

肝臟疾病/ 抗過敏製劑

新明發健®注射液

Stronger Neo-Minophagen® C Injection

衛署藥輸字第 021173 號

儲存:25℃以下儲存。

保存期限:參見外包裝標示。

禁忌

本品禁用於下列患者:

- (1) 對於本品之任何成分曾有過敏反應之患者。
- (2) 醛類脂醇過多症(Aldosteronism), myopathy 及低血鉀症患者[會引起低血鉀、高血壓或類似症狀之惡化]。

性狀

1. 組成

每公撮含:

主成分

Glycyrrhizinate Monoammonium -----	2.65 mg
(as Glycyrrhizin 2 mg)	
Glycine -----	20 mg
L-Cysteine Hydrochloride -----	1 mg
(as L-Cysteine Hydrochloride Hydrate 1.1145 mg)	

賦形劑

Dried Sodium Sulfite -----	0.8 mg
Sodium Chloride -----	5 mg
Ammonia Water -----	q.s.

2. 性狀

本品為無色、透明之安瓿注射液。

pH 值為 6.0-7.0，滲透壓比為 1.5 – 1.7 (相對於 Sodium Chloride 等張溶液之滲透壓比)。

適應症

維護肝臟正常功能，藥物過敏症，食物過敏。

用法用量

通常成人 1 日 1 次，5 - 20 mL 靜脈注射。用量可依年齡、症狀適當地增減。
對於慢性肝疾患者 1 日 1 次 40 - 60 mL 靜脈注射，或點滴靜脈注射，用量可依年齡、症狀適當地增減。但增量時，1 日以 100 mL 為限。
本藥限由醫師使用。

注意事項

1. 謹慎投與[下列患者應謹慎投與]
老年人[低血鉀或類似症狀之發生率高](請參閱“5. 老年人使用”)
2. 重要注意事項
(1) 應小心問診以評估患者休克或類似症狀之風險。
(2) 應具有因應休克發生之急救能力。
(3) 投與後，應保持患者安靜狀態，並小心觀察。
(4) 如併用含有甘草之製劑，會與本品含有之 glycyrrhizin 作用重複，並可能引發假性醛類脂醇過多症(pseudoaldosteronism)，因此須格外謹慎。
3. 藥物交互作用
下列藥物須小心併用

藥物	臨床症狀/處置方法	機轉/風險因子
Loop 利尿劑 Ethacrynic Acid Furosemide 等 Thiazide 及類似之降血壓利尿劑 Trichloromethiazide Trichlorothalidon 等	低血鉀症(弛緩感、肌肉無力)可能發生，應小心觀察並適當評估(包括測量鉀血清濃度)。	這類利尿劑會增強本品之 glycyrrhizin 的鉀排泄作用，因而導致較低的鉀血清濃度。
Moxifloxacin Hydrochloride	心室心搏過速(包括 Torsades de pointes) 且 QT 波延長可能發生。	當本品之 glycyrrhizin 的鉀排泄作用導致鉀血清濃度降低時，Moxifloxacin Hydrochloride 可能引起心室心搏過速(包括 Torsades de pointes) 及 QT 波延長。

4. 不良反應

經由新適應症(改善慢性肝臟疾病之肝功能)的雙盲試驗、劑量比較試驗及用於肝臟疾病患者之上市後藥品監視中，觀察到 4,451 位患者中有 27 位(0.61%)發生不良反應。其中有 13 位(0.29%)鉀血清濃度降低，5 位(0.11%)血壓升高及 3 位(0.07%)上腹部不適。

(1) 臨床上顯著不良反應

- 1) 休克、過敏性休克(發生率未知):休克及過敏性休克(血壓下降、失去意識、呼吸困難、心肺功能停止、顏面潮紅、臉部水腫等)可能發生，故應小心觀察病患。如有任何異常反應，應立即停止投與，且進行適當之處置。
- 2) 類過敏症狀(發生率未知): 類過敏症狀(呼吸困難、顏面潮紅、臉部水腫等)可能發生，故應小心觀察病患。如有任何異常反應，應立即停止投與，且進行適當之處置。
- 3) 假性醛類脂醇過多症(發生率未知):調高劑量或長期使用可能會造成假性醛類脂醇過多症，如嚴重低血鉀、低血鉀高發生率、血壓升高、鈉及體液滯留、水腫、體重增加及其類似症狀，故應小心觀察病患(包括監測鉀血清濃度)，如有任何異常反應，應立即停止投與。
低血鉀症可能造成弛緩感及肌肉無力。

(2) 其他不良反應

下列症狀可能發生。隨著劑量增加，可觀察到鉀血清濃度降低及血壓升高。

	0.1%至 小於 5%	小於 0.1%	發生率未知
過敏反應		發疹	蕁麻疹、皮膚癢
體液/電解質	鉀血清濃度降低		水腫
心血管系統	血壓升高		
消化器官		上腹部不適	噁心、嘔吐
呼吸器官			咳嗽
眼睛			短暫視覺障礙，如視力模糊及視覺閃爍
其他		全身無力、肌肉痛、皮膚感覺異常(麻木、刺痛感等)、發燒、換氣過度(肩膀發熱、四肢冰冷、冒冷汗、口乾、心悸)、尿液糖份檢查呈陽性	頭痛、發熱、輕鬱症

5. 老年人使用

根據臨床使用經驗，老年人的不良反應如低血鉀之發生率較高，故應觀察患者狀態而謹慎投與。

6. 懷孕、分娩及授乳期間使用

懷孕婦女使用本品之安全性尚未確立。僅能在治療效益高於風險時才可以服用。在動物(大鼠)試驗中投與高劑量之 monoammonium glycyrrhizinate，發現有腎臟畸形之現象。

7. 使用注意事項

- (1)注射速率:應觀察患者情況，且以控制之緩慢速率靜脈注射。
- (2)安瓿之切割:本品為單點切割(one-point-cut)之安瓿(易切割)。建議以酒精棉片消毒切口。

8. 其他注意事項

曾有口服投與含 glycyrrhizin 或甘草製劑發生橫紋肌溶解之報告。

藥動學

1. 人體藥動學

(1) 血中濃度

健康成人靜脈注射本品 40 mL(含有 glycyrrhizin 80 mg) 10 小時後，glycyrrhizin 血中濃度快速下降，其後則逐漸遞減。Glycyrrhizin 之水解產物 glycyrrhetic acid 於投與本品 6 小時後出現，24 小時後達到最高濃度，48 小時後幾乎消失¹⁾。

(2) 尿液排泄

健康成人靜脈注射本品後，尿液中 glycyrrhizin 隨著時間經過而減少。27 小時內尿液回收率為投與劑量的 1.2%。Glycyrrhetic acid 於投與 6 小時後出現，於 22 - 27 小時後達到最高濃度。

2. 動物藥動學(補充資訊)

分布: 老鼠靜脈注射 ³H-glycyrrhizin 10 分鐘後, 收集器官觀察其分布情況。結果顯示肝臟之分布率最高, 為投與 ³H-glycyrrhizin 的 62%, 其次依序為腎臟、肺、心臟及腎上腺²⁾。

臨床試驗

1. 慢性肝炎之雙盲比較試驗³⁾

在日本 36 個機構, 以 133 位慢性肝炎患者為對象, 連續 1 個月以每日 40 mL 靜脈注射本品之雙盲比較試驗。
試驗結果顯示如下:
治療組之療效優於安慰劑組, 且肝功能生化檢查項目, 如 AST(GOT)、ALT(GPT)及 γ -GTP 之改善具統計學上顯著差異。

藥物	療效比率(%)	
	有效以上	稍有療效以上
治療組	25.4% (17/67)	68.7% (46/67)
安慰劑組	9.1% (6/66)	27.3% (18/66)

2. 慢性肝炎及肝硬化之不同劑量比較試驗⁴⁾

在日本 11 個機構, 以 178 位慢性肝炎及肝硬化之患者為對象, 靜脈注射本品 40 mL/day 連續 3 週。第 2 週時, 把 ALT(GPT)值仍未降到正常值上限 1.5 倍以內的 93 位患者納入劑量比較試驗後, 分為持續以 40 mL 治療及增加劑量至 100 mL 2 組。結果顯示與 40 mL 治療組相比, 100 mL 治療組之 ALT(GPT)值明顯改善。因此可知, 投與 40 mL 未降低 ALT(GPT)值之患者, 投與較高劑量 100 mL 可有效治療。

劑量	療效比率(%)
	有效以上
40 mL 治療組	25.5% (12/47)
100 mL 治療組	50.0% (23/46)

3. 一般臨床試驗

針對投與本品 60 mL 連續 4 週之 59 位慢性肝炎患者⁵⁾, 以及過敏及發炎疾病之患者, 下表列出其治療效果。

疾病	療效比率(%)
	有效以上
慢性肝炎	81.4% (48/59)
蕁麻疹	61.4% (264/430)
濕疹	62.6% (1,512/2,417)
皮膚炎	67.6% (635/940)
藥疹、中毒疹	87.3% (48/55)
牙疹(strophulus)	76.4% (136/178)
口腔炎	56.8% (83/146)

於另臨床試驗中, 以慢性肝炎患者為對象, 投與本品 100 mL 連續 8 週, 可觀察到肝功能改善與肝臟組織改善^{6, 7)}。

藥理作用

1. 抗發炎作用

(1)抗過敏作用

本品可抑制兔子的 Arthus reaction^{8, 9)}及 Shwartzman reaction⁹⁾, 顯示其具有抗過敏作用。藉由拮抗 cortisone 之作用, 本品可增強壓力反應抑制作用, 拮抗其抗肉芽作用及胸腺萎縮誘發作用, 但是不影響抗滲出作用¹⁰⁾。

(2)Arachidonic acid 代謝系統之酵素抑制

Glycyrrhizin 會與 phospholipase A₂^{11, 12)}及 lipoxigenase¹³⁾結合, 前者為 arachidonic acid 代謝系統之起始酵素, 後者為製造發炎反應化學介質之酵素。Glycyrrhizin 藉由使前述酵素磷酸化, 進而選擇性抑制其活性^{12, 13)}。

2. 免疫調節作用

在一體外試驗中證實 glycyrrhizin 具有: i) T 細胞活性調節作用¹⁴⁾; ii) Interferon- γ 誘導作用¹⁵⁾; iii) NK 細胞活化作用¹⁶⁾及 iv) 胸腺外 T 淋巴細胞分化增強作用¹⁷⁾等。

3. 實驗誘發肝細胞損害抑制作用

在以大鼠肝細胞進行初代培養(primary culture)之體外試驗中, 證實 glycyrrhizin 能抑制四氯化碳引起之肝細胞損害¹⁸⁾。

4. 肝細胞增生作用

在以大鼠肝細胞進行初代培養之體外試驗中, 證實 glycyrrhizin 及 glycyrrhetinic acid 可促進初代培養之大鼠肝細胞增生¹⁹⁾。

5. 病毒生長抑制或不活化作用

於老鼠 MHV(mouse hepatitis virus, 老鼠肝炎病毒)感染試驗中, 顯示投

與本品可延長存活天數。於兔子之牛痘病毒抑制試驗中, 則可抑制發疹現象²⁰⁾。此外, 經體外試驗顯示其對痘疹病毒具有生長抑制及不活化作用^{21, 22)}。

6. 其他

Glycine 及 L-cysteine hydrochloride 能抑制或減輕長期及大量投與 glycyrrhizin 後, 電解質代謝異常所引起之假性醛類脂醇過多症狀²³⁾。

有效成分之物理化學性質

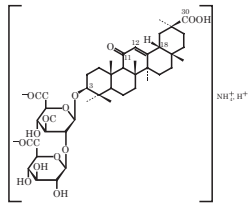
1. 學名: Monoammonium Glycyrrhizinate

化學名: Monoammonium of 20 β -carboxy-11-oxo-3 α -norolean-12-en-3 β -yl-2-O- β -D- glucopyranuronosyl- β -D-glucopyranosiduronic acid
分子式: C₄₂H₆₅NO₁₆
分子量: 839.96

融點: 208℃ – 214℃ (分解)

性狀: Monoammonium glycyrrhizinate 為白色結晶或結晶型粉末, 具有強烈甘味。易溶於 ammonia solution, 略溶於稀釋乙醇, 微溶於水及醋酸(100), 極微溶於乙醇(99.5)。具吸濕性。

結構式:

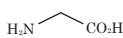


2. 學名: Glycine [JAN]

化學名: Aminoacetic acid
分子式: C₂H₅NO₂

分子量: 75.07

結構式:



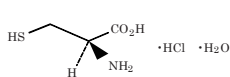
3. 學名: L-Cysteine Hydrochloride Hydrate [JAN]

化學名: (2R)-2-Amino-3-sulfanypropanoic acid monohydrochloride monohydrate

分子式: C₃H₇NO₂S · HCl · H₂O

分子量: 175.63

結構式:



包裝

20 毫升安瓿裝, 100 安瓿以下盒裝。

架儲期

3 年。

參考文獻

- 1) Nakano, N., et al.: Jpn.Pharmacol.Ther., 8, 4171, 1980.
- 2) Miyake, T., et al.: Minophagen Med. Rev., 24, 263, 1979.
- 3) Suzuki, H., et al.: J. Clin. Exp. Med., 102, 562, 1977.
- 4) Iino, S., et al.: Hepatol. Res., 19, 31, 2001.
- 5) Fujisawa, K., et al.: Jpn. J. Clin. Exp. Med., 70, 1615, 1993.
- 6) Hino, K., et al.: Kan-Tan-Sui, 13, 797, 1986.
- 7) Hirayama, C., et al.: Kan-Tan-Sui, 15, 291, 1987.
- 8) Ichikawa, O., et al.: Minophagen Med. Rev., 160, 1950.
- 9) Kuris, A., et al.: Saishin Igaku, 9, 1260, 1954.
- 10) Kumagai, A., et al.: Metab. Dis., Suppl. 10, 632, 1973.
- 11) Okimasu, E., et al.: J. Clin. Exp. Med., 122, 174, 1982.
- 12) Ohtsuki, K., et al.: Biol. Pharm. Bull., 21, 574, 1998.
- 13) Shimoyama, Y., et al.: FEBS Lett., 391, 238, 1996.
- 14) Zhang, Y., et al.: Immunol. Lett., 32, 147, 1992.
- 15) Abe, N., et al.: Microbiol. Immunol., 26, 535, 1982.
- 16) Kumagai, K.: Minophagen Med. Rev., Suppl. 17, 21, 1987.
- 17) Kimura, M., et al.: Biotherapy, 5, 167, 1992.
- 18) Hikino, H.: J. Phar. Soc. Jpn., 105, 109, 1985.
- 19) Kimura, M., et al.: Eur. J. Pharm., 431, 151, 2001.
- 20) Iijima, N., et al.: Minophagen Med. Rev., 15, 121, 1970.
- 21) Pompei, R., et al.: Nature, 281, 689, 1979.
- 22) Baba, M., et al.: Antiviral Res., 7, 99, 1987.
- 23) Kumagai, A., et al.: Jpn. Pharmacol. Ther., 7, 2933, 1979.

製造廠:  MINOPHAGEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(O) 3-2-11, Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

(P) 2-2-3, Komatsubara, Zama-shi, Kanagawa, Japan

藥商:



衛采製藥股份有限公司

台北市長安東路一段 18 號 9 樓

製訂版本日期: Jan. 20, 2012

Based on JP PI (Version: June 2011)

TW-H-002