

アロチノロール塩酸塩製剤におけるN-ニトロソアロチノロールの検出及び発がんリスクに関する評価報告書

2025年3月10日  
 住友ファーマ株式会社

このたび、弊社が製造販売するアロチノロール塩酸塩製剤（アロチノロール塩酸塩錠5mg「DSP」及び同錠10mg「DSP」。以下、本剤）にニトロソアミン類であるN-ニトロソアロチノロールが検出されました。そこで、本剤におけるN-ニトロソアロチノロールに関する定量試験の結果、及び発がんリスク等に関する見解を報告します。

1. 対象品目

1-1. 販売名、承認番号、承認年月日

販売名	承認番号	承認年月日
アロチノロール塩酸塩錠5mg「DSP」 （旧販売名：アルマール錠5）	22400AMX00016 （16000AMZ05222）	2012年1月12日 （1985年11月5日）
アロチノロール塩酸塩錠10mg「DSP」 （旧販売名：アルマール錠10）	22400AMX00017 （16000AMZ05223）	2012年1月12日 （1985年11月5日）

1-2. 有効成分

販売名	有効成分
アロチノロール塩酸塩錠5mg「DSP」	1錠中日局アロチノロール塩酸塩5mg
アロチノロール塩酸塩錠10mg「DSP」	1錠中日局アロチノロール塩酸塩10mg

1-3. 効能効果、用法用量

効能効果	用法用量
本態性高血圧症（軽症～中等症）	通常、成人にはアロチノロール塩酸塩として、1日20mgを2回に分けて経口投与する。 なお、年齢・症状等により適宜増減することとするが、効果不十分な場合は、1日30mgまで増量することができる。
狭心症	
頻脈性不整脈	
本態性振戦	通常、成人にはアロチノロール塩酸塩として、1日量10mgから開始し、効果不十分な場合は、1日20mgを維持量として2回に分けて経口投与する。 なお、年齢・症状等により適宜増減するが1日30mgを超えないこととする。

2. 調査の背景

令和3年10月8日付薬生薬審発1008第1号、薬生安発1008第1号、薬生監麻発1008第1号「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」（以下、ニトロソアミン自主点検通知）に基づき、本剤におけるニトロソアミン類の検出のリスクを評価するため調査を実施しました。

3. 調査結果

3-1. 本剤中のニトロソアミン類（N-ニトロソアロチノロール）定量試験結果

本剤の全ての規格について、その有効期間の全範囲（例えば、有効期間の初期、中期及び終了時）をカバーする参考品を採取し測定を行いました。その測定結果を表1に示しました。本剤16ロットを測定したところ、N-ニトロソアロチノロールが平均83.8 ppm（最小値～最大値：44 ppm～210 ppm）検出されました。

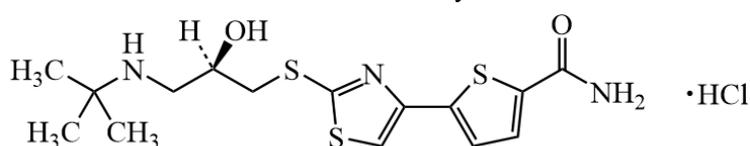
表1 本剤と試験対象参考品数、及び定量試験結果

No.	製品名	試験対象参考品 (ロット)	定量結果 (ppm)	定量結果平均 (ppm)
1	アロチノロール塩酸塩錠5mg「DSP」	8	62~210	109.6
2	アロチノロール塩酸塩錠10mg「DSP」	8	44~81	58.0
—	5mg、10mg製剤を通じた結果	16	44~210	83.8

### 3-2. ニトロソアミン類 (N-ニトロソアロチノロール) の発生原因 (推定)

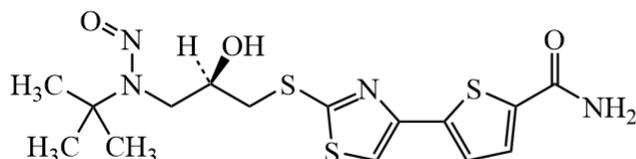
アロチノロールは第二級アミンであるため、亜硝酸ナトリウム等のニトロソ化剤が混入した場合には、アロチノロール自身が反応し、N-ニトロソアロチノロールが発生する可能性があります。

アロチノロール塩酸塩 (Arotinolol hydrochloride)



及び鏡像異性体

N-ニトロソアロチノロール (N-Nitroso Arotinolol)



及び鏡像異性体

IUPAC名 : (RS)-5-[2-({3-[*tert*-butyl(nitroso)amino]-2-hydroxypropyl}thio)thiazol-4-yl]thiophene-2-carboxamide

N-ニトロソアロチノロールは、原薬中からもわずかに検出されておりますが、製剤からより高い値で検出されることから、製剤化各工程あるいは製剤化後の保管中において原薬と何らかのニトロソ化剤の反応により生成したと考えられます。

原薬製造工程 (溶媒回収工程を含む)、製剤製造工程において、ニトロソ化剤の意図的な添加は実施されていませんでした。

原材料についても、製造時に亜硝酸又は亜硝酸塩類 (以下、亜硝酸等) が使用されている原料は10mg錠にのみ使用される法定色素別表1 (黄色5号アルミニウムレーキ) のみでした。自社で測定した黄色5号アルミニウムレーキ中の亜硝酸イオンの残留量は約75 ppmであり、分量 (0.033 mg/10mg錠) から計算されるN-ニトロソアロチノロールの生成量は約2.25 ppmであることから、この添加剤は主要原因ではないと考えられました。

$$75\text{ppm} \times (0.033/10 \text{ (原薬に対する添加剤混合比)}) \times (400.53 \text{ (N-ニトロソアロチノロール分子量)}) / 43.99 \text{ (亜硝酸イオン式量)}) = 2.25 \text{ ppm}$$

その他のニトロソ化剤の混入源としては原薬原料、製剤中の添加剤、及び製造用水中にごく微量に含まれている亜硝酸等、空気中の窒素酸化物等の可能性が考えられました。このうち、原薬原料及び原薬用の製造用水については、原薬中からの検出量がわずかであったことから、可能性は低いと考えられました。また、製剤用の製造用水については精製水を用いており、使用量も少ないことから可能性は低いと考えられました。製剤中の添加剤については、上記の通り黄色5号を除き製造工程における亜硝酸等の意図的な添加はないものの、非意図的な混入、残留の可能性があることから、複数の原料について亜硝酸イオンの残留量を測定しました。その結果、コーティング剤として使用しているベントナイトが、他の賦形剤と比較して明らかに高濃度 (約480ppm) の亜硝酸イオンを含有していることが判明しました。分量 (0.6 mg/5mg錠・10mg錠いずれも) から計算されるN-ニトロソアロチノロールの生成量は約524 ppm (5mg錠)、262ppm (10mg錠) であり、この添加剤が主要原因の可能性が考えられました。

5mg錠：480ppm × (0.6/5 (原薬に対する添加剤混合比)) × (400.53 (N-ニトロソアロチノロール分子量) / 43.99 (亜硝酸イオン式量)) = 524 ppm

10mg錠：480ppm × (0.6/10 (原薬に対する添加剤混合比)) × (400.53 (N-ニトロソアロチノロール分子量) / 43.99 (亜硝酸イオン式量)) = 262 ppm

この結果を踏まえ、成分量の多い他の添加剤も含めて、種々の添加剤と原薬を混合し、開放系及び密閉条件で加熱した結果、原薬、ベントナイト及び乳糖水和物を混合した場合に、密閉条件でN-ニトロソアロチノロールが顕著に増加すること、それ以外の添加剤では開放系の場合にN-ニトロソアロチノロールが若干増加することがわかりました。そこで、亜硝酸含有量が低いベントナイトを入手し、同様の検討を行ったところ、N-ニトロソアロチノロールの増加はほとんど認められませんでした。さらに、ラボスケールにて変更前後のベントナイトを用いた製剤を試製し、苛酷条件下で保存したところ、変更前のベントナイトを用いた製剤はN-ニトロソアロチノロールが顕著に増加したことに對し、変更後のベントナイトを用いた製剤はN-ニトロソアロチノロールの増加が認められないことが判明しました。

以上の結果から、本剤におけるN-ニトロソアロチノロールは、主にベントナイト中の亜硝酸等と原薬の反応により生成したと考えられました。

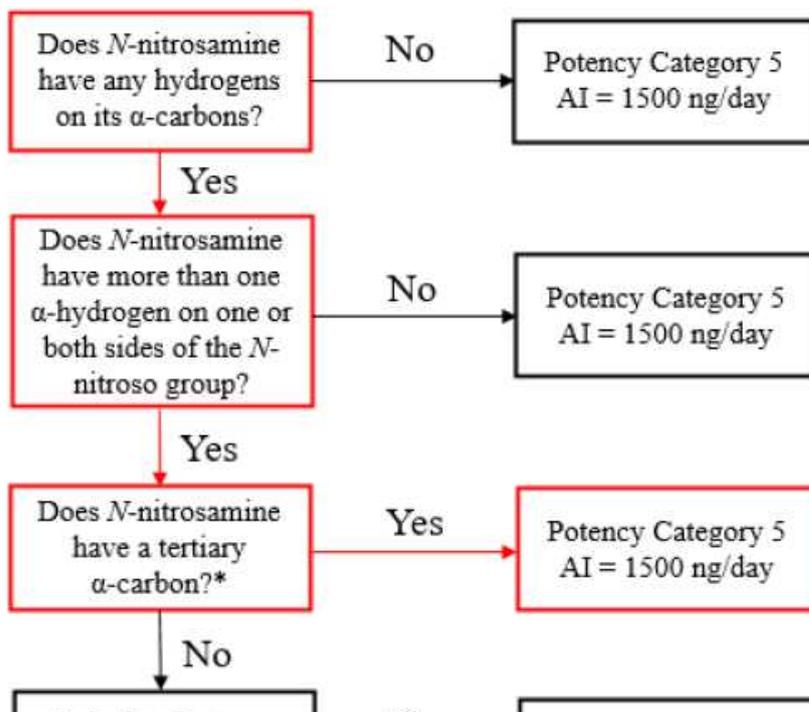
本件の分析と並行してN-ニトロソアロチノロールの含量低減化検討を行いました。その結果、後述(5-4. 4)に記載の通り、今後は許容濃度(50ppm)を下回る製剤が出荷できる見込みを得ています。なお、本剤以外にベントナイトを使用した弊社製品はありませんでした。

#### 4. N-ニトロソアロチノロールの発がんリスク

##### 4-1. N-ニトロソアロチノロールの1日許容摂取量(AI)の根拠

N-ニトロソアロチノロールは、本剤の有効成分がニトロソ化することにより生成すると考えられます。一般的に、ニトロソアミン類は発がん性を有する可能性があります。N-ニトロソアロチノロールについては、がん原性試験等のデータがなく、動物における発がん性の有無は不明でした。そのため、EMAから提示されているThe Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA法) for N-nitrosamines (EMA/451665/2023、2023年10月12日版)に従い、許容摂取量を算出しました。N-ニトロソアロチノロールはニトロソアミンのα位に3級炭素(tert-butyl基)を有することから、Potency Categoryは5と判定、許容摂取量は1500 ng/dayと算出しました。

CPCA法によるN-ニトロソアロチノロールの評価



##### 4-2. N-ニトロソアロチノロールの許容濃度と理論上の発がんリスク

本剤の本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、頻脈性不整脈における用法及び用量は「通常、成人にはアロチノロール塩酸塩として、1日20mgを2回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状等により適宜増減することとするが、効果不十分な場合は、1日30mgまで増量することができる。」です。また、本態性振戦における用法及び用量は「通常、成人にはアロチノロール塩酸塩として、1日量10mgから開始し、効果不十分な場合は、1日20mgを維持量として2回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状等により適宜増減するが1日30mgを超えないこととする。」です。1日使用量については、通常、30mgよりも低い場合も多いと想定されていますが、より高い値を採用し30mgを服用し続けた場合を想定しました。

4-1項に記載の通り、CPCA法で算出したN-ニトロソアロチノロールのAIを1500ng/day、上記より1日最大投与量を30mgとして、製剤中のN-ニトロソアロチノロール許容濃度（原薬重量当たり）を以下の通り50ppmと算出しました。

- ・ N-ニトロソアロチノロールの許容摂取量：1500 ng/day（CPCA法により算出）
- ・ アロチノロール塩酸塩の1日最大投与量：30 mg/day
- ・ 算出式：1500 ng/day×1/30 mg/day=50 ppm

一方、EMAが提示するガイドラインでは、医薬品中から許容濃度を超過するニトロソアミン類が検出された場合には是正措置期間中に暫定的に許容しうる管理値が記載されています。これに基づき算出した許容濃度は以下の通り335ppmとなり、この値を暫定管理値として提案します。

- ・ 製剤中のN-ニトロソアロチノロール許容濃度：50 ppm（原薬重量当たり）
- ・ 算出式：50 ppm×6.7=335 ppm

そして、国内のレセプトデータベース\*1を用いた本剤投与患者の処方継続状況を追跡調査した結果を表2に示します。追跡調査の結果、本剤の平均処方日数はいずれの疾患区分においても10年を下回っていることが分かりました。

\*1：株式会社JDMCより提供されている保険者のレセプトデータベース。

表2 本剤の平均処方日数の推測値

本剤の処方開始からの観察期間	疾患区分	患者数	平均処方日数
15年間	本態性高血圧症、狭心症、頻脈性不整脈、本態性振戦	21人	903.8日（2.47年）
	本態性高血圧症、狭心症、頻脈性不整脈	28人	206.8日
	本態性振戦	17人	67.8日
10年間	本態性高血圧症、狭心症、頻脈性不整脈、本態性振戦	113人	535.9日（1.46年）
	本態性高血圧症、狭心症、頻脈性不整脈	195人	423.3日（1.15年）
	本態性振戦	139人	299.1日

10年以上服薬されている患者様がいらっしゃる可能性を否定することはできませんが、上記追跡調査結果より、多くの患者様において投与期間は10年を超えないと仮定し、本剤の使用期間について10年間と仮定します。ICH M7 7.22及び7.3に記載のLTLの考え方に基けば、許容濃度は上記で算出した値の約6.7倍（生涯暴露の化合物特異的な許容摂取量が1.5µg/dayである場合、投与期間が1年超～10年の投与では10µg/dayまで増量できることから）となります。これに基づき算出した許容濃度は、以下の通り333.3ppmとなり、これは前述の暫定管理値とも一致します。

- ・ 製剤中のN-ニトロソアロチノロール許容濃度：50 ppm（原薬重量当たり）
- ・ 算出式：50 ppm×10/1.5=333.3 ppm

今回の測定結果から理論上の発がんリスクの上昇程度を以下の4つの場合に分けて推定した結果を表3に示しました。

ケース1) 製剤中のN-ニトロソアロチノロールの含量について、本剤は長期間の服用が想定され、単一の製剤ロットの使用は想定されないことから、製剤ロット間の含量のばらつきはあるものの、表1に基づく平均値である83.8 ppmを製剤中の濃度として設定しました。N-ニトロソアロチノロール83.8 ppm

(平均値) を含有する製剤30 mgを10年間毎日服用したと仮定した場合の理論上の発がんリスクは、 $2.39 \times 10^{-6}$ と推定されました。これは、10年間の曝露によりおよそ418,000人に1人が過剰にがんを発症する程度のリスクに相当します。

ケース2) 製剤中のN-ニトロソアロチノロールの含量を83.8ppmとし、仮に一生涯70年間服用した場合を想定すると、理論上の発がんリスクは、 $1.68 \times 10^{-5}$ と推定され、70年間の曝露によりおよそ60,000人に1人が過剰にがんを発症する程度のリスクに相当します。

ケース3) ICH M7に基づいて、以下の場合に一生涯服用した場合の発がんリスクを算出しました。

- ① 初回承認(昭和60年11月)より国内に流通する全ての本剤がN-ニトロソアロチノロールが許容濃度(50ppm)を下回る製剤に入れ替わると見込まれる時期(令和10年11月)までの43年は、製剤中に含まれるN-ニトロソアロチノロール濃度が本報告の平均値である83.8ppmにて服用すると仮定します。
- ② 残りの27年は本剤のN-ニトロソアロチノロール許容濃度である50ppmの製剤を服用すると仮定します。

この場合、発がんリスクが①の期間は $1.03 \times 10^{-5}$ 、②の期間は $3.86 \times 10^{-6}$ と推定され、合わせて70年間服用した場合の理論上の発がんリスクは $1.42 \times 10^{-5}$ と推定されました。これは、70年間の曝露によりおよそ71,000人に1人が過剰にがんを発症する程度のリスクに相当します。

ケース4) 3-2項に記載するN-ニトロソアロチノロールの低減検討においては、定量限界未満(5ppm)の結果を得ています。そこで、ケース3の②におけるN-ニトロソアロチノロールの濃度を定量限界である5ppmを含むと仮定した場合を推定しました。27年の服用によって発がんリスクは $3.86 \times 10^{-7}$ と推定され、合わせて70年間服用した場合の理論上の発がんリスクは $1.07 \times 10^{-5}$ と推定されました。これは、70年間の曝露によりおよそ94,000人に1人が過剰にがんを発症する程度のリスクに相当します。当該ケースは医薬品規制調和国際会議「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理ガイドライン」(ICH-M7ガイドライン)において許容可能とされている「おおよそ10万人に1人の増加」のリスクと同程度です。

表3 本剤の服用において推定する理論上の発がんリスク

推定したケース	製剤中のN-ニトロソアロチノロール濃度	服用量	服用期間	発がんリスク
1	83.8ppm	30mg	10年	418,000人に1人 ( $2.39 \times 10^{-6}$ )
2	83.8ppm	30mg	70年	60,000人に1人 ( $1.68 \times 10^{-5}$ )
3	83.8ppm (43年) 50ppm (27年)	30mg	70年	71,000人に1人 ( $1.42 \times 10^{-5}$ )
4	83.8ppm (43年) 5ppm (27年)	30mg	70年	94,000人に1人 ( $1.07 \times 10^{-5}$ )

#### 4-3. 有害事象の状況

国内で弊社が入手し、安全性情報データベースに登録している本剤に関する副作用等症例情報のうち、MedDRAの器官別大分類が「良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)」に該当する症例は、1985年の承認以降「S状結腸癌(直腸癌を除く)」(MedDRA基本語、報告語は結腸癌)の1例のみでした(2025年2月27日時点)。当該症例は、他社の薬剤に関する臨床試験より報告された67歳男性症例で、本剤投与開始約1年5ヵ月後、S状結腸ポリープに対し内視鏡的切除術が施行され、病理組織検査の結果carcinoma in adenoma(腺腫内癌)が判明したと報告されました。また、本剤は他の複数の併用薬と共に被疑薬として報告されましたが、事象回復後も本剤を含めた投薬に変更はなく継続されました。詳細情報が不足しており、本剤との因果関係は判定困難でした。

### 5. 今後の対応

#### 5-1. 国内における本剤の推計処方患者数

本剤の推定処方患者数を表4に示しました。推定処方患者数は、1,391の保険者(健康保険組合)に加入している、大手企業等の従業員およびその扶養家族(0-74歳)の疫学レセプトデータベースを基に算出しました。データベースの母集団と実患者数から出現率を求め、日本人口を乗じることで推定処方患者数と

しました。

推定処方患者数は全体で約5.5万人（高血圧で約3.2万人、本態性振戦で約2.3万人）でした。本剤はこれら高血圧患者、本態性振戦患者に対して必要とされている製剤だと考えております。

表4 本剤の推計処方患者数

疾患名	2022年の推定処方患者数	2023年の推定処方患者数
高血圧	31,083人	31,921人
本態性振戦	20,333人	23,443人
合計	51,416人	55,364人

## 5-2. 海外（中国、韓国、欧米）の状況

本剤は、中国において中国高血圧ガイドライン等で高齢者や慢性腎臓病（CKD）合併高血圧患者等に推奨されており、年間推定30万人以上に処方されています。特に、 $\beta$ 遮断薬を必要としているが他の $\beta$ 遮断薬が使用しにくい／効果が不十分な高血圧患者に対して処方が推奨されており、高血圧治療の中で必要不可欠な製剤だと考えております。

中国では弊社が本剤を輸出しており、国内製剤と同一のベントナイトを使用しております。現在、本剤について回収等の措置指示はありません。

一方、韓国でも同有効成分を用いた製剤は流通しておりますが、弊社以外の企業によるものです。Webにて調査した範囲では添加剤にベントナイトは含まれておりませんでした。また、欧米については、Webにて調査した範囲では同有効成分を用いた製剤の流通は認められませんでした。

## 5-3. 本剤の服用に関する基本的な注意事項

本剤は、電子添付文書<sup>1)</sup>には「8. 重要な基本的注意（効能共通）8.2 類似化合物（プロプラノロール）使用中の狭心症の患者で急に投与を中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こしたりする症例が報告されているので、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、狭心症以外の適用、例えば不整脈で投与する場合でも、特に高齢者においては同様の注意をすること」、「9.8 高齢者 休薬を要する場合は徐々に減量する。」と記載されています。

また、本邦において、本態性振戦の効能を持つ薬剤は本剤のみです。一般社団法人日本神経治療学会「標準的神経治療」：本態性振戦<sup>2)</sup>では以下のように記載されています。

### a. Arotinolol

Arotinololは我が国で開発された $\beta$ 遮断薬であり、本邦においては本態性振戦を適応疾患にもつ唯一の薬剤である。非選択性 $\beta$ 遮断作用に加えて、弱い $\alpha$ 遮断作用を有しており、ISAを持たない。Propranololの約2～5倍の $\beta$ 遮断作用を有し、血液脳関門を通過しにくい特性をもつ。米国、欧州では上市されていないこともあり、英文での臨床試験の報告がほとんどなく、Practice Parameterでの記載はない。しかし、本邦で実施された臨床試験に関する報告（和文）が4報なされており、これらを考慮すればエビデンスレベルI、推奨レベルAに該当する。本態性振戦患者66症例を対象とした多施設共同オープン試験では、arotinolol 10～30mg/日を6週間投与し、全般改善度有効以上が10mg/日で52.3%、20mg/日で72.3%、30mg/日で73.8%と報告されている<sup>3)</sup>。6～12ヵ月の長期投与試験（対象75症例）においても、本剤投与2週後より有意な症状改善を認め、その後も長期に効果が持続した。また、長期投与による重篤な有害事象の発生もなく、忍容性においても問題なかった<sup>4)</sup>。エビデンスレベルの高い二つの多施設二重盲検比較試験も実施され本剤の有効性が報告されている。264症例を対象とした試験では4週間実薬（10～20mg/日）もしくはプラセボを投与され、姿勢時振戦、動作時振戦などのふるえ、および書字などの日常生活の機能障害が評価された。その結果「中等度改善」以上の改善率は実薬投与群で50.4%、プラセボ投与群で23.1%と有意な改善を認めている<sup>5)</sup>。他方の試験では188症例を対象とし3群に振り分けた後、4週間実薬もしくはプラセボを投与された。「中等度改善」以上の改善率はプラセボ投与群で20.3%、10mg/日投与群で44.0%、20mg/日投与群で60.8%といずれの実薬群においても、プラセボ群に比べ有意に優れた結果であった<sup>6)</sup>。これら臨床試験の結果をもとに本剤の至適用量が決定され、添付文書には「1日量10mgから開始し、効果不十分な場合は、1日20mgを維持量として2回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状等により適宜増減するが1日30mgを超えないこととする」と記載されている。このため、実地臨床における投与量の決定がpropranololと比べて簡便である。本剤とpropranololの多施設無作為クロスオーバー比較試験（対象

175症例)が韓国において実施され、本剤 10mg/日、20mg/日、30mg/日とpropranolol 40mg/日、80mg/日、160mg/日の各用量間で比較された。各用量間において本剤はpropranololと同等の振戦減少効果を示し、motor task performance scoreの比較においてはpropranololより有意な改善が認められている<sup>7)</sup>

高血圧症、狭心症、不整脈に関連するガイドラインにおいて本剤に関する特筆すべき記載は確認されませんでした。

#### 5-4. 措置及び供給関連

##### 1) 医療機関等への情報提供

使用期限内の全範囲(有効期間の初期、中期及び終了時)をカバーする参考品を採取し測定したところ、許容濃度の50ppmを超過し、4-2項にて検討しました通り、ケース3から本剤による理論上の生涯発がんリスクは71,000人に1人と推定されました。

安全性情報データベースに登録している本剤に関する副作用等症例情報を調査した結果、本剤の服用患者において、本件に関連すると思われる重篤な健康被害等は認められておりませんが、上述した発がんリスクは、ICH-M7ガイドラインで許容される「おおよそ10万人に1人の増加」のリスクを上回ることから、医療機関等へお知らせ文書にて、本剤の使用による健康影響評価の結果を情報提供します。

##### 2) 製造方法の変更等のリスク低減策

ニトロソアミン類発生の大きな要因として添加剤のうちベントナイトに含まれる亜硝酸等が特定されました。この添加剤のメーカーを変更し、亜硝酸等の含有が少ないものを用いることで、ニトロソアミン類を許容しうる限度内に抑えることができることが分かっており、今後の製造分では許容濃度(50ppm)を下回る製剤を出荷します。

5-3項に示す本剤の電子添付文書の記載事項、及び4-2項の理論上の発がんリスクの内容に鑑み、国内に流通する全ての製剤がN-ニトロソアロチノロールが限度値(50ppm)を下回る製剤に入れ替わるまでの当面の間は、本剤への患者アクセスを確保するため、当該製剤の供給を継続する必要があります。現時点におきましては、すでに市場に流通しているロットについては、処方中止や変更等の措置はしないこととしております。ただし、4-2項に示す暫定管理値(335ppm)を設定し、それを超えるものを出荷しないよう管理します。

##### 3) 今後の供給の見通し

今後の出荷(5mg錠:2025年1月末、10mg錠:2025年7月頃予定)からは順次許容濃度内の製剤を供給できる見込みです。なお、5mg錠は3ロット製造し、PTP包装品のN-ニトロソアロチノロール濃度はいずれも定量限界未満(5ppm未満)であることが確認できました。今後の製造分では許容濃度(50ppm)を下回る製剤を出荷します。

## 6. 参考文献等

- 1) アロチノロール塩酸塩錠5mg/10mg「DSP」添付文書 2023年10月改訂(第1版)
- 2) 神経治療 Vol. 28 No. 3, 2011
- 3) 高橋 昭, 松岡幸彦, 山本續子ほか: 本態性振戦に対するarotinololの臨床評価—多施設共同研究, 前期第II相臨床試験—. 神経治療 10: 229-241, 1993
- 4) 高橋 昭, 松岡幸彦, 山本續子ほか: 本態性振戦に対するarotinololの長期投与試験—多施設共同研究, 第III相臨床試験—. 臨床医薬 9: 1373-1388, 1993
- 5) 柳澤信夫, 田代邦雄, 東儀英雄ほか: Arotinololの本態性振戦に対する臨床的有用性の検討. 多施設二重盲検法による第III相群間比較試験. 医学のあゆみ 165: 215-240, 1993
- 6) 柳澤信夫, 田代邦雄, 東儀英雄ほか: 塩酸アロチノロールの本態性振戦に対する臨床効果の検討—多施設二重盲検群間比較法による用量設定試験. 臨床医薬 9: 1343-1371, 1993
- 7) Lee KS, Kim JS, Kim JW et al: A multicenter randomized crossover multiple-dose comparison study of arotinolol and propranolol in essential tremor. Parkinsonism Relat Disord 9: 341-347, 2003

以上