

## ポリカルボフィルカルシウム（医療用販売名 ポリフル）

### 概要

過敏性腸症候群による突然の便通異常（下痢、便秘）は生活の質を著しく低下させる。症状の発現には、食事や睡眠、心理・社会的ストレス等が誘因になることも知られており、外的要因の影響により便通異常を繰り返す。ポリカルボフィルカルシウムは、医療の現場で第一選択薬として長年使用され、有効性と安全性の確認された製剤であり、診断の確定している事例の症状再発における一般用医薬品としての有用性が期待される。

### 1. 一般用医薬品への利用の合理性

#### （1）スイッチ化の合理性及びリスク - ベネフィット評価

過敏性腸症候群（Irritable Bowel Syndrome、IBS）とは、腸に器質的な病変が見られないにも関わらず、腹痛・下痢・便秘などを頻繁に繰り返す疾患である。過敏性腸症候群は大腸疾患の中で最も高頻度で、ストレス社会において増加の一途を辿っている。その有病率は一般人口の 9～22%を占める。突然の便通異常は、生活の質（QOL）に大きく影響する機能性下部消化管障害である。軽症は 70%、中等症は 25%、重症は 5%程度とされ、軽症例では受診せずに放置されているケースも少なくない。このため、便通異常に伴う QOL の低下に対して、本剤の適応があるものと考えられる。これまでの臨床使用において、特に重篤な副作用や相互作用の報告もなく、安全性は確認されている。また、過敏性腸症候群の双極的な症状である下痢、便秘のいずれの症状にも効果が期待され、QOL の改善が見込まれる。

薬局において薬剤師は、本剤が根治的療法ではないことを念頭に、過敏性腸症候群の増悪因子となりうる偏食、食事量のアンバランス、夜食、睡眠不足、心理社会的ストレス等に対する除去・調整を勧めることで適正な健康管理に関するサポートが可能になるものと期待される。

#### （2）医療用医薬品としての開発の経緯

下痢や便秘は腸管内の水分量の異常に基づく腸管内容物の形状変化によって生ずることから、腸管内容物の形状を直接正常化する保水性の高分子であるポリカルボフィルカルシウムが過敏性腸症候群の治療薬として有用であるとの考えの下に、開発が着手された。ポリカルボフィルカルシウムはポリアクリル酸を3,4-ジヒドロキシ-1,5-ヘキサジェンにより架橋した合成高分子化合物で、カルシウムが離脱した後、酸性条件下ではわずかしこ膨潤しないが、中性条件下では多量の水を吸収して膨潤・ゲル化するという特徴を有している。このため、下痢状態の時には、増加した余剰な水分を吸収しゲル化することにより、亢進した腸管内容物の輸送を抑制するとともに、便中水分量の増加を抑制して下痢を改善する。また、便秘状態の時には、消化管内で水分を吸収・保持して、減少した便中水分量を改善するとともに、膨潤して腸管を刺激することにより遅延した消化管内容物の輸送を改善し、便秘を改善する。効果過剰によると考えられる下痢や便秘の発現率が低く、重大

な副作用は認められなかった。これらのことから、本剤は過敏性腸症候群の治療薬として臨床上有用であることが認められ、2000年7月に承認された。

なお、本剤と同様にポリカルボフィルカルシウムを主成分とする製剤は、米国では止痢剤と緩下剤の両方の効果を持つOTCとして使用されている。

### (3) 当該分野における位置づけ

過敏性腸症候群の治療薬としては、主に高分子重合体や消化管運動調節薬が用いられている。下痢型過敏性腸症候群では、基本的には、まず、高分子重合体や消化管運動調節薬を投与する。本剤は消化管腔内環境調整目的で、第一選択薬としてしばしば選択される。また、便秘型では高分子重合体に加えて、緩下剤を併用することもある。

### (4) 本剤の安定性等

有効成分の安定性については、ポリフル錠 500 mg、細粒 83.3%の長期保存試験 (25℃・60%RH) において 36 か月間安定であった。また、ポリフル錠 500mg の苛酷試験 (60℃・30 日・シャーレふた付き) において重量が減少したものの含量等に変化は認められなかった。25℃・91%RH (シャーレふた開放)、40℃・75%RH (シャーレふた開放) の条件下では 30 日後に重量の増加と外観上わずかに膨潤を認めたが、含量等の変化はなかった。光安定性 (5000 ルクス、シャーレ・ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う) は、吸湿により若干重量が増加したが他の変化は認められなかった。通常の使用において、特に問題となることはない。

### (5) 当該有効成分を配合した医療用医薬品の再審査結果残存の有無

再審査期間は6年 (2000年7月3日～2006年7月2日) である。2009年3月30日付で再審査結果が公示され、「効能・効果」、「用法・用量」に変更はなかった。

## 2. 一般用医薬品としての有効性について

### (1) 想定される一般用医薬品の有効性

医師により、過敏性腸症候群と診断された便通異常 (下痢、便秘) の再発が対象となる。

### (2) 前記を補強する医療用医薬品の有効性

ポリカルボフィルカルシウムを含有する医療用医薬品ポリフルの適応は、過敏性腸症候群における便通異常 (下痢、便秘) 及び消化器症状である。医療用医薬品ではポリカルボフィルカルシウムとして1日量 1.5～3.0g を3回に分けて、食後に水とともに経口投与する。下痢状態では1日 1.5g でも効果が得られているので、下痢状態の場合には1日 1.5g から投与を開始することが望ましい。

## 3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

### (1) 医療用医薬品としての安全性プロフィール

#### ① 副作用の概要

承認時までの臨床試験では、751 例中 66 例 (8.79%) に、市販後の使用成績調査では、3,096 例中 68 例 (2.20%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。

② 重大な副作用

該当なし

③ 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下していることが多く、高カルシウム血症があらわれやすいので、減量するなど用量に留意すること

④ 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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回ると判断される場合にのみ投与すること〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕

⑤ 小児に対する投与

安全性未確立（使用経験が少ない）

⑥ 禁忌

急性腹部疾患（虫垂炎、腸出血、潰瘍性結腸炎等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある〕、術後イレウス等の胃腸閉塞を引き起こすおそれのある患者〔症状を悪化させるおそれがある〕、高カルシウム血症の患者〔高カルシウム血症を助長するおそれがある〕、腎結石のある患者〔腎結石を助長するおそれがある〕、腎不全（軽度及び透析中を除く）のある患者〔組織への石灰沈着を助長するおそれがある〕、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

⑦ 慎重投与

活性型ビタミンD製剤を服用中の患者〔高カルシウム血症があらわれやすい〕、強心配糖体の投与を受けている患者〔強心配糖体の作用を増強するおそれがある〕、高カルシウム血症があらわれやすい患者〔高カルシウム血症を起こすおそれがある〕、無酸症・低酸症が推定される患者及び胃全切除術の既往のある患者〔本剤の薬効が十分に発揮されない可能性がある〕、透析中の患者及び軽度の腎不全のある患者〔組織への石灰沈着を助長するおそれがある〕

⑧ 相互作用

併用禁忌の薬剤はない。

**(2) 一般用医薬品とした場合の安全性**

① 薬剤間相互作用

特に禁忌とされる薬剤はない。

② 留意すべき副作用とその対処方法

発疹、そう痒感等の過敏症があらわれることがあるので、症状を認めた際には投与を中止し、医師・薬剤師に申し出るよう指導する。

③ 消費者による的確な症状・疾患把握の可否

過敏性腸症候群の診断は、特徴的な排便パターン、疼痛の時間および性質、身体診察およびルーチンの診断的検査による他の病変の除外に基づくため、消費者による的確な症状の把握は困難である。医療機関における受診あるいは健康診断などにおいて他の病変の存

在が否定された人を対象に使用されるのが適切である。根治的な薬物療法ではないので、食事のとり方やストレス対策などに関する薬剤師の適切な助言が必要となる。

④ 重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響(推定)

過敏性腸症候群と混同されることがある疾患のうち重篤になり得るものには、胆道疾患、細菌性腸炎、好酸球性胃炎または腸炎、顕微鏡的大腸炎、早期の炎症性腸疾患などが推測されるが、消費者による区別は困難である。医療機関の受診による区別が必要となる。本剤は非吸収性の薬剤であり、他の疾患を見逃して使用した場合における影響は小さいものと推定される。

⑤ 医師の初回診察の必要性

器質病変の存在など、他の疾患の除外が必要であり、医師による初回診察が必要である。

⑥ 同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

不適切に繰り返し使用した場合の危険性に関するエビデンスはないが、薬剤師の関与により不適切な使用を防ぐことができる。

#### 4. 総合評価と承認にあたっての条件

##### (1) 安全性

① 膨潤性高分子樹脂であり、服用後に途中でつかえた場合に、膨張して喉や食道を閉塞する可能性があるため、十分量（コップ1杯程度）の水とともに服用するように明記する。

② 1,000mg 当たり 200mg のカルシウムを含有しているため、高カルシウム血症のおそれのある患者、ジゴキシンなどの強心配糖体を併用している患者では血清カルシウム濃度をモニタリングする必要があるため、「使用しないこと」と外箱および添付文書に表示し、薬剤師により使用者の選択および情報提供等の関与を行う。

③ テトラサイクリン系抗生物質、ニューキノロン系抗菌薬との併用で併用薬の吸収阻害が生じる可能性があるため、「使用しないこと」と外箱および添付文書に表示し、薬剤師により使用者の選択および情報提供等の関与を行う。

##### (2) 有効性

過敏性腸症候群における便通異常（下痢，便秘）及び消化器症状の改善を効能とすることで問題ない。

##### (3) 想定される用法・用量と効能・効果

###### ① 用法・用量

1回 0.5g、1日 3回毎食後に十分量（コップ1杯程度）の水とともに服用

※ただし、症状の改善を認めない場合には、漫然と使用せず 14 日以内にとどめる。

###### ② 効能・効果

医師により、過敏性腸症候群と診断された便通異常（下痢、便秘）の再発が対象となる。

##### (4) 包装単位（投与日数の制限）

0.5g/錠 （最大7日分 21錠/箱）

0.5g/包（細粒） （最大7日分 21包/箱）

**（5）販売時における薬剤師の関与の必要性**

症状や薬剤の必要性に関する的確な判断ならびに、食事、運動などの生活習慣の指導が必須であり、薬剤師の関与なくして販売してはならない。

**（6）薬剤師の研修（必要ない場合は項目は立てない）**

- ・ 過敏性腸症候群の基本的な病態生理に関する情報
- ・ 対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・ 繰り返し購入する人への対処方法や助言に関する情報

**（7）販売実践ガイドランスの要否**

過敏性腸症候群の診断には、器質的障害のないことの確認ならびに、他の疾患との鑑別が重要であり、症状の把握、専門医への紹介等、適切な対応のためのガイドランスが必要である。

**（8）参考文献**

- 1) ポリフル錠 500 mg、細粒 83.3% 添付文書、2009年6月改訂（第9版）
- 2) ポリフル錠 500 mg、細粒 83.3% インタビューフォーム、2010年6月（改訂第7版）
- 3) 今日の治療 2010、医学書院
- 4) 新臨床内科学第9版、医学書院

**5. OTC 医薬品として海外での販売状況**

**（1）OTC 医薬品としての販売の有無**

米国において過敏性腸症候群ならびに下痢を適応に持つ一般用医薬品として販売されている。

**（2）販売されている場合には有効成分量、効能・効果、用法及び用量等について、本検討結果による候補成分との比較を行うこと**

米国における現状は下記に示すとおりである。

【有効成分量】1錠 500mg、1g

【効能・効果】便秘、下痢、過敏性腸症候群の症状緩和

【用法・用量】2～6歳：1回 500 mg を1日 1-2回、最大1日 1.5 g、6～12歳：1回 500 mg を1日 1-3回、最大1日 3 g、成人：1回 1 g を1日 4回、最大1日 6 g。十分な水（コップ1杯）とともに服用。

米国では、小児における使用も認められているが、日本においては使用経験に乏しく、有効性・安全性ともに確認されていないため成人用量のみを設定した。また、成人用量において、米国では最大1日 6g までの使用を認めているが、日本の医療用医薬品の通常用量が1日 1.5～3g に設定されていること、尚且つ国内臨床試験において1日 1.5g で効果が得

られていることから、一般用医薬品としての用量は1日 1.5g に設定した。それに伴い、製剤の有効成分量は 500mg の 1 規格のみを設定した。

## 6. 付帯資料

- 1) ポリフル錠 500 mg、細粒 83.3% 添付文書、2009 年 6 月改訂（第 9 版）

\*\*2009年6月改訂 (第9版)  
\*2008年6月改訂  
貯法: 室温保存  
開封後は湿気を避けて  
保存すること  
使用期限: 製造後3年 (外箱に表示)

過敏性腸症候群治療剤

**ポリフル®錠500mg**  
(ポリカルボフィルカルシウム錠)

**ポリフル®細粒83.3%**  
(ポリカルボフィルカルシウム細粒)

®登録商標

日本標準商品分類番号  
872399

承認番号  
錠: 21200AMZ00462000  
細粒: 22000AMX00219000  
薬価取裁\*  
錠: 2000年8月  
細粒: 2008年6月  
販売開始  
2000年10月  
再審査結果\*\*  
2009年 3月

**Polyful®**

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 急性腹部疾患 (虫垂炎, 腸出血, 潰瘍性結腸炎等) の患者 [症状を悪化させるおそれがある.]
- (2) 術後イレウス等の胃腸閉塞を引き起こすおそれのある患者 [症状を悪化させるおそれがある.]
- (3) 高カルシウム血症の患者 [高カルシウム血症を助長するおそれがある.]
- (4) 腎結石のある患者 [腎結石を助長するおそれがある.]
- (5) 腎不全 (軽度及び透析中を除く) のある患者 [組織への石灰沈着を助長するおそれがある.]
- (6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 下痢状態では1日1.5gでも効果が得られているので, 下痢状態の場合には1日1.5gから投与を開始することが望ましい。
- (2) 本剤は, 服用後に途中でつかえた場合に, 膨張して喉や食道を閉塞する可能性があるため, 十分量 (コップ1杯程度) の水とともに服用させること。

■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) 活性型ビタミンD製剤を服用中の患者 [高カルシウム血症があらわれやすい.]
  - (2) 強心配糖体の投与を受けている患者 [強心配糖体の作用を増強するおそれがある.]
  - (3) 高カルシウム血症があらわれやすい患者 [高カルシウム血症を起こすおそれがある.]
  - (4) 無酸症・低酸症が推定される患者及び胃全切除術の既往のある患者 [本剤の薬効が十分に発揮されない可能性がある.]
  - (5) 透析中の患者及び軽度の腎不全のある患者 [組織への石灰沈着を助長するおそれがある.]
2. 重要な基本的注意\*\*
  - (1) 本剤による治療は対症療法である。
  - (2) 症状の改善が認められない場合, 長期にわたって漫然と使用しないこと (通常2週間)。
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
活性型ビタミンD製剤 アルファカルシドール カルシトリオール等	臨床症状: 高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	機序: これらの薬剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。
カルシウム剤 L-アスパラギン酸カルシウム 乳酸カルシウム等	臨床症状: (1) 高カルシウム血症があらわれるおそれがある。 (2) 本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序: (1) 本剤はカルシウムを含有 (ポリカルボフィルカルシウム1.0g中にカルシウムとして約200mg含有) するため, これらの薬剤と併用するとカルシウムの過剰摂取となる。 (2) 本剤はカルシウムが脱離して薬効を発揮するが, カルシウムとの共存下では再結合により薬効が減弱する。
強心配糖体 ジゴキシン等	臨床症状: これらの薬剤の作用を増強し, 不整脈等を誘発するおそれがある。	機序: カルシウムは強心配糖体の心筋収縮力増強作用を強める。

■組成・性状\*

販売名	ポリフル錠500mg	ポリフル細粒83.3%
有効成分の名称・含量	1錠中 ポリカルボフィルカルシウム 乾燥物として500mg	1g中 ポリカルボフィルカルシウム 乾燥物として833mg 分包: 1包 (0.6g) 中 ポリカルボフィルカルシウム 乾燥物として500mg 1包 (1.2g) 中 ポリカルボフィルカルシウム 乾燥物として1,000mg
添加物	結晶セルロース, カルメロース, ヒドロキシプロピルセルロース, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, マクロゴール6000, 酸化チタン, ポリビニルセタールジエチルアミノアセテート, カルナウバロウ	結晶セルロース, カルメロース, アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物), ヒドロキシプロピルセルロース, ステアリン酸マグネシウム, タルク, 含水二酸化ケイ素
色・剤形	白色のフィルムコーティング錠	白色～微黄白色の細粒
味	—	甘い
外形		—
大きさ	長径 約17.8mm 短径 約7.6mm 厚さ 約5.9mm	—
平均重量	約0.785g	—
識別コード	HC237	HC236 (分包剤ヒートシールに表示)

■効能・効果

過敏性腸症候群における便秘異常 (下痢, 便秘) 及び消化器症状

■用法・用量

通常, 成人にはポリカルボフィルカルシウムとして1日量1.5~3.0gを3回に分けて, 食後に水とともに経口投与する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン ミノサイクリン等  ニューキノロン系抗菌剤 ノフロキサシン 塩酸シプロフロキサシン トスフロキサシントシル酸塩水和物等	臨床症状：これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	機序：カルシウムイオンはこれらの薬剤とキレートを形成し、吸収を阻害する。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール ランソプラゾール等  H <sub>2</sub> 受容体拮抗剤 ファモチジン ラニチジン等  制酸剤 水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム 乾燥水酸化アルミニウムゲル等	臨床症状：本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序：本剤は酸性条件下でカルシウムが脱離して薬効を発揮するが、これらの薬剤の胃内pH上昇作用によりカルシウムの脱離が抑制される。

#### 4. 副作用\*\*,\*

承認時までの臨床試験では、751例中66例(8.79%)に、市販後の使用成績調査では、3,096例中68例(2.20%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。(再審査終了時)

	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹, そう痒感		
血液		白血球減少	
消化器	嘔気・嘔吐, 口渇, 腹部膨満感, 下痢, 便秘, 腹痛	腹鳴	
肝臓	AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, γ-GTP上昇, ALP上昇	総ビリルビン上昇	LDH上昇
その他	浮腫	頭痛, 尿潜血陽性, 尿蛋白陽性	

注) 症状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。

#### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下していることが多く、高カルシウム血症があらわれやすいので、減量するなど用量に留意すること。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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回ると判断される場合のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

#### 7. 小児等への投与\*\*

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

#### 8. 適用上の注意

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、更には穿孔を起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)。

#### ■薬物動態

(参考) 動物実験の結果

ラット及びイヌに<sup>14</sup>C標識ポリカルボフィルカルシウムを経口投与したときの血液中放射能濃度試験、尿・糞中排泄試験及びラットにおける全身オートラジオグラフィ、胆汁中排泄試験、*in situ*ループ法での消化管吸収試験の結果、本剤は消化管から吸収されなかった<sup>1)</sup>。

また、他の薬剤の吸収に及ぼす影響をトリメプチンマレイン酸塩、ジアゼパム、チキジウム臭化物、シメチジン及びジギトキシンについて血漿中濃度を指標としてイヌで検討した結果、本剤はいずれの薬剤の吸収にも影響を及ぼさなかった<sup>2)</sup>。

#### ■臨床成績

過敏性腸症候群の患者の便通異常(下痢, 便秘)及び消化器症状に対する一般臨床試験(投与期間：2週間～3ヵ月)及び二重盲試験(投与期間：2週間)における本剤の承認用法用量1.5～3.0g/日・分3の有効率(「改善」以上)は63.5%(351/553例)であり、有効性が認められている<sup>3～9)</sup>。

#### ■薬効薬理\*

##### 1. 作用機序

本剤は胃内の酸性条件下でカルシウムを脱離してポリカルボフィルとなり、小腸や大腸等の中性条件下で高い吸水性を示し、膨潤・ゲル化する。下痢及び便秘には消化管内水分保持作用及び消化管内容物輸送調節作用により効果を発現すると考えられる。

##### (1) 消化管内水分保持作用

ラットにおいて、腸管の水分分泌に影響することなく腸管内で水分を保持した<sup>10)</sup>。

##### (2) 消化管内容物輸送調節作用

マウス及びラットにおいて、亢進させた消化管内容物の輸送を抑制し、遅延させた消化管内容物の輸送を改善した<sup>11)</sup>。

##### 2. 下痢抑制効果

マウス、ラット及びイヌの下痢モデルに対して抑制作用を示したが、便秘を誘発しなかった<sup>12, 13)</sup>。

##### 3. 便秘改善効果

ラット及びイヌの排便量を増加し、ラット便秘モデルに対して改善作用を示したが、下痢は誘発しなかった<sup>12, 13)</sup>。

#### ■有効成分に関する理化学的知見

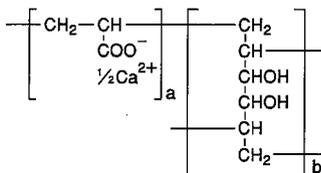
一般名：ポリカルボフィルカルシウム

Polycarbofil calcium (JAN)

本質：3, 4-ジヒドロキシ-1, 5-ヘキサジエンにより架橋したポリ

アクリル酸のカルシウム塩  
Calcium salt of polyacrylic acid cross-linked with 3, 4-dihydroxy-1, 5-hexadiene

構造式：



分子式：(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>CaO<sub>4</sub>)<sub>a</sub> · (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>)<sub>b</sub>

性状：白色～微黄白色の粉末である。

水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。吸湿性である。

■包装\*

ポリフル錠500mg

PTP : 100錠 (10錠×10)  
1,000錠 (10錠×100)

バラ : 500錠

ポリフル細粒83.3%

分包 : 0.6g×105包 0.6g×1,050包  
1.2g×105包 1.2g×1,050包

瓶 : 600g

■主要文献\*

- 1) 山田健久 他 : 医薬品研究, 28 (1), 23 (1997)
- 2) 山田健久 他 : 医薬品研究, 28 (1), 33 (1997)
- 3) 正宗 研 他 : 薬理と治療, 26 (S-5), 21 (1998)
- 4) 正宗 研 他 : 薬理と治療, 26 (S-5), 41 (1998)
- 5) 正宗 研 他 : 薬理と治療, 26 (S-5), 63 (1998)
- 6) 福土 審 他 : 薬理と治療, 26 (S-5), 123 (1998)
- 7) 佐々木大輔 他 : 薬理と治療, 26 (S-5), 157 (1998)
- 8) 齋藤 治 他 : 薬理と治療, 26 (S-5), 189 (1998)
- 9) 伊藤 誠 他 : 薬理と治療, 26 (S-5), 205 (1998)
- 10) T. Yamada et al. : Pharm. Sci., 2, 149 (1996)
- 11) A. Yasumori et al. : Jpn. J. Pharmacol., 76 (Suppl 1), 296 (1998)
- 12) T. Saito et al. : Jpn. J. Pharmacol., 83 (3), 206 (2000)
- 13) T. Saito et al. : Jpn. J. Pharmacol., 89, 133 (2002)

■文献請求先

アボット ジャパン株式会社 くすり相談室  
〒108-6303 東京都港区三田3-5-27  
フリーダイヤル 0120-964-930

 **Abbott**  
**アボット ジャパン株式会社**  
製造販売元 千葉県松戸市松飛台278  
発売元 東京都港区三田3-5-27