

“強生”利膽能錠 100毫克
UROSOL TABLETS 100mg “JOHNSON”
衛署藥製字第047444號 (GMP G-8786)

Ursodesoxycholic Acid是日本藥局方所收載的膽汁酸，由Cholic Acid合成製造之。

【組成】一錠中含Ursodesoxycholic Acid 100mg

【賦形劑】Magnesium Stearate、Microcrystalline Cellulose 101、Polyvinylpyrrolidone K30、Silicon Dioxide、Sodium Lauryl Sulfate、Sodium Starch Glycolate

【適應症】膽固醇系膽結石之溶解、原發性膽道肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)之肝功能改善。

【用法·用量】成人每天劑量為13-15mg/kg，分2-4次服用。

本藥須由醫師處方使用。

【使用上注意事項】

1. 禁忌（下列患者請勿使用）：
 - (1)完全膽道閉塞患者。
 - (2)對Ursodesoxycholic acid (ursodiol) 成分或本品任一賦形劑過敏，或無法耐受者。
2. 慎重使用（下列患者要慎重使用）：
 - (1)有嚴重的脾疾患者。（有症狀惡化的情形）
 - (2)有消化性潰瘍的患者。（有刺激胃粘膜的可能）
 - (3)膽管有膽石的患者。（有利膽作用，有可能引起膽汁鬱滯情形）
3. 相互作用：併用時請注意服用糖尿病製劑（Tolbutamide）。（增高降血糖劑之血中濃度，增強降血糖作用）
4. 副作用：
 - (1)消化器：偶而有下痢、噁心、嘔吐或者腹痛便秘，胸膈熱，胃部不舒服等情形。
 - (2)過敏症：偶而會有瘙癢，稀有發疹等的過敏狀況。
 - (3)其他：稀有全身倦怠感，眩暈的狀況。
5. 高齡者使用法：
一般高齡者的生理機能有低下現象，要注意減量使用。
6. 孕婦的使用法：
由動物實驗(rat)有胎兒毒性（胎兒吸收）的報告，因此有懷孕可能或孕婦請不要使用。

【藥效·藥理】（依文獻刊載）

〔臨床藥理〕

1. 利膽作用
經設置T-tube Drainage膽石手術後患者，每日投與Ursodesoxycholic Acid 100-600mg，經兩週後，肝膽汁流量及bilirubin（膽紅素）排泄量都增加。
2. 肝血流量增加作用
慢性肝炎患者靜注Ursodesoxycholic acid 50mg/日，其前後也靜注¹⁹⁸Au colloïd測定集中在肝的放射能時，肝血流量與投與前比較有顯然增加。
3. 促進脂肪的吸收作用
 - (1)以¹³¹I-Triolein試驗測定脂肪酸吸收降低之膽道系疾患的患者，經口服用ursodesoxycholic acid 100mg/日時，¹³¹I之血中濃度的上昇及糞便中排泄的降低被確認。
 - (2)迴腸切除患者，經口服用ursodesoxycholic acid 150mg/日一個月後，測定血中高級脂肪酸，脂溶性vitamin濃度及膽汁的Lithogenic Index(L.I.)時，確認投與後血中Linoleic Acid, Vitamin D.E的濃度均上昇及L.I.之改善。
4. 膽汁的膽固醇不飽和化作用
膽固醇系膽石症患者經口服用ursodesoxycholic acid 300mg、600mg/日，6-12個月後，膽汁中的膽固醇比以往降低，並確認L.I.也有改善。
5. 抑制腸管吸收膽固醇的作用
健康成人服用ursodesoxycholic acid 600mg/日，一個月後，有抑制腸管吸收膽固醇。
6. 液晶形成作用
膽固醇系膽石症患者，經口服用ursodesoxycholic acid 600mg/日，一週後直接採取膽囊之膽汁，在一定條件下，遠心分離後上層的白膜部份用偏光顯微鏡觀察時，全例的膽汁中確認有多成分的液晶，含有很多ursodesoxycholic acid之膽汁中的膽固醇可被溶化在液晶中。

〔動物實驗〕

1. 利膽作用
在麻醉下的rat持續靜注ursodesoxycholic acid 1.2μmol/min/100g以檢討利膽效果及其樣式，最初的小時膽汁流量及膽汁酸排泄率均增加，2小時後，膽汁流量更增加，但膽汁酸排泄率比前1小時減半，又，此時肝內ursodesoxycholic acid濃度是增加（分泌型利膽）。
2. 防止膽汁鬱滯並改善作用
 - (1)Rat在投與超量的Taurocholic Acid(TC)1.6μmol/min/100g時，引起膽汁鬱滯，若同時將Tauro urso或Glyco-urs以TC之半量注入，就不引起膽汁鬱滯，也防止隨伴膽汁鬱滯而起向膽汁內的肝酵素流出。
 - (2)Mouse之腹腔內投與ANIT 50mg/kg引起膽汁鬱滯時，經口服用ursodesoxycholic acid 50mg/kg則血中的Al-P, LAP之降低，有臨床上的意義，顯示改善膽汁鬱滯。
3. 促進Lipase的酵素活性作用
用rat之脾液做in vitro實驗，ursodesoxycholic acid與脾液內分泌出之Lipase及Co-Lipase成三重複合體，促進Lipase酵素活性的同時調變適合在小腸內消化脂肪之pH值6-7。
4. 促進脾液分泌作用
Rat及小狗之十二指腸內投與ursodesoxycholic acid溶液（2.55×10⁻²M濃度）2.5mL/kg，兩種動物的脾液量，重碳酸鹽濃度增加的同時顯示狗的Amylase等脾液酵素活性增大。
5. 抑制膽石生成作用
用mouse做膽石實驗投與添加0.15% ursodesoxycholic acid之飼料，確認有抑制膽石生成。
6. 抑制肝HMG-CoA reductase活性及上昇Cholesterol 7α-hydroxylase活性

用rat之摘出肝做in vitro實驗，ursodesoxycholic acid的添加濃度 10^{-3} M時能抑制肝 HMG-CoA reductase活性約59%，一方面 5×10^{-5} M之低濃度則確認 cholesterol 7 α -hydroxylase活性之上昇。

【體內藥物動態】（依文獻刊載）
〔吸收、代謝〕

健康人（美國）用ursodesoxycholic acid 1g/日經口服用2週後， 14 C-urso靜脈注射，用同位體稀釋分析法測定吸收量，膽汁中放射能指數關數衰減，證明ursodesoxycholic acid在腸肝循環中以Single pool存在，其pool size約940mg，膽汁中膽汁酸之比例以ursodesoxycholic acid 56%最大，Chenodesoxycholic Acid(CDCA)及Cholic Acid(CA)之比率均減少，又ursodesoxycholic acid投與中的Fractional Turnover rate為0.91，即一天ursodesoxycholic acid pool之91%轉換，依照上面說明，服用之ursodesoxycholic acid大部被吸收至腸肝循環中，又一些ursodesoxycholic acid是轉換成CDCA。

【臨床適用】（依文獻刊載）
〔臨床效果（雙重盲檢試驗）〕

- 膽囊、膽道系疾患（膽石症、膽囊炎、膽管炎、膽道dyskinesia、膽囊切除後症候群）患者，經口投與ursodesoxycholic acid 150mg/日2週後，以檢討對自覺症狀之改善效果，確認對右季肋部痛等之症狀有明顯效果。
- 膽囊、膽道系疾患（膽石症、膽囊炎、膽道dyskinesia、膽囊切除後症候群）患者等之消化障害性吸收不良症候群經口投與ursodesoxycholic acid 150mg/日3週後，確認糞便中脂肪排泄量之減少，又，自覺症狀亦比服用placebo群有改善。
- 慢性肝疾患（慢性肝炎、肝硬化）患者經口投與ursodesoxycholic acid 150mg/日4週後，ursodesoxycholic acid投與群比placebo投與群之Transaminase值之改善有臨床上的意義。
- 高脂血症患者經口投與ursodesoxycholic acid 150mg/日16週後比ursodesoxycholic acid投與前之血清三酸甘油酯值低下有臨床上的意義，又，比對照群顯示低下傾向。
- 膽固醇系膽石症患者經口投與ursodesoxycholic acid 150mg/日、600mg/日，6-12個月後，檢討膽石溶解效果，從X光線造影顯示膽石消失，縮小，減少合併有效率，投與150mg/日為17.4%（4/23例），600mg/日投與群為34.5%（10/29例）、placebo投與群為5.0%（1/20例），600mg/日投與群比placebo投與群顯示之溶解效果有臨床上的意義。
- 依據一項5年隨機雙盲之臨床研究顯示，ursodesoxycholic acid以建議治療劑量（13-15mg/kg/d）的2倍（28-30mg/kg/d）治療原發性硬化膽道炎(primary sclerosing cholangitis)之病人（共納入150位），結果顯示，用藥組發生臨床事件（死亡、肝臟移植或minimal listing criteria）的風險為對照組的2.1倍（ $p < 0.05$ ），也有較高發生嚴重不良事件的風險（包含靜脈曲張、肝硬化及膽道癌，63% vs. 37%， $p < 0.01$ ），此臨床試驗顯示，使用本品肝功能指數雖降低，反而增加臨床事件風險。

〔副作用〕

日本全國928施設，集6139例結果副作用為2.6%（157例）種類類別之發現率為軟便、下痢、噁心、嘔吐等之消化器系為2.26%（135例）瘙癢、發疹等之過敏症狀為0.22%（13例），其他為0.1%（9例）。

【非臨床試驗】（依文獻刊載）
〔毒性〕

1. 急性毒性

LD₅₀ (mg/kg)

投與法		經口投與	皮下投與	腹腔內投與	靜脈內投與
動物					
Wistar系 rat	♂	5,000以上	2,000	1,080	310
	♀			890	320
dd系 mouse	♂	10,000以上	5,800	1,200	285
	♀		6,200	1,250	240

2. 慢性毒性

- (1) Wistar系雄性rat，經口投與ursodesoxycholic acid 500-4000mg/kg/日6個月後，確認500mg/kg/日無毒性，又，1000mg/kg/日以上之投與確認有肝之膽管系異常現象。
- (2) 紅毛猴經口投與ursodesoxycholic acid 40，100mg/kg/日6個月後，確認兩群於肝組織所見，肝機能檢查無異常，又膽汁中Lithocholic Acid之增加全無。
- (3) 生殖試驗
對Wistar系雌性rat之妊娠前，妊娠初期，器官形成期，周產，授乳期的各所定期間，經口投與ursodesoxycholic acid 250-4000mg/kg/日，未發現催畸形成，又，1000mg/kg/日以下也未顯示胎兒毒性。
- (4) 溶血作用
以狗之5%紅血球浮游液做in vitro的實驗，比較ursodesoxycholic acid及CDCA等各種膽汁酸溶液的溶血作用，ursodesoxycholic acid比CDCA，LCA之溶血作用較弱。

〔吸收、分布、排泄及乳汁中的移行〕

- (1) Mouse以C-urso經口投與15min後，在肝膽汁，腸管發現放射活性，又，所投與之ursodesoxycholic acid生物學上的半衰期是2.5日。
- (2) Mouse以 14 C-urso經口投與或靜注，其放射活性大都發現在糞便中。
- (3) 授乳中之rat投與 14 C-urso，在乳汁中沒有ursodesoxycholic acid。

〔一般藥理〕 Mouse, Rabbit, rat等小動物以靜注或筋注ursodesoxycholic acid 5mg/kg以下，都不影響中樞神經，循環器系，呼吸器系及泌尿器系。

【包裝】 3 - 1,000錠 塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。
儲存在25℃以下的緊密容器中，貯存在小孩子拿不到的地方。

