

処方箋医薬品\*

アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗薬

# ノウリアスト錠 20mg

NOURIAST<sup>®</sup> Tablets

イストラデフィリン錠

承認番号	22500AMX00875
薬価収載	2013年5月
販売開始	2013年5月
国際誕生	2013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 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
3. 重度の肝障害のある患者 [本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、これらの患者での使用経験はない。]

## 【組成・性状】

### 1. 組成

有効成分	1錠中イストラデフィリン 20mg
添加物	黄色三酸化鉄、日局カルナウパロウ、日局クロスポビドン、日局結晶セルロース、日局酸化チタン、日局ステアリン酸マグネシウム、トリアセチン、日局乳糖水和物、日局ヒプロメロース、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、日局マクロゴール4000

### 2. 製剤の性状

直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	表面	裏面	側面	色調剤皮	識別記号
7.1	3.3	0.14				黄褐色フィルムコーティング錠	KH131 (錠剤本体、PTPシート) に表示

## 【効能・効果】

レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病におけるウェアリングオフ現象の改善

### 《効能・効果に関連する使用上の注意》

レボドパ含有製剤の投与量及び投与回数の調節を行ってもウェアリングオフ現象が認められる患者に対して使用すること。

## 【用法・用量】

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはイストラデフィリンとして20mgを1日1回経口投与する。なお、症状により40mgを1日1回経口投与できる。

### 《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 患者のオン時の運動機能の改善を期待する場合、40mgを1日1回経口投与できる。ただし、40mgでは、20mgを上回るオフ時間の短縮効果は認められていない。(「臨床成績」の項参照)
2. 以下の患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1日1回20mgを上限とすること。
  - 中等度の肝障害のある患者 (「慎重投与」、「薬物動態」の項参照)
  - CYP3A4を強く阻害する薬剤を投与中の患者 (「相互作用」、「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) 肝障害のある患者 [本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。] (「薬物動態」の項参照)
- (2) 虚血性心疾患のある患者 [不整脈が悪化する可能性がある。]

### 2. 重要な基本的注意

- (1) シスキネジーのある患者では、本剤の投与によりシスキネジーを悪化させることがあるため、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。シスキネジーが悪化した場合には必要に応じ、本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- (2) 前兆のない突発的睡眠、睡眠発作、起立性低血圧、傾眠、めまい、意識消失、失神等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転、機械の操作、高所作業等、危険を伴う作業に従事させないように注意すること。
- (3) 非臨床試験においてマクロファージを主体とする肺の炎症性変化が認められている。本剤投与開始後は十分に観察し、息切れ・呼吸困難、乾性咳嗽が発現した場合には、胸部X線検査をはじめとする画像検査や適切な精密検査等を行い、必要に応じて減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「その他の注意」の項参照)

### 3. 相互作用

本剤は、主としてCYP1A1、CYP3A4及びCYP3A5で代謝される。また、CYP3A4/5及びP糖蛋白に対して阻害作用を示す。〔薬物動態〕の項参照

#### 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を強く阻害する薬剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン 等	ケトコナゾールと本剤40mgを併用した際に、本剤のAUC <sub>0-∞</sub> は2.47倍に増加し、t <sub>1/2</sub> は1.87倍に延長した。本剤の作用が増強される可能性がある。 CYP3A4を強く阻害する薬剤と本剤を併用する際には、本剤は1日1回20mgを上限とする。	CYP3A4阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A4を阻害する薬剤 エリスロマイシン フルコナゾール 等	本剤の作用が増強される可能性がある。	
※ CYP3A4を誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン 等  セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の作用が减弱する可能性がある。	CYP3A4誘導剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4の基質となる薬剤 ミダゾラム アトルバスタチン 等	左記薬剤の作用が増強される可能性がある。	本剤との併用により、CYP3A4の基質となる薬剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。
P糖蛋白の基質となる薬剤 ジゴキシン アトルバスタチン 等	左記薬剤の作用が増強される可能性がある。	本剤との併用により、P糖蛋白が阻害され、P糖蛋白の基質となる薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。
タバコ(喫煙)	本剤の作用が减弱する可能性がある。	喫煙によるCYP1A1及びCYP1A2の誘導により、本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある。
エンタカボン	エンタカボンとの併用によりジスキネジーの発現頻度の上昇が認められた。	機序は不明である。

### 4. 副作用

国内臨床試験において、臨床検査値異常を含む副作用は649例中322例（49.6%）に認められた。主な副作用は、ジスキネジー 110例（16.9%）、便秘33例（5.1%）、幻視29例（4.5%）、幻覚21例（3.2%）、傾眠18例（2.8%）、悪心16例（2.5%）、血中CK（CPK）増加13例（2.0%）、体重減少13例（2.0%）等であった。 [承認時]

### (1) 重大な副作用

幻視（4.5%）、幻覚（3.2%）、妄想（0.8%）、せん妄（0.6%）、不安障害（0.5%）、うつ病の悪化・抑うつ（0.5%）、被害妄想（0.3%）、幻聴（0.2%）、体感幻覚（0.2%）、躁病（0.2%）、激越（0.2%）、衝動制御障害（0.2%）等の精神障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

### (2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	0.5～1%未満	0.5%未満
心臓障害			上室性期外収縮、心房細動、動悸	心筋梗塞、心室性期外収縮
胃腸障害	便秘	悪心、胃食道逆流性疾患	胃炎、胃潰瘍、消化不良	腹部膨満、嘔吐、上腹部痛
一般・全身障害および投与部位の状態			胸部不快感	倦怠感、末梢性浮腫、口渇、歩行障害
肝胆道系障害			肝機能異常	
感染症および寄生虫症				気管支炎
傷害、中毒および処置合併症			挫傷	
臨床検査		体重減少、血中CK（CPK）増加、血中トリプシン増加、リパーゼ増加、尿中血陽性、尿中蛋白陽性	血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖陽性、血中尿素増加、血中Al-P増加、血中アマラーゼ増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP増加	LDH増加、血中ビリルビン増加、血圧上昇、心電図T波逆転、白血球数減少
代謝および栄養障害		食欲減退		
筋骨格系および結合組織障害			四肢痛	背部痛、変形性脊椎症、姿勢異常
神経系障害	ジスキネジー	傾眠、パーキンソン病増悪	体位性めまい、浮動性めまい、頭痛、失神	ジストニー、振戦
精神障害		不眠症	睡眠障害	不安
腎および尿路障害				頻尿、神経因性膀胱
呼吸器、胸郭および縦隔障害			咳嗽	
皮膚および皮下組織障害			蕁麻疹	湿疹、発疹
血管障害		起立性低血圧		高血圧

### 5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能等）が低下しているため、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。〔動物実験(ラット又はウサギ)で受胎率及び着床率の低下、全児死亡した母動物の増加、催奇形性(骨格変異、骨格異常、小眼球及び欠指)並びに哺乳期の出生児の生存率低値等が認められている。また、本剤とレボドパ・カルビドパを併用した動物実験(ウサギ)では、胎児生存率の低値が認められ、催奇形性(内臓異常、骨格異常、無指、短指又は欠指)を含む胎児への影響が、本剤単独投与と比較して、併用投与ではより低用量から認められている。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されており、また、出生児の生存率低下及び体重増加量低値が認められている。〕

## 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(使用経験がない)。

## 8. 過量投与

徴候、症状：過量投与による急性症状としては、シスキネジ、幻覚が予想される。

処置：胃洗浄、症状に応じた対症療法を行う。必要に応じて入院下での総合的な支持療法を行う。

## 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。〕

## 10. その他の注意

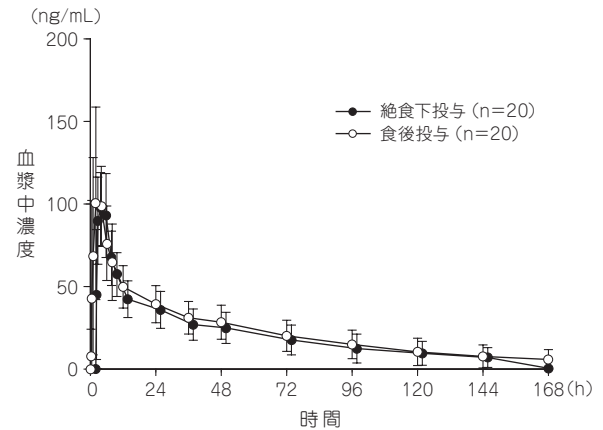
- (1) マウス、ラット及びブイヌを用いた反復投与毒性試験並びにマウス及びラットを用いたがん原性試験において、臨床曝露量(AUC<sub>0-24</sub>換算)の3倍程度に相当する用量(ラットがん原性試験の30mg/kg/日及びブイヌ4週間の100mg/kg/日)から、マクロファージを主体とする肺の炎症性変化(肺腔内へのマクロファージ/泡沫状マクロファージ/細胞球/泡沫状細胞の発現、集簇又は増加並びにこれらの変化と関連した肺炎)が認められ、これらの変化は休薬により回復性を示した。また、ラットを用いた高用量短期反復投与毒性試験(2000mg/kg/日の4週間)及びがん原性試験(100mg/kg/日)では、肺の変化の増悪による死亡が認められている<sup>1)</sup>。
- (2) アカゲザルを用いた静脈内自己投与による強化効果の検討試験において、強化効果が陽性であった<sup>2)</sup>。
- (3) ラットを用いた13週間以上の反復投与毒性試験及びがん原性試験において、臨床曝露量(AUC<sub>0-24</sub>換算)の3倍程度の曝露量に相当する用量(がん原性試験の30mg/kg/日)から脳の細動脈壁及び毛細血管壁における鉍質沈着が認められている<sup>3)</sup>。
- (4) ヘアレスラットを用いた光毒性試験において、多量のUVA照射(400mg/kg単回投与時は30J/cm<sup>2</sup>以上及び同用量の7日間反復投与時は20J/cm<sup>2</sup>以上)により軽度の皮膚紅斑反応が認められている<sup>4)</sup>。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

#### (1) 単回投与<sup>5)</sup>

健康成人男性に本剤20mgを絶食下又は食後に単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである(クロスオーバー試験)。



#### 薬物動態パラメータ

投与量 20mg	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
絶食下投与 (n=20)	2.00 0.50 ~ 4.00	112.9 ±24.1	4323 <sup>b)</sup> ±1991	57.09 <sup>b)</sup> ±31.51
食後投与 (n=20)	3.00 0.50 ~ 8.00	136.4 ±36.0	4591 ±1997	53.56 ±22.33

平均値±標準偏差

a): 中央値、最小値~最大値

b): n=19

本剤を食後投与したときのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、いずれも絶食下投与に比べ増加したが、臨床的には大きな影響は認められなかった。

#### (2) 反復投与<sup>6)</sup>

健康成人男性に本剤20、40又は80mg/日<sup>注)</sup>を1日1回14日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは下記のとおりである。本剤を反復投与したときのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>は、いずれも20~80mg/日の投与量範囲で投与量に比例して増加した。14日間の反復投与により、トラフ濃度(C<sub>trough</sub>)はおおむね定常状態に到達した。

注) 本剤の承認された1日用量は、40mgまでである。

#### 薬物動態パラメータ

投与量	Day	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>trough</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
20mg (n=9)	1	2.00 1.00 ~ 6.00	149.2 ±25.3	33.4 ±11.5	1319 ±335	—
	14	4.00 2.00 ~ 4.00	257.5 ±88.0	154.6 ±59.4	4406 ±1598	75.0 <sup>b)</sup> ±32.0
40mg (n=9)	1	2.00 1.00 ~ 4.00	257.3 ±38.7	67.2 ±20.3	2638 ±616	—
	14	2.00 0.50 ~ 4.00	458.7 ±117.4	284.7 ±66.6	7925 ±2047	59.1 <sup>c)</sup> ±27.0
80mg (n=9)	1	2.00 2.00 ~ 4.00	391.2 ±120.0	105.2 ±38.0	3966 ±1264	—
	14	2.00 2.00 ~ 4.00	857.3 ±180.5	502.1 ±136.2	14318 ±3023	51.1 <sup>b)</sup> ±25.0

平均値±標準偏差

a): 中央値、最小値~最大値

b): n=7

c): n=8

## 2. 分布

*In vitro*での血清中蛋白結合率は95%～97%であり、血漿中の主結合蛋白はアルブミンであった。健康成人、肝機能低下患者及び腎機能低下患者での血漿中蛋白結合率は同等であり97%～98%であった(外国人データ)。

本剤の脳内結合部位は大脳基底核を中心にアデノシンA<sub>2A</sub>受容体の分布によく一致し、本剤20及び40mg/日の反復投与によるアデノシンA<sub>2A</sub>受容体占有率は90%以上を示した(外国人データ)<sup>7)</sup>。

## 3. 代謝

ヒト肝ミクロソーム及びCYP発現ミクロソームを用いた試験から、本剤の代謝には、主にCYP1A1、CYP3A4及びCYP3A5が関与し、わずかながらCYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C18及びCYP2D6\*1の関与が示唆された。また、本剤はCYP3A4/5に対して不可逆阻害作用を示した。

経口投与後2時間の血漿中には総放射能の約80%が未変化体として存在した。尿中には未変化体は認められず、本剤の主消失経路は代謝と推定された(外国人データ)<sup>8)</sup>。

## 4. 排泄

経口投与後18日までに、尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の38.9%及び48.0%が排泄された(外国人データ)<sup>8)</sup>。また、Caco-2細胞単層膜を用いた試験で、本剤はP糖蛋白に対して阻害作用を示した。

## 5. 肝機能低下患者における薬物動態<sup>9)</sup>

肝機能低下患者(Child-Pugh分類による中等度の肝障害)に本剤を40mg/日で反復投与したときの定常状態でのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>は、いずれも健康成人の約3倍と推定された(外国人データ)。

## 6. 腎機能低下患者における薬物動態<sup>10)</sup>

腎機能低下患者(Cockcroft-Gault換算式によるクレアチニンクリアランス:30mL/min未満)及び健康成人に本剤を40mg単回経口投与したとき、血漿中曝露に大きな違いは認められなかった(外国人データ)。

## 7. 相互作用(外国人データ)

健康成人を対象にした薬物相互作用の検討について以下に示した。

### (1) ケトコナゾール<sup>11)</sup>

CYP3A4の阻害剤であるケトコナゾール(200mg/回、1日2回4日間、以降、1日1回7日間反復投与)との併用により、本剤(40mg単回投与)のC<sub>max</sub>は影響を受けなかったが、AUC<sub>0-∞</sub>は2.47倍に増加し、t<sub>1/2</sub>は1.87倍に延長した。

### ※(2) リファンピシン<sup>12)</sup>

CYP3A4の誘導剤であるリファンピシン(600mg/日、20日間反復投与)との併用により、本剤(40mg単回投与)のC<sub>max</sub>は55.5%、AUC<sub>0-∞</sub>は19.2%に低下した。

### (3) ミダゾラム<sup>11)</sup>

本剤(80mg/日<sup>注</sup>)、15日間反復投与)との併用により、CYP3A4の基質であるミダゾラム(10mg単回投与)のC<sub>max</sub>は1.61倍、AUC<sub>0-∞</sub>は2.41倍に増加した。

### (4) アトルバスタチン<sup>13)</sup>

本剤(40mg/日、17日間反復投与)との併用により、CYP3A4及びP糖蛋白の基質であるアトルバスタチン(40mg単回投与)のC<sub>max</sub>は1.53倍、AUC<sub>0-∞</sub>は1.54倍に増加した。

### (5) シゴキシン<sup>14)</sup>

本剤(40mg/日、21日間反復投与)との併用により、P糖蛋白の基質であるシゴキシン(0.4mg単回投与)のC<sub>max</sub>は1.33倍、AUC<sub>0-∞</sub>は1.21倍に増加した。

### (6) 喫煙<sup>15)</sup>

喫煙者での本剤(40mg/日、14日間反復投与)のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>は、非喫煙者のそれぞれ79.3%及び58.4%であった。

注) 本剤の承認された1日用量は、40mgまでである。

## 【臨床成績】

### 1. 有効性<sup>16)</sup>

レボドパ含有製剤で治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者を対象に本剤を12週間投与した第Ⅲ相二重盲検試験を実施した結果、本剤20mg投与及び40mg投与ではプラセボ投与と比較して主要評価項目とした1日平均オフ時間を短縮させた。また、本剤40mg投与ではプラセボ投与と比較して副次評価項目としたオン時のUPDRS partⅢスコア(運動能力検査)を改善させた。

最終評価時(投与12週間後)における1日平均オフ時間の変化

単位:時間

第Ⅲ相二重盲検試験		プラセボ群	20mg群	40mg群
被験者数		123	120	123
ベースライン	平均値±標準偏差	6.31±2.47	6.55±2.72	5.97±2.45
最終評価時 - ベースライン	最小二乗平均値	-0.23	-0.99	-0.96
	95%信頼区間	-0.62, 0.16	-1.38, -0.60	-1.35, -0.58
本剤投与群 - プラセボ投与群	最小二乗平均値	—	-0.76	-0.74
	95%信頼区間	—	-1.30, -0.22	-1.27, -0.20
	p値(Williams検定)	—	0.003*	0.003*

\*: p<0.025

最終評価時(投与12週間後)におけるオン時のUPDRS partⅢスコアの変化

第Ⅲ相二重盲検試験		プラセボ群	20mg群	40mg群
被験者数		123	120	123
ベースライン	平均値±標準偏差	21.6±11.6	21.3±10.8	20.7±11.0
最終評価時 - ベースライン	最小二乗平均値	-2.8	-3.7	-4.9
	95%信頼区間	-3.8, -1.8	-4.7, -2.8	-5.8, -3.9
本剤投与群 - プラセボ投与群	最小二乗平均値	—	-0.9	-2.0
	95%信頼区間	—	-2.3, 0.4	-3.4, -0.7
	p値(Williams検定)	—	0.086 NS	0.001*

\*: p<0.025, NS: 有意差なし

### 2. 安全性

レボドパ含有製剤で治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者を対象に本剤を12週間投与した国内プラセボ対照比較試験(前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験)において、本剤20mg投与及び40mg投与による「精神障害」(MedDRA/Jの器官別大分類)の有害事象発現割合は、プラセボ投与、本剤20mg投与及び40mg投与でそれぞれ3.6%(10/275例)、5.5%(15/272例)及び10.1%(28/277例)であった。

## 【薬効薬理】

本剤はアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗薬であり、線条体及び淡蒼球において当該受容体を遮断することによりパーキンソン病に対する治療効果を発現する。

### 1. 薬理作用

- (1) 本剤はレセルピン処置マウスの運動障害であるカタレプシー反応を改善する。本剤をレボドパと併用すると、カタレプシー改善作用は増強される<sup>17)</sup>。
- (2) 本剤はパーキンソン病モデルである1-Methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) 処置マーモセットの自発運動量を増加させ、運動機能障害を改善する。本剤をレボドパと併用すると、レボドパの作用は増強され、レボドパの作用持続時間が延長される<sup>18), 19)</sup>。
- (3) 本剤はMPTP処置マーモセットのレボドパによる不随意運動の強度に影響しない<sup>20)</sup>。



## 2. 作用機序

- (1) 本剤はヒト組換えアデノシンA<sub>2A</sub>受容体に対し、高い親和性を示すが、ヒト組換えアデノシンA<sub>1</sub>、A<sub>3</sub>受容体への親和性は低い (*in vitro*)<sup>21)</sup>。
- (2) 本剤はPC-12細胞においてアデノシンA<sub>2A</sub>作動薬CGS21680によるcAMP蓄積増加作用を阻害する (*in vitro*)<sup>22)</sup>。
- (3) ラットのパーキンソン病モデルである黒質線条体片側破壊ラットにおいて、増加している淡蒼球ガンマアミノ酪酸 (GABA) 細胞外濃度を減少させる<sup>23)</sup>。

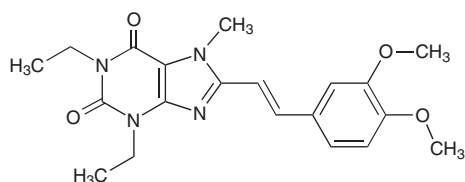
### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イストラデフィリン Istradefylline

化学名：(E)-8-(3,4-Dimethoxystyryl)-1,3-diethyl-7-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>=384.43

化学構造式：



性状：淡黄緑色の結晶性の粉末である。

融点：192.9°C

分配係数：logP<sub>OCT</sub>=3.5

〔測定法：フラスコシェイキング法  
n-オクタノール/pH7.0緩衝液〕

### 【取扱い上の注意】

本剤は光安定性の確保のためフィルムコーティングを施しているの  
で、粉碎して使用しないこと。

### 【包装】

ノウリアスト錠20mg：[PTP] 30錠 (10錠×3)、100錠 (10錠×10)

## 【主要文献及び文献請求先】

- | 〈主要文献〉  | 〈文献請求No.〉 |
|---|-----------|
| 1) 社内資料：長期反復投与毒性試験及びがん原性試験における肺の変化                          |           |
| 2) 社内資料：静脈内自己投与による強化効果の検索に関する試験                             |           |
| 3) 社内資料：長期反復投与毒性試験及びがん原性試験における脳の錐質沈着                        |           |
| 4) 社内資料：ヘアレスラットを用いた光毒性試験                                    |           |
| 5) 社内資料：単回投与時の薬物動態試験 (国内・健康成人)                              |           |
| 6) 社内資料：反復投与時の薬物動態試験 (国内・健康成人)                              |           |
| 7) Brooks DJ, et al.: Synapse. <b>62</b> , (9), 671. (2008) | 023-112   |
| 8) 社内資料：マスバランス試験 (海外・健康成人)                                  |           |
| 9) 社内資料：薬物動態試験 (海外・肝機能低下患者)                                 |           |
| 10) 社内資料：薬物動態試験 (海外・腎機能低下患者)                                |           |
| 11) 社内資料：相互作用試験 (海外・ミダゾラム/ケトコナゾール)                          |           |
| ※ 12) 社内資料：相互作用試験 (海外・リファンピシン)                              |           |
| 13) 社内資料：相互作用試験 (海外・アトルバスタチン)                               |           |
| 14) 社内資料：相互作用試験 (海外・ジゴキシン)                                  |           |
| 15) 社内資料：薬物動態試験 (海外・喫煙者)                                    |           |
| 16) 社内資料：第Ⅱ相二重盲検試験 (国内・パーキンソン病患者)                           |           |
| 17) 社内資料：マウスにおけるレセルピン誘発カタレプシー改善作用                           |           |
| 18) 社内資料：MPTP処置マーモセットに対する運動機能障害改善作用                         |           |
| 19) 社内資料：MPTP処置マーモセットにおけるレボドパとの併用効果                         |           |
| 20) 社内資料：MPTP処置マーモセットの不随意運動に対する作用                           |           |
| 21) 社内資料：アデノシン受容体に対する親和性                                    |           |
| 22) 社内資料：アデノシンA <sub>2A</sub> 受容体に対する機能試験                   |           |
| 23) 社内資料：黒質線条体片側破壊ラットにおける淡蒼球ガンマアミノ酪酸濃度測定                    |           |

### ※※〈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下さい。

協和キリン株式会社 <すり相談窓口>

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

電話 0120-850-150

受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日及び弊社休日を除く)

※※ 製造販売元

**協和キリン株式会社**

東京都千代田区大手町1-9-2

IG