

頻脈性不整脈治療剤

日本薬局方 フレカイニド酢酸塩錠

日本標準商品分類番号

872129

フレカイニド酢酸塩錠50mg「VTRS」
フレカイニド酢酸塩錠100mg「VTRS」

FLECAINIDE Acetate Tablets

	50mg	100mg
承認番号	23000AMX00334	23000AMX00335
販売開始	2018年6月	

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- うっ血性心不全のある患者〔本剤は陰性変力作用を有し、心不全症状を更に悪化させることがある。〕
- 高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者〔本剤は房室伝導、洞房伝導を抑制する作用を有し、刺激伝導を更に悪化させることがある。〕〔9.1.2参照〕
- 心筋梗塞後の無症候性心室性期外収縮あるいは非持続型心室頻拍のある患者〔突然死に関する臨床試験（CAST）の結果、このような患者では本剤投与により死亡率が増加するとの報告がある。〕〔15.1参照〕
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5参照〕
- リトナビルを投与中の患者〔10.1参照〕
- ミラベグロンを投与中の患者〔10.1参照〕
- テラプレビルを投与中の患者〔10.1参照〕

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	フレカイニド酢酸塩錠50mg 「VTRS」	フレカイニド酢酸塩錠100mg 「VTRS」
有効成分	1錠中 日局 フレカイニド酢酸塩 50mg	1錠中 日局 フレカイニド酢酸塩 100mg
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名	外形			識別コード	色調等
	上面	下面	側面		
フレカイニド酢酸塩錠50mg 「VTRS」				-	白色素錠
	直径 7.1mm	厚さ 3.2mm	重量 125mg		
フレカイニド酢酸塩錠100mg 「VTRS」				-	白色素錠
	直径 8.6mm	厚さ 4.1mm	重量 250mg		

4. 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

成人：頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、心室性）

小児：頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、発作性上室性、心室性）

5. 効能又は効果に関連する注意

- 本剤は他の抗不整脈薬が使用できないか又は無効の場合にのみ適用を考慮すること。
- 基礎心疾患のある心房粗動及び心室頻拍では、有益性がリスクを上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔8.1参照〕
- 小児等に本剤を使用する場合、小児等の不整脈治療に熟練した医師が監督すること。〔9.7.1参照〕

6. 用法及び用量

成人：

〈頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動）〉

通常、成人にはフレカイニド酢酸塩として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。

〈頻脈性不整脈（心室性）〉

通常、成人にはフレカイニド酢酸塩として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、症状により適宜増減する。

小児：

〈頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、発作性上室性、心室性）〉

通常、6ヵ月以上の乳児、幼児及び小児にはフレカイニド酢酸塩として1日50～100mg/m²（体表面積）を、1日2～3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。ただし、1日最高用量は200mg/m²とする。通常、6ヵ月未満の乳児にはフレカイニド酢酸塩として1日50mg/m²（体表面積）を、1日2～3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。ただし、1日最高用量は200mg/m²とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 重篤な腎障害（クレアチニンクリアランスが20mL/min以下）をともなう患者では、血漿中濃度が予測以上に上昇する可能性があるため、1日量として100mg（1回50mg、1日2回）を超えないことが望ましい。〔9.2.1、16.5参照〕

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 本剤の投与に際しては、頻回に患者の状態を観察し、心電図、脈拍、血圧、心胸比を定期的に調べる。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すること。なお、本剤の投与により、torsades de pointes、Adams-Stokes発作が認められている。〔5.2、9.1.1、9.1.7、9.2、9.2.1、9.8、11.1.1、11.2参照〕
 - 1日用量200mgを超えて投与する場合、血漿中濃度が予測以上に上昇し副作用発現の可能性が増大するので注意すること。
 - 本剤による催不整脈は投与初期や増量時にあらわれることが多いので、十分に注意すること。
 - 本剤の投与中にめまい、ふらつき等の精神神経系症状が発現し、増悪する傾向にある場合には、直ちに減量又は投与を中止すること。
 - 本剤でBrugada症候群に特徴的な心電図変化（右脚ブロック及び右側胸部誘導（V₁～V₃）のST上昇）が顕在化したとの報告があるので、それに伴う心室細動、心室頻拍、心室性期外収縮等の発現に注意すること。
 - 母乳及び乳製品の摂取により、本薬の吸収が抑制され、有効性が低下するおそれがあるので、特に乳幼児に使用する場合には十分注意すること。また、母乳及び乳製品の摂取中止時には、本薬の血中濃度の上昇に十分注意すること。〔9.7.2、16.1.2参照〕
- 〈頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動）〉
- 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、十分に注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）のある患者

本剤は陰性変力作用を有し、心機能を悪化させることがある。特に、心不全を来すおそれのある患者で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。また、心室性不整脈患者に投与する場合には、心室頻拍、心室細動等が発現するおそれが高いため、開始後1～2週間は入院させること。[8.1参照]

9.1.2 房室ブロック（高度を除く）、洞房ブロック（高度を除く）、脚ブロック等の刺激伝導障害のある患者

本剤は房室伝導、洞房伝導等を抑制する作用を有し、刺激伝導を更に悪化させることがある。[2.2参照]

9.1.3 著明な洞性徐脈のある患者

本剤は洞結節機能を抑制することがある。

9.1.4 うっ血性心不全の既往歴のある患者

本剤は陰性変力作用を有し、心機能を悪化させることがある。

9.1.5 血清カリウム低下のある患者

催不整脈作用が生じやすく、高度の不整脈に発展するおそれがある。

9.1.6 恒久的ペースメーカー使用中、あるいは一時的ペースキング中の患者

心臓ペースキング閾値を上昇させる可能性があるため、恒久的ペースメーカー使用中、あるいは一時的ペースキング中の患者に対しては十分注意して投与すること。また、ペースメーカー使用中の患者に投与する場合は適当な間隔でペースキング閾値を測定すること。異常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。

9.1.7 他の抗不整脈薬を併用している患者

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。有効性、安全性が確立していない。[8.1参照]

9.2 腎機能障害患者

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。本剤は腎臓からの排泄により体内から消失する薬剤であり、血中濃度が高くなりやすい。[8.1、16.5参照]

9.2.1 重篤な腎機能障害患者

血中濃度が高くなりやすい。本剤は腎臓から排泄されるため、過量投与になるおそれがある。[7.1、8.1、16.5参照]

9.3 肝機能障害患者

本剤は肝臓で代謝されるため、過量投与になるおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）において催奇形性が認められている。[2.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討すること。ヒトにおいて乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

9.7.1 小児等に本剤を使用する場合、小児等の不整脈治療に熟練した医師が監督すること。[5.3参照]

9.7.2 特に乳幼児に使用する場合には十分注意すること。母乳及び乳製品の摂取により、本薬の吸収が抑制され、有効性が低下するおそれがある。また、母乳及び乳製品の摂取中止時には、本薬の血中濃度の上昇に十分注意すること。[8.6、16.1.2参照]

9.8 高齢者

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。心室性不整脈患者に投与する場合には、入院させて開始することが望ましい。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。[8.1参照]

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2D6で代謝される。[16.4参照]

10.1 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
リトナビル（ノービア） [2.5参照]	不整脈、血液障害、痙攣等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	リトナビルのチトクローム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。
ミラベグロン（ベタニス） [2.6参照]	QTが延長し、心室性不整脈（torsades de pointesを含む）等を起こすおそれがある。	本剤並びにミラベグロンは催不整脈作用を有する。また、ミラベグロンのチトクロームP450（CYP2D6）阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
テラプレビル（テラビック） [2.7参照]	QTが延長し、心室性不整脈（torsades de pointesを含む）等を起こすおそれがある。	本剤並びにテラプレビルはQT延長作用を有する。

10.2 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
ジギタリス配糖体 ジゴキシン ジゴトキシン デスラノシド等	相手薬剤の血中濃度が上昇することがある。	機序は不明である。
β遮断剤 プロプラノロール塩酸塩等	心機能低下や房室ブロックがあらわれることがある。また、プロプラノロールとの併用においては、本剤並びにプロプラノロールの血中濃度が上昇することがある。	本剤並びにβ遮断剤（プロプラノロール等）は相互に陰性変力作用と房室伝導抑制作用を有する。また、本剤並びにプロプラノロールはともにCYP2D6の基質であるため、相手薬剤の代謝を競合的に阻害する。
パロキセチン塩酸塩水和物	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	相手薬剤が肝代謝酵素CYP2D6を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
シメチジン キニジン硫酸塩水和物	本剤の血中濃度が上昇することがある。	相手薬剤のチトクロームP450阻害作用に基づく。
フェニトイン フェニバルビタール カルバマゼピン	本剤の血中濃度が低下することがある。	相手薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用に基づく。
アミオダロン塩酸塩	本剤の血中濃度が1.5倍に上昇するとの報告があるので、本剤を2/3に減量すること。	機序は不明である。
Ca拮抗剤 ベラパミル塩酸塩等	心機能低下や房室ブロックがあらわれることがある。	本剤並びにCa拮抗剤（ベラパミル等）は相互に陰性変力作用と房室伝導抑制作用を有する。
塩酸リドカイン プロカインアミド塩酸塩	実験的不整脈モデルにおいて抗不整脈活性あるいは毒性症状が増強するとの報告がある。	機序は不明である。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、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など適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 心室頻拍（torsades de pointesを含む）（0.1～5%未満）、心室細動（0.1%未満）、心房粗動（0.1～5%未満）、高度房室ブロック（0.1～5%未満）、一過性心停止（0.1%未満）、洞停止（又は洞房ブロック）（0.1～5%未満）、心不全の悪化（0.1～5%未満）、Adams-Stokes発作（0.1%未満）

心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、心房粗動、高度房室ブロック、一過性心停止、洞停止（又は洞房ブロック）、心不全の悪化、Adams-Stokes発作があらわれることがある。このような場合には、本剤の投与を中止し、次の処置法を考慮すること。[8.1、13.2参照]

(1) 消化器から未吸収薬の除去

(2) ドパミン、ドブタミン、イソプレナリン等の強心薬投与

(3) IABP等の補助循環

(4) ペーシングや電氣的除細動

11.1.2 肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満
循環器 ^{注)}	PQ・QRS・QTの延長、胸部不快感、動悸、その他の徐脈、心房細動、血圧上昇、浮腫	血圧低下、胸痛
精神神経系	めまい、ふらつき、頭痛、頭重、振戦、眠気、手足のしびれ感	耳鳴
消化器	悪心、嘔吐、腹痛、腹部膨満感、口渇、食欲不振、下痢、便秘、消化不良	口内炎
呼吸器	呼吸困難	
視覚器	複視、羞明、視力異常	霧視
肝臓	AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、LDH、総ビリルビン値の上昇等	
腎臓	BUN、血清クレアチニン値の上昇等	
過敏症	痒疹、発疹	
血液	白血球増多、ヘモグロビン・ヘマトクリット値増加	
その他	倦怠感、舌のしびれ感、苦味感・味覚異常、顔面潮紅、発汗	頻尿等の排尿障害

注) [8.1参照]

発現頻度は頻脈性不整脈(発作性心房細動・粗動)承認時までの臨床試験及び効能・効果追加に伴い実施した調査終了時、頻脈性不整脈(心室性)承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果をあわせて算出した。

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与時に心電図諸計測値の延長、心拍数や心収縮性の減少、伝導障害、致死的不整脈、痙攣、低血圧、呼吸不全による死亡等の報告がある。

13.2 処置

現状で本剤の過量投与に対する特別な処置法はない。なお、次の処置法を考慮すること。[11.1.1参照]

- ・消化器から未吸収薬の除去
- ・ドパミン、ドブタミン、イソプレナリン等の強心薬投与
- ・IABP等の補助循環
- ・ペーシングや電気的除細動

本剤は半減期が長いので、上記の処置はできるだけ長時間持続する必要がある。

なお、血液透析は無効である。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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に刺入し、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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

心筋梗塞後の無症候性心室性期外収縮あるいは非持続型心室頻拍を対象として突然死に関する臨床試験(CAST)が実施された。その結果プラセボ投与群の死亡率に対し、本剤投与群の死亡率が高かったとの報告がある¹⁾。[2.3参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子12名にフレカイニド酢酸塩50mg、100mgを単回経口投与した場合、消化管からの吸収は良好であり、血漿中濃度は投与後2~3時間で最高値に達し、半減期約11時間で消失する。血漿中濃度はほぼ投与量に比例して上昇する。不整脈患者においてもほぼ同様の薬物動態を示す。また、健康成人男子10名にフレカイニド酢酸塩50mg、100mgを1日2回食後に7日間反復投与した際、血漿中濃度は投与後4日目ではほぼ定常状態に達し、その血漿中濃度は初回投与時の約2倍を示す^{2,3)}。

フレカイニド酢酸塩単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	分布容積 (L/kg)	CL (mL/min/kg)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)
50mg	10.1±0.78	11.2±1.21	10.8±0.96	1,253±176.3	95±13.5
100mg	9.4±0.34	10.2±1.16	11.0±0.78	2,843±234.6	202±9.6

(Mean±S. E., n=6)

16.1.2 母乳摂取中止時の血中濃度

発作性上室性頻拍の新生児1名において、フレカイニド酢酸塩25mgを6時間ごとに経口投与(40mg/kg/日^{注)})した際の投与2時間後の血清中濃度を、母乳摂取下及び非摂取下と比較すると、母乳摂取下では990ng/mLであったが、母乳非摂取下では1,824ng/mLに上昇したとの報告がある⁴⁾。[8.6.9.7.2参照]注) 本剤の承認された用量は、成人は通常1日100-200mg、小児の1日最高用量は200mg/m²(体表面積)である。

16.1.3 生物学的同等性試験

〈フレカイニド酢酸塩錠100mg [VTRS]〉

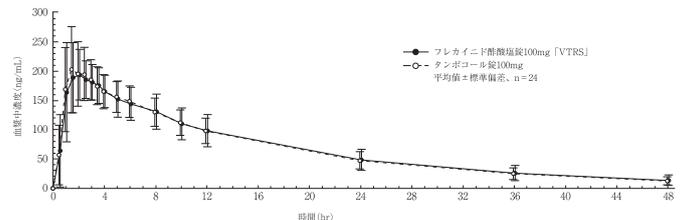
フレカイニド酢酸塩錠100mg [VTRS]とタンボコール錠100mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(フレカイニド酢酸塩として100mg)健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中フレカイニド濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁵⁾。

血漿中フレカイニドの薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _t (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
フレカイニド酢酸塩錠100mg [VTRS]	3191.0±865.8	220.4±41.8	2.08±1.01	12.26±2.79
タンボコール錠100mg	3186.7±722.5	225.4±54.3	1.98±0.96	11.96±2.18

(平均値±標準偏差、n=24)

血漿中フレカイニド酢酸塩の濃度推移



血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.4 代謝

本薬の主代謝経路はメタ位のO-脱アルキル化とその代謝物のグルクロン酸抱合である。他にピペリジン環の酸化的ラクタム生成がある。O-脱アルキル化反応には主としてP450分子種のCYP2D6が関与している^{6,7)}。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人に単回経口投与した場合、未変化体の尿中排泄率は24時間以内に投与量の約30%である²⁾。

健康成人に¹⁴C-フレカイニド酢酸塩を経口投与した場合、投与放射エネルギーの約86%(Flecainideとして約40%)が6日間以内に尿中に、約5%が糞中に排泄される⁶⁾。(外国報告)[7.1、9.2、9.2.1参照]

16.8 その他

16.8.1 TDM

有効血漿中濃度：200~1,000ng/mL⁸⁾

測定頻度：月1回

16.8.2 生物学的同等性試験

〈フレカイニド酢酸塩錠50mg [VTRS]〉

フレカイニド酢酸塩錠50mg [VTRS]は「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日薬食審査発0229第10号)」に基づき、フレカイニド酢酸塩錠100mg [VTRS]を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた⁹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 フレカイニド酢酸塩錠の発作性心房細動・粗動、心室性期外収縮を対象とした多施設二重盲検比較試験の結果、フレカイニド酢酸塩錠の有用性が認められた^{10,11)}。

17.1.2 発作性心房細動・粗動については、携帯型電話伝送心電図を用いて28日間の非再発率を評価した。非再発率はプラセボが3.1%(1/32例)であっ

たのに対し、フレカイニド酢酸塩錠100mg/日では9.4% (3/32例)、200mg/日では39.4% (13/33例)であった(二重盲検比較試験)¹⁰⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

心筋細胞に作用し、Na⁺チャンネルの抑制作用により活動電位最大立ち上がり速度(V_{max})を抑制し、興奮伝導を遅延する¹²⁾。

18.2 実験的不整脈に対する作用

18.2.1 マウス及びイヌにおいて惹起した心室性不整脈(クロロホルム、アドレナリン、ウアバイン、冠動脈結紮)を経口及び静脈内投与で抑制する^{13~15)}。

18.2.2 イヌにおいてアコニチンより惹起した心房性不整脈を静脈内投与で抑制する^{13,16)}。

18.3 電気生理学的作用

18.3.1 イヌのプルキンエ線維及び心室筋において、静止膜電位に影響を与えず、最大脱分極速度(V_{max})及び活動電位振幅を減少する¹²⁾。

18.3.2 モルモット心筋及び心室筋のV_{max}を刺激頻度依存的に抑制する^{17,18)}。

18.3.3 イヌにおいて、心室筋での有効不応期を延長し、プルキンエ線維の有効不応期を短縮する¹²⁾。

18.3.4 モルモットのNa⁺チャンネルに対する結合、解離速度は特徴的に遅い¹⁹⁾。

18.3.5 イヌの心房内伝導、ヒス-プルキンエ(H-V)伝導及び心室内伝導を遅延する²⁰⁾。

18.4 臨床電気生理学的作用

不整脈患者にフレカイニド酢酸塩錠250mg²¹⁾を経口投与した場合、洞周期、洞結節回復時間に影響せず、H-V伝導を遅延させ、心室筋の有効不応期を延長する。また、逆行性副伝導路を抑制し、室房伝導系の有効不応期を延長する²¹⁾。
注)本剤の承認された用量は、成人は通常1日100-200mg、小児の1日最高用量は200mg/m²(体表面積)である。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：フレカイニド酢酸塩 (Flecainide Acetate)

化学名：*N*-[(2*R*S)-Piperidin-2-ylmethyl]-2,5-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide monoacetate

分子式：C₁₇H₂₀F₆N₂O₃・C₂H₄O₂

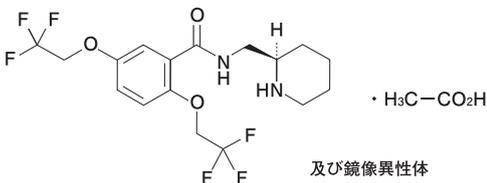
分子量：474.39

性状：白色の結晶性の粉末で、僅かに特異なおい又は僅かに酢酸様のおいがある。

メタノール、エタノール(95)又は酢酸(100)に溶けやすく、水にやや溶けにくい。

メタノール溶液(1→25)は旋光性を示さない。

化学構造式：



融点：約150℃(分解)

20. 取扱い上の注意

20.1 バラ包装は、開栓後湿気を遮り保存すること。

*22. 包装

〈フレカイニド酢酸塩錠50mg〔VTRS〕〉

100錠〔10錠(PTP)×10〕

〈フレカイニド酢酸塩錠100mg〔VTRS〕〉

100錠〔10錠(PTP)×10〕

23. 主要文献

- 1) Echt DS, et al. : N Engl J Med. 1991; 324 (12) : 781-788
- 2) 新博次ほか：臨床薬理. 1988; 19 (3) : 563-572
- 3) 加藤林也ほか：臨床薬理. 1989; 20 (3) : 505-513
- 4) Russell GAB, et al. : Arch Dis Child. 1989; 64 (6) : 860-862
- 5) 社内資料：生物学的同等性試験(フレカイニド酢酸塩錠100mg〔VTRS〕)
- 6) McQuinn RL, et al. : Drug Metab Disposition. 1984; 12 (4) : 414-420
- 7) Doki K, et al. : Br J Pharmacol. 2009; 89-96
- 8) 金澤知博ほか：臨床薬理. 1990; 21 (4) : 713-723
- 9) 社内資料：溶出試験(フレカイニド酢酸塩錠50mg〔VTRS〕)
- 10) Atarashi H, et al. : Circ J. 2007; 71 : 294-300
- 11) 加藤和三ほか：臨床評価. 1989; 17 (2) : 219-241
- 12) Ikeda N, et al. : J Am Coll Cardiol. 1985; 5 (2) : 303-310
- 13) Kvam DC, et al. : Am J Cardiol. 1984; 53 (5) : B22-B25
- 14) Akiyama K, et al. : Jpn Heart J. 1989; 30 (4) : 487-495
- 15) 加藤浩嗣ほか：薬理と治療. 1997; 25 (1) : 131-139

- 16) 加藤浩嗣ほか：薬理と治療. 1997; 25 (1) : 121-130
- 17) 高仲知永ほか：環境医学研究所年報. 1987; (38) : 204-208
- 18) 澤田光平：薬理と治療. 1997; 25 (1) : 141-149
- 19) Campbell TJ. : Br J Pharmacol. 1983; 80 (1) : 33-40
- 20) 加藤浩嗣ほか：基礎と臨床. 1991; 25 (15) : 4785-4794
- 21) 新博次ほか：心電図. 1987; 7 (5) : 619-626

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヴァイアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル 0120-419-043

26. 製造販売業者等

*26.1 製造販売元

ヴァイアトリス・ヘルスケア合同会社

東京都港区麻布台一丁目3番1号

*26.2 販売元

ヴァイアトリス製薬合同会社

東京都港区麻布台一丁目3番1号