

貯法：

防湿、室温保存

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用
すること
使用期限内であっても、開封後
はなるべく速やかに使用するこ
と

アンジオテンシン変換酵素阻害剤

処方せん医薬品

(注意－医師等の処方せんにより使用すること)

チバセン[®]錠2.5mg
チバセン[®]錠5mg
チバセン[®]錠10mg

Cibacen[®] Tablets

ベナゼプリル塩酸塩錠

承認番号	錠2.5mg：20500AMZ00006000 錠5mg：20500AMZ00007000 錠10mg：20500AMZ00008000
薬価収載	1993年3月
販売開始	1993年4月
国際誕生	1989年11月
再審査結果	2002年8月

 **NOVARTIS**

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 血管浮腫の既往歴のある患者（アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等）〔高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現することがある。〕（「4. 副作用」の項参照）
3. デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスを施行中の患者〔ショックを起こすことがある。〕（「3. 相互作用」の項参照）
- * 4. アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69[®]）を用いた血液透析施行中の患者〔透析中にアナフィラキシーを発現することがある。〕（「3. 相互作用」の項参照）
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- * 6. アリスキレンを投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）〔非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。〕（「2. 重要な基本的注意」(3)の項参照）

【組成・性状】

チバセン錠 2.5mg	成分・含量	1錠中ベナゼプリル塩酸塩2.5mg		
	添加物	乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、硬化油		
	性状	白色の素錠		
	外形			
	識別コード	CG 122		
	大きさ(約)	直径：6.0mm 厚さ：2.9mm 質量：0.09g		
チバセン錠 5mg	成分・含量	1錠中ベナゼプリル塩酸塩5mg		
	添加物	乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、硬化油		
	性状	白色の片面割線入りの素錠		
	外形			
	識別コード	CG 123		
	大きさ(約)	直径：7.0mm 厚さ：3.3mm 質量：0.14g		

チバセン錠 10mg	成分・含量	1錠中ベナゼプリル塩酸塩10mg		
	添加物	乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、硬化油		
	性状	白色の素錠		
	外形			
	識別コード	CG 124		
	大きさ(約)	直径：8.0mm 厚さ：3.4mm 質量：0.18g		

【効能又は効果】

高血圧症

【用法及び用量】

通常、成人にはベナゼプリル塩酸塩として5～10mgを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。

ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では2.5mgから投与を開始することが望ましい。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

クレアチニンクリアランスが30mL/分以下、又は血清クレアチニン値が3mg/dL以上の重篤な腎機能障害のある患者では、投与量を減らすなど慎重に投与すること。〔本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、過度の血圧低下、腎機能の悪化を起こすおそれがある。〕（「1. 慎重投与」、【薬物動態】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) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者（「2. 重要な基本的注意」(1)の項参照）
- (2) 高カリウム血症の患者（「2. 重要な基本的注意」(2)の項参照）
- (3) 重篤な腎機能障害のある患者（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）
- (4) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体濾過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。
- (2) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。

- ※(3) アリスキレンを併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。（「3. 相互作用」の項参照）
- (4) 本剤の投与により、まれに急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は、少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
- 重症の高血圧症患者
 - 血液透析中の患者
 - 利尿降圧剤投与中の患者（特に最近利尿降圧剤投与を開始した患者）
 - 厳重な減塩療法中の患者
 - 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
 - 降圧作用に基づくめまい、ふらつき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機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用

※(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
デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエレーシスの施行 リポソーパー® イムソーパーTR® セルソーパー®	ショックを起こすことがある。	陰性に荷電したデキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートにより血中キニン系の代謝が亢進し、本剤によりブラジキニン代謝が妨げられ蓄積すると考えられている。
アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69®）を用いた血液透析	アナフィラキシーを発現することがある。	多価イオン体であるAN69®により血中キニン系の代謝が亢進し、本剤によりブラジキニン代謝が妨げられ蓄積すると考えられている。

※※(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
アリスキレン	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。 なお、eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン トリウムテン等 カリウム製剤	血清カリウム値が上昇することがあるので、血清カリウム値に注意すること。	本剤はアンジオテンシンⅡの生成を阻害することにより、血中アルドステロン濃度を減少させ、カリウム保持の方向に働くため。 危険因子：腎機能障害
シクロスポリン		高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリジノゲナーゼ製剤	本剤との併用により過度の血圧低下が引き起こされる可能性がある。	本剤のキニン分解抑制作用とカリジノゲナーゼ製剤のキニン産生作用により、血中キニン濃度が増大し血管平滑筋の弛緩が増強される可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する他の薬剤 利尿降圧剤 ニトログリセリン製剤等	降圧作用が増強されることがあるので、薬剤の用量に注意すること。	いずれも降圧作用を有するため。
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウム中毒を起こすことがある。血中リチウム濃度に注意すること。	アンジオテンシン変換酵素阻害剤は腎尿細管におけるリチウムの再吸収を促進するため。
非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs） COX-2選択的阻害剤 インドメタシン等	降圧作用が減弱されることがあるので、本剤の用量に注意すること。	本剤の降圧作用は一部プロスタグランジンの増加によるとされる。非ステロイド性消炎鎮痛剤はプロスタグランジン合成を阻害するため、その阻害の程度により降圧作用が減弱されることが考えられる。
	腎機能を悪化させるおそれがある。	プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。 危険因子：高齢者
ジベプチジルペプチダーゼ-Ⅳ阻害剤 ビルダグリプチン等	ビルダグリプチンとアンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある。	機序は不明である。

4. 副作用

承認時までの調査例数608例中、81例（13.3%）に113件の副作用が認められた。主な症状としては、咳嗽38件（6.3%）、めまい・ふらつき9件（1.5%）、頭痛4件（0.7%）などであった。また、臨床検査値異常の主なものは、ALT（GPT）上昇7件（1.2%）、AST（GOT）上昇、BUN上昇、血清クレアチニン上昇各4件（0.7%）などであった。市販後の使用成績調査6,252例中、788例（12.6%）に1,007件の副作用が認められた。主な症状としては、咳嗽459件（7.3%）、めまい・ふらつき46件（0.7%）、頭痛11件（0.2%）などであった。また、臨床検査値異常の主なものは、血清クレアチニン上昇34件（0.5%）、BUN上昇31件（0.5%）などであった。（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

(1) 重大な副作用

- 血管浮腫：呼吸困難を伴う顔面、口唇、舌、声門、喉頭の腫脹を症状とする血管浮腫**（0.1%未満）、また、**腹痛を伴う小腸血管浮腫**（頻度不明）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し、適切な処置を行うこと。
 - 急性腎不全**（頻度不明）：急性腎不全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。
 - 高カリウム血症**（頻度不明）：重篤な高カリウム血症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、直ちに適切な処置を行うこと。
 - 肝炎、肝機能障害、黄疸**（いずれも頻度不明）：肝炎、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。
 - 無顆粒球症、好中球減少**（いずれも頻度不明）：無顆粒球症、好中球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し、適切な処置を行うこと。なお、アンジオテンシン変換酵素阻害剤で、腎障害のある患者、自己免疫疾患を有する患者（特に全身性エリテマトーデス）又は免疫抑制剤の投与を受けている患者であられやすいとの報告がある。
 - 肺炎**（頻度不明）：肺炎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。
- (2) **重大な副作用（類薬）**：他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤で以下の副作用が報告されている。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) ネフローゼ症候群
- 2) 天疱瘡様症状
- 3) その他の副作用

	頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
過 敏 症 ^{注1)}	—	発疹、そう痒	光線過敏症
腎 臓	—	BUN、血清クレアチニンの上昇	蛋白尿、頻尿
血 液 ^{注2)}	—	貧血	白血球減少、血小板減少、好酸球増多
精神神経系	協調異常、いら いら感、抑うつ	めまい・ふらつ き、頭痛	眠気、不眠、不 安
循 環 器	起立性低血圧	過度の血圧低下	胸部不快感、動悸
消 化 器	—	—	嘔気・嘔吐、便秘、胃のもたれ、心窩部痛、腹部膨満感、下痢
肝 臓	—	AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDHの上昇	—
呼 吸 器	咳嗽、副鼻腔炎	咽頭部不快感	—
電 解 質 ^{注2)}	—	血清カリウム値の上昇 ^{注3)}	血清ナトリウム値の低下
そ の 他	背部痛、インポ テンシ、低血糖、 関節痛、筋肉痛	CK (CPK) 上昇、 尿酸上昇、ほて り	けん怠感、脱力 感、口唇乾燥感、 味覚異常、視覚 障害（霧視等）、 肩こり、浮腫、 耳鳴、手指関節 腫脹、知覚異常、 性欲減退、口渴

注1) このような場合には投与を中止する。

注2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行う。

注3) 特に重篤な腎機能障害、糖尿病を有する患者では注意すること。

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（例えば2.5mg/日）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) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

徴候・症状：過量投与時にみられる主な症状は、過度の低血圧である。また、電解質異常及び腎不全が起こる可能性がある。
処置：通常、次の様な処置を行う。

- 本剤服用直後である場合、活性炭を投与する。また、患者の状態に応じて、早期に胃洗浄や催吐等を行う。
- 活性代謝物ジアシド体（ベナゼプリラート）は透析によってわずかしき除去されないが、高度な腎機能障害の患者では、透析を考慮すること。又は、血液灌流（血漿交換法）を考慮すること。

○ 著しい低血圧の場合には、患者を臥位にし、下肢を挙上させる。必要ならば血管を確保し、生理食塩液、乳酸リンゲル液の補液等を行う。

9. 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）

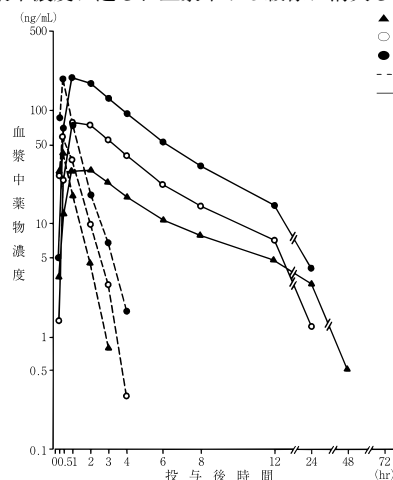
10. その他の注意

- (1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与したとき、低血糖が起こりやすいとの報告がある。
- * (2) 外国において、アンジオテンシン変換酵素阻害剤服用中の患者が膜翅目毒（ハチ毒）による脱感作中にアナフィラキシーを発現したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健康成人にベナゼプリル塩酸塩2.5mg、5mg、10mgを空腹時に単回経口投与した場合、吸収後速やかに活性代謝物ジアシド体（ベナゼプリラート）に変換され、投与後1.2～1.5時間で最高血漿中濃度に達し、血漿中から緩徐に消失した。¹⁾



投与量	ベナゼプリラート	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₍₀₋₇₂₎ (ng·hr/mL)
2.5mg		32.7	1.5	251.2
5mg		87.2	1.5	419.0
10mg		199.3	1.2	988.5

2. 代謝・排泄

- (1) 健康成人にベナゼプリル塩酸塩2.5mg、5mg、10mgを単回経口投与したとき、投与後72時間までに投与量の17.0～20.9%がベナゼプリラートとして、1%未満が未変化体ベナゼプリルとして尿中排泄された。また、ベナゼプリル、ベナゼプリラートともにグルクロン酸抱合を受け、健康成人にベナゼプリル塩酸塩10mgを単回経口投与したとき、尿中抱合型/非抱合型の比はベナゼプリルで約13.0、ベナゼプリラートで0.7を示した。¹⁾
- (2) 肝硬変患者及び健康成人にベナゼプリル塩酸塩20mgを単回経口投与したとき、ベナゼプリラートのバイオアベイラビリティは両者でほぼ同等であった。このことから、肝におけるベナゼプリラートへの変換は、肝硬変によりほとんど影響を受けないことが示唆された。²⁾（外国人のデータ）
- (3) 胆管・胆のう疾患のため胆管ドレナージを施した患者（3例）にベナゼプリル塩酸塩10mgを単回経口投与した時、投与量の4.8、15.5、4.9%（投与後24時間）がベナゼプリラートとして胆汁中に排泄された。³⁾（外国人のデータ）

3. 蛋白結合

健康成人にベナゼプリル塩酸塩10mgを単回経口投与したとき、ベナゼプリル、ベナゼプリラートの血清中蛋白結合率はそれぞれ96.2%及び91.4%（投与30分後）であった。

4. 蓄積性

健康成人にベナゼプリル塩酸塩 5mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した場合のベナゼプリラートの血漿中濃度推移から、蓄積性は示唆されていない。なお、反復投与による尿中排泄率の変化は認められていない。⁴⁾

5. 腎機能障害時の体内動態

腎機能障害患者を含む高血圧症患者にベナゼプリル塩酸塩 5mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与したとき、腎機能低下に伴うベナゼプリラートの AUC₍₀₋₂₄₎ (血中濃度曲線下面積) の増加、半減期の延長が認められ、消失の遅延が示唆されている。一方、未変化体ベナゼプリルのバイオアベイラビリティは腎機能低下の影響を受けないことが認められている。⁵⁾

【臨床成績】

軽症～中等症の本態性高血圧症を対象とした一般臨床試験及び二重盲検比較試験における本剤の降圧率は 72.6% (304/419) であった。重症高血圧症、腎障害を伴う高血圧症を対象とした一般臨床試験の降圧率はそれぞれ 88.6% (31/35)、88.2% (30/34) であった。また、軽症～中等症の本態性高血圧症を対象とした長期投与試験における本剤の降圧率は単独投与例で 78.6% (44/56)、利尿薬との併用投与例で 85.2% (23/27) であった。なお、軽症～中等症の本態性高血圧症を対象とした二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められている。

【薬効薬理】

ベナゼプリル塩酸塩は経口投与後、加水分解により活性代謝物であるジアシド体 (ベナゼプリラート) に変換される。ベナゼプリラートは、血中・組織中のアンジオテンシン変換酵素 (ACE) を特異的に阻害することで、アンジオテンシン II の生成を抑制し、末梢血管抵抗を減弱させる。また、アンジオテンシン II の減少は、アルドステロン分泌抑制につながり、腎での水・Na⁺ の再吸収抑制による体液量減少が降圧機序の一部として寄与する。さらにブラジキニンを不活性化するキニナーゼ II と ACE は同一酵素であるため、ベナゼプリラートはブラジキニンの不活性化を抑制し、ブラジキニンの降圧作用を増強する。

1. ACE 阻害作用

- (1) *In vitro* 試験において、ベナゼプリラートはウサギ肺粗標本から調製した ACE の活性を阻害した。
- (2) ベナゼプリル塩酸塩、ベナゼプリラートをラット及びイヌに経口投与あるいは静脈内投与すると、外因性アンジオテンシン I による昇圧反応は抑制された。
- (3) 高血圧自然発症ラット (SHR) への反復経口投与試験において、ベナゼプリル塩酸塩は血管壁の組織中 ACE 活性に対して持続的な阻害作用を示した。⁶⁾
- (4) 健康成人に対してベナゼプリル塩酸塩 5mg を反復経口投与 (1 日 1 回 7 日間) すると、血清 ACE 活性は 24 時間にわたり持続的に抑制された。⁴⁾

2. 降圧作用

- (1) SHR 及び腎性高血圧ラットへのベナゼプリル塩酸塩単回経口投与は用量依存的な降圧作用を示したが、正常血圧ラットの血圧に対する影響は極めて小さかった。⁷⁾
- (2) SHR、腎性高血圧ラットにおいてベナゼプリル塩酸塩の 1 日 1 回 28 日間の連続経口投与は安定した降圧作用を示した。また、休薬に伴う血圧のリバウンド現象はみられなかった。⁷⁾
- (3) 本態性高血圧症患者において、通常用量のベナゼプリル塩酸塩を 1 日 1 回反復経口投与したとき、24 時間にわたって安定した降圧作用が持続し、血圧日内変動幅及び日内較差にはほとんど影響がみられなかった。⁸⁾
- (4) SHR にベナゼプリル塩酸塩を 1 ヶ月間経口投与したとき、心臓、腎臓、脳等の主要臓器の血流量に有意な影響を及ぼすことなく血圧低下がみられた。

3. カリクレイン-キニン系への作用

イヌへのベナゼプリル塩酸塩及びベナゼプリラートの静脈内投与はブラジキニンによる降圧作用を有意に増強した。

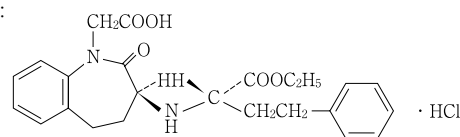
4. その他の作用

- (1) SHR にベナゼプリル塩酸塩を 12 週間連続経口投与したとき、降圧作用に伴い高血圧性心肥大の抑制作用が認められた。⁹⁾

- (2) 腎障害のある SHR へのベナゼプリル塩酸塩の 4 週間連続経口投与試験において、降圧作用とともに尿蛋白排泄の抑制が認められた。¹⁰⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：ベナゼプリル塩酸塩 (Benazepril Hydrochloride)

化学名：(-)-(3S)-3-[[(1S)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]amino]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepine-1-acetic acid monohydrochloride

分子式：C₂₄H₂₈N₂O₅ · HCl

分子量：460.95

性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。水、メタノール、エタノール (99.5)、無水酢酸又は酢酸 (100) に溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：約 182℃ (分解)

分配係数：1.33 (1-オクタノール/pH 7 緩衝液)

【包装】

チバセン錠 2.5mg	100錠 (PTP)
チバセン錠 5mg	100錠 (PTP)
	500錠 (PTP・バラ)
	700錠 (PTP)
チバセン錠 10mg	100錠 (PTP)

【主要文献】

- 1) 中島光好ほか：臨床医薬 7(5), 949, 1991 [CIBJ00011]
- 2) Kaiser, G. et al. : Biopharm. Drug Dispos. 11, 753, 1990 [CIBM00117]
- 3) Sioufi, A. et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. (Special issue) 99, 1993 [CIBM00245]
- 4) 中島光好ほか：臨床医薬 7(5), 975, 1991 [CIBJ00012]
- 5) Shionoiri, H. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 20, 348, 1992 [CIBM00185]
- 6) Zimmerman, M. B. et al. : Clin. and Exper-Theory and Practice. A9(2&3), 473, 1987 [CIBM00011]
- 7) Tanaka, M. et al. : Arzneim.-Forsch. Drug Res. 41(6), 608, 1991 [CIBM00144]
- 8) 吉永 馨ほか：臨床医薬 7(Suppl.3), 3, 1991 [CIBJ00013]
- 9) Takemori, E. et al. : Arzneim.-Forsch. Drug Res. 41(6), 612, 1991 [CIBM00145]
- 10) Yamamoto, S. et al. : Arzneim.-Forsch. Drug Res. 41(9), 913, 1991 [CIBM00156]

【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ダイレクト
〒106-8618 東京都港区西麻布 4-17-30

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30

(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

(12)

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区西麻布 4-17-30