

表トー 294 長期（48 週以上又は 96 週以上）投与後の血清クレアチニン値の変化（全対照／非対照試験＋RTLD 試験）

最終来院時の用量	≥48 週投与		≥96 週投与	
	例数	血清クレアチニン値の平均変化率 (%) (SD)	例数	血清クレアチニン値の平均変化率 (%) (SD)
5 mg	512	-3.4 (10.1)	263	-4.8 (10.8)
10 mg	4029	-1.7 (10.5)	893	-5.0 (10.8)
20 mg	538	-1.2 (11.3)	119	-4.3 (10.3)
40 mg	272	-2.7 (11.5)	109	-4.9 (10.1)
80 mg	886	-2.1 (14.5)	642	-2.9 (14.4)

(ii) 4. 投与前に腎機能異常がみられた被験者の血清クレアチニンへの影響

本薬 40 mg 以上を 96 週以上投与した被験者群（872 例）において、血清クレアチニンに関して別途解析を実施した。全対照／非対照試験＋RTLD 試験の被験者数は膨大で、腎機能正常者と腎機能障害患者とでは本薬の腎への影響が異なる可能性が考えられたため、投与前の腎機能の程度別に血清クレアチニン値を検討した。治験開始時に正常腎機能及び腎機能障害がみられた被験者（投与前クレアチニンクリアランスが 80 mL/分を超える場合と 80 mL/分以下で分類）から得られたデータを表トー 295 に示した。

血清クレアチニンのデータを腎機能の程度別に検討したところ、本薬 40 mg 以上を長期投与する前の腎機能が正常或いは障害ありのいずれの場合も、平均血清クレアチニン値は低下していた。投与前より 30%を超えて血清クレアチニン値が上昇した被験者の割合は、腎機能正常者及び腎機能障害患者のいずれの場合も低かった。投与前に腎機能障害を有する被験者であっても、本薬の高用量を長期投与することにより腎機能が悪化することはなかった。

表トー 295 腎機能正常者及び腎機能障害患者において、ロスバスタチン 40 mg 以上を 96 週以上投与した場合の血清クレアチニン値の変化

腎機能 ^a	例数 ^b	血清クレアチニン値の平均変化率 (%) (SD)	血清クレアチニンが>30%上昇した被験者数 (%)
正常	456	-5.9 (12.5)	2 (0.4)
障害あり	415	-5.3 (10.7)	1 (0.2)
軽度	366	-5.3 (10.7)	1 (0.3)
中等度	46	-4.9 (10.9)	0
重度	3	-13.7 (8.0)	0

a：腎機能の分類は週的に行い、クレアチニンクリアランスの計算値に基づき分類した（¹³Cockcroft 及び Gault 1976）。正常腎機能は CrCl>80mL/分、軽度腎機能障害は CrCl>50～≤80mL/分、中等度腎機能障害は CrCl>30～≤50mL/分、重度腎機能障害は CrCl≤30mL/分。

b：試験 IL0023 では、中央検査施設にて投与前の血清クレアチニン値の測定が実施されていなかったため、ここでは除外した。

注意：本解析の対象となった 872 例中 1 例で投与前の腎機能状態の評価が行われていなかった。

(iii) 腎不全症例

臨床検査データから、本薬 40 mg までの用量では蛋白尿が発現或いは血清クレアチニン値が上昇した被験者の割合は低く、現在市販されている HMG-CoA 還元酵素阻害薬とほぼ同様であることが示唆された。本薬の腎機能面での安全性については、治験責任医師により報告された腎臓系の有害事象を検討したところ、さらなる情報が得られた。そこで、固定済み統合安全性データベース（全対照／非対照試験）を検索し、重篤な有害事象と判定された腎不全の患者を特定し、表トー 296 に示した。

表トー 296 重篤な有害事象と判定された腎不全の患者

症例番号	年齢/性別/人種	発現時用量 (mg)	因果関係	コメント
0025/0224/0009	5□/男/白人	80	あり	COSTART: 腎不全 ミオパシー (CK 2417) が認められ、脱水を伴う食中毒の可能性が考えられた。
0025/0234/0001	6□/女/白人	5	なし	COSTART: 腎不全 重度のうっ血性心不全及びショックの治療のため入院中に急性腎不全が報告された。
0025/0264/0017	7□/女/白人	80	あり	COSTART: 腎不全 血漿ミオグロビン 13810ng/mL を伴う顕著な CK 上昇が認められた。
0028/0082/0001 (0034/0082/0010)	7□/男/白人	40	なし	COSTART: 腎不全 腎結石症の再発 (主診断) のため入院。治験責任医師により腎結石症が本有害事象の原因と考えられた。
0031/0037/0001 (0034/0037/0006)	6□/男/白人	80	あり	COSTART: 腎不全 横紋筋融解と判断された事象の発現中にクレアチニン上昇。
0031/0437/0010 (0034/0437/0012)	6□/女/白人	80	あり	COSTART: 腎不全 急性心筋梗塞のため入院中に急性腎不全が発現。心カテーテル施行。最初に急性腎不全が報告されてから 489 日後に再度急性腎不全が認められたが、今回は同時に発現していたミオパシーによるものと判断された。治験は中止。
0036/0488/0003 (0034/0488/0003)	5□/男/白人	20	なし	COSTART: 腎不全。 CABG の後、術後急性呼吸窮迫症候群及び肺炎を合併する腎不全及び肝不全が発現。
0065/0026/0049	6□/女/白人	80	あり	COSTART: 腎不全 本事象については本文中に記載。
0065/0044/0014	4□/女/ヒスパニック	80	あり	COSTART: 腎不全 本事象については本文中に記載。
0081/0214/0002	6□/女/白人	10	なし	COSTART: 腎不全 嘔吐及び循環血液量減少による急性腎不全が報告された。投与継続中に回復。
0091/4007/0002	5□/男/白人	40	なし	COSTART: 腎不全 自動車事故後、急性腎不全が発現し、慢性閉塞性肺疾患の悪化、気管支肺炎、血行不安定が認められた。ゲンタマイシンを含む複数の薬剤が投与されていた。腎生検から高血圧でみられる変化が認められた。透析実施。

ミオパシーを伴った腎不全症例を除くと、重篤な有害事象とされる急性腎不全が認められ、治験責任医師により本薬との関連性が考えられたのは2例のみであった。詳細は以下の通りである。

最初の急性腎不全症例（症例番号 0065/0026/0049）は、非盲検無作為化比較試験（試験 IL0065）で 80 mg/日が投与されていた 70 歳の女性患者である。ロフェコキシブ、バルサルタン、アムロジピンなど複数の薬剤が投与されており、全身性疼痛、右側腹痛、悪心及び嘔吐が報告された。また、本薬投与開始約 2 週間後に血清クレアチニン値が投与前値の 88 mmol/L から 202 mmol/L に上昇した。16 日目に本薬の投与を中止したが、血清クレアチニン値は 20 日目までに 704 mmol/L に上昇した。翌日、血液透析を開始した。腎生検から急性尿細管壊死が示されたが、糸球体病変は特定されなかった。血液透析を始めてから約 2 カ月後に腎機能は回復した。

2 例目の急性腎不全症例（症例番号 0065/0044/0014）は、非盲検無作為化比較試験（試験 IL0065）で 80 mg/日が投与されていた 40 歳の女性患者である。線維性動脈疾患（fibrous arterial disease）及び高血圧の既往歴があり、カンデサルタン、アジスロマイシン、アスピリンなど複数の薬剤が投与されていた。アジスロマイシンは、疲労、脱力、食欲不振、過度の口渇などの症状が認められたため、最近処方された。なお、本薬の投与は 32 日目に中止した。38 日目、血清クレアチニン値は最高値 1206 mmol/L まで上昇した。その後、腎機能は回復したため（クレアチニン最終値：106 mmol/L）、透析は不用とされた。腎生検は実施されなかった。

腎臓系の有害事象が認められた多くの被験者では、腎障害を起こすことが知られている薬剤が併用されていたが、本薬と腎毒性が考えられる薬剤との相互作用は示唆されなかった。また、外部の臨床検査データと中央検査施設での投与前値を比較することによっても、腎機能障害の患者を特定したが、これらの被験者における血清クレアチニン値の上昇は全て他の原因から説明できるものであった。

(c) 腎への影響に関する結論

本薬投与中に認められた蛋白尿の性質、発現頻度、及び程度を評価したところ、蛋白尿の発現頻度は低く、尿細管に由来するものが多く、一過性であり、腎機能の悪化や臨床的に問題となる血清クレアチニン値の上昇を伴うものではなかった。

全対照試験＋対照 RTLD 試験における多数の症例の蓄積データを用い、腎への影響について本薬と他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬を比較した。その結果、本薬 40 mg/日までの投与例における蛋白尿発現頻度は低く、他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬で認められる頻度とほぼ同じであった。また、腎機能の観点から本薬 40 mg の忍容性は、短期投与の場合も長期投与の場合も良好であることが示された。なお、長期投与の場合については、本薬 40 mg 及び 80 mg（或いはそのいずれか）が 96 週以上投与された 850 例以上のデータから支持されている。本被験者群では、治験開始時に糸球体濾過率が低いと考えられた被験者（平均血清クレアチニン値の変化により特定）においても、腎機能は悪化することはなく、むしろ改善した。

2.3.7.4. 眼への影響

(a) 眼科学的検査（試験 IL0026、IL0030 及び JP0062）

HMG-CoA 還元酵素阻害薬による白内障発現の可能性を検討する臨床試験では、HMG-CoA 還元酵素阻害薬投与により白内障の発現率又は進展率が増加したことを示す結果は得られていない（¹⁵Behrens-Baumann 等 1992、¹⁶Laties 等 1991、¹⁷Lundh 等 1990）。従って、既存の HMG-CoA 還元酵素阻害薬の添付文書では、眼科学的検査を定期的には実施することは推奨していない（⁹Farmer 等 2000）。しかし、イヌに非常に大量の HMG-CoA 還元酵素阻害薬を投与した場合に白内障が認められたとの報告がある（¹⁸Cenedella 1996、¹⁹Gerson 等 1990）。本薬についても、イヌにおいて白内障発現が認められているが、ラット、マウス及びサルでは認められていない（概要二項 2.12.5.5 項参照）。

以上の知見から、本薬の 3 試験（外国臨床試験 IL0026 及び IL0030、並びに国内臨床試験 JP0062）では、視力、細隙灯照射試験、眼底検査及び水晶体混濁度試験による眼科学的検査（¹⁶Laties 等 1991）を実施し、本薬の眼に対する影響を確認するとともに、これらの検査結果については外部の眼科専門医に

よる再検討を実施した。

試験 IL0026 においては、本薬 5 mg～80 mg 或いはアトルバスタチン 10 mg～80 mg の種々の用量が投与された症例に対して 1 年間の眼科学的検査が実施されたが、眼科学的毒性、白内障の発現、視力低下は認められなかった。

試験 IL0030 においては、本薬又はアトルバスタチン投与例に対して試験終了時（投与 18 週後）に眼科学的検査が実施されたが、投与前と比較して悪化は認められず、眼に関する安全性に特に問題はないと考えられた。

試験 JP0062 における眼科学的検査においても、特に問題となる異常は認められなかった。なお、スリットランプ検査において、投与開始後 24 週時に 1 例で右目の Cortical が投与前に比べ 1 ポイント悪化した。当症例は加齢に伴う軽度の白内障を合併しており、この悪化は加齢に伴うものであり臨床的な意義はないと判断された。

(b) 眼科系の有害事象

全ての対照試験において、眼の障害が示唆される有害事象の発現頻度は本薬投与例と他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬投与例でほぼ同じであった。

(c) 眼への影響に関する結論

本薬は白内障の発現頻度を増加させることはなく、また視力に対して悪影響を及ぼすこともないと考えられた。

2.3.7.5. 心電図への影響

(a) 第 I 相試験及び第 II・III 相試験における心電図所見

ヒトにおいて HMG-CoA 還元酵素阻害薬が心電図に影響を及ぼすとの報告はないが、再分極及び心室伝導に対する薬剤の影響については懸念があることから、開発ガイドラインでは QTc 間隔に対する影響を検討する旨の記載がある（²⁰CPMP/986/96）。

本薬の第 I 相試験で心電図検査が行なわれた 388 例中 4 例（1.0%）において、本薬 10 mg～40 mg 投与 3～5 時間後の心電図所見にて非特異的な T 波変化が認められた。いずれも投与 24 時間後までに回復し、T 波変化の程度や持続期間に用量との関連性はなかった。各症例の診療録において、この T 波変化を説明できる過度の活動による症状（頻脈、動悸、嘔気、過換気、不安感、恐怖感等）は記録されていなかった。2 例については、続いて試験 IL0064 に組み入れられ本薬 80mg が再投与されたが、PR 間隔の変化や修正／未修正 QT は認められず、また観察された全ての T 波変化は小さく、食事の影響が考えられた。さらに、試験 IL0056 では、本薬 80mg 投与の心室性再分極に対する影響が検討されたが、本薬は何ら影響を及ぼさないことが明らかとなった。

第 III 相試験 IL0025、IL0033 及び IL0035 において、標準的な心電図検査が実施され、本薬の心電図に及ぼす影響が詳細に検討された。その結果、本薬投与例において、心電図の所見にて臨床的に問題となる変化が認められた症例はなかった。なお、治験責任医師により投与前と比べて試験後の心電図所見に臨床的に問題となる変化があると判断された症例について、アストラゼネカ社医学専門家が試験終了後に再検討したところ、これらの変化は非特異性 ST 変化、心房細動、心室性期外収縮、及び心筋梗塞等、広範囲に及ぶことが判明した。報告された心電図上の変化は、当該症例が有する合併症の進行によって説明できるものであった。

(b) 心室性不整脈が示唆される有害事象

全ての対照試験において、心室性不整脈が示唆される心血管系の有害事象の発現頻度は非常に低く、本薬、他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬及びプラセボの全ての投与例でほぼ同程度であった。いずれの投与例においても催不整脈作用を示唆する有害事象は認められなかった。

(c) 心電図への影響に関する結論

本薬投与例及び他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬投与例ともに、催不整脈作用を示唆するデータは認められなかった。また、臨床データにおいて、本薬は検討された全用量で伝導や再分極に影響を及ぼさないことが示された。

2.3.7.6. 副腎機能への影響

コレステロールはステロイドホルモン合成において重要な成分である。従って、HMG-CoA 還元酵素阻害薬は細胞内のコレステロール合成を低下させ血中コレステロール値を減少させることにより、ステロイド合成を阻害する可能性がある。しかし、既存の HMG-CoA 還元酵素阻害薬については、ヒトの副腎或いは精巣におけるステロイド合成を阻害しないことが報告されている (²¹Bernini 等 1998、²²Dobs 等 2000)。

本薬の前臨床試験の結果から、本薬の副腎及び精巣への取り込みは、肝臓や腎臓に比べて非常に低いことが示されている（概要へ項 2.2.2 項参照）。また、雄ラットにおけるコレステロール合成阻害を調べた試験において、本薬は非常に高い肝選択性を示した（概要へ項 1.2.7 項参照）。副腎と精巣におけるコレステロールの恒常性維持のメカニズムには類似性があることから、ヒトにおいて本薬投与の副腎機能への影響を調べることにより、精巣機能への影響についても何らかの示唆が得られると考えられた。

そこで、試験 IL0031 においては、ACTH 負荷テストを実施し、本薬の副腎機能に対する影響が検討された。本薬 80 mg が投与された 12 例、及び本薬 80 mg とコレステラミン 16 g が併用投与された 13 例に対して、投与前（-6 週時）と投与 12 週後に ACTH 負荷を行い血清コルチゾール濃度を測定した。その結果、血清コルチゾール濃度の初期平均値は、本薬投与前後のいずれにおいても基準値範囲内にあり、静注による ACTH 負荷に反応して正常に上昇し、負荷試験のいずれの測定時点においても基準値以下に低下することはなかった。いずれの症例も ACTH 負荷に対して正常なコルチゾール上昇（負荷後のコルチゾール濃度が 550 nmol/L を超え、初期値から 192.5 nmol/dL 以上の上昇があること、²³Ravel 1995）を示した。

以上から、本薬の 12 週間投与では、副腎皮質機能に悪影響は及ぼさないと考えられた。

2.3.8. 外国人の安全性に関する主な結論

本薬の忍容性は全般的に良好であり、臨床的に問題となる有害事象プロファイルは他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬とほぼ同じであった。本薬の 5 mg～40 mg の用量範囲では、有害事象の種類及びその発現頻度に、臨床的に問題となる大きな違いはなかった。80 mg の用量については、トランスアミナーゼ上昇の発現頻度、骨格筋への影響（CK 上昇、筋痛及びミオパシー）及び蛋白尿が増加することが示唆され（2.3.7.1(b)項、2.3.7.2(c)項、2.3.7.3(b)項参照）、このため外国における最大投与量は 40 mg に設定された。本薬の長期投与試験（試験 IL0026、IL0028）において、ミオパシーや臨床的に問題となる肝障害の報告はなかった。

本薬は広範囲の薬剤と併用しても安全性に特に問題はない。ワルファリンとの併用時には注意が必要であるが、これは他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬においても同様であり、日常診療の場において対処可能である。

重度の腎障害患者及び肝障害患者、またシクロスポリンやゲムフィブロジル使用中の患者においては、本薬の暴露量が増加する。

2.3.9. 日本人の安全性に関する考察

高コレステロール血症被験者における血漿中ロスバスタチン濃度は日本人の方が外国人よりも約 2 倍高いと考えられたが（イ項追補 6.2.4.4 項参照）、本薬の本邦での臨床試験で使用した最高用量である 40 mg を日本人に投与した場合の暴露量は、外国人に本薬 80 mg を投与したときの暴露量の範囲内にあった（イ項追補 6.3.2.項参照）。また、日本人に 40 mg までを投与したときと外国人に 80 mg までを投与したときの有害事象のプロファイルに著しい差は認められなかった（2.2.1 項参照）。従って、外国人に 80 mg までの用量を投与して得られた安全性に関する情報により、日本人での 40 mg 投与までの安全性を評価することは妥当であると判断した（イ項追補 6.3.3 項参照）。

上記の判断から、日本人においても、本薬 2.5～40 mg 投与の忍容性は安全性の全データベースにおける主な結論（2.3.8 項参照）と同様に良好であると考えられる。有害事象の種類及びその発現頻度は、本薬と他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬でほぼ同じである。外国人では、80 mg の用量でトランスアミナーゼ上昇の発現頻度、骨格筋への影響（CK 上昇、筋痛及びミオパシー）、及び蛋白尿の増加が認められ（2.3.7.1(b)項、2.3.7.2(c)項、2.3.7.3(b)項参照）、このため外国における最大投与量は 40mg に設定された。日本人と外国人では血漿中ロスバスタチン濃度に差があるため、外国人の 80 mg 及び 40 mg 投与で観察された有害事象プロファイルと同様のものが日本人の 40 mg 及び 20 mg それぞれにおいても認められる可能性が示唆された。安全性の全データベースの結果から、外国人においては、有害事象の全般的発現頻度、有害事象の種類とその発現頻度（2.3.5.2(b)項参照）、ALT 上昇の発現頻度（2.3.7.1(a)(ii)項参照）、及び CK 上昇の発現頻度（2.3.7.2(b)(ii)項参照）は、本薬の 5 mg から 40 mg までの用量範囲ではほぼ同じであった。また、40 mg までの用量では横紋筋融解症の発現例はなかった。従って、本邦における本薬の 1 日最高用量は 20 mg/日とした。

本薬は広く使用されている他の薬剤の多くと併用投与可能であると考えられた。ワルファリンとの併用には注意が必要であるが、これは他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬においても認識されているものであり、臨床現場において対処可能である。

なお、重度の腎障害患者及び肝障害患者、またシクロスポリン使用中の患者においては、本薬の暴露量が増加することから、日本人のこれらの患者における本薬の用法・用量は以下のとおりとする。

- ・ 活動性の肝障害を有する患者（急性肝炎、慢性肝炎及び肝硬変の急性増悪、肝癌、黄疸等）又は原因不明のトランスアミナーゼの上昇が持続している患者：投与禁忌。
- ・ 重度の肝障害のある患者：本薬の 1 日最大投与量は 5 mg に限ること。
- ・ クレアチニンクリアランスが 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者：2.5 mg より投与を開始し、1 日最大投与量は 5 mg とする。
- ・ シクロスポリンを投与中の患者：投与禁忌。

2.4. 日本人におけるベネフィットとリスクに関する結論

本薬は、ヘテロ接合体性 FH 患者や糖尿病合併例を含め、広範囲の高コレステロール血症患者の脂質改善に対して、性別、年齢及び人種の違いに関係なく安全に使用できる有用な薬剤である。

本薬の用法は 1 日 1 回経口投与であり、又、投与時期及び食事の影響を考慮する必要はない。本薬は 1～40 mg の用量範囲において LDL-C 値を用量依存的に低下させ、本邦における申請用量である 2.5 mg ～20 mg 投与で良好な脂質改善効果を示す。本薬は 1 日 1 回 2.5 mg から投与を開始するが、早期に LDL-コレステロール値を低下させる必要がある場合には 5 mg より投与を開始してもよい。なお、年齢・症状により適宜増減し、投与開始後あるいは増量後、4 週以降に LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には、漸次 10 mg まで増量できる。10 mg を投与しても LDL-コレステロール値の低下が十分でない、家族性高コレステロール血症患者などの重症患者に限り、さらに増量できるが、1 日最大 20 mg までとする。

本薬 2.5 mg～20 mg 投与の忍容性は良好である。有害事象の種類及びその発現頻度は、本薬と他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬でほぼ同じである。外国人の高コレステロール血症患者に本薬 80 mg を投与した場合、トランスアミナーゼ上昇の発現頻度、骨格筋への影響（CK 上昇、筋痛及びミオパシー）、及び蛋白尿が増加する可能性が示唆された。日本人における暴露量は外国人の約 2 倍以下であることを

考慮すると、この有害事象プロファイルと同様のものが日本人の 40 mg においても認められる可能性が示唆される。しかし、日本人の 20 mg における有害事象プロファイルは、外国人において 40 mg までの投与でみられたものとほぼ同じであると考えられた。

以上、日本人における本薬の 2.5 mg/日～20 mg/日投与のリスクベネフィットの評価から、本薬は高コレステロール血症患者及びヘテロ接合体性 FH 患者の治療において有用な薬剤であると考ええる。本薬は従来の脂質低下剤に代わる有用な治療薬として、大多数の高コレステロール血症患者に有益性をもたらすことが期待できる。

引用文献

- ¹ 日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会：動脈硬化, 25, 1-34 (1997)及び動脈硬化, 26, お知らせ (1998)
- ² Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II): JAMA, 269 (23), 3015-3023 (1993)
- ³ Wood D, et al.: Eur Heart J, 19, 1434-1503 (1998)
- ⁴ Ballantyne CM: Am J Cardiol, 82, 3Q-12Q (1998)
- ⁵ Ansell BJ, et al.: JAMA, 282 (21), 2051-2057 (1999)
- ⁶ FDA Guidelines for the Clinical Evaluation of Lipid-Altering Agents in Adults and Children. (1990)
- ⁷ Knopp RH: N Engl J Med, 341 (7), 498-511 (1999)
- ⁸ Tolman KG: Am J Cardiol, 85, 15E-19E (2000)
- ⁹ Farmar JA, et al.: Drug Safety, 23(3), 197-213 (2000)
- ¹⁰ Physicians' Desk Reference. 55th Ed.: Medical Economics, cerivastatin: 843-846; pravastatin: 1014-1018; lovastatin: 1968-1971; simvastatin: 2054-2058; atorvastatin: 2498-2501 (2001)
- ¹¹ CDER-RhRMA-AASLD Conference 2000: Clinical White Paper, 1-13 (2000)
- ¹² Maron DJ, et al.: Circulation, 101, 207-213 (2000)
- ¹³ Cockcroft DW, et al.: Nephron, 16, 31-41 (1976)
- ¹⁴ アストラゼネカ社 社内資料：Pre-clinical Investigations of the Effects of Statins in Renal Tubular Cells
- ¹⁵ Behrens-Baumann W, et al.: Arzneimittel-Forsch./Drug Res., 42 (II), 1023-1024 (1992)
- ¹⁶ Laties AM, et al.: Am J Cardiol, 67, 447-453 (1991)
- ¹⁷ Lundh BL, et al.: Acta Ophthalmol, 68, 658-660 (1990)
- ¹⁸ Cenedella RJ: Surv Ophthalmol, 40(4), 320-337 (1996)
- ¹⁹ Gerson RJ, et al.: Exp Eye Res, 50, 65-78 (1990)
- ²⁰ The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (Human Medicines Evaluation Unit): CPMP/986/96 (1997)
- ²¹ Bernini GP, et al.: J Endocrinol Invest, 21, 310-317 (1998)
- ²² Dobs AS, et al.: Metabolism, 49(9), 1234-1238 (2000)
- ²³ Ravel R: Clinical Laboratory Medicine, Clinical Application of Laboratory Data, 6th ed. 「Adrenal Function Test」, St. Louis, Mosby-Year Book, Inc. (1995)