

口服末梢性  $\mu$  型類鴉片受體拮抗劑適秘效<sup>®</sup>膜衣錠 0.2 毫克Symproic<sup>®</sup> Tablets 0.2 mg

Naldemedine Tosylate

塩野義製藥

**【禁忌（下列病人請勿投與）】**

- 對本藥中任一成分曾發生過敏症之病人。
- 本品禁用於已知或疑似腸胃道阻塞或腸胃道穿孔之病人，或可能具復發性腸胃道阻塞風險之病人，因可能造成腸胃道穿孔。

**【組成與性狀】**

## 1. 組成

商品名	適秘效膜衣錠 0.2 毫克
有效成分 (每 1 錠)	Naldemedine tosylate 0.26 mg (相當於 naldemedine 0.2 mg)
賦形劑	D-mannitol、croscarmellose sodium、 magnesium stearate、hypromellose、 talc、yellow ferric oxide

## 2. 性狀

商品名	適秘效膜衣錠 0.2 毫克
性狀與劑型	黃色圓形膜衣錠

外觀	   正面          反面          側面
大小	直徑約 6.5 mm 厚度約 3.5 mm
重量	約 0.12 g
識別碼	 222 : 0.2

**【適應症】**

治療成人因鴉片類藥物引起之便秘 (Opioid-induced constipation, OIC)。

**【用法用量】**

本藥須由醫師處方使用。

成人建議劑量為每日口服 1 次 0.2mg。

**<用法用量相關之使用注意事項>**

停止投與類鴉片藥物時，亦應停止投與本藥。

**【使用注意事項】**

**1. 慎重投與（下列病人請慎重投與）**

- (1) 已知或疑似罹患局部或瀰漫性腸胃道管壁結構完整性降低相關疾病的病人（如：腸胃道潰瘍、憩室炎、浸潤性腸胃道癌症、腹膜轉移、或克隆氏症）[可能會增加腸胃道穿孔的風險。（請參考「**重要基本注意事項**」）]
- (2) 罹患腦瘤（包含轉移性）等血腦障壁受到破壞或疑似血腦障壁功能不全的病人 [可能會出現類鴉片藥物戒斷症候群（請參考「**重要基本注意事項**」）或減低鎮痛效果。]

**2. 重要基本注意事項**

- (1) 在國外，曾有投與其他同類藥物後，出現腸胃道穿孔以致死亡的報告。若有激烈或持續性腹痛等疑似腸胃道穿孔的症狀時，請進行如停藥等適當處置。[請參考「**慎重投與**」]
- (2) 可能會出現類鴉片藥物戒斷症候群（一般來說，投藥數分鐘或數日內出現大於等於 3 種下述徵象或症狀：焦慮、噁心、嘔吐、肌肉痛、流淚、流鼻水、散瞳、豎毛、流汗、腹瀉、打哈欠、發燒、失眠），故應謹慎觀察，發現異常時請進行適當處置。[請參考「**慎重投與**」及「**過量**」]

**3. 交互作用**

本藥主要經由肝臟代謝酵素 CYP3A4 代謝。[請參考「**藥物動力學**」]

併用藥物注意事項

藥品名	臨床症狀·處置	作用機轉·危險
-----	---------	---------

	方法	因子
CYP3A 抑制劑 Itraconazole 、Fluconazole 等	可能會使本藥血中濃度上升，而出現不良反應。應避免併用強效 CYP3A 抑制劑，如無法避免時應監控不良反應。[請參考「 <b>藥物動力學</b> 」]	本藥透過 CYP3A4 代謝可能會被抑制。
CYP3A 誘導劑 Rifampicin 等	可能會使本藥血中濃度下降，而降低藥效，故不建議併用強效 CYP3A 誘導劑。[請參考「 <b>藥物動力學</b> 」]	本藥透過 CYP3A4 代謝可能會被促進。
P-glycoprotein 抑制劑 Cyclosporine, 等	可能會使本藥血中濃度上升，而出現不良反應。此外，血腦障壁可能受影響，因此，本藥腦	本藥透過 p-glycoprotein 的傳輸可能會被抑制

	中濃度可能會增加。	
--	-----------	--

#### 4. 不良反應

已在臨床試驗中針對 1500 病人評估 Naldemedine 0.2 mg 的安全概況，包括 1276 位非癌症病人及 224 位癌症病人。Naldemedine 發生的不良事件 (AE) 通常是輕度和短暫的。

以慢性非癌症疼痛病人及 OIC 之安慰劑對照第三期臨床試驗中，因 AE 退出試驗的病人 naldemedine 組有 4.8% (56/1163)，而安慰劑組有 2.5% (29/1165)。在納入癌症病人及 OIC 的安慰劑對照臨床試驗中，因 AE 退出試驗的病人 naldemedine 組有 7.1% (11/155)，安慰劑組有 1.3% (2/152)。

##### (1) 重大不良反應

**嚴重腹瀉：**可能會出現嚴重腹瀉、導致脫水，故應謹慎觀察，發現異常時請進行含輸液等適當處置。

##### (2) 其他不良反應

**表 1 在安慰劑對照之第三期臨床試驗中通報的不良反應 (慢性非癌症疼痛病人及 OIC)**

器官系統分類	非常常見	常見	不常見	罕見	非常罕見
胃腸消化系統異常		腹瀉，腹痛，噁心，嘔吐			

非常常見 (≥1/10); 常見 (≥1/100 to <1/10); 不常見 (≥1/1,000 to <1/100); 罕見 (≥1/10,000 to <1/1,000); 非常罕見 (<1/10,000).

**表 2 在安慰劑對照之臨床試驗中通報的不良反應 (慢性癌症病人及 OIC)**

器官系統分類	非常常見	常見	不常見	罕見	非常罕見

胃腸消化系統異常	腹瀉	腹痛			
----------	----	----	--	--	--

非常常見 (≥1/10); 常見 (≥1/100 to <1/10); 不常見 (≥1/1,000 to <1/100); 罕見 (≥1/10,000 to <1/1,000); 非常罕見 (<1/10,000).

#### 5. 老年人的投與

老年人無需調整劑量。但因一般老年人之生理功能下降，故應留意。

#### 6. 孕婦、產婦、哺乳婦的投與

(1) 懷孕或可能懷孕之婦女，僅在判斷治療利益大於風險時方才投藥。於孕期使用本藥，由於血腦障壁不成熟，可能會導致胎兒出現類鴉片藥物戒斷症狀。[孕期投藥之安全性尚未確立。在動物試驗中，在雌兔出現流產、早產、胎兒體重偏低；在大鼠可見分娩時母體死亡、出生率及新生兒存活率低、與發育遲緩。此外，大鼠試驗發現藥物會分佈至胎兒，但無論是哪種動物試驗結果皆認為無致畸性<sup>1)</sup>。]

(2) 應考量本藥對母親的治療利益與對嬰兒的潛在風險，從而決定停止使用本藥或停止哺乳。

[雖然仍不清楚本藥是否會分泌至人體乳汁，但在大鼠試驗則有分泌至乳汁的報告。]

#### 7. 小兒的投與

於兒童及未滿 18 歲青少年之投藥安全性及有效性尚未確立。[無臨床使用經驗]

#### 8. 肝功能不全病人

輕度 (Child-Pugh 分類 A) 至中度 (Child-Pugh 分類 B) 肝功能不全的病人無需調整劑量。尚未評估於重度 (Child-Pugh 分類 C) 肝功能不全病人投與

本藥後之藥物動力學，故應避免使用本藥於重度肝功能不全病人。

## 9. 腎功能不全病人

腎功能不全的病人無需調整劑量。本藥無法以血液透析之方式移除。

## 10. 過量

**體徵、症狀：**國外臨床試驗（單次投藥 0.01~3 mg），於投藥 1 mg 時出現重度噁心、胃痙攣等類鴉片藥物戒斷症候群。此外，在國外臨床試驗，投藥 0.4 mg、1 日 1 次連續兩週或連續四週時，投藥初期發現腸胃道不良反應發生率增加。

**處置方法：**無特定的解毒劑。目前雖無本藥過量的處置相關資料，若出現以上體徵或症狀時，請監控及依病人狀況對症下藥。此外，本藥無法以血液透析之方式移除。

## 11. 使用上注意事項

**藥物交付時：**請指導病人如何自 PTP 鋁箔包裝取出本藥。（報告指出，如誤食 PTP 鋁箔片，可能使其尖銳處刺入食道黏膜，甚而引起穿孔導致縱膈腔炎等嚴重併發症）

### 【藥物動力學】

#### 1. 血中濃度

##### (1) 健康成人

##### 1) 單次投與

健康成年男性或女性，空腹時（15 例）或餐後（高脂肪飲食）（18 例）單次口服 0.2 mg naldemedine 的藥物動力學參數如表 3、平均血中濃度經時變化如圖 1 所示。與空腹投藥相比，餐後投藥之  $C_{max}$  降

低 35%、AUC 幾乎相同。 $T_{max}$  則自空腹的 0.75 小時延後至 2.50 小時。雖然顯示食物攝取會造成吸收延遲，但認為不影響吸收量<sup>2)</sup>。

表 3 單次口服投與時的藥物動力學參數

投與量 (mg)	用餐狀況	案例數	$C_{max}^{※1}$ (ng/mL)	$T_{max}^{※2}$ (hr)	$AUC_{0-inf}^{※1}$ (ng·hr/mL)	$T_{1/2,z}^{※1}$ (hr)
0.2	空腹	15	3.07 (18.7%)	0.75 (0.50, 2.00)	23.79 <sup>a</sup> (17.1%)	10.9 <sup>a</sup> (14.3%)
0.2	餐後	18	2.01 (19.0%)	2.50 (0.75, 5.02)	23.13 (14.0%)	10.9 (17.9%)

※1：幾何平均數 (% 變異係數)

※2：中位數 (最小值, 最大值)

a: n=14

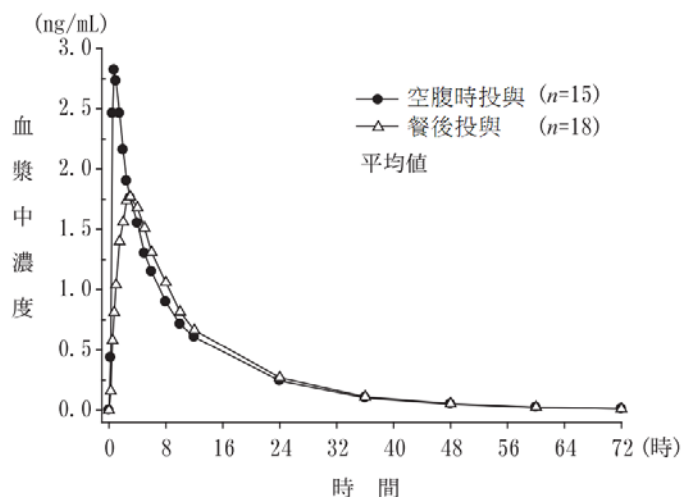


圖 1 Naldemedine 平均血中濃度經時變化

##### 2) 連續投與

健康成年男性各 9 例，以每日 1 次 3、10、30 mg 共 10 日，空腹連續口服投與時，血中濃度在 2 日內達穩定濃度， $C_{max}$  及 AUC 僅輕微蓄積（1~1.3 倍）<sup>3)</sup>。

##### (2) 癌症病人

有 OIC 之癌症病人以每日 1 次 0.2 mg、共 14 日間口服投藥時，投藥第 1 日的藥物動力學參數如表 4 所示 4)。

**表 4 有 OIC 之日本癌症病人投藥第 1 日的藥物動力學參數**

投與量 (mg)	案 例 數 (n)	C <sub>max</sub> <sup>※1</sup> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>※2</sup> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> <sup>※1</sup> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2,z</sub> <sup>※1</sup> (hr)
0.2	16	2.02 (31.4%)	2.00 (0.96, 11.50)	23.79 <sup>a</sup> (19.7%)	9.53 <sup>b</sup> (19.7%)

※1：幾何平均數 (%變異係數)

※2：中位數 (最小值, 最大值)

a: n=8, b: n=13

### (3) 非癌症病人

有 OIC 之慢性非癌症疼痛病人以每日 1 次 0.2 mg、共 28 日間連續口服投藥時，投藥第 1 日及第 28 日的藥物動力學參數如表 5 所示 5)。

**表 5 有 OIC 之國外非癌症病人連續口服投藥時之藥物動力學參數**

投與量 (mg)	日數	案 例 數 (n)	C <sub>max</sub> <sup>※1</sup> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>※2</sup> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> <sup>※1</sup> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2,z</sub> <sup>※1</sup> (hr)
0.2	1	9	1.89 (48.2%)	1.03 (0.97, 4.02)	15.95 <sup>a</sup> (42.6%)	8.47 <sup>b</sup> (35.9%)
	28	4	2.00	1.00	16.94	7.11

			(22.7%)	(1.00, 1.03)	(46.6%)	(28.7%)
--	--	--	---------	-----------------	---------	---------

※1：幾何平均數 (%變異係數)

※2：中位數 (最小值, 最大值)

a: n=8, b: n=7

## 2. 老年人

以群體藥物動力學分析結果為依據，比較有 OIC 之年長癌症病患 (65~85 歲) 47 例與非年長癌症病人 (37~64 歲) 50 例後發現，年齡不影響本藥之藥物動力學。此外，比較有 OIC 之年長、慢性非癌症疼痛病人 (65~79 歲) 58 例與非年長病人 (19~64 歲) 387 例後發現，年齡不影響本藥之藥物動力學 6)。

## 3. 腎功能不全病人

健康成人、輕度至重度腎功能不全病人、需要進行血液透析之末期腎功能不全 (ESRD) 病人各 6~8 例，單次口服投與 0.2 mg 時，與健康成人相比，輕度、中度、重度腎功能不全病人及 ESRD 病人之 AUC<sub>0-inf</sub> 比值分別為 1.08、1.06、1.38、0.83 倍。無法以血液透析之方式移除 naldemedine 7)。

## 4. 肝功能不全病人

健康成人、輕度 (Child-Pugh 分類 A)、中度 (Child-Pugh 分類 B) 的肝功能不全病人各 8 例，單次口服投與 0.2mg 時，與健康成人相比，輕度及中度肝功能不全病人之 AUC<sub>0-inf</sub> 比值分別為 0.83 及 1.05 倍 8)。尚未評估於重度 (Child-Pugh 分類 C) 肝功能不全病人投與本藥後之藥物動力學。

## 5. 分佈

0.02~2 µg/mL 的濃度範圍中，人類血清蛋白結合率為

93.2~94.2%<sup>9)</sup>，擬似末端分佈體積 (apparent volume of distribution during terminal phase (V<sub>z</sub>/F)) 約為 155 公升。

## 6. 代謝

(1) 健康成年男性 12 例的單次口服投與 2 mg 之血漿代謝物檢測結果，血中主要為原型藥物，nor-naldemedine 及 naldemedine 3-G 的全身曝藥量分別為原型的 9~13% 及 1~2%<sup>10)</sup>。

(2) 體外試驗結果發現，naldemedine 主要認為是透過 CYP3A4 代謝為 nor-naldemedine，(部分) 亦透過 UGT1A3 代謝為 naldemedine 3-G<sup>11)</sup>。

## 7. 排除

末端排除半衰期 (The terminal elimination half-life) 約為 11 小時。健康成年男性各 6 例，單次空腹口服投與放射線標記之[carbonyl-<sup>14</sup>C]-naldemedine 或 [oxadiazole-<sup>14</sup>C]-naldemedine 2 mg。投與[oxadiazole-<sup>14</sup>C]-naldemedine 時，放射線標記物自尿液及糞便排泄之比例分別為 57.3% 及 34.8%；投與[carbonyl-<sup>14</sup>C]-naldemedine 時，放射線標記物自尿液及糞便排泄之比例分別為 20.4% 及 64.3%。投藥量約 20% 係以原型自尿液排泄<sup>10)</sup>。

## 8. 藥物交互作用

- (1) 於體外試驗發現，naldemedine 主要透過 CYP3A4 代謝<sup>11)</sup>。此外，naldemedine 亦為 P-醣蛋白 (P-glycoprotein) 的受質<sup>12)</sup>。
- (2) 健康成年男性 14 例，單獨服用 naldemedine 0.4 mg 或併用 Cyclosporine 600 mg，空腹單次口服給藥。併用 P-醣蛋白抑制劑 Cyclosporine 時，naldemedine 之

AUC 增為 1.8 倍、C<sub>max</sub> 增為 1.4 倍<sup>13)</sup>。

- (3) 健康成人男女 14 例，單獨單次口服 naldemedine 0.2 mg 後，每日 1 次連續口服 rifampicin 600 mg 共 17 日，於第 15 日單次併用 naldemedine 0.2 mg。併用 CYP3A 強效誘導劑 rifampicin 時，naldemedine 之 AUC 降低 83%、C<sub>max</sub> 降低 38%<sup>14)</sup>。
- (4) 健康成人男女 14 例，單獨單次口服 naldemedine 0.2 mg 後，連續口服 itraconazole 共 7 日 (第 1 日每日 2 次 200 mg，之後則連續 6 日、每日 1 次 200 mg)，於第 5 日單次併用 naldemedine 0.2 mg。併用 CYP3A 強效抑制劑及 P-醣蛋白強效抑制劑 itraconazole 時，naldemedine 之 AUC 增為 2.9 倍、C<sub>max</sub> 增為 1.1 倍<sup>15)</sup>。
- (5) 健康成人男女 14 例，單獨單次口服 naldemedine 0.2 mg 後，連續口服 fluconazole 共 7 日 (第 1 日每日 1 次 400 mg，之後則連續 6 日、每日 1 次 200 mg)，於第 5 日單次併用 naldemedine 0.2 mg。併用 CYP3A 中度抑制劑 fluconazole 時，naldemedine 之 AUC 增為 1.9 倍、C<sub>max</sub> 增為 1.4 倍<sup>15)</sup>。

## 【臨床試驗】

### 1. 於癌症病人的類鴉片藥物誘發性便秘

#### (1) 隨機雙盲、平行分組比較試驗

開始投與本藥 0.2 mg 或安慰劑組的前 14 日間，其類鴉片藥物投藥量穩定，且於此期間的自發性排便次數小於等於 5 次以下之有 OIC 的癌症病人，連續 2 週投與本藥 0.2 mg 或安慰劑。主要療效指標的自發排便反應率如表 6 所示，證實本藥相對於安慰劑組具有優越性<sup>16)</sup>。

表 6 自發排便反應率

投藥組	案例數 (n)	反應率 <sup>註 1</sup>			與安慰劑組的比較	
		平均	反應率的 95% 信賴區間 <sup>註 2</sup>			
			下限	上限	組間差 (標準差)	p 值 <sup>註 3</sup>
安慰劑	96	34.4%	25.0%	44.8%	36.8% (6.7%)	<0.0001*
0.2 mg	97	71.1%	61.0%	79.9%		

註 1：病人的自發排便次數為每週至少 3 次，及相對基期 (baseline) 每週至少增加 1 次的病人比例

註 2：Clopper-Pearson method

註 3：卡方檢定 (Chi-squared test)

p：p value，\*：具統計意義差異(p<0.05)

## (2) 延伸試驗

以有 OIC 之癌症病患 131 例為對象，投與本藥 0.2 mg 共 12 週。病人便秘症狀自評量表 (PAC-SYM) 的全體評分、病患便秘生活品質自評量表 (PAC-QOL) 的全體評分及滿意度分數，在治療期間與基期相比，具有意義地改善。最終觀察點的 PAC-SYM (全體) 改善率為 18.5%，PAC-QOL (未能滿足) 改善率為 35.3%<sup>17)</sup>。

## 2. OIC 及慢性非癌症疼痛病人

### (1) 隨機、雙盲、平行分組比較試驗

試驗 V9231 和 V9232 中，在開始接受 naldemedine 0.2 mg 或安慰劑治療之前 4 週內鴉片類藥物劑量穩定且在開始治療前 14 天其自發排便次數小於等於 4 次之有 OIC 的非癌症病人，連續 12 週投與本藥 0.2 mg 或安慰劑<sup>18,19)</sup>。

表 7 自發排便次數:反應率 (試驗 V9231 和 V9232)

	V9231			V9232		
	Naldem	安慰劑	治療差異	Naldem	安慰劑	治療差異

	edine (N=273)	(N=272)	[95% CI]	edine (N=276)	(N=274)	[95% CI]
病患反應, n (案例數) (%)	130 (47.6%)	94 (34.6%)	13.0% [4.8%, 21.3%]	145 (52.5%)	92 (33.6%)	18.9% [10.8%, 27.0%]
p 值 *			0.0020			<.0001

註 1：反應定義為:病人的自發排便次數為每週至少 3 次，及相對基期 (baseline) 每週至少增加 1 次的病人比例，持續至少 12 週中有 9 週及最近 4 週中有 3 週。

CI=信賴區間

\*具有統計上顯著意義：基於 Cochran-Mantel-Haenszel 檢定的 p 值

在試驗 V9235 中，非癌症 OIC 患者服用 naldemedine 0.2 mg 或安慰劑 52 週，病人在開始使用 naldemedine/安慰劑治療之前的 4 週內鴉片類藥物的劑量穩定，且在開始治療前 14 天內其自發排便 (SBM) 小於等於 4 次。

與安慰劑組 (N = 620) 相比，naldemedine 組 (N = 621) 的受試者之排便(BMs)頻率改善幅度較大，且從基期到每個評估時間點間每週的 BMs 頻率差異具有統計意義 (p 值：在第 12 週和第 24 週時 p <0.0001，在第 36 週時 p = 0.0002；在第 52 週時 p = 0.0214)。

## 【藥理作用】

ATC code: A06AH05

### 1. 對類鴉片受體的結合親和性

在受體結合性試驗中，顯示本藥對人類重組  $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$  型類鴉片受體具有結合親和性<sup>20)</sup>。

### 2. 對類鴉片受體的功能活性

對人類重組  $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$  型類鴉片受體，本藥顯示具拮抗劑 (antagonist) 效果、不具促進劑 (agonist) 效果<sup>20)</sup>。

### 3. 對於便秘的作用

在皮下注射嗎啡及 oxycodone 誘發大鼠的小腸運輸蛋白阻斷模型，與蓖麻油誘發大鼠腹瀉模型中，單次口

服投與本藥 0.03 mg/kg 以上，能改善嗎啡誘發之便秘

21)。

#### 4. 對於嗎啡止痛作用的影響

單次口服投與本藥最高至 3 mg/kg，對大鼠皮下注射

嗎啡之止痛效果無明顯影響<sup>22)</sup>。

#### 5. 類鴉片藥物戒斷症候群

具嗎啡依賴性的大鼠單次口服投與本藥最高至 1

mg/kg，未發現具中樞性類鴉片藥物戒斷症候群<sup>23)</sup>。

#### 【有效成分的物理化學性質】

一般名：Naldemedine Tosylate

化學名：(5R)-17-(Cyclopropylmethyl)-6,7-didehydro-4,5-

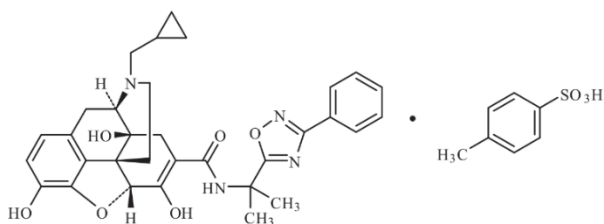
epoxy-3,6,14-trihydroxy-N-[2-(3-phenyl-1,2,4-

oxadiazol-5-yl)propan-2-yl]morphinan-7-

carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate)

分子式：C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> · C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S

分子量：742.84



化學結構式：

性狀：白色~微褐白色的粉末。

易溶於二甲基亞砷 (DMSO)，可溶於甲醇，微溶於

水、乙醇 (99.5%)，極微溶於乙腈。

熔點：未有明確的熔點

分配係數：1.02 [1-octanol/水]

#### 【包裝】

適秘效膜衣錠 0.2 毫克：PTP 14 顆裝。

#### 【儲存方法】

25°C 以下儲存。

#### 【主要文獻】

[文獻請求編號]

1. 內部資料 (生殖毒性試驗) [201700044]
2. 內部資料 (商用製劑與試驗製劑的 BA/FE 試驗) [201700053]
3. 內部資料 (以健康成人為對象之連續投與試驗) [201700052]
4. 內部資料 (以癌症病人為對象之日韓第 2b 期用量設定試驗) [201700054]
5. 內部資料 (以慢性非癌症疼痛病人為對象之國外第 2b 期用量設定試驗) [201700055]
6. 內部資料 (母群體藥物動力學分析) [201700068]
7. 內部資料 (腎功能不全病人的藥物動力學試驗) [201700059]
8. 內部資料 (肝功能不全病人的藥物動力學試驗) [201700060]
9. 內部資料 (離體蛋白質結合) [201700031]
10. 內部資料 (國外質量平衡試驗) [201700061]
11. 內部資料 (離體代謝試驗) [201700034]
12. 內部資料 (離體藥物交互作用試驗) [201700035]
13. 內部資料 (與 Cyclosporine 之藥物交互作用試驗) [201700063]
14. 內部資料 (與 Rifampicin 之藥物交互作用試驗) [201700065]
15. 內部資料 (與 Itraconazole 或 Fluconazole 之藥物交互作用試驗) [201700066]



16. 內部資料（以癌症病人為對象之日本第三期驗證試驗） [201700047]
17. 內部資料（以癌症病人為對象之日本第三期連續投與試驗） [201700048]
18. 內部資料（以非癌症病人為對象之全球第三期試驗 [201700056]
19. 內部資料（以非癌症病人為對象之全球第三期試驗） [201700057]
20. 內部資料（證實 Naldemedine 功效之體外試驗） [201700036]
21. 內部資料（於大鼠的便秘改善作用） [201700037]
22. 內部資料（對大鼠嗎啡止痛作用的影響） [201700038]
23. 內部資料（其他的毒理試驗） [201700045]

製造廠：Shionogi Pharma Co., Ltd. Settsu Plant

廠址：5-1, Mishima 2-chome, Settsu, Osaka 566-0022, Japan

藥商：台灣塩野義製藥股份有限公司

地址：台北市南京東路二段 2 號 4 樓

電話：02-25516336