

2006年4月改訂（改定第12版）

 医薬品インタビューフォーム

粘膜保護・組織修復 胃炎・胃潰瘍治療剤

 ソロン[®] 錠50
 カプセル100
 細粒20%

 SOLON Tab.50
 cap.100
 fine granules 20%

剤形	錠剤(素錠)、硬カプセル剤、細粒剤
規格・含量	ソロン錠50 1錠中 ソファルコン 50mg含有 ソロンカプセル100 1カプセル中 ソファルコン 100mg含有 ソロン細粒20% 1g中 ソファルコン 200mg含有
一般名	和名：ソファルコン 洋名：sofalcone
開発・製造・輸入・発売・販売会社名	製造販売：大正製薬株式会社 発売：大正富山医薬品株式会社
担当者の連絡先・電話番号	
薬価基準収載・発売年月日	薬価基準収載：2004年7月9日(ソロン細粒20%) 発売：2004年8月3日(ソロン細粒20%) 薬価基準収載：2001年9月7日(ソロンカプセル100) 発売：1984年3月17日(ソロンカプセル100) 薬価基準収載：1994年7月8日(ソロン錠50) 発売：1994年10月13日(ソロン錠50)

整理番号

--	--	--	--	--	--	--	--

自由にご利用下さい。

目 次

1 . 概要に関する項目	1	7 . 薬効薬理に関する項目	17
1 . 開発の経緯	1	1 . 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17
2 . 製品の特徴及び有用性、類似薬との比較	1	2 . 薬理作用	17
3 . 主な外国での発売状況	1	3 . 薬理学的特徴	19
2 . 名称に関する項目	2	8 . 体内薬物動態に関する項目	20
1 . 商品名	2	1 . 血中濃度の推移、測定法	20
2 . 一般名	2	2 . 薬物速度論的パラメータ	21
3 . 構造式又は示性式	2	3 . 作用発現時間	21
4 . 分子式及び分子量	2	4 . 作用持続時間	21
5 . 化学名、命名法	2	5 . 吸収	22
6 . 慣用名、別名、略号、記号番号	2	6 . 分布	22
7 . CAS登録番号	2	7 . 代謝	22
3 . 原薬の性状に関する項目	3	8 . 排泄	23
1 . 原薬の規制区分	3	9 . 透析等による除去率	23
2 . 起源	3	9 . 非臨床試験に関する項目	24
3 . 物理化学的性質	3	1 . 一般薬理	24
4 . 原薬の安定性	4	2 . 毒性	24
5 . 原薬の確認試験法	5	3 . 動物での体内動態	26
6 . 原薬の純度試験法	6	10 . 取扱い上の注意、包装、承認等	
7 . 構造上関連のある化合物又は化合物群	6	に関する項目	28
4 . 製剤に関する項目（内用剤）	7	1 . 有効期間・使用期限	28
1 . 剤形	7	2 . 貯法・保存条件	28
2 . 製剤上の特徴	8	3 . 薬剤取扱い上の注意点	28
3 . 製剤の組成	8	4 . 包装	28
4 . 製剤の安定性	9	5 . 同一成分、同効薬	28
5 . 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10	6 . 製造・輸入承認年月日・承認番号	28
6 . 混入する可能性のある夾雑物	10	7 . 薬価基準収載年月日	28
7 . 溶出試験	10	8 . 再審査期間の年数	29
8 . 製剤中の原薬確認試験	11	9 . 厚生労働省薬価基準収載の医薬品コード	29
9 . 製剤中の原薬定量法	11	11 . 文献	30
5 . 治療に関する項目	12	1 . 引用文献	30
1 . 効能・効果	12	2 . その他の参考文献（基礎及び臨床）	32
2 . 用法・用量	12	3 . 文献請求先	33
3 . 臨床適用	13	12 . 末尾	34
4 . その他の薬理作用	13		
5 . 治療的特徴	13		
6 . 使用上の注意に関する項目	14		
1 . 警告とその理由	14		
2 . 一般的注意とその理由及び処置方法	14		
3 . 禁忌とその理由	14		
4 . 慎重投与とその理由	14		
5 . 副作用	14		
6 . 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	15		
7 . 妊娠又は妊婦への使用に関する注意	15		
8 . 授乳婦への使用に関する注意	15		
9 . 高齢者への使用に関する注意	16		
10 . 新生児、未熟児、乳児、小児への使用に関する注意	16		
11 . 相互作用	16		
12 . 臨床検査値への影響	16		
13 . 適用上の注意	16		
14 . 薬剤交付時の注意事項	16		
15 . 過量投与时	16		
16 . その他	16		

1. 概要に関する項目

1. 開発の経緯¹⁾

ソロン(ソファルコン)は大正製薬株式会社が新規に開発した胃炎・胃潰瘍治療剤である。古来より中国において主として消化器疾患の治療剤に用いられてきた漢薬広豆根(*Sophora subprostrata*の根)の成分のスクリーニングを行い、その成分の一つであるソフォラジンに抗潰瘍作用のあることを見出した。しかし、ソフォラジンは抽出あるいは合成収率が僅少であり、また化学的にも安定性を欠くため、ソフォラジンの類縁のイソプレニルカルコン誘導体を多数合成し、スクリーニングを行った。その結果、有効性、安全性並びに化学的安定性の面から、ソファルコンが最も適切な消化性潰瘍治療剤になり得ると判断し、医薬品としての開発、研究を行い、昭和59年(1984年)に発売した。

その後、昭和62年(1987年)に胃炎の効能を追加し、平成2年(1990年)再審査を終了した。また、コンプライアンスの向上をはかることを目的に、患者個人の条件に合った最適な治療を可能にするため、これまでのカプセル剤、細粒剤に加え、新たに錠剤の開発を実施し、平成6年(1994年)に発売した。

さらに、細粒剤についても、コンプライアンスの向上を目的に、1回に服用する製剤量を半量にし、清涼感のある風味(スペアミント)をつけた細粒剤20%を開発した。

2. 製品の特徴及び有用性、類似薬との比較

1. 本剤は他に類似した構造のない新規化合物である。
2. 内因性プロスタグランジン増加作用、血流増加作用、粘液増加作用等、多面的な防御因子増強作用により、粘膜保護・組織修復を促進する。
3. *Helicobacter pylori* に対する種々の作用を示す(*in vitro*)。
4. 積極的に粘膜再生を促進し、胃炎・胃潰瘍に高い臨床効果を発揮する。
5. 22,583例の臨床データによる副作用発現率は0.09%である。[再審査終了時及び剤形追加時]

3. 主な外国での発売状況

SOLONG (YUYU産業、韓国、1993年発売)

(2006年4月現在)

2. 名称に関する項目

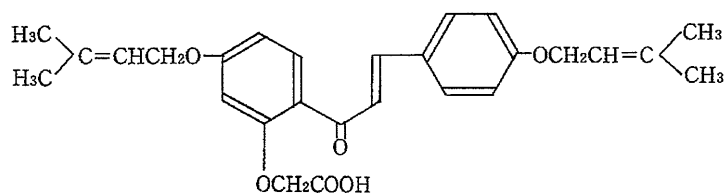
1. 商品名

- 1) 和名：ソロン錠50
ソロンカプセル100
ソロン細粒20%
- 2) 洋名：SOLON TABLETS 50
SOLON CAPSULES 100
SOLON FINE GRANULES 20%
- 3) 名称の由来：一般名ソファルコンに由来

2. 一般名

- 1) 和名：ソファルコン (JAN)
- 2) 洋名：sofalcone (JAN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₇H₃₀O₆
分子量：450.52

5. 化学名、命名法

2'-carboxymethoxy-4,4'-bis(3-methyl-2-butenyloxy)chalcone
(IUPAC命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：SU-88

7. CAS登録番号

64506 - 49 - 6

3. 原薬の性状に関する項目

1. 原薬の規制区分

普通薬

2. 起源¹⁾

弊社では、古来中国において消化器疾患の治療に用いられてきた漢薬・広豆根の一成分であるソフォラジンに抗潰瘍作用があることを見出した。さらにその基本骨格であるカルコン骨格を有する誘導体を多数合成したなかから有効性、安全性並びに化学的安定性の面から、最も優れたものとしてソファルコンを選びだした。

3. 物理化学的性質

1) 外観・性状：本品は淡黄色～黄色の結晶又は結晶性の粉末で、におい及び味はない。

2) 溶解性：

測定温度：20

溶 媒	1 g を溶かすのに要する 溶媒量 (mL)
ジメチルホルムアミド	1.5
テトラヒドロフラン	6
ジクロルメタン	20
クロロホルム	20
アセトン	50
メタノール	400*
エタノール(95)	450*
エタノール(99.5)	400*
ベンゼン	600*
水	500000**
ヘキサン	4000000**

* : 0.1 g について測定 ** : 5 mg について測定

3) 吸湿性：なし

4) 融点：142～146

5) 酸塩基解離定数：pka = 5.69

6) 分配係数：

ソファルコンの分配係数 (25) (3回の平均値)

有機溶媒	分配係数P 水層のpH	$\frac{[C]_o}{[C]_{H_2O}}$	
		7	9
ク ロ ロ ホ ル ム		30.9	36.2
ベ ン ゼ ン		15.8	16.1
ヘ キ サ ン		0.5	0.5

[C]_o：有機層のソファルコン濃度 (μg/mL)

[C]_{H₂O}：水層のソファルコン濃度 (μg/mL)

7) その他の主な示性値：

吸光度：E_{1cm}^{1%} (350nm)：665 ~ 705

(乾燥後、1 mg、エタノール(99.5)200mL)

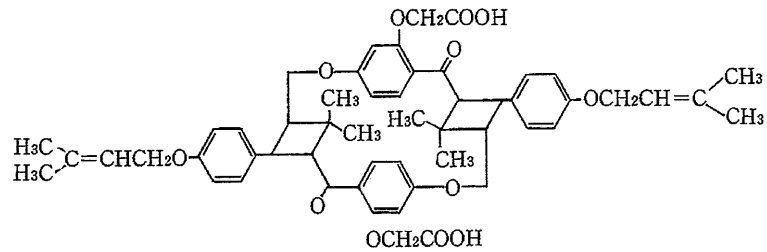
4 . 原薬の安定性

各種条件下における安定性

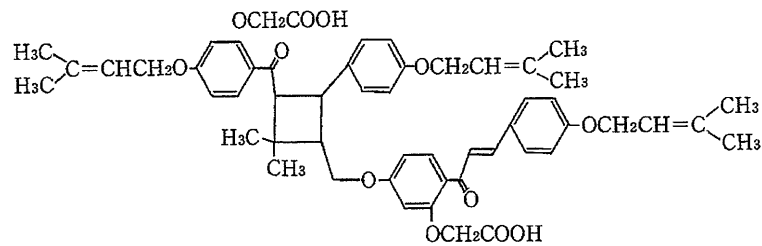
項 目	保存条件	保存形態	試験結果
長期保存	室温、39ヶ月	褐色ガラス瓶	変化なし
加温保存	50 、6ヶ月	褐色ガラス瓶	変化なし
加温・ 加湿保存	40 、75%RH、 6ヶ月	褐色ガラス瓶 (開栓)	変化なし
光 線 照射保存	室内散光 ・ 3ヶ月	無色透明ガラ ス製ペトリ皿	表面がわずかに類白色に変化 する。TLCで光反応生成物に 相当するスポットを認める。
		褐色ガラス瓶	変化なし
	蛍光灯 1000ルクス ・ 30日	無色透明ガラ ス製ペトリ皿	表面が類白色に変化する。 TLCで光反応生成物に相当 するスポットを認める。
		褐色ガラス瓶	変化なし
	直射日光 ・ 7日	無色透明ガラ ス製ペトリ皿	表面が類白色に変化する。 TLCで光反応生成物に相当 するスポットを認める。

光線照射分解物

環式ビス[O-{2,2-ジメチル-4-(4-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)フェニル)-3-((4-オキシ-2-カルボキシメトキシ)ベンゾイル)シクロブタン-1-イルメチル-}]



2- [{2-カルボキシメトキシ-4-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)}ベンゾイル]-4- [3'-カルボキシメトキシ-4'-{4-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)シナモイル}フェノキシメチル]-1,1-ジメチル-3-{4-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)フェニル}シクロブタン



いずれも毒性試験を行い、安全性に問題がないことを確認した。

5. 原薬の確認試験法

- 1) 本品にメタノールを加え、加温しながら溶かし、冷後、ろ過する。ろ液に過マンガン酸カリウム試液を加えてよく振り混ぜるとき、試液の赤紫色は直ちに消える。
- 2) 1)と同様にして得たる液に、ヨウ化カリウム試液、ヨウ素酸カリウム溶液及び水を加えて振り混ぜるとき、液は淡黄色から黄色～黄かっ色に変化する。更に水及びクロロホルムを加えて振り混ぜ、放置するとき、クロロホルム層は淡赤紫色～赤紫色を呈する。
- 3) 紫外吸収スペクトル(極大吸収波長236～240nm及び348～352nm)
- 4) 赤外吸収スペクトル(1745 cm^{-1} 、1642 cm^{-1} 、1600 cm^{-1} 、1510 cm^{-1} 、1245 cm^{-1} 、1175 cm^{-1} 及び1025 cm^{-1} 付近)

6. 原薬の純度試験法

非水滴定法により定量する。

本品をジメチルホルムアミドに溶かし、0.1Nナトリウムメトキシド液で滴定する。




7. 構造上関連のある化合物
又は化合物群

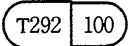
イソプレニルカルコン誘導体

4．製剤に関する項目（内用剤）

1．剤形

1) 剤形の区別、規格及び性状

商品名	表面	裏面	側面	外観・色調
ソロン錠50				淡黄色～黄色
	直径：約9mm、厚み：約4.2mm、重量：約300mg			

商品名	外形	色調	大きさ	重量
ソロンカプセル100		白色不透明	1号硬カプセル	約376mg

商品名	色調	形状	味	におい
ソロン細粒20%	微黄色～淡黄色	細粒		なし

2) 製剤の物性

ソロン錠50

崩壊試験：本品は日本薬局方一般試験法、崩壊試験法により試験するとき、錠剤の試験に適合する。

重量偏差試験：本品は日本薬局方一般試験法、重量偏差試験法により試験するとき、錠剤の試験に適合する。

ソロンカプセル100

崩壊試験：本品は日本薬局方一般試験法、崩壊試験法により試験するとき、カプセル剤の試験に適合する。

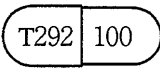



重量偏差試験：本品は日本薬局方一般試験法、重量偏差試験法により試験するとき、カプセル剤の項に定める硬カプセル剤の試験に適合する。

ソロン細粒20%

粒度の試験：本品は日本薬局方一般試験法、製剤の粒度の試験法(2) 散散剤の試験を行うとき、製剤総則、散剤の項に定める(3)の細粒の規格に適合する。

含量均一性試験：分包品（0.5g/包）につき、日本薬局方一般試験法、含量均一性試験を行うとき、これに適合する。

3) 識別コード：

ソロン錠50			ソロンカプセル100
表面	側面	裏面	
			
PTP及び本体に表示			PTP及び本体に表示

ソロン細粒20%
T294
分包に表示

2. 製剤上の特徴

ソロン細粒20%：味はスペアミント風味である。

3. 製剤の組成

製 品 名	ソロン錠50	ソロンカプセル100
成分・含量	1錠中 ソファルコン50mg	1カプセル中ソファルコン100mg
添 加 物	無水リン酸水素カルシウム D-マンニトール メタケイ酸アルミン酸マグネシウム トウモロコシデンプン 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース ポリソルベート80 ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 硬化油 ステアリン酸マグネシウム	無水リン酸水素カルシウム 結晶セルロース ヒドロキシプロピルスターチ メタケイ酸アルミン酸マグネシウム カルメロースカルシウム ポリソルベート80 ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 ステアリン酸マグネシウム 硬化油 カプセル本体： ゼラチン ラウリル硫酸ナトリウム 二酸化チタン

製 品 名	ソロン細粒20%
成分・含量	1g中 ソファルコン200mg
添 加 物	無水リン酸水素カルシウム D-マンニトール バレイショデンプン ポリソルベート80 ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 軽質無水ケイ酸 香料

4. 製剤の安定性

各種条件下における安定性

剤形	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
錠50	室温	6 ヶ月	着色PTP + アルミパック	変化なし
	40%、75% RH	6 ヶ月	着色PTP + アルミパック	変化なし
カプセル100	室温	39 ヶ月	着色PTP、缶	変化なし
	40	6 ヶ月	着色PTP、缶	変化なし
	50	3 ヶ月	着色PTP、缶	変化なし
	40%、75% RH	6 ヶ月	着色PTP、缶	変化なし
	室内散光	3 ヶ月	無色透明PTP、ペトリ皿	1 ヶ月目は変化なし。2 ヶ月目、3 ヶ月目では、TLCで光反応生成物に相当するスポットを認める
			着色PTP、缶	変化なし
蛍光灯1000ルクス	30日	無色透明PTP、ペトリ皿	TLCで光反応生成物に相当するスポットを認める。	
		着色PTP、缶	変化なし	
直射日光	7日	ペトリ皿	TLCで光反応生成物に相当するスポットを認める。	
細粒20%	40%、75% RH	6 ヶ月	アルミパック	類縁物質の増加が認められたが、規格内の変動であった。
			白色ポリエチレンボトル	
			ポリエチレン袋	

5. 他剤との配合変化

特になし

6. 混入する可能性のある夾雑物

光線照射分解物

環式ビス[O-{2,2-ジメチル-4-(4-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)フェニル)-3-((4-オキシ-2-カルボキシメトキシ)ベンゾイル)シクロブタン-1-イルメチル}]

白色結晶 融点：約200 (分解)

2-{{2-カルボキシメトキシ-4-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)}ベンゾイル}-4-{{3'-カルボキシメトキシ-4'-{4-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)シンナモイル}フェノキシメチル}}-1,1-ジメチル-3-{{4-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)フェニル}シクロブタン

淡黄色結晶 融点：約80 (分解)

7. 溶出試験

ソロンカプセル100

日本薬局方溶出試験法第2法(パドル法。ただし、シンカーを用いる)により試験を行う。

条件：回転数 100rpm

試験液 ポリソルベート80の薄めたpH6.8のリン酸緩衝液(1:2)溶液(1:250) 900mL

溶出率 45分間の溶出率が70%以上

ソロン錠50

日本薬局方溶出試験法第2法(パドル法)により試験を行う。

条件：回転数 100rpm

試験液 ポリソルベート80の薄めたpH6.8のリン酸緩衝液(1:2)溶液(1:400) 900mL

溶出率 60分間の溶出率が75%以上

ソロン細粒20%

日本薬局方溶出試験法第2法(パドル法)により試験を行う。

条件：回転数 75rpm

試験液 ポリソルベート80の薄めたpH6.8のリン酸緩衝液(1:2)溶液(1:400) 900mL

溶出率 45分間の溶出率が70%以上

8．製剤中の原薬確認試験

原液の確認試験1)、2)、3)を準用する。

9．製剤中の原薬定量法

- ・ソロン錠50、ソロンカプセル100

吸光度測定法により定量する。

試料溶液及び標準溶液につき波長350nmにおける吸光度を測定し、算出する。

- ・ソロン細粒20%

液体クロマトグラフ法により定量する。

検出器 紫外吸光光度計（測定波長：237nm）

カラム オクタデシルシリル化シリカゲル（5 μ m）を充填する

移動相 アセトニトリル/水/リン酸混液（700：300：1）

5 . 治療に関する項目

1 . 効能・効果

下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善
急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期
胃潰瘍

2 . 用法・用量

1) 用量：通常、成人にはソファルコンとして1日300mgを投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

2) 用法：1日3回に分けて経口投与する。

3) 極量：規定なし

4) 最大使用投与量、投与期間

5) 小児用量：

6) 高齢者用量：

7) 臓器障害時の投与量：

8) 透析時の補正投与量：

9) 特殊患者群に対する注意：

10) 特別な投与法：

該当資料なし

3. 臨床適用

1) 臨床効果：

胃炎及び胃潰瘍における二重盲検及び一般臨床を含む臨床試験の概要は次のとおりである。

胃炎 に対する臨床効果^{2)~6)}

効果判定	有効例 / 症例数	有効率
自覚症状に対する効果	332 / 392	84.7%
内視鏡所見による効果	322 / 391	82.4%
全般改善度	335 / 391	85.7%

(全国延べ108施設433症例集計)

下記疾患の胃粘膜病変(びらん、出血、発赤、浮腫)の改善
急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期

胃潰瘍に対する臨床効果^{7)~14)}

効果判定	有効例 / 症例数	有効率
自覚症状に対する効果	567 / 703	80.7%
他覚症状に対する効果	454 / 561	80.9%
内視鏡所見による効果	574 / 729	78.7%
全般改善度	604 / 729	82.9%

(全国延べ112施設729症例集計)

2) 従来使用されている薬物との比較臨床試験データ：

4. その他の薬理作用

5. 治療的特徴

1. 胃粘膜防御機構の重層構造を強化することにより、積極的に粘膜再生を促進し、胃炎・胃潰瘍に高い臨床効果を発揮する。
2. 承認時、適応追加時、剤形追加時及び使用成績調査(再審査)における総症例22,583例の解析結果より副作用発現率は0.09%であった。また、臨床検査値については、本剤によると判断される異常は認められなかった。

6. 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 なし
- 3. 禁忌とその理由 なし
- 4. 慎重投与とその理由 なし

5. 副作用

総症例22,583例中20例(0.09%)23件に副作用が認められた。その主なものは便秘7件、口渇2件、胸やけ2件であった。[再審査終了時及び剤形追加時]

(1) 重大な副作用

肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明):AST(GOT)、ALT(GPT)、-GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害や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するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}		発疹
消化器	便秘 口渇 胸やけ	

注)このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

1) 項目別副作用出現率及び臨床検査値異常:

		承認時、適応追加時 剤形追加時	使用成績調査 (再審査)	計
解析対象症例数		1,335	21,248	22,583
副作用発現症例数(%)		11例(0.82)	9例(0.04)	20例(0.09)
副作用発現件数(%)		14件(1.05)	9件(0.04)	23件(0.10)
消化器系	便秘	5件(0.37)	2件(0.01)	7件(0.03)
	口渇	1件(0.07)	1件(0.00)	2件(0.01)
	胸やけ	1件(0.07)	1件(0.00)	2件(0.01)
	腹痛		1件(0.00)	1件(0.00)
	嘔吐		1件(0.00)	1件(0.00)
	軟便		1件(0.00)	1件(0.00)
	胃膨満		1件(0.00)	1件(0.00)
精神・神経系	曖昧	1件(0.07)		1件(0.00)
	不眠	1件(0.07)		1件(0.00)
	全身倦怠	1件(0.07)		1件(0.00)
	頭痛		1件(0.00)	1件(0.00)
	温感	1件(0.07)		1件(0.00)
その他	しびれ	1件(0.07)		1件(0.00)
	排尿困難	1件(0.07)		1件(0.00)

2) 背景別副作用出現率：

使用成績調査より

基礎疾患

	症 例 数	副作用発現 症 例 数	副 作 用 発現率(%)
胃 潰 瘍	8,283	3	0.04
胃 炎	7,325	2	0.03
そ の 他	5,749	4	0.07
不明又は未記載	38	0	0

合併症

	症 例 数	副作用発現 症 例 数	副 作 用 発現率(%)
な し	18,137	6	0.03
肝 疾 患	260	1	0.38
腎 疾 患	36	0	0
そ の 他	2,838	2	0.07
不明又は未記載	66	0	0

3) 副作用発生原因及び処置方法：

特になし

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

該当資料なし

7. 妊娠又は妊婦への使用に
関する注意

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まわ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。]

8. 授乳婦への使用に関する
注意

授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で母乳中へ移行することが報告されている。]

9. 高齢者への使用に関する注意	特になし
10. 新生児、未熟児、乳児、小児への使用に関する注意	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)。
11. 相互作用	1) 併用療法時の注意： 2) 食物、嗜好品等による影響：
12. 臨床検査値への影響	該当資料なし
13. 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)
14. 薬剤交付時の注意事項	なし
15. 過量投与時	該当資料なし
16. その他	なし

7. 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

塩酸セトラキサート、ゲファルナート、テプレノン等の防御因子増強剤

2. 薬理作用

1) 作用部位・作用機序：

作用部位：胃粘膜組織

作用機序：内因性プロスタグランジン増加作用、血流増加作用、粘液増加作用等多面的な防御因子増強作用により、粘膜保護・組織修復を促進する。

2) 効力を裏付ける試験成績：

1. 実験潰瘍に対する作用^{15)~17)}

幽門結紮、ストレス、レセルピン、フェニルブタゾン、ヒスタミン及び酸性アスピリン惹起潰瘍を各々抑制する(ラット)。酢酸潰瘍(ラット)及びヒスタミン潰瘍(モルモット)に対して潰瘍治癒を促進する。

2. 実験胃炎に対する作用^{18)~21)}

タウロコール酸ナトリウム及びN-メチル-ニトロソグアニジンによって惹起される慢性萎縮性胃炎に対し治癒効果を示す(ラット)。

3. 急性胃粘膜病変に対する作用²²⁾

アスピリン及び50%エタノールによる急性胃粘膜病変を抑制する(ラット)。

4. 胃粘膜保護作用^{23)~27)}

- ・0.6N塩酸及び100%エタノールによる胃粘膜病変の発生を抑制する(ラット)。
- ・15%エタノールに対する単離被蓋上皮細胞の生存率を用量依存的に増加させる(ラット)。

5. 胃血流量増加作用^{28)~31)}

- ・水素ガスクリアランス法及び交叉熱電対法において、胃組織血流量を増加させる(ラット)。
- ・電磁血流量計法において、短胃動脈血流量を増加させる(イヌ)。
- ・臓器反射スペクトル法において、脱血ストレス負荷による胃粘膜血流量の低下を抑制する(ラット)。
- ・水素ガスクリアランス法において、インドメタシンによる胃粘膜血流量の低下を抑制する(ラット)。

6. 胃粘膜血管拡張作用³²⁾

- ・生体位ビデオ観察法及び透明標本法において、胃粘膜の血管拡張作用を示す(ラット)。
- ・胃血管系の動態観察により、胃粘膜微小循環改善作用を示す(ラット)。

7. 胃組織酸素消費量増加作用³³⁾

血管内酸素分圧測定法において、胃組織酸素消費量を増加させる(イヌ)。

8. 胃粘膜修復促進作用^{17),21)}

酢酸潰瘍及びタウロコール酸胃炎において粘膜再生を促進して組織修復効果を発揮する(ラット)。

9. 胃壁構成成分増加作用^{22),34)~40)}

- ・胃粘膜高分子糖蛋白質、硫酸化酵素活性を上昇させるとともに、ストレス、アスピリン及び酢酸潰瘍において胃壁硫酸化ムコ物質を増加させる(ラット)。
- ・ストレス潰瘍、急性胃粘膜病変及びタウロコール酸ナトリウム惹起胃炎において胃粘膜内高分子糖蛋白質の減少及び生合成能の低下を抑制する(ラット)。

10. 胃粘液の胃粘膜への接着性に対する作用^{26),39),41)}

100%エタノール投与による、胃粘膜の粘液糖蛋白質の胃液中への放出を抑制し、胃粘液の胃粘膜への接着性を保持する(ラット)。

11. 胃粘膜粘液の強化作用^{42),43)}

- ・ブタ胃より分取した粘液において、粘度を高め水素イオンの透過性を抑制するとともにペプシン活性を抑制する。
- ・用量依存的に胃粘膜粘度を増強させる(ブタ)。
- ・用量依存的に胃粘膜の重炭酸イオン分泌を亢進させる(イヌ)。

12. 金属プロテアーゼ産生抑制作用⁴⁴⁾

タウロコール酸ナトリウム惹起胃炎の胃組織培養細胞からの金属プロテアーゼ産生を抑制する(ラット)。

13. 胃粘膜細胞新生能に対する作用⁴⁵⁾

³H-チミジンの増殖細胞の標識率を指標とした胃粘膜細胞新生能の検討においてタウロコール酸ナトリウム惹起慢性萎縮性胃炎の胃粘膜細胞新生能を亢進する。

14. 胃組織プロスタグランジン量に対する作用^{16),46)~51)}

- ・15-ヒドロキシプロスタグランジン脱水素酵素(15-OH-PGDH)活性を阻害し、胃粘膜PGE₂、I₂量を増加させる(ラット、ブタ)。
- ・15-OH-PGDH活性を阻害し、胃粘膜細胞PGE₂量を増加させる(ウサギ)。
- ・タウロコール酸ナトリウム惹起胃炎における15-OH-PGDH活性の上昇と、PGE₂量の低下を抑制する(ラット)。
- ・インドメタシン投与によるPGE₂量の低下を抑制する(ラット)。
- ・胃潰瘍患者の癒痕期におけるPGE₂、PGI₂量はH₂ブロッカー単独投与群に比べてソロン・H₂ブロッカー併用群の方が高い(ヒト)。

3. 薬理学的特徴

15. 抗酸化作用⁵²⁾

活性酸素が関与すると考えられる虚血 - 再灌流による胃粘膜障害を抑制し、脂質過酸化の指標であるチオバルビツール酸反応物質を低下させる (ラット)。

16. *Helicobacter pylori* に対する作用^{53)~58)}

Helicobacter pylori に対するMIC₅₀は12.5 µg/mlである。また、菌体と胃粘膜との付着抑制作用等を有する (*in vitro*)。

本剤は、プロスタグランジン増加作用、血流増加作用、粘液増加作用、抗酸化作用、*Helicobacter pylori* に対する作用など多彩な防御因子増強作用を示すことが特徴であり、その結果、積極的に粘膜保護・組織修復を促進させる。

特に抗潰瘍剤の中で初めてプロスタグランジンの増加機序(15-OH-PGDH活性阻害)を明らかにした点は高く評価されている。

8 . 体内薬物動態に関する項目

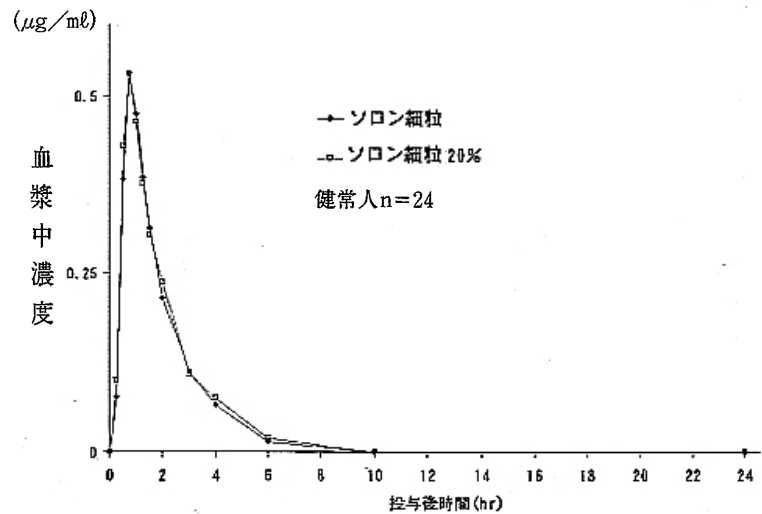
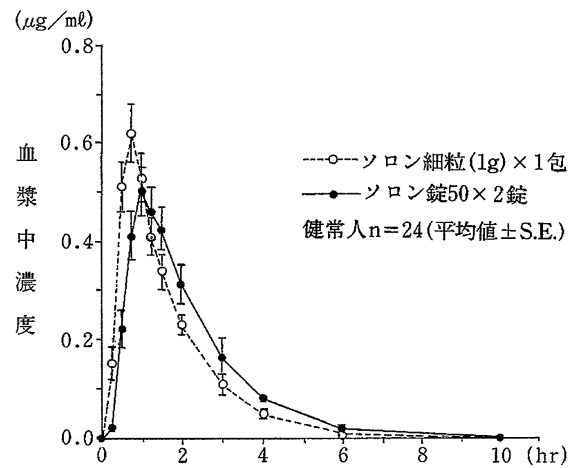
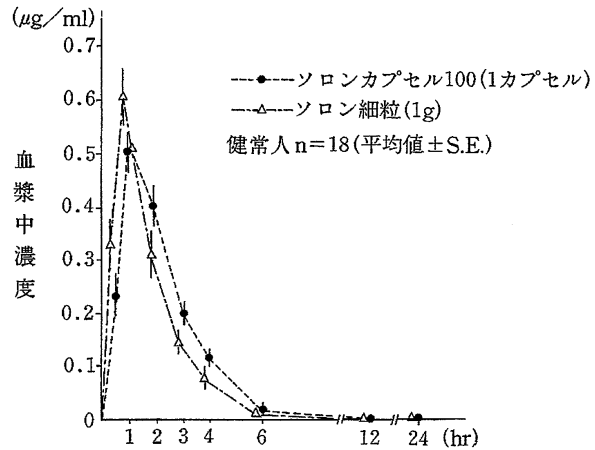
1 . 血中濃度の推移、測定法

1) 治療上有効な血中濃度：該当資料なし

2) 最高血中濃度到達時間⁵⁹⁾：約 1 時間 (血漿)

3) 通常用量での血中濃度^{60), 61)}：

ソファルコンとして100mgを空腹時経口投与すると、血漿中ソファルコン濃度は下図の如く推移した。



4) 中毒症状を発現する血中濃度：該当資料なし

2. 薬物速度論のパラメータ

- 1) 吸収速度定数 :
- 2) 消失速度定数 :
- 3) 分布容積 :
- 4) 血漿蛋白結合率 :
- 5) クリアランス :

該当資料なし

6) バイオアベイラビリティ^{60),61)}

健常人にソファルコンとして100mgを単回経口投与

(平均値 ± S.E.、 n = 18)

製剤	ソロンカプセル100	ソロン細粒
Tmax (hr)	1.19 ± 0.11	0.94 ± 0.08
Cmax (μg/mL)	0.60 ± 0.04	0.66 ± 0.05
AUC (μg·mL ⁻¹ ·hr)	1.39 ± 0.11	1.26 ± 0.12

ソロンカプセル100、ソロン細粒の健常人における血中濃度推移は良く類似しており、両製剤間に有意差はなく生物学的に同等である。

(平均値 ± S.E.、 n = 24)

製剤	ソロン細粒	ソロン錠50
Cmax (μg/mL)	0.65 ± 0.06	0.57 ± 0.06
AUC (μg·mL ⁻¹ ·hr)	1.06 ± 0.09	1.13 ± 0.10

ソロン錠50、ソロン細粒の健常人における血中濃度推移は良く類似しており、両製剤間に有意差はなく生物学的に同等である。

(平均値 ± S.E.、 n = 24)

製剤	ソロン細粒	ソロン細粒20%
Cmax (μg/mL)	0.554 ± 0.357	0.566 ± 0.283
AUC (μg·mL ⁻¹ ·hr)	0.995 ± 0.500	1.043 ± 0.415

ソロン細粒、ソロン細粒20%の健常人における血中濃度推移は良く類似しており、両製剤間に有意差はなく生物学的に同等である。

* ソロン細粒は発売を中止いたしました。(2006年4月)

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

5. 呼吸

該当資料なし

6. 分布

1) 血液 - 脳関門通過性

該当資料なし

2) 胎児への移行性

該当資料なし

3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考>

ラットに¹⁴C-ソファルコン 5 mg/kgをゾンデにて胃内投与した後の乳汁中濃度を測定した。その結果、1時間後はほとんど検出されなかったが、24時間後にソファルコン換算量として0.56 μg/mLの移行が認められた。⁸⁰⁾

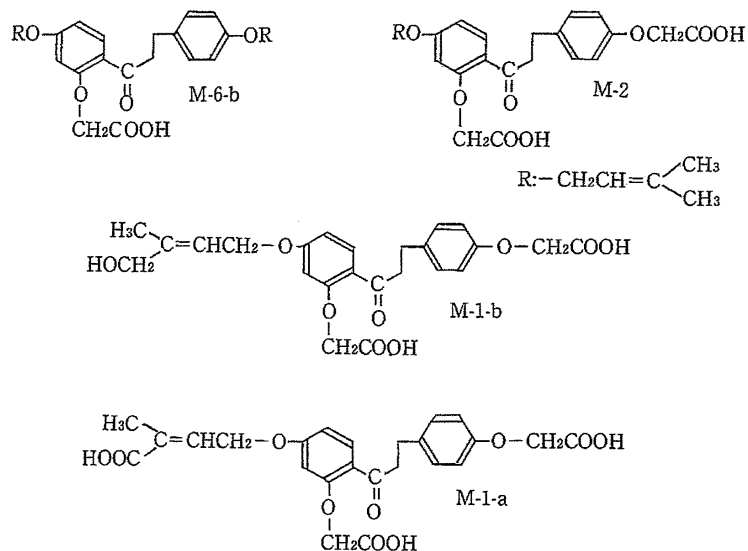
4) 髄液への移行性

該当資料なし

7. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路⁵⁹⁾ :

健常人における主代謝物



血漿中主代謝物は主にM-6-b、M-2であり、尿中主代謝物は主にM-2、M-1-aであった。

2) 初回通過効果の有無及びその割合 :

3) 代謝物の活性の有無 :

4) 活性代謝物の速度論的パラメータ :

該当資料なし

8 . 排泄

1) 排泄部位：該当資料なし

2) 排泄率⁵⁹⁾：

健康成人にソファルコン100mgを単回経口投与後、48時間までにM-2、M-1-aとして投与量の6～8%が尿中に排泄される。

3) 排泄速度：該当資料なし

9 . 透析等による除去率

1) 腹膜透析：

2) 血液透析：

3) 直接血管灌流：

} 該当資料なし

9. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

- 1) 中枢神経系に及ぼす影響⁶²⁾
 ラット、イヌ、ウサギに対しては、ウサギ1/3例に対して軽度の抑制作用が見られた他は、中枢神経作用は認められなかった。
- 2) 自律神経系に及ぼす影響⁶²⁾
 炭末輸送能（マウス）および、生体位胃運動（イヌ）に対しては大量投与でごく軽度に抑制した。
- 3) 呼吸・循環器系に及ぼす影響²⁹⁾
 静脈内投与により軽度の降圧と心拍数増加および呼吸興奮を示したが、それらの作用は速やかに消失した（イヌ）。
- 4) 摘出平滑筋に及ぼす影響⁶²⁾
 大量投与により、摘出平滑筋に対して軽度の抑制作用を示したが、この作用は洗浄により消失した（モルモット、ウサギ、ラット）。
- 5) その他の作用⁶²⁾
in vitro で溶血作用を示したが、その作用は生理濃度のアルブミン添加で消失するものであった（イヌ）。

2. 毒性

- 1) 急性毒性⁶³⁾
 ソファルコンのLD₅₀値（mg/kg）

動物		投与経路			
		経口	皮下	腹腔内	静脈内
マウス (ddY)	雄	> 10,000	1,130	662	134
	雌	> 10,000	1,310	609	131
ラット (SD)	雄	> 10,000	4,740	1,680	105
	雌	> 10,000	3,900	1,750	128
イヌ (Beagle)	雄	> 20,000			

中毒症状

投与経路 動物	皮下	腹腔内	静脈内
マウス (ddY)	自発運動抑制、呼吸数の減少、腹臥姿勢、閉眼、投与部位の硬化	同 左	自発運動の抑制、呼吸数の減少、閉眼、間代性痙攣
ラット (SD)	自発運動抑制、呼吸数の減少、血涙、鼻出血、閉眼	同 左	同 上

経口投与におけるマウス、ラット10,000mg/kg、イヌ20,000mg/kg投与では中毒症状の発現はみられなかった。

2) 亜急性毒性^{63),64)}

ラット(150~2,400mg/kg)では1ヶ月間、イヌ(300~3,000mg/kg)3ヶ月間連続経口投与試験を行った。その結果、薬物投与による摂餌量減少、ストレス、薬理作用の過大発現によると考えられる体重の増加抑制、副腎及び肝細胞の軽度腫大、胃粘膜の充血等が認められたが、いずれも可逆性の変化であり、特に問題となる所見は認められなかった。最大無作用量は、ラットにおいて600mg/kg、イヌにおいて1,000mg/kgと考えられた。

3) 慢性毒性^{65),66)}

ラット(75~1,200mg/kg)、イヌ(300~3,000mg/kg)6ヶ月間連続経口投与試験を行った。その結果、薬物投与による摂餌量減少、ストレス、薬理作用の過大発現によると考えられる体重の増加抑制、副腎及び肝細胞の軽度腫大、胃粘膜の充血等が認められたが、いずれも可逆性の変化であり、特に問題となる所見は認められなかった。最大無作用量は、ラットにおいて600mg/kg、イヌにおいて1,000mg/kgと考えられた。

4) 生殖試験^{67)~71)}

妊娠前、妊娠初期、器官形成期、周産期及び授乳期のラット及び器官形成期のウサギに対して経口投与したところ、ソファルコンによる催奇形性、胎仔致死作用並びに生殖能力への影響はみられなかった。

5) その他の特殊毒性

抗原性⁷²⁾

モルモットアナフィラキシー反応、モルモット受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応、ウサギ間接血球凝集反応、ウサギ遅延型皮膚反応、ラット受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応でいずれも陰性であった。

変異原性^{73) - 75)}

サルモネラ及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験及びddY系マウスを用いた染色体異常試験並びに小核試験において、変異原性は認められなかった。

刺激性⁷⁶⁾

皮膚刺激性、眼粘膜刺激性は認められなかった(ウサギ)。

感覚器に対する影響^{77), 78)}

視覚・聴覚系に対する影響を検討した結果、影響は認められなかった(ラット、モルモット)。

肝・腎機能に対する影響⁷⁶⁾

肝・腎機能に対する作用はほとんどないものと考えられた(イヌ)。

3. 動物での体内動態

1) 吸収^{79) - 81)}

- ・経口投与後の血中未変化体濃度は、1時間以内にピークに達する(マウス、ラット、イヌ)。
- ・用量依存的に血中濃度の増加がみられ、消化管からの易吸収性がうかがわれた(マウス、ラット)。
- ・連続投与した場合、蓄積性はみられなかった(ラット)。
- ・腸肝循環が比較的高率に形成された(ラット)。
- ・ラット血清及び牛血清アルブミンとの蛋白結合率はいずれも高率であった。

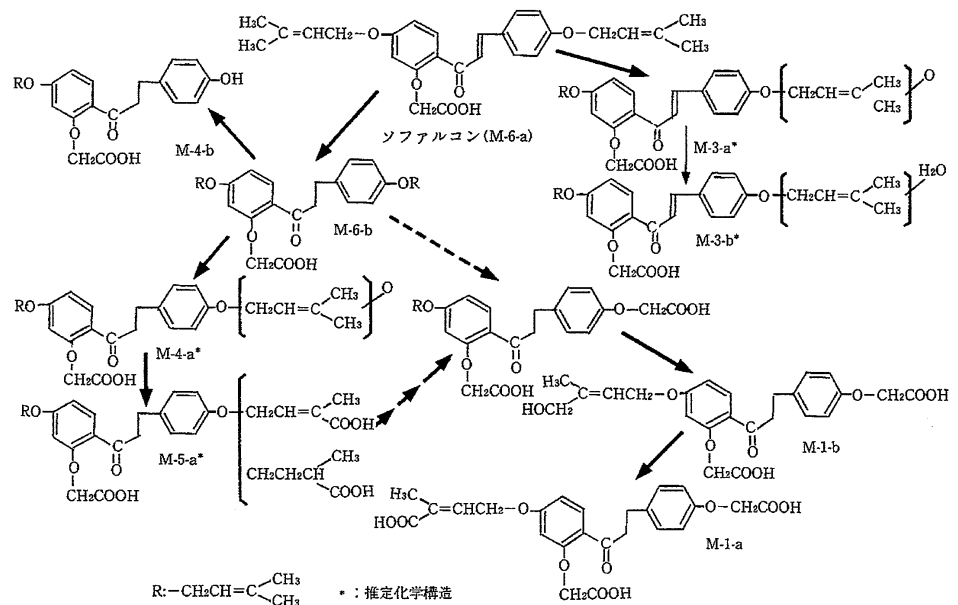
2) 分布^{80), 82)}

- ・肝・消化管に高濃度に分布が認められ、他組織への移行は概ね血中濃度以下であった(ラット)。
- ・脳への移行はソファルコン 5 mg/kg経口投与した場合、投与1時間後 0.02 µgソファルコンequivalent/g wet tissueと極めてわずかであった(ラット)。
- ・連続投与した際に各臓器への蓄積性は見られなかった(ラット)。

3) 代謝^{79), 81), 83), 84)}

- ・ マウス、ラットとも胆汁中主代謝物はM-2である。
- ・ 尿中代謝物は、ラットでは抱合体が多く、非抱合体としてM-1-a、M-1-bが認められた。
- ・ 糞中代謝物はラットではM-6-b、マウスではM-2が多かったが両種とも未同定代謝物が多かった。ラットでは腸内細菌が代謝に関与すると考えられた。
- ・ 血中代謝物は、ラットではM-6-b、M-2、イヌではM-6-bであった。
- ・ ソファルコンの推定代謝経路を以下に示す。

ソファルコンの推定代謝経路 (ラット)



- ・ 尚 M-6-b 50、100mg/kg、M-2 100mg/kgで幽門結紮潰瘍に対して、またM-6-b 100mg/kgでストレス潰瘍に対して有意な抑制が認められた (ラット)。

4) 排泄^{80), 85)}

¹⁴C-ソファルコンを経口投与したとき、マウス、ラットとも24時間以内に糞中へ約90%、一部尿中へも排泄された。モルモットでは尿中へ約11%、胆汁中へ21~39%が排泄された。

5) その他：特になし

10. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

1. 有効期間・使用期限	<p>有効期間：規定なし 使用期限：5年 外箱（または缶）に表示 （ソロン錠50、ソロンカプセル100） 3年 外箱（またはボトル）に表示 （ソロン細粒20%）</p>
2. 貯法・保存条件	<p>しゃ光・室温保存</p>
3. 薬剤取扱い上の注意点	<p>特になし</p>
4. 包装	<p>ソロン錠50 PTP100錠、PTP1000錠、PTP5000錠 バラ1000錠 ソロンカプセル100 PTP100カプセル、PTP1000カプセル、PTP5000カプセル バラ1000カプセル ソロン細粒20% 100g、1kg、3kg、0.5g×90包、0.5g×1200包</p>
5. 同一成分，同効薬	<p>同一成分：スコウエ細粒10%、セスファルコ細粒・カプセル50・カプセル100、 ソルドロン細粒、ソルニラート細粒・錠50 など 同効薬：テプレノン、塩酸セトラキサート、ゲファルナート など</p>
6. 製造・輸入承認年月日・承認番号	<p>・1994年3月12日 ソロン錠50：（6AM）第451号（薬価基準収載） ・2001年8月24日 ソロンカプセル100：21300AMZ00646000（薬価基準収載） ・2004年2月9日 ソロン細粒20%：21600AMZ00120000（薬価基準収載）</p>
7. 薬価基準収載年月日	<p>1994年7月8日：ソロン錠50 2001年9月7日：ソロンカプセル100 （1984年3月17日；ソロン100） 2004年7月9日：ソロン細粒20%</p>

8 . 再審査期間の年数

再審査期間：1983年 9 月21日～1988年 9 月20日

再審査結果通知：1990年 9 月 5 日

9 . 厚生労働省薬価基準収載
の医薬品コード

ソロン錠50 : 2329011F1028

ソロンカプセル100 : 2329011M2066

ソロン細粒20% : 2329011C2028

11. 文献

1. 引用文献

- 1) Kyogoku, K. et al : Chem. Pharm. Bull., 27(12),2943(1979)
- 2) 森 治樹ほか：基礎と臨床, 21(1),259(1987)
- 3) 名尾良憲ほか：診療と新薬, 23(12),2619(1986)
- 4) 後藤由夫ほか：診療と新薬, 23(12),2633(1986)
- 5) 野村喜重郎：薬理と治療, 20(5),2015(1992)
- 6) 森 治樹：薬理と治療, 20(10),4125(1992)
- 7) 名尾良憲ほか：臨床成人病, 12(9),1677(1982)
- 8) 市田文弘ほか：臨床成人病, 12(12),2427(1982)
- 9) 野村喜重郎ほか：薬理と治療, 10(5),2721(1982)
- 10) 野村喜重郎ほか：薬理と治療, 10(5),2733(1982)
- 11) 五味清英ほか：薬理と治療, 10(5),2759(1982)
- 12) 石川 誠ほか：薬理と治療, 10(5),2769(1982)
- 13) 野村喜重郎：薬理と治療, 20(5),2005(1992)
- 14) 森 治樹：薬理と治療, 20(10),4137(1992)
- 15) 佐直隆一ほか：応用薬理, 18(4),579(1979)
- 16) Konturek, S.J. et al : J. Pharmacol., 125(2),185(1986)
- 17) Kimura, M. et al : Japan J. Pharmacol., 35(4),389(1984)
- 18) 岸本真也ほか：内科宝函, 33(10),355(1986)
- 19) 岸本真也ほか：内科宝函, 33(12),455(1986)
- 20) 岸本真也ほか：内科宝函, 33(10),349(1986)
- 21) 岸本真也ほか：内科宝函, 33(9),291(1986)
- 22) Muramatsu, M. et al : Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 54(3), 321(1986)
- 23) Saziki, R. et al : J. Pharmacobio. Dyn., 7,791(1984)
- 24) Suwa, T. et al : Japan J. Pharmacol., 35(1),47(1984)
- 25) Isobe, Y. et al : Arzneim. Forsch. / Drug Res., 35(1),138(1985)
- 26) Fujimoto, N. et al : J. Pharmacobio. Dyn., 7,864(1984)
- 27) Arakawa, T. et al : Digestion, 41,61(1988)
- 28) Matsuo, Y. et al : Arzneim. Fosch./Drug Res., 33(1),242(1983)
- 29) 佐直隆一ほか：日薬理誌, 79(3),193(1982)
- 30) 佐藤信紘ほか：胃粘膜防御機構の重層構造(竹本忠良編), p120, メディカルトリビューン,東京(1987)
- 31) 岡崎幸紀ほか：胃粘膜防御機構の重層構造(竹本忠良編), p10, メディカルトリビューン,東京(1987)
- 32) 勝呂信雄ほか：応用薬理, 23(1),63(1982)
- 33) 佐直隆一ほか：診療と新薬, 21(1),185(1984)
- 34) Murakami, S. et al : Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 57(1), 77(1987)

- 35) 諏訪俊男ほか：診療と新薬, 21(1),175(1984)
- 36) Suwa, T. et al : Japan J. Pharmacol., 34(1),89(1984)
- 37) 諏訪俊男ほか：診療と新薬, 21(1),181(1984)
- 38) Slomiany, A. et al : Gastroenterology, 92(5),1645(1987)
- 39) Murakami, S. et al : Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 62,461(1988)
- 40) Slomiany, B.L. et al : Digestion, 38,178(1987)
- 41) Murakami, S. et al : J. Pharmacobio. Dyn., 9,359(1986)
- 42) Sarosiek, J. et al : Digestion, 37,238(1987)
- 43) Konturek, S.J. et al : Hepato gastroenterol., 34,164(1987)
- 44) 仲西城太郎ほか：応用薬理, 32(6),1113(1986)
- 45) Kohno, Y. et al : Japan. J. Pharmacol., 43(4),407(1987)
- 46) Muramatsu, M. et al : Biochem. Pharmacol., 33(16),2629(1984)
- 47) Muramatsu, M. et al : Life Sciences, 41(3),315(1987)
- 48) Muramatsu, M. et al : Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 53(3),289(1986)
- 49) 前田 淳ほか：胃粘膜防御機構の重層構造(竹本忠良編), p18, メディカルトリビューン, 東京(1987)
- 50) 朝倉 均ほか：Gastroenterological Endoscopy, 31(6),1464(1989)
- 51) Ota, S. et al : J. Clin. Gastroenterol., 17(Suppl. 1),S15(1993)
- 52) Yoshikawa, T. et al : J. Clin. Gastroenterol., 17(Suppl. 1),S111(1993)
- 53) 長手尊俊：最新医学, 44(2),318(1989)
- 54) 藤岡利生ほか：診療と新薬, 30(10),1831(1993)
- 55) Sunairi, M. et al : Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 6(Suppl. 1),S121(1994)
- 56) Slomiany, B.L. et al : Digestion, 43,33(1989)
- 57) 神谷 茂ほか：Prog Med., 15(11),2383(1995)
- 58) Kamiya, S. et al : J. Clin. Gastroenterol. 25(Suppl. 1),S172(1997)
- 59) 林 徹ほか：薬理と治療, 10(5),2697(1982)
- 60) 林 徹ほか：未公表資料
- 61) 諏訪俊男ほか：大正製薬総合研究所報告
- 62) 相原弘和ほか：薬理と治療, 10(1),195(1982)
- 63) 樽本保男ほか：薬理と治療, 10(1),61(1982)
- 64) 樽本保男ほか：薬理と治療, 10(1),85(1982)
- 65) 樽本保男ほか：薬理と治療, 10(1),105(1982)
- 66) 樽本保男ほか：薬理と治療, 10(1),125(1982)
- 67) 山田 隆ほか：応用薬理, 19(4),515(1980)
- 68) 山田 隆ほか：応用薬理, 19(4),525(1980)
- 69) 山田 隆ほか：応用薬理, 19(4),537(1980)

-
- 70) 山田 隆ほか：応用薬理, 19(4), 543(1980)
 - 71) 山田 隆ほか：薬理と治療, 10(1), 149(1982)
 - 72) 小友 進ほか：大正製薬総合研究所報告
 - 73) 安井 一ほか：大正製薬総合研究所報告
 - 74) 安井 一ほか：大正製薬総合研究所報告
 - 75) 山田 隆ほか：薬理と治療, 10(1), 167(1982)
 - 76) 樽本保男ほか：大正製薬総合研究所報告
 - 77) 大島 隆ほか：薬理と治療, 10(1), 185(1982)
 - 78) 大島 隆ほか：薬理と治療, 10(1), 175(1982)
 - 79) 京極和旭ほか：大正製薬総合研究所報告
 - 80) 野津隆司ほか：応用薬理, 18(5), 815(1979)
 - 81) 野津隆司ほか：応用薬理, 18(5), 835(1979)
 - 82) 野津隆司ほか：応用薬理, 18(5), 823(1979)
 - 83) 野津隆司ほか：大正製薬総合研究所報告
 - 84) 佐直隆一ほか：大正製薬総合研究所報告
 - 85) 野津隆司ほか：大正製薬総合研究所報告

2. その他の参考文献
(基礎及び臨床)

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

日本病院薬剤師会のIF様式に基づいて作成