

貯 法：室温保存
有効期間：2年COPD治療配合剤
グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフルマル酸塩水和物製剤**ビベスピ**® エアロスフィア® 28吸入
BEVESPI® AEROSPHERE® 28inhalations処方箋医薬品^{注)}

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30100AMX00004
販売開始	2019年9月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)**2.1 閉塞隅角緑内障の患者**

[抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状を増悪させるおそれがある。]

2.2 前立腺肥大等による排尿障害がある患者

[抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者**3. 組成・性状****3.1 組成**

販売名	ビベスピエアロスフィア28吸入
有効成分	1回噴霧量(送達量)： グリコピロニウム臭化物 9.0μg (グリコピロニウムとして 7.2μg) ホルモテロールフルマル酸塩水和物 5.0μg (ホルモテロールフルマル酸塩として 4.8μg)
添加剤	多孔性粒子(1,2-ジステアロイル- <i>sn</i> -グリセロ-3-ホスホコリン及び塩化カルシウム水和物から成る)、1,1,1,2-テトラフルオロエタン

3.2 製剤の性状

販売名	ビベスピエアロスフィア28吸入
剤形・性状	用時作動により一定量の薬液が噴霧される吸入エアゾール剤である

4. 効能又は効果慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解(長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β₂刺激剤の併用が必要な場合)**5. 効能又は効果に関連する注意****5.1** 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。**5.2** 本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと。**6. 用法及び用量**

通常、成人には、1回2吸入(グリコピロニウムとして14.4μg、ホルモテロールフルマル酸塩として9.6μg)を1日2回吸入投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤は1日2回、できるだけ同じ時間帯に吸入すること。

8. 重要な基本的注意**8.1** 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、本剤が適当では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。**8.2** 気管支痙攣が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。他の吸入薬と同様、本剤の吸入後に気管支痙攣が誘発されるおそれがある。**8.3** 本剤の投与期間中に発現する慢性閉塞性肺疾患の急性増悪に対しては、短時間作用性吸入β₂刺激剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患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、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、疾患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医師の治療を求めるよう患者に注意を与えること。**8.4** 本剤の投与中止により症状が悪化するおそれがあるので、患者自身の判断で本剤の使用を中止することがないように指導すること。また、投与を中止する場合には、観察を十分に行うこと。**8.5** 過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、用法・用量を超えて投与しないよう注意すること。また、患者に対し、本剤の過度の使用による危険性について理解させ、用法・用量を超えて使用しないよう注意を与えること。[13.参照]**9. 特定の背景を有する患者に関する注意****9.1 合併症・既往歴等のある患者****9.1.1 心血管障害(虚血性心疾患、不整脈、心不全等)及びQT間隔延長のある患者**β₁作用により、症状を増悪させるおそれがある。**9.1.2 前立腺肥大症の患者(排尿障害がある場合を除く)**

排尿障害が発現するおそれがある。

9.1.3 甲状腺機能亢進症の患者

甲状腺機能亢進症の症状を増悪させるおそれがある。

9.1.4 高血圧の患者

血圧を上昇させるおそれがある。

9.1.5 糖尿病の患者

グリコーゲン分解作用により症状を増悪させるおそれがある。

9.1.6 低カリウム血症の患者Na⁺/K⁺ATPaseを活性化し細胞外カリウムを細胞内へ移動させることにより低カリウム血症を増悪させるおそれがある。**9.1.7 気管支喘息の患者**

気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。

9.2 腎機能障害患者**9.2.1 重度の腎機能障害のある患者(eGFRが30mL/分/1.73m²未満の患者)又は透析を必要とする末期腎不全の患者**

グリコピロニウムは主に腎排泄されるため血中濃度が上昇する可能性がある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者**9.3.1 重度の肝機能障害のある患者**

ホルモテロールは主に肝臓で代謝されるため血中濃度が上昇する可能性がある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

ヒトに対する単回投与試験で、グリコピロニウムの極めて低い胎盤通過性が報告されている¹⁾。ラット及びウサギにグリコピロニウム10mg/kg/日を皮下投与したとき、胎児体重の減少がみられ^{2),3)}、1mg/kg/日を皮下投与したとき離乳前新生児の体重増加抑制がみられた⁴⁾。また、ホルモテロール3mg/kg/日あるいは15mg/kg/日の経口投与により、ラット母動物では、着床数の減少

及び吸収胚数並びに出生児損失の増加がみられ、同腹児数及び同腹児重量が低下した⁵⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。グリコピロニウム及びホルモテロールのヒト乳汁への移行は不明であるが、動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている^{4),5)}。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 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
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ので、副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	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 テオフィリン アミノフィリン等 [11.1.2参照]	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ことが望ましい。	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。
全身性ステロイド剤 プレドニゾン バタメタゾン等 [11.1.2参照]		全身性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。
利尿剤 フロセミド等 [11.1.2参照]		
β遮断剤 アテノロール等	ホルモテロールの作用を減弱する可能性がある。	β受容体において競合的に拮抗する。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 キニジン プロカインアミド ジソピラミド等 三環系抗うつ剤等 イミプラミン等	QT間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれもQT間隔を延長させる可能性がある。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 心房細動(0.1%)

11.1.2 重篤な血清カリウム値の低下(頻度不明)[10.2参照]

11.2 その他の副作用

	1%未満	頻度不明
消化器	口内乾燥、悪心	—
精神神経系	頭痛、浮動性めまい、落ち着きのなさ、不眠症、振戦	不安、激越
循環器	頻脈、動悸	上室性頻脈、期外収縮
筋・骨格系	筋痙縮	—

	1%未満	頻度不明
内分泌	—	高血糖
* 泌尿器	尿閉	尿路感染
一般的全身障害	胸痛、過敏症	—

13. 過量投与

本剤の過量投与により、抗コリン剤の薬理学的作用による症状(霧視、口内乾燥、悪心等)並びにβ₂刺激剤の薬理学的作用による症状(筋痙縮、振戦、頭痛、動悸、収縮期高血圧等)があらわれるおそれがある。[8.5参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 吸入前

- (1) 患者に本剤を交付する際には、使用説明書を渡し、使用方法を指導するとともに、使用説明書をよく読むよう指導すること。
- (2) 本剤は防湿のためアルミ包装されているので、使用開始直前にアルミ袋を開封するよう指導すること。
- (3) エアゾール剤の噴霧と吸入の同調が難しいと考えられる患者にはスパーサー(吸入用補助器)を使用させることが望ましい。

14.1.2 吸入時

- (1) 本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。
- (2) よく振ってから使用すること。

14.1.3 保管時

- (1) アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

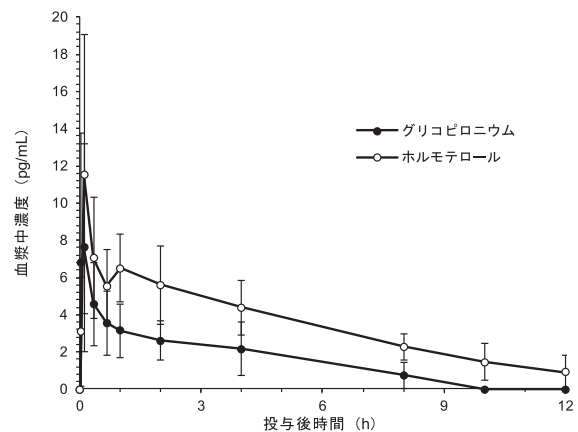
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

本剤を吸入投与したとき、グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態パラメータは、同じ吸入デバイスを用いて各有効成分の同用量を単独投与したときと同様であった^{6),7)}。

16.1.1 単回投与

健康成人(23例)に本剤2吸入(グリコピロニウムとして14.4μg、ホルモテロールフマル酸塩として9.6μg)を単回投与したとき、グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度はいずれも速やかに最高濃度に到達した。終末相の半減期(平均値)は、グリコピロニウムで4.14時間、ホルモテロールで5.25時間であった⁶⁾。



単回投与後の血漿中濃度(23例の平均値±標準偏差)

単回投与後の薬物動態パラメータ(平均値及び変動係数%)

測定対象	T _{max} ^{a)} (h)	C _{max} (pg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (pg・h/mL)	t _{1/2} (h)
グリコピロニウム(22例)	0.100 [0.03-0.10]	9.09 (71)	21.8 (41)	4.14 ^{b)} (34)
ホルモテロール(23例)	0.100 [0.10-2.00]	12.0 (59)	42.5 (28)	5.25 ^{c)} (44)

a)中央値及び範囲、b)14例、c)20例

16.1.2 反復投与

中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患患者(外国人83例)に本剤2吸入(グリコピロニウムとして14.4μg、ホルモテロールフマル酸塩として9.6μg)を1日2回12週間反復投与したとき、グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度はいずれも2~3日で定常状態に到達し、AUC₀₋₁₂に基づく累積係数はそれぞれ約2.3及び約1.5であった⁷⁾。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合

グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿蛋白結合率はいずれも約50%であった(*in vitro*試験)^{8),9)}。

16.3.2 放射性標識体の肺内分布

本剤と同じ吸入デバイスをを用い、健康成人男性(外国人10例)に放射能(^{99m}Tc)で標識したエアロゾルを単回吸入投与したとき、投与放射能の約38%が肺内に沈着した¹⁰⁾。

16.4 代謝

グリコピロニウム：グリコピロニウムの消失に占める代謝の寄与はわずかである。グリコピロニウムの主代謝物は、一水酸化体及び二水酸化体、並びに不飽和化を伴う一水酸化体であった(*in vitro*試験)¹¹⁾。グリコピロニウムの代謝には主にCYP2D6が関与する(*in vitro*試験)¹²⁾。

ホルモテロール：ヒト血漿及び尿中の主代謝物は、ホルモテロールのグルクロン酸抱合体であった。尿中にはO-脱メチル化体のグルクロン酸抱合体も認められた¹³⁾。ホルモテロールのO-脱メチル化反応には主としてCYP2D6及びCYP2C分子種が関与する(*in vitro*試験)¹⁴⁾。

16.5 排泄

放射能標識したグリコピロニウムを静脈内投与したとき、投与放射能の85%が尿中に排泄された¹⁵⁾。

放射能標識したホルモテロールを経口投与後直ちに静脈内持続注入(30分)したとき、投与放射能の62%が尿中に排泄され、24%が糞中に排泄された¹³⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害の影響

母集団薬物動態解析の結果、腎機能低下に伴うグリコピロニウムの曝露量の増加が示唆された。ホルモテロールの曝露量に及ぼす腎機能障害の影響は認められなかった¹⁶⁾。[9.2.1参照]

16.6.2 肝機能障害の影響

肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。グリコピロニウムは主に腎排泄によって体内から消失するため、肝機能障害による影響を受けにくいと考えられる。ホルモテロールは主に肝代謝によって体内から消失するため、重度肝機能障害を有する患者では、曝露量の増加が予測される。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第III相国際共同臨床試験(PINNACLE4試験)¹⁷⁾

PINNACLE4試験は、慢性閉塞性肺疾患患者を対象に、本剤、グリコピロニウム7.2μg及びホルモテロールフマル酸塩4.8μgをいずれも1回2吸入1日2回投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する多施設共同24週間投与無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験である。本試験における無作為割付け

例数は1756例(日本人患者150例を含む)であり、その内訳は、本剤群555例、グリコピロニウム群480例、ホルモテロールフマル酸塩群483例及びプラセボ群238例であった。なお、本試験の対象は、気流閉塞(FEV₁/FVC比：0.70未満、FEV₁：予測値の80%未満)がみられる慢性閉塞性肺疾患患者とし、喘息と診断されている患者は除外した。

PINNACLE4試験の有効性の結果

PINNACLE4試験で、本剤を1回2吸入1日2回24週間投与した時の投与12~24週の朝の投与前におけるトラフFEV₁値(mL)は下表のとおりであった。

投与12~24週の朝の投与前におけるトラフFEV₁値(mL)(ITT集団)(PINNACLE4試験)

投与群	本剤群	グリコピロニウム群	ホルモテロールフマル酸塩群	プラセボ群
ベースライン ^{a)}	1,278±452 (550)	1,316±477 (474)	1,279±437 (480)	1,302±485 (235)
12~24週 ^{b)}	1,413±481 (517)	1,403±488 (437)	1,345±456 (436)	1,312±484 (205)
ベースラインからの変化量	131±186 (517)	75±176 (437)	55±173 (436)	-17±220 (205)
プラセボ群との差 ^{c)} [95%信頼区間] p値 ^{c)d)}	153 [125, 181] <0.0001	99 [70, 128] <0.0001	80 [50, 109] <0.0001	-
グリコピロニウム群との差 ^{c)} [95%信頼区間] p値 ^{c)d)}	54 [31, 76] <0.0001	-	-	-
ホルモテロールフマル酸塩群との差 ^{c)} [95%信頼区間] p値 ^{c)d)}	73 [51, 96] <0.0001	-	-	-

平均値±標準偏差(例数)

a)初回投与60分前及び30分前の測定値の平均値

b)投与12、16、20及び24週後の平均値

c)投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、可逆性の割合を共変量とし、無構造分散共分散行列を仮定した反復測定線形モデル

d)有意水準は両側5%。逐次的に主要な比較を実施し、本剤群とプラセボ群、グリコピロニウム群とプラセボ群、ホルモテロールフマル酸塩群とプラセボ群、本剤群とグリコピロニウム群、本剤群とホルモテロールフマル酸塩群の5つの対比較のすべてにおいて統計学的に有意である場合、本剤の主要評価項目における有効性が示されたと判断する計画により、検定の多重性が調整された

PINNACLE4試験の安全性の結果

PINNACLE4試験で、本剤を1回2吸入1日2回24週間投与した時の副作用発現頻度及び主な副作用は下表のとおりであった。

本剤群における主な副作用^{a)}(安全性評価集団)(PINNACLE4試験)

	本剤群	グリコピロニウム群	ホルモテロールフマル酸塩群	プラセボ群
例数	551	474	480	235
副作用発現頻度	55 (10.0%)	51 (10.8%)	46 (9.6%)	23 (9.8%)
呼吸困難	6 (1.1%)	5 (1.1%)	4 (0.8%)	3 (1.3%)
咳嗽	4 (0.7%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)
口内乾燥	3 (0.5%)	6 (1.3%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)
頭痛	3 (0.5%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	2 (0.9%)
発疹	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
高血圧	3 (0.5%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)

a)本剤群で発現率0.5%以上の副作用

17.3 その他

健康成人(外国人69例)に本剤(14.4/9.6 μ g)又は臨床用量より高用量のグリコピロニウム(115.2 μ g)を単回吸入投与したとき、QTcI間隔(被験者ごとに補正したQT間隔)に変化はみられなかった。臨床用量より高用量のグリコピロニウム(115.2 μ g)及びホルモテロールフマル酸塩(38.4 μ g)を単回吸入投与したとき、QTcI間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最大値(90%信頼区間の上限値)は10msec未満であった¹⁸⁾。(本剤の承認された用法・用量は、1回2吸入[グリコピロニウムとして14.4 μ g、ホルモテロールフマル酸塩として9.6 μ g]を1日2回吸入投与である。)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

グリコピロニウム臭化物

グリコピロニウム臭化物は長時間作用性のムスカリン受容体拮抗薬であり、アセチルコリンのM₃受容体結合を阻害することにより気管支収縮抑制作用を示す¹⁹⁾。

ホルモテロールフマル酸塩水和物

ホルモテロールフマル酸塩水和物は長時間作用性の β_2 刺激薬である²⁰⁾。

18.2 ムスカリン受容体サブタイプに対する選択性

グリコピロニウム臭化物

ヒトムスカリン受容体を発現させたチャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いた競合結合データから、グリコピロニウム臭化物のM₃受容体及びM₁受容体に対する親和性はM₂受容体に対する親和性よりもわずかに高いことが示唆された^{19),21),22),23)}。

18.3 気道収縮抑制作用

グリコピロニウム臭化物

ラットへの気管内投与によりメサコリン誘発気管支収縮を抑制した²⁴⁾。

18.4 気管支拡張作用

ホルモテロールフマル酸塩水和物

モルモット摘出気管のカルバコール誘発収縮に対して迅速かつ持続的な弛緩作用を示した²⁰⁾。また、モルモット喘息モデルにおいて、吸入投与によって経口投与よりも低い用量で気管支拡張を示し、その作用はサルブタモールより強力であった²⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 グリコピロニウム臭化物

一般的名称

グリコピロニウム臭化物(Glycopyrronium Bromide)(JAN)

化学名

(3*RS*)-3-[(2*SR*)-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide

分子式

C₁₉H₂₈BrNO₃

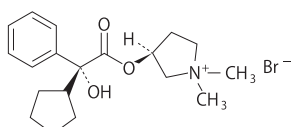
分子量

398.33

性状

グリコピロニウム臭化物は白色の結晶性の粉末である。

化学構造式



及び鏡像異性体

19.2 ホルモテロールフマル酸塩水和物

一般的名称

ホルモテロールフマル酸塩水和物(Formoterol Fumarate Hydrate)(JAN)(日局)

化学名

N-(2-Hydroxy-5-((1*RS*)-1-hydroxy-2-((1*RS*)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethylamino)ethyl)phenyl)formamide hemifumarate monohydrate

分子式

(C₁₉H₂₄N₂O₄)₂ · C₄H₄O₄ · 2H₂O

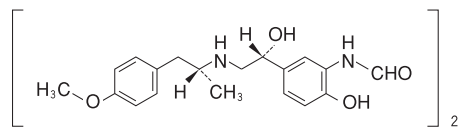
分子量

840.91

性状

ホルモテロールフマル酸塩水和物は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

化学構造式



及び鏡像異性体

20. 取扱い上の注意

20.1 缶は空になっても壊したり、穴を開けたり火中に投げないこと。炎や火気の近くで使用したり保管しないこと。

20.2 地方自治体により定められた廃棄処理法に従うこと。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

2本[1本(アルミ袋、乾燥剤入り)×2]

23. 主要文献

- 1) Ali-Melkkila et al. Anaesthesia. 1990;45:634-637
- 2) 社内資料：ラット胚・胎児発生に関する試験(試験番号14-762)(2019年6月18日承認、CTD2.6.6.6)
- 3) 社内資料：ウサギ胚・胎児発生に関する試験(試験番号14-763)(2019年6月18日承認、CTD2.6.6.6)
- 4) 社内資料：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(試験番号14-765)(2019年6月18日承認、CTD2.6.6.6)
- 5) 社内資料：妊娠前及び妊娠中・授乳期投与試験(2009年10月16日承認、CTD2.6.6.6)
- 6) 社内資料：日本人におけるグリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩及びグリコピロニウムの単回投与薬物動態(PT003010)(2019年6月18日承認、CTD2.7.1.2)
- 7) 社内資料：中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした第III相国際共同臨床試験(PINNACLE1試験；PT003006)(2019年6月18日承認、CTD2.7.1.2)
- 8) 社内資料：グリコピロニウムの*in vitro* 血漿蛋白結合(BS001265-58)(2019年6月18日承認、CTD2.7.2.1)
- 9) 社内資料：ホルモテロールの*in vitro* 血漿蛋白結合(843-RD-0354)(2009年10月16日承認、CTD2.7.2.2)
- 10) 社内資料：グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩の肺への沈着(PT003020)(2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2)
- 11) 社内資料：グリコピロニウムの*in vitro* 代謝(BE001294-70)(2019年6月18日承認、CTD2.7.2.1)
- 12) 社内資料：グリコピロニウムの代謝に関するシトクロムP450の検討(BS001884-09)(2019年6月18日承認、CTD2.7.2.1)

- 13)Rösenborg J, et al. Drug Metab Dispos. 1999;27: 1104-16.
- 14)社内資料：ホルモテロールのシトクロムP450阻害作用の検討 (843-RD-0395) (2009年10月16日承認、CTD2.7.2.2)
- 15)Kaltiala E, et al. J Pharm Pharmacol. 1974;26:352-4.
- 16)社内資料：母集団薬物動態解析 (2019年6月18日承認、CTD2.7.2.3)
- 17)社内資料：中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした第III相国際共同臨床試験 (PINNACLE4試験；PT003014) (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
- 18)社内資料：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩及びグリコピロニウムの心血管系への影響を検討する安全性試験 (PT003009) (2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2)
- 19)Sykes DA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2012;343(2): 520-8.
- 20)Ullman A, et al. Allergy 1992;47:384-7.
- 21)社内資料：ヒトM₁受容体に対するグリコピロニウムの阻害活性 (2019年6月18日承認、CTD2.6.2.2)
- 22)社内資料：ヒトM₂受容体に対するグリコピロニウムの阻害活性 (2019年6月18日承認、CTD2.6.2.2)
- 23)社内資料：ヒトM₃受容体に対するグリコピロニウムの阻害活性 (2019年6月18日承認、CTD2.6.2.2)
- 24)Trifilieff A, et al. Toxicol Appl Pharmacol. 2015;287 (1):9-16.
- 25)Ida H. Arzneimittelforschung. 1976;26(7):1337-40.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
<https://www.astrazeneca.co.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

® : アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2019

