

日本薬局方 ドキサゾシンメシル酸塩錠

α-blocker
キナゾリン誘導体
長時間作用型

他のα遮断薬は、
エブランチル、ハイトラジ
ン、バソメット、デタントー
ル、レギチーン

カルデナリン[®]錠 0.5mg
カルデナリン[®]錠 1mg
カルデナリン[®]錠 2mg
カルデナリン[®]錠 4mg

Cardenalin[®] Tablets 0.5mg・1mg・2mg・4mg

カルデナリン[®]OD錠 0.5mg
カルデナリン[®]OD錠 1mg
カルデナリン[®]OD錠 2mg
カルデナリン[®]OD錠 4mg

Cardenalin[®] OD Tablets 0.5mg・1mg・2mg・4mg

ドキサゾシンメシル酸塩口腔内崩壊錠

	錠 0.5mg	錠 1mg	錠 2mg	錠 4mg
承認番号	21200ANZ00091	21200ANZ00092	21200ANZ00093	21200ANZ00094
薬価収載	1990年4月			
販売開始	1990年4月			
再審査結果	1998年3月			
国際誕生	1986年12月			

	OD錠 0.5mg	OD錠 1mg	OD錠 2mg	OD錠 4mg
承認番号	22500AM01528	22500AM01529	22500AM01530	22500AM01531
薬価収載	2013年12月			
販売開始	2013年12月			
国際誕生	1986年12月			

貯法：室温保存（カルデナリン錠）
気密容器・室温保存（カルデナリンOD錠）
使用期限：最終年月を外箱等に記載（取扱い上の注意参照）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

※1.組成

1錠中：

販売名	カルデナリン錠 0.5mg	カルデナリン錠 1mg	カルデナリン錠 2mg	カルデナリン錠 4mg
成分	日局 ドキサゾシンメシル酸塩 (ドキサゾシンとして)			
有効成分	0.61mg (0.5mg)	1.21mg (1mg)	2.43mg (2mg)	4.85mg (4mg)
添加物	結晶セルロース、 デンプングリ コール酸ナトリ ウム、乳糖水和 物、ステアリン 酸マグネシウム、 ラウリル硫酸ナ トリウム	結晶セルロース、 デンプングリ コール酸ナトリ ウム、乳糖水和 物、ステアリン 酸マグネシウム、 ラウリル硫酸ナ トリウム	結晶セルロース、 デンプングリ コール酸ナトリ ウム、乳糖水和 物、ステアリン 酸マグネシウム、 ラウリル硫酸ナ トリウム、黄色 5号	結晶セルロース、 デンプングリ コール酸ナトリ ウム、乳糖水和 物、ステアリン 酸マグネシウム、 ラウリル硫酸ナ トリウム

販売名	カルデナリンOD 錠0.5mg	カルデナリンOD 錠1mg	カルデナリンOD 錠2mg	カルデナリンOD 錠4mg
成分	日局 ドキサゾシンメシル酸塩 (ドキサゾシンとして)			
有効成分	0.61mg (0.5mg)	1.21mg (1mg)	2.43mg (2mg)	4.85mg (4mg)
添加物	D-マンニトール、 結晶セル ロース、クロス ポビドン、メタ ケイ酸アルミン 酸マグネシウム、 含水二酸化ケイ 素、サッカリン ナトリウム水和 物、ステアリン 酸マグネシウム、 ステビア抽出精 製物、香料、黄 色三二酸化鉄	D-マンニトール、 結晶セル ロース、クロス ポビドン、メタ ケイ酸アルミン 酸マグネシウム、 含水二酸化ケイ 素、サッカリン ナトリウム水和 物、ステアリン 酸マグネシウム、 ステビア抽出精 製物、香料、黄 色三二酸化鉄	D-マンニトール、 結晶セル ロース、クロス ポビドン、メタ ケイ酸アルミン 酸マグネシウム、 含水二酸化ケイ 素、サッカリン ナトリウム水和 物、ステアリン 酸マグネシウム、 ステビア抽出精 製物、香料、黄 色5号	D-マンニトール、 結晶セル ロース、クロス ポビドン、メタ ケイ酸アルミン 酸マグネシウム、 含水二酸化ケイ 素、サッカリン ナトリウム水和 物、ステアリン 酸マグネシウム、 ステビア抽出精 製物、香料、黄 色三二酸化鉄

2.性状

販売名	外形			識別コード	色調等
	上面	下面	側面		
カルデナリン錠0.5mg				PTC01	白色 素錠
	直径 6.0mm	厚さ 2.7mm			
カルデナリン錠1mg				PTC02	白色 割線入り 素錠
	直径 6.8mm	厚さ 2.8mm			
カルデナリン錠2mg				PTC03	淡いだいだい色 割線入り 素錠
	直径 6.8mm	厚さ 2.9mm			
カルデナリン錠4mg				PTC04	白色 割線入り 素錠
	直径 8.0mm	厚さ 3.7mm			

販売名	外形			識別コード	色調等
	上面	下面	側面		
カルデナリンOD錠 0.5mg				PTC11	淡黄色 素錠
	直径 6.0mm	厚さ 2.8mm			
カルデナリンOD錠 1mg				PTC12	淡黄色 割線入り 素錠
	直径 7.0mm	厚さ 2.9mm			
カルデナリンOD錠 2mg				PTC13	淡いだいだい色 割線入り 素錠
	直径 8.0mm	厚さ 3.1mm			
カルデナリンOD錠 4mg				PTC14	淡黄色 割線入り 素錠
	直径 8.5mm	厚さ 3.5mm			

【効能・効果】

高血圧症
褐色細胞腫による高血圧症

【用法・用量】

通常、成人にはドキサゾシンとして1日1回0.5 mgより投与を始め、効果が不十分な場合は1～2週間の間隔において1～4 mgに漸増し、1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は8 mgまでとする。
ただし、褐色細胞腫による高血圧症に対しては1日最高投与量を16 mgまでとする。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

【カルデナリンOD錠】

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと〔「適用上の注意」の項参照〕。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤を服用している患者〔「相互作用」の項参照〕
- (2)肝機能障害のある患者〔主として肝臓で代謝されるため、血中濃度-時間曲線下面積（AUC）が増大することがある（「薬物動態」の項参照）。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)起立性低血圧があらわれることがあるので、臥位のみならず立位又は坐位で血圧測定を行い、体位変換による血圧変化を考慮し、坐位にて血圧をコントロールすること。
- (2)本剤の投与初期又は用量の急増時等に、立ちくらみ、めまい、脱力感、発汗、動悸・心悸亢進等があらわれることがある。その際は仰臥位をとらせるなどの適切な処置を行うこと。また、必要に応じて対症療法を行うこと。
- (3)本剤の投与初期又は用量の急増時等に起立性低血圧に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤又は他の降圧剤	相互に作用を増強するおそれがあるので、減量するなど注意すること。	相互に作用を増強するおそれがある。
ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤 バルデナフィル塩酸塩水和物 タダラフィル シルデナフィルクエン酸塩	併用によりめまい等の自覚症状を伴う症候性低血圧を来したとの報告がある ^{1,2)} 。	血管拡張作用による降圧作用を有するため、本剤の降圧作用を増強することがある。

4. 副作用³⁾

カルデナリン錠開発時及び承認後6年間の調査（再審査終了時）において、10,391例中508例（4.89%）に副作用又は臨床検査値異常が認められた。

副作用の主なもの、めまい・ふらふら感（0.74%）、起立性めまい（0.51%）、頭痛・頭重（0.35%）、動悸・心悸亢進（0.30%）等であった。臨床検査値の異常はALT（GPT）上昇（0.42%）、AST（GOT）上昇（0.31%）、Al-P上昇（0.24%）等であった。

(1)重大な副作用

- 1) **失神・意識喪失**：失神・意識喪失（0.01%）があらわれることがある。これは起立性低血圧によることが多いので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、仰臥位をとらせるなど適切な処置を行うこと。
- 2) **不整脈**：不整脈があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと（頻度不明）³⁾。
- 3) **脳血管障害**：脳血管障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと（頻度不明）³⁾。

- 4) **狭心症**：狭心症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと（頻度不明）³⁾。
- 5) **心筋梗塞**：心筋梗塞があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと（頻度不明）³⁾。
- 6) **無顆粒球症、白血球減少、血小板減少**：無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと（頻度不明）³⁾。
- 7) **肝炎、肝機能障害、黄疸**：肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTPの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと（頻度不明）³⁾。
注：自発報告のため頻度不明。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 ³⁾
肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-Pの上昇	LDHの上昇	胆汁うっ滞
循環器	起立性めまい、起立性低血圧、低血圧、動悸・心悸亢進、頻脈、ほてり（顔面潮紅等）	胸痛・胸部圧迫感	徐脈
精神・神経系	めまい、頭痛・頭重、眩暈	眠気、不眠、しびれ感	耳鳴、興奮、振戦、知覚鈍麻、不安、うつ病、神経過敏
消化器	悪心・嘔吐	腹痛、口渇、食欲不振、下痢、便秘	消化不良、鼓腸放屁
筋・骨格系			関節痛、筋力低下、筋痙直、筋肉痛、背部痛
呼吸器		息苦しさ、鼻出血、鼻炎、咳	気管支痙攣悪化、呼吸困難
泌尿・生殖器		頻尿・夜間頻尿、尿失禁	持続勃起、勃起障害、射精障害（逆行性射精等）、血尿、排尿障害、多尿
過敏症 ^{注2)}		発疹、そう痒感	蕁麻疹、血管浮腫、光線過敏症
血液	白血球減少	血小板減少	紫斑
眼			かすみ目、術中虹彩緊張低下症候群（IFIS）
その他	倦怠感	浮腫、脱力感、異常感覚、発熱	発汗、疼痛、体重増加、女性化乳房、脱毛

注1：自発報告のため頻度不明。

注2：発現した場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）ので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

※(2)ヒト母乳中への移行が報告されている⁴⁾ので、授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させることが望ましい。

(3)胎仔器官形成期投与試験にて、ラットへの120 mg/kg投与及びウサギへの100 mg/kg投与により胎仔死亡率の増加が報告されている⁵⁾。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

症状：過量投与により低血圧を起こす可能性がある。

処置：過量投与の結果低血圧になった場合には、直ちに患者を足高仰臥位に保つ。その他必要に応じて適切な処置を行う。本剤は蛋白結合率が高いため、透析は有用ではない。

9. 適用上の注意

〔カルデナリン錠〕

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。

〔カルデナリンOD錠〕

(1) 薬剤交付時

- 1) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。
- 2) 本剤をPTPシート又は瓶から取り出して保存する場合は、湿気を避けて保存するよう指導すること。

(2) 服用時

本剤は舌の上のせ唾液で浸潤させ、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することも可能である。

10. その他の注意

a₁遮断薬を服用中又は過去に服用経験のある患者において、a₁遮断作用によると考えられる術中虹彩緊張低下症候群（Intraoperative Floppy Iris Syndrome）があらわれるとの報告がある。

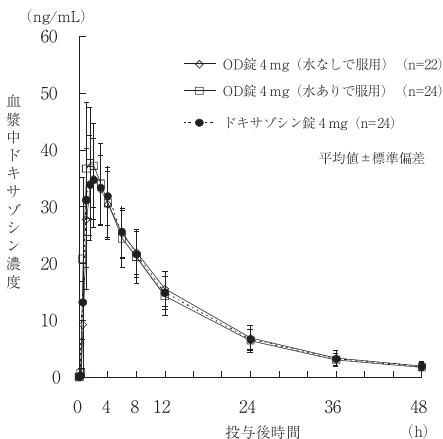
【薬物動態】

1. 吸収⁶⁻⁸⁾

健康成人6名にドキサゾシン錠0.5 mg、1 mg又は2 mgを空腹時に単回経口投与した結果、投与後1.6～1.7時間に最高血漿中濃度に達し、その濃度はそれぞれ4.9 ng/mL、9.4 ng/mL及び18.2 ng/mLであった。血漿中濃度の半減期は10～16時間であった。

高血圧症患者7例に2 mg錠を1日1回5～8日間連続経口投与した場合の血漿中濃度は4日目以降で定常状態になり、初日の約1.4倍に増加する。また、血漿中濃度半減期は単回投与時11.1時間、連続投与時12.9時間と大差はなかった。

健康成人男性24例に、クロスオーバー法によりドキサゾシンOD錠4 mg又はドキサゾシン錠4 mgをそれぞれ空腹時単回経口投与したとき、ドキサゾシンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下の通りであった。



剤形及び投与量	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
OD錠4 mg (水なしで服用)*	1.682±0.56790	36.67±7.3296	516.7±113.21	11.82±1.8750
OD錠4 mg (水ありで服用)	1.583±0.60193	40.23±9.7754	505.7±118.02	11.95±1.5160
ドキサゾシン錠4 mg	2.000±1.1229	38.16±7.6917	509.5±102.31	11.89±1.6520

n=24、*n=22

T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間

C_{max}: 最高血漿中濃度

AUC_t: 最終採血時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

T_{1/2}: 消失半減期

ドキサゾシンOD錠4 mgは、水なしで服用又は水とともに服用した場合のいずれにおいても、ドキサゾシン錠4 mgと生物学的に同等であることが確認された。また、OD錠4 mgはOD錠0.5 mg、OD錠1 mg及びOD錠2 mgと溶出挙動が同等であり、生物学的に同等とみなされた。

2. 食事の影響⁹⁾

健康成人12名にドキサゾシンカプセル1 mgをクロスオーバー法により空腹時又は食後に単回経口投与した結果、最高血漿中濃度到達時間はそれぞれ2.3時間及び3.9時間であったが、最高血漿中濃度はいずれも6.8 ng/mLであり、AUCでも空腹時及び食後投与との間に有意差を認めず、ドキサゾシンの吸収に及ぼす食事の影響は少ない（参考）。

3. 分布⁹⁾

健康成人6名にドキサゾシン錠2 mgを単回経口投与したときの血漿中濃度成績から算出した分布容積は1.2L/kgであり、組織への移行性は良好と考えられる。

4. 代謝・排泄^{6,10)}

健康成人6名にドキサゾシン錠0.5 mg、1 mg又は2 mgを単回経口投与したときの投与後24時間までの未変化体の尿中排泄率はいずれも1%以下であった。

健康成人2名に¹⁴C-標識ドキサゾシン2 mgを単回経口投与した場合の投与後7日目までの放射能排泄率は、尿中9%、糞中63%であり、主として糞中へ排泄され、そのほとんどが代謝物として排泄される（参考）。

5. 肝機能障害患者¹¹⁾

肝機能の低下している患者（肝硬変患者）12例および健康成人12名にドキサゾシン錠2 mgを単回経口投与した結果、臨床的な影響は明らかではないが、ドキサゾシンの肝機能低下患者におけるAUCは246±84 ng·hr/mLと健康成人の値172±61 ng·hr/mLに比し有意に増大した（参考）。

6. 腎機能障害患者⁷⁾

腎機能障害を伴う高血圧症患者5例と腎機能正常の高血圧症患者7例にドキサゾシン錠2 mgを1日1回5～8日間連続経口投与した結果、両群間で血漿中ドキサゾシン濃度の推移に有意な差は認められなかった。

7. 高齢者¹²⁾

健康高齢者12名（平均71.4歳）および若年健康成人6名にドキサゾシン1 mgを静注、又は2 mgを単回経口投与した結果、健康高齢者では若年健康成人に比し分布容積は有意に高値を示すが、バイオアベイラビリティ、クリアランスおよび血漿中濃度半減期には有意な変化は認められなかった（参考）。

8. 蛋白結合⁴⁾

ドキサゾシンのヒト血漿蛋白結合率（*in vitro*）は98.9%であった。

【臨床成績】

1. 臨床効果

二重盲検比較試験を含むドキサゾシン錠開発時の臨床試験成績の疾患別有効率は以下の通りである。

疾患名	有効率（下降以上）
軽症・中等症本態性高血圧症	76.5% (355/464)
重症高血圧症	89.3% (25/28)
腎障害を伴う高血圧症	79.2% (19/24)
褐色細胞腫による高血圧症	79.2% (19/24)

(1) 軽症・中等症本態性高血圧症¹³⁻¹⁷⁾

軽症・中等症の本態性高血圧症に対する有効率は76.5%（355/464例）であった。

ドキサゾシン錠単独投与と他剤との併用投与を比較した試験では、単独投与例の有効率80.6%（104/129例）、利尿剤併用例81.5%（53/65例）、β遮断剤併用例86.4%（57/66例）であり、単独投与に比べて併用療法の有効率がやや高かった。

なお、1年以上の長期投与113例の有効率は80.5%（91/113例）であり、長期投与においても安定した降圧効果が認められた。

プラazosinとの二重盲検比較試験ではドキサゾシン1日1回0.5～4 mg投与の有効率は70.8%（80/113例）であり、プラazosin1日1.5～6 mg分3投与の有効率70.0%（77/110例）と同等の成績であった。

(2) 重症高血圧症¹⁸⁾

重症高血圧症に対する有効率は89.3%（25/28例）であった。

(3) 腎障害を伴う高血圧症¹⁹⁾

腎障害を伴う高血圧症に対する有効率は79.2%（19/24例）であった。

(4) 高齢（70歳以上）高血圧症患者

高齢（70歳以上）高血圧症患者への使用経験は26例であり、その有効率は79.2%（19/24例）、副作用発現率は3.8%（1/26例）であった。

(5) 褐色細胞腫による高血圧症²⁰⁾

褐色細胞腫による高血圧症に対する有効率は79.2%（19/24例）であった。

2. その他【参考】^{13,17)}

ドキサゾシンを12週間又は1年以上投与した本態性高血圧症患者において、降圧効果とともに血清総コレステロールの減少が認められた。

【薬効薬理】

1. 降圧作用²¹⁾

高血圧自然発症ラット、腎性高血圧ラット、DOCA高血圧ラット及び腎性高血圧イヌを用いた実験において、経口投与により持続的な降圧作用が認められている。高血圧自然発症ラットに1日1回37日間連続経口投与した実験でも安定した降圧効果を示し、耐性は認められなかった。

2. 血行動態^{21, 22)}

麻酔イヌにおいてドキサゾシン0.1~0.5 mg/kgの静脈内投与により、持続的な血圧下降、全末梢抵抗の減少、心拍出量及び心拍数の一過性増加がみられた。本態性高血圧症患者にドキサゾシン0.5~4 mgを6週間経口投与した成績では、有意な血圧下降、全末梢抵抗の減少及び心拍出量の増加傾向がみられたが、心拍数には変動は認められなかった。

3. 血漿レニン活性及びカテコラミン濃度に及ぼす影響^{7, 21)}

腎性高血圧イヌにドキサゾシン0.1~1.0 mg/kgを経口投与した成績では、血漿レニン活性に有意な影響は認められていない。また、本態性高血圧症患者にドキサゾシン2 mgを連続経口投与した成績においても、血漿レニン活性、アルドステロン、ノルアドレナリン及びアドレナリン濃度に有意な変動は認められていない。

4. 作用機序^{21, 23)}

ドキサゾシンの降圧作用は末梢血管の交感神経 α 受容体の遮断によるが、 α_1 受容体(シナプス後 α 受容体)に選択的に働き、 α_2 受容体(シナプス前 α 受容体)にはほとんど作用しないことがラット摘出輸精管標本、ウサギ摘出肺動脈標本又はreceptor binding assayによる*in vitro*実験で認められている。また、ドキサゾシンの α_1 受容体への選択性は従来の α_1 遮断剤より優れている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ドキサゾシンメシル塩 (Doxazosin Mesilate)

化学名：1-(4-Amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)-4-

{[(2RS)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl]carbonyl}

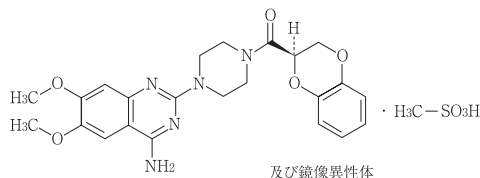
piperazine monomethansulfonate

分子式：C₂₃H₂₆N₅O₅ · CH₃O₃S

分子量：547.58

融点：約272℃ (分解)

構造式：



性状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水又はメタノールに溶けにくく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくい。

ジメチルスルホキシド溶液 (1→20) は旋光性を示さない。

【取扱い上の注意】

【カルデナリンOD錠】

使用期限内であっても、開封後は速やかに使用すること。

アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

瓶の開封後は湿気を避けて保存すること。

【包装】

カルデナリン錠0.5 mg：100錠 (PTP)

カルデナリン錠1 mg：100錠 (PTP)、500錠 (瓶)

カルデナリン錠2 mg：100錠 (PTP)、500錠 (瓶)

カルデナリン錠4 mg：100錠 (PTP)

カルデナリンOD錠0.5 mg：100錠 (PTP)

カルデナリンOD錠1 mg：100錠 (PTP)、500錠 (瓶)

カルデナリンOD錠2 mg：100錠 (PTP)、500錠 (瓶)

カルデナリンOD錠4 mg：100錠 (PTP)

【主要文献】

1) Kloner, R. A. et al. : J Urol **172**(5 Pt 1) : 1935, 2004

2) 社内資料：シルデナフィルとの薬物相互作用

3) 厚生省医薬安全局：医薬品研究 **29**(8) : 627, 1998

※4) Berit, P. J. et al. : J Hum Lact **29**(2) : 150, 2013

5) 堀本 政夫ほか：応用薬理 **39**(1) : 29, 1990

6) 海老原 昭夫ほか：臨床薬理 **19**(2) : 445, 1988

7) 塩之入 洋ほか：診療と新薬 **25**(7) : 1427, 1988

8) 社内資料：健康成人における薬物動態(カルデナリンOD錠とカルデナリン錠の生物学的同等性)

9) 社内資料：健康成人における薬物動態(食事の影響)

10) Kaye, B. et al. : Br J Clin Pharmacol **21**(Suppl. 1) : 19S, 1986

11) Penenberg, D. et al. : J Clin Pharmacol **40**(1) : 67, 2000

12) Vincent, J. et al. : Br J Clin Pharmacol **21**(5) : 521, 1986

13) 吉永 馨ほか：医学と薬学 **20**(1) : 141, 1988

14) 吉永 馨ほか：医学と薬学 **20**(1) : 127, 1988

15) 吉永 馨ほか：医学と薬学 **20**(1) : 117, 1988

16) 尾前 照雄ほか：医学のあゆみ **146**(9) : 673, 1988

17) 吉永 馨ほか：医学と薬学 **20**(1) : 167, 1988

18) 吉永 馨ほか：診療と新薬 **25**(7) : 1393, 1988

19) 吉永 馨ほか：診療と新薬 **25**(7) : 1409, 1988

20) 吉永 馨ほか：診療と新薬 **25**(7) : 1367, 1988

21) 石河 醇一ほか：応用薬理 **38**(5) : 387, 1989

22) 築山 久一郎ほか：臨床薬理 **19**(3) : 511, 1988

23) Alabaster, V. A. et al. : Br J Clin Pharmacol **21**(Suppl. 1) : 9S, 1986

※※【文献請求先】

ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部

〒105-0001 東京都港区虎ノ門5-11-2

フリーダイヤル 0120-419-043

※※【製造販売】

ヴィアトリス製薬株式会社
東京都港区虎ノ門 5-11-2