

MAPIN T5 の臨床第一相試験

第1報：1回服薬試験

中島光好 大口貞雄 橋本久邦
小黒捷義 滝口祥令

(受付：1982年6月28日)

Clinical Pharmacological Study of "MAPIN" T5 in Healthy
Volunteers

First Report : Single Administration

Mitsuyoshi NAKASHIMA Sadao OHGUCHI
Hisakuni HASHIMOTO Katsunori OGURO
and Yoshiharu TAKIGUCHI

Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of
Medicine

"MAPIN" T5, a drug preparation containing Bufonis venenum (The Pharmacopoeia of Japan) as main ingredient was administered to healthy adults, all males ranging 20 to 43 years of age (average 26 years). The dosis was 10 mg po in 5 individuals and 20 mg po in 6 individuals.

1. Within 24 hours after the drug administration no significant changes were observed in pulse rate, body temperature and urine volume. Regarding the blood pressure, diastolic pressure became lowered 5 hours after intake of the drug.

2. There were no significant changes observed in the results of "cardiac function test" before as well as 1 and 2 hours after the drug administration such as isovolumetric contraction time, stroke index, ejection fraction, cardiac index, mean velocity of circumference, pre-ejection period/ejection time and systemic vascular resistance.

3. Continous ECG recording for 6 hours following the drug intake revealed no arrhythmia except coronary sinus rhythm in three cases 1.5 hours after administration 10 or 20 mg of the drug.

4. Laboratory findings of blood and urine were within normal ranges, not only 24 hours after but

also 7 days after administration of the drug. Some gastrointestinal trouble did occur in some cases but no other untoward effect was observed.

Key words : Bufonis venenum, clinical pharmacological study, healthy volunteers, single dosing study

緒言

ジギタリス配糖体と同様に、ガマに由来する日本薬局方センソ (Bufonis venenum) にも強心作用のある¹⁾²⁾³⁾ことは古くから知られている。しかし、その臨床応用については、ジギタリス配糖体に比して著しく少なく、センソを含む一般用医薬品“救心⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾”, “MAPIN F2⁸⁾”の心不全に対する効果が、報告されているにすぎない。

センソの主な成分は、ステロイド核を有しかつ強心作用のある bufadienolides (resibufogenin, cinobufagin, bufalin, bufotalin など⁹⁾) と、水溶性の活性アミンの bufotenidine, epirenamin, suberic acid, arginin など¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾である。

その作用は、強い局所麻酔作用も有する bufalin, cinobufagin¹³⁾¹⁴⁾など各成分の効果が相まって、安全域が広く、中毒を起こし難いと考えられている。

今回、著者らの使用した MAPIN T 5 は、日局センソを主成分とした製剤であり、うっ血性心不全治療薬として不整脈など副作用を来し難い、安全域の広い強心薬として、期待されている。

既に、一部臨床試験が行われており、その有効

性が確認されているにもかかわらず、第一相試験の検討が不十分である。そこで、健常成人男子を対象とした第一相試験を行った。

本研究の主眼は、(1)MAPIN T 5 服用による忍容性の検討、(2)薬力学的検討、(3)薬物動態の検討においた。

試験は、昭和 56 年 6 月 3 日より同年 6 月 18 日に亘り、浜松医科大学において行った。

試験方法

1. 被験者の選択

救心製薬株式会社、救心商事株式会社の男子社員から志願者を募集した。志願者に、MAPIN T 5 の主成分、日局センソについて、性状、用法、用量および、前臨床試験成績^{3)15)~25)}、試験の目的と意義および、試験の安全性について十分説明した後、試験への参加を同意書にて確認した。

予め、志願者の会社内定期健康診断結果を参考にして選択を行い、Tab. 1 の項目について検査を実施した。別に CMI (Cornell Medical Index) 健康調査表、既応歴、家族歴、嗜好、日常生活状態等を参考とした。

検査結果より、志願者 11 名から異常を認めな

Tab. 1 Screening Examination for Subjects

1. 理学的検査	聴診、打診、視診、触診、血圧(座位)、脈拍
2. 血液学的検査	赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度、網赤血球数、白血球数、白血球型分類、血小板数、プロトロンビン時間、部分 tromboplastin 時間
3. 血液生化学検査	血糖、総タンパク、A/G、タンパク分画、TTT、ZTT、総ビリルビン、直接ビリルビン、GOT、GPT、ALP、LDH、LAP、 γ -GTP、コリンエステラーゼ、CPK、BUN、尿酸、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、P、Mg、総コレステロール、HDL-コレステロール、エステル型コレステロール、中性脂肪、 β -リポタンパク
4. 腎機能検査	クレアチンクリアランス試験
5. 尿検査	タンパク、糖、アセトン体、pH、ウロビリニン体、ビリルビン、潜血反応
6. レントゲン検査	胸部直接撮影、胃十二指腸透視
7. その他	心電図、眼低検査

かった7名を被験者とした。

MAPIN T5 1回2錠服薬試験（以下10 mg群と略記）は、5名の被験者について行った（当初6名の予定であったが、1名は試験当日感冒罹患のため除外した）。

MAPIN T5 1回4錠服薬試験（以下20 mg群と略記）は6名の被験者で行った。その内の5名は10 mg群と同一被験者で、新たな志願健常者1名を加えた。

被験者の年齢は20歳～43歳で、平均年齢は10 mg群、20 mg群それぞれ26.2歳、25.8歳、平均体重はそれぞれ60.4 kg、62.3 kgであった。詳細はTab. 2の通りである。

なお、両試験の施行間隔は1週間とした。

2. 薬剤

1錠中に、日局センソ5 mgを含有する錠剤MAPIN T5を使用した。組成は次の通りである。

MAPIN T5 1錠中	
(日局) センソ	5.0 mg
(日局) 乳糖	112.6
(日局) ステアリン酸マグネシウム	2.4
合計	120.0 mg

3. 服薬量の設定

日局センソの常用量上限は、1日5 mgである。一般用医薬品として市販されており、長期に使用

されているが、副作用に関しては、嘔気以外特に問題となるものは、報告されていない。うっ血性心不全に使用された報告でも、1日10～15 mgで、嘔気、腹部膨満感等、消化器症状を認めているのみである。

今後、医家向薬品として使用される場合には、極量15 mg前後の服薬も考慮しなければならない。そこで、常用量の2倍の10 mgと、4倍の20 mgの服薬量を設定した。

4. 実施スケジュール

検査に合格した被験者に対し、試験に備えて、1週間前より、健康維持に努めるように指導した。また、試験前日より終了までは、酒類、喫煙、コーヒー、紅茶、緑茶等の、試験結果に影響を及ぼす可能性のある飲物を禁止した。

試験当日は早朝、空腹で検査室に集合し、Tab. 3の実施表に従って試験を行った。試験中は絶えず、医師および看護婦の監視下においた。服薬24 hr後の臨床検査および、7日後の臨床検査で異常のないことを確認した後、試験を完了した。

服薬前にTab. 3に示す検査、採血を行った後、午前9時、100 mlの水とともに、10 mg群はMAPIN T5 2錠、20 mg群はMAPIN T5 4錠を服薬した。

以後は経時的に、以下の項目について、検査を

Tab. 2 Age, Body Weight, Stature, Blood Pressure and Dosage of Subjects

被験者	年齢	体重 (kg)	身長 (cm)	血圧* (mmHg)	服薬量	
					10 mg	20 mg
1. Y. O.	43	63	165	131/94	○	○
2. T. S.	24	60	166	131/82	○	○
3. K. Y.	24	71.5	163	138/97		○
4. Y. T.	23	68	167	139/65	○	○
5. K. T.	21	60	173	121/69	○	○
6. M. Y.	20	51	164	108/52	○	○
M. K.	23	55	170	117/72	当日感冒罹患により除外	

* 座位血圧

Tab. 3 Schedule of the Single Oral Administration Study

時	7:30	9:00	9:10	9:30	10:00	10:30	11:00	12:00	14:00	15:00	9:00	
時 間	1.5時間	0	10分	30分	1時間	1.5時間	2時間	3時間	5時間	6時間	24時間	7日後
服 薬		○										
食 事							○ 10mg群	○ 20mg群				
理学所見	○								○		○	○
血 圧	○		○	○	○		○	○	○		○	○
脈 拍 数	○		○	○	○		○	○	○		○	○
体 温	○			○	○		○	○	○		○	○
自覚症状			←								→	○
心機能検査 ^{a)}	○				○		○					
心電図 (12誘導)	○					○					○	
心電図モニター	←	連	続	記	録					→		
臨床検査 ^{b)}	○										○	○
血中動態 検定用採血	○		○	○	○		○	○	○		○	
尿 検 査 ^{c)}	○										○	○
尿 量 ^{d)} (蓄尿)	-2~ 0時間	←	0~ 2時間				2~ 4時間	←	4~ 6時間	←	6~ 24時間	→

a) 心機能検査 心電図 (ECG), 心音図 (PCG), 頸動脈波, 心超音波図 (心エコー図) (UCG)

b) 臨床検査 赤血球数 (RBC), ヘモグロビン (Hb), ヘマトクリット (Ht), 平均赤血球容積 (MCV), 平均赤血球血色素量 (MCH), 平均赤血球血色素濃度 (MCHC), 網赤血球数, 白血球数 (WBC), 分画, 血小板数 (pl), プロトロンビン時間 (PT), 部分トロンボプラスチン時間 (PTT), 血糖値 (T-BS), 総コレステロール (T-cholesterol), トリグリセライド (TG), 総タンパク質 (T-P), アルブミン (Alb), A/G, GOT, GPT, Al-P, LDH, CPK, ビリルビン (Bil), 尿酸 (UA), BUN, クレアチニン (Cr), Na, K, Cl, Ca, P

c) 尿 検 査 糖, タンパク, ウロビリノーゲン, 沈渣, pH, 潜血

d) 尿 量 服薬前2時間より2時間ずつ6時間後まで4回の蓄尿と, 6時間後より24時間後まで1回の蓄尿, 合計5回の蓄尿を行う

水 100ml の飲用を服薬2時間前, 服薬時, 服薬2, 4, 6時間後に行う

行った。

血圧・脈拍数：血圧は座位にて上腕で，服薬前と服薬後，10，30 min，1，2，3，5，24 hr の8回測定し，脈拍数を同時に測定した。

体温：服薬前と服薬後30 min，1，2，3，5，24 hr の7回，腋下で測定した。

自覚症状：被験者が何等かの異常を感じた場合に適時，症状と発現時刻，経過を自身で記録させた。

臨床検査・尿検査：服薬前および，服薬後24 hr に，Tab. 3 の検査項目について行った。

心機能検査：心電図 (ECG)，心音図 (PCG)，頸動脈波，心超音波図 (UCG) を，服薬前と服薬後1，2 hr に同時測定し，心機能の指標を計測した。

心電図：標準12誘導を服薬前と服薬後1.5，24 hr に記録した。加えて服薬6 hr 後まで，テレメータ (フクダ・テレメータ患者監視装置 MIC-6600) により心電図をブラウン管に映し，観察すると共に，データレコーダーに記録した。その後，シグマコーダー (心電図長時間記録装置，TR-602) により心電図を記録紙に再現し，不整

脈の有無をチェックした。

尿量：服薬 2 hr 前より 6 hr 後まで、2 hr 毎に 4 回と、6～24 hr 蓄尿したものを 1 回、計量した。採尿を容易にするため、服薬 2 hr 前より 6 hr 後まで、2 時間毎に 100 ml の麦茶を飲ませた。

血中濃度測定用採血：服薬前、服薬後 10, 30 min, 1, 2, 3, 5, 24 hr の 8 回、肘静脈より heparin 処理した試験管に採血し、遠心分離後、血漿を凍結保存した。

試験成績

1. 血圧

Fig. 1 に、10 mg, 20 mg 両群の各平均値の経時変動を示した。収縮期血圧は、10 mg 群の 24 hr 後と、20 mg 群の 3 hr 後に、統計学上有意に低下した。拡張期血圧は 10 mg 群で、与薬 3, 5 hr 後に、20 mg 群では 5 hr 後に有意に低下した。

2. 脈拍数および体温

脈拍数と体温の経時変動を Fig. 2 に示した。

脈拍数は 10 mg 群で、服薬後 5, 24 hr に有意に増加した。体温は有意に変化しなかった。

3. 自覚病状

10 mg 群では、自覚症状の異常は全く無かった。

20 mg 群では、服薬 30 min 後より約 1 hr 後の間に、6 例中 5 例で胃部不快感の訴えがあった。症状は、いずれも軽度の嘔気、不快、胃痛であったが、発生後、18～45 min の間にすべて消失した。詳細を Tab. 4 に示す。

4. 心機能検査

血圧、心拍数、ECG, PCG, UCG, および頸動脈波より、systolic time interval [駆出時間 (ET), 前駆出期 (PEP), 等容収縮期 (ICT), PEP/ET], 左室拡張期短径 (LVDd), 左室収縮期短径 (LVDs) を計測し、拡張終期容積 (EDV), 収縮終期容積 (ESV), 1 回拍出量 (SV), 1 回拍出量係数 (SI), 心駆出率 (EF), 心拍出量 (CO), 心係数 (CI), 1 回仕事量係数 (SWI), 全末梢血管抵抗 (SVR), 平均左室内径収縮速度 (mean

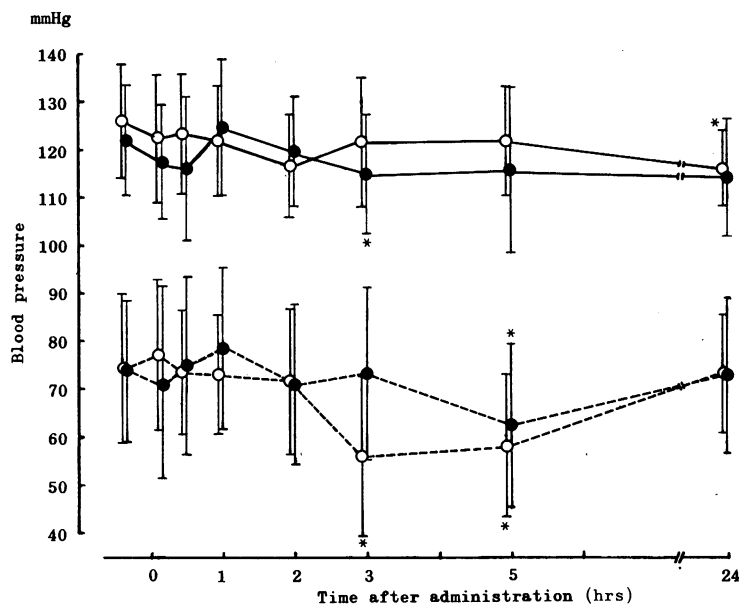


Fig. 1 Influence of MAPIN T5 on systolic blood pressure and diastolic blood pressure (broken line). Open circles (○) indicate 10 mg dosage group. Filled circles (●) indicate 20 mg dosage group. Values are mean \pm S. D. of 5 (10 mg dosage group) or 6 (20 mg dosage group) subjects. Stars (*) stand for statistical significance by paired t test ($p \leq 0.05$). The same explanation in Fig. 2~4.

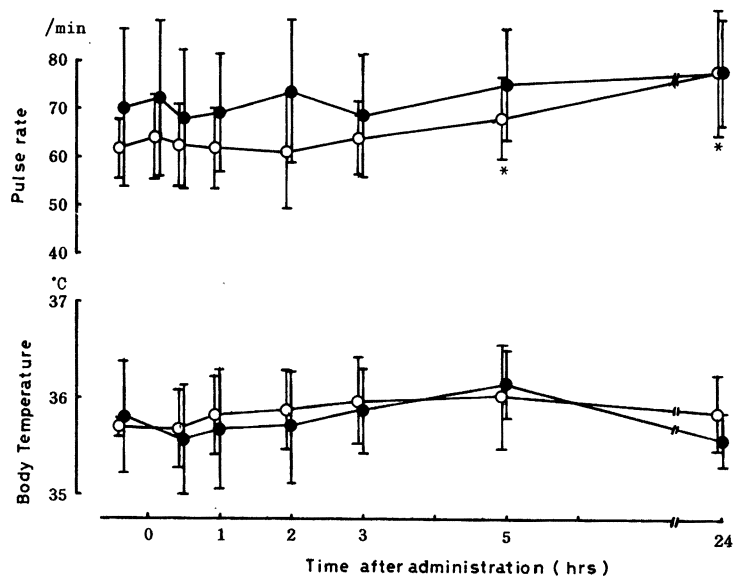


Fig. 2 Influence of MAPIN T5 on pulse rate and body temperature.

Tab. 4 Subjective Symptoms at 20 mg Dosage Group

被験者	発現時間 (服薬後)(分)	消失時間 (発現後)(分)	自覚症状
2. T.S.	30	30	昨夜から胃の調子が悪い(むかつき) なんとなく胃が重く、熱く感じられた
4. Y.T.	42	30	胃痛
3. K.Y.	62	30	胃の中で不快感を感じる むかむかする
1. Y.O.	55	18	気分が悪くなる (吐気がするような状態)
5. K.T.	62	45	胃痛

Vcf) を求めた。

Fig. 3 に BP, HR, ICT, SI, EF, CI, mean Vcf, PEP/ET, SVR の変動を図示したが、他の指標 ET, PEP, LVDd, LVDs, EDV, ESV, SV, CO, SWI においても有意な変化は認められなかった。

5. 心電図

服薬 1.5 hr 後、10 mg 群で coronary sinus rhythm を示したものが 2 例あり、20 mg 群では 1 例にみられた。この変化は服薬後 24 hr には元に戻っていた。

テレメータによる 6 hr 連続記録では不整脈等の異常は認められなかった。

6. 臨床検査

10 mg 群、20 mg 群の服薬前、服薬 24 hr 後の各被験者の臨床検査値をみると、すべて正常範囲内にあり、異常は認められなかった。対応のある t 検定により有意の変化を認めたのは、10 mg 群で、クレアチニン ($0.87 \pm 0.12 \text{ mg/dl} \rightarrow 0.96 \pm 0.15 \text{ mg/dl}$) の増加および GOT ($17.2 \pm 2.3 \text{ U} \rightarrow 15.0 \pm 1.7 \text{ U}$) と Cl⁻ ($107.5 \pm 2.3 \text{ mEq/l} \rightarrow 102.6$

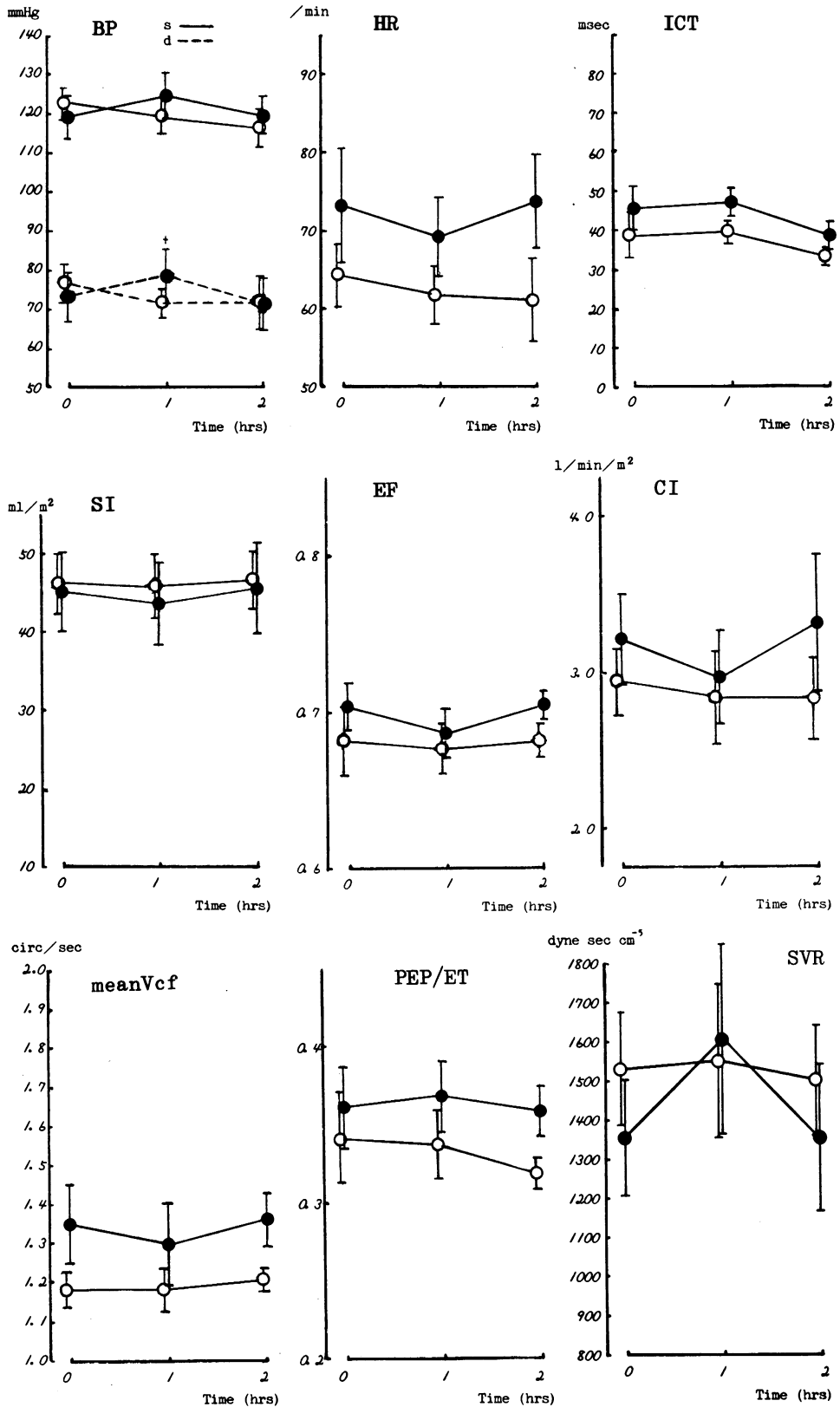


Fig. 3 Influence of MAPIN T5 on cardiac function.

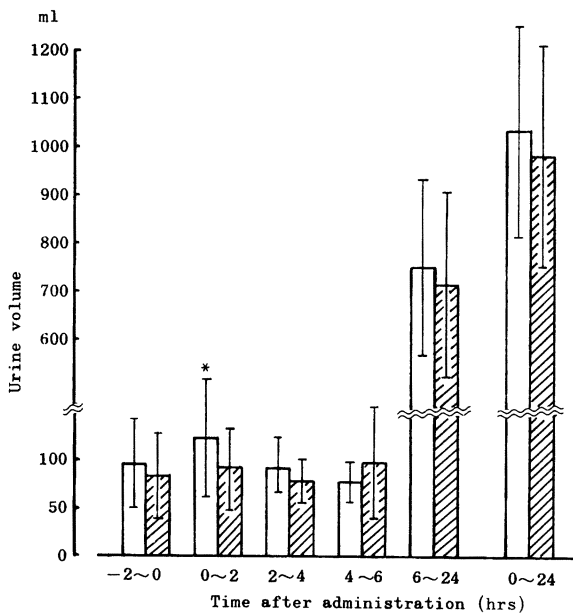


Fig. 4 Influence of MAPIN T5 on urine volume.

± 1.8 mEq/l) の減少であり, 20 mg 群では, コリンエステラーゼ (0.90 ± 0.16 pHU $\rightarrow 0.96 \pm 0.14$ pHU) の増加および GPT (19.0 ± 14.0 U $\rightarrow 17.0 \pm 13.0$ U), LDH (263 ± 25 IU $\rightarrow 236 \pm 22$ IU) と Cl^- (105.6 ± 1.9 mEq/l $\rightarrow 103.2 \pm 0.8$ mEq/l) の減少であった。

尿検査での異常は認められなかった。

7. 尿量

Fig. 4 に尿量の変化を示す。10 mg 群で 0~2 hr の量に, 統計学的有意な増加を認めた他は, 両群とも 2 hr 毎の尿量は, 服薬前 2 hr の量とほぼ同じであった。また, 両群間にも尿量の差は認められなかった。

8. 服薬 7 日後の諸検査

10 mg 群, 20 mg 群とも異常を認めなかった。

考 察

今回の試験目的の一つは, MAPIN T5 の主成分センソの常用量以上を投与した場合の安全性, 最大耐薬量を検討することである。そこで常用量の上限 5 mg の 2 倍である 10 mg から始めて, 4 倍の 20 mg までの投与を行った。

20 mg 投与では 6 名中 5 名に胃腸症状の訴えがあり, これが最大耐薬量と考えられた。

薬物動態の検討も目的としたが, 主成分の微量定量が未確立のため, 血漿は凍結保存中であり今後検討の予定である。

センソがジギタリス配糖体に類似の強心作用をもつことは知られている¹⁾²⁾²⁶⁾。またイヌ心肺標本³⁾やイヌ静脈内投与²¹⁾でも陽性変力作用が観察されていることより, 検査項目として心機能検査を非観血的方法で調べた。測定時間の設定にあたっては, ヒトでの本剤服用後の効果発現ピークの時点がはっきりしないため, センソ含有生薬製剤を実験的高々所環境下ヒトに投与したときの心拍出量変化が短時間で出現する²⁷⁾ことを参考にして, 服薬 1, 2 hr 後に計測し, 服薬前値と比較することにした。

本研究は健常者を対象とした試験であり, この薬剤の影響は顕著には認められないと思われたが, すべての指標で有意な変化を認めることはできなかった。このことは, ラットにおける大量経口投与試験でその吸収, 排泄が早いという結果²⁸⁾, 前述のように特殊な条件下で作用が速やかに出現したという結果²⁷⁾, および今回の服薬が空腹時になされたことなどを考え合わせると, 作用が減弱した時点で測定していたとも考えられる。

ジギタリス配糖体では, 中毒症状の一つとして不整脈が屢々発生することが知られている。そこで本剤の効果が持続すると考えられる 6 hr まで, テレメータを用いて, 連続的に心電図をブラウン管に映し, 不整脈の有無を監視した。さらに, それらをすべてデータレコーダーに収録し, 後, シグマコーダーにて, 心電図をすべて復元記録して, 不整脈が全くないことを確認した。同時に, 服薬 1.5 hr 後には, 12 誘導心電図も記録した。

テレメータによる連続記録では, 上室性期外収縮, 心室性期外収縮, 伝導障害などの不整脈は全く認められなかったが, 12 誘導心電図では, 服薬 1.5 hr 後, coronary sinus rhythm を示したものが, 10 mg 群に 2 例と, 20 mg 群に 1 例認められたが, 24 hr 後には服薬前の状態に戻っていた。

このP波の波形変化は、本剤による洞抑制の可能性を示唆するものかも知れない。

血圧の変動は、用量依存的な変化でなく、日内変動の範囲と考えられ、薬剤によるものとは考え難い。

心臓以外の症状としては、10 mg 群では何もなく、20 mg 群では服薬30~60 min 後、6名中5名が胃部の不快感または軽い嘔気と軽度の胃痛を訴えた。これらの症状は一過性で30 min 後には全く消失した。この生薬はジギタリス葉末と同様に、胃粘膜の刺激作用があると考えられ、経時間的にも中枢作用とは考えにくい。空腹時の服用がそれを増強したと思われる。実際の臨床では、食後の服用が適切であろう。臨床例でも嘔気、胃部膨満感、下痢などが報告されている⁹⁾。

臨床検査値の変動は本剤の影響によるとは考えにくく、測定値のばらつきや自然変動と思われる。

血中、尿中の薬物測定が未実施のため、薬物動態に関しては、はっきりしない。従って、吸収、排泄、作用発現時間のピークなどは不明であり、今回のデータからは何も得られなかった。

まとめ

日本薬局方センソを主成分とする MAPIN T5 を用いて、極量前後の10mg, 20 mg の単回与薬試験を健常者を対象に実施した。

10 mg 群5名、20 mg 群6名で、平均年齢はそれぞれ26.2歳、25.8歳、平均体重はそれぞれ60.4 kg, 62.3 kg の男性であった。

1. 血圧は収縮期血圧の服薬5 hr 後の低下を除いては変化は認められなかった。脈拍数、体温、尿量とも服薬24 hr 後の観察まで変化は認められなかった。

2. 心機能

服薬前、服薬後1, 2 hr における等容収縮期 (ICT), 1 回拍出量係数 (SI), 心駆出率 (EF), 心係数 (CI), 平均左室内径収縮速度 (mean Vcf), 前駆出期/駆出時間 (PEP/ET), 全末梢血管抵抗 (SVR) を調べたが、有意な変化は認められなかった。

3. 連続心電図記録による服薬6 hr までに、期外収縮、ブロックなどの不整脈は認められなかった。しかし、12誘導心電図において服薬1.5 hr 後に、10 mg 群2名、20 mg 群1名が、coronary sinus rhythm を示した。

4. 臨床検査値は異常を認めなかった。

以上の結果より、20 mg 群では胃腸障害を起こす可能性はあるが、その他の耐容性は良好であると判断した。

謝辞：試験実施に御協力をいただいた本教室の高橋勢津子看護婦、中央機器センター技官、野末佳春氏、および臨床検査に御協力をいただいた県西部浜松医療センター検査室の方々に深謝するとともに、被験者および薬剤の提供をいただいた救心製薬株式会社の関係各位に深謝の意を表します。

文 献

- 1) 小林芳人：漢薬蟾酥の薬理学的研究。日薬物誌, 39:134-156 (1943).
- 2) 岡田正弘, 酒井文徳, 須賀俊郎：蟾酥成分の薬理 (第5報) Bufogenin 類及び類似化合物の呼吸, 血圧, 心臓に及ぼす作用について。乙卯研年報, 11:67-73 (1960).
- 3) 重井達朗, 石川直久, 滝 和美ほか：センソおよびセンソ含有製剤の水性浸出液ならびに cinobufagin のイヌ心肺標本に対する作用について。応用薬理, 15:437-445 (1978).
- 4) 赤沢 潔, 浅野牧茂：家庭薬心臓剤としてのセンソ製剤の実験的ならびに臨床的效果に関する知見について。医学評論, 25:1-16 (1962).
- 5) 築山義雄, 吉村 博：心疾患に対する救心の使用経験。新薬と臨床, 12:1027-1031 (1963).
- 6) 水野 康, 土田哲男, 堀場希次ほか：うっ血性心不全に対する救心の効果について。基礎と臨床, 12:961-980 (1978).
- 7) 水野 康, 土田哲男, 堀場希次ほか：うっ血性心不全に対する救心の効果について (第2報)。基礎と臨床, 13:1692-1720 (1979).
- 8) Σ T A Y R O Σ T. II Δ E Σ Σ A Σ, 石坂音治：センソ (Toad venom) の循環系疾患患者に対する臨床試験, 新薬と臨床, 27:188-191 (1978).
- 9) 小松曼耆, 岡野定輔：シリカゲルの溶出乾式カラムクロマトグラフィーによるプロステロイドの分離。薬誌, 87:712-718 (1967).
- 10) Wieland, H., Hesse, G. und Mittash, H.: Über

- Basische Inhaltsstoffe des Hautsekrets der Kröte. *Ber.*, 64 : 2099-2103 (1931).
- 11) Wieland, H., Konz, W. und Mittasch, H. : Die Konstitution von Bufotenin und Bufotenidin. *Ann.*, 513 : 1-25 (1934).
 - 12) 伊藤利之 : センソの水溶性画分について. 名古屋市立大学薬学部紀要, 10 : 87-91 (1963).
 - 13) Okada, M. : Pharmacology of the components of Toad venom and allied substances. *Mem. Inst. Butantan*, 33 : 589-602 (1966).
 - 14) Yoshida, S., Kamano, Y. and Sakai, T. : Studies on the surface anesthetic activity of bufadienolides isolated from Ch'an Su. *Chem. Pharm. Bull.*, 24 : 1714-1717 (1976).
 - 15) 福田英臣, 工藤佳久 : センソの Maus 経口投与による急性毒性試験. 未発表, (1971).
 - 16) 長與健夫, 松山睦司 : センソの経口投与による LD₅₀ 試験マウスの病理学的検索. 未発表, (1971).
 - 17) 羽野 壽, 鈴木幸子 : センソの水溶性成分に関する薬理学的研究 I. 第14回日本薬学大会, (1961).
 - 18) Davies, R. E., Ishizaka, O. et al. : Toad venom acute oral toxicity to guinea pigs and rats. 救心製薬(株)総合研究所資料, 未発表, (1974).
 - 19) Palmer, A., Ishizaka, O. et al. : Effects of Toad venom on pregnancy of the New Zealand white rabbit and mouse. 救心製薬(株)総合研究所資料, 未発表, (1974, 1975).
 - 20) Hunter, B., Ishizaka, O. et al. : Toad venom oral toxicity study in rats and baboons. Repeated dosage for 26 weeks. 救心製薬(株)総合研究所資料, 未発表 (1975, 1976).
 - 21) Kellett, D. N., Ishizaka, O. et al. : Pharmacological studies with Toad venom. 救心製薬(株)総合研究所資料, 未発表, (1975, 1977).
 - 22) Kellett, D. N., Ishizaka, O. et al. : Effects of intravenous administration of a saline extract of Toad venom on cerebral blood flow and some other cardiovascular and metabolic parameters in the anaesthetised baboon. 救心製薬(株)総合研究所資料, 未発表, (1979).
 - 23) Kellett, D. N., Ishizaka, O. et al. : Comparison of the effects of Toad venom, prepared digitalis, and dogoxin on urinary excretion and blood and urinary electrolyte levels in rat and dog. 救心製薬(株)総合研究所資料, 未発表, (1979).
 - 24) Kellett, D. N., Ishizaka, O. et al. : Effects of intraduodenal administration of an alcoholic extract of Toad venom on cerebral blood flow and some other cardiovascular and metabolic parameters in the anaesthetised baboon. 救心製薬(株)総合研究所資料, 未発表, (1979).
 - 25) 桶谷米四郎, 石坂音治ほか : センソ及び Cino-bufagin 経口投与によるイヌ急性毒性試験. 救心製薬(株)総合研究所資料, 未発表, (1980).
 - 26) Shigei, T., Tsuru, H., and Ishikawa, N. : Cardiotonic activities of some new type bufadienolide- and cardenolide-conjugates. *Experientia*, 33 : 258-260 (1977).
 - 27) 御手洗玄洋, 森 滋夫, 高林 彰ほか : 実験的高々所環境下の人々の心拍出量変化に対するセンソ含有製剤の効果. *臨床薬理*, 13 : 515-527(1982).
 - 28) 東間章二, 斉藤 隆 : センソ血中濃度測定予試験, 救心製薬(株)総合研究所資料, (1981).