

HMG-CoA還元酵素阻害剤
— 高脂血症治療剤 —

日本標準商品分類番号
872189

貯法	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。

処方箋医薬品*

日本薬局方 プラバスタチンナトリウム錠

メバロチン[®]錠5
メバロチン[®]錠10

日本薬局方 プラバスタチンナトリウム細粒

メバロチン[®]細粒0.5%
メバロチン[®]細粒1%

MEVALOTIN[®] TABLETS, FINE GRANULES

	錠5	錠10
承認番号	21300AMZ00549	20300AMZ00671
薬価収載	2001年9月	1991年12月
販売開始	1989年10月	1991年12月
再審査結果	2007年10月	2007年10月
国際誕生	1989年3月	

	細粒0.5%	細粒1%
承認番号	21300AMZ00548	20300AMZ00672
薬価収載	2001年9月	1991年12月
販売開始	1989年10月	1991年12月
再審査結果	2007年10月	2007年10月
国際誕生	1989年3月	

※注意—医師等の処方箋により使用すること

【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. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合のみ併用すること。【横紋筋融解症があらわれやすい。】(「相互作用」の項参照)







【組成・性状】

1. 組成

1錠又は細粒1g中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
メバロチン錠5	プラバスタチンナトリウム(日局) 5mg	ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム
メバロチン錠10	プラバスタチンナトリウム(日局) 10mg	ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、結晶セルロース、乳糖水和物、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム
メバロチン細粒0.5%	プラバスタチンナトリウム(日局) 5mg	ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム
メバロチン細粒1%	プラバスタチンナトリウム(日局) 10mg	ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、乳糖水和物、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
メバロチン錠5	素錠	白色				SANKYO 231
			6.5	2.1	90	
メバロチン錠10	素錠(割線入)	微紅色				SANKYO 232
			7.5	2.6	140	

メバロチン細粒0.5%	細粒	白色	—	—
メバロチン細粒1%	細粒	微紅色	—	—

【効能・効果】

高脂血症
家族性高コレステロール血症

【用法・用量】

通常、成人にはプラバスタチンナトリウムとして、1日10mgを1回又は2回に分け経口投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量できる。

【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) 重篤な肝障害又はその既往歴のある患者、アルコール中毒の患者[本剤は主に肝臓において代謝され、作用するので肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒の患者は、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。]
 - (2) 腎障害又はその既往歴のある患者[横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められている。]
 - (3) フィブラート系薬剤(ベザフィブラート等)、免疫抑制剤(シクロスポリン等)、ニコチン酸を投与中の患者[横紋筋融解症があらわれやすい。](「相互作用」の項参照)
 - (4) 甲状腺機能低下症の患者、遺伝性の筋疾患(筋ジストロフィー等)又はその家族歴のある患者、薬剤性の筋障害の既往歴のある患者[横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。]
 - (5) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
2. 重要な基本的注意
 - (1) 適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症、家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。本剤は高コレステロール血症が主な異常である高脂血症によく反応する。
 - (2) あらかじめ高脂血症の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。
 - (3) 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

** (4) 近位筋脱力、CK(CPK)高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗HMG-CoA還元酵素(HMGCR)抗体陽性等を特徴とする免疫性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。〔重大な副作用〕の項参照)

3. 相互作用

(1) 原則併用禁忌(原則として併用しないこと)

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととするが、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。〔自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。〕	危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者

(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
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。〔自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を認めた場合は直ちに投与を中止すること。〕	腎機能異常の有無にかかわらず、両剤とも単独投与により横紋筋融解症が報告されている。
免疫抑制剤 シクロスポリン等 ニコチン酸		危険因子：重篤な腎障害のある患者

4. 副作用(本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。)

総症例11,137例中344例(3.09%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。その主なものは発疹(0.11%)、胃不快感(0.10%)、下痢(0.07%)等であった。〔再審査終了時〕

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) 横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止すること。
 - 2) 肝障害：黄疸、著しいAST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等を伴う肝障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合は投与を中止し適切な処置を行うこと。
 - 3) 血小板減少：血小板減少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。〔紫斑、皮下出血等を伴う重篤な症例も報告されている。〕
 - 4) 間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので、長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- * 5) ミオパチー：ミオパチーがあらわれたとの報告がある。
- ** 6) 免疫性壊死性ミオパチー：免疫性壊死性ミオパチー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。
- 7) 末梢神経障害：末梢神経障害があらわれたとの報告がある。
 - 8) 過敏症状：ループス様症候群、血管炎等の過敏症状があらわれたとの報告がある。

(2) その他の副作用

	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚 ^{注1)}	発疹	湿疹、蕁麻疹、そう痒	紅斑、脱毛、光線過敏
消化器		嘔気・嘔吐、便秘、下痢、腹痛、胃不快感、口内炎、消化不良、腹部膨満感、食欲不振、舌炎	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇、肝機能異常	ビリルビン上昇	
腎臓		BUN上昇、血清クレアチニン上昇	
筋肉 ^{注2)}	CK(CPK)上昇	筋肉痛、筋痙攣	筋脱力
精神神経系		頭痛、不眠	めまい
血液 ^{注1)}		白血球減少	血小板減少、貧血
その他	尿酸値上昇	尿潜血、倦怠感、浮腫、しびれ、顔面潮紅	耳鳴、関節痛、味覚異常

注1) 投与を中止すること。

注2) 横紋筋融解症の前駆症状の可能性があるので、観察を十分に行い必要に応じ投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、加齢による腎機能低下を考慮し、定期的に血液検査を行い、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。〔横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有している。〕

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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していないが、他のHMG-CoA還元酵素阻害剤において、動物実験で出生児数の減少、生存・発育に対する影響及び胎児の生存率の低下と発育抑制が報告されている。また他のHMG-CoA還元酵素阻害剤において、ラットに大量投与した場合に胎児の骨格奇形、ヒトでは妊娠3ヵ月までの間に服用した場合に胎児の先天性奇形があらわれたとの報告がある。〕
- (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。〔ラットで乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 適用上の注意

- (1) 服用時：メバロン酸の生合成は夜間に亢進することが報告されているので、適用にあたっては、1日1回投与の場合、夕食後投与とすることが望ましい。
- (2) 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。)

9. その他の注意

- (1) SD系ラットにプラバスタチンナトリウムを投与した実験(10・30・100mg/kg/日混餌投与 24ヵ月間)において、100mg/kg/日投与群(最大臨床用量の250倍)の雄にのみ肝腫瘍の発生が対照群と比較して有意に認められているが、雌には認められていない。

- (2) イヌにプラバスタチンナトリウムを投与した実験(12.5・50・200mg/kg/日 5週 経口及び12.5・25・50・100mg/kg/日 13週 経口)において、100mg/kg/日投与群で脳の微小血管に漏出性出血等が認められている¹⁾。

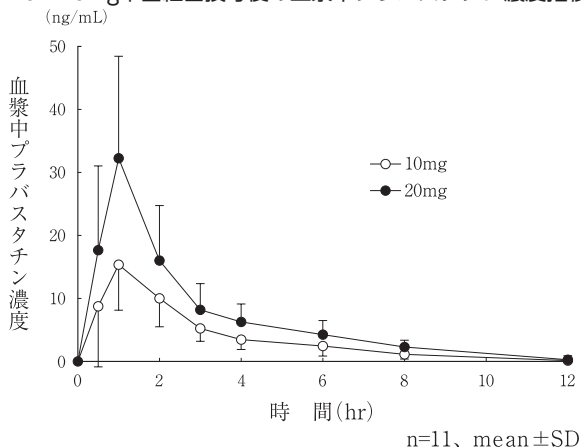
【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人男子11例に本剤10・20mgを空腹時単回経口投与した結果、血漿中濃度は投与後速やかに上昇して投与約1時間後にピークとなり、その後緩やかに低下した。また本剤の薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。

なお、本剤は肝抽出率が高いため食事摂取により肝血流量が増加した場合には肝クリアランスが変動し血漿中濃度が低くなることもあるが、脂質低下作用に影響は認められていない。

10・20mg単回経口投与後の血漿中プラバスタチン濃度推移



プラバスタチンの薬物動態学的パラメータ

用量 (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
10	16.5 ± 6.9	1.1 ± 0.5	2.7 ± 1.0	42.8 ± 17.6
20	32.3 ± 16.0	1.1 ± 0.3	2.5 ± 0.6	81.1 ± 34.8

n=11, mean ± SD

2. 血清蛋白結合率

健康成人6例に本剤10mgを経口投与し、投与1時間後と2時間後の血液をプールして、限外濾過法で測定した血清蛋白結合率は53.1%であった。

3. 代謝²⁾

健康成人男子(n=8)に¹⁴C]プラバスタチンナトリウム(PV) 19.2mgを経口単回投与した時の尿(0-48時間)及び糞(0-96時間)中で、未変化体は尿中放射能の29%、糞中放射能の47.6%を占めていた。主な代謝物は3α-iso-異性体で、尿中放射能の10%、糞中放射能の13.9%を占め、6-epi-異性体は尿中放射能の2.8%、糞中放射能の0.7%を占めていた。

3α-iso-異性体のHMG-CoA還元酵素の阻害活性は弱く(PVの2%の阻害活性)、6-epi-異性体はPVの80%の阻害活性を有するが少量であるため、体内では未変化体が主要な活性体であると考えられる。(外国人のデータ)

4. 薬物代謝酵素

本剤は、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro* 代謝試験において安定であり、チトクロームP450の分子種である3A4(CYP3A4)で代謝を受けなかったとの報告がある³⁾。

(1) CYP3A4の代謝を受ける薬剤に対する影響⁴⁾

本剤は、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro* 試験において、CYP3A4の基質であると報告されているニフェジピン、メキサゾラム、テストステロンの代謝に影響を与えなかったとの報告がある。

(2) CYP3A4を阻害する薬剤の影響

本剤の代謝は、CYP3A4を阻害する薬剤(イトラコナゾール⁵⁾、ジルチアゼム⁶⁾)との併用により、有意な影響を受けなかったとの報告がある。

(3) グレープフルーツジュースの影響⁷⁾

グレープフルーツジュースの反復飲用は、本剤の薬物動態に有意な影響を与えなかったとの報告がある。

5. 排泄

健康成人男子11例に本剤10・20mgを空腹時単回経口投与したところ、24時間までの累積尿中排泄率は未変化体として10.7~11.8%、代謝物として2.4~2.6%であった。

6. 連続投与時の蓄積性⁸⁾

健康成人男子5例に本剤20mg、1日2回、7日間連続投与した時の蓄積性について検討したところ朝投与前の血漿中には、本剤の未変化体及び代謝物はともに検出されず、また尿中排泄パターンや回収率は投与期間中一定であった。

(参考: 動物)^{9, 10)}

吸収・分布・排泄

プラバスタチンナトリウムは主として十二指腸から吸収される(ラット、イヌ)、コレステロール生合成の盛んな肝臓、小腸等に高濃度に分布するが、脳、副腎、生殖器臓器等他の臓器への分布は極めて低い。

また、動物実験(ラット、イヌ、サル)ではいずれも胆汁排泄を経由した糞中排泄が主で(80%以上)、尿中排泄は2~13%と少なく、ヒトの尿中排泄でも同様のことが認められている。

プラバスタチンナトリウムは主として肝臓で酸化、異性化、抱合(主としてグルタチオン抱合)を受けて代謝されると推定されている。

【臨床成績】

1. 一般臨床試験^{11, 12)}・二重盲検比較試験

本剤の一般臨床試験は家族性高コレステロール血症患者160例を含む高脂血症患者508例中、効果判定症例404例に対し、メバロチン10~20mg/日、1日1~2回、12週間投与により80.0%(323/404)の有効率が得られた。血清総コレステロール値及びLDL-コレステロール値の著明な低下がみられ、HDL-コレステロール値の上昇が認められた。また、高値のトリグリセライドに対しても低下作用が認められた。

また上記疾患を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた。

2. 1日1回朝投与と夕投与との比較¹³⁾

家族性高コレステロール血症患者を含む高脂血症患者77例中、効果判定症例66例に対し、メバロチン10mg/日を1回朝又は夕に12週間投与する二重盲検比較試験を実施したところ、血清総コレステロール及びLDL-コレステロールは朝、夕投与ともに著明に低下し、有効率はそれぞれ84.4%(27/32)、91.2%(31/34)であり、両群間に有意差はなかった。

3. 1日2回投与と1回(夕)投与との比較¹⁴⁾

家族性高コレステロール血症患者を含む高脂血症患者208例中、効果判定症例171例に対し、メバロチン10mgを1日2回(5mg×2)又は1日1回(10mg×1)12週間投与する二重盲検比較試験を実施したところ、血清総コレステロール及びLDL-コレステロールは1日2回投与、1日1回投与ともに著明に低下し、有効率はそれぞれ93.0%(80/86)、92.9%(79/85)であり、両群間に有意差はなかった。

4. 長期投与試験

家族性高コレステロール血症患者207例を含む高脂血症患者484例中、効果判定症例417例に対し、メバロチン10~20mg/日、1日1~2回を最長15ヵ月まで長期投与した結果、本剤の血清脂質に対する優れた改善効果及び安全性が認められ、その有効率は87.5%(365/417)であった^{15, 16)}。

また、484例のうち、家族性高コレステロール血症患者107例、非家族性高コレステロール血症患者77例に対し、最長8年間の追跡調査を行った結果、長期投与におけるメバロチンの有効性と安全性が確認された^{17, 18)}。

5. 市販後調査: MEGA Study¹⁹⁾

冠動脈疾患又は脳卒中の既往のない高脂血症患者を、食事療法+メバロチン10~20mg/日併用群又は食事療法単独群に無作為に割付けた。非盲検下で平均5.3年追跡した解析対象例7,832例において、致死性/非致死性心筋梗塞、狭心症、心臓死/突然死、及び冠動脈血行再建術施行のいずれかの冠動脈疾患の発症は、本剤併用群66例(3.3/千人・年)、食事療法単独群101例(5.0/千人・年)であり、有意差が認められた。

6. その他

(1) 血液凝固能への影響²⁰⁾

高コレステロール血症患者にメバロチン10mg/日を12週間投与し、その前後における血液凝固系への影響を検討した結果、血清脂質の著明な改善とともに、凝固・血小板系亢進の改善が認められた。

(2) 血清ステロイドホルモンに及ぼす影響²¹⁾

高齢者高脂血症患者にメバロチン10~20mg/日を投与し、経時的に各種ステロイドホルモンを測定した結果、いずれも影響は認められなかった。

(3)胆汁脂質に及ぼす影響²²⁾

高脂血症患者にメバロチン10~20mg/日を12週間投与し、胆汁脂質、胆汁酸分画を測定した結果、最大コレステロール溶存能、胆石形成指数のいずれにも投与前後で影響は見られなかった。

(4)血中糖代謝に及ぼす影響²³⁾

高脂血症を伴う糖尿病患者にメバロチン10~20mg/日投与を行った結果、特に変化を認めなかった。

(5)眼科検査に及ぼす影響²⁴⁾

高脂血症患者にメバロチン10~20mg/日、6~12ヵ月投与し、投与前後に細隙灯検査を含む眼科検査を行った結果、特に異常を認めなかった。

【薬効薬理】

プラバスタチンナトリウムはコレステロール生合成系の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を特異的かつ拮抗的に阻害する。その作用はコレステロール合成の主要臓器である肝臓、小腸に選択的であり、血清コレステロール値を速やかにかつ強力に低下させ、血清脂質を改善させる。

1.脂質低下作用²⁵⁾

- (1)プラバスタチンナトリウムは経口投与により、イヌ、サル、ウサギの血清コレステロール値を用量依存的に低下させる。
- (2)プラバスタチンナトリウム 12.5mg/kg/日をWHHL-ウサギ(ヒト家族性高コレステロール血症のモデル動物)に投与したところ、血清コレステロール値は有意に低下し、また、VLDLやLDLのコレステロール値を優先的に低下させることが認められている。

2.冠状動脈病変及び黄色腫に及ぼす影響²⁶⁾

プラバスタチンナトリウムをWHHL-ウサギに経口投与したところ、冠状動脈病変の発症頻度の低下と進展抑制が認められている。また、黄色腫の進展を抑制する。

3.作用機序

プラバスタチンナトリウムはコレステロール生合成系の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を特異的に阻害し、他の生合成段階には影響を与えない。また、プラバスタチンナトリウムは本酵素の基質であるHMG-CoAと類似構造を有するため、HMG-CoAに対する作用は拮抗的である。

(1)臓器選択的コレステロール合成阻害作用²⁵⁾

プラバスタチンナトリウムはコレステロール合成の主要臓器である肝臓や小腸のコレステロール合成を選択的に阻害し、ホルモン産生臓器を含む他の臓器での阻害は非常に弱い。

(2)LDL受容体活性に及ぼす影響²⁷⁾

プラバスタチンナトリウムはコレステロールの生合成を阻害し肝細胞内のコレステロール含量を低下させる。その結果、LDL受容体活性が増強し、血中から肝細胞内へのLDLの取り込みが増加し血清中のLDL-コレステロール値が低下する。(WHHL-ウサギ)

【有効成分に関する理化学的知見】

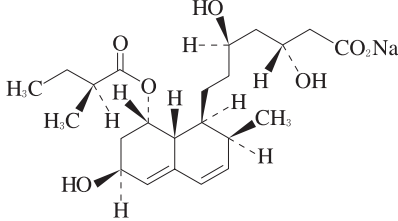
一般名：プラバスタチンナトリウム(Pravastatin Sodium)

化学名：Monosodium(3R,5R)-3,5-dihydroxy-7-[(1S,2S,6S,8S,8aR)-6-hydroxy-2-methyl-8-[(2S)-2-methylbutanoyloxy]-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl]heptanoate

分子式：C₂₃H₃₅NaO₇

分子量：446.51

構造式：



性状：白色～帯黄白色の粉末又は結晶性の粉末である。水又はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすい。吸湿性である。

分配係数：

水相のpH	4.5	5.0	6.0	7.0	8.0
分配係数(log Pow)	1.47	1.26	0.52	-0.33	-0.92

Pow=(オクタノール相のプラバスタチンナトリウム濃度/水相のプラバスタチンナトリウム濃度)

【包装】

メバロチン錠5 (PTP)100錠 140錠 500錠 700錠 1,000錠 (14錠×10) (14錠×50)

(瓶)1,000錠
メバロチン錠10 (PTP)100錠 140錠 500錠 700錠 1,000錠 (14錠×10) (14錠×50)
(瓶)500錠
(日本薬局方プラバスタチンナトリウム錠)

メバロチン細粒0.5% (瓶)100g
メバロチン細粒1% (瓶)100g
(日本薬局方プラバスタチンナトリウム細粒)

【主要文献】

- 社内資料：亜急性毒性試験(イヌ)
- Everett DW, et al. : Drug Metab Dispos. 1991 ; 19(4) : 740-748
- 石神未知ほか : Prog Med. 1998 ; 18(5) : 972-980
- Tsujita Y, et al. : Ann Rep Sankyo Res Lab. 1997 ; 49 : 1-61
- Neuvonen PJ, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1998 ; 63(3) : 332-341
- Azie NE, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1998 ; 64(4) : 369-377
- Fukazawa I, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2004 ; 57(4) : 448-455
- 笹原邦宏ほか : 臨床医薬 1988 ; 4(1) : 45-65
- Komai T, et al. : Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1992 ; 17(2) : 103-113
- Muramatsu S, et al. : Xenobiotica 1992 ; 22(5) : 487-498
- 中谷矩章ほか : 臨床医薬 1988 ; 4(2) : 201-227
- 中谷矩章ほか : 臨床医薬 1991 ; 7(4) : 745-769
- 中谷矩章ほか : 臨床医薬 1990 ; 6(9) : 1803-1828
- 松沢佑次ほか : 臨床評価 1991 ; 19(1) : 47-92
- 山本章ほか : 臨床医薬 1988 ; 4(3) : 409-437
- 齋藤 康ほか : 臨床医薬 1991 ; 7(4) : 771-797
- 馬淵 宏ほか : Geriatr Med. 1996 ; 34(3) : 339-362
- 中谷矩章ほか : Geriatr Med. 1996 ; 34(3) : 363-379
- Nakamura H, et al. : Lancet 2006 ; 368(9542) : 1155-1163
- 和田英夫ほか : 臨床医薬 1988 ; 4(11) : 2149-2160
- 井藤英喜 : 臨床医薬 1988 ; 4(3) : 395-407
- 梶山梧朗ほか : 臨床医薬 1988 ; 4(2) : 191-200
- 芳野 原ほか : 糖尿病 1988 ; 31(5) : 385-391
- 塩 宏 : 臨床医薬 1988 ; 4(6) : 1041-1050
- Tsujita Y, et al. : Biochim Biophys Acta. 1986 ; 877(1) : 50-60
- Watanabe Y, et al. : Biochim Biophys Acta. 1988 ; 960(3) : 294-302
- Kita T, et al. : Drugs Affecting Lipid Metabolism 1987 : 251-254

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL : 0120-189-132



製造販売元
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1