

# NOVARTIS

## 善得定 注射液 0.1 毫克 / 毫升

衛署藥輸字第 017873 號

### Sandostatin<sup>®</sup> Ampoules 0.1mg/ml

合成之 somatostatin 胜肽衍生物

本藥限由醫師使用

<b>特性及組成</b>
<b>劑型</b>
皮下注射用溶液或靜脈輸注用溶液。
溶液為澄清無色。
活性物質為 octreotide acetate 。
1 毫升安瓿內含 0.1 毫克 octreotide( 以自由態胜肽計算) 。
並非所有的國家都有各種劑型、劑量。
<b>活性成分</b>
Octreotide (free peptide)
<b>賦形劑</b>
Lactic acid, mannitol, sodium hydrogen carbonate, water for injections.

**適應症**
對手術、放射線療法或 Dopamine 作用劑療法控制無效的肢端肥大症患者，可控制其症狀，並減少生長激素及 Somatomedin-C 的血漿值，解除與胃腸胰臟內分泌腫瘤有關的症狀、預防胰臟手術後的併發症、治療胃、食道靜脈曲張出血及預防再出血。

**說明：**

- 對利用外科手術、放射線療法或 Dopamine 作用劑療法無法有效控制的肢端肥大症 (Acromegaly) 患者，善得定可降低血中生長激素 (GH) 及類胰島素生長激素 -1(IGF-1) 濃度。善得定治療法也適用於不適合或不願接受外科手術的肢端肥大症患者，或者適用在放射線治療達成完全效果之前的過度期間中。
- 緩解官能性胃-腸-胰內分泌性腫瘤 (functional gastro-entero-pancreatic endocrine tumours, GEP) 的症狀：
  - 類癌腫瘤 (carcinoid tumours)，其特徵為 Carcinoid Syndrome 具有類似癌症的症狀
  - 血管活性腸多胜肽瘤 (VIPomas)
  - 升糖激素瘤 (Glucagonomas)
  - 胃泌素瘤 (Gastrinomas)/Zollinger-Ellison 症候群，通常伴隨使用氫離子幫浦抑制劑或第二型組織胺拮抗劑治療法
  - 胰島素瘤 (Insulinoma)，用於手術前控制低血糖症以及長期治療用
  - 生長激素釋放因子瘤 (GRFomas)

善得定不是一種腫瘤的治療劑而且也不能治癒這些病患。
- 防止胰臟手術後之合併症 (Prevention of Complication following Pancreatic Surgery) 。
- 用於肝硬化病人因為胃、食道靜脈曲張之緊急出血的控制以及防其再出血 (Gastro-Esophageal Varices Control and Prevent Rebleebing)。善得定經常合併其它特殊治療（如內視鏡硬化治療）一起使用。

**劑量與用法**
**一般族群**
肢端肥大症
開始時每 8 至 12 小時皮下注射 0.05 毫克至 0.1 毫克。劑量調整需根據每月檢測血中生長激素 (GH) 及類胰島素生長激素 -1(IGF-1) 濃度（治療目標值：GH<2.5 微毫克 / 毫升；IGF-1 在正常範圍內）、臨床症狀及耐受力來調整使用劑量。在大部份病人，最適當的每日劑量為 0.3 毫克。每日最大劑量不要超過 1.5 毫克。對於使用善得定治療穩定的病患，應該每六個月進行一次血中生長激素 (GH) 檢測。
如果開始使用善得定治療 3 個月後，生長激素的相對濃度仍未下降或者臨床症狀未改善時，應停止治療。
功能性胃腸胰內分泌性腫瘤
開始時每天一次或兩次，每次皮下注射 0.05 毫克。根據臨床反應、對腫瘤

產生之激素濃度的影響（在類癌腫瘤病例中，係根據尿中排泄的 5- 羥基乙酸 (5-hydroxyindole acetic acid) 量），及病人耐受度，劑量可以逐漸增加至每天三次，每次 0.1 至 0.2 毫克。在某些特殊情況下，可能需要更高之劑量。維持劑量是根據個別病人的需要來調整。

在類癌病例中，如果以善得定的最大耐受劑量治療一週後仍無有利反應出現時，則應停止治療。

**胰臟手術後合併症**
連續 7 天，每天三次，每次皮下注射 0.1 毫克。第一劑應於進行手術前至少 1 小時開始使用。
胃、食道靜脈曲張出血
以每小時 25 微克的劑量進行 5 天的連續靜脈輸注。善得定可以用生理食鹽水稀釋後使用。

因硬化症而產生胃、食道靜脈曲張出血患者，以每小時 50 微克的劑量進行 5 天的連續靜脈輸注時，善得定仍有良好耐受性。

**特殊族群**

**肝功能不全患者**

罹患肝硬化的病患由於藥物半衰期可能延長，所以需要調整劑量。

**腎功能不全患者**

腎功能異常對於皮下注射之 octreotide 的曲線下面積 (AUC) 沒有影響，所以不需要調整善得定的劑量。

**兒童族群**

兒童方面使用善得定的相關臨床經驗有限。

**老年族群**

老年人以善得定治療時其耐受性沒有改變，同時也不需調整劑量。

### 禁忌症

對 octreotide 或配方中任何組成物質（參見「特性及組成」）已知會發生過敏的病患。

### 警語及注意事項

**一般**

由於分泌生長激素之腦下垂體腫瘤有時會增大而引起嚴重的併發症（如視野缺陷），所以所有病患都應進行嚴密的監測，若有腫瘤增大的跡象出現，建議採用替代的治療方式。
生長激素 (GH) 量降低以及類胰島素生長因子 1 (IGF-1) 濃度正常化的治療效益，讓肢端肥大症女性患者有可能恢復生育力。在 octreotide 治療期間，若有必要則應建議具生育能力的女性患者使用合適的避孕方法（參見「懷孕、授乳及生育力」）。

**接受長期 octreotide 治療患者應監控其甲狀腺功能。**

**心血管相關情況**

通報有心律徐緩的案例報告（頻率為：常見）。β 阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑或控制體液和電解質平衡的藥劑等，皆必須調整劑量。

**膽囊及相關情況**

膽囊結石在使用善得定治療之病患中的發生率為 15 至 30%，而一般大眾的發生率為 5 至 20%。因此建議治療前以及治療期間的每 6 至 12 個月進行膽囊超音波檢查。使用善得定治療之病患所發生的膽囊結石通常都是沒有症狀的，有症狀的結石的處理法包括外科手術或者利用膽酸進行結石溶解治療。

**腸胃胰 (GEP) 內分泌性腫瘤**

在腸胃胰內分泌性腫瘤治療期間，少數病例中會發生善得定突然無法控制症狀而快速地復發嚴重症狀。

**葡萄糖代謝**

善得定會對生長激素、升糖激素和胰島素產生抑制作用，因此可能會影響葡萄糖的調控。餐後葡萄糖的耐受性也可能會受損，而且，在某些情況下長期使用可能引發持續性高血糖症。也曾通報有低血糖症。
在患有胰島素瘤的病患，因為 octreotide 對生長激素和升糖激素的抑制作用比對胰島素相對地強很多，而且對胰島素抑制作用的時間也較短，所以 octreotide 可能會加強低血糖作用以及加長低血糖狀態的時間。因此這些用善得定治療的病患在開始使用藥物或每次調整劑量時，都應該密切監測血糖變化。少劑量多次的服用可以減少血糖濃度明顯起伏變化的可能性。

治療第一型糖尿病患的胰島素，因為使用了善得定有可能會降低。對於非糖尿病病患及存有部份胰島素回收功能的第二型糖尿病患者，使用善得定會有飯後血糖升高現象。建議監控血糖耐受性與抗糖尿病的治療。

**食道靜脈曲張**

因食道靜脈曲張而產生出血症狀時，產生胰島素依賴型糖尿病的危險性會增加，或是如果病患先已罹患糖尿病而可能需要作劑量的改變，所以一定要適當地監測血糖濃度。

**注射部位反應**

利用主要為雄性老鼠進行的 52 週毒性試驗顯示，只有在最高劑量（約為人體最高劑量的 40 倍）時皮下注射部位才會產生肉瘤。以狗進行的 52 週毒性試驗在皮下注射部位並未產生增生性或腫瘤性病變。利用善得定治療長達 15 年的病患在注射部位不曾有腫瘤形成的報告出現。目前所有的資料顯示老鼠試驗的結果是特種專一性的，而且對於使用該藥物於人類沒有明顯影響性。

**營養**

octreotide 會改變某些患者由飲食中吸收脂肪的能力。

某些接受 octreotide 治療的患者，可觀察到維他命 B<sub>12</sub> 值減少以及 Schilling 檢驗異常。有維他命 B<sub>12</sub> 不足病史的患者，建議在善得定治療期間，監測維他命 B<sub>12</sub> 值。

### 副作用

**octreotide 療法最常呈報的不良反應**包括胃腸道不適、神經系統障礙、肝膽失調、以及代謝和營養失調。

在使用 octreotide 治療的臨床試驗中，最常見的不良反應為腹瀉、腹痛、噁心、脹氣、頭痛、膽石症、高血糖和便秘。其他常見的通報不良反應有暈眩、局部性疼痛、膽泥、甲狀腺功能失常（例如：促甲狀腺素釋放激素 [TSH] 的降低、整體四碘甲狀腺素 (T4) 的下降、以及游離型四碘甲狀腺素 (T4) 的下降）、軟便、葡萄糖耐性障礙、嘔吐、全身無力以及低血糖症。

在少數個案當中胃腸道的副作用類似急性腸阻塞，伴隨著進行性腹脹、嚴重上腹疼痛、腹部壓痛和緊繃，約有 10% 的患者會發生，但通常可在繼續治療後減少。

皮下注射處之疼痛或是痠刺感、刺痛感、灼熱感，以及紅腫，很少會持續超過 15 分鐘。注射前使注射液接近室溫或注射濃度更高用量更少之注射液可能可以減輕局部的不適感。即使糞便裡的脂肪排泄量增加，但迄今並無證據顯示長期以 octreotide 治療會導致吸收不良造成營養缺乏。善得定皮下注射時間禁食可能可以減低腸胃道副作用的發生，即在餐間或是就寢前進行。

在極少數的個案當中，曾有急性胰臟炎的報告，在使用善得定皮下注射治療的前幾小時或幾天內發生，停藥後便復原。此外，長期使用善得定皮下注射治療的病人，亦有膽石症引起之胰臟炎的報告出現。在肢端肥大和類癌症候群病人當中，可能會觀察到心電圖的變化，例如：QT 間期延長、心軸偏離、提早再極化、低電位、R/S 波置換、R 波提早出現以及非專一性 ST-T 波改變等。以上事件與 octreotide acetate 之關係目前並不明確，因為這些病人本身即患有心臟病。（參見「使用的特別警告及注意事項」）
下表 1 列出的藥物不良反應，是從 octreotide 的臨床試驗與不良反應通報中累積得出：
不良反應（表 1）以標題的頻率分級，依據 MedDRA 系統分類。在每一項器官分類中，不良反應依據發生頻率來分級，第一個為最常發生的不良反應，使用下列一般分級方式：極常見 (≥1/10)；常見 (≥1/100，<1/10)；不常見 (≥1/1,000，<1/100)；少見 (≥1/10,000，<1/1,000)；極少見 (<1/10,000)，包括獨立的報告。在每個頻率內，不良反應依嚴重性遞減排列。

**表 1　臨床研究通報的藥物不良反應**

<b>內分泌失調</b>	
常見：	甲狀腺低下症，甲狀腺機能障礙（例如 TSH 降低、整體 T4 降低、以及游離型 T4 降低）。

<b>代謝和營養性失調</b>	
極常見：	血糖過高。
常見：	血糖過低，葡萄糖耐性障礙，食慾減低。
少見：	脫水。
<b>神經系統失調</b>	
極常見：	頭痛。
常見：	暈眩。
<b>心臟功能失調</b>	
常見：	心跳徐緩。
少見：	心悸過速。
<b>呼吸系統，胸腔與橫膈膜失調</b>	
常見：	呼吸困難。
<b>胃腸失調</b>	
極常見：	腹瀉，腹部疼痛，噁心，便秘，胃腸脹氣。
常見：	消化不良，嘔吐，腹部鼓脹，脂肪痢，軟便，糞便顏色改變。
<b>肝膽失調</b>	
極常見：	膽石症。
常見：	膽囊炎，膽泥，高血膽紅素症。
<b>皮膚和皮下組織失調</b>	
常見：	皮膚搔癢，皮疹，禿髮。
<b>一般性失調與施用部位</b>	
極常見：	注射部位局部性反應。
常見：	虛弱。
<b>診查中</b>	
常見：	轉胺酶濃度提高。

**自發性通報與文獻上（發生頻率未知）的藥物不良反應**

以下的藥品不良反應，來自彙整上市後自發性通報的和文獻發表的不良反應。自動呈報的不良反應列於表 2，由於呈報屬自願性質且人口數未知，故不能完全建立確實的發生頻率或接觸藥物的因果關係。藥物不良反應為依據 MedDRA 系統分類。在每個頻率內，不良反應依嚴重性遞減排列。

**表 -2 自發性通報與文獻上（發生頻率未知）的藥物不良反應**

<b>免疫功能失調</b>	
過敏反應，過敏 / 過敏反應過度反應。	
<b>皮膚與皮下組織失調</b>	
蕁麻疹	
<b>肝膽失調</b>	
急性胰臟炎，急性肝炎無膽汁積，膽汁積性肝炎。	
膽汁積，黃疸，膽汁積性黃疸。	
<b>心臟功能失調</b>	
心律不整。	
<b>調查中</b>	
鹼性磷酸鹽酶濃度增加，γ- 麩胺醯轉移酶濃度增加。	

### 交互作用

如果與 Sandostatin LAR 併用，調整以下藥品之劑量，可能是必要的：β- 受體拮抗劑、鈣離子通道抑制劑或控制液體和電解質平衡的製劑（詳見警語與注意事項乙節）。
如果與 Sandostatin LAR 併用，可能需要調整胰島素和抗糖尿病藥品的劑量（詳見警語與注意事項乙節）。
曾有研究發現善得定可降低 cyclosporine 的腸道吸收以及延緩 cimetidine 的腸道吸收。
同時給予 octreotide 及 bromocriptine 會增加 bromocriptine 的生物

藥理效用。

少數的資料指出體抑素 (somatostatine) 的類似物可能會降低已知由細胞色素 P450 酵素進行代謝作用之化合物的代謝清除率，這可能是由於生長激素受到抑制。因此無法排除 octreotide 亦有此影響性，所以其它主要由 CYP3A4 酵素代謝的藥物以及具有低治療指數的藥物在使用上應特別小心（例如：quinidine, terfenadine）。

## 懷孕、授乳及生育力

安瓿

目前未有對懷孕女性進行適當且控制良好的研究。目前已有**少數**肢端肥大症患者於懷孕接觸本藥物的上市後經驗數據，然而，絕大多數這些案例中懷孕的結果未知。大部份女性在懷孕初期3個月接觸 octreotide，劑量範圍有善得定皮下注射 100-300 微克 / 日或 20-30 毫克 / 月的善得定長效緩釋注射。在已知結果中約 2/3 的病例，選擇於懷孕期持續 octreotide 治療。在大部份已知結果的病例中，有正常新生兒，也有數個在懷孕初期3個月自然流產的病例通報，也有少數人工流產的例子。目前呈報懷孕的案例中未有因為使用 octreotide 而有先生性異常或畸形發生者。

在動物試驗研究中顯示，在大鼠的後代觀察到暫時性生長遲滯現象，可能的原因是特定物種的內分泌特性。（詳見非臨床安全性資料乙節）善得定只有在不得已的情況下方能開此藥方給懷孕婦女（參見「特別警告和使用注意事項」）。

**授乳**

目前並不清楚是否 octreotide 會分泌至人類乳汁。動物研究顯示 octreotide 會分泌至乳汁。患者在善得定治療期間不應哺乳。

**生育力**

目前並不清楚 octreotide 是否會影響人類的生育力。在每天 1 毫克 / 每公斤體重的劑量下，octreotide 不會損害雄性與雌性大鼠的生育力。（詳見非臨床安全性資料乙節）

## 藥物過量

目前為止已有少數的成人或幼童的意外藥物使用過量報告。在成人，藥物過量使用範圍有以持續輸注法 (100-250 微克 / 小時）或皮下注射法 (1,500 微克，每日 3 次）施於 2,400-6,000 微克 / 日的劑量。呈報的不良事件有心律不整、低血壓、心跳停止、腦部缺氧、胰臟炎、肝臟脂肪變性、腹瀉、虛弱、昏睡、體重減少、肝腫大以及乳酸酸血症。

在幼童，藥物過量使用範圍有以持續輸注法 (2.1-500 微克 / 小時）或皮下注射法 (50-100 微克）施於 50-3,000 微克 / 日的劑量。目前唯一呈報的不良事件為輕微的高血糖症。

癌症患者分別以不同皮下注射量接受善得定劑量達 3,000-30,000 微克 / 日，目前未有呈報的未預期不良事件。

**治療**

藥物過量的處理方式視症狀而定。

安瓿

臨床藥效學

作用機轉

octreotide 係天然的生長激素釋放抑制因子 (somatostatin) 之合成八胜肽衍生物，octreotide 和天然物具有類似的藥理作用，但是有顯著更長的作用時間。octreotide 可以抑制生長激素以及抑制由胃腸胰臟內分泌系統產生之胜肽類與血清素 (serotonin) 的病理性過度分泌。

對於動物，octreotide 對於生長激素、升糖激素及胰島素的釋放是一種比生長激素釋放抑制因子更強效的抑制劑，且它對生長激素及升糖激素的抑制有高度的選擇性。

對於健康受試者，善得定顯示出可以：

- 抑制受精胺酸、運動或胰島素引發之低血糖現象。
- 抑制飯後分泌之胰島素、升糖激素、胃泌素、其它腸胰臟內分泌系統之胜肽以及受精胺酸刺激而分泌之胰島素及升糖激素。
- 抑制受促甲状腺素釋放激素 (TRH) 刺激而分泌之促甲状腺素 (TSH)。

藥效學

不同於天然的體抑素，octreotide 對生長激素分泌的抑制遠超過於對胰島素分泌的抑制，而且使用 octreotide 後不會發生激素的反彈性過度分泌現象 (rebound hypersecretion)（例如：肢端肥大症患者的 GH 分泌）。

肢端肥大症患者

對於肢端肥大症患者，善得定可降低血中生長激素及類胰島素生長因子-1 的濃素。高達 90% 以上的病患皆可使生長激素的降低量達到 50% 或者更高，而約一半之病患可以達到血清中生長激素濃度降低至 <5 微毫克 / 毫升。對大部份病患，善得定可顯著減輕如頭痛、皮膚及軟組織腫脹、多汗症、關節痛、感覺異常等臨床症狀。對於病患的大型腦下垂體腺瘤，善得定治療可使腫瘤某種程度的萎縮。

官能性胃腸胰內分泌性腫瘤的病患

對於官能性胃腸胰內分泌性腫瘤的病患，善得定具有多重性內分泌作用，故可調整一些臨床表現。儘管先前接受過外科手術，肝動脈栓塞治療或不同化學治療（例如：streptozotocin 及 5-fluorouracil) 但仍有腫瘤相關症狀的病患，善得定仍可使病患產生臨床改善以及幫助症狀的控制。

善得定對不同種類的腫瘤之效果

類癌腫瘤 (Cacinoid Tumor)：

可改善臨床症狀，特別是臉部潮紅及腹瀉。在大多數病例中，伴隨產生血中血清素 (serotonin) 濃度下降以及尿中 5- 羥基乙酸 (5-hydroxyindole acetic acid) 的排泄量減少。

血管活性腸多胜肽瘤 (VIPomas)：

這種腫瘤的生化特徵是會過度地分泌血管活性腸多胜肽 (vasoactive intestinal peptide; VIP)。在大部份病例中，使用善得定可減緩這些病狀典型的嚴重分泌型腹瀉，進而改善生活品質。同時可以改善與腹瀉相關的電解質失衡（例如低血鉀症），以停止腸液、非腸液以及電解質的補充。在部份病例中，經由電腦斷層掃描可以發現腫瘤的增長現象會減緩或停止，甚至產生腫瘤萎縮現象，尤其是在肝腫瘤轉移方面。臨床症狀之改善通常也會伴隨血中血管活性腸多胜肽濃度的下降，有可能降至正常參考範圍內。

升糖激素瘤 (Glucagonomas)：

在大部份病例中使用善得定可以明顯地改善升糖激素瘤之特有的壞死性游走性皮疹 (necrolytic migratory rash)。善得定是對於好發的輕度糖尿病狀態的作用較不顯著，而一般情形下善得定是不會減低患者胰島素或口服降血糖藥劑的需要量。善得定可以改善腹瀉現象，所以可以使病人體重增加。雖然使用善得定可以立即造成血中升糖激素下降，然而這是短暫的現象，即使病狀仍有持續改善。

胃泌素瘤 (Gastrinoma)/ Zollinger-Ellison 症候群：

雖然可以使用質子幫浦抑制劑或者 H2- 接受器阻斷劑治療法来控制因長期胃泌素刺激所引發的胃酸過度分泌而導致的消化性潰瘍，但治療效果並不完全。腹瀉症狀也無法利用此療法來改善。善得定單獨使用或合併質子幫浦抑制劑或者 H2- 接受器拮抗劑可以降低胃酸的過度分泌並進而改善症狀，包括腹瀉。其他可能由於腫瘤的胜肽製造而引發的症狀，例如面部潮紅等，也可獲得改善。部份病人之血中胃泌素濃度會降低。

胰島素瘤 (Insulinoma)：

使用善得定可以使血中具免疫反應性的胰島素濃度減少，但是作用的持續時間約只有 2 小時。病人患有可手術切除腫瘤時，善得定可以在手術前使病人的血糖維持在正常範圍中。而病人患有不可手術切除良性或惡性腫瘤時，血糖仍然可以在血中胰島素濃度並未持續降低的狀態下獲得控制。

生長激素釋放因子瘤 (GRFoma)：

這些罕見腫瘤的特徵是製造出單一的生長激素釋放因子 (GRF) 或者同時製造出其他具有活性的胜肽。善得定可以改善所導致之肢端肥大症的徵候及症狀，這可能是導因於抑制了生長激素釋放因子或生長激素的分泌，以及隨之可能降低腦下垂體積脹大的現象。

對於後天免疫缺乏症候群病人之難治型腹瀉，對傳統抗感染或止瀉藥物無反應之病人，善得定可使其中約三分之一病人的糞便量獲得全面或是部份的控制。

在接受胰臟手術的病人，於手術全期或手術後使用善得定可以減少常見手術後合併症的發生率（如瘻管、膿瘻、膿瘻引起之敗血症以及手術後急性胰臟炎）。

因硬化而造成出血性胃、食道靜脈曲張的病人，善得定合併其它特殊治療（如硬化治療）可更好地控制出血以及早期再出血，減少輸血的需要以及增加 5 天存活率。善得定確實的作用機制並未完全了解，一般推測善得定可藉由抑制血管活性激素（例口血管活性腸多胜肽 (VIP)，升糖激素) 的製造而降低內

臟的血流量。

### 藥物動力學

吸收

皮下注射後，善得定可快速且完全地被吸收，約 30 分鐘時可達最高血中濃度。

分佈

分佈體積為 0.27 公升 / 公斤體重，而全身總清除率為 160 毫升 / 分。血漿蛋白結合率為 65%。善得定的血球細胞結合率相當微小而幾乎可忽略。

清除

皮下注射後的清除半衰期約 100 分鐘。利用靜脈注射時，善得定的清除作用為兩相性，其半衰期分別為 10 分鐘及 90 分鐘。大部分的胜肽由糞便中排除，而約有 32% 的藥物未經變化的原藥形式排入尿中。

**特殊病患族群**

腎功能不全對於皮下注射 octreotide 的曲線下面積 (AUC) 沒有影響。

肝硬化病患的藥物清除能力可能會降低，但是對於脂肪肝病患則不會有影響。

臨床試驗

不適用。Sandostatin 為已確知療效之產品。

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

**配伍禁忌**

octreotide acetate 在營養輸注液 (TPN) 中不穩定。

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿

安瓿