方 至少180天 (N=314)
與治療相關的不良反應總數	326 (57.29)	202 (64.33)
用藥部位紅斑	166 (29.17)	105 (33.44)
用藥部位脫皮	145 (25.48)	91 (28.98)
用藥部位乾燥	46 (8.08)	27 (8.60)
用藥部位灼熱感	38 (6.68)	25 (7.96)
用藥部位發炎	31 (5.45)	24 (7.64)
用藥部位反應(未詳細說明)	31 (5.45)	17 (5.41)
用藥部位紅疹	30 (5.27)	18 (5.73)
用藥部位搔癢	24 (4.22)	18 (5.73)
用藥部位色素改變	23 (4.04)	18 (5.73)

a：定義為“很可能”或“可能”與研究藥物有關

6個月累積使用本配方的病人與所有病人相較，其不良反應的嚴重度、發生率及型態並無顯著差

異。

對照試驗及長期安全研究皆發現有色素改變的不良反應，共有27位病人發生此反應，包括11位色素不足及18位色素增加

8.3 上市後經驗

上市後不良反應是由不特定族群自願性通報，因此無法推論其發生率或建立不良反應的藥物暴露量的因果關係。以下為使用本配方發生的上市後不良反應：

皮膚異常(未知頻率)：皮膚疼痛

本配方含有hydroquinone，hydroquinone會造成外因性赭黃病，赭黃病造成皮膚逐漸變藍黑色，膚色變深，發生赭黃病時應即刻停藥。文獻中曾經報告對本配方的活性成分產生皮膚過敏，使用221位健康志願者進行貼片試驗研究，來測定敏感的可能性，其中有3位志願者對本配方或本配方的成分發生敏感反應。

9 過量

目前尚無資訊

10 藥理特性(依文獻記載)

10.1 作用機轉

本配方其中一種成分Hydroquinone(對苯二酚)屬於退斑劑，Hydroquinone會干擾黑色素合成的酪胺酸-酪胺酸酶反應中的一個或多個步驟，但本配方的活性成分用於治療肝斑的作用機轉未知。

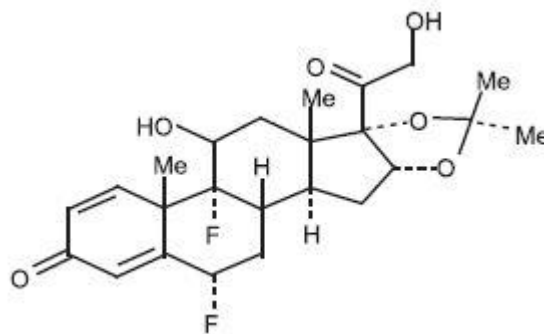
10.2 藥效藥理特性

(Fluocinolone acetonide 0.01%, Hydroquinone 4%, Tretinoin 0.05%)僅供皮膚外用 禁用於眼睛。

Cleanfleck cream“P.L.”為親水乳膏，適於皮膚局部外擦使用。

Fluocinolone acetonide 屬於局部皮膚用的合成氟化皮質類固醇，於治療上歸類為抗炎藥，呈白色結晶粉末，無味且對光線穩定。

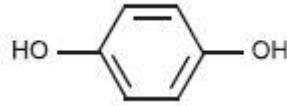
Fluocinolone acetonide化學名：(6 α ,11 β ,16 α)-6,9-difluoro-11,21-dihydroxy-16,17-[(1-methylethylidene) bis(oxy)]-pregna-1,4-diene-3,20-dione。分子式C₂₄H₃₀F₂O₆，分子量452.50。Fluocinolone acetonide結構式：



Hydroquinone(對苯二酚)在治療上被歸類為退斑劑。Hydroquinone係經由使用亞硫酸氫鈉還原p-benzoquinone製成，呈細小白色針晶，當暴露於空氣時顏色變深。

Hydroquinone化學名：1,4-benzenediol。分子式C₆H₆O₂，分子量110.11。

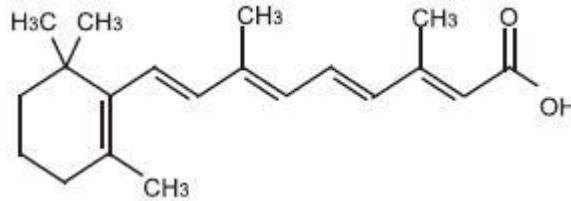
Hydroquinone結構式：



Tretinoin是全反式維生素A酸，經由維生素A醛之醛基氧化成為羧基製成，呈黃色至淡橙色晶體、或結晶粉末，具有特殊的青草飼料氣味；Tretinoin對光及水有高度反應性，Tretinoin在治療上被歸類為角質溶解劑。

Tretinoin化學名：(All-E)-3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-2,4,6,8-nonate-traenoic acid。分子式 $C_{20}H_{28}O_2$ ，分子量300.44。

Tretinoin 結構式：



10.3 臨床前安全性資料

Hydroquinone的動物研究證實有若干致癌性，hydroquinone對人體的致癌可能性尚未知。

以無毛白化症小鼠於陽光模擬器中進行動物研究，顯示同時使用tretinoin，會增強致癌劑量UVB及UVA光的腫瘤發生可能；這種作用後來使用有色素的小鼠進行動物研究也獲得證實，體內含有深色色素也無法克服0.05% tretinoin造成光致癌性的增強，雖然這些動物研究對人體的意義未明，但使用本配方病人應避免曝曬於日光或人工紫外光源。

仍未有使用本配方的活性成分組合進行突變發生的研究。已發表的研究報告證實hydroquinone是一種致突變原且是致有絲分裂原。於Ames檢定分析，於對氧化致突變原敏感的細菌菌株、以及體外哺乳動物細胞試驗、以及活體試驗小鼠核仁檢定分析，使用hydroquinone結果皆出現陽性反應；Ames檢定分析中，顯示tretinoin的突變發生作用為陰性；有關tretinoin和fluocinolone acetonide的基因毒性潛力，目前尚無其他資料。

使用臨床配方10倍稀釋濃度，對SD大鼠進行皮膚繁殖生育力研究，對傳統用來評估生育力的參數未產生任何影響，但有些雌鼠觀察到發情期延長，且造成胚胎植入前和胚胎植入後流失的趨勢，但於統計上無意義；目前尚未進行使用全強度藥品進行生育力及早期胚胎毒性的研究；使用迷你豬進行為期6個月的研究，雄豬局部使用全強度藥品處理，結果觀察到睪丸較小和嚴重精蟲過少。

11 藥物動力學特性(依文獻記載)

使用兩組健康志願者(合計n=59)，每日塗擦1克(第一組n=45)或6克(第二組，n=14)本配方，經8週後，觀察到未經改變的tretinoin，hydroquinone，fluocinolone acetonide經皮吸收入系統循環量極低。至於tretinoin，含有可定量血漿濃度的百分比和人數，第一組是57.78%(45人中的26人)以及第二組是57.14%(14人中的8人)；tretinoin暴露量由Cmax值反映出，係在2.01至5.34 ng/ml(第一組)以及2.0至4.99ng/ml(第二組)的範圍，如此，每日塗擦本配方結果導致正常內生性tretinoin濃度的增加量極少。循環tretinoin濃度只占tretinoin相關維生素A酸類總量(包括tretinoin的代謝產物以及存在於周邊組織的維生素A酸類)的一部份。至於hydroquinone，發現第一組的可定量血漿濃度是18%(44人中的8人)，hydroquinone的暴露量反映在Cmax值25.55至86.52 ng/ml的範圍；全部第二組個體(6克劑量組)具有給藥後血漿hydroquinone濃度低於定量極限。至於fluocinolone acetonide，第一組或第二組的給藥後血漿濃度皆低於定量極限。

12- 臨床試驗資料(依文獻記載)

使用641位21歲至75歲病人，進行兩項經適當良好對照組控制的療效和安全性研究，病人具有皮膚膚色I~IV型，患有中度至重度臉部肝斑。本配方與三種活性成分當中兩種成分的三項可能組合：

1.hydroquinone 4%(HQ) + tretinoin 0.05 %(RA)

2.fluocinolone acetonide 0.01%(FA) + tretinoin 0.05 %(RA)

3.fluocinolone acetonide 0.01%(FA) + hydroquinone 4%(HQ)

含於本配方的相同媒劑作比較；指示病人每晚使用溫和無皂鹼清潔劑洗臉後，塗擦研究藥物，連續8週；指示病人塗擦薄層研究藥物至色素沉著病灶，確定完全遮蓋整個病灶，包括病灶外緣延伸到正常色素皮膚；若有所需，提供病人溫和潤膚霜使用，也提供SPF30防曬劑，於白天使用，也建議病人穿著防護性衣著，且避免曝曬於日光。於基準線，以及於治療期第1、2、4及8週，評估病人的肝斑嚴重程度，主要療效指標是研究者評定為治療成功的病人所占的比率，治療成功的定義是：8週治療期結束時肝斑完全清除。兩項研究招募的病人大部分是白人(約66%)和女性(約98%)，證實本配方顯然比任一種活性成分其他的組合更有效。

主要療效分析：

8週治療期結束時研究者評估為治療成功					
		本配方	HQ + RA	FA + RA	FA + HQ
研究1	病人數	85	83	85	85
	成功數	32	12	0	3
	成功比例	38%	15%	0	4%
	p-值		<0.001	<0.001	<0.001
研究2	病人數	76	75	76	76
	成功數	10	3	3	1
	成功比例	13%	4%	4%	1%
	p-值		0.045	0.042	0.005

* 治療成功的定義是肝斑嚴重度分數 = 0(色素沉著的肝斑病灶清除)。

p-值係得自匯集研究者的Cochran-Mantel-Haenszel-chi-square統計量，比較本配方與其他治療組。

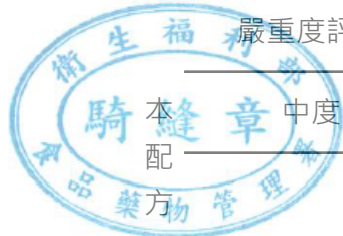
治療的第56天，研究者評估肝斑嚴重程度，下表顯示基於開始治療時的肝斑嚴重程度，所有接受本配方治療病人的臨床改善情況。

由基準線至治療第56天，研究者評估肝斑嚴重度變化

(研究1與研究2的合併結果)

第56天的病人數值%^a

基準線 ^b	清除 ^b	輕度 ^b	中度 ^b	重度 ^b	缺席 ^b
------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------



嚴重度評等	N	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
中度	124	36(29)	63(51)	18(15)	0(0)	7(6%)
重度	37	6(16)	19(51)	9(24)	2(5)	1(3%)

a 評估是基於第56天病人的嚴重度分數；百分比係基於治療組總人數。

b 不包括在第56天之前病灶清除病人或第56天評估時缺席病人。

評估等級：清除(肝斑病灶約略等於周圍正常皮膚，或只有極少殘餘色素沉著)；輕度(比周圍正常皮膚略深)；中度(比周圍正常皮膚的深度中度加深)；重度(顯著比周圍正常皮膚更深)。

病人在使用本配方4週後肝斑已有改善，但在治療4週後病灶完全清除且停止用藥的7位病人中，於最終第8週評估時，其中有3位仍維持病灶完全清除，其他4位病人則有復發的現象。

使用研究藥物治療8週後，病人進入開放性延長期，該段開放性延長期間，本配方係以[需要時使用]的基準用來治療肝斑，其目的是驗證病人累積使用本配方超過6個月或長達一年後，此藥品的局部及全身安全性。指示病人每晚使用溫和無皂鹼清潔劑洗臉後，塗擦本配方，若有所需，提供病人溫和潤膚霜使用，也提供SPF30防曬劑，於白天使用，推薦病人穿著防護性衣著，且避免臉部曝曬於日光。病人每天使用本配方直至肝斑消除，當肝斑復發時，再重新使用本藥品治療，大部分的病人使用本配方治療不超過2個療程，且這些病人可維持緩解的時間較長。當療程數增加時，治療期間及療程間的緩解期會縮短，此外，一年觀察期內有24名病人可維持肝斑完全清除而未復發。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

1000公克以下鋁管裝、塑膠瓶裝。

13.2 效期

如外包裝所示

13.3 儲存條件

本品對溫度敏感，需冷藏於2~8°C保存。開封後請緊密封閉儲存，切勿冷凍。

14 病人使用須知

應避免曝曬日光、太陽燈、或紫外光，由於工作環境、或由於習慣而經常性接觸於日光或皮膚刺激劑的病人應特別審慎；治療區域應使用防曬劑及防護遮蓋(例如戴帽)；防曬劑的使用在肝斑的治療上是屬於必要的，原因在於即使極少量的日光，也會維持黑色素細胞的活性。極端的氣候，例如天氣太熱或太冷，也可能對接受本配方治療的病人造成刺激；由於本藥的乾燥效應，清晨洗臉之後應使用潤膚霜。塗擦本配方時應避開眼、鼻、或嘴角，原因在於黏膜比皮膚對刺激劑的效應更敏感；一旦局部刺

111.09.19

激持續不退或惡化，則應停藥且找醫師求診。過敏性接觸性皮膚炎、水泡、痂皮以及皮膚嚴重燒灼感、或腫脹、和眼、鼻及口的黏膜刺激，須找醫師求診。若過量使用本配方，可能會發生顯著泛紅、脫皮及不適。



瑞士藥廠股份有限公司新市廠

台南市新市區中山路182號

藥商

培力藥品工業股份有限公司

台中市西屯區工業區六路 1 1 號