

(新聞発表用)

製造販売

1	販 売 名	ベプリコール錠 50mg ベプリコール錠 100mg
2	一 般 名	ベプリジル塩酸塩水和物 (Bepridil Hydrochloride Hydrate) (JAN)
3	申 請 者 名	日本オルガノン株式会社 (現、シェリング・プラウ株式会社)
4	成 分 ・ 含 量	ベプリコール錠 50mg (1錠中にベプリジル塩酸塩水和物を 50mg 含有) ベプリコール錠 100mg (1錠中にベプリジル塩酸塩水和物を 100mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	<u>1. 持続性心房細動</u> 通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1日 100mg から投与を開始し、効果が不十分な場合は 200mg まで増量し、1日 2 回に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。 <u>2. 頻脈性不整脈 (心室性) 及び狭心症</u> 通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1日 200mg を 1日 2 回に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 (下線部は今回追加又は記載整備)
6	効 能 ・ 効 果	・ 下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合 <u>持続性心房細動</u> 頻脈性不整脈 (心室性) ・ 狭心症 (下線部は今回追加)
7	備 考	本剤は、マルチチャネル遮断作用を示すベプリジル塩酸塩水和物を有効成分とする頻脈性不整脈・狭心症治療剤であり、今回持続性心房細動の効能・効果等について一変申請したものである。 添付文書 (案) を別紙として添付。

2008年〇月改訂（第〇版）
2008年7月改訂

頻脈性不整脈・狭心症治療剤

劇薬、指定医薬品

処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

日本標準品分類番号

872129

貯 法：室温保存

「取扱上の注意」参照

使用期限：包装に表示の使用期限内に
使用すること。

ベプリコール錠 50mg
ベプリコール錠 100mg

Bepricor® Tablets 50mg & Tablets 100mg

 Schering-Plough

ベプリジル塩酸塩水和物錠

	錠 50mg	錠 100mg
承認番号	21800AMX10635000	21800AMX10636000
薬価収載	2006年12月	2006年12月
販売開始	1993年2月	1993年2月
国際誕生	1993年2月	1981年1月
再審査結果	2003年1月	2003年1月
効能追加	2008年〇月	2008年〇月

【警告】

持続性心房細動患者を対象とした国内臨床試験において、心室頻拍から死亡に至った症例がみられ、心房細動および心房粗動の患者を対象とした臨床研究において、Torsades de pointesを0.9% (4/459例)に発現したとの報告があるので、過度のQT延長、Torsades de pointesの発現に十分注意すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. うっ血性心不全のある患者〔心不全を悪化させるおそれがある。〕
2. 高度の刺激伝導障害(房室ブロック、洞房ブロック)のある患者〔刺激伝導をさらに抑制し、完全房室ブロックや高度の徐脈を引き起こすおそれがある。〕
3. 著明な洞性徐脈のある患者〔洞機能を抑制する作用があり、より強い徐脈状態となるおそれがある。〕
4. 著明なQT延長のある患者〔QT延長作用により、新たな不整脈を誘発するおそれがある。〕
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
6. HIV プロテアーゼ阻害剤(リトナビル、アンブレナビル)を投与中の患者(「相互作用(1)」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

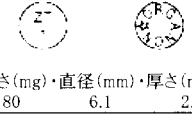

1錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
ベプリコール錠 50mg	ベプリジル塩酸塩 水和物 50mg	結晶セルロース、ステアリン酸マ グネシウム、ヒプロメロース、マク ロゴール 6000、酸化チタン
ベプリコール錠 100mg	ベプリジル塩酸塩 水和物 100mg	

2. 製剤の性状

ベプリコール錠 50mg：白色～微黄白色のフィルムコート錠

ベプリコール錠 100mg：白色～微黄白色のフィルムコート錠

販売名	識別コード	外形等
ベプリコール錠 50mg	Z11 ☆ORGANON	 重さ(mg)・直径(mm)・厚さ(mm) 80 6.1 2.9
ベプリコール錠 100mg	HK1 ☆ORGANON	 重さ(mg)・直径(mm)・厚さ(mm) 160 8.1 3.5

【効能又は効果】

- ・下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合
 - 持続性心房細動
 - 頻脈性不整脈(心室性)
- ・狭心症

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- 1) 持続性心房細動への適用は、基本的に心房細動の持続時間が心電図検査又は自覚症状から7日以上持続していると判断された場合とすること。
- 2) 持続性心房細動に適用する場合には、心房細動の停止、及びその後の洞調律の維持を目的として投与すること。

【用法及び用量】

1. 持続性心房細動

通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1日100mgから投与を開始し、効果が不十分な場合は200mgまで増量し、1日2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

2. 頻脈性不整脈(心室性)及び狭心症

通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1日200mgを1日2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- 1) 虚血性心疾患や心筋症などの器質的心疾患を有する持続性心房細動患者に投与する場合は、著明な心電図QT延長に引き続き不整脈作用があらわれる可能性があるため、少量から開始し治療上必要な最小限にとどめるなど、投与量に十分注意するとともに頻回に心電図検査を実施すること。
- 2) 本剤は、血中濃度が定常状態に達するまで通常3週間を要する。このためこの間は十分な効果が発現しないことがあるので、増量が必要な場合にはこの期間を過ぎてから行うこと。本剤による不整脈作用は投与初期ばかりでなく増量時にも起こるおそれがあるので、用量の調整は慎重に行うこと。投与開始後又は増量後、少なくとも3週間は1週間毎に診察、心電図検査を行い、心電図QT間隔の過度の延長あるいは高度の徐脈、血圧低下、心拡大等の異常所見が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止すること。
- 3) 重篤な臨床症状のため、持続性心房細動患者に1日200mgから投与を開始する場合は、原則として患者を入院させて医師の厳重な管理下に置き、患者の安全性を十分に確保すること。
- 4) 本剤は心房細動患者の細動停止後も、洞調律維持を目的として投与されるが、安全使用の観点から漫然と投与することを避けるため、本剤の投与開始時又は増量時から定期的に、患者の心電図や臨床症状等を十分に観察し、必要に応じて減量又は休薬についても考慮すること。
- 5) 本剤の投与開始後、一定期間経過後も、持続性心房細動が持続し、除細動効果が得られる可能性が低いと判断された場合には、投与を中止すること。(国内臨床試験では、本剤投与後に除細動された症例では、その殆どが投与開始後6週間以内に洞調律化を認めた。)

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 基礎心疾患(心筋梗塞、弁膜症、心筋症等)のある患者〔心室頻拍、心室細動が発現するおそれがある。〕(「重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (3) 刺激伝導障害(房室ブロック、洞房ブロック、脚ブロック等)のある患者〔刺激伝導抑制作用により、これらの障害をさらに悪化させるおそれがある。〕
- (4) 重篤な心室機能障害のある患者〔心室機能を抑制する作用があり、より強い心室機能障害を起こすおそれがある。〕
- (5) 過度に血圧の低い患者〔さらに血圧を下げるおそれがある。〕
- (6) 重篤な肝・腎機能障害のある患者〔代謝排泄遅延により、副作用があらわれるおそれがある。〕
- (7) 血清カリウム低下やマグネシウム低下などの電解質異常のある患者〔QT延長により、新たな不整脈を誘発することがある。〕
- (8) U波を認めた患者〔U波を認めた患者の中に、失神発作例が報告されている。〕

(9) クモ膜下出血や頭蓋内出血の患者〔QT 延長があらわれやすい。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与に際しては頻回に患者の状態を観察し、定期的に心電図、脈拍、血圧、心胸比を調べる。診察時には原則として心電図を測定し、過度のPQの延長、QRS幅の増大、QTの延長、徐脈、血圧低下等の異常所見が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止し、電解質等の血液検査を実施すること。
特に、次の患者又は次の場合には、少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。
1) 基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）があり、心不全を来すおそれのある患者（心室頻拍、心室細動が発現するおそれが高いので、開始後1～2週間は入院させること。）
2) 高齢者（入院させて開始することが望ましい。）
3) 他の抗不整脈薬との併用（有効性、安全性が確立していない。）
- (2) 本剤投与前に血清カリウム濃度を測定し、低カリウム血症の場合にはあらかじめ適切な処置を行った後、本剤を投与すること。
- (3) 本剤投与中に間質性肺炎（投与開始4ヶ月以内に多い）があらわれることがあり、致死的な場合もあるので、臨床症状を十分に観察し、定期的に胸部X線等の検査を実施すること。
- (4) カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、本剤の休薬を要する場合は観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。
- (5) 本剤を頻脈性不整脈（心室性）及び狭心症患者に投与する場合、1日用量200mgを超えて投与する際は、副作用発現の可能性が増大するので注意すること。
- (6) 心房細動に投与する場合には、発作停止時に洞停止、洞不全症候群の誘発の危険性が高くなるので、十分注意すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア） アンプレナビル（ブローゼ）	心室頻拍等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	チトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

(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
血清カリウム値を低下させる薬剤 利尿剤等	不整脈を誘発することがある〔本剤投与前に血清カリウム濃度を測定し、低カリウム血症の場合はあらかじめ適切な処置を行った後、本剤を投与すること。〕	カリウム値が低下すると房室伝導が抑制され、本剤の投与により新たな不整脈を誘発することがある。
QTを延長する薬剤 キニジン等	不整脈を誘発することがある。	本剤はQT延長作用があり、併用による過度のQT延長が考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシンの中毒症状（頭痛、嘔気、めまい等）があらわれることがあるので、必要があればジゴキシンを減量する。	ジゴキシンの腎及び腎外クリアランスを減少させ、ジゴキシンの血中濃度を上昇させると考えられる。
β遮断薬 プロプラノロール塩酸塩等	徐脈があらわれることがある。	本剤及びβ遮断薬は相互に房室伝導抑制作用を有する。
Ca拮抗薬 ベラパミル塩酸塩等	徐脈があらわれることがある。	本剤及びCa拮抗薬は相互に房室伝導抑制作用を有する。

4. 副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）

総症例1,645例中、副作用が認められたのは181例（11.0%）であった。その主なものはQT延長（1.7%）、徐脈（1.0%）、嘔気（0.7%）であった。〔再審査終了時〕

(1) 重大な副作用

- 1) QT延長（頻度不明）、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）（0.1%未満）、心室細動（頻度不明）、洞停止（頻度不明）、房室ブ

ロック（頻度不明）：QT延長、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）、心室細動、洞停止、房室ブロック、アダムス・ストークス症候群があらわれることがあるので、定期的かつ必要に応じて心電図検査を行い、異常な変動や症状が認められた場合には投与を中止し、リドカイン、硫酸マグネシウム水和物、インブレンナリン塩酸塩の静注、除細動やペースング等の適切な処置を行うこと。なお、7日以上持続する心房細動患者を対象とした臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない心室頻拍より死亡に至った症例が、200mg/日投与で1例認められた。

- 2) 無顆粒球症（頻度不明）：無顆粒球症（初期症状：発熱、下痢、貧血、全身倦怠等）が報告されている¹⁾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こと。
- 3) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあり、致死的な場合もあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、速やかに胸部X線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	副作用の頻度	
	頻度不明	0.1～5%未満
循環器 ^{注1)}	房室ブロック	QT延長、徐脈、T波異常、失神発作、動悸
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇、肝機能異常
血液		白血球減少
精神神経系		頭痛、めまい、ふらつき感
消化器		嘔気、胃部不快感、腹部不快感、食欲不振、下痢、便秘、胸やけ、口渇
過敏症 ^{注2)}		発疹
その他		倦怠感、排尿障害、発熱、胸部不快感、ほてり

注1) 定期的に心電図検査を行い、異常な変動が観察された場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注2) 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

- (1) 入院させて投与を開始することが望ましい（「重要な基本的注意」の項参照）。
- (2) 慎重に投与すること〔一般に高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多く、また、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすい。〕。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与を避けること〔生殖・発生毒性試験で分娩障害、出生児の体重増加抑制及び生存率の低下が報告されている。〕。
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること〔動物で乳汁中への移行が報告されている。〕。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

本剤の過量投与によりQT延長、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）、心室細動、アダムス・ストークス症候群等の発現が予想される。

心電図検査による異常な変動や症状が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止するとともに心電図等で経過観察を十分に行い、症状に応じてリドカイン、硫酸マグネシウム水和物、インブレンナリン塩酸塩の静注、除細動やペースング等の適切な処置を行うこと。

本剤は半減期が長く、症状がすぐには消失しないことがあるので注意すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕。

【薬物動態】

1. 吸収

健康成人男子28例にベプリジル塩酸塩水和物100mgを単回経口投与した場合、消化管からの吸収は速やかで、血漿中濃度は

投与後 3.1 時間で最高値(124.6ng/mL)に達する。また、健康成人男子 6 例にベプリジル塩酸塩水和物 200mg/日(分 2)を 20 日間反復投与した場合、血漿中濃度は平均 14 日目(10 日目～21 日目)で定常状態に達する。21 日目にベプリジル塩酸塩水和物 100mg 1 回投与後の消失相半減期は約 80 時間である。

2. 排泄

健康成人に¹⁴C-ベプリジル塩酸塩水和物を経口投与した場合、尿中には投与後 24 時間までに約 24%、7 日までに約 50%が、また、糞中には 7 日までに 2～22%が排泄された。(参考-外国人)

(参考:動物)

ラットに¹⁴C-ベプリジル塩酸塩水和物を経口投与した場合、消化管のほか肝、腎、血液及び肺に高濃度に分布する。また、胎児及び乳汁中にわずかに移行する。

【臨床成績】

持続性心房細動、頻脈性不整脈(心室性)並びに狭心症について行われた臨床試験成績の概要は次のとおりである。

1. 持続性心房細動²⁾

- (1) 7 日以上持続する心房細動を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験の結果、本剤の心房細動停止における有効性が検証された。
- (2) 二重盲検比較試験での心房細動停止効果及びその用量反応性に関する臨床試験成績は次のとおりであった。

投与群	有効例数/効果判定例数	有効率(%)
プラセボ	1/29	3.4
100mg/日	12/32	37.5*
200mg/日	20/29	69.0*

a: プラセボに対して統計的有意(p=0.001), b: プラセボに対して統計的有意(p<0.001)及び100mg/日に対して統計的有意(p=0.014).

2. 頻脈性不整脈(心室性)^{3)~5)}

- (1) 心室性期外収縮を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた。
- (2) 二重盲検比較試験を含む各種不整脈に対する臨床試験成績は次のとおりであった。

疾患名	有効例数/効果判定例数	有効率(%)
心室性期外収縮	102/162	63.0
心室性頻拍	4/6	66.7

3. 狭心症^{6)~8)}

- (1) 労作狭心症及び労作兼安静狭心症を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた。
- (2) 二重盲検比較試験を含む各種狭心症に対する臨床試験成績は次のとおりであった。

疾患名	有効例数/効果判定例数	有効率(%)
労作狭心症	45/71	63.4
労作兼安静狭心症	24/40	60.0
安静狭心症	2/3	66.7

なお、不安定狭心症、異型狭心症に対する有用性は確立していない。

【薬効薬理】

1. 抗頻脈性不整脈作用

- (1) 実験的頻脈性不整脈に対する作用

1) 心室性頻脈モデル^{9~13)}

アコニチン誘発(イヌ、モルモット)、左冠動脈結紮(イヌ、ラット)、心筋梗塞犬及びジギタリス化犬における電気刺激誘発による不整脈モデル実験等において、心室頻拍、心室細動の抑制並びに発現の遅延作用が認められている。

2) 心房細動モデル^{14, 15)}

右心房高頻度刺激誘発(覚醒イヌ)心房細動モデルにおいて、有効不応期の短縮に対する軽減・回復作用が観察されるとともに、L型Ca²⁺チャネルのmRNAレベルの低下が抑制される心房細動誘発電気的リモデリングに対する改善作用が認められている。

- (2) 電気生理学的作用

1) 各種K⁺チャネルに対する作用^{16~20)}

モルモット単離心筋細胞における遅延整流K⁺電流の速い成分(I_{Kr})及び遅延整流K⁺電流の遅い成分(I_{Ks})、ヒト胎児腎細胞株HEK293細胞に発現させたヒトKv1.5チャネルの非常に速い活性化過程を示す遅延整流K⁺電流(I_{Kur})をいずれも濃度依存的に抑制する。また、アセチルコリン感受性K⁺電流(I_{K,ACh})、ATP感受性K⁺電流(I_{K,ATP})並びに細胞内Na⁺誘発K⁺電流(I_{K,Na})も濃度依存的に抑制する。この他にも、プルキンエ線維(ヒツジ)において、内向き

整流性電流(I_{K1})、遅延整流性外向き電流(I_K)及び一過性外向き電流(I_{to})を濃度依存的に抑制する。

2) Ca²⁺チャネルに対する作用^{21, 22)}

心室筋(モルモット)において、Ca²⁺電流(I_{Ca})を濃度依存的に抑制する。モルモット単離心筋細胞のL型Ca²⁺チャネルのほかL型Ca²⁺チャネルも抑制する。

3) Na⁺チャネルに対する作用^{11, 21, 23, 24)}

心室筋(ラット)においてNa⁺電流(I_{Na})を濃度依存的に抑制し、心室筋及び心室筋(モルモット)、プルキンエ線維(ヒツジ)において、最大脱分極速度を抑制する。

4) 活動電位に対する作用^{11, 22~24)}

洞房結節(ウサギ)、心室筋(モルモット)の活動電位持続時間(APD)を延長させる。また、プルキンエ線維(ヒツジ)においては、APDを短縮させる。なお、心室筋(モルモット)及び心室筋(モルモット)での静止電位には影響は認められていない。

5) 不応期に対する作用^{9, 25, 26)}

心室筋(モルモット)、房室結節(ウサギ)、心室筋(ウサギ、イヌ)及びプルキンエ線維(イヌ)の不応期を延長させる。

6) 伝導時間に対する作用²⁰⁾

心房-ヒス束間隔及びヒス束-心室間隔(ウサギ)の伝導時間を遅延させる。

2. 抗狭心症作用

(1) 心筋の酸素需給バランス改善作用^{27~29)}

- 1) 摘出心臓標本(モルモット)及び麻酔開胸犬において、冠血管拡張による冠血流量を増大する。
- 2) 覚醒犬において、末梢血管抵抗を低下させ後負荷を軽減するとともに、心筋酸素消費量を減少する。

(2) 電位依存性Ca²⁺チャネル及び受容体作動性Ca²⁺チャネル抑制作用³⁰⁾

摘出大動脈切片(ウサギ)において、K⁺及びフェニレフリンにより生ずる持続性収縮を濃度依存的に抑制し、電位依存性Ca²⁺チャネル及び受容体作動性Ca²⁺チャネルともに抑制することが示唆される。

(3) カルモデュリンに対する作用^{31, 32)}

Ca²⁺-カルモデュリン依存性ホスホジエステラーゼの活性及びCa²⁺-カルモデュリンによるミオシン軽鎖キナーゼの活性を阻害する。

【有効成分に関する理化学的知見】

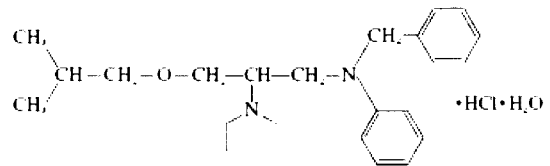
一般名: ベプリジル塩酸塩水和物(Bepiridil Hydrochloride Hydrate)

化学名: (±)-N-Benzyl-N-[3-isobutoxy-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-aniline hydrochloride hydrate

分子式: C₂₄H₃₄N₂O·HCl·H₂O

分子量: 421.02

構造式:



性状: 白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。メタノール、酢酸(100)、ジクロロメタン又はエタノール(99.5)に極めて溶けやすく、アセトンに溶けやすく、無水酢酸にやや溶けやすく、水に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

融点: 89～93℃

分配係数: 2.5(pH1.2、水-オクタノール系)

>4.0(pH6.8、水-オクタノール系)

【取扱い上の注意】

吸湿すると淡黄白色～淡黄褐色に変化するので開封後は湿気を避け、乾燥した場所に保存すること。(本剤は吸湿により変色するが、効力には影響はなく、使用は差し支えない。)

【包装】

ベプリコール錠 50mg	100錠(PTP)
	500錠(PTP)
ベプリコール錠 100mg	100錠(PTP)

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) Physicians' Desk Reference 51th ed. P.1597 (1997)
- 2) 山下武志ほか: J-BAF study (投稿準備中)
- 3) 加藤和三ほか: 臨床医薬 5 (Suppl.1), 41 (1989)
- 4) 加藤和三ほか: 臨床医薬 5, 2187 (1989)
- 5) 笠貫 宏ほか: 臨床医薬 5 (Suppl.1), 77 (1989)
- 6) 加藤和三ほか: 臨床医薬 5 (Suppl.1), 59 (1989)
- 7) 池田こずえほか: 臨床医薬 4, 1197 (1988)
- 8) 森下大樹ほか: 臨床医薬 4, 1185 (1988)
- 9) Labrid, C. et al.: Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 249, 87 (1981)
- 10) Marshall, R. J. et al.: Br. J. Pharmacol. 73, 471 (1981)
- 11) Kane, K. A. et al.: J. Cardiovasc. Pharmacol. 2, 193 (1980)
- 12) Lynch, J. J. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 234, 72 (1985)
- 13) Keren, G. et al.: Am. Heart J. 108, 1236 (1984)
- 14) Sato, D. et al.: Circ. J. 70, 206 (2006)
- 15) Nishida, K. et al.: J. Cardiovasc. Electrophysiol. 18, 765 (2007)
- 16) Wang, J.-C. et al.: Br. J. Pharmacol. 128, 1733 (1999)
- 17) Kobayashi, S. et al.: Eur. J. Pharmacol. 430, 149 (2001)
- 18) Hara, Y. et al.: Br. J. Pharmacol. 116, 2750 (1995)
- 19) Li, Y. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 291, 562 (1999)
- 20) Berger, F. et al.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 339, 38 (1989)
- 21) Yatani, A. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 237, 9 (1986)
- 22) Charles, J. et al.: J. Gen. Physiol. 100, 703 (1992)
- 23) Winslow, E. et al.: J. Cardiovasc. Pharmacol. 3, 655 (1981)
- 24) Anno, T. et al.: Br. J. Pharmacol. 81, 589 (1984)
- 25) Kato, R. et al.: Am. Heart J. 111, 271 (1986)
- 26) Anno, T. et al.: Br. J. Pharmacol. 81, 41 (1984)
- 27) Flaim, S. F. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 234, 63 (1985)
- 28) Michelin, M. T. et al.: Therapie 32, 485 (1977)
- 29) Buckley, J. P. et al.: Drug Dev. Res. 3, 535 (1983)
- 30) Winslow, E. et al.: Eur. J. Pharmacol. 131, 219 (1986)
- 31) Itoh, H. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 230, 737 (1984)
- 32) Itoh, H. et al.: Biochem. Pharmacol. 35, 217 (1986)

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

第一三共株式会社 製品情報部

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL:0120-189-132

製造販売元



シェリング・プラウ株式会社

〒541-0046 大阪市中央区平野町2-3-7

販売元



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1