

医薬品インタビューフォーム

消化管運動機能賦活剤

アボビス[®]カプセル25
アボビス[®]カプセル50

アクラトニウムナパジシル酸塩カプセル

ABOVIS[®]

剤形	硬カプセル剤
規格・含量	25mg：1カプセル中アクラトニウムナパジシル酸塩として25mg 50mg：1カプセル中アクラトニウムナパジシル酸塩として50mg
一般名	和名：アクラトニウムナパジシル酸塩 洋名：Aclatonium Napadisilate
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造承認年月日：1981年6月4日 薬価基準収載年月日：1981年9月1日 発売年月日：1981年9月1日
開発・製造・輸入・ 発売・販売会社名	製造販売：富山化学工業株式会社 発 売：大正富山医薬品株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・ FAX番号	

本 I F は 2009 年 8 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 作 成 し た。

目 次

I. 概要に関する項目		
1. 開発の経緯.....	1	
2. 製品の特徴及び有用性、類似薬との比較...	1	
3. 主な外国での発売状況.....	1	
II. 名称に関する項目		
1. 商品名.....	2	
2. 一般名.....	2	
3. 構造式又は示性式.....	2	
4. 分子式及び分子量.....	2	
5. 化学名（命名法）.....	2	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	
7. CAS登録番号.....	2	
III. 原薬の性状に関する項目		
1. 原薬の規制区分.....	3	
2. 起源.....	3	
3. 物理化学的性質.....	3	
4. 原薬の安定性.....	4	
5. 原薬の確認試験法.....	5	
6. 原薬の純度試験法.....	5	
7. 構造上関連のある化合物又は化合物群.....	5	
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形.....	6	
2. 製剤上の特徴.....	6	
3. 製剤の組成.....	6	
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	6	
5. 製剤の安定性.....	7	
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	7	
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7	
8. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	
9. 溶出試験.....	7	
10. 生物学的試験法.....	7	
11. 製剤中の原薬確認試験.....	7	
12. 製剤中の原薬定量法.....	7	
13. 力価.....	7	
14. その他.....	7	
V. 治療に関する項目		
1. 効能・効果.....	8	
2. 用法・用量.....	8	
3. 臨床適用.....	9	
4. その他の薬理作用.....	10	
5. 治療の特徴.....	10	
VI. 使用上の注意に関する項目		
1. 警告とその理由.....	11	
2. 一般的注意とその理由及び処置方法.....	11	
3. 禁忌とその理由.....	11	
4. 慎重投与とその理由.....	13	
5. 副作用.....	13	
6. 薬物アレルギーに対する注意及び試験法..	16	
7. 高齢者への投与.....	16	
8. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	16	
9. 小児等への投与.....	16	
10. 相互作用.....	16	
11. 臨床検査値への影響.....	16	
12. 適用上の注意.....	17	
13. 過量投与時.....	17	
14. その他.....	17	
VII. 薬効薬理に関する項目		
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群..	18	
2. 薬理作用.....	18	
3. 薬理学的特徴.....	20	
VIII. 体内薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移、測定法.....	21	
2. 薬物速度論的パラメータ.....	21	
3. 作用発現時間.....	21	
4. 作用持続時間.....	21	
5. 吸収.....	22	
6. 分布.....	22	
7. 代謝.....	22	
8. 排泄.....	23	
9. 透析等による除去率.....	23	
IX. 非臨床試験に関する項目		
1. 一般薬理.....	24	
2. 毒性.....	24	
3. 動物での体内動態.....	25	

目 次

X. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限..... 27
2. 貯法・保存条件..... 27
3. 薬剤取扱い上の注意点..... 27
4. 包装..... 27
5. 同一成分、同効薬..... 27
6. 製造・輸入承認年月日、承認番号..... 27
7. 薬価基準収載年月日..... 27
8. 再審査期間の年数..... 27
9. 長期投与の可否..... 27
10. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード.... 27

XI. 文献

1. 引用文献..... 28
2. その他の参考文献..... 29
3. 文献請求先..... 29

XII. 末尾

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

近年、高齢者の増加や消化器系手術の適用拡大などに伴い、消化管運動機能の低下した患者が増加している。

消化管運動機能の低下とこれに伴う愁訴を改善する薬物として、副交感神経刺激剤や中枢性の消化管運動機能改善剤が広く用いられてきた。しかし、従来の副交感神経刺激剤は生体内で分解されにくいいため、消化器系以外にも好ましくない作用の発現とともに、胃液分泌も亢進する。また、中枢性の消化管運動機能改善剤は中枢を介して消化管に作用するため、中枢性の副作用や内分泌系の異常を発現する恐れがある。そこで、さらに有効性と安全性の高い薬剤の開発が望まれた。

アクラトニウムナパジシル酸塩はこのような要望にこたえるべく、富山化学工業(株)総合研究所で開発された消化管運動機能改善剤で、古くから漢方に用いられてきた葛根の有効成分として分離した消化管運動の促進作用を有するKassein Rをモデルとしたものである。

本剤は経口投与後、速やかに消化管組織に取り込まれ、各組織のアセチルコリン受容体に直接作用して消化管の運動を促進する。その作用は生体の生理的なリズムによく一致し、しかもその際、胃液分泌にはほとんど影響を与えないことが認められている。

1976年～1978年、国内26研究機関において787症例に臨床的検討が行われ、慢性胃炎、胆道ジスキネジー、消化管手術後などに伴い消化管運動機能が低下した症例に対し、運動機能の促進と各種症状を速やかに改善し、優れた臨床効果が得られた。また二重盲検比較試験においても、対照薬のメトクロプラミドと比較し有意に優れた成績が認められ、1981年6月に承認を得て発売に至った。その後、1988年9月に再審査が終了している。

2. 製品の特徴及び有用性、類似薬との比較

- 1) 低下した胃・腸、胆道系の運動機能を促進し、各種消化器症状を改善します。
- 2) 経口投与後、消化管平滑筋に血行を介さず直接作用します。
- 3) 消化管平滑筋のアセチルコリン—ムスカリン性 (Ach-M) 受容体に選択的に作用します。
- 4) 慢性胃炎、胆道ジスキネジー、消化管手術後の各種症状に有効です。
- 5) 副作用発現率は0.83% (102/12,350例)。

3. 主な外国での発売状況

Han All Abovis capsule

(Han All Pharmaceutical Co., Ltd., 韓国, 1994年発売)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 商品名

(1) 和名

アボビスカプセル25 アボビスカプセル50

(2) 洋名

ABOVIS Capsule 25 ABOVIS Capsule 50

(3) 名称の由来

「Abovis」はAbo+visの合成語で、Aboはabdomen（腹部）からvisはラテン語のvires（活力）からとっており、「消化管に活力をあたえる」という意味を示す。

2. 一般名

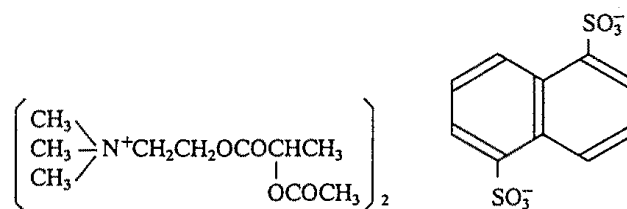
(1) 和名（命名法）

アクラトニウムナパジシル酸塩(JAN)

(2) 洋名（命名法）

Aclatonium Napadisilate (JAN, INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₃₀H₄₆N₂O₁₄S₂

分子量：722.82

5. 化学名（命名法）

(2-acetyl-2-(2-acetyl-2-oxoethyl) trimethylammonium-hemi-1,5-naphthalenedisulfonate (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

記号番号（治験番号）：TM-723

7. CAS登録番号

55077-30-0

Ⅲ. 原薬の性状に関する項目

1. 原薬の規制区分

該当しない

2. 起源

昭和44年、故金沢大学名誉教授三浦孝次先生らが葛根の有効成分として分離した消化管運動の促進作用を有するKassein Rをモデルとして開発された。

3. 物理化学的性質

(1) 外観・性状¹⁾

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、またはわずかに特異なおいがあり、味は苦い。

(2) 溶解性¹⁾

水にきわめて溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)、アセトン、酢酸エチル、クロロホルム、ジエチルエーテル、ベンゼン又はヘキサンにほとんど溶けない。

溶 媒	1 gを溶解するに要する溶媒量(mL)	日本薬局方の溶解性の表現
水	0.9	きわめて溶けやすい
メ タ ノ ー ル	20	やや溶けやすい
エ タ ノ ー ル (95)	10000以上	ほとんど溶けない
ア セ ト ン	10000以上	ほとんど溶けない
酢 酸 エ チ ル	10000以上	ほとんど溶けない
ク ロ ロ ホ ル ム	10000以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10000以上	ほとんど溶けない
ベ ン ゼ ン	10000以上	ほとんど溶けない
ヘ キ サ ン	10000以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性¹⁾

各種相対湿度で25°、48時間で保存したとき、相対湿度81.1%以下ではほとんど吸湿しない。

相対湿度(%)	水分量(%)
22.5	0.22±0.05
33.0	0.38±0.12
57.7	0.56±0.08
75.3	0.61±0.08
81.1	0.74±0.08
88.0	1.53±0.23
92.5	2.83±0.14
100	10.32±0.80

(25° , 48hr)

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：188～192°

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

Ⅲ. 原薬の性状に関する項目

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値¹⁾

旋光度：本品は、構造式中に1個の不斉炭素を有しているが、光学的には不活性なラセミ体であるので、旋光性を示さない。

吸光度：本品の0.001%水溶液について水を照射として波長226nm及び287nmにおける吸光度 ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$) は次表のとおりである。

	226nm	287nm
吸光度 ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$)	907	135

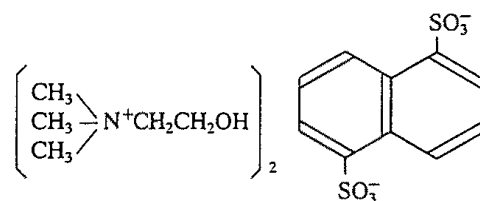
4. 原薬の安定性²⁾

次表に示す室温、熱、光、湿度条件に対してアクラトニウムナパジシル酸塩原薬の変化はほとんど認められず安定であった。

試験	保存条件	保存期間	保存形態	外観	含量 (%)	分解物・類縁物質
長期保存試験	室温 ^{a)}	30カ月	ガラス瓶 (密栓)	変化なし	98.1~99.4	変化なし
熱	105°	4日間	ガラス瓶 (密栓)	変化なし	99.0~100.2	変化なし
	60°	60日間			98.4~99.1	
	40°	12カ月			98.4~99.2	
光	直射日光 室内散光	60時間	無色 ガラス瓶 (密栓)	変化なし	98.7~99.2	変化なし
		12カ月			98.0~99.5	
熱及び湿度	40° 75%RH	60日間	ガラス瓶 (開栓)	変化なし	96.7~97.4	60日間の保存により分解物Iが認められた
		60日間	ガラス瓶 (密栓)	変化なし	99.2~99.4	変化なし

a) 温度：14~31°， 相対湿度：40~90%

分解物I：コリン1，5-ナフタリンジルスルホネート



Ⅲ. 原薬の性状に関する項目

5. 原薬の確認試験法¹⁾

1) エステル基の確認

本品の水溶液（1→100）1 mLに塩酸ヒドロキシルアミン溶液（1→10）1 mL及び水酸化ナトリウム試液2 mLを加えてよく振り混ぜ、希塩酸2 mL及び希塩化第二鉄溶液0.5 mLを加えるとき、液は赤紫色を呈する。

2) アセチル基の確認

本品の水溶液（1→10）1 mLにエタノール1 mL及び硫酸1 mLを加え、水浴上で加熱するとき、酢酸エチルのにおいを発する。

3) ラクトイル基の確認

本品の水溶液（1→10）1 mLに過マンガン酸カリウム試液1 mL及び硫酸0.2 mLを加え、水浴上で加熱するとき、アセトアルデヒドのにおいを発する。

4) トリメチルアンモニウム基の確認

本品の水溶液（1→10）5 mLに水酸化ナトリウム2 gを加えて加熱するとき、アミン臭を発し、そのガスは潤した赤色リトマス試験液を青変する。

5) 1, 5-ナフタリンジスルホン酸塩の確認

本品の水溶液（1→10）5 mLに塩化バリウム試液1 mLを加えて振り混ぜ、放置するとき、白色の沈殿を生じる。

6) 紫外線吸収スペクトル

本品の水溶液（1→100,000）の吸収スペクトルを測定するとき、波長224～228nm及び波長286～290nmに吸収の極大と波長275～279nm、297～301nm及び318～322nmに吸収の肩を示す。

6. 原薬の純度試験法¹⁾

TLC法

展開溶媒：n-ブタノール・酢酸・水混液（5：1：4）

薄層板：薄層クロマトグラフ用セルローズ

判定：展開した薄層板にドラーゲンドルフ試液を噴霧するとき、だいたい色の単一のスポットを認める。

7. 構造上関連のある化合物又は化合物群

塩化カルプロニウム、塩化ベタネコール

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

商品名	剤形	サイズ	色	重量
アボビスカプセル25	硬カプセル	4号	キャップ・ボディとも不透明な淡青色	150mg
アボビスカプセル50		3号		270mg

(2) 製剤の物性¹⁾

- ・崩壊試験：日局一般試験法の崩壊試験(4)カプセル剤の項により試験を行うとき、これに適合する。
- ・重量偏差試験：日局一般試験法の重量偏差試験法のカプセル剤の項に定める硬カプセル剤の重量偏差試験を行うとき、これに適合する。

(3) 識別コード (PTP)

商品名	識別コード
アボビスカプセル25	Δ AV G 25
アボビスカプセル50	Δ AV G 50

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の有無及び安定なpH域等

該当しない

(5) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

2. 製剤上の特徴

特になし

3. 製剤の組成

(1) 原薬（活性成分）の含量

アボビスカプセル25・アボビスカプセル50は、1カプセル中にアクラトニウムナパジシル酸塩をそれぞれ25mg及び50mg含有する。

(2) 保存剤、賦形剤、安定剤、溶媒、溶解補助剤、基剤等

アボビスカプセル25・アボビスカプセル50は、添加物としていずれもトウモロコシデンプンおよびカプセル本体に酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、青色1号、ゼラチンを含有する。

(3) 添付溶解液の組成及び内容量

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の安定性²⁾

	保存試験	保存条件	期間	保存形態	外観	含量	分解物・類縁物質
25 mg・50 mg 製剤	長期保存試験	室温 ^{a)}	30カ月 24カ月	密栓バラ包装 PTPアルミ包装 PTP包装	変化なし	99.1~101.7 99.6~103.5 83.6~95.0	PTP包装のみの21, 24カ月保存で分解物Iが認められた
	熱	40°	12カ月	密栓バラ包装 PTPアルミ包装	変化なし	99.7~102.9 99.5~103.2	変化なし
	光	直射日光 室内散光	60時間 12カ月	密栓バラ包装	変化なし	99.7~102.6 99.9~102.3	変化なし
	湿度	40° 75%RH	12カ月	PTPアルミ包装	変化なし	99.9~103.6	変化なし

a) 温度：14~31°， 相対湿度：40~90%
PTPアルミ包装：最終包装品

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 混入する可能性のある夾雑物

分解物としてコリン1, 5-ナフタリンジルスルホネートおよびアセチル乳酸の検出が認められている。

9. 溶出試験

該当資料なし

10. 生物学的試験法

該当しない

11. 製剤中の原薬確認試験¹⁾

Ⅲ-5. 原薬の確認試験法に準じる

12. 製剤中の原薬定量法¹⁾

ブロムクレゾールグリーン比色法

13. 力価

アクラトニウムナパジシル酸塩 ($C_{30}H_{46}N_2O_{14}S_2$) としての量を重量で示す。

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果

次の場合における消化器機能異常（悪心、嘔吐、食欲不振、腹部膨満感）
慢性胃炎
胆道ジスキネジー
消化管手術後

2. 用法・用量

(1) 用量

通常、成人1回アクラトニウムナパジシル酸塩として25～50mgを1日3回経口投与する。

(2) 用法

なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。

(3) 最大使用投与量・投与期間

最大使用投与量：300mg/日

最大投与期間：189日（150mg/日）

(4) 小児用量

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（使用経験が少ない）。

(5) 高齢者用量

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量に留意すること。

(6) 臓器障害時の投与量

(7) 透析時の補正投与量

(8) 特殊患者群に対する注意

(9) 特別な投与方法

V. 治療に関する項目

3. 臨床適用

(1) 臨床効果^{3)~26)}

消化器疾患に伴う不定愁訴及び外科手術後の不定愁訴に対して26施設787例について実施された一般臨床試験の症状別有効性は次の通りである。

愁訴別・疾患別最終全般改善度

疾患名 愁 訴	慢性胃炎	胆道ジスキネジー	消化管手術後	その他	合計
腹部膨満感(もたれ)	197/ 273 (72.2)	32/ 44 (72.7)	220/270 (81.5)	56/ 79 (70.9)	505/ 666 (75.8)
食欲不振	170/ 224 (75.9)	25/ 38 (65.8)	82/104 (78.8)	51/ 69 (73.9)	328/ 435 (75.4)
悪 心	99/ 131 (75.6)	16/ 19 (84.2)	36/ 40 (90.0)	22/ 24 (91.7)	173/ 214 (80.8)
嘔 吐	13/ 18 (72.2)	3/ 3 (100)	15/ 15 (100)	4/ 4 (100)	35/ 40 (87.5)
その他 〔上腹部不快感〕 〔心窩部痛など〕	559/ 811 (68.9)	166/233 (71.2)	113/138 (81.9)	212/325 (65.2)	1050/1507 (69.7)
合 計	1038/1457 (71.2)	242/337 (71.8)	466/567 (82.2)	345/501 (68.9)	2091/2862 (73.1)

有効件数/検討件数 (有効以上の%)

(2) 従来使用されている薬物との比較臨床試験データ^{29)~31)}

比較対照試験

対象疾患：慢性胃炎、胆道ジスキネジー、消化管手術後

対 照 薬：メトクロプラミド、プラセボ

症 例 数：

	慢性胃炎	胆道ジスキネジー	消化管手術後
アボビス (T) 群	193	65	132
メトクロプラミド (M) 群	192	63	136
プラセボ (P) 群	190	60	144

用法・用量：

T 群 (アボビス50mg+プラセボ) × 3/日

M 群 (メトクロプラミド10mg+プラセボ) × 3/日

P 群プラセボ× 3/日

投与期間：14日間投与

V. 治療に関する項目

二重盲検比較試験成績

	薬剤	慢性胃炎	胆道ジスキネジー	消化管手術後
有効率 (%) (有効以上)	T	120/181 (66.3) $\overline{\text{J}}^*$	40/60 (66.7) $\overline{\text{J}}^*$	81/125 (64.8) $\overline{\text{J}}^*$
	M	92/177 (52.0) $\overline{\text{J}}^{**}$	26/59 (44.1) $\overline{\text{J}}^{**}$	57/134 (42.5) $\overline{\text{J}}^*$
	P	66/168 (39.3) $\overline{\text{J}}^*$	20/53 (37.7) $\overline{\text{J}}^*$	44/139 (31.7) $\overline{\text{J}}^*$
副作用 (%)	T	3/193 (1.6)	3/65 (4.6)	0/132 (0)
	M	8/192 (4.2)	5/63 (7.9)	1/136 (0.7)
	P	8/190 (4.2)	4/60 (6.7)	2/144 (1.4)
有効率 (%) (有用以上)	T	119/181 (65.7) $\overline{\text{J}}^*$	40/60 (66.7) $\overline{\text{J}}^*$	81/125 (64.8) $\overline{\text{J}}^*$
	M	86/177 (48.6) $\overline{\text{J}}^{**}$	25/59 (42.4) $\overline{\text{J}}^{**}$	56/134 (41.8) $\overline{\text{J}}^*$
	P	63/168 (37.5) $\overline{\text{J}}^*$	20/53 (37.7) $\overline{\text{J}}^*$	42/139 (30.2) $\overline{\text{J}}^*$

** : $p < 0.01$ * : $p < 0.05$ (χ^2 検定)

4. その他の薬理作用

5. 治療的特徴

VI. 使用上の注意に関する項目

1. 警告とその理由

なし

2. 一般的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

本剤には副交感神経刺激作用があるので、その点に留意して使用すること。

理由

本剤は胃・腸の平滑筋における副交感神経系のアセチルコリン受容体に結合し、直接刺激することによって胃・腸の運動を促進する。本剤は作用発現後、薬理活性を示す塩基部分は小腸からその大部分が吸収され、速やかにコリンエステラーゼによって分解・不活性化されて代謝・排泄されることから、消化管以外への作用は極めて少ないと考えられるが、副交感神経は人体の臓器のほとんどを支配しており、消化管への直接作用以外に、消化管以外の部位にも副交感神経刺激作用を及ぼす可能性があることを留意しておく必要がある。

3. 禁忌とその理由

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 1 気管支喘息の患者
〔気管支を収縮し、喘息発作を誘発するおそれがある〕
- 2 甲状腺機能亢進症の患者
〔心房細動を誘発又は悪化させるおそれがある〕
- 3 消化性潰瘍（活動期）の患者
〔潰瘍を悪化させるおそれがある〕
- 4 てんかんの患者
〔痙攣を増強するおそれがある〕
- 5 パーキンソン病の患者
〔症状を悪化させるおそれがある〕
- 6 徐脈等の著明な迷走神経亢進状態にある患者
〔迷走神経亢進状態をさらに悪化させるおそれがある〕
- 7 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕
〔「8. 妊娠、産婦、授乳婦への投与」の項参照〕

理由

- (1) 副交感神経系の神経終末から放出されるアセチルコリンが気管支平滑筋細胞上のムスカリン受容体を活性化し、気管支の収縮を起こす。従って、本剤はアセチルコリンと同様の作用を有するため気管支を収縮し、喘息発作を誘発するおそれがある。

VI. 使用上の注意に関する項目

- (2) 甲状腺機能亢進症患者では不整脈として心房細動が高い頻度で認められる。一般に、心臓に対するアセチルコリンの作用は心拍数の抑制と心収縮力の低下であるが、心房筋だけは不応期が短縮し、伝導速度を速め、心房細動を起こしやすくなる。従って、本剤はアセチルコリンと同様の作用を有するため、甲状腺機能亢進症患者に認められる心房細動などを悪化させるおそれがある。
- (3) 本剤は胃・腸平滑筋のアセチルコリン受容体に選択的に働いて胃・腸運動を促進するものの、胃酸の分泌を促進する壁細胞受容体とは親和性が低く、胃酸分泌にはほとんど影響を及ぼさない。しかし、消化性潰瘍の活動期に胃腸運動を促進することは病態を悪化させるおそれがあり、また、同効薬では胃酸分泌促進作用を有することから、「消化性潰瘍」に対し禁忌の記載となっているため、本剤も消化性潰瘍の活動期には禁忌としている。
- (4) てんかんは反復する痙攣性の発作によって特徴づけられ、さまざまな病因の結果として生じる慢性の脳疾患である。この痙攣は、大脳皮質運動野または運動神経路の興奮によって引き起こされる。脳神経においてアセチルコリン神経系は促進的に働くとともに、末梢でもコリン作動性神経興奮薬は運動神経末端のアセチルコリン受容体と結合し運動神経を興奮させるため、痙攣を増強する可能性がある。従って、本剤はアセチルコリンと同様の作用を有するため痙攣を増強することが考えられる。
- (5) パーキンソン病は脳内のドパミン量を増加させることにより軽快する。また、ドパミン神経系はアセチルコリン神経系と拮抗関係にあるため、ドパミン神経系の障害により相対的に優位となっているアセチルコリン神経系を抑えることでも症状が軽快する。従って、本剤の投与によりアセチルコリン神経系優位の状態がさらに増強され、パーキンソン病の症状をさらに悪化させることが考えられる。
- (6) 心臓は副交感神経（心臓を支配しているのは迷走神経）刺激により心拍数が減少する。従って、徐脈等の著明な迷走神経亢進状態にある患者に本剤を投与すると、さらに症状を悪化させるおそれがある。
- (7) 本剤は経口投与すると、薬理活性を示す塩基部分は作用発現後にコリンエステラーゼにより速やかに加水分解されてコリンとアセチル乳酸になる。しかし、ラットに経口投与した場合、尿中及び胆汁中にも未変化体の塩基部分がわずかに検出されており、血液中でも検出限界以下ではあるものの、未変化体の塩基部分が存在することが推測されている。従って、本剤を妊婦に投与すると副交感神経系の刺激により子宮を収縮させ、胎児への悪影響や妊娠末期における早産をきたすおそれがある。

VI. 使用上の注意に関する項目

4. 慎重投与とその理由

なし

5. 副作用

副作用

承認時までの調査では、副作用（臨床検査値の変動を含む）は787例中20例（2.54%）であった。また、承認後6年間（1981年6月～1987年6月）の使用成績調査では、11,563例中82例（0.71%）であった。

再審査終了時において、副作用は総症例12,350例中102例（0.83%）に認められ、発現件数は165件であった。その主なものは下痢16件（0.13%）、悪心16件（0.13%）、腹痛15件（0.12%）等であった。

なお、次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	0.1～1%未満	0.1%未満
過 敏 症	—	発疹、痒痒感
消 化 器	腹痛、下痢、悪心	嘔吐、胃部不快感 胸やけ、便秘、食欲不振 腹部膨満感、軟便 唾液増加
精神神経系	—	眠気、手指振戦
そ の 他	—	動悸、倦怠感、発汗

VI. 使用上の注意に関する項目

(1) 項目別副作用発現率及び臨床検査値異常

承認時及び承認時以降6年間の調査報告12,350例中102例(0.83%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主な項目は悪心、下痢、腹痛などの消化器症状であり、各項目の合計発現件数は165件であった。

	承認時までの調査	承認時以降の累計	合計
	昭和51年1月～53年12月	昭和56年6月～62年6月	
調査症例数	787	11,563	12,350
副作用発現症例数	20	82	102
副作用発現件数	26	139	165
副作用発現症例率(%)	2.54	0.71	0.83
副作用の種類		発現件数(%)	
過敏症状	0	9 (0.08)	9 (0.07)
蕁麻疹	0	1 (0.01)	1 (0.01)
発疹	0	7 (0.06)	7 (0.06)
癢痒感	0	2 (0.02)	2 (0.02)
精神神経系	2 (0.25)	8 (0.07)	10 (0.08)
眠気	2 (0.25)	2 (0.02)	4 (0.03)
不眠	0	1 (0.01)	1 (0.01)
焦躁感	0	2 (0.02)	2 (0.02)
めまい	0	1 (0.01)	1 (0.01)
頭痛	0	2 (0.02)	2 (0.02)
手指振戦	0	1 (0.01)	1 (0.01)
消化器	17 (2.16)	49 (0.42)	66 (0.53)
下痢	4 (0.51)	12 (0.10)	16 (0.13)
軟便	1 (0.13)	2 (0.02)	3 (0.02)
悪心	1 (0.13)	15 (0.10)	16 (0.13)
嘔吐	1 (0.13)	5 (0.04)	6 (0.05)
食欲不振	1 (0.13)	3 (0.03)	4 (0.03)
胃痛	0	2 (0.02)	2 (0.02)
胃部不快感	5 (0.64)	2 (0.02)	7 (0.06)
胸やけ	2 (0.25)	3 (0.03)	5 (0.04)
ゲップ	0	2 (0.02)	2 (0.02)
腹痛	4 (0.51)	11 (0.10)	15 (0.12)
腹部不快感	0	3 (0.03)	3 (0.02)
腹部膨満感	1 (0.13)	4 (0.03)	5 (0.04)
便秘	1 (0.13)	1 (0.01)	2 (0.02)
唾液増加	1 (0.13)	0	1 (0.01)
肝臓	1 (0.13)	17 (0.15)	18 (0.15)
ビリルビン上昇	0	1 (0.01)	1 (0.01)
GOT上昇	0	7 (0.06)	7 (0.06)
GPT上昇	0	8 (0.07)	8 (0.06)
A1-P上昇	1 (0.13)	3 (0.03)	4 (0.03)
LDH上昇	0	2 (0.02)	2 (0.02)
γ-GTP上昇	0	6 (0.05)	6 (0.05)
LAP上昇	0	3 (0.03)	3 (0.02)
コリンエステラーゼ低下	0	2 (0.02)	2 (0.02)
肝機能障害	0	2 (0.02)	2 (0.02)

VI. 使用上の注意に関する項目

副作用の種類	承認時までの調査	承認時以降の累計	合計
	昭和51年1月～53年12月	昭和56年6月～62年6月	
副作用の種類		発 現 件 数 (%)	
腎臓	0	2 (0.02)	2 (0.02)
蛋白尿	0	1 (0.01)	1 (0.01)
BUN上昇	0	1 (0.01)	1 (0.01)
血液	0	4 (0.03)	4 (0.03)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.01)	1 (0.01)
ヘマトクリット減少	0	1 (0.01)	1 (0.01)
白血球減少	0	1 (0.01)	1 (0.01)
白血球増多	0	1 (0.01)	1 (0.01)
好中球減少	0	1 (0.01)	1 (0.01)
リンパ球増多	0	1 (0.01)	1 (0.01)
循環器	0	3 (0.03)	3 (0.02)
動悸	0	2 (0.02)	2 (0.02)
四肢冷感	0	1 (0.01)	1 (0.01)
その他	1 (0.13)	10 (0.09)	11 (0.09)
季肋部痛	0	1 (0.01)	1 (0.01)
不快感	0	1 (0.01)	1 (0.01)
倦怠感	0	2 (0.02)	2 (0.02)
口渇	0	1 (0.01)	1 (0.01)
発汗	1 (0.13)	1 (0.01)	2 (0.02)
血糖上昇	0	3 (0.03)	3 (0.02)
血中尿酸上昇	0	1 (0.01)	1 (0.01)

(2) 背景別副作用出現率

要 因		症例数	副作用発 現症例数	副 作 用 発現件数	副作用発現 症例率 (%)	
性 別	男	5527	34	57	0.62	
	女	6022	48	82	0.80	
	不明	14	0	0	0	
患 者 年 齢	10歳未満	3	0	0	0	
	10歳以上20歳未満	175	1	2	0.57	
	20歳以上30歳未満	879	3	3	0.34	
	30歳以上40歳未満	1440	9	12	0.62	
	40歳以上50歳未満	2019	9	13	0.45	
	50歳以上60歳未満	2537	29	63	1.14	
	60歳以上70歳未満	2210	18	24	0.81	
	70歳以上80歳未満	1831	11	20	0.60	
	80歳以上	463	2	2	0.43	
不明	6	0	0	0		
外 来 ・ 入 院 別	外 来	8742	66	105	0.75	
	入 院	2664	15	28	0.56	
	外来→入院	102	1	6	0.98	
	不明	55	0	0	0	
基礎疾患 合併症の 有 無	あり	6379	60	110	0.94	
	なし	5177	22	29	0.42	
	不明	7	0	0	0	
使 用 理 由	慢性胃炎	合併症あり	4501	35	62	0.78
		合併症なし	3789	12	12	0.32
	胆道ジス キネジー	合併症あり	246	1	5	0.41
		合併症なし	141	0	0	0
	消化管 手術後	合併症あり	979	15	26	1.53
		合併症なし	0	0	0	0
	その他	単一疾患	1347	13	29	0.97
		複数疾患	718	7	10	0.97

承認時以降6年間（昭和56年6月～62年6月）集計

VI. 使用上の注意に関する項目

(3) 副作用発生原因及び処置方法

(4) 日本で見られていない
外国での副作用報告
及びその出典

特になし

6. 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

種 類	0.1～1%未満	0.1%未満
過 敏 症	—	発疹、掻痒感

7. 高齢者への投与

高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、用量に留意すること。

8. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦・産婦・授乳婦等への投与

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投与しないこと。

9. 小児等への投与

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（使用経験が少ない）。

10. 相互作用

(1) 併用療法時の注意

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
抗コリンエステラーゼ剤	本剤の作用が増強されることがある。	抗コリンエステラーゼ剤により本剤の代謝が抑制される。

(2) 食物、嗜好品等による影響

該当資料なし

11. 臨床検査値への影響

VI. 使用上の注意に関する項目

12. 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）。

13. 過量投与時

特に定められていない。

14. その他

VII. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

メトクロプラミド、トリメブチン、ドンペリドン、シサプリド、塩化ベタネコール、塩化カルプロニウム

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{32)~34)}

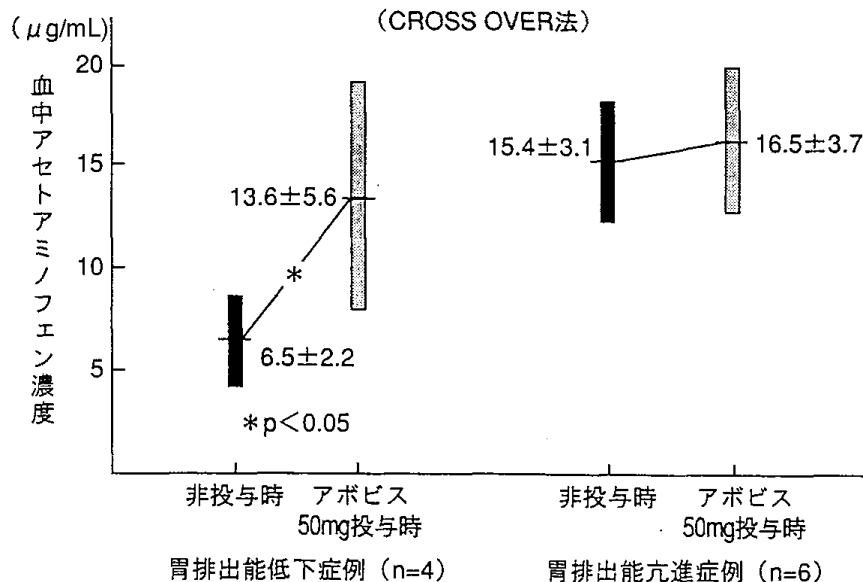
消化管運動は中枢から発生した促進的に働く副交感神経（迷走神経）と抑制的に働く交感神経による二重支配ならびに末梢性の壁内神経系の支配によって制御されている。アクラトニウムナパジシル酸塩はモルモット摘出回腸標本を収縮させ、その用量-作用曲線はアトロピンにより平行移動され抗ヒスタミン剤などの影響を受けず、アセチルコリンと類似の作用を示した。従って、本剤の作用点は迷走神経上ではなく、消化管平滑筋にあるアセチルコリン受容体に直接作用し、消化管運動を促進させると考えられる。

(2) 効力を裏付ける試験成績

1) 胃内容物排出促進作用^{35), 36)}

慢性萎縮性胃炎患者を胃排出能が低下した症例と亢進している症例の2群に分けアクラトニウムナパジシル酸塩50mgを経口投与し、アセトアミノフェンをマーカーとした胃内容物排出作用の検討では、胃排出能低下症例に対して有意な排出改善作用が認められたのに対し、排出亢進例では明らかな作用を示さなかった。

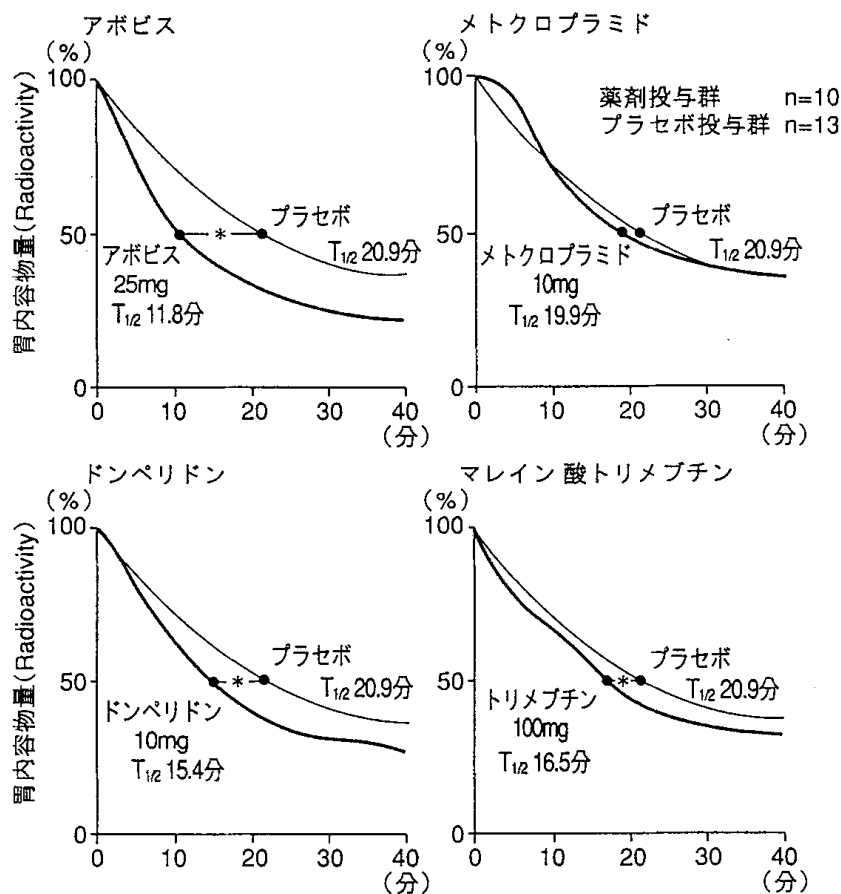
胃内容物排出促進作用（慢性萎縮性胃炎）



VII. 薬効薬理に関する項目

また、健常成人にアクラトニウムナパジシル酸塩25mgを経口投与し、ラジオアイソトープ法による胃排出作用の検討では比較薬剤（メトクロプラミド、ドンペリドン、トリメブチン）中最も強い排出促進作用が認められている。

胃内容物排出曲線（健常成人）



$T_{1/2}$: 試験食の1/2が胃から排出されるまでの時間 (分)
Student-test * : $p < 0.05$

2) 胆道系に対する作用³⁷⁾

健常成人の胆道系に対する作用を胆道末端乳頭開口部にPressure sensorを挿入し、胆道末端部の運動を測定した結果、アクラトニウムナパジシル酸塩50mgの十二指腸内投与で、運動促進作用が認められ、胆汁の十二指腸内への排出促進作用が示唆された。

3) 胃液分泌に対する影響⁴⁾

健康人及び各種胃疾患患者にアクラトニウムナパジシル酸塩100mgの経口投与でも非刺激時及び刺激後（テトラガストリン4.0 μ g/kg i. m.）の胃液分泌量、胃液酸度、ペプシン濃度などに有意な作用は認められていない。

VII. 薬効薬理に関する項目

3. 薬理学的特徴

アボビスは消化管平滑筋に存在するアセチルコリンームスカリン受容体へ直接作用し消化管運動を促進する。従って、消化管手術後など迷走神経が切離されている患者でも直接作用し、効果が期待される。

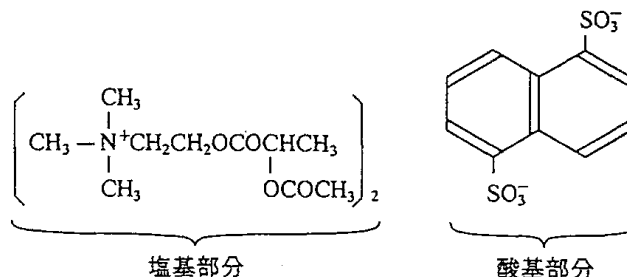
VIII. 体内薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移、測定法	
(1) 治療上有効な血中濃度	該当しない アボビスは主に血中（体循環）を介さず、消化管平滑筋に直接作用する（VIII-5、7、8参照）。
(2) 最高血中濃度到達時間	該当しない
(3) 通常用量での血中濃度	該当しない
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 吸収速度定数 (Ka)	該当資料なし
(2) 消失速度定数 (Kel)	該当資料なし
(3) 分布容積 (Vd)	該当資料なし
(4) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
(5) クリアランス (Cr)	該当資料なし
(6) バイオアベイラビリティ	該当資料なし
3. 作用発現時間	該当資料なし
4. 作用持続時間	該当資料なし

VIII. 体内薬物動態に関する項目

5. 吸収³⁸⁾

吸収部位、経路：アボビスは消化管において塩基部分と酸基部分に分かれる。薬理活性を示す塩基部分のほとんどは吸収されるものの、コリンエステラーゼにより速やかに加水分解され、不活化される。また、薬理活性を示さない酸基部分はほとんど吸収されることなく糞中へ排出される。



6. 分布

- | | |
|----------------|--------|
| (1) 血液—脳関門通過性 | 該当資料なし |
| (2) 血液—胎盤関門通過性 | 該当資料なし |
| (3) 母乳中への移行性 | 該当資料なし |
| (4) 髄液への移行性 | 該当資料なし |

7. 代謝

- | | |
|-------------------------------|---|
| (1) 代謝部位及び代謝経路 ³⁸⁾ | <p>アボビスは消化管において塩基部分と酸基部分に分離され、薬理活性を示す塩基部分は小腸よりほぼ完全に吸収されるが、吸収された塩基部分は消化管組織の受容体に作用するとともにコリンエステラーゼにより徐々に代謝される。</p> <p>まずコリンエステルが加水分解されてコリンとアセチル乳酸になり、コリンはさらにコリン代謝系により代謝されて生体内物質として利用される。</p> <p>一方、アセチル乳酸は半量以上がそのまま尿中に排泄されるが、残りはさらに代謝されて乳酸及び酢酸となってそれぞれの代謝系に入ると考えられる。</p> |
| (2) 初回通過効果の有無及びその割合 | 該当資料なし |
| (3) 代謝物の活性の有無 | なし |
| (4) 活性代謝物の速度論的パラメータ | 該当資料なし |

VIII. 体内薬物動態に関する項目

8. 排泄^{38), 39)}

- (1) 排泄部位
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度

アボビスの塩基部分は生体内で代謝され、コリンとアセチル乳酸となり、コリンはコリン代謝系によりさらに代謝されて生体内で利用された後、尿や呼気中に排泄される。

一方、ヒト5名にアボビス100mgを空腹時服用したときのアセチル乳酸の尿中排泄推移は投与後12hrまでに尿中に約40%が排泄される。

9. 透析等による除去率

- (1) 腹膜透析
- (2) 血液透析
- (3) 直接血液灌流

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理^{32), 40), 41)}

アクラトニウムナパジシル酸塩の一般薬理作用をイヌ、ネコ、ウサギ、モルモット、ラット及びマウスを用いて検討した結果、1,000~4,000mg/kgの経口投与では中枢神経系、末梢神経系、呼吸器系、循環器系、消化管以外の平滑筋及び泌尿器系に対しほとんど影響を及ぼさなかった。皮下投与及び静脈内投与の場合に一過性の血圧低下及び呼吸数の増加などが認められたが、その作用は弱く、塩化カルプロニウムの1/100程度であった。

また、血液に及ぼす影響については血液凝固作用及び血小板凝集作用に対してほとんど影響は及ぼさなかった。

2. 毒性

(1) 急性毒性³²⁾

LD₅₀ (mg/kg)

動物	性別	静脈内	皮下	経口
マウス (ddY系)	♂	45.3	826.5	>15,000
	♀	45.5	930.2	>15,000
ラット (Wistar系)	♂	45.6	1021	>12,500
	♀	62.0	985.8	>12,500

(2) 亜急性毒性⁴²⁾

ラット (Wistar系) に500~10,000mg/kg/日を1カ月間連続経口投与した試験では、各投与群共通の症状として流涎や洗顔行動がみられ、その程度は投与量に比例した。8,000mg/kg以上の大量投与群では発育抑制、軟便などが、4,000mg/kg投与群では軽度の発育抑制などがみられたが、2,000mg/kg以下の投与群では全く異常が認められず最大無作用量は2,000mg/kg/日であった。

(3) 慢性毒性^{43), 44)}

ラット (Wistar系) に500~4,000mg/kg/日を6カ月間連続経口投与した試験では、軽度で一過性の流涎がみられ、2,000mg/kg以上の投与群では投与量に比例して発育抑制、軟便などが認められたが、1カ月の休薬により回復した。その他の検査では異常を認めず、最大無作用量は1,000mg/kg/日であった。
イヌに500~2,000mg/kg/日を6カ月間連続経口投与した試験では、2,000mg/kg投与群で一過性の軟便、下痢、流涎を認めたが、1,000mg/kg投与群では全く異常を認められず、最大無作用量は1,000mg/kgであった。

(4) 生殖試験^{45), 46)}

マウス (ICR系) の妊娠前及び妊娠初期投与試験では300~7,500mg/kgを投与したところ親動物の体重増加、摂餌量及び交尾率、妊娠率とも対照群と差を認めなかった。

器官形成投与試験ではマウス (ICR系) 及びウサギ (NZW系) にそれぞれ300~7,500mg/kg、250~1,000mg/kgを投与したところ催奇形性は認められなかった。

周産期及び授乳期投与試験ではマウス (ICR系) に300~7,500mg/kgを投与したところ母胎の体重増加、出生率、哺育率などには変化が認められなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(5) その他の特殊毒性

1) 突然変異性試験^{47), 48)}

マウスでの優性致死試験、*in vivo*での染色体異常試験及び微生物によるRec-assayなどを検討したが、いずれの試験においても突然変異性は認められなかった。

2) 発癌性試験⁴⁹⁾

ラットに対して推定臨床使用量（150mg/人/日）の約33～130倍にあたる量を2年間投与した結果、体重の推移、死亡率、腫瘍の発生時期、発生率は対照群と差を認めなかった。

3) 抗原性試験⁵⁰⁾

ウサギでの沈降反応、感作血球凝集反応、Arthus反応、モルモットでのPassive cutaneous anaphylaxis反応、アナフィラキシーショック及び人血によるクームス試験により検討したが、抗原性は認められなかった。

4) 耐薬品性試験⁵¹⁾

ラットに500～4,000mg/kg/日を6カ月間連続投与し、摘出した胃及び回腸の感受性の低下を検討したところ、収縮反応に変化は認められなかった。

5) 聴器に及ぼす影響に関する試験⁵²⁾

モルモットに100及び200mg/kgを28日間連続皮下投与して耳介反射を測定したところ、いずれの用量においても耳介反射の消失は認められなかった。

6) 連続投与による血清生化学検査値に対する影響に関する試験⁵³⁾

ラットに推定臨床使用量（150mg/人/日）の約30倍の100mg/kgを14日間連続投与して血清中の総コレステロール、尿素窒素、コリンエステラーゼ活性、乳酸脱水素酵素活性及びリン脂質を測定したところ対照群と差は認められず、血清生化学検査値への影響は認められなかった。

3. 動物での体内動態³⁸⁾

(1) 吸収

(2) 分布

¹⁴Cで塩基部分を標識したアクラトニウムナパジシル酸塩をラットに25mg/kg経口投与後30分で胃及び空腸にそれぞれ3.27～4.21 μg/g、8.81～16.32 μg/gと比較的高濃度の移行が認められた。

また、血中濃度は検出限界（0.02 μg/mL）以下であるがわずかに存在することが認められている。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 代謝

(4) 排泄

ラットに³Hで酸基部分を標識したアクラトニウムナパジシル酸塩25mg/kgを経口投与したとき尿中排泄率は投与量の約18%であり、大部分は糞中に排泄されることから本剤の酸基部分は一部のみ消化管から吸収され、大部分は吸収されずに糞中に排泄されることが認められた。

また、¹⁴Cで塩基部分を標識したアクラトニウムナパジシル酸塩を経口投与するとき糞中に放射能がわずかしか排泄されないことから、本剤の塩基部分は大部分消化管吸収されることが認められた。

(5) その他

X. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限 3年 (外箱又はラベルに表示の期限内に使用すること。)
2. 貯法・保存条件	室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	特になし
4. 包装	アボビスカプセル25：100 (PTP) アボビスカプセル50：100 (PTP)、1000 (PTP・バラ)
5. 同一成分、同効薬	同効薬：メトクロプラミド、トリメブチン、ドンペリドン、シサプリド、 塩化ベタネコール、塩化カルプロニウム
6. 製造・輸入承認年月日、承認番号	1981年6月4日 アボビスカプセル25：(56AM) 第0675号 アボビスカプセル50：(56AM) 第0676号
7. 薬価基準収載年月日	1981年9月1日
8. 再審査期間の年数	6年間 (再審査結果1988年9月6日通知)
9. 長期投与の可否	該当しない
10. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	アボビスカプセル25：1231010M1020 アボビスカプセル50：1231010M2027

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 湖景 哲雄, 他: 社内資料
- 2) 湖景 哲雄, 他: 社内資料
- 3) 玉沢 佳己: 臨床成人病, 8(9): 1379, 1978
- 4) 三好 秋馬, 他: 現代医療, 11(8): 1081, 1979
- 5) 多田 信和, 他: 診断と治療, 67(11): 2364, 1979
- 6) 石川 誠, 他: 薬理と治療, 6(12): 3759, 1978
- 7) 秋山 隆司, 他: 診療と新薬, 16(1): 77, 1979
- 8) 阿部 政直, 他: 薬理と治療, 6(9): 2845, 1978
- 9) 古川 一介, 他: 診療と新薬, 16(2): 369, 1979
- 10) 村上 義次, 他: 診療と新薬, 16(3): 581, 1979
- 11) 松本 泰二: 診療と新薬, 15(12): 3151, 1978
- 12) 市田 文弘, 他: 臨牀と研究, 57(1): 259, 1980
- 13) 大山 馨, 他: 診療と新薬, 16(3): 567, 1979
- 14) 杉岡 五郎, 他: 診療と新薬, 16(4): 807, 1979
- 15) 松浦 昭, 他: 診療と新薬, 15(11): 2779, 1978
- 16) 温田 信夫, 他: 臨牀と研究, 56(4): 1318, 1979
- 17) 伊藤 誠, 他: 診断と治療, 67(7): 1404, 1979
- 18) 大柴 三郎, 他: 診療と新薬, 16(2): 377, 1979
- 19) 中島 敏夫, 他: 臨床成人病, 9(5): 885, 1979
- 20) 小林 昌樹: 現代医療, 11(3): 339, 1979
- 21) 竹本 忠良, 他: 臨床成人病, 8(6): 825, 1978
- 22) 中馬 康男, 他: 臨牀と研究, 56(10): 3364, 1979
- 23) 新田 洋, 他: 基礎と臨床, 12(5): 1213, 1978
- 24) 渡部 洋三, 他: 外科診療, 20(6): 773, 1978
- 25) 島津 久明, 他: 臨床成人病, 9(12): 2175, 1979
- 26) 杉山 貢, 他: 臨床成人病, 8(12): 1949, 1978
- 27) 榊原 幸雄, 他: 臨牀と研究, 56(7): 2392, 1979
- 28) 渡辺 英生, 他: 診療と新薬, 15(13): 3355, 1978
- 29) 崎田 隆夫, 他: 臨床成人病, 9(10): 1835, 1979
- 30) 崎田 隆夫, 他: 臨床成人病, 9(10): 1847, 1979
- 31) 渡部 洋三, 他: 医学のあゆみ, 112(10): 640, 1980
- 32) 三浦 孝次, 他: 応用薬理, 13(4): 497, 1977
- 33) 高木敬次郎, 他: 応用薬理, 13(4): 509, 1977
- 34) 和田 武雄, 他: 医学のあゆみ, 109(10): 563, 1979
- 35) 原沢 茂, 他: 日本内科学会雑誌, 68(11): 1424, 1979
- 36) 巽 秀典: 日本平滑筋学会雑誌, 26(1): 31, 1990
- 37) 小林 絢三, 他: 現代医療, 11(10): 1361, 1979
- 38) 中島 良文, 他: 応用薬理, 18(5): 723, 1979
- 39) 中島 良文, 他: 社内資料
- 40) 児玉 卓也, 他: 社内資料

XI. 文献

- 41) 高井 明, 他 : 応用薬理, 18(5) : 695, 1979
- 42) 高井 明, 他 : 応用薬理, 18(5) : 749, 1979
- 43) 高井 明, 他 : 応用薬理, 18(6) : 907, 1979
- 44) 高井 明, 他 : 応用薬理, 19(1) : 93, 1980
- 45) 高井 明, 他 : 応用薬理, 18(6) : 923, 1979
- 46) 高井 明, 他 : 応用薬理, 18(6) : 937, 1979
- 47) 高井 明, 他 : 社内資料
- 48) 保田 隆, 他 : 社内資料
- 49) 高井 明, 他 : 社内資料
- 50) 高井 明, 他 : 社内資料
- 51) 児玉 卓也, 他 : 社内資料
- 52) 高井 明, 他 : 応用薬理, 19(1) : 125, 1980
- 53) 中島 良文, 他 : 社内資料

2. その他の参考文献

3. 文献請求先

大正富山医薬品株式会社 お客様相談室
〒170-8635 東京都豊島区高田 3-25-1
電話 0120-591-818 03-3985-5599

XII. 末尾

「日本病院薬剤師会の I F 様式に基づいて作成」

