

速效型胰島素分泌促進劑

## 快如妥錠 10 毫克 GLUFAST Tablets10 mg

[ Mitiglinide Calcium Hydrate tablet]

本藥須由醫師處方使用

衛署藥製字第 052337 號

【成分與劑型】

**主成分：** 每錠含 Mitiglinide calcium hydrate 10 毫克

**賦形劑：**Talc, Corn starch, Low substituted hydroxypropyl cellulose, Calcium stearate, Microcrystalline cellulose 301, Lactose, Adsolider-101

【**適應症**】對無法經由飲食控制與運動達到良好控制的第二型糖尿病患者，有助於改善餐後血糖。

**說明：**

- Glufast 只限用於確診罹患糖尿病的患者。應特別注意確立糖尿病之診斷，因為有些疾病如腎性糖尿病、老化型糖代謝異常、甲狀腺功能低下症，也會出現類似糖尿病的症狀(葡萄糖耐受不良或糖尿等)。
- \*\*2. 對於僅以飲食及運動控制或除了飲食及運動控制外，使用 α-葡萄糖苷酶抑制劑(α-glucosidase inhibitors)或胰島素增敏劑 thiazolidinediones 治療糖尿病之患者，只有在其空腹血糖值≥ 126 mg/dL，或是餐後一或二小時血糖值 ≥ 200 mg/dL，才能開立 Glufast 處方。

【**劑量與用法**】Gulast 一般建議用量是成人每日三次，每次餐前服用 10 mg；劑量應隨症狀而增減。

〈**注意事項**〉

餐後服用 Glufast 吸收較慢，會減低藥效。為有效降低餐後血糖，應該在餐前服用 Glufast（五分鐘內）。若是在餐前 30 分鐘服用，因為藥物迅速發揮作用，造成血液中的胰島素會在餐前 15 分鐘就增加，可能導致用餐開始時血糖過低的狀況。

【**禁忌症（下列患者禁用 Glufast 錠）**】

- 病人處於重度酮症、糖尿病昏迷或昏迷前期、第一型糖尿病 [這些狀況應立即施以靜脈注射液或胰島素治療以快速矯正高血糖值]
- 病人患有嚴重感染、手術前後、嚴重外傷者 [這些狀況需注射胰島素控制血糖，所以給予本藥品並不適當]
- 已知對此藥物內含之成分過敏者。
- 懷孕或可能懷孕的婦女（請參考：**懷孕、分娩與哺乳婦女的服用**）

【**使用注意事項**】

**1. 謹慎服用**（下列患者需謹慎使用 Glufast）

- (1)肝功能異常患者。[Glufast 可能導致低血糖，由於本藥物主要在肝臟進行代謝，本藥物可能導致肝功能異常患者肝功能惡化。]
- (2)腎機能不全患者。[在慢性腎衰竭患者身上觀察到血漿中 mitiglinide 的 t<sub>1/2</sub>延長，可能造成低血糖（請參見藥物動力學部分）。]
- (3)有下列狀況的患者：
  - 1) 缺血性心臟病患者。[曾有心肌梗塞的案例；請參見藥物不良反應。]
  - 2) 腦垂腺或腎上腺功能不足患者。[Glufast 可能導致低血糖。]
  - 3) 腹瀉、嘔吐等胃腸病患者。[Glufast 可能導致低血糖。]
  - 4) 營養失調、飢餓、食物攝取不足或衰弱。[Glufast 可能導致低血糖。]
  - 5) 激烈運動。[Glufast 可能導致低血糖。]
  - 6) 飲酒過度。[Glufast 可能導致低血糖。]
  - 7) 高齡患者。[老年人的生理機能通常會減低；請參見老年人服用。]

**2. 重要注意事項：**

- (1)由於 Glufast 可能導致低血糖，因此在高處工作或駕駛機動車輛的患者，需要特別注意。發現有低血糖症狀時，應給予適量之蔗糖、葡萄糖，或含有足夠葡萄糖的飲料。若低血糖的發生是伴隨服用 α-葡萄糖苷酶抑制劑(α-glucosidase inhibitors)，患者應以服用葡萄糖代替蔗糖，因為 α-葡萄糖苷酶抑制劑(α-glucosidase inhibitors)會減緩雙糖之消化及吸收。此外，應向患者清楚說明低血糖症的風險與管理方式。
- (2)使用 Glufast 治療期間，應定期評估患者的血糖濃度及病患的情況。以 Glufast 治療兩、三個月後，如果沒有達到滿意的結果，應考慮採用適當的替代療法。
- (3)在治療期間，有時不需要服藥，有時則需要降低劑量；有時則因病患的自制力不足或感染症引起的併發症，導致藥效完全或部分喪失。因此，對於療程的持續與否，藥物劑量及藥物的選用，都必須以病患的飲食習慣、血糖濃度及感染狀況來作考量。
- (4)Glufast 能夠促進胰島素分泌，作用位置與磺胺尿素類藥劑一樣，但因和磺胺尿素類藥劑交互作用的臨床療效與安全性尚未確定，因此 Glufast 不應與磺胺尿素類的藥劑併用。[請參見藥理學部分]

\*\*(5) Glufast 與每天服用 pioglitazone hydrochloride 45 mg 併用的安全性並未確定。

\*\*(6) Glufast 與雙胍類(biguanides)併用之療效性及安全性並未確定。

**3. 交互作用:** Glufast 主要由 UGT1A9 與 1A3 經醣醣酸化作用（glucuronidation）而代謝。

[請參見藥物動力學部分]

\*\*併用藥物注意事項：（與下列藥物同時施用時應謹慎）

藥名	臨床症狀與治療	作用模式・風險因子
胰島素		
雙胍類（metformin 等）	低血糖症狀：	以作用模式不同的藥理效應交互作用，來增強降血糖效果。
α-葡萄糖苷酶抑制劑( voglibose 等）	初期：飢餓、打哈欠、反胃、遲鈍、疲勞	
胰島素增敏劑 Thiazolidinediones ( pioglitazone hydrochloride )	中度：血壓上升、盜汗、發抖、臉色蒼白	以作用模式不同的藥理效應交互作用，來增強降血糖效果。
	重度：無意識、痙攣、昏迷	作用機轉不明
水楊酸鹽類藥品（阿斯匹靈 等）	病人應以血糖檢測、觀察等方式小心監控，因為這些藥物可能會增加降血糖的效果。必要時可降低劑量。	抑制與血中蛋白質的結合，及抑制共軛性新陳代謝。然而，在併用阿斯匹靈劑量達 1500 mg/dose 時，作用可能會受到影響，但低劑量（每次 300 mg/dose）時則不受影響。
降固醇酸（Clobfbrate 等）		抑制與血中蛋白質的結合，及抑制新陳代謝。
磺胺（sulfamethoxazole 等）	若低血糖的發生是伴隨服用 α-葡萄糖苷酶抑制劑(α-glucosidase inhibitors)，患者應以服用葡萄糖代替蔗糖。	抑制肝臟醣質新生，及加強周邊胰島素敏感性，來降低血糖。
乙型交感神經阻斷劑（propranolol 等）	在合併使用 thiazolidinediones 時，應注意水腫的發生。	除了在糖尿病患者身上會出現降血糖效果外，合成之荷爾蒙還可能會抑制新陳代謝與延緩排泄。
單胺氧化酶抑制劑		有助於提升胰島素敏感性。
合成代謝荷爾蒙（mestanolone 等）		以抑制周邊組織的葡萄糖吸收，及促進肝臟醣質新生，來提升血糖值。
四環類抗生素（ tetracycline hydrochloride、鹽酸美諾(minocycline hydrochloride) 等）		促進肝臟醣質新生，及降低周邊組織對胰島素敏感性。
腎上腺素		機制不明：可能包括:改變皮質醇分泌、改變組織中糖吸收、生長激素過度製造、肝功能改變等。
腎上腺皮質素（methylprednisolone 等）		抑制肝臟的葡萄糖合成。
卵巢激素 Ethynylestradiol 等	這些藥物可能減低口服降血糖劑的效果，造成血中葡萄糖不受控制的增加。對於餐後血中葡萄糖增加的影響應謹慎檢查。在共同服用這些藥物治療期間，應經常謹慎地檢查患者，以控制血中葡萄糖含量，必要時可調整劑量。	擾亂糖的新陳代謝與葡萄糖耐受度，以增加血糖值。
Nicotinic acid		機制不明：有報告指出有血糖控制困難的情況。
Isoniazid		因抑制胰島素分泌，而使腎上腺釋放腎上腺素。
Pyrazinamide		減低血清鉀離子、干擾胰島素分泌及降低組織對胰島素的敏感性。
Phenothiazine agents ( chlorpromazine 等）		直接抑制胰島素分泌
利尿劑 (thiazide、chlorthalidone 與 ethacrynic acid 等.		
Phenytoin		
甲狀腺素（dried thyroid gland 等）	同時服用此藥期間，應小心檢查患者的狀況，包括血漿葡萄糖值。	血糖控制的條件可能改變。
Guanethidine sulphate		在服藥早期，隨著交感神經末梢正腎上腺素的釋放，會出現醣質新生的β-刺激效應並促進肝醣分解，造成高血糖，但隨著 catecholamine 的消耗，則會出現低血糖現象。

**4. 不良反應:**

在一 1567 名患者的臨床試驗中，358 名 (22.8%) 出現不良反應。常見的不良反應是低血糖症狀（6.1%：見臨床研究部分）、體重增加(2.0%)、水腫(1.8%)、腹部腫脹（1.3%）及便秘（1.3%）。在 1559 名患者中觀察到 344 名（22.1%）有生化值異常情況，常見的情形有 BNP 增加(10.5%)、丙酮酸增加（6.4%），γ-GTP 增加（3.2%）、CK(CPK)增加(3.1%)、乳酸增加（2.9%）及 ALT（GPT）增加（2.3%）。

(1)臨床上顯著的不良反應

- 1) 心肌梗塞（0.1%）：曾有心肌梗塞的案例，因此須進行充分監測，當發現到任何異常時，應停止用藥並給予適當治療。
- 2) 低血糖：可能發生低血糖症狀（暈眩、飢餓感、顫抖、虛弱感、冷汗、意識喪失等）。若觀察到低血糖症狀，應給予患者適當之蔗糖、葡萄糖或是含有足夠葡萄糖的飲料來治療。如果低血糖症狀的發生是因合併使用 α-葡萄糖苷酶抑制劑，則應以葡萄糖代替蔗糖給予患者服用，因為 α-葡萄糖苷酶抑制劑會延緩雙糖之消化及吸收。在這種情況下，應謹慎給予患者用藥，並考慮降低每次劑量到 5 mg。
- 3) 肝功能不全:可能會發生 AST（GOT）、ALT（GPT）或 γ-GTP 顯著升高之肝功能異常。在這類狀況下，應進行充分監測，曾出現任何異常時，應給予適當處置，例如停止用藥。

\*\*(2) 其他不良反應

	頻率未知	≥5%	≥0.1% < 5%
新陳代謝		低血糖症狀（暈眩、飢餓感、顫抖、虛弱感、冷汗、盜汗、寒顫、意識減弱、不舒服、心悸、頭痛遲鈍、眼睛模糊感、反胃、感覺不適、酸麻、嗜睡、行走困難、打呵欠等）	
消化系統			口腔炎、口渴、胃灼熱、噁心、嘔吐、胃不適、胃炎、胃痛、胃潰瘍、胃腸炎、腹部脹氣、腹部痛、脹氣增加、腹瀉、腸鬆弛、便秘、飢餓感、厭食、食慾增加
皮膚	潮紅		濕疹、搔癢、皮膚乾燥
肌肉骨骼系統			背痛、肌肉痛、關節痛、腿痙攣
精神神經系統			頭痛、暈眩、嗜睡、失眠、麻木、亢進
耳朵			耳痛
肝			膽囊息肉、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH 與膽紅素增加
循環系統			心臟肥大、心悸、心室早搏、高血壓加重、血壓增加
呼吸系統			咳嗽、咽喉不適、感冒症狀
腎、泌尿系統			腎囊胞、頻尿、蛋白尿、尿潛血
其他		丙酮酸、BNP 增加	倦怠、虛弱感、冷汗、熱潮紅、水腫、落髮、視力模糊、胸悶、胸痛、右上腹痛、四肢疼痛、體重增加、乳酸增加、自由脂肪酸增加、總膽固醇增加、低密度膽固醇增加、三酸甘油酯增加、尿酸增加、CK(CPK)增加、鉀增加

**5. 老年人服用：**老年人的生理機能一般都會退化，應考量其血糖值，在適當監測下，謹慎投藥，例如：視狀況以低劑量（每次 5 mg）開始。

**6. 懷孕、分娩與哺乳婦女的服用：**

- (1) 不應給予懷孕或可能懷孕的婦女處方 Glufast。[在大鼠實驗中，證實 Glufast 能通過胎盤。此外，一隻大鼠在分娩時死亡，可能是因為 Glufast 的藥效引發低血糖所致。]
- (2) 育兒的母親服用 Glufast 時應避免哺乳。[在大鼠實驗中，證實 Glufast 會被分泌到乳汁內。]

**7. 兒童服用：**孩童病患服用 Glufast 的安全性目前尚未確立。[Glufast 並未處方過兒童病人。]

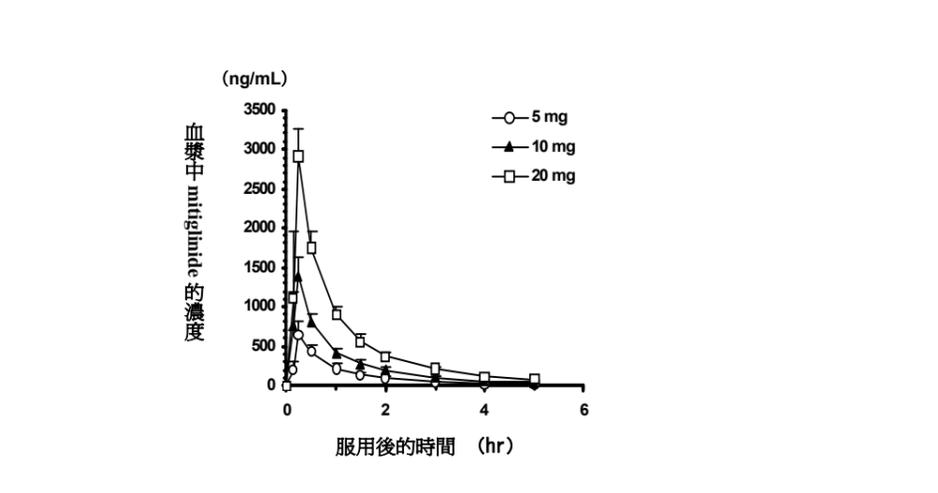
**8. 用藥注意事項：**Glufast 若為 PTP 包裝時，服藥時應從 PTP 包裝中取出。[有報告指出，曾有病人意外吞下 PTP，有一堅硬尖角刺入食道黏膜，造成食道穿孔，引起嚴重的併發症，如縱隔膜炎。]

【**藥物動力學**】

**1. 血漿濃度:** 健康成年男性餐前口服 5、10 與 20 mg 的 mitiglinide，在服用後 0.23~0.28 小時會達到最高血漿濃度（C<sub>max</sub>），半衰期（t<sub>1/2</sub>）約 1.2 小時<sup>1)</sup>。

表：健康成年男性餐前口服藥物的藥物動力學參數

劑量（mg）	C <sub>max</sub> （ng/mL）	T <sub>max</sub> （hr）	t <sub>1/2</sub> （hr）
5（n=8）	650.3	0.28	1.24
10（n=8）	1390.7	0.23	1.19
20（n=7）	2903.2	0.25	1.22



圖：健康成年男性餐前立即服用 mitiglinide 的血漿濃度值(平均值 ± 標準差)

另一方面，健康成年男性在餐後立即服用 5 mg 的 mitiglinide，相較於餐前服用，最高血漿濃度（C<sub>max</sub>）會降低，而且到達最高血漿濃度的時間（T<sub>max</sub>）也會延長<sup>2)</sup>。

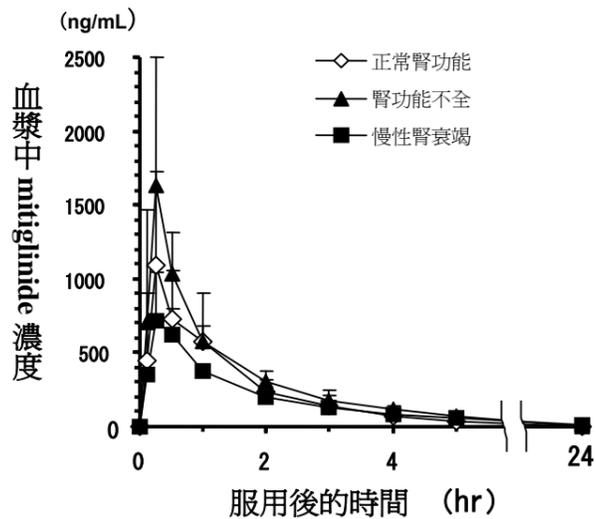
表：健康成年男性餐前與餐後口服藥物的藥物動力參數 (劑量:5 mg)

服用	C <sub>max</sub> （ng/mL）	T <sub>max</sub> （hr）	t <sub>1/2</sub> （hr）	AUC <sub>0-24hr</sub> （ng•hr/mL）
餐前（n=6）	384.9	0.29	1.42	472
餐後（n=6）	143.5	2.08	1.26	444

腎功能正常的成人、腎功能不全與慢性腎衰竭患者在餐前立即口服 10 mg 的 mitiglinide，（服用藥物前的平均肌酸酐清除率，分別為 113.75、37.01 與 3.431 mL/min），除了肌酸酐清除率降低，半衰期（t<sub>1/2</sub>）也延長。但肌酸酐清除率與其他主要參數（C<sub>max</sub>，AUC<sub>0-inf</sub>，與 CL<sub>tot/F</sub>）之間卻無顯著相關性<sup>3)</sup>。

表：正常腎功能受試者、腎功能不全與慢性腎衰竭患者的藥物動力學參數

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	CL <sub>tot/F</sub> (mL/min/kg)	Vd <sub>ss/F</sub> (L/kg)
正常腎功能 (n=8) Ccr : > 91 mL/min	1275.3	0.69	1.48	1517	1.64	0.16
腎功能不全 (n=7) Ccr : 31~50 mL/min	1643.9	0.29	3.22	2132	1.37	0.20
慢性腎衰竭 (n=8) Ccr : < 30 mL/min 且透析者	764.7	0.41	11.7	1741	1.70	0.86



圖：正常腎功能受試者、腎功能不全與慢性腎衰竭病患的血漿 mitiglinide 的濃度 (平均值 ± 標準差)。

針對以 α-葡萄糖苷酶抑制劑 Voglibose 治療效果不彰之第二型糖尿病患，餐前除給予病患 Voglibose 外，同時合併給予病患 Mitiglinide 10mg。在投藥 0.28 小時後達到最高血漿濃度(C<sub>max</sub>) 1395.8ng/mL，其半衰期(t<sub>1/2</sub>)為 1.29 小時。相較於單獨使用 mitiglinide 之藥物動力學特性，其並無顯著改變<sup>4)</sup>。健康成年男性餐前口服 mitiglinide 10mg 及 Pioglitazone (thiazolidinediones) 30mg，在服藥 0.38 小時後達到最高血漿濃度(C<sub>max</sub>) 1147.6ng/mL，其半衰期(t<sub>1/2</sub>)為 1.20 小時。相較於單獨使用 mitiglinide 之藥物動力學特性，其並無顯著改變，同時，合併服用 mitiglinide 並沒有影響 pioglitazone 之藥物動力學特性<sup>5)</sup>。

## 2. 代謝與排泄

健康成年男性餐前口服 5、10 與 20 mg 的 mitiglinide，會在服用後 24 小時內於尿液中排出服用劑量的 54-74%，主要型式是葡萄糖酸 (glucuronide) 共軛代謝物。Mitiglinide 少於 1%<sup>1)</sup>。

給予非日本裔健康成年男性餐前口服以碳十四標示的 mitiglinide calcium hydrate 溶液 11 mg，在服用後 0.5 到 4 小時後，血漿中主要測得的為 mitiglinide 衍生物。Mitiglinide 的葡萄糖酸代謝物約為 mitiglinide 總量的 1/3 到 1/6，另外還有少許的 hydroxyl 代謝物<sup>6)</sup>。大約 93% 的放射活性物排泄在尿液中，約 6% 排在糞便中<sup>7)</sup>。

體外研究已確認 mitiglinide calcium hydrate 是經由人類的肝臟與腎臟代謝，藥物代謝酵素 UGT1A9 與 1A3 會使其代謝成葡萄糖酸代謝物，hydroxyl 物質則主要由酵素 CYP2C9 代謝產生<sup>8,9)</sup>。

## 【臨床研究】

### 1. 單一治療:

#### (1) 第二期雙盲之安慰劑對照研究<sup>10)</sup>

針對 190 名無法只靠飲食治療而有效控制血糖的第二型糖尿病患者 (44.4% 沒有以藥物治療糖尿病的病史；開始服藥時的 HbA1c 平均值是：8.03%)，此藥物 5、10 與 20 mg 於餐前口服，一日三次，共 12 週。服用 10 mg 這組的患者在服藥 8 週後出現 HbA1c 顯著下降。在最後評估時，HbA1c 的改變在安慰劑對照組為 +0.49%，服用 5、10 與 20 mg 組分別為 -0.22%、-0.35% 與 -0.38%，所有劑量組相對於安慰劑組都有顯著下降 (p<0.025, Shirley-Williams 檢定)。低血糖症狀的頻率在各劑量組分別為 6.7%、2.2% 及 6.3%，安慰劑組則為 6.5%。

#### (2) 第三期雙盲設計之安慰劑對照研究<sup>11)</sup>

針對 314 名無法只靠飲食治療而有效控制血糖的第二型糖尿病患者 (79.4% 沒有以藥物治療糖尿病的病史；開始服藥時的 HbA1c 平均值是：7.47%)，此藥物 10 mg 於餐前口服，一日三次，共 12 週。在最後評估時，HbA1c 的改變在安慰劑對照組為 +0.21%，10 mg 組為 -0.44%，顯示具有顯著差異 (p<0.001)。出現低血糖症狀的頻率，在 10 mg 組為 2.0%，安慰劑組為 2.9%。

#### (3) 長期研究<sup>12)</sup>

在長期服藥的研究中，351 名服用 10 mg 劑量的患者有 218 位的 HbA1c 下降，並在之後成功維持穩定的血糖控制。

### 2. 與 α-葡萄糖苷酶抑制劑(α-glucosidase inhibitors)併用治療:

#### (1) 第二、三期雙盲之研究<sup>13)</sup>

針對 385 名無法靠飲食控制及 voglibose 治療(單劑量: 0.2mg)達到有效控制血糖的第二型糖尿病患者(開始服藥時的 HbA1c 平均值是：7.10%)，voglibose 0.2mg 及 mitiglinide 5mg 或 10 mg 於餐前口服，一日三次，共 12 週。HbA1c 的改變在最後評估時都有顯著的下降: mitiglinide 10mg 及 5 mg 組各為 -0.64% 及 -0.44%，voglibose 單方治療組則為 -0.02% (p<0.001, ANOVA)。低血糖症狀的發生頻率在 mitiglinide 10mg 及 5mg 治療組各為 6.9% 及 3.3%，voglibose 單方治療組則為 1.1%。

#### (2) 長期合併治療<sup>14)</sup>

在 161 名長期以 voglibose 及 mitiglinide 合併治療的第二型糖尿病人中，其 HbA1c 都呈現穩定的改善。

### \*\*3. 與 thiazolidinediones 合併治療

#### (1) 雙盲之 phase II/III 研究<sup>15)</sup>

針對 381 名無法靠飲食控制及 pioglitazone(每日服用 15mg 或 30mg)治療而有效控制血糖的第二型糖尿病患者(開始服藥時的 HbA1c 平均值是：7.51%)，加上給予 mitiglinide 5mg 或 10 mg 或安慰劑於餐前口服，一日三次，共 16 週。HbA1c 的改變在最後評估時都有顯著的下降: mitiglinide 10 mg 及 5mg 組各為 -0.67% 及 -0.45%，pioglitazone 單方治療組則為 -0.02% (p<0.001)。低血糖症狀的發生頻率在 mitiglinide 10 mg 及 5mg 治療組各為 3.9% 及 2.4%，pioglitazone 單方治療組則為 2.4%。

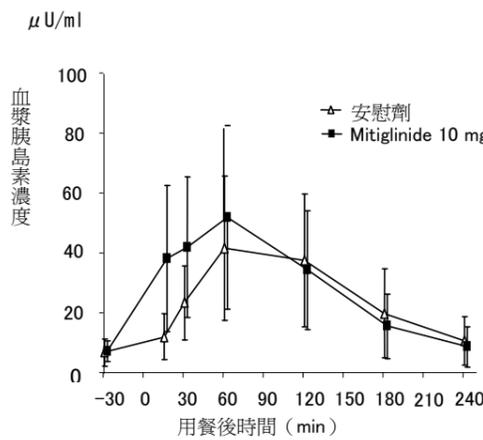
#### (3) 長期合併治療<sup>16)</sup>

在 171 名長期以 pioglitazone 及 mitiglinide 合併治療的第二型糖尿病人中，其 HbA1c 都呈現穩定的改善。

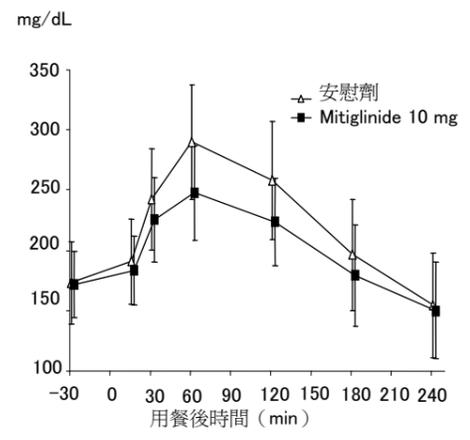
## 【藥理學】

### 1. 血糖上升抑制活性

(1) 20 位第二型糖尿病患者以雙盲交叉方法進行單劑量研究。服用 10 mg mitiglinide 有助於在餐後初期額外提升胰島素分泌，並且抑制血糖上升<sup>17)</sup>。



圖：第二型糖尿病患者體內血液胰島素值 (平均值 ± 標準差)



圖：第二型糖尿病患者體內血糖值 (平均值 ± 標準差)

(2) 給由鏈球菌引發糖尿病的大鼠口服 mitiglinide 錠，由於其快速促進胰島素分泌的作用，導致餵食後血糖上升的情形受到抑制，同時濃度—時間曲線下的餵食後血漿葡萄糖面積值也呈現下降 (體內試驗)<sup>18,19)</sup>。

## 2. 作用機制

Mitiglinide 錠透過與胰臟 β 細胞的磺胺尿素受器鍵結，抑制 ATP-感受性的鉀離子通道 (體外試驗)<sup>20, 21, 22)</sup>，因而促進胰島素分泌。

## 【主成分的物理化學特性】

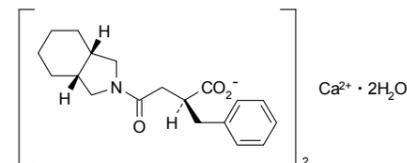
通稱：Mitiglinide Calcium Hydrate (JAN)

化學名稱：(+)- Monocalcium bis [(2S,3a,7a-cis)-α-benzylhexahydro-γ-oxo-2-isindolinebutyrate] dihydrate

分子式：C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>CaN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>·2H<sub>2</sub>O

分子量：704.91

化學結構：



描述：此產品是白色粉末狀，易溶於甲醇或酒精中 (99.5%)，略溶於水，微溶於丙酮。

## 【包裝】6-1000 錠鋁箔盒裝及塑膠瓶裝

【保存期限】保存期限標示於瓶身、鋁箔

【保存】置於密封容器室溫 25°C 儲存

## 【參考文獻】

- 1)~3), 5)~ 9),11),15),16),17) : Kissei Pharmaceutical Co., Ltd. In-house documents
- 4) Wang Y. T. et al. :Japanese Pharmacology and Therapeutics, 35(suppl.1),39,2007
- 10) Tanaka S. et al.: Japanese Pharmacology and Therapeutics, 35(suppl.1),5,2007
- 12) Tanaka S. et al.: Japanese Pharmacology and Therapeutics, 35(suppl.1),23,2007
- 13) Kaku K. et al.: Japanese Pharmacology and Therapeutics, 35(suppl.1),51,2004
- 14) Kaku K. et al.: Japanese Pharmacology and Therapeutics, 35(suppl.1),73,2007
- 18) Ichikawa K. et al. : Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.,29: 423, 2002
- 19) Ojima K. et al. :Japanese Pharmacology and Therapeutics, 32: 73, 2004
- 20) Ohnota, H. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 269: 489, 1994
- 21) Ichikawa K. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res., 52: 605, 2002
- 22) Sunaga Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., 431: 119, 2001

【製造廠名稱】友霖生技醫藥股份有限公司

【製造廠地址】雲林縣虎尾鎮墾地里科虎一路 8 號

【委託者】友華生技醫藥股份有限公司

【地址】台北市復興南路一段 368 號 7 樓