

Дахин хянасан: 2023 оны 6-р сар
(1 дэх хувилбар)

Япон Улсын Барааны стандарт ангилал №
873999

Уураг задлагч ферментийг хориглогч ууж хэрэглэх эм
Зөвхөн жороор олгоно^{Тэмдэглэл}
КАМОСТАТ МЕЗИЛАТ ШАХМАЛ 100мг “ТОВА”
Oral Proteolytic Enzyme Inhibitor
Prescription-only drug^{Note}
CAMOSTAT MESILATE TABLETS 100mg “TOWA”

Хадгалах нөхцөл:

Тасалгааны хэмд хадгална.

Хадгалах хугацаа: 4 жил

^{Тэмдэглэл}) Анхааруулга – Зөвхөн эмчийн жор, зааврын дагуу хэрэглэнэ

Зөвшөөрлийн дугаар №	22500AMX01134
Япон Улсад анх нийлүүлж эхэлсэн огноо	1996 оны 7-р сар

2. ХОРИГЛОХ ЗААЛТ (Дараах эмчлүүлэгчдэд хэрэглэхийг хориглоно).

Энэ эмийн найрлаганд орсон аль нэг бодист хэт мэдрэгшлийн өгүүлэмжтэй эмчлүүлэгчдэд хэрэглэхийг хориглоно.

3. ЭМИЙН НАЙРЛАГА БА ЕРӨНХИЙ ШИНЖ

3.1 Найрлага

1 шахмал дахь идэвхтэй бодис	Камостат мезилат (JP)100мг
Туслах бодис	Лактоз гидрат, гидроксипропилцеллюлоз, кармеллоз кальци, магни стеарат, гипромеллоз, макрогол 6000, тальк, титаний оксид

3.2 Ерөнхий шинж

Ерөнхий шинж/Хэлбэр	Цагаанаас цайвар шаргал цагаан бүрхүүлтэй шахмал		
Тодорхойлох тэмдэг	Шахмал	Tw243	
	Савлагаа		
Харагдах байдал	Дээд гадаргуу	Доод гадаргуу	Хажуу тал
			
Диаметр (мм)	6.6		
Зузаан (мм)	4.1		
Хүнд (мг)	130		

4. ХЭРЭГЛЭХ ЗААЛТ

- Нойр булчирхайн архаг үрэвслийн цочмог шинж тэмдгийг намжаах.
- Мэс заслын дараах улаан хоолойн сөргөөт үрэвсэл /рефлюкс-эзофагит/.

5. ХЭРЭГЛЭХ ЗААЛТАД ТАВИГДАХ БОЛГООМЖЛОЛ

< Нойр булчирхайн архаг үрэвслийн цочмог шинж тэмдгийг намжаах >

5.1 Энэ эмийг ходоодны шүүс соруулах эсвэл хоол сойх болон шингэн хязгаарлах зэрэг хоолны дэглэм шаардлагатай нойр булчирхайн хүнд үрэвслийн үед хэрэглэхийг зөвлөхгүй.

<Мэс заслын дараах улаан хоолойн сөргөөт үрэвсэл>

5.2 Ходоодны хүчлийн сөргөөнөөс шалтгаалсан мэс заслын дараах улаан хоолойн сөргөөт үрэвсэл /рефлюкс-эзофагит/-ийн үед эмийн бэлдмэлийн хэрэглээний үр нөлөө гарахгүй учир энэ эмийг хэрэглэхийг зөвлөхгүй.

6. ТУН БА ХЭРЭГЛЭХ АРГА

< Нойр булчирхайн архаг үрэвслийн цочмог шинж тэмдгийг намжаах >

Насанд хүрэгчид камостат мезилатын 600мг тунг өдөрт 3 хуваан ууж хэрэглэнэ (2 шахмалаар өдөрт 3 удаа).

Эмчлүүлэгчдэд илрэх шинж тэмдгээс хамааран тунг тохируулж болно.

<Мэс заслын дараах улаан хоолойн сөргөөт үрэвсэл>

Насанд хүрэгчид камостат мезилат 300мг хоногийн тунг хоолны дараа өдөрт 3 хуваан ууж хэрэглэнэ (1 шахмалаар өдөрт 3 удаа).

8. ОНЦГОЙ АНХААРУУЛГА

<Бүх заалтад хамаарна>

8.1 Хүнд хэлбэрийн гиперкалиеми үүсч болзошгүй тул ийлдсийн электролитийг шинжилгээгээр хянах шаардлагатай.

<Мэс заслын дараах улаан хоолойн сөргөөт үрэвсэл>

8.2 Хэрэв шинж тэмдэг сайжрахгүй бол энэ эмийн эмчилгээг зорилгогүйгээр, удаан хугацаанд үргэлжлүүлэхгүй.

9. ДОР ДУРДСАН ӨГҮҮЛЭМЖТЭЙ ЭМЧЛҮҮЛЭГЧДИЙН БОЛГООМЖЛОЛ

9.1 Доорх өвчний хүндрэл эсвэл өвчний түүхтэй эмчлүүлэгчид гэх мэт.

9.1.1 Хэт мэдрэгшилтэй эмчлүүлэгчид

Гаж нөлөө илэрч болзошгүй.

9.5 Жирэмсэн эмэгтэйчүүд

Энэ эмийг жирэмсэн эсвэл жирэмсэн байх магадлалтай эмэгтэйчүүдэд зөвхөн эмчилгээний үр дүн нь, эмчилгээнээс үүсч болох эрсдэлээс давсан тохиолдолд л хэрэглэх нь зүйтэй ба өндөр тунгаар хэрэглэхгүй. Амьтан дээр (харх) хийсэн туршилтаар энэ эмийн эмчилгээний тунгаас 40 дахин их тунг (400мг/кг/ хоног) хэрэглэх нь ургийн жингийн өсөлтөнд нөлөөлж байсан нь тогтоогдсон.¹⁾

9.7 Хүүхдийн хэрэглээ

Хүүхдэд хийсэн эмнэлзүйн судалгаа байхгүй.

11. ГАЖ НӨЛӨӨ

Дараах гаж нөлөө илэрч болзошгүй. Эмчлүүлэгчдийг анхааралтай хянаж, ямар нэгэн хэвийн бус өөрчлөлт илэрвэл энэ эмийн хэрэглээг зогсоох зэрэг тохирох арга хэмжээг авна.

11.1 Эмнэлзүйн ач холбогдол бүхий гаж нөлөө

11.1.1 Шок, анафилакси (тохиолдол тодорхойгүй)

Цусны даралт буурах, амьсгалын бэрхшээл, тууралт зэрэг хэвийн бус шинж тэмдэг илэрвэл энэ эмийн хэрэглээг яаралтай зогсоож, тохирох арга хэмжээг нэн даруй авах шаардлагатай.

11.1.2 Тромбоцитопени (тохиолдол тодорхойгүй)

11.1.3 Элэгний үйл ажиллагааны алдагдал, шарлалт (тохиолдол тодорхойгүй)

АсАТ(GOT), АлАТ(GPT), ү-ГТП эсвэл ШФ(AL-P)-ын ихсэлтээр илрэх элэгний үйл ажиллагааны алдагдал, шарлалт илэрч болзошгүй.

11.1.4 Гиперкалиеми (тохиолдол тодорхойгүй)

Хүнд хэлбэрийн гиперкалиеми үүсч болзошгүй. [8.1 хэсгийг үзнэ үү]

11.2 Бусад гаж нөлөө

	0.1 - <0.5%	<0.1%	Тохиолдол тодорхойгүй
Цусны талаас		Лейкопени, эритроцитопени	Эозинофили
Хэт мэдрэгшилТэмдэглэл 2)	Тууралт, загатнаа г.м.		
Ходоод гэдэсний талаас	Дотор муухайрах, хэвлийгээр эмзэглэх, гэдэс	Хоолны дуршил буурах, бөөлжих, ам цангах, цээж хорсох,	

	дүүрэх, суулгах	хэвлийгээр өвдөх, өтгөн хатах	
Элэгний талаас	АсАТ(GOT) ихсэх, АлАТ(GPT) ихсэх г.м.		
Бөөрний талаас		Мочевин ихсэх, креатинин ихсэх	
Бусад		Хаван, гипогликеми	

Тэмдэглэл 1) Эмийн хэрэглээний үр дүнг тодорхойлох судалгааны дүнг хамруулав.

Тэмдэглэл 2) Ямар нэгэн шинж тэмдэг илэрвэл эмийн хэрэглээг зогсоох шаардлагатай.

14. ХЭРЭГЛЭЭТЭЙ ХОЛБООТОЙ АНХААРУУЛГА

14.1 Эмийг олгохтой холбоотой анхааруулга

РТР (press-through package) савлагаатай эмийг хэрэглэхийн өмнө савлагаанаас бүрэн салгаж хэрэглэх талаар эмчлүүлэгчдэд зааварчилна. РТР савлагааг санамсаргүйгээр залгисан тохиолдолд түүний хурц ирмэг нь улаан хоолойн салстыг гэмтээж, цоорол үүсгэж болзошгүй бөгөөд улмаар голтын үрэвсэл зэрэг ноцтой хүндрэл үүсэх эрсдэлтэй.

16. ФАРМАКОКИНЕТИК

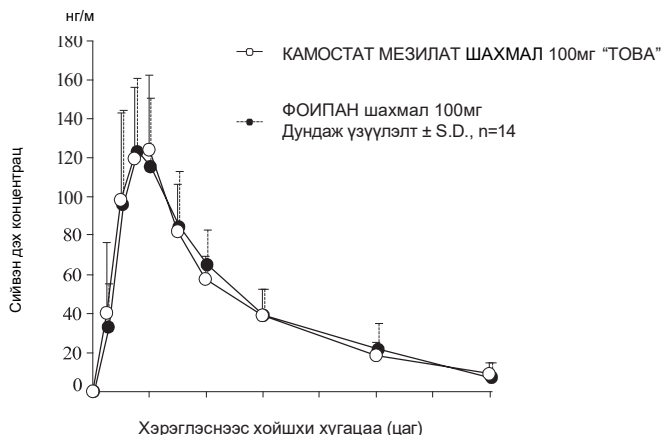
16.1 Цусан дахь түвшин

16.1.1 Нэг удаагийн тун

Энэ эмийг эрүүл, насанд хүрсэн 5 эрэгтэйд өлөн үед нь 200мг тунгаар 1 удаа уулгасны дараа идэвхтэй метаболит болох 4-(4-гуанидинобензоилокси) фенилацетатын сийвэн дэх концентрац нь ууснаас хойш 40 минутын дараа дээд түвшинд буюу концентрац нь 84нг/мл, сийвэн дэх хагас задралын хугацаа нь 73 минут байсан (HPLC арга).²⁾

16.1.2 Биотэнцэхүйн сорил

КАМОСТАТ МЕЗИЛАТ ШАХМАЛ 100мг “ТОВА” ба ФОИПАН шахмал 100мг(камостат мезилат 100мг-тай тэнцэхүйц)-ийг тус бүр 2 шахмалыг насанд хүрсэн эрүүл эрэгтэйд өлөн үед нь нэг удаа уулгаж, солибоцон турших судалгааны аргаар, идэвхтэй метаболит болох 4-(4-гуанидинобензоилокси) фенилацетатын цусны сийвэн концентрацийг хэмжиж, фармакокинетикийн үзүүлэлтүүдэд (AUC ба Cmax) статистик үнэлгээ хийсэн. Үнэлгээний үр дүнд, эдгээр эмүүд нь биотэнцэхүйц байсан нь батлагдсан.³⁾



	Тогтоогдсон үзүүлэлтүүд		Лавлагаа үзүүлэлтүүд	
	AUC ₀₋₇ (нг·цаг/мл)	Cmax (нг/мл)	Tmax (цаг)	T _{1/2} (цаг)
КАМОСТАТ МЕЗИЛАТ 100мг ШАХМАЛ “ТОВА”	300.0±67.0	142.3±35.0	0.84±0.19	2.02±0.80
ФОИПАН шахмал 200мг	305.1±82.4	138.5±34.3	0.82±0.18	1.83±0.59

(Дундаж үзүүлэлт ± стандарт хазайлт, n=14)

AUC болон Cmax зэргийн сийвэн дэх концентрац болон үзүүлэлтүүд нь судалгаанд оролцогчид болон биеийн шингэний дээж цуглуулах давтамж/хугацааг сонгох зэрэг нөхцөлөөс хамааран өөр байж болно.

16.3 Тархалт

Идэвхтэй метаболит болох 4-(4-гуанидинобензоилокси) фенилацетат болон илүү задралд орсон п-гуанидинобензоины хүчил нь сийвэнгийн уурагтай ойролцоогоор 20%-иар холбогддог.⁴⁾

16.4 Бодисын солилцоо

Камостат мезилатын карбоксилын хүчлийн эфир нь эхлээд гидролизод орж идэвхтэй метаболит болох 4-(4-гуанидинобензоилокси) фенилацетатыг үүсгэнэ. Үүний дараа уг нэгдэл дахин гидролизод орж 4-гуанидинобензоин хүчил болж хувирна.⁵⁾

16.5 Ялгаралт

Эрүүл насанд хүрсэн 5 хүнд камостат мезилатыг 600мг тунгаар өлөн үед нь нэг удаа уулгасны дараа шээсэн дэх метаболитуудын ихэнх нь 4-гуанидинобензоин хүчил байсан ба 4-(4-гуанидинобензоилокси) фенилацетат бага хэмжээгээр илэрсэн. Метаболитуудын ихэнх нь ууснаас хойш 5–6 цагийн дотор гадагшилсан байна. Мөн 24 цагийн дараах 4-гуанидинобензоин хүчил болон 4-(4-гуанидинобензоилокси) фенилацетатын шээсээр ялгарах хувь нь тус тус 20% болон 0.8% байв.²⁾

Тэмдэглэл) Энэ эмийн зөвшөөрөгдсөн хоногийн дээд тун нь 600мг ба хоногийн тунг 3 хуваан хэрэглэнэ.

17. ЭМНЭЛЗҮЙН СУДАЛГАА

17.1 Аюулгүй байдал ба үр нөлөөний талаарх эмнэлзүйн судалгаа

< Нойр булчирхайн архаг үрэвслийн цочмог шинж тэмдгийг намжаах >

17.1.1 Япон Улсад хийгдсэн double-blind харьцуулсан судалгаа

Архаг нойр булчирхайн үрэвсэлтэй эмчлүүлэгчдэд double-blind харьцуулсан судалгаа хийсэн. Судалгаагаар, архаг нойр булчирхайн үрэвслийн үндсэн шинж тэмдгүүд болох хэвлийгээр эмзэглэх, шээсний амилаза түвшин, дотор муухайрах/бөөлжих, гэдэс дүүрэх зэрэг шинж тэмдэгүүдийн сайжрал нь хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад мэдэгдэхүйц ялгаатай байсан ба энэ эм нь ашиг тустай байсан гэж мэдээлэгдсэн байна.⁶⁾

17.1.2 Япон Улсад хийгдсэн эмнэлзүйн судалгаа

Нойр булчирхайн архаг үрэвсэлтэй эмчлүүлэгчдэд хийсэн double-blind харьцуулсан судалгаа бүхий эмнэлзүйн судалгаагаар өвдөлт, хэвлийгээр эмзэглэх, сийвэн дэх амилаза ферментийн түвшин, шээсний амилаза ферментийн түвшин зэрэг шинж тэмдгүүд нь сайжирсан бөгөөд эмчилгээний үр нөлөө нь 48.9% (155/317) байсан гэж мэдээлэгдсэн байна.⁶⁾⁻¹⁷⁾

<Мэс заслын дараах улаан хоолойн сөргөөт үрэвсэл>

17.1.3 Япон Улсад хийгдсэн эмнэлзүйн судалгаа

Мэс заслын дараах улаан хоолойн сөргөөт үрэвсэлтэй эмчлүүлэгчдэд хийсэн double-blind харьцуулсан судалгаа бүхий эмнэлзүйн судалгаагаар салстын шархлаа болон цус алдалт зэрэг өөрчлөлтүүд дурангийн шинжилгээгээр сайжирсан нь ажиглагдсан бөгөөд цээж хорсох, цээж өвдөх, цээж халуун оргих зэрэг субъектив шинж тэмдгүүдийн сайжрал мөн ажиглагдсан байна. Эмчилгээний үр нөлөө нь 82.0% (132/161) байсан.¹⁸⁾⁻²²⁾

18. ЭМ СУДЛАЛ

18.1 Үйлдлийн идэвх

Камостат мезилатыг уусны дараа бие махбод дахь кинин үүсэх тогтолцоо, фибринолизийн тогтолцоо, цус бүлэгнэлтийн тогтолцоо болон хавсаргын тогтолцоонд хурдан үйлчилж, тэдгээрийн ферментийн идэвхийг түргэн дарангуйлснаар хэвийн бус ихсэлтийг саатуулдаг. Үүний үр дүнд, нойр булчирхайн архаг үрэвслийн үед илэрдэг үрэвсэл, өвдөлтийн шинж тэмдгийг намдаах, амилаза ферментийн түвшинг сайжруулах үр дүнтэй болох нь тогтоогдсон.

Мэс заслын дараа улаан хоолой руу буцан орсон ходоод-гэдэсний шингэнд агуулагдах трипсинийг дарангуйлснаар мэс заслын дараах улаан хоолойн сөргөөт үрэвслийг сайжруулахад үр дүнтэй болох нь мөн тогтоогдсон.^{4),23),24),25)}

18.2 Фармакологийн үйлдэл

18.1.2 Уураг задлагч ферментийг хориглох үйлдэл

1) Камостат мезилат нь трипсин, сийвэнгийн калликреин, плазмин, тромбин болон C₁ эстераза ферментийн эсрэг хүчтэй дарангуйлах үйлдэл үзүүлдэг (*in vitro*). Харин панкреатин болон нойр булчирхайн калликреинийг сул дарангуйлдаг ба α-химотрипсин, пепсин, бромелаин, хагас шүлтлэг протеаза, сerratиопептидазад дарангуйлах үйлдэл үзүүлдэггүй (*in vitro*).^{26),27)}

Ууж хэрэглэсний дараа цусанд үүсэх идэвхтэй метаболит болох 4-(4-

гуанидинобензоилокси) фенилацетат нь мөн камостат мезилаттай бараг адил түвшний дарангуйлах идэвхтэй байдаг.⁴⁾

- 2) Туршилтын амьтан болох харханд 50–500мг/кг тунгаар уулгасны дараа цусан дахь трипсин, плазмины эсрэг идэвх нь тунгаас хамааран түргэн хугацаанд нэмэгдсэн байна.²⁸⁾

Эрүүл насанд хүрэгчдэд 200мг эсвэл 600мг тунг уулгасны дараа цусан дахь калликреины эсрэг идэвх нь тунгаас хамааран нэмэгдсэн байна.²⁾

18.2.2 Кинин үүсэх тогтолцоог дарангуйлах үйлдэл

Туршилтын амьтан болох хархны хойд мөчдийг цельсийн 46⁰ хэмийн бүлээн усанд дүрэн камостат мезилатыг 25мг/кг болон 100мг/кг тунгаар уулгасны дараа кининтэй төстэй бодисын ялгаралт нь тун тус бүрт 32–41% болон 70–87%-р дарангуйлагдсан байна.²³⁾

18.2.3 Цус бүлэгнэлт/фибринолизийн тогтолцоонд үзүүлэх дарангуйлах үйлдэл

Гиперфибринолизийн загвар үүсгэсэн туулайд камостат мезилатыг 50–200мг/кг тунгаар уулгасны дараа цусны бүлэн задрал, фибриний задралын бүтээгдэхүүний түвшин нэмэгдэх, тромбины хугацаа уртсах зэрэг шинжүүд нь тунгаас хамааран дарангуйлагдаж, цус алдалт багассан байна.²⁴⁾

18.2.4 Туршилтаар үүсгэсэн нойр булчирхайн үрэвсэлд үзүүлэх үйлдэл

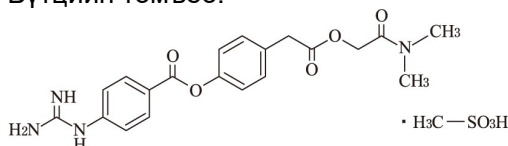
- 1) Туршилтын амьтан(харх)-д цөсний хүчил болон трипсинийг нойр булчирхайн сувгаар буцаан шахаж нойр булчирхайн үрэвсэл үүсгэн, камостат мезилатыг 25–100мг/кг-аар уухад нас баралтыг тунгаас хамааран бууруулсан байна.²⁹⁾
- 2) 12 нугалаа гэдсэнд нь түгжрэл үүсгэх замаар нойр булчирхайн үрэвсэл үүсгэсэн туршилтын амьтан(харх)-д камостат мезилатыг 5мг/кг, нохойд 10мг/кг тунгаар 12 хуруу гэдсээр нь шимэгдүүлэн хэрэглэхэд нойр булчирхайн хаван үүсэлт ба цусан дахь протеаза ферментийн идэвхжилийг дарангуйлж, нас баралтыг бууруулсан байна.³⁰⁾
- 3) Холин дутмаг хоолоор хооллож буй хулганад этионин нэмэлтээр өгч, этиониноор өдөөгдсөн нойр булчирхайн үрэвсэл үүсгэсний дараа камостат мезилатыг 20–300мг/кг тунгаар өдөрт 2 удаа уулгахад нойр булчирхайн протеаза ферментийн идэвхжилийг дарангуйлж, нас баралтыг бууруулсан байна.³¹⁾

18.2.5 Мэс заслын дараах улаан хоолойн сөргөөт үрэвсэл үүсгэсэн туршилтын амьтанд үзүүлэх үйлдэл

- 1) Туршилтын амьтан(харх)-д мэс заслын дараах улаан хоолойн сөргөөт үрэвсэл үүсгэн, мэс заслын дараах 2 дахь өдрөөс эхлэн 5 хоногийн турш камостат мезилатыг 100мг/кг тунгаар өдөрт 2 удаа уулгахад улаан хоолойн салст шархлах нь дарангуйлагдсан байна.²⁵⁾
- 2) Туршилтын амьтан(нохой)-д мэс заслын дараах улаан хоолойн сөргөөт үрэвсэл үүсгэн, мэс заслын дараа 14 дэх өдрөөс эхлэн 14 хоногийн турш камостат мезилатыг 50мг тунгаар өдөрт 3 удаа уулгахад улаан хоолойн салстын шарх, цус алдалт зэрэг шинжүүд дурангийн шинжилгээгээр сайжирсан үр дүн гарсан байна.³²⁾
- 3) Туршилтын амьтан(харх)-д мэс заслын дараах улаан хоолойн сөргөөт үрэвсэл үүсгэн камостат мезилатыг 100мг/кг тунгаар уулгахад хоол боловсруулах шингэн дэх трипсиний идэвх 81.8%-р дарангуйлагдсан байна.²⁵⁾

19. ФИЗИК, ХИМИЙН ШИНЖ ЧАНАР

Бүтцийн томъёо:



Худалдааны бус нэршил: Камостат мезилат

Химийн нэршил: Диметилкарбамоилметил 4-(4-гуанидинобензоилокси) фенилацетат монометанесульфонат

Молекулын томъёо: C₂₀H₂₂N₄O₅ · CH₄O₃S

Молекул жин: 494.52

Ерөнхий шинж: Камостат мезилат нь цагаан талст эсвэл талстат нунтаг. Энэ нь усанд хагас уусдаг, этилийн спиртэнд (95%) бага зэрэг уусдаг ба диэтилийн эфирэнд практикийн хувьд уусахгүй.

Хайлах хэм: 194-198°C

22. САВЛАГАА

100 шахмал [10 шахмал х 10] (ПТР)
1000 шахмал [10 шахмал х 100] (ПТР)
1000 шахмал [чийг шингээгчтэй шилэн флакон]

23. ЭШЛЭЛҮҮД

- 1) Yuzo Ichikawa, et al.: New Horizon for Medicine, 1980; 12 (Clinical):127-152
- 2) Seiji Hiraku, et al.: Pharmaceutical Regulatory Science, 1982;13:756-765
- 3) Internal data: Bioequivalence test
- 4) The 18th revision Japanese Pharmacopoeia explanatory, 2021:C-1355-1359
- 5) Shiro Oki, et al.: New Horizon for Medicine, 1980; 12 (Clinical):71-82
- 6) Kaneo Ishii, et al.: New Horizon for Medicine, 1984;16:844-854
- 7) Akio Hirayama, et al.: New Horizon for Medicine, 1980; 12 (Clinical):253-260
- 8) Kaneo Ishii, et al.: New Horizon for Medicine, 1980; 12 (Clinical):261-278
- 9) Akio Hirayama, et al.: New Horizon for Medicine, 1980; 12 (Clinical):245-252
- 10) Tetsuo Hayakawa, et al.: New Horizon for Medicine, 1980; 12 (Clinical):239-244
- 11) Yuji Horiguchi, et al.: New Horizon for Medicine, 1980; 12 (Clinical):227-231
- 12) Yoshihiro Kubota, et al.: New Horizon for Medicine, 1980; 12 (Clinical):211-214
- 13) Atsushi Fujiwara, et al.: New Horizon for Medicine, 1980;12(1):104-107
- 14) Soken Abe, et al.: New Horizon for Medicine, 1980; 12 (Clinical):233-238
- 15) Norio Tanaka, et al.: New Horizon for Medicine, 1980; 12 (Clinical):223-226
- 16) Teisuke Hirono: New Horizon for Medicine, 1980; 12 (Clinical):215-218
- 17) Yoshio Kinami, et al.: New Horizon for Medicine, 1980;12(1):108-114
- 18) Toshio Sato, et al.: Journal of Clinical Therapeutics & Medicines, 1992;8(8):1877-1891
- 19) Toshio Sato, et al.: Journal of Clinical Therapeutics & Medicines, 1992;8(8):1893-1908
- 20) Mitsugu Sugiyama, et al.: New Horizon for Medicine, 1993; 25 (excess II):1835-1843
- 21) Teruo Kozu, et al.: New Horizon for Medicine, 1992; 24 (excess IV):3567-3574
- 22) Masatoshi Watanabe, et al.: New Horizon for Medicine, 1992; 24 (excess IV):3575-3582
- 23) Takaaki Obata, et al.: New Horizon for Medicine, 1980; 12 (Clinical):19-25
- 24) Takaaki Obata, et al.: New Horizon for Medicine, 1980; 12 (Clinical):27-33
- 25) Kazuhito Kawabata, et al.: Japanese Pharmacology & Therapeutics 1992;20:3517-3525
- 26) Tamura Y. et al.: Biochim. Biophys. Acta., 1977;484:417-422
- 27) Naohiro Kayama, et al.: New Horizon for Medicine, 1980; 12 (Clinical):1-10
- 28) Naohiro Kayama, et al.: New Horizon for Medicine, 1980; 12 (Clinical):11-18
- 29) Tadao Okegawa, et al.: New Horizon for Medicine, 1980; 12 (Clinical):35-40
- 30) Takasugi S. et al.: Digestion, 1982;24:36-41
- 31) Tadao Okegawa, et al.: New Horizon for Medicine, 1980; 12 (Clinical):41-49
- 32) Masatoshi Watanabe, et al.: New Horizon for Medicine, 1994; 26 (excess III):2983-2988

26. МАРКЕТИНГИЙН ЗӨВШӨӨРӨЛ ЭЗЭМШИГЧ, г.м.

26.1 Маркетингийн зөвшөөрөл эзэмшигч

ТОВА ФАРМАЦЕВТИКАЛ КО., ЛТД.

2-11, Шинбаши-чо, Кадома, Осака 571-8580
ЯПОН УЛС