

長時間作動型吸入気管支拡張剤

セレベント<sup>®</sup>25ロタディスク<sup>®</sup>  
セレベント<sup>®</sup>50ロタディスク<sup>®</sup>  
セレベント<sup>®</sup>50ディスク<sup>®</sup>  
Serevent<sup>®</sup> Rotadisk<sup>®</sup>  
Serevent<sup>®</sup> Diskus<sup>®</sup>

サルメテロールキシナホ酸塩ドライパウダーインヘラー

※規制区分：

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)

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示

注 意：「取扱い上の注意」の項参照

	ロタディスク		ディスク
	25 $\mu$ g	50 $\mu$ g	50 $\mu$ g
承認番号	21400AMY00143	21400AMY00144	21600AMY00047
薬価収載	2002年6月		2004年6月
販売開始	2002年6月		2004年6月
国際誕生	1990年10月		

**【禁忌】**(次の患者には投与しないこと)  
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

販売名	セレベント25 ロタディスク	セレベント50 ロタディスク	セレベント50 ディスク
1 プリスター 中のサルメテ ロールキシナ ホ酸塩含量	36.3 $\mu$ g(サルメ テロールとし て25 $\mu$ g)	72.5 $\mu$ g(サルメ テロールとし て50 $\mu$ g)	72.5 $\mu$ g(サルメ テロールとし て50 $\mu$ g)
添加物	乳糖水和物 <sup>注)</sup>		
性状	4つのプリスターのある円形の ホイルパックであり、その内容 物は白色の流動性のある粉末で ある。		定量式吸入用散 剤で、プリスター の内容物は白色 の粉末である。

注)夾雑物として乳蛋白を含む。

**【効能・効果】**

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解

気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)

**効能・効果に関連する使用上の注意**

本剤は気管支喘息の急性症状を軽減させる薬剤ではない。急性症状を緩和するためには、短時間作動型吸入 $\beta_2$ 刺激薬(例えば吸入用サルブタモール硫酸塩)等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に指導すること。

**【用法・用量】**

成人にはサルメテロールとして1回50 $\mu$ gを1日2回朝および就寝前に吸入投与する。

小児にはサルメテロールとして1回25 $\mu$ gを1日2回朝および就寝前に吸入投与する。なお、症状に応じて1回50 $\mu$ g 1日2回まで増量できる。

**用法・用量に関連する使用上の注意**

- 患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、1日2回を超えて投与しないよう注意を与えること(本剤の気管支拡張作用は通常12時間持続するので、その間は次の投与を行わないこと)。
- ディスクは50 $\mu$ g製剤のみであるため、小児に対しては症状に応じ必要な場合のみ投与すること。

**【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)

- 甲状腺機能亢進症の患者[甲状腺ホルモンの分泌促進により症状を悪化させるおそれがある]
- 高血圧の患者[ $\alpha$ 及び $\beta_1$ 作用により血圧を上昇させるおそれがある]
- 心疾患のある患者[ $\beta_1$ 作用により症状を悪化させるおそれがある]
- 糖尿病の患者[グリコーゲン分解作用により症状を悪化させるおそれがある]

2. 重要な基本的注意

- 気管支喘息治療の基本は、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の使用であり、吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合、あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合のみ、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。

本剤は吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の代替薬ではないため、患者が本剤の使用により症状改善を感じた場合であっても、医師の指示なく吸入ステロイド剤等を減量又は中止し、本剤を単独で用いることのないよう、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。

- 喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには、原則として本剤は使用しないこと。  
本剤の使用開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。
- 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 $\beta_2$ 刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。  
また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けるよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるので、吸入ステロイド剤等の増量等の抗炎症療法の強化を行うこと。
- 用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当でないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。
- 過度に使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、使用が過度にならないよう注意すること。

### 3. 相互作用

本剤は主として肝チトクロームP-450 3A4(CYP3A4)で代謝される。

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
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	サルメテロールの全身曝露量が増加し、QT延長を起こす可能性がある。 ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)、リトナビル等の強いCYP3A4阻害作用を有する薬剤と併用する場合には、注意すること。	経口剤のケトコナゾールとサルメテロールを併用した臨床薬理試験において、サルメテロールのCmaxが1.4倍、AUCが15倍に上昇したとの報告がある。
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。よって、発作時に頓用で用いる場合以外は過度に併用しないよう注意すること。	アドレナリン、イソプレナリン塩酸塩等のカテコールアミン併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。 そのため、不整脈を起こすことがある。
キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行う。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。 ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。

### 4. 副作用

成人：承認時までの成人を対象とした調査症例1293例中、100例(7.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは心悸亢進23例(1.8%)、振戦11例(0.9%)、口腔咽頭刺激感(咽頭異和感、咽頭痛)10例(0.8%)であった(承認時)。使用成績調査2896例中、48例(1.7%)に副作用が報告された。その主なものは心悸亢進12例(0.4%)、口腔咽頭刺激感(咽頭異和感、咽頭痛等)7例(0.2%)、振戦5例(0.2%)であった(第6回安全性定期報告時)。

小児：承認時までの小児を対象とした調査症例322例中、10例(3.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは頭痛3例(0.9%)であった(承認時)。  
使用成績調査303例中、1例(0.3%)に悪心が報告された(第6回安全性定期報告時)。

#### (1) 重大な副作用

1) 本剤を含むβ<sub>2</sub>刺激薬により「**重篤な血清カリウム値の低下**」が報告されている。また、β<sub>2</sub>刺激薬による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

2) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、気管支攣縮、浮腫、血管浮腫等)があらわれることがある(頻度不明<sup>注1)</sup>)ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

以下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。

	0.5%~2%未満	0.5%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
過敏症 <sup>注2)</sup>		発疹、血管浮腫	浮腫
循環器	心悸亢進	脈拍増加、血圧上昇、不整脈 <sup>注3)</sup>	
精神・神経系		振戦、頭痛	
消化器		悪心	
呼吸器		咳、口腔咽頭刺激感(咽頭異和感、咽頭痛等)	気管支攣縮 <sup>注4)</sup>
その他		胸痛、筋痙攣	関節痛、高血糖

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) このような場合には投与を中止すること。

注3) 心房細動、上室性頻脈及び期外収縮を含む。

注4) 短時間作用発現型気管支拡張剤を投与する等の適切な処置を行うこと。また、過敏症が疑われる場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 5. 高齢者への投与

高齢者に対しては用量を調節する必要はないが、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

### 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、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〔動物試験でウサギに大量(1 mg/kg/日以上)に経口投与したときに催奇形作用が報告されている〕。

(2) 授乳中の婦人に対しては、本剤の使用経験が少ないため、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること〔動物実験でラットに大量(1 mg/kg)に静脈内投与したときに乳汁中への移行が報告されている〕。

### 7. 小児等への投与

- 使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。
- 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
- ディスカスは50μg製剤のみであるため、症状に応じ必要な場合にのみ投与すること。

### 8. 過量投与

本剤を過量(用法・用量を超える量)投与した場合、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、β刺激薬の薬理学的作用による症状が増悪する可能性がある。また、重篤な症状として、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。このような場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の解毒剤は心臓選択性β遮断薬であるが、このような薬剤の使用により気管支攣縮が発現する可能性があるため、使用にあたっては十分に注意すること。

### 9. 適用上の注意

[ロタディスク]

本剤は専用の吸入器を用いて口腔内への吸入投与にのみ使用すること(内服しても効果はみられない)。

[ディスカス]

本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること(内服しても効果はみられない)。

### 10. その他の注意

米国で実施された喘息患者を対象とした28週間のプラセボ対照多施設共同試験において、主要評価項目である呼吸器に関連する死亡と生命を脅かす事象の総数は、患者集団全体ではサルメテロール(エアゾール剤)群とプラセボ群の間に有意差は認められなかったものの、アフリカ系米国人の患者集団では、サルメテロール群に有意に多かった。また、副次評価項目の1つである

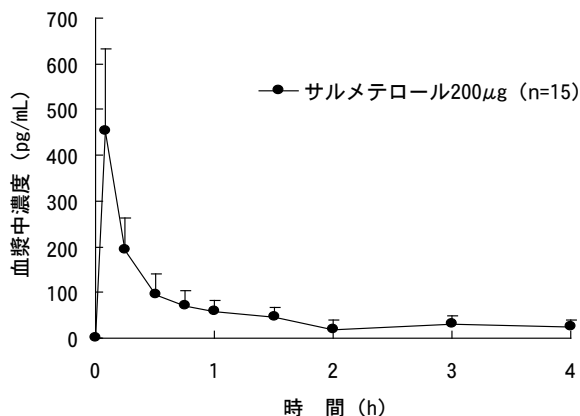
喘息に関連する死亡数は、サルメテロール群に有意に多かった。<sup>2)</sup>

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

健康成人にサルメテロール200 $\mu$ g<sup>註)</sup>を単回吸入投与した場合、血漿中サルメテロール濃度の推移は下図のとおりである。投与後5分で最高血中濃度(453pg/mL)に達し、投与後4時間には定量下限(25pg/mL)付近まで減少した。

注)サルメテロールの承認用量は成人では1回50 $\mu$ g、小児では1回25~50 $\mu$ gをそれぞれ1日2回である。



投与量	Cmax (pg/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-t</sub> (h·pg/mL)
200 $\mu$ g	453 ± 181	0.08 ± 0.01	240 ± 119

(平均値 ± 標準偏差)

### 2. 代謝・排泄<sup>3)</sup>

健康成人(外国人)に<sup>14</sup>C-サルメテロール1mgを経口投与した場合、投与後72時間までに投与量の57%が糞中に、23%が尿中に排泄される。糞中の主要代謝物は水酸化体、尿中はカルボキシル体である。

### 3. その他の薬物速度論的パラメータ

血漿蛋白結合率：98%以上

## 【臨床成績】

### 1. 成人気管支喘息

#### (1) ドライパウダーインヘラーの臨床成績<sup>4)</sup>

成人気管支喘息患者41例に対する本剤の有効率(中等度改善以上)は、本剤1回50 $\mu$ g1日2回で61.0%(25/41)である。

注)最終全般改善度：臨床症状、聴診ラ音、肺機能検査、併用薬の使用状況及び患者の印象を総合的に判断し、担当医師が以下の7段階で判定

1. 著明改善
2. 中等度改善
3. 軽度改善
4. 不変
5. やや悪化
6. 悪化
7. 著明悪化

#### (2) エアゾールの臨床成績<sup>5)~9)</sup>

比較試験を含む成人気管支喘息患者465例に対する本剤の有効率(中等度改善以上)は以下の表のとおりである。

1日用量	50 $\mu$ g	100 $\mu$ g	200 $\mu$ g
有効率(中等度改善以上症例数/対象症例数)	52.5% (53/101)	56.6% (154/272)	46.7% (43/92)

注)最終全般改善度：臨床症状、聴診ラ音、肺機能検査、併用薬の使用状況及び患者の印象を総合的に判断し、担当医師が以下の7段階で判定

1. 著明改善
2. 中等度改善
3. 軽度改善
4. 不変
5. やや悪化
6. 悪化
7. 著明悪化

### 2. 小児気管支喘息

#### (1) ドライパウダーインヘラーの臨床成績<sup>10)</sup>

小児気管支喘息患者39例に対する本剤の有効率(中等度改善以上)は、本剤1回25 $\mu$ g1日2回で74.4%(29/39)である。

注)最終全般改善度：臨床症状、聴診ラ音、肺機能検査、併用薬の使用状況及び患者の印象を総合的に判断し、担当医師が以下の5段階で判定

1. 著明改善
2. 中等度改善
3. 軽度改善
4. 不変
5. 悪化

#### (2) エアゾールの臨床成績<sup>11)</sup>

比較試験における小児気管支喘息患者69例に対する本剤の有効率(中等度改善以上)は、本剤1回25 $\mu$ g1日2回で66.7%(24/36)、本剤1回50 $\mu$ g1日2回で69.7%(23/33)である。

また、年齢層毎の有効率は以下の表のとおりである。

	6~9歳	10~15歳
50 $\mu$ g/日	64.7%(11/17)	68.4%(13/19)
100 $\mu$ g/日	81.3%(13/16)	58.8%(10/17)

注)最終全般改善度：臨床症状、聴診ラ音、肺機能検査、併用薬の使用状況及び患者の印象を総合的に判断し、担当医師が以下の5段階で判定

1. 著明改善
2. 中等度改善
3. 軽度改善
4. 不変
5. 悪化

### 3. 慢性気管支炎及び肺気腫

#### (1) ドライパウダーインヘラーの臨床成績<sup>12)</sup>

慢性気管支炎及び肺気腫患者10例に対する本剤の有効率(中等度改善以上)は、本剤1回50 $\mu$ g1日2回で40.0%(4/10)である。また、疾患別の有効率は以下の表のとおりである。

慢性気管支炎	肺気腫
66.7%(2/3)	28.6%(2/7)

注)最終全般改善度：臨床症状、聴診ラ音、肺機能検査、併用薬の使用状況及び患者の印象を総合的に判断し、担当医師が以下の7段階で判定

1. 著明改善
2. 中等度改善
3. 軽度改善
4. 不変
5. やや悪化
6. 悪化
7. 著明悪化

#### (2) エアゾールの臨床成績<sup>13)</sup>

比較試験における慢性気管支炎及び肺気腫患者117例に対する本剤の有効率(中等度改善以上)は、本剤1回25 $\mu$ g1日2回で17.5%(7/40)、本剤1回50 $\mu$ g1日2回で39.5%(17/43)、本剤1回100 $\mu$ g1日2回で32.4%(11/34)である。

また、疾患別の有効率は以下の表のとおりである。

	慢性気管支炎	肺気腫	慢性気管支炎+肺気腫
50 $\mu$ g/日	12.5%(1/8)	20.0%(6/30)	0.0%(0/2)
100 $\mu$ g/日	54.5%(6/11)	34.5%(10/29)	33.3%(1/3)
200 $\mu$ g/日	50.0%(6/12)	22.7%(5/22)	—

注)最終全般改善度：臨床症状、聴診ラ音、肺機能検査、併用薬の使用状況及び患者の印象を総合的に判断し、担当医師が以下の7段階で判定

1. 著明改善
2. 中等度改善
3. 軽度改善
4. 不変
5. やや悪化
6. 悪化
7. 著明悪化

## 【薬効薬理】

### 1. 気管支拡張作用

- (1) モルモット摘出気管平滑筋をイソプレナリン、サルブタモールとほぼ同等に弛緩した。摘出気管平滑筋のヒスタミン誘発収縮に対する抑制作用は、イソプレナリンの約2倍、サルブタモールの約4倍であった。また、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールに比べて作用の発現は遅いが、作用持続時間はこれら3剤より明らかに長く、60分以上であった。<sup>14)</sup>
- (2) 気管支喘息患者にサルメテロールキシナホ酸塩(サルメテロールとして50 $\mu$ g)を単回吸入投与した場合、投与後30分に肺機能検査値が有意に改善し、作用は12時間持続した。<sup>15)~17)</sup>

### 2. $\beta_2$ -受容体選択性 — 心脈管系に対する作用 —<sup>14)</sup>

モルモットの摘出心房に対する作用は、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールより弱かった。また、吸入投与による心拍数増加はイソプレナリン、プロカテロールより弱く、サルブタモールとほぼ同等であり、 $\beta_2$ -受容体に対する選択性が高かった。

### 3. 喘息抑制作用

- (1) サルメテロールキシナホ酸塩の吸入投与により、モルモットにおけるヒスタミン誘発気道収縮を抑制し、その作用は6～10時間後に消失した。作用の持続時間は、イソプレナリン、サルブタモール及びブロカテロールより長かった。また、30日間連続吸入投与してもヒスタミン誘発気道収縮の抑制作用に耐性は認められなかった。<sup>14)</sup>
- (2) トレッドミル運動負荷により誘発した気管支喘息患者の喘息発作を抑制する。<sup>18)</sup>

### 4. 抗炎症作用

- (1) モルモットにおいて、血小板活性化因子によって誘発される気管支肺胞洗浄液中の好酸球数増加を吸入投与により抑制する。<sup>19)</sup>
- (2) マウスにおいて、酢酸腹腔内投与によって誘発される血管透過性亢進を静脈内投与により抑制する。その作用はサルブタモールと同等でイソプレナリンの約10倍である。<sup>14)</sup>
- (3) ラットにおける48時間PCA反応に対して、静脈内投与により抑制作用を示し、その作用持続時間はイソプレナリン、サルブタモールより長いことが認められている。<sup>20)</sup>
- (4) ヒト肺切片からのヒスタミン、LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>の遊離を強く抑制し、その作用はイソプレナリン、サルブタモールより長く持続し、20時間後でも高い抑制率を示している。<sup>21)</sup>

### 5. 気道クリアランスに対する作用<sup>22)</sup>

- (1) 麻酔ウズラの気管粘液纖毛輸送能は筋肉内投与により促進される。
- (2) ラット肺胞II型上皮初代培養細胞からの肺表面活性物質の分泌を促進させる。

### 6. その他

サルメテロールエアゾール(2吸入)とサルメテロールドライパウダーインヘラー50 $\mu$ g(1吸入)の同等性試験<sup>23)</sup>、並びにサルメテロールドライパウダーインヘラー50 $\mu$ g(1吸入)とサルメテロールドライパウダーインヘラー25 $\mu$ g(2吸入)の同等性試験<sup>24)</sup>において、それぞれ同等の気管支拡張作用が認められている。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

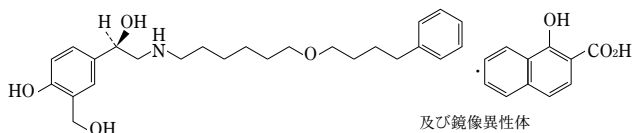
一般名：サルメテロールキシナホ酸塩(Salmeterol Xinafoate)

化学名：(RS)-1-(4-Hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)-2-[6-(4-phenylbutoxy)hexylamino]ethanol 1-hydroxy-2-naphthoate

分子式：C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>・C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>

分子量：603.75

構造式：



性状：白色の微細な粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品のジメチルスルホキシド溶液(1→50)は旋光性を示さない。

分配係数(logP)：2.0(pH7.4、1-オクタノール/水系)

### 【取扱い上の注意】

1. [ロタディスク]  
患者には専用吸入器及び使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。  
[ディスカス]  
患者には使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
2. ロタディスクのプリスターは吸入の直前に穴をあけるよう指導すること。
3. ディスカスは防湿のためアルミ包装されているので、本剤の交付時に、使用開始直前にアルミ包装を開封するよう指導すること。

### 【承認条件】

[セレVENT25ロタディスク、セレVENT50ロタディスク]  
現在の医療環境下での本剤の臨床的位置付け並びに小児への用法・用量の適切性及び安全性について確認するための市販後臨床試験を実施すること。

### ※※【包装】

セレVENT25ロタディスク：(4プリスター×14)×2  
セレVENT50ロタディスク：(4プリスター×14)×2  
セレVENT50ディスカス：60プリスター×1

### ※【主要文献】

- 1) 江角凱夫ほか：基礎と臨床, 27, 4211-4230(1993)
- 2) Nelson, H. S., et al. : Chest, 129, 15-26(2006)
- 3) Manchee, G. R., et al. : Drug Metab Dispos, 21, 1022-1028(1993)
- 4) 牧野荘平：臨床医薬, 18, 791-805(2002)
- 5) 宮本昭正ほか：臨床医薬, 9(Suppl. 4), 49-79(1993)(2002年改訂)
- 6) 宮本昭正ほか：臨床医薬, 9(Suppl. 4), 81-111(1993)(2002年改訂)
- 7) 宮本昭正ほか：臨床医薬, 18, 411-436(2002)
- 8) 宮本昭正ほか：臨床医薬, 18, 461-483(2002)
- 9) 湯川龍雄ほか：臨床医薬, 9(Suppl. 4), 113-131(1993)(2002年改訂)
- 10) 三河春樹ほか：臨床医薬, 18, 821-835(2002)
- 11) 三河春樹ほか：臨床医薬, 9(Suppl. 4), 179-199(1993)(2002年改訂)
- 12) 中野 均ほか：臨床医薬, 18, 807-819(2002)
- 13) 宮本昭正ほか：臨床医薬, 18, 437-459(2002)
- 14) 武田憲三ほか：基礎と臨床, 28, 1361-1379(1994)
- 15) 宮本昭正ほか：臨床医薬, 9(Suppl. 4), 23-48(1993)(2002年改訂)
- 16) 宮本昭正ほか：臨床医薬, 9(Suppl. 4), 219-241(1993)(2002年改訂)
- 17) 川合 満ほか：臨床医薬, 19, 497-506(2003)
- 18) 相良博典ほか：臨床医薬, 9, 2701-2709(1993)
- 19) Whelan, C. J., et al. : Br J Pharmacol, 110, 613-618(1993)
- 20) Yamamura, H., et al. : Jpn J Allergol, 40, 669-679(1991)
- 21) Butchers, P. R., et al. : Br J Pharmacol, 104, 672-676(1991)
- 22) 甲斐広文ほか：応用薬理, 45, 119-124(1993)
- 23) 佐野靖之ほか：臨床医薬, 18, 705-717(2002)
- 24) 佐野靖之ほか：臨床医薬, 18, 719-731(2002)

### ※【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社  
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15  
カスタマー・ケア・センター  
TEL：0120-561-007(9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)  
FAX：0120-561-047(24時間受付)

 GlaxoSmithKline

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15  
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

1100000004766

®登録商標

