

貯法：室温保存
有効期間：3年

不整脈治療剤

日本薬局方 シベンゾリンコハク酸塩錠

劇薬
処方箋医薬品^注シベンゾリンコハク酸塩錠50mg「サワイ」
シベンゾリンコハク酸塩錠100mg「サワイ」
CIBENZOLINE SUCCINATE Tablets [SAWAI]

	錠50mg	錠100mg
承認番号	21900AMX00545000	21900AMX00544000
販売開始	2007年7月	2007年7月

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者
[心停止を起こすおそれがある。][9.1.2参照]
- 2.2 うっ血性心不全のある患者
[心機能抑制作用及び催不整脈作用により、心不全を悪化させるおそれがある。また、循環不全により肝・腎障害があらわれるおそれがある。]
- 2.3 透析中の患者[9.2.1参照]
- 2.4 閉塞隅角緑内障の患者
[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
- 2.5 尿貯留傾向のある患者
[抗コリン作用により、尿閉を悪化させるおそれがある。]
- 2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.7 バルデナフィル塩酸塩水和物、モキシフロキサシン塩酸塩、ラスタフロキサシン塩酸塩(注射剤)、トレミフェンクエン酸塩、フィンゴリモド塩酸塩、シポニモド フマル酸又はエリダグスタット酒石酸塩を投与中の患者[10.1参照]

- ・軽度～中等度障害例(Scr：1.3～2.9mg/dL)：消失半減期が腎機能正常例に比し約1.5倍に延長する。
- ・高度障害例(Scr：3.0mg/dL以上)：消失半減期が腎機能正常例に比し約3倍に延長する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与に際しては、心不全、心原性ショック等を起こすことがあるため、頻回に患者の状態を観察し、心電図、脈拍、血圧、心胸比を定期的に調べる。PQの延長、QRS幅の増大、QTの延長、徐脈、血圧低下等の異常所見が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止すること。[9.1.1、9.1.7、9.2.2、9.8、11.1.1、11.1.3参照]
- 8.2 本剤の投与中は、臨床検査(血液検査、肝・腎機能検査、血糖検査等)を定期的に行い、必要に応じて適宜本剤の血中濃度を測定すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。特に高齢者及び腎機能障害患者では、血中濃度上昇により低血糖が、また、基礎心疾患のある患者では、心機能抑制作用及び催不整脈作用に起因する循環不全によって肝・腎障害があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。[8.6、9.2.2、9.8、11.1.4、11.1.5、16.6.1、16.6.2参照]
- 8.3 本剤は心臓ペースング閾値を上昇させる場合があるので、恒久的ペースメーカー使用中、あるいは一時的ペースング中の患者に対しては十分注意して投与すること。また、ペースメーカー使用中の患者に投与する場合は適当な間隔でペースング閾値を測定すること。異常が認められた場合には直ちに減量又は投与を中止すること。
- 8.4 本剤には抗コリン作用があり、その作用に基づくと思われる排尿障害、口渇、霧視、視調節障害等の症状があらわれることがあるので、このような場合には減量するか投与を中止すること。
- 8.5 1日用量450mgを超えて投与する場合、副作用発現の可能性が増大するので注意すること。
- 8.6 めまい、ふらつき、低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。[8.2、9.1.4、11.1.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

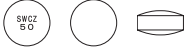

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 基礎心疾患(心筋梗塞、弁膜症、心筋症等)のある患者
心不全を来すおそれのある患者では、少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。心停止に至ることがある。また、開始後1～2週間は入院させること。心室頻拍、心室細動が発現するおそれが高い。[8.1参照]
 - 9.1.2 刺激伝導障害(房室ブロック、洞房ブロック、脚ブロック等)のある患者(高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者は除く)
[2.1参照]
 - 9.1.3 著明な洞性徐脈のある患者
 - 9.1.4 治療中の糖尿病患者
血糖値に注意すること。低血糖があらわれるおそれがある。[8.6、10.2参照]
 - 9.1.5 血清カリウム低下のある患者
心電図変化に注意すること。催不整脈作用が誘発されやすい。

3. 組成・性状

3.1 組成

品名	シベンゾリンコハク酸塩錠 50mg「サワイ」	シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg「サワイ」
有効成分 [1錠中]	日局シベンゾリンコハク酸塩 50mg 100mg	
添加剤	アルファー化デンプン、カルナウバロウ、カルメロースCa、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸Mg、タルク、ヒプロメロース、マクロゴール6000	

3.2 製剤の性状

品名	シベンゾリンコハク酸塩錠 50mg「サワイ」	シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg「サワイ」
外形		
剤形	フィルムコーティング錠	
性状	白色	
直径(mm)	6.1	7.1
厚さ(mm)	3.2	3.7
重量(mg)	約93	約144
識別コード	SW CZ 50	SW CZ 100

4. 効能又は効果

下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合

頻脈性不整脈

6. 用法及び用量

通常、成人にはシベンゾリンコハク酸塩として、1日300mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は450mgまで増量し、1日3回に分けて経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤は下記のとおり腎機能障害患者では血中濃度が持続するので、血清クレアチニン値(Scr)を指標とした障害の程度に応じ投与量を減じるなど用法・用量の調整をすること。[9.2.2、9.8、16.6.1参照]

9.1.6 開放隅角緑内障の患者

抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。

9.1.7 他の抗不整脈薬を併用している患者

少量から開始するなど投与量に十分に注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。心停止に至ることがある。併用時の有効性、安全性は確立していない。[8.1参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 透析中の患者

投与しないこと。急激な血中濃度上昇により意識障害を伴う低血糖などの重篤な副作用を起こしやすい。本剤は透析ではほとんど除去されない。[2.3参照]

9.2.2 腎機能障害患者(透析中の患者を除く)

少量から開始するなど投与量に十分に注意し、頻回に心電図検査を実施し、慎重に観察しながら投与すること。心停止に至ることがある。本剤は腎臓からの排泄により体内から消失する薬剤であり、血中濃度が高くなりやすい。[7.、8.1、8.2、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で本剤の乳汁中移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

入院させて開始することが望ましい。少量(例えば1日150mg)から開始するなど投与量に十分に注意し、頻回に心電図検査を実施し、腎機能障害のある患者に準じて慎重に観察しながら投与すること。心停止に至ることがある。肝・腎機能が低下していることが多く、また、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすい。[7.、8.1、8.2、16.6.2参照]

10. 相互作用

本剤は尿中に未変化体として55~62%排泄される。また、肝において主にCYP2D6及びCYP3A4で代謝される。[16.4、16.5参照]

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルデナフィル塩酸塩水和物 (レビトラ) モキシフロキサシン塩酸塩 (アベロックス) ラスクフロキサシン塩酸塩(注射剤) (ラスビック点滴静注) トレミフェンクエン酸塩(フェアストン) フィンゴリモド塩酸塩(イムセラ、ジレニア) シボニモド フマル酸(メーゼント) エリグルスタット酒石酸塩(サデルガ) [2.7参照]	心室頻拍(Torsades de Pointesを含む)、QT延長を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により相対的に作用が増強するおそれがある。

10.2 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
β-受容体遮断剤 プロプラノロール	本剤の作用が増強される可能性がある。	機序は明らかではないが、動物実験において本剤とこれらの薬剤との併用による作用増強の可能性が報告されている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア系薬剤 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 GLP-1受容体作動薬 DPP-4阻害剤 SGLT2阻害剤 等 [9.1.4、11.1.4参照]	低血糖があらわれるおそれがある。	動物実験において、本剤高用量投与時にインスリン分泌亢進が認められるとの報告があり、これらの薬剤との併用により血糖降下作用が増強される可能性がある。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 催不整脈作用

心室細動、心室頻拍(Torsades de Pointesを含む)(いずれも頻度不明)、上室性不整脈(1%未満)があらわれ、心停止に至る場合もある。心電図に異常な変動が観察された場合には、投与を中止し、抗不整脈薬を投与するなど適切な処置を行うこと。[8.1参照]

11.1.2 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

胸内苦悶、冷汗、呼吸困難、血圧低下、発疹、浮腫等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 心不全、心原性ショック(いずれも頻度不明)

心機能検査で異常な変動が観察された場合には、投与を中止し、ドパミンの投与等適切な処置を行うこと。[8.1参照]

11.1.4 低血糖(1%未満)

低血糖が疑われる症状(脱力・倦怠感、発汗、冷感、意識障害、錯乱等)がみられた場合には、投与を中止し、必要に応じブドウ糖を投与すること。[8.2、8.6、10.2参照]

11.1.5 循環不全による肝障害(頻度不明)

本剤の心機能抑制作用及び催不整脈作用に起因する循環不全によって重篤な肝障害(トランスアミナーゼ、LDHの急激な上昇を特徴とするショック肝)があらわれることがある。このような場合には、投与を中止し、早急にドパミンの投与等心機能改善のための処置を行うとともに、必要に応じ肝庇護療法など適切な処置を行うこと。なお、このような症例では、腎障害を伴うことがある。[8.2参照]

11.1.6 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

AST、ALT、γ-GTP等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.7 顆粒球減少、白血球減少(各1%未満)、貧血、血小板減少(いずれも頻度不明)

11.1.8 間質性肺炎(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1~2%未満	1%未満	頻度不明
循環器		PQ延長、QRS幅延長、QTc延長、房室ブロック、動悸	脚ブロック、洞結節機能低下、徐脈、血圧低下
肝臓			AST上昇、ALT上昇、AI-P上昇
泌尿器		尿閉、排尿困難等の排尿障害	
腎臓			BUN上昇、クレアチニン上昇
眼		光視症、霧視等の視調節障害	
過敏症		発疹、紅斑、そう痒感	

	1~2%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	ふらつき	頭痛、頭重、めまい、眠気、振戦、立ちくらみ、幻覚	
消化器	口渇、悪心	食欲不振、便秘、嘔吐、口内炎	腹痛、腹部不快感
その他		脱力感、倦怠感、冷汗、胸部圧迫感、息切れ、関節痛、鼻乾燥、インポテンス	

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の投与により、プロモフェノールブルー系試験紙法での尿蛋白検査では偽陽性を呈することがあるので、スルホサリチル酸法を用いること。

13. 過量投与

13.1 症状

主として心電図の変化、特にQRS幅の著しい延長と心原性ショック等の心抑制症状の併発がみられる。また、腎不全があり、本剤の血中濃度が非常に高い場合は低血糖を起しやすく、また、まれに筋無力症(呼吸筋を含む)を起こすおそれがある。

13.2 処置

心電図、呼吸、血圧の監視及び一般的維持療法を行う。本剤は透析ではほとんど除去されないため、中毒時の治療法としては透析は有効ではない。

- ・催吐、胃洗浄
- ・過量投与の治療法としては、乳酸ナトリウムを必要に応じカリウムとともに持続注入する。
- ・心抑制症状に対しては必要に応じてドパミン、ドブタミン、イソプレナリン等の投与を行う。
- ・ブロックがあればペースメーカーを装着する。また、薬剤で効果がみられない心電図異常に対してはペースメーカーを装着するか電気ショックを行うなど必要に応じた処置を行う。
- ・低血糖がみられている場合は、ブドウ糖の投与を行う。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子(6例)にシベンゾリンコハク酸塩100、150、200mgを単回経口投与した場合³⁾、薬物動態パラメータは以下のとおりであった。血漿中濃度は投与量の増加に比例して増大するが、消失半減期は投与量によって変化しない¹⁾。

	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (h)
100mg	1.5±0.5	201±39	5.28±0.60
150mg	1.5±0.5	311±43	5.51±0.74
200mg	1.3±0.5	478±120	5.63±0.44

(平均値±標準偏差、n=6)

16.1.2 反復投与

健康成人男子(6例)にシベンゾリンコハク酸塩150mgを1日3回ずつ反復経口投与した場合、2日目には定常状態に達し、そのときの血漿中濃度は単回投与時の1.5倍であった²⁾。

16.1.3 生物学的同等性試験

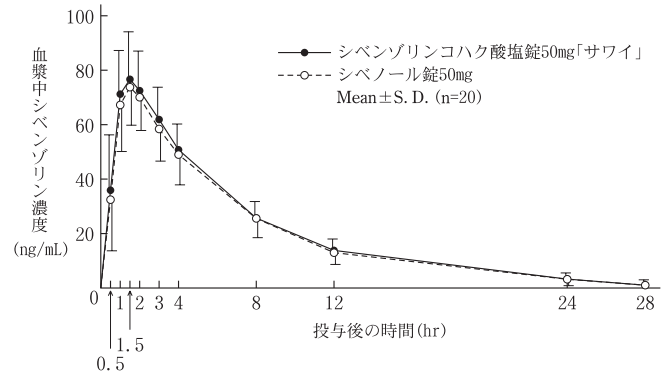
〈シベンゾリンコハク酸塩錠50mg「サワイ」〉

シベンゾリンコハク酸塩錠50mg「サワイ」とシベノール錠50mgを健康成人男子にそれぞれ1錠(シベンゾリンコハク酸塩として50mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中シベンゾリン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された³⁾。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-28hr} (ng·hr/mL)
シベンゾリンコハク酸塩錠50mg「サワイ」	79±17	1.7±0.7	5.5±1.3	577±125
シベノール錠50mg	77±14	1.5±0.4	5.6±1.6	558±130

(Mean±S.D.)



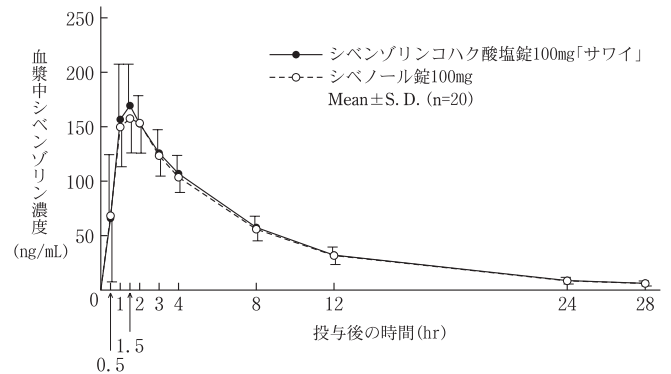
〈シベンゾリンコハク酸塩錠100mg「サワイ」〉

シベンゾリンコハク酸塩錠100mg「サワイ」とシベノール錠100mgを健康成人男子にそれぞれ1錠(シベンゾリンコハク酸塩として100mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中シベンゾリン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された³⁾。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-28hr} (ng·hr/mL)
シベンゾリンコハク酸塩錠100mg「サワイ」	180±40	1.5±0.4	6.5±0.7	1273±222
シベノール錠100mg	166±34	1.5±0.4	6.5±0.6	1243±221

(Mean±S.D.)



血漿中濃度ならびにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

外国において健康成人(18例)にシベンゾリン160mgを単回経口投与し²⁾、体内動態に対する食事摂取の影響を検討した結果、食前1時間の投与では絶食時投与とパラメータ間に差はなく、食事中あるいは食後1時間投与ではC_{max}のわずかな低下とT_{max}の遅延傾向が認められたがT_{1/2}とAUCに変動はなかった⁴⁾。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

血漿蛋白結合率は50~53%であった⁵⁾。

16.4 代謝

¹⁴C標識シベンゾリンをヒト肝ミクロゾーム又はヒトCYP発現系ミクロゾームと反応させ、代謝反応に関与するP450分子種を検討した結果、*p*-ヒドロキシ体及び*p*-ヒドロキシ体の生成にはそれぞれCYP2D6及びCYP3A4(一部CYP2D6)が主に関与していることが示唆された⁶⁾。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人(6例)に100、150、200mgを単回経口投与した場合²⁾、投与後48時間までに未変化体シベンゾリンとして55~62%が尿中に排泄された¹⁾。また、外国において健康成人(5例)に、¹⁴C標識シベンゾリンコハク酸塩153mgを単回経口投与した場合²⁾、尿中への放射能排泄率は最初の24時間で投与量の75.4%、6日間で85.7%であった。糞便中へは6日間で投与量の13.2%が排泄された。なお、ヒトでの代謝物は最初の24時間尿中に*p*-ヒドロキシ体及び*p*-ヒドロキシ体がそれぞれ2.8%及び3.4%(抱合体を含む)排泄された⁷⁾。[10.参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者(13例)のシベンゾリンの血漿中濃度の消失半減期は、腎機能正常患者(4例)に比べ延長した⁸⁾。[7.、8.2.、9.2.2参照]

16.6.2 高齢者

高齢心室期外収縮患者(14例)のシベンゾリンの血漿中濃度の消失半減期は、60歳未満の患者(9例)に比べ延長した⁹⁾。[8.2.、9.8参照]

注)本剤の承認された用量は、1日300mgである(3回に分けて経口投与)。なお効果が不十分な場合は450mgまで増量する。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(心室性期外収縮患者)

心室性期外収縮患者(163例)を対象に、シベンゾリンコハク酸塩投与群に1日3回150mgを毎食後2週間投与、ジソピラミド投与群にジソピラミド100mgを同一用法にて投与した二重盲検比較試験を行った。その結果、効果判定総症例72例中48例(有効率66.7%)が有効であり、シベンゾリンコハク酸塩投与群に有用性が認められた。副作用発現頻度は、シベンゾリンコハク酸塩投与群で19.5%(16/82例)であり、シベンゾリンコハク酸塩投与群がやや多かったが、両群間に有意差はなかった¹⁰⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(上室性期外収縮患者)

上室性期外収縮患者(70例)を対象に、シベンゾリンコハク酸塩投与群に1日3回150mgを毎食後2週間投与、ジソピラミド投与群にジソピラミド100mgを同一用法にて投与した二重盲検比較試験を行った。その結果、上室性期外収縮に対しては効果判定総症例28例中16例(有効率57.1%)が有効であり、シベンゾリンコハク酸塩投与群に有用性が認められた。副作用はシベンゾリンコハク酸塩投与群36例中6例(16.7%)に7件(消化器系3件、循環器系1件、抗コリン系3件)認められたが、発現頻度に関してジソピラミド投与群との間に有意差はなかった¹¹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

Vaughan Williamsの分類による第Ⅰ群の抗不整脈薬。Na⁺チャネルを抑制して、活動電位の最大脱分極速度を抑制することによって抗不整脈作用を現す。細分類ではⅠa群に属し、Na⁺チャネルとの結合解離速度は中程度で、活動電位持続時間を延長する。本薬はまた、Ⅰ群抗不整脈薬としての作用に加えて、特に高濃度では、Ca²⁺チャネルの抑制作用(第Ⅳ群の抗不整脈作用)を有する⁵⁾。

18.2 不整脈モデルに対する作用

18.2.1 薬物投与による不整脈¹²⁾

麻酔イヌにおいて、ウワバイン及びアドレナリンにより惹起された心室性不整脈を抑制する。

18.2.2 冠動脈結紮による不整脈¹²⁾

イヌにおいて、冠動脈二段階結紮により惹起される心室性不整脈を抑制する。

18.3 電気生理学的作用¹³⁾⁻¹⁵⁾

ウサギ、イヌ、モルモット及びカエルの各種摘出心筋標本で、Vaughan Williamsらの分類でのクラスⅠ型(心筋活動電位の最大脱分極速度の抑制)の作用を示し、この抑制開始速度のキネティクスは中程度である。なお、活動電位の持続時間の延長及び高濃度において内向きCa²⁺電流の抑制作用を示す。また、低酸素によって惹起される心房活動電位の持続時間の短縮を抑制する。

18.4 心筋代謝に対する作用¹⁶⁾

麻酔イヌにおいて、心筋虚血による心筋ATP含量の低下、乳酸含量の増加及び心筋アシドーシスに対して改善作用を示す。

18.5 心行動態に対する作用

心室性不整脈患者において、シベンゾリンコハク酸塩300~450mg/日を2~4週間投与した場合、左心室機能、血圧及び心拍数に特に明らかな変化はみられない¹⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：シベンゾリンコハク酸塩(Cibenzoline Succinate)

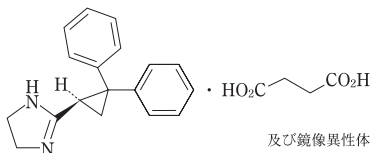
化学名：2-[(1*RS*)-2,2-Diphenylcyclopropan-1-yl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazole monosuccinate

分子式：C₁₈H₁₈N₂・C₄H₆O₄

分子量：380.44

融点：163~167℃

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にやや溶けにくい。メタノール溶液(1→10)は旋光性を示さない。

*22. 包装

〈シベンゾリンコハク酸塩錠50mg「サワイ」〉

PTP：100錠(10錠×10)

〈シベンゾリンコハク酸塩錠100mg「サワイ」〉

PTP：100錠(10錠×10)

23. 主要文献

- 1) 寺川雅人他：薬物動態, 1988; 3(6): 773-789
- 2) 寺川雅人他：薬物動態, 1988; 3(6): 761-771
- 3) 水山和之他：診療と新薬, 2007; 44(5): 497-508

- 4) Massarella, J. W. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 1986; 30(3): 367-369
- 5) 第十八改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2021; C-2365-2369
- 6) Niwa, T. et al.: Drug Metab. Dispos., 2000; 28(9): 1128-1134
- 7) Massarella, J. W. et al.: Drug Metab. Dispos., 1986; 14(1): 59-64
- 8) 小口寿夫他：診療と新薬, 1988; 25(11): 2277-2282
- 9) 加藤林也他：臨床薬理, 1989; 20(2): 363-372
- 10) 加藤和三他：臨床評価, 1989; 17(1): 11-34
- 11) 加藤和三他：臨床評価, 1989; 17(1): 35-55
- 12) Hashimoto, K. et al.: J. Cardiovasc. Pharmacol., 1987; 9(2): 148-153
- 13) Millar, J. S. et al.: Br. J. Pharmacol., 1982; 75(3): 469-478
- 14) Satoh, H. et al.: Jpn. J. Pharmacol., 1987; 44(2): 113-119
- 15) Holck, M. et al.: Br. J. Pharmacol., 1986; 87(4): 705-711
- 16) 大見広規他：日本薬理学雑誌, 1988; 92(5): 325-335
- 17) 林輝美他：薬理と治療, 1988; 16(8): 3333-3341

24. 文献請求先及び問い合わせ先

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL: 0120-381-999 FAX: 06-7708-8966

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30