

抗パーキンソン剤
アポモルヒネ塩酸塩注射液アポカイン[®]皮下注 30mgApokyn[®] subcutaneous injection

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22400AMX00665
販売開始	2012年7月

1. 警告

前兆のない突発的睡眠及び傾眠等がみられることがあるので、患者に本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明すること。本剤投与中には、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないように注意すること。[8.1、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重度の肝機能不全患者(Child-Pugh class C等)
[9.3.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アポカイン皮下注30mg	
容量	1カートリッジ3mL	
有効成分	アポモルヒネ塩酸塩水和物 (アポモルヒネ塩酸塩として)	30.9mg (30mg)
添加剤	ピロ亜硫酸ナトリウム ベンジルアルコール 水酸化ナトリウム 塩酸	3.0mg 15.0mg 適量 適量

3.2 製剤の性状

販売名	アポカイン皮下注30mg	
色・性状	無色～うすい黄緑又はうすい黄赤色澄明の液	
pH	2.5～6.0	
浸透圧比	約0.4(生理食塩液に対する比)	

4. 効能又は効果

パーキンソン病におけるオフ症状の改善(レボドパ含有製剤の頻回投与及び他の抗パーキンソン病薬の増量等を行っても十分に効果が得られない場合)

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は、オン状態では既存の治療薬で自立的活動が可能であるが、オフ状態では自立的活動が制限され、日常生活に支障をきたす患者に対して使用すること。

6. 用法及び用量

パーキンソン病におけるオフ症状の発現時に皮下投与する。通常、成人にはアポモルヒネ塩酸塩として1回1mgから始め、以後経過を観察しながら1回量として1mgずつ増量し、維持量(1回量1～6mg)を定める。その後は、症状により適宜増減するが、最高投与量は1回6mgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 各投与の間には、少なくとも2時間の間隔をおくこと。
- 7.2 1日の投与回数の上限は5回とする。日本人で1日5回を超えた投与の使用経験が少ない。

7.3 本剤の投与は「6.用法及び用量」に従い、少量から始め、消化器症状(悪心、嘔吐等)、傾眠、血圧等の観察を十分に行い、慎重に増量して維持量を定めること。消化器症状(悪心、嘔吐等)が認められた場合は、必要に応じて制吐剤(ドンペリドン等)の使用も考慮すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 突発的睡眠、傾眠がみられることがある。海外において、突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の睡眠のような前兆を認めなかった例が報告されている。患者には本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明すること。本剤投与中には、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないように注意すること。[1.、11.1.1参照]
- 8.2 高用量の本剤を投与中の患者では、重篤な不整脈の発現に注意して観察を十分に行うこと。[11.1.2参照]
- 8.3 レボドパ又はドパミン受容体作動薬の投与により、病的賭博(個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態)、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。
- 8.4 本剤の減量、中止が必要な場合は、漸減すること。ドパミン受容体作動薬の急激な減量又は中止により、薬剤離脱症候群(無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛などの症状を特徴とする)があらわれることがある。
- 8.5 自己投与の適用については、パーキンソン病治療に対する十分な経験を有する医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。適用後、自己投与の継続が困難な場合には、直ちに投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 8.6 投与開始に先立ち、患者又はその家族に投与局所における腫瘍発生リスクを十分に説明すること。また、投与中に結節、腫瘤等の皮膚の異常が認められた場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。[15.2.1参照]

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 幻覚等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者
症状が増悪又は発現しやすくなる可能性がある。
 - 9.1.2 重篤な心血管系疾患又はそれらの既往歴のある患者
血圧の低下により冠状動脈や脳の虚血状態を悪化させるおそれがある。
 - 9.1.3 不整脈の既往歴のある患者、QT延長症候群の患者又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者
重篤な不整脈の発現に注意して観察を十分に行うこと。本剤の投与によりQTが延長する可能性がある。[10.2、11.1.2参照]

- 9.1.4 電解質異常(低カリウム血症等)のある患者
重篤な不整脈の発現に注意して観察を十分に行うこと。
[11.1.2参照]
- 9.1.5 うっ血性心不全の患者
重篤な不整脈の発現に注意して観察を十分に行うこと。
[11.1.2参照]
- 9.1.6 低体重の患者
血中濃度上昇により副作用が発現しやすくなるおそれがある。
- 9.2 腎機能障害患者
血中濃度上昇により副作用が発現しやすくなるおそれがある。
[16.6.1参照]
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 重度の肝機能不全患者(Child-Pugh class C 等)
投与しないこと。[2.2参照]
- 9.3.2 肝機能障害患者(重度の肝機能不全患者を除く)
血中濃度上昇により副作用が発現しやすくなるおそれがある。
[16.6.2参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。動物実験(ラット)で胚あるいは胎児への移行が報告されている。また、動物(ラット)を用いた生殖発生毒性試験で、出生児の低体温、消瘦、生存率の低下及び体重の低値が認められている。
- 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)で母乳中への移行が認められている。
- 9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
臨床試験において血圧低下等の副作用の発現率が高い傾向が認められているので注意すること。血中濃度が上昇するおそれがある。

10. 相互作用

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
5-HT ₂ 受容体拮抗剤 オンダンセトロン グラニセトロン等	海外において、本剤との併用により、重度の血圧低下、失神/意識消失、徐脈、けいれん発作が発現したとの報告がある。	機序は明らかではないが、副作用が増強されるおそれがある。
降圧作用を有する薬剤	血圧が過度に低下することがある。	降圧作用が増強される。
ドパミン拮抗剤 フェンチアジン系薬剤 ブチロフェノン系薬剤 メトクロプラミド等	本剤の作用が減弱することがある。	本剤はドパミン作動薬であり、両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン クロミプラミン等 [9.1.3,11.1.2参照]	QT間隔延長、心室性不整脈等の重篤な副作用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、併用により作用が増強するおそれがある。

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 突発的睡眠(頻度不明)、傾眠(21.2%)
前兆のない突発的睡眠、傾眠があらわれることがある。[1.、8.1参照]
- 11.1.2 QT延長、失神(いずれも頻度不明)
QT延長、失神、突然死が報告されている。[8.2、9.1.3-9.1.5、10.2参照]

11.1.3 狭心症(1.0%)

狭心症(血圧の低下及び薬効による身体運動増加による)があらわれることがある。

11.1.4 血圧低下(7.1%)、起立性低血圧(4.0%)

めまい、ふらつき、立ちくらみ等の症状が認められた場合には、必要に応じて減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。まれに急激な血圧低下によると考えられる失神を起こすことがある。

11.1.5 幻視(6.1%)、幻覚(1.0%)、幻聴(1.0%)、妄想(1.0%)

幻覚、錯乱等の精神症状があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明
血液およびリンパ系障害			貧血	血小板減少症、溶血性貧血
心臓障害			動悸、洞性不整脈、上室性期外収縮	
耳および迷路障害			回転性めまい	
眼障害			眼精疲労、視力障害	
胃腸障害	悪心(18.2%)		便秘、流涎過多、嘔吐、腹部不快感、下痢、消化不良、麻痺性イレウス、口内炎	
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応(13.1%)	注射部位硬結、注射部位血腫、異常感	注射部位そう痒感、胸部不快感、末梢性浮腫、投与部位反応、口渇	薬剤離脱症候群 ^(注) (無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛など)
肝胆道系障害			肝障害	
傷害、中毒および処置合併症				転倒
臨床検査	好酸球数増加(18.2%)	血中CK上昇	ALT上昇、AST上昇、尿中血陽性、体重減少、血中Al-P上昇、血中免疫グロブリンE上昇、血圧上昇、血中尿素上昇、単球数増加、血小板数減少、白血球数減少、白血球数増加、尿中蛋白陽性	クームス試験陽性
筋骨格系および結合組織障害			筋痙縮、姿勢異常、筋骨格不快感	
神経系障害	ジスキネジー(11.1%)		浮動性めまい、頭痛、体位性めまい、意識消失、鎮静	
精神障害		不眠症	病的賭博	
腎および尿路障害			緊張性膀胱	
生殖系および乳房障害			自発陰茎勃起	持続勃起症
呼吸器、胸郭および縦隔障害	あくび(16.2%)		しゃっくり、鼻漏、息詰まり感、喀痰増加	呼吸困難
皮膚および皮下組織障害			冷汗、薬疹、全身性そう痒症	限局性及び全身性皮疹
血管障害			蒼白	

注)異常が認められた場合には、投与再開又は減量前の投与量に戻すなど、適切な処置を行うこと。

13. 過量投与

13.1 症状

一過性の急激な血圧低下、意識消失、嘔気等の過剰なドパミン作用に関連する症状が発現するおそれがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

在宅自己注射を行う前に、専用の注入器の取扱説明書を読む機会を患者に設け、使用方法について十分に理解を得ること。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 本剤は、必ず専用の注入器を用いて使用すること。
- 14.2.2 本剤のカートリッジの薬液中に浮遊物がみられる場合や、使用中に液が変色した場合は使用しないこと。
- 14.2.3 本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- 14.2.4 本剤のカートリッジに薬液を補充してはならない。
- 14.2.5 1本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。
- 14.2.6 注射部位に硬結、そう痒等が認められることがあるので、注射部位を上腕、大腿、腹部として、順序よく移動し、同一部位に短期間に繰り返し注射しないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

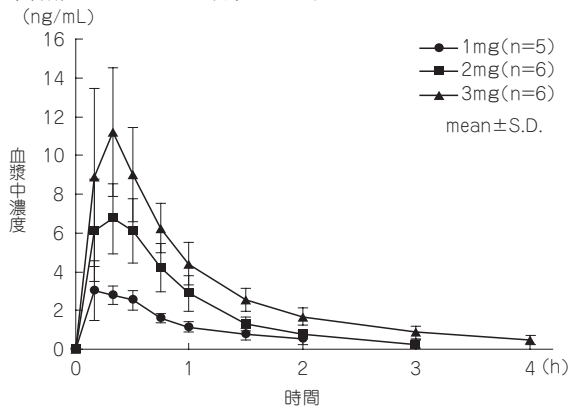
- 15.2.1 ラットを用いたがん原性試験(約2年間投与)及びp53がん抑制遺伝子ヘテロ欠損マウスを用いたがん原性試験(26週間投与)において、投与部位の腫瘍(肉腫、線維腫)の増加が報告されている。[8.6参照]
- 15.2.2 ラットを用いたがん原性試験では網膜萎縮の増加が報告されている。
- 15.2.3 細菌及び細胞を用いた*in vitro* 遺伝毒性試験では陽性の結果が報告されている。
- 15.2.4 ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、精巣への影響(小型化、精細管の萎縮、変性等)が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性にドンペリドン(制吐剤)併用下で、本剤1、2及び3mgを単回皮下投与したときの血漿中アポモルヒネ濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。



健康成人男性に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1mg (n=5)	0.267 ±0.091	3.330 ±1.235	3.448 ±1.067	0.768 ±0.199
2mg (n=6)	0.336 ±0.111	7.826 ±2.320	7.223 ±1.682	0.694 ±0.250
3mg (n=6)	0.278 ±0.086	11.95 ±3.70	12.722 ±2.355	0.989 ±0.130

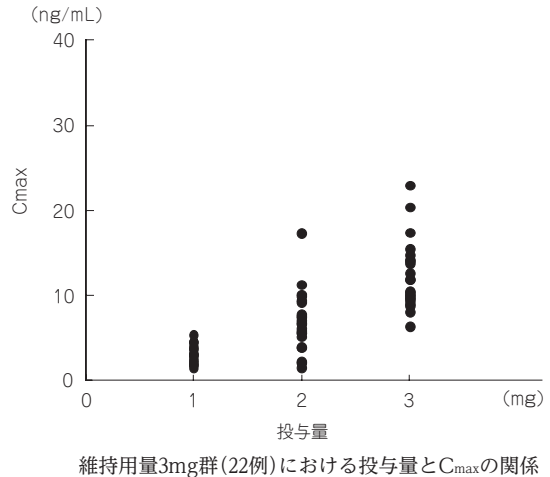
mean±S.D.

16.1.2 反復投与

パーキンソン病患者8例にドンペリドン(制吐剤)併用下で、本剤2～6mgを2時間ごとに3回反復皮下投与したとき、いずれの患者でも蓄積性は認められなかった²⁾。
また、パーキンソン病患者54例に各患者の維持用量(本剤1～6mg)を1～5回/日で12～52週間反復皮下投与したとき、各患者の投与後20～40分の血漿中アポモルヒネ濃度(C_{max})は反復投与期間中を通して大きな変化は認められなかった。

16.1.3 用量比例性

パーキンソン病患者89例に本剤を反復皮下投与して維持用量を決定し、維持用量(1～6mg)群別に1mgから維持用量までの用量比例性を検討した。いずれの維持用量群においても投与後20～40分の血漿中アポモルヒネ濃度(C_{max})は投与量に比例して増加した。



16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は90.4～93.6%であった³⁾(*in vitro*)。

16.4 代謝

外国人健康成人6例にtrimethobenzamide[®](制吐剤)併用下で、¹⁴C-アポモルヒネ塩酸塩2mgを単回皮下投与したとき、投与後0.5時間の血漿中には未変化体が約8%認められた。主代謝物は硫酸抱合体(約83%)であった。尿中に未変化体は認められず、主代謝物は硫酸抱合体であった⁴⁾。

16.5 排泄

外国人健康成人6例にtrimethobenzamide[®](制吐剤)併用下で、¹⁴C-アポモルヒネ塩酸塩2mgを単回皮下投与したとき、投与後144時間までに投与放射能の91.3%(尿中86.7%、糞中4.56%)が排泄された⁴⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

外国人健康成人及び外国人腎機能障害(クレアチニンクリアランス推定値に基づく中等度の障害)患者にtrimethobenzamide[®](制吐剤)併用下で、本剤2mg(健康成人4例及び腎機能障害患者1例)又は3mg(健康成人4例及び腎機能障害患者7例)を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。腎機能障害患者の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、健康成人に比べてそれぞれ約50%及び約16%高い値を示した⁵⁾。[9.2参照]

健康成人及び腎機能障害患者に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与対象 (例数)	t_{max} (h)	C_{max} ^{a)} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ ^{a)} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
健康成人 (n=8)	0.560 ±0.178	4.967 ±1.877	7.723 ±2.031	0.941 ±0.429	422.2 ±153.8
腎機能障害患者 (n=8)	0.490 ±0.282	7.777 ±3.498	8.982 ±2.777	0.828 ±0.334	361.7 ±104.3

mean±S.D.

a)2mgを投与した健康成人及び腎機能障害患者については3mg投与換算値

16.6.2 肝機能障害患者

外国人健康成人及び外国人肝機能障害(Child-Pugh分類による中等度の肝機能障害(7例)及び重度の肝機能障害(1例))患者にtrimethobenzamide[®](制吐剤)併用下で、本剤3mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。肝機能障害患者の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、健康成人に比べてそれぞれ約25%及び約10%高い値を示した⁶⁾。[9.3.2参照]

健康成人及び肝機能障害患者に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与対象 (例数)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
健康成人 (n=8)	0.645 ±0.271	3.854 ±1.731	6.971 ±1.167	1.029 ±0.237	531.9 ±266.5
肝機能障害患者 (n=8)	0.604 ±0.317	4.848 ±2.157	7.833 ±2.231	0.969 ±0.356	501.5 ±277.8

mean±S.D.

注)国内未承認

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

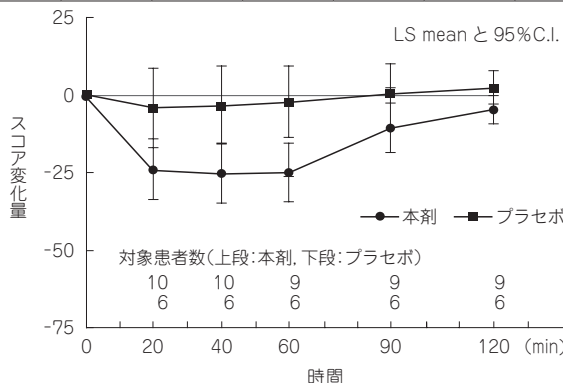
17.1.1 国内第Ⅱ相試験

既存の治療薬で十分に改善されない運動合併症を有するパーキンソン病患者16例(本剤投与群10例、プラセボ群6例)を対象とした二重盲検並行群間比較試験において、本剤投与群ではドンペリドン(制吐剤)併用下で、本剤の開始用量を1回1mgとして、漸増法により患者ごとの維持用量(1回量1~6mg)を決定し、プラセボ群でも同様に患者ごとの維持用量を決定した。決定した維持用量を投与した際、本剤はプラセボと比べて、主たる評価時点である投与20分後で、運動能力検査であるUPDRS Part IIIスコアを有意に改善した²⁾。

副作用発現頻度は本剤投与群70.0%(7/10例)、プラセボ群16.7%(1/6例)であった。本剤投与群の主な副作用は、傾眠40.0%(4/10例)及びあくび20.0%(2/10例)であった。

本剤の維持用量の分布

投与量	1mg	2mg	3mg	4mg	5mg	6mg
患者数	0	3	4	0	1	2



薬剤投与後のUPDRS part IIIスコア変化量

項目	項目	本剤 (n=10)	プラセボ (n=6)
		投与前	47.9
投与20分後	平均値	23.1	40.2
	標準偏差	14.7	18.7
変化量	最小二乗平均値	-24.0	-4.1
	95%C.I.	[-33.9, -14.1]	[-17.0, 8.7]
	p値	0.021	

最小二乗平均値、95%C.I.、p値：投与群を要因、本剤又はプラセボ投与前のスコアを共変量とした共分散分析による

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

既存の治療薬で十分に改善されない運動合併症を有するパーキンソン病患者31例(プラセボとの比較時点は28例)を対象として本剤の投与を1回1mgより開始し、漸増法により患者ごとの維持用量(1回量1~6mg)を決定した後、本剤を維持用量にて12週間在宅投与した。在宅投与12週時点で、本剤の維持用量及びプラセボを二重盲検クロスオーバー法により1回ずつ投与した際、本剤はプラセボと比べて投与20~40分後のUPDRS Part IIIスコアを有意に改善した⁷⁾。副作用発現頻度は77.4%(24/31例)であった。主な副作用は、好酸球数増加25.8%(8/31例)、悪心及び傾眠 各19.4%(6/31例)、ジスキネジー及びあくび 各16.1%(5/31例)であった。

本剤の維持用量の分布

投与量	1mg	2mg	3mg	4mg	5mg	6mg
患者数	6	8	4	9	1	0

薬剤投与前後のUPDRS part IIIスコア変化量

項目	項目	本剤 (n=28)	プラセボ (n=28)
		投与前	41.0
投与20~40分後	平均値	16.9	39.9
	標準偏差	15.2	18.6
変化量	最小二乗平均値	-24.5	-2.3
	95%C.I.	[-28.5, -20.4]	[-6.4, 1.7]
	p値	<0.001	
本剤- プラセボ	最小二乗平均値	-22.1	
	95%C.I.	[-27.8, -16.4]	
	p値	<0.001	

最小二乗平均値、95%C.I.、p値：薬剤、群、時期、薬剤投与前スコアを固定効果、患者を变量効果とした共分散分析による

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 本剤はドパミンD1様及びD2様受容体作動薬であり、線条体において当該受容体を刺激することによりパーキンソン病における運動機能障害に対して改善効果を示す。

18.1.2 ヒト組換えドパミンD1様(D₁及びD₅)及びD2様(D₂、D₃及びD₄)受容体に対し、親和性を有する⁹⁾(*in vitro*)。

18.1.3 ラットの線条体ホモジネートにおいてアデニル酸シクラーゼを活性化することから、D1様受容体作動薬と考えられる⁹⁾(*in vitro*)。

18.1.4 ラット脳下垂体中葉のメラニン細胞刺激ホルモン(MSH)産生細胞からのMSHの放出を抑制することや、ラットの線条体スライスにおいてドパミンの放出を抑制すること等から、D2様受容体作動薬と考えられる^{10,11)}(*in vitro*)。

18.2 パーキンソン病様症状改善作用

18.2.1 レセルピン処置マウスのカタレプシーやレセルピン処置ラットのアカネジア等の運動障害に対し改善作用を示した^{12,13)}。

18.2.2 6-hydroxydopamineによる片側黒質-線条体ドパミン神経破壊ラットにおいて破壊側と逆方向に回転行動を誘発した¹⁴⁾。

18.2.3 カニクイザル、リスザル及びコモンマーモセットの1-Methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine誘発パーキンソン様症状(無動、動作緩慢、固縮及び姿勢反射障害等)に対し改善作用を示した¹⁵⁻¹⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

アポモルヒネ塩酸塩水和物

(Apomorphine Hydrochloride Hydrate)

化学名

(6a*R*)-6-Methyl-5, 6, 6a, 7-tetrahydro-4*H*-dibenzo[*de*, *g*]quinoline-10,11-diol monohydrochloride hemihydrate

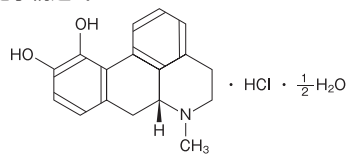
分子式

C₁₇H₁₇NO₂ · HCl · 1/2 H₂O

分子量

312.79

化学構造式



性状

白色～微帯黄褐色若しくは帯緑灰色の結晶又は結晶性の粉末である。

溶解性

水又はエタノール(96)にやや溶けにくく、トルエンにほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

使用開始後も室温に保存し、14日以内に使用すること。

22. 包装

2カートリッジ

23. 主要文献

- 社内資料：薬物動態試験(国内・健康成人)(2012年3月30日承認、CTD2.7.6.2)
- 社内資料：並行群間比較試験(国内・パーキンソン病患者)(2012年3月30日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料：*in vitro* 血漿蛋白結合(2012年3月30日承認、CTD4.2.2.3)
- 社内資料：マスバランス試験(海外・健康成人)(2012年3月30日承認、CTD2.7.6.9)
- 社内資料：薬物動態試験(海外・腎機能障害)(2012年3月30日承認、CTD2.7.6.8)
- 社内資料：薬物動態試験(海外・肝機能障害)(2012年3月30日承認、CTD2.7.6.7)
- 社内資料：群間比較試験(国内・パーキンソン病患者)(2012年3月30日承認、CTD2.7.6.4)
- Millan MJ, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 2002; 303: 791-804
- Arnt J, et al.: Pharmacol Toxicol. 1988; 62: 121-130
- Goldman ME, et al.: Mol Pharmacol. 1984; 25: 18-23
- Mulder AH, et al.: Eur J Pharmacol. 1985; 107: 291-297
- Johnson AM, et al.: Br J Pharmacol. 1976; 56: 59-68
- Arnt J.: Eur J Pharmacol. 1985; 113: 79-88
- Jackson EA, et al.: Eur J Pharmacol. 1983; 87: 15-23
- Akai T, et al.: Jpn J Pharmacol. 1995; 67: 117-124
- Boyce S, et al.: Neurology. 1990; 40: 927-933
- Maratos EC, et al.: Exp Neurol. 2003; 179: 90-102

24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

電話 0120-850-150

受付時間 9:00～17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

