2026年1月改訂（第15版）

日本標準商品分類番号
872123

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

短時間作用型β1選択的遮断剤

注射用ランジオロール塩酸塩

オノアクト®点滴静注用50mg
オノアクト®点滴静注用150mg

ONOACT® for I.V. Infusion

剤形	凍結乾燥注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	オノアクト®点滴静注用50mg 1バイアル中　ランジオロール塩酸塩　50mg オノアクト®点滴静注用150mg 1バイアル中　ランジオロール塩酸塩　150mg
一般名	和名：ランジオロール塩酸塩（JAN） 洋名：Landiolol Hydrochloride（JAN） landiolol（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	オノアクト®点滴静注用50mg 製造販売承認年月日：2014年7月25日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2014年11月28日（販売名変更による） 販売開始年月日：2014年12月1日（販売名変更による） （旧販売名）注射用オノアクト®50 販売開始年月日：2002年9月6日 オノアクト®点滴静注用150mg 製造販売承認年月日：2015年2月10日（剤形追加による） 薬価基準収載年月日：2015年5月29日（剤形追加による） 販売開始年月日：2015年5月29日（剤形追加による）
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売：小野薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	小野薬品工業株式会社　くすり相談室 TEL 0120-626-190　FAX 06-6263-5806 受付時間 9:00～17:00（土日・祝日・会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ URL　https://www.ononavi1717.jp

本ＩＦは2023年7月改訂（第3版）の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情

報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ｖ．５．臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020 年 4 月改訂）

目　　次

Ⅰ. 概要に関する項目
１．開発の経緯 …… 1
２．製品の治療学的特性 …… 2
３．製品の製剤学的特性 …… 3
４．適正使用に関して周知すべき特性 …… 3
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 3
(1) 承認条件 …… 3
(2) 流通・使用上の制限事項 …… 3
６．RMP の概要 …… 4

Ⅱ. 名称に関する項目
１．販売名 …… 5
(1) 和名 …… 5
(2) 洋名 …… 5
(3) 名称の由来 …… 5
２．一般名 …… 5
(1) 和名（命名法） …… 5
(2) 洋名（命名法） …… 5
(3) ステム …… 5
３．構造式又は示性式 …… 5
４．分子式及び分子量 …… 5
５．化学名（命名法）又は本質 …… 5
６．慣用名、別名、略号、記号番号 …… 5

Ⅲ. 有効成分に関する項目
１．物理化学的性質 …… 6
(1) 外観・性状 …… 6
(2) 溶解性 …… 6
(3) 吸湿性 …… 6
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 …… 6
(5) 酸塩基解離定数 …… 6
(6) 分配係数 …… 6
(7) その他の主な示性値 …… 6
２．有効成分の各種条件下における安定性 …… 7
３．有効成分の確認試験法、定量法 …… 7

Ⅳ. 製剤に関する項目
１．剤形 …… 8
(1) 剤形の区別 …… 8
(2) 製剤の外観及び性状 …… 8
(3) 識別コード …… 8
(4) 製剤の物性 …… 8
(5) その他 …… 8

２．製剤の組成 …… 8
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 …… 8
(2) 電解質等の濃度 …… 8
(3) 熱量 …… 8
３．添付溶解液の組成及び容量 …… 8
４．力価 …… 9
５．混入する可能性のある夾雑物 …… 9
６．製剤の各種条件下における安定性 …… 9
７．調製法及び溶解後の安定性 …… 10
８．他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 10
９．溶出性 …… 11
10．容器・包装 …… 11
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 …… 11
(2) 包装 …… 11
(3) 予備容量 …… 11
(4) 容器の材質 …… 11
11．別途提供される資材類 …… 11
12．その他 …… 11

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果 …… 12
２．効能又は効果に関連する注意 …… 12
３．用法及び用量 …… 14
(1) 用法及び用量の解説 …… 14
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 …… 14
４．用法及び用量に関連する注意 …… 15
５．臨床成績 …… 20
(1) 臨床データパッケージ …… 20
(2) 臨床薬理試験 …… 21
(3) 用量反応探索試験 …… 22
(4) 検証的試験 …… 25
(5) 患者・病態別試験 …… 42
(6) 治療的使用 …… 45
(7) その他 …… 46

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 48
２．薬理作用 …… 48
(1) 作用部位・作用機序 …… 48
(2) 薬効を裏付ける試験成績 …… 53
(3) 作用発現時間・持続時間 …… 62

Ⅶ．薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移 …… 63
(1) 治療上有効な血中濃度 …… 63

(2) 臨床試験で確認された血中濃度 ･･ 63
(3) 中毒域 ･･ 64
(4) 食事・併用薬の影響 ･･ 64
２．薬物速度論的パラメータ ･･ 65
(1) 解析方法 ･･ 65
(2) 吸収速度定数 ･･ 65
(3) 消失速度定数 ･･ 65
(4) クリアランス ･･ 65
(5) 分布容積 ･･ 65
(6) その他 ･･ 65
３．母集団（ポピュレーション）解析 ･･････････････････････････････････ 65
(1) 解析方法 ･･ 65
(2) パラメータ変動要因 ･･ 65
４．吸収 ･･ 65
５．分布 ･･ 65
(1) 血液－脳関門通過性 ･･ 65
(2) 血液－胎盤関門通過性 ･･ 66
(3) 乳汁への移行性 ･･ 66
(4) 髄液への移行性 ･･ 66
(5) その他の組織への移行性 ･･ 66
(6) 血漿蛋白結合率 ･･ 67
６．代謝 ･･ 67
(1) 代謝部位及び代謝経路 ･･ 67
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 ･･････････････････ 67
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 ･･････････････････････････････････ 69
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 ･･････････････････････････ 69
７．排泄 ･･ 69
８．トランスポーターに関する情報 ･･････････････････････････････････････ 69
９．透析等による除去率 ･･ 69
10．特定の背景を有する患者 ･･ 69
11．その他 ･･ 70

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由 ･･ 71
２．禁忌内容とその理由･･ 71
３．効能又は効果に関連する注意とその理由 ･･････････････････････････････ 72
４．用法及び用量に関連する注意とその理由 ･･････････････････････････････ 72
５．重要な基本的注意とその理由 ･･････････････････････････････････････ 72
６．特定の背景を有する患者に関する注意 ･･････････････････････････････ 75
(1) 合併症・既往歴等のある患者 ･･････････････････････････････････････ 75
(2) 腎機能障害患者 ･･ 76
(3) 肝機能障害患者 ･･ 76
(4) 生殖能を有する患者 ･･ 76
(5) 妊婦 ･･ 76

(6) 授乳婦 …… 76
(7) 小児等 …… 77
(8) 高齢者 …… 77
7．相互作用 …… 77
(1) 併用禁忌とその理由 …… 77
(2) 併用注意とその理由 …… 77
8．副作用 …… 79
(1) 重大な副作用と初期症状 …… 79
(2) その他の副作用 …… 80
9．臨床検査結果に及ぼす影響 …… 87
10．過量投与 …… 87
11．適用上の注意 …… 87
12．その他の注意 …… 88
(1) 臨床使用に基づく情報 …… 88
(2) 非臨床試験に基づく情報 …… 88

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

1．薬理試験 …… 89
(1) 薬効薬理試験 …… 89
(2) 安全性薬理試験 …… 89
(3) その他の薬理試験 …… 91
2．毒性試験 …… 92
(1) 単回投与毒性試験 …… 92
(2) 反復投与毒性試験 …… 92
(3) 遺伝毒性試験 …… 92
(4) がん原性試験 …… 93
(5) 生殖発生毒性試験 …… 93
(6) 局所刺激性試験 …… 94
(7) その他の特殊毒性 …… 94

Ⅹ．管理的事項に関する項目

1．規制区分 …… 95
2．有効期間 …… 95
3．包装状態での貯法 …… 95
4．取扱い上の注意 …… 95
5．患者向け資材 …… 95
6．同一成分・同効薬 …… 95
7．国際誕生年月日 …… 95
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 …… 95
9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 …… 96
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 96
11．再審査期間 …… 97
12．投薬期間制限に関する情報 …… 97
13．各種コード …… 97
14．保険給付上の注意 …… 97

XI. 文献

１．引用文献 …… 98
２．その他の参考文献 …… 99

XII. 参考資料

１．主な外国での発売状況 …… 100
２．海外における臨床支援情報 …… 100

XIII. 備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 …… 101
(1) 粉砕 …… 101
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 …… 101
２．その他の関連資料 …… 101

略語表

略語	略語内容
ALT（GPT）	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	共分散分析
AST（GOT）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	時間 0 から無限大時間までの AUC
BUN	血中尿素窒素
C･A	コクラン・アルミターゼ（Cochran-Armitage）
C_{max}	最高血中濃度
CYP	シトクロム P450
DT	E 波の減速時間
γ-GTP	γ グルタミルトランスフェラーゼ
HPLC	液体高速クロマトグラフィー
Ki	阻害定数
LDH	乳酸脱水素酵素
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NYHA	ニューヨーク心臓協会
RH	相対湿度
RMP	医薬品リスク管理計画
TLC	薄層クロマトグラフィー

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

1987 年より小野薬品工業は短時間作用型β_1選択的遮断剤の研究を開始し、ランジオロール塩酸塩（以下、本剤）にβ_1選択性が高く血中濃度半減期が 3.96 分という特性があることを確認した。

1991 年より実施した臨床試験において、手術時に緊急治療を要する患者における頻脈性不整脈に対し、投与 2～3 分後から速やかに心拍数の減少作用を示し、その効果は本剤の投与中持続し、投与終了後は速やかに消失する緊急使用可能な心拍数調節薬であることが確認され、2002 年 7 月 5 日に「手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：心房細動、心房粗動、洞性頻脈」の効能・効果で製造承認を得た。その後の製造販売後調査の結果等に基づき、2011 年 12 月 21 日に再審査を終了した。

手術時と同様に手術後の頻脈性不整脈にもカテコールアミンが関与しβ遮断剤が有効なことから、緊急治療を要する手術後の頻脈性不整脈を対象に1994年より実施した臨床試験により、2006 年 10 月 20 日に「手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：心房細動、心房粗動、洞性頻脈」の効能・効果が追加された。その後の製造販売後調査の結果等に基づき、2013 年 9 月 26 日に再審査を終了した。

本剤は静脈内持続投与が可能なことから、心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動）に対してもその有用性が期待された。心機能低下例における頻脈性不整脈の合併やその持続は、血行動態の著しい悪化、すなわち更なる心機能低下を引き起こすことから、速やかな心拍数調節治療が必要とされる。

一方、心房細動・粗動等の頻脈性不整脈に β 遮断剤が有効であることが知られており、「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008 年改訂版）[参考文献 1)]」及び「不整脈薬物治療に関するガイドライン（2009 年改訂版）[参考文献 2)]」では、心機能低下例における心拍数調節を行う目的で β 遮断剤を少量から用いることが推奨されている。

本剤は心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動・粗動）を対象に、2011 年より臨床試験を実施し、その結果、血行動態を観察しながら速やかに心拍数を調節する治療として有用であることが確認され、2013 年 11 月 22 日に「心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動」の効能・効果が追加された。なお、効能追加後に「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版）[参考文献 3)]」で本剤が心房細動の心拍数調節のための治療薬として推奨された。その後の製造販売後調査の結果等に基づき、2022 年 12 月 7 日に再審査を終了した。

本邦では「不整脈薬物治療に関するガイドライン（2009 年改訂版）」で持続性心室頻拍の再発予防に対し、静脈内投与可能なⅢ群抗不整脈薬が推奨されており、これらとは異なる作用機序を有するβ遮断薬の本剤の臨床的意義は高いと考え、2015 年より臨床試験を実施した。その結果、本剤のⅢ群抗不整脈薬無効の再発性心室性不整脈に対する再発抑制効果が示され、2019 年 3 月 26 日に「生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍」の効能・効果が追加された。

敗血症では、交感神経の緊張や炎症性サイトカインの上昇により頻脈性不整脈を生じることがあり[参考文献4)]、予後を悪化させる要因となる[参考文献5)]。また、敗血症では心機能低下例も多いことから[参考文献6)]、患者に合わせて薬剤の用量を厳密に調整しながら心拍数調節治療を行う必要がある[参考文献7)]。静脈内持続投与が可能な本剤が、敗血症に伴う頻脈性不整脈に対する臨床的意義は高いと考え、2018年1月より臨床試験を実施した。その結果、本剤の敗血症に伴う頻脈性不整脈に対する有用性が示され、2020年6月29日に「敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈」の効能・効果が追加された。その後の製造販売後調査の結果等に基づき、2025年9月16日に再審査を終了した。

小児の不整脈では、先天性心疾患やそれに対する手術に関連する不整脈が多いことが特徴であり[参考文献8)]、小児の心機能低下例において頻脈性不整脈が持続すると、血行動態が悪化することから速やかな治療が必要である[参考文献9)]。また、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（上

室頻拍、心房細動、心房粗動）に対して、国内のガイドラインでβ遮断薬が推奨されているものの[参考文献10, 11]、小児の用法及び用量が承認されている静注用β遮断薬が存在しなかったため、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈に対する有用性を検討する臨床試験を2015年より実施した。その結果、本剤の有用性が確認され、2022年8月24日に小児の「心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：上室頻拍、心房細動、心房粗動」の効能・効果が追加された。

当初は「注射用オノアクト®50」の販売名で承認を得ていたが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日 医薬発第935号）の別添5「医療用医薬品の販売名の取扱い」で有効成分の含量を付した販売名が望ましいとされたことにより、2014年7月25日「オノアクト®点滴静注用50mg」と販売名の変更の承認を取得した。

また、医療現場での使用の利便性から高含量製剤の要請があり、2015年2月10日「オノアクト®点滴静注用150mg」の剤形追加の承認を得た。

２．製品の治療学的特性

(1) ヒトでの血中薬物濃度半減期が 3.96 分の短時間作用型β_1遮断剤であった。（「Ⅶ. 2. (3)消失速度定数」の項（p.65）参照）

(2) β_1受容体を選択的※に遮断した。（「Ⅵ. 2. (2) 1) β_1受容体選択性」の項（p.53～54）参照）

※ β_1受容体に対する遮断作用はβ_2受容体に対する遮断作用の277倍（イヌ）。

(3) 手術時の頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、洞性頻脈）に対し、効果※を示した。（「Ⅴ. 5. (4)検証的試験」の項（p.25～29）参照）

※ 途中変更率（「途中変更あり」の割合）は本剤群 9.9%であり、プラセボ群 67.4%と比べて有意に低いことが示された（$p<0.001$、χ^2検定）。

有用率（「有用」以上）は本剤群 75.6%であり、プラセボ群 8.7%と比べて有意に高いことが示された（$p<0.001$、Wilcoxon の順位和検定）。

安全度（「安全である」と判定された症例）は本剤群 83.1%、プラセボ群 96.4%であった。

手術後の循環動態監視下の頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、洞性頻脈）に対する緊急処置において、効果※を示した。（「Ⅴ. 5. (4)検証的試験」の項（p.30～33）参照）

※ 頻脈性不整脈改善率は本剤群 42.0%であり、プラセボ群 0%と比較し、優越性が検証された（$p<0.001$、Bonferroni 型の補正をしたχ^2検定）。

成人の心機能低下例※1 における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動）に対し、徐拍効果※2 を示した。（「Ⅴ. 5. (4)検証的試験」の項（p.33～35）参照）

※1 後期第Ⅱ相/第Ⅲ相単盲検比較試験では、投与前の左室駆出率 25～50%、NYHA 分類Ⅲ～Ⅳ度の患者を対象とした。

※2 20%以上の徐拍化かつ心拍数 110 回/分未満を達成した被験者割合（投与開始2時間後）は本剤群で 48.0%であり、ジゴキシン群 13.9%に比較し、優越性が検証された（$p<0.001$、試験薬投与直前の心拍数及び試験薬投与前の左室駆出率を共変量とした線形確率モデル）。

生命に危険のある不整脈（心室細動、血行動態不安定な心室頻拍）で難治性かつ緊急を要する場合において、効果※を示した。（「Ⅴ. 5. (4)検証的試験」の項（p.41～42）参照）

※ 有効性評価期間（48 時間）における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率は 77.78%であり、95%信頼区間の下限は閾値有効率 20%を上回った［95%信頼区間：(57.09-89.34)、二重対数変換を利用した Greenwood の公式］。

敗血症に伴う頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、洞性頻脈）に対し、効果※を示した。（「Ⅴ. 5. (4)検証的試験」の項（p.35～37）参照）

※ 登録 24 時間後における心拍数を 60～94 回/分に調節できた被験者割合は本剤群 54.7%であり、既存治療群 33.3%に比較し、優越性が検証された（$p=0.0031$、登録時の心拍数及び年齢により層別した Mantel-Haenszel 検定を用いて推定）。

小児の心機能低下例※1における頻脈性不整脈（上室頻拍、心房細動、心房粗動）に対し、効果※2を示した。（「Ⅴ．5.(5)患者・病態別試験」の項（p.43～44）参照）

※1 後期第Ⅱ相/第Ⅲ相非盲検試験では、不整脈発作前の体心室駆出率が25～50%（又は心機能・循環維持に静注の強心薬を投与あるいは補助循環装置の管理下にある患者）、投与前のNYHA分類又はRoss分類がⅢ～Ⅳ度の患者を対象とした。

※2 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者割合（投与2時間後）は、48.0%であり、事前に規定した閾値有効率38.0%を上回った［95%信頼区間：(28.4-67.6)、正規近似法で算出した両側95%信頼区間］。

(4) 重大な副作用として、**ショック、心停止、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈、心不全**、主な副作用として、血圧低下、AST上昇、ALT上昇、総ビリルビン上昇等が報告された。（「Ⅷ.8. 副作用」の項（p.79～80）参照）

３．製品の製剤学的特性

(1) 本剤は点滴静注用の凍結乾燥注射剤である。（「Ⅳ．1.(1)剤形の区別」の項（p.8）参照）
(2) バイアルのラベルには、必要時に切り取って貼付できる副片付ラベルを採用している。
(3) 個装箱には、外からのバイアルへの衝撃を軽減する緩衝機能を付与している。
(4) 個装箱には、解体用のミシン目を設けている。

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ．6.RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材：適正使用ガイド（敗血症に伴う頻脈性不整脈） （「XIII．備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適応上の留意事項通知	無	

2016年8月24日に、厚生労働省より「生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍」を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている。（指定番号（28薬）第385号）

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) **承認条件**

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、下表の効能又は効果の製造販売承認取得時に上記の承認条件が付されたが、再審査結果が通知されたことに伴い、承認条件が解除となった。

効能又は効果	再審査結果通知年月日
敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈： 心房細動、心房粗動、洞性頻脈	2025年9月16日

(2) **流通・使用上の制限事項**

該当しない

６．RMP の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
ショック（過度の血圧低下）	なし	10μg/kg/min を超える高用量投与（生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍）
心停止、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈		
心不全		
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
なし
有効性に関する調査・試験の計画
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

（提出年月　2025 年 12 月）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（1）**和　　名**　オノアクト®点滴静注用 50mg
オノアクト®点滴静注用 150mg

（2）**洋　　名**　ONOACT® for I.V. Infusion 50mg
ONOACT® for I.V. Infusion 150mg

（3）**名称の由来**　ONO の ACTIVE な化合物であることより命名した

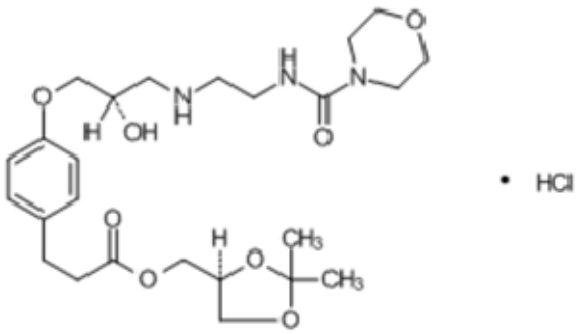
２．一般名

（1）**和名（命名法）**　ランジオロール塩酸塩（JAN）

（2）**洋名（命名法）**　Landiolol Hydrochloride（JAN）
landiolol（INN）

（3）**ステム**　アドレナリンβ受容体拮抗薬：-olol

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{25}H_{39}N_3O_8$・HCl
分子量：546.05

５．化学名（命名法）又は本質

[(*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl
3-[4-[(*S*)-2-hydroxy-3-(2-morpholinocarbonylamino)ethylamino]propoxy]phenylpropionate
monohydrochloride（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：ONO-1101

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解度（25℃）

溶　　媒	溶解度（mg/mL）	日本薬局方の溶解度表記
水	＞1000	極めて溶けやすい
メタノール	＞1000	極めて溶けやすい
N,N-ジメチルホルムアミド	888	溶けやすい
エタノール（99.5）	44	やや溶けやすい
アセトニトリル	7.3	溶けにくい

(3) 吸湿性

25℃で 80%RH 以下では 7 日目まで外観に変化はみられなかったが、84%RH では 4 日目以降、一部粉体表面に潮解が認められ、93%RH では 4 日目以降、完全に潮解した。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 125℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：8.1（アミン部分：中和滴定法）

(6) 分配係数

pH	4.0	5.0	6.0	7.0	8.0	9.0	水
分配係数 （n-ｵｸﾀﾉｰﾙ／緩衝液）	0.21	0.20	0.23	0.56	2.7	10.1	0.09

(7) その他の主な示性値

旋光度〔α〕$^{20}_{D}$：（ −9 ～ −11°）　（乾燥後、0.5g、メタノール、10mL、100mm）

pH　本品 1.0g を水 10mL に溶かした液の pH は 3.5～5.0 である。

２．有効成分の各種条件下における安定性

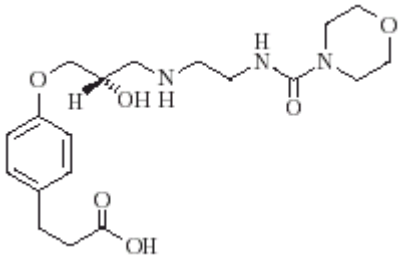
(1) 各種条件下における安定性

条件 項目	開始時	25℃ ガラス瓶、 密栓、遮光	50℃ ガラス瓶、 密栓、遮光	25℃/75%RH ガラス瓶、 開栓、遮光	40℃/75%RH ガラス瓶、 開栓、遮光	1000lx 白色蛍光灯 無色透明ガラス瓶、密栓
期　　間		12 箇月	6 箇月	6 箇月	1 箇月	50 日間
外　　観	白色の粉末	白色の粉末	微黄色の粉末	白色の粉末	微黄色浸潤	白色の粉末
定量（%）	100	98.2	97.7	99.4	69.1	99.9

注）定量値は開始時の量を 100%として表した。

(2) 強制分解による生成物

粉末を 50℃、40℃/75%RH 及び曝光（白色蛍光灯 1000lx、25℃）条件下に保存し、HPLC 及び TLC で本化合物の分解物の検索を行った結果、50℃及び 40℃/75%RH の条件において以下の分解生成物の増加が認められたが、曝光条件においては明らかな分解生成物の増加は認められなかった。



他、1 化合物

3-[4-[(*S*)-2-Hydroxy-3-(2-morpholinocarbonylamino) ethylamino]propoxy]phenylpropionic acid

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) 沈殿反応

ライネッケ塩試液により沈殿を生じ、ろ取した沈殿の色は赤色である。

(2) 紫外可視吸光度測定法

波長 220～224nm 及び 272～276nm に吸収の極大を示す。

(3) 赤外吸収スペクトル測定法

参照スペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(4) 定性反応

本品の水溶液は塩化物の定性反応を呈する。

定量法

液体クロマトグラフィー（HPLC）

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	オノアクト®点滴静注用 50mg	オノアクト®点滴静注用 150mg
性　　状	白色の塊又は粉末	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販 売 名	オノアクト®点滴静注用 50mg	オノアクト®点滴静注用 150mg
pH	5.5～6.5 （本品１バイアルに注射用水 5mL を加えて溶かした液）	5.5～6.5 （本品１バイアルに注射用水 15mL を加えて溶かした液）
浸透圧比	約 0.8 （本品１バイアルに注射用水 2mL を加えて溶かした液）	約 0.8 （本品１バイアルに注射用水 6mL を加えて溶かした液）

(5) その他

（注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類）

窒素が陰圧状態で封入されている。

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販 売 名	オノアクト®点滴静注用 50mg	オノアクト®点滴静注用 150mg
有効成分	ランジオロール塩酸塩	
含量 （1 バイアル中）	50mg	150mg
添加剤 （1 バイアル中）	D-マンニトール　50mg pH 調節剤	D-マンニトール　150mg pH 調節剤

(2) 電解質等の濃度

販 売 名	オノアクト®点滴静注用 50mg	オノアクト®点滴静注用 150mg
1 バイアル中	Cl：約 0.092mEq	Cl：約 0.275mEq
	（この他、pH 調節剤として極微量の Na を含む）	

(3) 熱量

該当しない

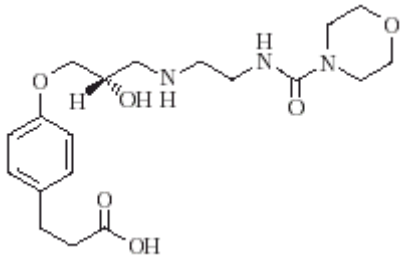
３．添付溶解液の組成及び容量

添付溶解液なし

４．力価

本剤１バイアル中の含量（50mg/150mg）は、化学物質全体（ランジオロール塩酸塩）の量で表示している。

５．混入する可能性のある夾雑物



他、5 化合物

3-[4-[(*S*)-2-Hydroxy-3-(2-morpholinocarbonylamino) ethylamino]propoxy]phenylpropionic acid

６．製剤の各種条件下における安定性

〈オノアクト®点滴静注用50mg〉

(1) **長期保存試験**　25℃、ガラスバイアル、遮光

期間 / 項目	開始時	3 箇月	6 箇月	12 箇月	24 箇月	36 箇月
外　観	白色の塊	白色の塊	白色の塊	白色の塊	白色の塊	白色の塊
定量(%)	100	100.0	99.5	99.5	100.0	99.9
結果	規格内					

(2) **加速試験**　40℃/75%RH、ガラスバイアル、遮光

期間 / 項目	開始時	2 箇月	4 箇月	6 箇月
外　観	白色の塊	白色の塊	白色の塊	白色の塊
定量(%)	100	100.2	99.9	99.1
結果	規格内			

(3) **温度安定性**　60℃、ガラスバイアル、遮光

期間 / 項目	開始時	1 箇月	2 箇月	3 箇月
外　観	白色の塊	白色の塊	白色の塊	白色の塊
定量(%)	100	99.8	99.7	98.8
結果	規格内			

(4) **光安定性**　1000lx白色蛍光灯、ガラスバイアル

期間 / 項目	開始時	12.5 日 30 万 lx･hr	25 日 60 万 lx･hr	50 日 120 万 lx･hr
外　観	白色の塊	白色の塊	白色の塊	白色の塊
定量(%)	100	99.9	99.6	99.5
結果	規格内			

〈オノアクト®点滴静注用150mg〉

(1) **長期保存試験**　25℃/60%RH、ガラスバイアル/紙箱

期間 / 項目	開始時	6 箇月	12 箇月	18 箇月	24 箇月	36 箇月
外　観 定量(%)	白色の塊 又は粉末 100	白色の塊 又は粉末 100.5	白色の塊 又は粉末 99.4	白色の塊 又は粉末 99.7	白色の塊 又は粉末 99.8	白色の塊 又は粉末 101.1
結果	規格内					

(2) **加速試験**　40℃/75%RH、ガラスバイアル/紙箱

期間 項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
外　観 定量(%)	白色の塊 又は粉末 100	白色の塊 又は粉末 98.9	白色の塊 又は粉末 100.8	白色の塊 又は粉末 99.2
結果	規格内			

注）定量値は開始時の量を 100%として表した。

7．調製法及び溶解後の安定性

(1) **調製法**

（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

(2) **溶解後の安定性**

溶解後の安定性については、医療関係者向けホームページ（https://www.ononavi1717.jp/）を参照のこと。

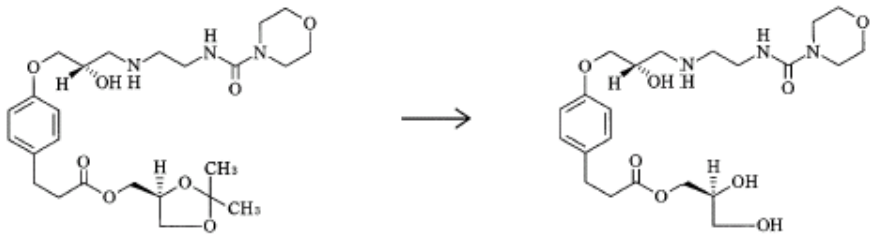
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）

(1) **本剤は輸液以外の薬剤とは別経路で投与すること。**（患者の心拍数・血圧の変化に応じて本剤の投与速度を適宜調節する必要がある。）

(2) **配合変化の起こるメカニズム**

本剤は pH の変動により酸性下、アルカリ性下で経時的に分解される。

（酸性下）



（アルカリ性下）

他剤との配合変化ついては、医療関係者向けホームページ（https://www.ononavi1717.jp/）を参照のこと。

９．溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

(2) 包装

〈オノアクト®点滴静注用 50mg〉

5 バイアル　［1 バイアル×5］

10 バイアル　［1 バイアル×10］

〈オノアクト®点滴静注用 150mg〉

5 バイアル　［1 バイアル×5］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：無色透明のガラス

ゴム栓：ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

(1) フィルター通過性試験

本剤 50mg を生理食塩液 20mL で溶解し、室温・室内光下に輸液セットで滴下し、通過液の外観観察及び定量を行った。（定量値は開始時の量を 100%として表した。）

輸液セット　　：ニプロ輸液セット・ISA100A

輸液フィルター：ニプロフィルターセット・FG-20AY、ポリエーテルスルホン製、ポアーサイズ 0.2μm

項　目	開始時	フィルター通過後		
		70 分	6 時間	24 時間
外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
定量(%)	100	101	101	102

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

〈成人〉

○　手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：
　　心房細動、心房粗動、洞性頻脈

○　手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：
　　心房細動、心房粗動、洞性頻脈

○　心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：
　　心房細動、心房粗動

○　生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：
　　心室細動、血行動態不安定な心室頻拍

○　敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：
　　心房細動、心房粗動、洞性頻脈

〈小児〉

○　心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：
　　上室頻拍、心房細動、心房粗動

２．効能又は効果に関連する注意

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

5.1　本剤は、予防的には使用しないこと。

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

5.2　洞性頻脈においては、その原因検索及びその除去が重要であることに十分留意するとともに、本剤の効果が心拍数の減少作用であることを踏まえて、本剤は緊急処置として必要に応じて使用すること。[8.7 参照]

〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

5.3　ICU、CCU 及びそれに準じた全身管理が可能な施設において、循環動態の評価、不整脈診断及び呼吸・循環等の全身管理の十分な経験を持つ医師のもとで、心電図モニターを用い、心拍数の監視、血圧測定を原則として 5 分間隔で、必要ならば頻回に行うこと。[8.1、8.6 参照]

〈成人の心機能低下例における頻脈性不整脈、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合〉

5.4　ICU、CCU 及びそれに準じた全身管理が可能な施設において、心不全又は生命に危険のある不整脈に対する治療の経験が十分にある医師のもとで、心電図モニターを用い、心拍数の監視、血圧測定を行うこと。また、本剤の投与により、心不全が悪化するおそれがあるため、経皮的酸素飽和度をモニターする等、心不全の増悪に留意すること。心不全が悪化した際には、本剤の投与を直ちに中止するとともに、ホスホジエステラーゼ阻害薬の投与や大動脈バルーンパンピング、経皮的心肺補助装置を施行する等、適切な処置を行うこと。[8.1、8.2、8.12 参照]

〈小児の心機能低下例における頻脈性不整脈〉

5.5　ICU 及びそれに準じた全身管理が可能な施設において、小児の心不全及び不整脈に対する治療の経験が十分にある医師のもとで、適切な対象患者を選択するとともに、心電図モニターを用い、心拍数の監視、血圧測定を行うこと。また、本剤の投与により、心不全が悪化するおそれがあるため、経皮的酸素飽和度をモニターする等、心不全の増悪に留意すること。心不全が悪化した際には、本剤の投与を直ちに中止する等、適切な処置を行うこと。[8.1、8.2、8.12 参照]

〈生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合〉

5.6 本剤は、難治性の心室細動又は血行動態不安定な心室頻拍の再発抑制に使用すること。

5.7 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。[17.1.7参照]

〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

5.8 本剤は、感染症管理、呼吸・循環管理（特に、血管内容量評価に基づく輸液負荷、カテコラミン等の循環作動薬の投与）などの敗血症に対する適切な治療下で、目安として平均血圧 65mmHg 以上を維持しているにもかかわらず頻脈性不整脈が持続している場合に適用を考慮すること。

5.9 ICU、CCU 及びそれに準じた全身管理が可能な施設において、敗血症に対する治療の経験が十分にある医師のもとで、心電図モニターを用い、心拍数の監視、血圧測定を行うこと。また、本剤の投与により、循環不全が悪化するおそれがあるため、適切に心拍数、血圧をモニターする等、循環不全の増悪に留意すること。循環不全が悪化した際には、本剤の投与を直ちに中止するとともに、輸液負荷や循環作動薬の投与など、適切な循環管理を行うこと。[8.1、8.2、8.12参照]

5.10 敗血症では心機能低下を生じることがあるため、本剤投与開始前の心機能を観察し、投与可否を慎重に判断すること。[8.12、9.1.8参照]

5.11 洞性頻脈においては、その原因検索及びその除去を優先すべきであることに十分留意し、洞性頻脈の原疾患の治療を十分行った上で本剤の適用を考慮すること。

（解説）

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

5.1 手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、心機能低下例における頻脈性不整脈、敗血症に伴う頻脈性不整脈に対して本剤を使用する場合、短期心拍数調節を目的として頻脈発生時に使用するべきことを注意喚起した。

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

5.2 洞性頻脈においては、まずその原因検索及びその除去が優先的に実施されるべきであり、原因除去後も頻脈が持続する場合、又は原因検索及び除去までに緊急的な心拍数減少の処置を要する場合にのみ本剤を使用するべきことを注意喚起した。

〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

5.3 手術後の使用において、手術時同様に循環動態監視下で適切に使用されるように、医療施設、使用する医師及び循環動態の管理について明確にした。

〈成人の心機能低下例における頻脈性不整脈、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合〉

5.4 本剤を使用する際の医療施設、使用する医師及び循環動態の管理について明確にした。また、心不全が悪化するリスク並びに心不全が悪化した際の注意を喚起した。

〈小児の心機能低下例における頻脈性不整脈〉

5.5 本剤を使用する際の医療施設、使用する医師、患者の選択及び循環動態の管理について明確にした。また、心不全が悪化するリスク並びに心不全が悪化した際の注意を喚起した。

〈生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合〉

5.6 生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合に対して本剤を使用する際の使用目的を明確にするため、注意を喚起した。

5.7 生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合に対して本剤を使用する際の投与対象を明確にするため、注意を喚起した。

〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

5.8 敗血症に伴う頻脈性不整脈に対して本剤を使用する際に適切に投与対象を選定するため、注意を喚起した。

5.9 本剤の対象患者は生命に危険のある敗血症の状況下であり、全身の循環管理が必要な状態であると同時に循環不全などの複数の臓器障害を合併する場合が多いことが想定される。本剤を使用する際の医療施設、使用する医師及び循環動態の管理について明確にした。また、循環不全が悪化するリスク並びに循環不全が悪化した際の注意を喚起した。

5.10 敗血症では心機能低下を生じることがあり、本剤投与前に心機能を考慮した上で、本剤の投与の可否を判断する必要があることから設定した。

5.11 洞性頻脈においては、その原因検索及びその除去を優先すべきであることから設定した。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

ランジオロール塩酸塩として、1分間0.125mg/kg/minの速度で静脈内持続投与した後、0.04mg/kg/minの速度で静脈内持続投与する。投与中は心拍数、血圧を測定し0.01～0.04mg/kg/minの用量で適宜調節する。

〈手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

ランジオロール塩酸塩として、1分間0.06mg/kg/minの速度で静脈内持続投与した後、0.02mg/kg/minの速度で静脈内持続投与を開始する。5～10分を目安に目標とする徐拍作用が得られない場合は、1分間0.125mg/kg/minの速度で静脈内持続投与した後、0.04mg/kg/minの速度で静脈内持続投与する。投与中は心拍数、血圧を測定し0.01～0.04mg/kg/minの用量で適宜調節する。

〈成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈〉

ランジオロール塩酸塩として、1μg/kg/minの速度で静脈内持続投与を開始する。投与中は心拍数、血圧を測定し1～10μg/kg/minの用量で適宜調節する。

〈生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合〉

ランジオロール塩酸塩として、1μg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始する。投与中は心拍数、血圧を測定し 1～10μg/kg/min の用量で適宜調節する。なお、心室細動又は血行動態不安定な心室頻拍が再発し本剤投与が必要な場合には、心拍数、血圧を測定し最大40μg/kg/min まで増量できる。

〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

ランジオロール塩酸塩として、1μg/kg/minの速度で静脈内持続投与を開始する。投与中は心拍数、血圧を測定し、維持量は適宜増減する。ただし、最大用量は20μg/kg/minを超えないこと。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

麻酔中上室性頻脈性不整脈に対する用量設定試験（後期第Ⅱ相非盲検比較試験）[1]の成績、プラセボを対照とした 2 つの第Ⅲ相二重盲検比較試験（第Ⅲ相比較試験①[2]、第Ⅲ相比較試験②[3]）の成績に基づき設定した。

〈手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

手術後の上室性不整脈の治療として循環抑制作用を有する薬剤を使用する場合、個々の患者において過剰な反応を引き起こすリスクを避けて、より安全に投与するため、低用量から漸増する用法が望ましいと判断し、漸増法により以下の臨床試験を開始した。

手術後の上室性頻脈性不整脈を対象とした前期第Ⅱ相試験[4]、後期第Ⅱ相試験[5]、緊急治療

を要する上室性頻脈性不整脈に対するプラセボを対照とした第Ⅲ相比較試験[6]の成績に基づき設定した。
開始用量は、プラセボ群に対し有効性が検証されたL用量＜急速静注（1分）:0.03mg/kg/min＋静脈内持続投与：0.01mg/kg/min＞からH用量＜急速静注（1分）：0.125mg/kg/min＋静脈内持続投与:0.04mg/kg/min＞の至適用量幅の中で安全性を考慮してM用量＜急速静注（1分）：0.06mg/kg/min＋静脈内持続投与：0.02mg/kg/min＞が適切であると判断した。最大用量は、有効性及び安全性を考慮し、H用量が適切であると判断した。

〈成人の心機能低下例における頻脈性不整脈〉
対象患者が心機能低下例であり、慎重な用量調節が必要と考え、低用量から投与を開始し、投与中は心拍数、血圧を測定しながら適宜調節する投与法が適切と判断した。
国内臨床研究の結果及び［麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン、第3版」[参考文献12]、本剤の後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験（ONO-1101-29試験）[7]の成績に基づき設定した。

〈小児の心機能低下例における頻脈性不整脈〉
後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験（ONO-1101-31試験）[8]の成績に基づき設定した。小児でも同様に慎重な用量調節が必要と考え、低用量から投与を開始し、投与中は心拍数、血圧を測定しながら適宜調節する投与法が適切と判断した。また、成人と小児の全身クリアランスに大きな違いはなかったことから、開始用量は、成人の心機能低下例における頻脈性不整脈に対する本剤の既承認用量と同様の1μg/kg/minとし、心拍数、血圧を測定し最大10μg/kg/minまで増量できることにした。

〈生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合〉
後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験（ONO-1101-30試験）[9]の成績に基づき設定した。再発性の心室性不整脈では、心機能低下例が多く含まれるため、心機能低下例における頻脈性不整脈の用法を踏まえ、慎重な用量調節が必要と考え、低用量から投与を開始し、投与中は心拍数、血圧を測定しながら適宜調節する投与法が適切と判断した。
開始用量は、心機能低下例への安全性を考慮し、心機能低下例における頻脈性不整脈に対する既承認用量の1μg/kg/minとした。最大用量については、日本人で安全性が確認されている最大維持用量は40μg/kg/minであることから、本剤が必要な場合には、心拍数、血圧を測定し、最大40μg/kg/minまで増量できることにした。

〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉
国内後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験[10]の成績に基づき設定した。開始用量は中等度から軽度の心機能低下例が組み入れられることが想定されたため、心機能低下例への安全性を考慮し、心機能低下例における頻脈性不整脈に対する本剤の既承認用量の1μg/kg/minとした。一方、最大用量については、国内臨床研究[11]において、頻脈性不整脈が止まらなかった患者で20μg/kg/minまで増量し、頻脈性不整脈を抑制できたことが報告されていることから、本剤投与が必要な場合には、心拍数、血圧を測定し、最大20μg/kg/minまで増量できることにした。

4．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 目標とする心拍数に調節した後は、循環動態、特に血圧低下に注意し、本剤を心拍数の維持に必要な最低の速度で持続投与すること。
7.2 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では、α遮断剤を投与した後に本剤を投与し、常にα遮断剤を併用すること。［2.5、9.1.7参照］
7.3 手術時、手術後、心機能低下例、生命に危険のある不整脈及び敗血症に伴う頻脈性不整脈の用法及び用量がそれぞれ異なることに留意すること。
7.4 本剤投与に際しては、下記の体重別静脈内持続投与速度表を参考にすること。
精密持続点滴装置（シリンジポンプ又は輸液ポンプ）を使用する場合：表内の単位は投与速度を表示

7.4.1 手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置
（解説**〈体重別静脈内持続投与速度表〉**を参照）
7.4.2 手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置
（解説**〈体重別静脈内持続投与速度表〉**を参照）
7.4.3 成人の心機能低下例における頻脈性不整脈
（解説**〈体重別静脈内持続投与速度表〉**を参照）
7.4.4 生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合
（解説**〈体重別静脈内持続投与速度表〉**を参照）
7.4.5 敗血症に伴う頻脈性不整脈
（解説**〈体重別静脈内持続投与速度表〉**を参照）
7.4.6 小児の心機能低下例における頻脈性不整脈
体重に応じ薬液濃度を調整する。
（解説**〈体重別静脈内持続投与速度表〉**を参照）

〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

7.5 本剤投与により血圧低下（成人では収縮期血圧 90mmHg を、小児では収縮期血圧が投与直前値から 20%以上の低下を目安とする）あるいは過度の心拍数減少（成人では心拍数 60 回/分を、小児では生後 3 ヵ月以上 2 歳未満は心拍数 75 回/分を、2 歳以上は心拍数 60 回/分を目安とする）が生じた場合は、減量するか投与を中止すること。

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

7.6 本剤を再投与する際の投与間隔は 5～15 分間を目安とすること。なお、再投与は用法及び用量に従って実施すること。[16.1.1-16.1.3、17.1.3 参照]

〈成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

7.7 心拍数及び血圧等に十分に注意し、慎重に、狭い用量幅で用量を調節すること。[17.1.6-17.1.9 参照]

〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

7.8 投与開始時及び増量時は、慎重かつ頻回に心拍数及び血圧をモニタリングすること。[17.1.8 参照]

（解説）

〈効能共通〉

7.1 様々な刺激により頻脈が生じた場合、本剤投与により目標とする心拍数に調節した後は、適切な循環動態を維持すべく、血圧低下に注意しながら、本剤を心拍数の維持に必要な最低の速度で持続投与し、本剤を適正に使用していただくために注意を喚起した。

7.2 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者においては、血中カテコールアミン濃度が上昇しており、β受容体を遮断すると、カテコールアミンのα受容体を介した末梢血管収縮作用により昇圧作用を増強させることが懸念される。本剤はβ_1受容体選択的遮断剤ではあるが、弱いながらもβ_2受容体遮断作用も有することを考慮して注意を喚起した。（「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」及び「Ⅷ.6.(1)合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

（参考）褐色細胞腫とパラガングリオーマ
カテコールアミンを産生する、神経内分泌腫瘍。
2018 年以前の一般的な教科書※参考文献13)では、「褐色細胞腫」とは「（副腎髄質に原発する）褐色細胞腫」及び「（傍神経節に原発する）パラガングリオーマ」の総称として定義されていた。
一方、2018 年改訂の「褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン」※※参考文献14)では、国際的整合性を図るべく、「褐色細胞腫」「パラガングリオーマ」と並列して定義された。
※「褐色細胞腫は、副腎髄質に発生するものと交感神経節に発生する副腎外褐色細胞腫（パラガングリオーマ）がある。（新臨床腫瘍学第 4 版　2015 年発刊）」
※※「副腎髄質あるいは傍神経節のカテコールアミン産生クロム親和性細胞から発生する腫瘍で、前者を褐色細胞腫（PCC）、後者をパラガングリオーマ（PGL）、両者を総称して褐色細胞腫・パラガングリオーマ（PPGL）と呼ぶ。」

7.3 手術時の患者は麻酔科医の監視下で十分に管理されているのに対し、手術後の患者は麻酔科医の管理下から離れ、循環動態を含めた全身状態が不安定な状態にある。また、心機能が低下している患者、生命に危険のある心室性の不整脈の患者及び敗血症に伴う頻脈性不整脈の患者も同様に全身状態が不安定な状態にある。
本剤は患者の病態によって必要となる用量が異なるため、それぞれの病態に応じた異なる用法・用量を設定している。

7.4 緊急状況下での使用に際し、速やかに投与量が分かるように、また、体重換算の間違いによる過量投与を防ぐため、体重別静脈内持続投与速度表を掲載した。

〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

7.5 手術後の患者は麻酔科医の管理下から離れ、循環動態を含めた全身状態が不安定な状態にある。また、心機能が低下している患者、生命に危険のある心室性の不整脈の患者及び敗血症に伴う不整脈の患者も同様に全身状態が不安定な状態と考えられるので、安全性を考慮し投与速度を低下させる具体的な目安として、成人では、収縮期血圧では低心拍出量症候群の診断基準とされる 90mmHg、心拍数では徐脈と定義される 60 回/分を設定した。小児では、血圧の正常値は年齢ごとに異なるため、投与直前値から 20%以上の低下を目安とした。過度の心拍数減少については、心拍数の正常値の下限を参考に目安値を設定した。

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

7.6 本剤は、手術時の用法・用量に従い投与すると血中濃度は投与 2 分後に 1,080ng/mL に達し、以後、投与終了時までその濃度を維持し、また、投与終了 5 分後、15 分後の血中濃度はそれぞれ 409ng/mL、67ng/mL と推定されている。本剤の投与終了時の投与速度が 0.01mg/kg/min の場合では 5 分、0.04mg/kg/min の場合では 15 分で血中から消失すると考えられるので、複数回投与する場合の投与間隔は 5～15 分間を目安とすることと設定した。なお、手術後の用法・用量においても、ほぼ同様に血中から消失する。(「Ⅶ. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照)。

〈成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

7.7 心機能低下例の使用では、手術時及び手術後の用法・用量よりも慎重な用量調整が必要である。後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験[7, 8]の用量調整の規定では原則 1μg/kg/min で増減することとされており、以上を踏まえて注意を喚起した。また、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合、敗血症に伴う頻脈性不整脈の場合の使用においても心機能低下例と同様に慎重な用量調整が必要であることから、注意を喚起した。

〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

7.8 敗血症に伴う頻脈性不整脈の国内後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験[10]において本剤の投与開始後約 2 時間以内（投与量 1～2μg/kg/min）に、血圧低下、心停止、心拍数減少の重篤な副作用が認められている。血圧低下及び徐脈の事象について、投与開始時及び増量時に特に注意が必要であることから、注意を喚起した。

〈体重別静脈内持続投与速度表〉

精密持続点滴装置（シリンジポンプ又は輸液ポンプ）*を使用する場合：表内の単位は投与速度を表示

〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

① 本剤 50mg を 5mL に溶解した場合

投与時期 / 投与量 / 体重	用法及び用量		適宜調整
	投与開始から 1 分間	投与開始 1 分後以降	
	0.125mg/kg/min	0.04mg/kg/min	0.01～0.04mg/kg/min
30kg	22.5mL/時	7.2mL/時	1.8～ 7.2mL/時
40kg	30.0mL/時	9.6mL/時	2.4～ 9.6mL/時
50kg	37.5mL/時	12.0mL/時	3.0～12.0mL/時
60kg	45.0mL/時	14.4mL/時	3.6～14.4mL/時
70kg	52.5mL/時	16.8mL/時	4.2～16.8mL/時

② 本剤 50mg を 20mL に溶解した場合

投与時期 / 投与量 / 体重	用法及び用量		適宜調整
	投与開始から 1 分間	投与開始 1 分後以降	
	0.125mg/kg/min	0.04mg/kg/min	0.01～0.04mg/kg/min
30kg	90.0mL/時	28.8mL/時	7.2～28.8mL/時
40kg	120.0mL/時	38.4mL/時	9.6～38.4mL/時
50kg	150.0mL/時	48.0mL/時	12.0～48.0mL/時
60kg	180.0mL/時	57.6mL/時	14.4～57.6mL/時
70kg	210.0mL/時	67.2mL/時	16.8～67.2mL/時

〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

① 本剤 50mg を 5mL に溶解した場合

投与時期 / 投与量 / 体重	開始用量		最大用量	
	投与開始から 1 分間	投与開始 1 分後以降	投与開始から 1 分間	投与開始 1 分後以降
	0.06mg/kg/min	0.02mg/kg/min	0.125mg/kg/min	0.04mg/kg/min
30kg	10.8mL/時	3.6mL/時	22.5mL/時	7.2mL/時
40kg	14.4mL/時	4.8mL/時	30.0mL/時	9.6mL/時
50kg	18.0mL/時	6.0mL/時	37.5mL/時	12.0mL/時
60kg	21.6mL/時	7.2mL/時	45.0mL/時	14.4mL/時
70kg	25.2mL/時	8.4mL/時	52.5mL/時	16.8mL/時

② 本剤 50mg を 20mL に溶解した場合

投与時期 / 投与量 / 体重	開始用量		最大用量	
	投与開始から 1 分間	投与開始 1 分後以降	投与開始から 1 分間	投与開始 1 分後以降
	0.06mg/kg/min	0.02mg/kg/min	0.125mg/kg/min	0.04mg/kg/min
30kg	43.2mL/時	14.4mL/時	90.0mL/時	28.8mL/時
40kg	57.6mL/時	19.2mL/時	120.0mL/時	38.4mL/時
50kg	72.0mL/時	24.0mL/時	150.0mL/時	48.0mL/時
60kg	86.4mL/時	28.8mL/時	180.0mL/時	57.6mL/時
70kg	100.8mL/時	33.6mL/時	210.0mL/時	67.2mL/時

〈成人の心機能低下例における頻脈性不整脈〉

本剤 50mg を 50mL に溶解した場合

投与量 / 体重	用法及び用量	
	投与開始時	適宜調整
	1μg/kg/min	1～10μg/kg/min
30kg	1.8mL/時	1.8～18.0mL/時
40kg	2.4mL/時	2.4～24.0mL/時
50kg	3.0mL/時	3.0～30.0mL/時
60kg	3.6mL/時	3.6～36.0mL/時
70kg	4.2mL/時	4.2～42.0mL/時

〈生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合〉

本剤 50mg を 50mL に溶解した場合

投与量 / 体重	用法及び用量		
	投与開始時	適宜調整	最大用量
	1μg/kg/min	1～10μg/kg/min	40μg/kg/min
30kg	1.8mL/時	1.8～18.0mL/時	72.0mL/時
40kg	2.4mL/時	2.4～24.0mL/時	96.0mL/時
50kg	3.0mL/時	3.0～30.0mL/時	120.0mL/時
60kg	3.6mL/時	3.6～36.0mL/時	144.0mL/時
70kg	4.2mL/時	4.2～42.0mL/時	168.0mL/時

〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

本剤 50mg を 50mL に溶解した場合

投与量 / 体重	用法及び用量	
	投与開始時	最大用量
	1μg/kg/min	20μg/kg/min
30kg	1.8mL/時	36.0mL/時
40kg	2.4mL/時	48.0mL/時
50kg	3.0mL/時	60.0mL/時
60kg	3.6mL/時	72.0mL/時
70kg	4.2mL/時	84.0mL/時

〈小児の心機能低下例における頻脈性不整脈〉

体重に応じ薬液濃度を調整する。

① 本剤の投与速度を 0.5～5mL/時とする場合

投与量 / 体重	用法及び用量		薬液濃度 (mg/mL)
	投与開始時	適宜調整	
	1μg/kg/min	1～10μg/kg/min	
2.5kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	0.3
5kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	0.6
10kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	1.2
20kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	2.4
30kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	3.6
40kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	4.8
50kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	6
60kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	7.2
70kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	8.4

② 本剤の投与速度を 1～10mL/時とする場合

投与量 / 体重	用法及び用量		薬液濃度 (mg/mL)
	投与開始時	適宜調整	
	1μg/kg/min	1～10μg/kg/min	
2.5kg	1mL/時	1～10mL/時	0.15
5kg	1mL/時	1～10mL/時	0.3
10kg	1mL/時	1～10mL/時	0.6
20kg	1mL/時	1～10mL/時	1.2
30kg	1mL/時	1～10mL/時	1.8
40kg	1mL/時	1～10mL/時	2.4
50kg	1mL/時	1～10mL/時	3
60kg	1mL/時	1～10mL/時	3.6
70kg	1mL/時	1～10mL/時	4.2

＊：2010 年 5 月 13 日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課・安全対策課事務連絡『医薬品の用法及び用量等における「シリンジポンプ」等の表記の取扱いについて』により変更

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

《手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置》

該当しない

《手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置》

該当しない

《成人の心機能低下例における頻脈性不整脈》

評価資料	試験の目的	登録例数	対象
後期第Ⅱ相/第Ⅲ相単盲検比較試験（ONO-1101-29 試験）	有効性及び安全性の検討	214	心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動・粗動）患者

《生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合》

評価資料	試験の目的	登録例数	対象
後期第Ⅱ相/第Ⅲ相非盲検非対照試験（ONO-1101-30 試験）	有効性及び安全性の検討	29	再発性の心室性不整脈（心室細動、血行動態不安定な心室頻拍）患者

《敗血症に伴う頻脈性不整脈》

評価資料	試験の目的	登録例数	対象
後期第Ⅱ相/第Ⅲ相非盲検並行群間比較試験（ONO-1101-32 試験）	有効性及び安全性の検討	151	敗血症に伴う頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、洞性頻脈）患者

《小児の心機能低下例における頻脈性不整脈》

評価資料	試験の目的	登録例数	対象
後期第Ⅱ相/第Ⅲ相非盲検非対照試験（ONO-1101-31 試験）	有効性及び安全性の検討	30	生後 3 ヵ月以上 15 歳未満の小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）患者

(2) **臨床薬理試験**

1) **単回投与試験**

健康成人男子各 5 例に 0.04 及び 0.08mg/kg/min の 60 分間静脈内持続投与を実施した。心拍数は投与中から投与終了 15 分後に約 5～8%の有意な心拍数減少が認められた（p＜0.05、p＜0.01 又は p＜0.001、投与前値との対応のある t 検定）。最も減少した症例では投与前 59 回/分から投与中 49 回/分の変化であった。血圧の変動については収縮期血圧に投与中約 2～4%の低下が見られた。自・他覚所見及び心電図については本試験では特に異常は認められなかった。臨床検査については、いずれも軽微な変動であった。また、心機能に対する影響を検討する目的で実施した心エコー試験においては、0.08mg/kg/min で駆出率（EF）、心拍出量（CO）、一回拍出量（SV）等の心収縮力系のパラメータに対する有意な抑制効果（negative inotropic action）は見られなかった。[12)]

中島　光好ほか：臨床医薬，**16**(10)：1531-1556，2000

2) **反復投与試験**

健康成人男子 5 例に 0.08mg/kg/min の 60 分間静脈内持続投与を 1 日 2 回（朝、夕）実施した。心拍数は投与中から投与終了 15 分後まで約 5%の減少を認めた。最も減少した症例では投与前 57 回/分から投与中 48 回/分の変化であった。血圧に関しても有意な低下が認められたが（p＜0.05、p＜0.01 又は p＜0.001、投与前値との対応のある t 検定）、最も低下した症例で収縮期圧は投与前 111mmHg から投与中 99mmHg、拡張期圧は投与前 57mmHg から投与中 43mmHg の変化であり、臨床上許容可能な変動であった。自・他覚所見及び心電図所見には本試験では異常を認めなかった。臨床検査については、正常範囲を外れるものが認められたが、臨床上問題ないと判断された。1 回目投与時には本用量でのβ遮断作用を確認する目的でマスター負荷試験を実施した。この結果、本剤投与中にのみ運動時最大心拍数の約 10%の減少が認められ、本用量におけるβ遮断効果が確認された。[12)]

中島　光好ほか：臨床医薬，**16**(10)：1531-1556，2000

注）本剤の〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉に対して承認されている用法・用量は、「ランジオロール塩酸塩として、1 分間 0.125mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後、0.04mg/kg/min の速度で静脈内持続投与する。投与中は心拍数、血圧を測定し 0.01～0.04mg/kg/min の用量で適宜調節する。」である。

また、本剤の〈手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置〉に対して承認されている用法・用量は、「ランジオロール塩酸塩として、1 分間 0.06mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後、0.02mg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始する。5～10 分を目安に目標とする徐拍作用が得られない場合は、1 分間 0.125mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後、0.04mg/kg/min の速度で静脈内持続投与する。投与中は心拍数、血圧を測定し 0.01～0.04mg/kg/min の用量で適宜調節する。」である。

また、本剤の〈成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈〉に対して承認されている用法・用量は、「ランジオロール塩酸塩として、1μg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始する。投与中は心拍数、血圧を測定し 1～10μg/kg/min の用量で適宜調節する。」である。

また、本剤の〈生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合〉に対して承認されている用法・用量は、「ランジオロール塩酸塩として、1μg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始する。投与中は心拍数、血圧を測定し 1～10μg/kg/min の用量で適宜調節する。なお、心室細動又は血行動態不安定な心室頻拍が再発し本剤投与が必要な場合には、心拍数、血圧を測定し最大 40μg/kg/min まで増量できる。」である。

さらに、本剤の〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉に対して承認されている用法・用量は、「ランジオロール塩酸塩として、1μg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始する。投与中は心拍数、血圧を測定し、維持量は適宜増減する。ただし、最大用量は 20μg/kg/min を超えないこと。」である。

(3) **用量反応探索試験**

《手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置》

探索的試験

<table>
<tr><td>試 験 名</td><td>後期第Ⅱ相非盲検比較試験 1)</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、非対照、非盲検、用量反応探索試験</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>上室性頻脈性不整脈として心拍数 120 回/分以上の発作性心房細動・粗動、及び発作性上室性頻拍を、心室性頻脈性不整脈として心室性期外収縮を有する患者</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>・15～70 歳の患者
・原則として 120 回/分以上の心拍数を有する患者
・発作性心房細動・粗動については新鮮例とする。発作性上室性頻拍については誘発発作を対象としてもよい</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・急性心筋梗塞（発症 1 ヵ月以内）の患者
・中等症ないし重症心不全（NYHA 分類Ⅲ・Ⅳ度）の患者
・Ⅱ度以上の房室ブロックの患者
・洞不全症候群等の刺激伝導障害を有する患者
・原則として血圧が 100/70mmHg 以下の患者
・貧血や感染症等心臓以外（甲状腺機能障害を除く）に起因する頻脈性不整脈の患者
・肝臓、腎臓、血液等に重篤な障害を有する患者
・妊婦、授乳期の女性又は妊娠の可能性のある患者、等</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>
<table>
<tr><td>投与群</td><td>急速静注（1min）</td><td>静脈内持続投与（10min）</td></tr>
<tr><td>L 群</td><td>0.06mg/kg/min</td><td>0.02mg/kg/min</td></tr>
<tr><td>M 群</td><td>0.125mg/kg/min</td><td>0.04mg/kg/min</td></tr>
<tr><td>H 群</td><td>0.25mg/kg/min</td><td>0.08mg/kg/min</td></tr>
</table>
L、M、H 群の順に投与する。なお、投与方法は各群ともにインフュージョンポンプを用いて 1 分間の急速静注を行った後、10 分間の静脈内持続投与を行う。</td></tr>
<tr><td>目　　的</td><td>発作性心房細動・粗動、発作性上室性頻拍に対する本剤の有効性と安全性並びに至適用量を検討する。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>i）PAf・PAF（発作性心房細動・粗動）、ii）PSVT（上室性頻拍）それぞれ以下の評価項目について検討する。
・不整脈改善度　・自覚症状改善度　・全般改善度、等</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>〔有効性〕
i）Paf・PAF（発作性心房細動・粗動）に対する成績
不整脈改善度
<table>
<tr><td>投与群</td><td>「中等度改善」以上</td><td>C-A 傾向検定</td></tr>
<tr><td>L 群</td><td>55.6%（10/18）</td><td rowspan="3">N.S.
p=0.2248</td></tr>
<tr><td>M 群</td><td>60.0%（12/20）</td></tr>
<tr><td>H 群</td><td>69.2%（ 9/13）</td></tr>
</table>
N.S.:not significant
心拍数の推移（発作停止例を含む）
<table>
<tr><td>投与群</td><td>終了時の発作停止及び間歇的停止と 79 回以下の割合</td><td>終了時の群間比較（C-A 傾向検定）</td></tr>
<tr><td>L 群</td><td>5.6%（ 1/18）</td><td rowspan="3">***
p=0.0008</td></tr>
<tr><td>M 群</td><td>55.0%（11/20）</td></tr>
<tr><td>H 群</td><td>58.3%（ 7/12）</td></tr>
</table>
*** : p<0.001
自覚症状改善度
<table>
<tr><td>投与群</td><td>「中等度改善」以上</td><td>C-A 傾向検定</td></tr>
<tr><td>L 群</td><td>15.4%（2/13）</td><td rowspan="3">*
p=0.0376</td></tr>
<tr><td>M 群</td><td>41.2%（7/17）</td></tr>
<tr><td>H 群</td><td>50.0%（5/10）</td></tr>
</table>
* : p<0.05</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="2">結　　果</td><td>
全般改善度
<table>
<tr><td>投与群</td><td>「中等度改善」以上</td><td>C-A 傾向検定</td></tr>
<tr><td>L 群</td><td>50.0%（ 9/18）</td><td rowspan="3">N.S.
p=0.2751</td></tr>
<tr><td>M 群</td><td>50.0%（10/20）</td></tr>
<tr><td>H 群</td><td>61.5%（ 8/13）</td></tr>
</table>
N.S.:not significant
ii) PSVT（上室性頻拍）に対する成績
不整脈改善度
<table>
<tr><td>投与群</td><td>「中等度改善」以上</td><td>C-A 傾向検定</td></tr>
<tr><td>L 群</td><td>47.1%（ 8/17）</td><td rowspan="3">N.S.
p=0.4352</td></tr>
<tr><td>M 群</td><td>57.1%（12/21）</td></tr>
<tr><td>H 群</td><td>50.0%（ 9/18）</td></tr>
</table>
心拍数の推移（発作停止例を含む）
<table>
<tr><td>投与群</td><td>終了時の発作停止及び間歇的停止と 79 回以下の割合</td><td>終了時の群間比較（C-A 傾向検定）</td></tr>
<tr><td>L 群</td><td>47.1%（ 8/17）</td><td rowspan="3">N.S.
p=0.5023</td></tr>
<tr><td>M 群</td><td>57.1%（12/21）</td></tr>
<tr><td>H 群</td><td>47.4%（ 9/19）</td></tr>
</table>
自覚症状改善度
<table>
<tr><td>投与群</td><td>「中等度改善」以上</td><td>C-A 傾向検定</td></tr>
<tr><td>L 群</td><td>43.8%（ 7/16）</td><td rowspan="3">N.S.
p=0.0741</td></tr>
<tr><td>M 群</td><td>66.7%（14/21）</td></tr>
<tr><td>H 群</td><td>68.8%（11/16）</td></tr>
</table>
N.S.: not significant
</td></tr>
<tr><td>〔安全性〕
i) Paf・PAF（発作性心房細動・粗動）
副作用の発現例数は、L 群 2 例（8.7%）、M 群 0 例、H 群 0 例であった。
副作用の内訳はL 群の「低血圧」1 例と「胸が重く息苦しい」1 例であった。
本剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常はL 群 1 例 3 件、M 群 3 例 3 件であった。
ii) PSVT（上室性頻拍）
副作用の発現例数は、L 群 1 例（5.6%）、M 群 1 例（4.8%）、H 群 1 例（4.8%）であった。
副作用の内訳はL 群で「腹部違和感」1 例、M 群で「頭痛」1 例、H 群で「低血圧」及びそれに伴う「冷汗」が 1 例であった。本剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常はL 群 4 例 5 件、M 群 2 例 4 件であった。
本試験において、死亡例及び重篤な副作用は認められなかった。</td></tr>
</table>

新　博次ほか：小野薬品工業社内資料（手術時：後期第Ⅱ相試験）

注）本剤の〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉に対して承認されている効能・効果は、「手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：心房細動、心房粗動、洞性頻脈」である。
また、本剤の〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉に対して承認されている用法・用量は、「ランジオロール塩酸塩として、1 分間 0.125mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後、0.04mg/kg/min の速度で静脈内持続投与する。投与中は心拍数、血圧を測定し 0.01～0.04mg/kg/min の用量で適宜調節する。」である。

《手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置》

探索的試験

<table>
<tr><td>試 験 名</td><td>前期第Ⅱ相非盲検試験[4)]</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、非対照、非盲検、4 用量漸増試験</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>手術後の上室性頻脈性不整脈を有する患者</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>・15～70 歳の患者
・手術後の上室性頻脈性不整脈のうち、手術後の観察期に安定して 5 分以上持続している発症早期で、原則として 120 回/分以上の心拍数を有する患者</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・慢性の心房細動・粗動の患者
・急性心筋梗塞（発症 1 ヵ月以内）の患者
・重症心不全（経験を積んだ担当医師が判断する）の患者
・Ⅱ度以上の房室ブロックの患者
・洞不全症候群の患者
・貧血や感染症等、心臓以外に起因する上室性頻脈性不整脈（甲状腺機能障害は含む）の患者
・肝臓、腎臓、血液等に重篤な障害を有する患者
・妊婦、授乳期の女性又は妊娠の可能性のある患者、等</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>
<table>
<tr><td>投与群</td><td>急速静注（1min）</td><td>静脈内持続投与（10min）</td></tr>
<tr><td>L 群</td><td>0.03mg/kg/min</td><td>0.01mg/kg/min</td></tr>
<tr><td>M 群</td><td>0.03mg/kg/min</td><td>0.02mg/kg/min</td></tr>
<tr><td>H 群</td><td>0.06mg/kg/min</td><td>0.04mg/kg/min</td></tr>
<tr><td>HH 群</td><td>0.125mg/kg/min</td><td>0.08mg/kg/min</td></tr>
</table>
L 用量より投与を開始し、投与終了時点で目標とする心拍数に達しない場合は、M 用量、H 用量、HH 用量へ増量投与する（4 用量漸増法）。</td></tr>
<tr><td>目　　的</td><td>本剤の手術後の上室性頻脈性不整脈に対する有効性、安全性、及び至適用量幅について探索的に検討する。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>・不整脈改善度　・自覚症状改善度　・全般改善度、等</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>〔有効性〕
<table>
<tr><td>評価項目</td><td>「中等度改善」以上</td></tr>
<tr><td>不整脈改善度</td><td>79.3%（23/29）</td></tr>
<tr><td>自覚症状改善度</td><td>77.8%（ 7/ 9）</td></tr>
<tr><td>全般改善度</td><td>86.2%（25/29）</td></tr>
</table>
徐拍化率（投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を認めた症例の割合）
<table>
<tr><td>投与群</td><td>症例数</td><td>心拍数減少症例</td><td>徐拍化率(%)</td><td>累積徐拍化率(%)</td></tr>
<tr><td>L 群</td><td>10</td><td>3</td><td>30.0</td><td>30.0</td></tr>
<tr><td>M 群</td><td>23</td><td>14</td><td>60.9</td><td>72.6</td></tr>
<tr><td>H 群</td><td>6</td><td>2</td><td>33.3</td><td>81.7</td></tr>
<tr><td>HH 群</td><td>2</td><td>2</td><td>100.0</td><td>100.0</td></tr>
<tr><td>合計</td><td>29</td><td>21</td><td>72.4</td><td>－</td></tr>
</table>
〔安全性〕
副作用発現率は 48.3%（14/29）であり、累積副作用発現率は L 群 23.1%、M 群 36.5%、H 群 36.5%及び HH 群 49.2%であった。各用量での副作用発現率は L 群 3 例（23.1%）4 件、M 群 4 例（17.4%）5 件、HH 群 1 例（20.0%）1 件で、主な副作用は血圧低下であった。
本試験において、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。</td></tr>
</table>

小野薬品工業社内資料（手術後：前期第Ⅱ相試験）

注）本剤の〈手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置〉に対して承認されている用法・用量は、「ランジオロール塩酸塩として、1 分間 0.06mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後、0.02mg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始する。5～10 分を目安に目標とする徐拍作用が得られない場合は、1 分間 0.125mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後、0.04mg/kg/min の速度で静脈内持続投与する。投与中は心拍数、血圧を測定し 0.01～0.04mg/kg/min の用量で適宜調節する。」である。

《成人の心機能低下例における頻脈性不整脈》

探索的試験

該当資料なし

《生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合》

探索的試験

該当資料なし

《敗血症に伴う頻脈性不整脈》

探索的試験

該当資料なし

《小児の心機能低下例における頻脈性不整脈》

探索的試験

該当資料なし

(4) **検証的試験**

1) **有効性検証試験**

《手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置》

・無作為化並行用量反応試験

<table>
<tr><td>試 験 名</td><td>後期第Ⅱ相二重盲検比較試験[13)]</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、非対照、二重盲検、群間比較試験</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>心拍数 100 回/分以上の非代償性の麻酔中上室性頻脈性不整脈患者</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>・20～70 歳の患者
・下記のいずれかに該当する患者
洞性頻脈の場合：麻酔中に 3 分以上持続する患者
洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈の場合：麻酔中に 1 分以上持続する患者
・浅麻酔や Hypovolemia 等頻脈の原因が特定できる場合は、これを是正した後もなお持続する患者</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・急性心筋梗塞（発症 1 ヵ月以内）の患者
・重症心不全（経験を積んだ担当医師が判断する）の患者
・Ⅱ度以上の房室ブロックの患者
・洞不全症候群の患者
・三環系及び四環系向精神薬を使用している患者
・肝臓、腎臓、血液等に重篤な障害を有する患者
・妊婦、授乳期の女性又は妊娠の可能性のある患者、等</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td><table><tr><td>投与群</td><td>急速静注（1min）</td><td>静脈内持続投与（10min）</td></tr><tr><td>L 群</td><td>0.03mg/kg/min</td><td>0.01mg/kg/min</td></tr><tr><td>M 群</td><td>0.06mg/kg/min</td><td>0.02mg/kg/min</td></tr><tr><td>H 群</td><td>0.125mg/kg/min</td><td>0.04mg/kg/min</td></tr></table>それぞれインフュージョンポンプを用いて、1 分間の急速静注を行った後、10 分間の静脈内持続投与を行う。
※麻酔薬の自律神経系への抑制作用及び交感神経緊張状態を考慮し、投与量は非麻酔時の後期第Ⅱ相非盲検比較試験の半量と設定した。</td></tr>
<tr><td>目　　的</td><td>麻酔時の上室性頻脈性不整脈に対する本剤の有効性、安全性、有用性及び至適用法・用量を検討する。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>・頻脈改善度（洞性頻脈改善度、頻脈性不整脈改善度（洞性頻脈以外））、安全度</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="2">結　　果</td><td>〔有効性〕
頻脈改善度
<table><tr><td>投与群</td><td>「中等度改善」以上</td><td>C-A 傾向検定</td></tr><tr><td>L 群</td><td>67.4%（31/46）</td><td rowspan="3">**
p=0.0038</td></tr><tr><td>M 群</td><td>77.8%（35/45）</td></tr><tr><td>H 群</td><td>90.7%（39/43）</td></tr></table>** : p＜0.01</td></tr>
<tr><td>〔安全性〕
副作用の発現例数はL群で5例（10.2%）、M群で8例（17.4%）、H群で6例（13.3%）であった。副作用の内訳は「血圧低下」、「低血圧」であった。治験薬と因果関係の否定できない臨床検査値異常変動はL群15例32件、M群11例31件、H群12例27件であった。
本試験において、死亡例及び重篤な副作用は認められなかった。</td></tr>
</table>

吉矢　生人ほか：臨床医薬，**16**(10)：1557-1577，2000

注）本剤の〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉に対して承認されている用法・用量は、「ランジオロール塩酸塩として、1 分間 0.125mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後、0.04mg/kg/min の速度で静脈内持続投与する。投与中は心拍数、血圧を測定し 0.01～0.04mg/kg/min の用量で適宜調節する。」である。

・比較試験

i）**第Ⅲ相二重盲検比較試験①** [2)]

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、群間比較試験</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>心拍数 100 回/分以上の非代償性の麻酔中上室性頻脈性不整脈患者</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>・20 歳以上の患者
・下記のいずれかに該当する患者
①虚血性心疾患ないし高血圧症を合併し、頻脈の持続が心機能を増悪させる危険を有する患者
②内分泌疾患に伴う頻脈性不整脈、その他手術や麻酔の侵襲による頻脈が持続し、治療を要すると認められる患者
・上室性頻脈性不整脈のうち、洞性頻脈は麻酔中に 3 分以上、洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈は麻酔中に 1 分以上持続する患者
・浅麻酔や Hypovolemia 等頻脈の原因が特定できる場合は、これを是正した後もなお持続する患者</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・急性心筋梗塞（発症 1 ヵ月以内）の患者
・重症心不全（経験を積んだ担当医師が判断する）の患者
・Ⅱ度以上の房室ブロックの患者
・洞不全症候群の患者
・三環系及び四環系向精神薬を使用している患者
・肝臓、腎臓、血液等に重篤な障害を有する患者
・妊婦、授乳期の女性又は妊娠の可能性のある患者、等</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td><table><tr><td>投与群</td><td>急速静注（1min）</td><td>静脈内持続投与（10min）</td></tr><tr><td>本剤群</td><td>0.125mg/kg/min</td><td>0.04mg/kg/min</td></tr><tr><td>プラセボ群</td><td>0mg/kg/min</td><td>0mg/kg/min</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>目　　的</td><td>プラセボを対照に麻酔時の上室性頻脈性不整脈に対する本剤の有効性、安全性及び有用性を検討する。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>・途中変更率（投与 5 分目で心拍数の 10%以上の徐拍効果がみられず、投与中止または他の薬剤に変更した症例の割合）
・頻脈性不整脈改善度（洞性頻脈改善度、上室性頻脈性不整脈改善度）
・有用度（極めて有用、有用、やや有用、有用とは思われない、好ましくない）、等</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>解析計画</td><td>途中変更率の薬剤間の比較には、χ^2 検定を行う。頻脈性不整脈改善度、有用度については、Wilcoxon の順位和検定を行う。有意水準は両側 5%とする。</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>
〔有効性〕
途中変更率
途中変更率（「途中変更あり」の割合）は、本剤群 9.9%（11/111 例）、プラセボ群 67.4%（62/92 例）で、本剤群が有意に低かった。
<table>
<tr><th>投与群</th><th>変更率</th><th>χ^2検定</th></tr>
<tr><td>本剤群</td><td>9.9%（11/111）</td><td rowspan="2">***
p=0.0001</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>67.4%（62/ 92）</td></tr>
</table>
***：p＜0.001
頻脈性不整脈改善度
頻脈性不整脈改善度（「中等度改善」以上）は、本剤群で 80.3%（94/117 例）、プラセボ群 9.4%（12/127 例）に比較し有意に高い改善率を示した。
<table>
<tr><th>投与群</th><th>「中等度改善」以上</th><th>Wilcoxon の順位和検定</th></tr>
<tr><td>本剤群</td><td>80.3%（94/117）</td><td rowspan="2">***
p=0.0001</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>9.4%（12/127）</td></tr>
</table>
***：p＜0.001
有用度
有用度（「有用」以上）は、本剤群 75.6%（90/119 例）、プラセボ群 8.7%（11/127 例）で、本剤群が有意に高かった。
<table>
<tr><th>投与群</th><th>「有用」以上</th><th>Wilcoxon の順位和検定</th></tr>
<tr><td>本剤群</td><td>75.6%（90/119）</td><td rowspan="2">***
p=0.0001</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>8.7%（11/127）</td></tr>
</table>
***：p＜0.001
</td></tr>
<tr><td></td><td>
〔安全性〕
本試験における副作用発現例数は本剤群で 25 例（18.4%）、プラセボ群で 6 例（4.3%）であった。本剤群の副作用の内訳は、低血圧 18 例（13.2%）、ショック、呼気障害、ST 低下、肺動脈圧上昇各 1 例（0.7%）、臨床検査値異常 4 例（2.9%）（6 件）であった。プラセボ群の副作用の内訳は、2 段脈、多源性心室性期外収縮、低血圧各 1 例（0.7%）、臨床検査値異常 4 例（2.9%）（9 件）であった。本剤群で投与中止に至ったのは低血圧 4 例であった。死亡例を含む重篤な副作用は認められなかった。
</td></tr>
</table>

吉矢　生人ほか：臨床医薬，13(19)：4949-4978，1997

ii）第Ⅲ相二重盲検比較試験② [3)]

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>緊急治療を要する高リスクの麻酔中上室性頻脈性不整脈患者</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>・20 歳以上、体重 90kg 以下の患者
・下記のⅠ、Ⅱの少なくともいずれかを満たす患者
Ⅰ．以下の a かつ b を満たす患者
a 術前状態が①～④の少なくともいずれかに該当する患者（心筋虚血の高リスク患者）
①高血圧症の合併がある患者又は既往があり降圧剤の治療を受けている患者
②心筋梗塞の既往がある患者又は心筋梗塞の合併があり治療を受けている患者
③狭心症の合併があり治療を受けている患者
④術前検査で心電図（安静時又は運動負荷時）、心エコー等で虚血性変化の認められる患者
b 麻酔中上室性頻脈性不整脈で①～③の少なくともいずれかの基準を満たす患者
・洞性頻脈の場合
①心拍数 120 回/分以上を 3 分以上持続する患者
②心拍数 100 回/分以上かつ RPP（Rate Pressure Product）15,000bpm・mmHg 以上を 3 分以上持続する患者
・洞性頻脈以外の場合
③心拍数 100 回/分以上を 1 分以上持続する患者
Ⅱ．麻酔中上室性頻脈性不整脈で、心拍数 100 回/分以上を 1 分以上持続し、心拍数増加に伴う心電図 ST の変動（0.1mV 以上の変動）が新たに発現した患者
・浅麻酔や Hypovolemia 等頻脈の原因が特定できる場合は、これを是正した後もなお持続する患者</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・急性心筋梗塞（発症 1 ヵ月以内）の患者
・重症心不全（NYHA 分類Ⅲ度以上）の患者
・Ⅱ度以上の房室ブロックの患者
・洞不全症候群の患者（ペースメーカー植え込み例を含む）
・術前 1 週間以内に三環系及び四環系向精神薬を使用した患者
・術前 1 週間以内にβ遮断薬（経口剤）を使用した患者
・術前 1 週間以内の臨床検査値に①AST(GOT)100IU/L 以上かつ ALT(GPT) 100IU/L 以上、②BUN25mg/dL 以上かつクレアチニン 2mg/dL 以上、又は③中等度以上の粘膜［歯肉、鼻］出血のいずれかを認める患者
・妊婦、授乳期の女性又は妊娠の可能性のある患者
・全ての治験薬の投与終了後 6 ヵ月を経過していない患者、等</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td><table>
<tr><td>投与群</td><td>急速静注（1min）</td><td>静脈内持続投与（10min）</td></tr>
<tr><td>本剤群</td><td>0.125mg/kg/min</td><td>0.04mg/kg/min</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>0mg/kg/min</td><td>0mg/kg/min</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>目　　的</td><td>麻酔中上室性頻脈性不整脈に対する本剤の有効性及び安全性をプラセボ対照多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験法により検討する。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>・頻脈性不整脈改善度（著明改善：30%以上の徐拍化、中等度改善：20%以上 30%未満の徐拍化、軽度改善：10%以上 20%未満の徐拍化、不変：10%未満の変動、悪化：10%以上の増加又は心拍数が 60 回/分以下）</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>・途中変更率（投与 5 分目で心拍数の 10%以上の徐拍効果がみられず、投与を中止又は他の薬剤に変更された症例の割合）、心拍数等の経時的推移、等</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>解析計画</td><td>・頻脈性不整脈改善度
プラセボを対照とした群間比較を行う。改善率（中等度改善以上の割合）についてχ^2検定を行う。また、副次的にWilcoxon順位和検定を行う。
・途中変更率
χ^2検定を行う。
・心拍数等の推移
各観察時点の平均、標準偏差、投与前値に対する変化量（心拍数は変化率）を算出し、投与終了時の変化量についてt検定を行う。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">結　　果</td><td>〔有効性〕
主要評価項目：頻脈性不整脈改善度
頻脈性不整脈改善度（「中等度改善」以上）は、本剤群で 85.7%の改善率を認め、プラセボ群10.0%と比較し有意に高い改善率を示した。
<table>
<tr><td>投与群</td><td>「中等度改善」以上</td><td>χ^2検定</td><td>Wilcoxonの
順位和検定#</td></tr>
<tr><td>本剤群</td><td>85.7%（18/21）</td><td rowspan="2">***
p=0.0001</td><td rowspan="2">***
p=0.0001</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>10.0%（ 2/20）</td></tr>
</table>
***：p＜0.001
#:第Ⅲ相二重盲検比較試験①との比較

副次評価項目：途中変更率
途中変更率（「途中変更あり」の割合）は、本剤群9.5%、プラセボ群75.0%で、本剤群が有意に低かった。
<table>
<tr><td>投与群</td><td>途中変更率</td><td>χ^2検定</td></tr>
<tr><td>本剤群</td><td>9.5%（ 2/21）</td><td rowspan="2">***
p=0.0001</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>75.0%（15/20）</td></tr>
</table>
***：p＜0.001</td></tr>
<tr><td>〔安全性〕
本試験における副作用発現例数は、本剤群で9例（33.3%）、プラセボ群で4例（14.8%）であった。本剤群の副作用の内訳は、低血圧7例（25.9%）（10件）、ST低下、T波の陰性化、徐脈各1例（3.7%）であった。プラセボ群の副作用の内訳は、血圧低下2例（7.4%）（2件）、T波の陰性化、嘔吐各1例（3.7%）であった。死亡例は、本剤群では認められず、プラセボ群で1例（因果関係不明）が認められた。重篤な有害事象は、本剤群で低血圧1例、プラセボ群で再灌流症候群及び閉塞性動脈硬化症1例、総蛋白減少及びアルブミン低下1例であった。投与中止例は、本剤群で低血圧1例であった。</td></tr>
</table>

吉矢　生人ほか：臨床医薬，18(9)：1049-1076，2002

《手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置》

・無作為化並行用量反応試験

<table>
<tr><td>試 験 名</td><td>後期第Ⅱ相非盲検試験[5]</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、非対照、非盲検、4 用量漸増試験</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>手術後の上室性頻脈性不整脈を有する患者</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>・20～80 歳の患者
・Hypovolemia、電解質異常、発熱、痛み等頻脈の原因が特定できる場合はこれを是正した後もなお残る非代償的で、①洞性頻脈の場合は心拍数が 120 回/分以上が 3 分以上持続する患者、②上室性不整脈で緊急的な心拍数のコントロールを必要とする場合は心拍数 100 回/分以上が 1 分以上持続する患者
・手術後 7 日以内の患者</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・急性心筋梗塞（発症 1 ヵ月以内）の患者
・重症心不全（経験を積んだ担当医師が判断する）の患者
・Ⅱ度以上の房室ブロックの患者
・洞不全症候群の患者
・三環系及び四環系向精神剤を使用している患者
・重篤な肝、腎、心、血管系疾患を有する患者
・薬剤アレルギーの既往のある患者
・妊婦及び妊娠の可能性のある患者、等</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>
<table>
<tr><td>投与群</td><td>急速静注（1min）</td><td>静脈内持続投与（10min）</td></tr>
<tr><td>LL 群</td><td>0.015mg/kg/min</td><td>0.005mg/kg/min</td></tr>
<tr><td>L 群</td><td>0.03mg/kg/min</td><td>0.01mg/kg/min</td></tr>
<tr><td>M 群</td><td>0.06mg/kg/min</td><td>0.02mg/kg/min</td></tr>
<tr><td>H 群</td><td>0.125mg/kg/min</td><td>0.04mg/kg/min</td></tr>
</table>
LL 用量より投与を開始し、11 分時点で目標とする心拍数に達しない場合は、L 用量、M 用量、H 用量へ増量投与する（4 用量漸増法）。</td></tr>
<tr><td>目　　的</td><td>本剤の手術後の上室性頻脈性不整脈に対する有効性、安全性及び至適用量幅について検討する。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>・徐拍効果（投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を認めた症例の割合）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">結　　果</td><td>〔有効性〕
<table>
<tr><td rowspan="2">投与群</td><td colspan="4">「中等度改善」以上</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>用量別改善率(%)</td><td>累積改善率(%)</td><td>95%信頼区間</td></tr>
<tr><td>LL 群</td><td>10/88</td><td>11.4</td><td>11.4</td><td>(4.7～18.0)</td></tr>
<tr><td>L 群</td><td>18/76</td><td>23.7</td><td>32.4</td><td>(22.5～42.2)</td></tr>
<tr><td>M 群</td><td>25/55</td><td>45.5</td><td>63.1</td><td>(52.7～73.5)</td></tr>
<tr><td>H 群</td><td>19/29</td><td>65.5</td><td>87.3</td><td>(80.0～94.6)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>〔安全性〕
副作用は 29 例 37 件（27.9%）に認められ、累積副作用発現率は LL 群 5.8%、L 群 13.1%、M 群 20.6%及び H 群 30.5%であった。各用量での副作用発現率は LL 群 6 例（5.8%）、L 群 7 例（7.8%）、M 群 6 例（8.6%）、H 群 5 例（12.5%）で主な副作用は「血圧低下」で 22 例 23 件に認められた。
本試験において、因果関係を否定できない死亡例は認められなかったが、重篤な副作用が LL 群に、高度の徐脈（心停止）が 1 例認められた。
また、投与中止に至った副作用（多くは血圧低下）が LL 群 4 例、L 群 4 例、M 群 3 例、H 群 2 例に認められた。</td></tr>
</table>

妙中　信之ほか：Clin.Drug Investig.，**33**(7)：505-514，2013

注）本剤の〈手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置〉に対して承認されている用法・用量は、「ランジオロール塩酸塩として、1 分間 0.06mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後、0.02mg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始する。5～10 分を目安に目標とする徐拍作用が得られない場合は、1 分間 0.125mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後、

0.04mg/kg/min の速度で静脈内持続投与する。投与中は心拍数、血圧を測定し 0.01～0.04mg/kg/min の用量で適宜調節する。」である。

・比較試験

試 験 名	第Ⅲ相二重盲検比較試験[6]
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験
対　　象	心筋虚血の高リスク患者の客観的な基準を満たす手術後の上室性頻脈性不整脈を有する患者
主な登録基準	・20 歳以上の患者 ・下記のⅠ、Ⅱのいずれかを満たす患者 Ⅰ．以下の a 又は b のいずれか、及び c を満たす患者 a 術前状態が①～④のいずれかを満たす患者（心筋虚血の高リスク患者） ①高血圧症の合併のある患者 ②心筋梗塞の合併、又は既往のある患者 ③狭心症の合併のある患者 ④術前検査で虚血性変化の認められる患者 b 心臓血管手術、食道癌摘出術、開胸術又は上腹部手術施行患者（心臓血管手術又は大侵襲手術施行患者） c 手術後の上室性頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、発作性上室性頻拍、洞性頻脈等）で①又は②を満たす患者 ①洞性頻脈の場合は心拍数 120 回/分以上を 3 分以上持続する患者 ②洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈の場合は、心拍数 120 回/分以上を 1 分以上持続する患者 Ⅱ．手術後の上室性頻脈性不整脈で、心拍数 120 回/分以上を 1 分以上持続し、心拍数増加に伴う心電図 ST 異常（0.1mV 以上の変動）を認める患者 ・手術後 7 日以内の患者 ・Hypovolemia 等頻脈の原因が特定できる場合は、これを是正した後もなお持続する患者
主な除外基準	・急性心筋梗塞（発症 1 ヵ月以内）患者 ・重症心不全（手術直前の NYHA 分類 Ⅲ度以上）患者 ・Ⅱ度以上の房室ブロック患者 ・洞不全症候群の患者（ペースメーカー植え込み症例を含む） 徐脈頻脈症候群の既往がある場合、精密検査を行うなど洞不全症候群の判定を慎重に実施する ・手術後に三環系及び四環系向精神薬を使用している患者 ・手術後にβ遮断薬（経口剤）を使用している患者 ・対照観察期に血圧の低下（90/60mmHg 未満）が認められた患者 ・術前 2 週間以内の臨床検査値に①、②のいずれかを認める患者 ①AST（GOT）、ALT（GPT）が施設正常値の 2.5 倍以上（あるいは 100U/L 以上）かつ総ビリルビン値 3.0mg/dL 以上 ②BUN25mg/dL 以上かつクレアチニン 2mg/dL 以上 ・アレルギー等薬剤過敏体質の患者 ・妊婦、授乳期の女性又は妊娠の可能性のある患者 ・全ての治験薬の投与終了後 6 ヵ月を経過していない患者、等

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>
<table>
<tr><td rowspan="2">投与群</td><td colspan="2">Step①</td><td rowspan="2">→</td><td colspan="2">Step②</td></tr>
<tr><td>急速静注
（1min）</td><td>静脈内持続投与
（10min）</td><td>急速静注
（1min）</td><td>静脈内持続投与
（10min）</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>0mg/kg/min</td><td>0mg/kg/min</td><td>→</td><td>0mg/kg/min</td><td>0mg/kg/min</td></tr>
<tr><td>L→M 群</td><td>0.03
mg/kg/min</td><td>0.01
mg/kg/min</td><td>→</td><td>0.06
mg/kg/min</td><td>0.02
mg/kg/min</td></tr>
<tr><td>M→H 群</td><td>0.06
mg/kg/min</td><td>0.02
mg/kg/min</td><td>→</td><td>0.125
mg/kg/min</td><td>0.04
mg/kg/min</td></tr>
</table>
Step①より投与開始し、投与 11 分時点で徐拍目標に達しない場合は Step②へと漸増投与する。Step②の途中で徐拍目標に達した場合は投与を終了してもよいこととする。
</td></tr>
<tr><td>目　　的</td><td>本剤の手術後の上室性頻脈性不整脈に対する本剤の有効性、安全性及び至適用量幅について検討する。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>・最終用量改善率（投与直前の心拍数に対する徐拍率 20%以上、かつ心拍数 100 回/分未満を認めた症例の割合）</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>・心拍数等の推移</td></tr>
<tr><td>解析計画</td><td>・主要評価項目
プラセボを対照とした群間比較を行う。最終用量での Bonferroni 型の χ^2 検定を行う。
・副次評価項目
心拍数等の推移については、投与直前からの変化率に対する Dunnett 検定を行う。ただし、多重性は考慮しない。</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>〔有効性〕
頻脈性不整脈改善率を検討したところ、最終用量改善率は、M→H 群で 42.0%（21/50 例）を認め、プラセボ群 0%（0/48 例）に比較し有意に高い改善率を示し、優越性が検証された。
<table>
<tr><td rowspan="2">投与群</td><td rowspan="2">最終用量改善率</td><td>主解析</td><td>副次的解析</td></tr>
<tr><td>χ^2 検定
（Bonferroni 型の補正）</td><td>χ^2 検定</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>0.0%（ 0/48）</td><td rowspan="3">プラセボ群 vs L→M 群
＊ p=0.0001
プラセボ群 vs M→H 群
＊ p=0.0001</td><td rowspan="3">L→M群vs M→H群
N.S. p=0.1050</td></tr>
<tr><td>L→M 群</td><td>60.4%（29/48）</td></tr>
<tr><td>M→H 群</td><td>42.0%（21/50）</td></tr>
</table>
また、心拍数は投与 6 分後から M→H 群でプラセボ群に比べ有意に減少した（p＜0.05、投与直前からの変化率に対する Dunnett 検定）。この減少効果は投与中持続し、投与終了 5 分後で最大の徐拍効果を示し、投与終了 30 分後には効果は消失した。さらに、心仕事量の指標として Rate-pressure-product（RPP）は、投与 6 分後に投与直前に比べ、M→H 群で有意に減少し（p＜0.05、投与直前からの変化率に対する Dunnett 検定）、投与終了 15 分後時点で有意な差は認められなかった。</td></tr>
<tr><td></td><td>〔安全性〕
本試験における副作用発現例数は、M→H 群で 10 例（19.6%）、プラセボ群で 5 例（9.3%）であった。M→H 群の副作用の内訳は、血圧低下 4 例（7.8%）（5 件）、臨床検査値異常 6 例（11.8%）（14 件）であった。プラセボ群の副作用の内訳は、血圧低下、心室性期外収縮各 1 例（1.9%）、臨床検査値異常 3 例（5.6%）（6 件）であった。投与中止は、M→H 群で血圧低下 2 例に認められた。死亡例及び重篤な副作用は認められなかった。
なお、本試験では承認外用量（step①で初期量持続投与 0.03mg/kg/min を 1 分間、静脈内持続投与 0.01mg/kg/min、step②で初期量持続投与 0.06mg/kg/min を 1 分間、静脈内持続投与 0.02mg/kg/min）が 55 例に投与された。副作用発現例数は 13 例（23.6%）であった。主な副作用は低血圧 6 例であった。死亡例は認められなかった。重篤な副作用は低血圧 1 例であり、投与中止された。</td></tr>
</table>

妙中　信之ほか：Am.J.Cardiovasc.Drugs，**13**(5)：353-364，2013

注）本剤の〈手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置〉に対して承認されている用法・用量は、「ランジオロール塩酸塩として、1 分間 0.06mg/kg/min の速度で静脈内持

続投与した後、0.02mg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始する。5～10 分を目安に目標とする徐拍作用が得られない場合は、1 分間 0.125mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後、0.04mg/kg/min の速度で静脈内持続投与する。投与中は心拍数、血圧を測定し 0.01～0.04mg/kg/min の用量で適宜調節する。」である。

《成人の心機能低下例における頻脈性不整脈》

・比較試験

試 験 名	後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験[7]
試験デザイン	多施設共同、実薬対照、単盲検、無作為化、並行群間比較試験
対　　象	心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動・粗動）患者
主な登録基準	・20 歳以上、体重 100kg 以下の入院患者 ・左室駆出率（LVEF）が 25～50%の患者 ・NYHA 心機能分類がⅢ度又はⅣ度の患者 ・120 回/分以上の心拍数を 10 分間以上持続している心房細動、心房粗動のいずれか、若しくはその両方を認める患者
主な除外基準	・電気的除細動が必要な患者　・人工呼吸器の挿管が必要な患者 ・重篤な弁狭窄を有する患者　・肺高血圧症による右心不全のある患者 ・洞不全症候群のある患者　・ジギタリス中毒の患者 ・房室ブロック、洞房ブロックのある患者 ・甲状腺機能亢進症の患者及びその疑いのある患者 ・植込み型心臓ペースメーカー又は植込み型除細動器若しくはその両方がある患者 ・WPW（Wolff-Parkinson-White）症候群の患者 ・心原性ショックの患者、あるいは収縮期血圧が 90mmHg 未満の患者 ・急性心筋梗塞発症後 1 ヵ月（30 日）以内の患者 ・糖尿病性ケトアシドーシス、あるいは代謝性アシドーシスのある患者 ・褐色細胞腫のある患者及びその疑いのある患者 ・閉塞性心筋疾患（特発性肥大性大動脈弁下狭窄など）の患者 ・ジギタリス製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 ・ジスルフィラム、シアナミドを投与中の患者 ・麻酔中及び手術後 7 日以内の頻脈性不整脈の患者、等
試験方法	本剤群：本剤 1μg/kg/min にて静脈内持続投与を開始し、適宜調節することとした。ただし、最大投与量として 10μg/kg/min を超えないこととした。 ジゴキシン群：ジゴキシン注射液 0.25mg を静脈内注射した。投与前に経口ジギタリス製剤を服用中の場合は、ジギタリス中毒が生じないように、個々の被験者の状態に応じて、ジゴキシン注射液の投与量を半量（0.125mg）とすることを可とした。その後、適宜、追加投与を行うこととし、初回投与後最大 72 時間まで追加投与を可とした。 なお、治験薬投与開始 2 時間後のすべての観察終了以降で緊急の徐拍化が不要と判断された場合は治験薬の追加投与を終了しても良いこととした。
目　　的	心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動・粗動）に対する本剤の有効性についてジゴキシンに対する優越性を検証するとともに、本剤の安全性を検討する。
主要評価項目	・治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化かつ心拍数 110 回/分未満を認めた被験者の割合
副次評価項目	・各時点の心拍数 ・治験薬投与開始 30 分後、1 時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化かつ心拍数 110 回/分未満を認めた被験者の割合、等
解析計画	有効性の比較は、治験薬投与直前の心拍数及び左室駆出率を共変量とした線形確率モデルを用いて行う。 血圧、心拍数、左室駆出率を調整した線形混合効果モデルを用いて、心拍数を群間比較した。各時点の群間比較には t 検定を、ベースラインとの比較には対応のある t 検定を用いる。

結　　果

〔有効性〕

主要評価項目

・20%以上の徐拍化かつ心拍数 110 回/分未満を達成した被験者の割合（投与開始 2 時間後）

治験薬投与開始 2 時間後における目標達成被験者の割合は、本剤群 48.0%であり、ジゴキシン群 13.9%に比較し、優越性が検証された。

解析対象集団：FAS

評価時点	投与群	目標達成被験者の割合 a)	調整解析 b)		
			目標達成被験者の割合	差及び差の 95%信頼区画 c)	p 値
治験薬投与開始 2 時間後	本剤群 ジゴキシン群	48.8%(40/82) 13.3%(13/98)	48.0% 13.9%	34.1 [22.1,46.2]	＜0.0001

a) 治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化かつ心拍数 110 回/分未満を認めた被験者の割合を表す。
ただし、以下の場合、治験薬投与 2 時間後の心拍数の測定値については不採用とした。
①治験薬投与開始 2 時間後の心電図記録上に洞調律（P 波の出現）を認めた場合。
②治験薬投与開始 2 時間以内に洞調律に復した（洞調律が 1 分間以上持続した）場合。

b) 治験薬投与直前の心拍数及び治験薬投与前の左室駆出率を共変量とした線形確率モデルを用いて算出した。

c) 差＝本剤群－ジゴキシン群

副次評価項目

・各時点の心拍数

本剤群はジゴキシン群と比較して治験薬投与開始1時間後及び2時間後に心拍数が有意に減少した。治験薬投与開始 2 時間後以降においても、本剤群の投与中、心拍数は概ね 100 回/分付近を推移した。

解析対象集団：FAS

投与群	心拍数（回/分）			
	投与直前	30 分後	1 時間後	2 時間後
本剤群	138.1±15.7	126.3±20.6	117.3±22.3*	110.2±19.2**
ジゴキシン群	138.0±15.0	128.3±19.3	125.4±20.4	122.3±20.5

平均値±標準偏差

＊：p=0.0003、＊＊：p<0.0001（治験薬投与直前の心拍数及び治験薬投与前の左室駆出率を共変量とした共分散分析によるジゴキシン群との比較）

・治験薬投与開始 30 分後、1 時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化かつ心拍数 110 回/分未満を認めた被験者の割合

治験薬投与開始 30 分後の目標達成被験者の割合は、本剤群 11.0%、ジゴキシン群 5.9%、治験薬投与開始 1 時間後の目標達成被験者の割合は、本剤群 24.4%、ジゴキシン群 12.1%であり、本剤群はジゴキシン群と比較して治験薬投与開始 1 時間後の目標達成被験者の割合が有意に高かった。

解析対象集団：FAS

評価時点	投与群	目標達成被験者の割合 a)	調整解析 b)		
			目標達成被験者の割合	差及び差の 95%信頼区画 c)	p 値
治験薬投与開始 30 分後	本剤群 ジゴキシン群	10.8%(9/83) 6.1%(6/99)	11.0% 5.9%	5.1 [-2.9,13.2]	0.2064
治験薬投与開始 1 時間後	本剤群 ジゴキシン群	24.4%(20/82) 12.1%(12/99)	24.4% 12.1%	12.3 [1.4,23.2]	0.0271

a) 心拍数の測定値を以下のように取り扱った。
①各評価時点の心電図記録上に洞調律（P 波の出現）を認めた場合、その評価時点における心拍数の測定値について不採用とした。
②洞調律に復した（洞調律が 1 分間以上持続した）時点以降の評価時点における心拍数の測定値について不採用とした。

結　　果	b) 治験薬投与直前の心拍数及び治験薬投与前の左室駆出率を共変量とした線形確率モデルを用いて算出した。 c) 差＝本剤群－ジゴキシン群
	〔安全性〕 本試験において本剤群で 93 例中 8 例（8.6%）に 10 件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。副作用の内訳は、低血圧・血圧低下・収縮期血圧低下 4 例（4.3%）、呼吸音異常 1 例（1.1%）、喘息 1 例（1.1%）、ALT（GPT）増加 1 例（1.1%）、AST（GOT）増加 1 例（1.1%）、発熱 1 例（1.1%）、C-反応性蛋白増加 1 例（1.1%）であった。 また、ジゴキシン群では 107 例中 1 例（0.9%）1 件に、血圧上昇の副作用が認められた。 なお、治験期間中の死亡例は本剤群 1 例、重篤な有害事象は本剤群 2 例［うっ血性心不全（死亡例）、塞栓性脳卒中］、ジゴキシン群 3 例（洞停止、尿崩症、肺炎球菌性肺炎）に認められたが、いずれも因果関係が否定された。 有害事象による本剤群の投与中止例は 3 例（塞栓性脳卒中、血圧低下、喘息各 1 例）であった。

永井　良三ほか：Circ.J.，77(4)：908-916，2013

《生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合》

該当資料なし

《敗血症に伴う頻脈性不整脈》

・比較試験

試 験 名	後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験[10]
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間比較
対　　象	敗血症に伴う頻脈性不整脈患者
主な登録基準	・20 歳以上の入院患者 ・以下の基準を満たす敗血症診療ガイドラインに準じた既存治療（呼吸・輸液管理を含む）下にある敗血症患者 ①感染症が疑われる又は微生物学的診断で感染が確認されており、感染に対する抗菌薬治療がされている患者 ②SOFA（Sequential Organ Failure Assessment）スコアが合計 2 点以上急上昇した患者 ③カテコラミンの投与を要し、平均動脈圧が 65mmHg 以上で 1 時間以上維持されている患者 ④観血的動脈圧カテーテル及び中心静脈カテーテルを挿入されている患者 ・カテコラミンの投与量を変更せずに 100 回/分以上の心拍数を 10 分間以上持続している心房細動、心房粗動、洞性頻脈のいずれか、又は併発を認める患者 ・直前の 2 つの選択基準を満たすことを治験（責任・分担）医師が確認してから 24 時間以内の患者 ・ICU に入室して 72 時間以内の患者
主な除外基準	・本治験薬の投与が禁忌の患者 ・植込み型心臓ペースメーカー若しくは植込み型除細動器又はその両方がある患者 ・敗血症以外の理由により、治験期間中に死亡する危険性が高い患者 ・登録前に禁止されている治療を受けた患者 ・総ビリルビンが 3.0mg/dL 以上の患者（登録前の最新の測定値） ・重篤なアレルギー既往のある患者 ・妊婦及び妊娠の可能性のある患者、等

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>対象患者を登録センターにより本剤群と既存治療群の2群に無作為に割付けした。
本剤群：登録後速やかに（原則、2時間以内）に本剤1μg/kg/minにて静脈内持続投与を開始する。投与中は心拍数、血圧を測定し、最大投与量として20μg/kg/minを超えない用量で適宜調節することにした。必須投与期間は登録96時間後までとされ、それ以降登録168時間後までが任意投与期間とされた。</td></tr>
<tr><td>目　　的</td><td>敗血症に伴う頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、洞性頻脈）に対する本剤の有効性について既存治療群に対する優越性を検証するとともに、本剤の安全性を検討する。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>・登録24時間後における心拍数を60～94回/分に調節できた被験者の割合</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>・新たな不整脈*を発現した被験者の割合
・登録28日後の死亡率、等
* 新たな不整脈とは、同意取得から登録前までの時点で発現していた頻脈性不整脈とは異なる種類の不整脈で、新たな治療を要する又は5分以上持続する不整脈とする（例：洞性頻脈から心房細動、洞性頻脈から発作性上室頻拍、心房細動から心室性不整脈等。なお、同種の不整脈からの増悪は該当しない）。</td></tr>
<tr><td>解析計画</td><td>有効性評価項目における主たる解析対象集団は、FAS（Full Analysis Set）とした。
主要評価項目
登録時の心拍数及び年齢により層別したMantel-Haenszel検定を用いて群間で比較した。
副次評価項目
・新たな不整脈を発現した被験者の割合
登録168時間後までに新たな不整脈を発現した被験者割合を群別に算出した。サブグループ解析として新たな不整脈の種類の内訳を群別に算出した。また、Kaplan-Meier法を用いて、登録から登録168時間後までの新たな不整脈の発現率及びその両側95%信頼区間を算出した。なお、Kaplan-Meier法を用いた信頼区間の算出には、Greenwoodの公式を用いた。更に、log-rank検定を用いて、群間の比較を行い、Cox比例ハザードモデルを用いて、本剤群の既存治療群に対するハザード比及びその両側の95%信頼区間を算出した。
・登録28日後の死亡率
Kaplan-Meier法を用いて、登録から登録28日後までの死亡率及びその両側95%信頼区間を算出した。なお、Kaplan-Meier法を用いた信頼区間の算出には、Greenwoodの公式を用いた。更に、log-rank検定を用いて、群間の比較を行い、Cox比例ハザードモデルを用いて、本剤群の既存治療群に対するハザード比及びその両側の95%信頼区間を算出した。</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>**〔有効性〕**
主要評価項目
登録24時間後における心拍数を60～94回/分に調節できた被験者割合は、本剤群で54.7％であり、既存治療群33.3％に比較し、優越性が検証された（Mantel-Haenszel検定、p=0.0031）。
解析対象集団：FAS
<table>
<tr><th>評価時点</th><th>投与群</th><th>目標達成被験者の割合</th><th>差a)及び差の95%信頼区間b)</th><th>p値</th></tr>
<tr><td>登録24時間後</td><td>本剤群
既存治療群</td><td>54.7%(41/75)
33.3%(25/75)</td><td>23.1%
[7.1, 37.5]</td><td>0.0031</td></tr>
</table>
a) 登録時の心拍数及び年齢により層別したMantel-Haenszel検定を用いて推計した。
b) Newcombeスコアに基づく信頼区間

副次評価項目
・新たな不整脈を発現した被験者割合
登録168時間後までに新たな不整脈（同意取得から登録前までの時点で発現していたものとは異なる不整脈で新たな治療を要する又は5分以上持続した不整脈）を発現した被験者割合は、本剤群及び既存治療群でそれぞれ9.3%（7/75例）、25.3%（19/75例）であり、本剤群で有意に低かった（log-rank検定、p=0.0149）［Cox比例ハザードモデルによるハザード比（95%信頼区間）：0.357（0.150～</td></tr>
</table>

結　　果	0.849)]。最も多く発現した新たな不整脈は心房細動で本剤群及び既存治療群で4例（5.3%）及び11例（14.7%）に発現した。 **・登録28日後の死亡率** 登録28日後までの死亡率は、本剤群で12.0%（9/75例）、既存治療群で20.0%（15/75例）であった（log-rank検定、p=0.2205））［Cox比例ハザードモデルによるハザード比（95%信頼区間）：0.599（0.262～1.370）］。
	〔安全性〕 治験期間中に認められた有害事象発現率は本剤群63.6%（49/77例）、既存治療群59.5%（44/74例）、副作用発現率は本剤群15.6%（12/77例）であった。 本剤群の主な副作用は、血圧低下5例（6.5%）、徐脈2例（2.6%）及び低血圧1例（1.3%）であった。本剤群で重篤な副作用は5例（6.5%）に認められ、血圧低下3例（3.9%）及び心停止、心拍数減少、駆出率減少各1例（1.3%）であった。副作用による投与中止例は6例（7.8%）であり、血圧低下3例（3.9%）及び心停止、心拍数減少、駆出率減少、低血圧各1例（1.3%）であった。死亡に至った有害事象として、本剤群では敗血性ショック1例（1.3%）に認められたが、因果関係は否定された。

垣花　泰之ほか：Lancet Respir. Med.，8：863-872，2020

《小児の心機能低下例における頻脈性不整脈》

該当資料なし

2）**安全性試験**

《手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置》

i）**第Ⅲ相一般臨床試験①** [14]

試験デザイン	非対照、非盲検試験
対　　象	麻酔中に100回/分以上の上室性頻脈性不整脈を有する患者
主な登録基準	・20歳以上の患者 ・頻脈性不整脈のうち、洞性頻脈は麻酔中に3分以上、洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈は麻酔中に1分以上持続する患者 ・浅麻酔やHypovolemia等頻脈の原因が特定できる場合は、これを是正した後もなお持続する患者
主な除外基準	・急性心筋梗塞（発症1ヵ月以内）の患者 ・重症心不全（経験を積んだ担当医師が判断する）の患者 ・Ⅱ度以上の房室ブロックの患者 ・洞不全症候群の患者 ・三環系及び四環系向精神薬を使用している患者 ・肝臓、腎臓、血液等に重篤な障害を有する患者 ・妊婦、授乳期の女性又は妊娠の可能性のある患者、等
試験方法	0.125mg/kg/minでの1分間の急速静注を行った後、0.04mg/kg/minでの10分間の静脈内持続投与を行う。原則11分間の投与を行うが、必要に応じて投与時間は減らしてもよい。また、投与回数も必要に応じて複数回投与してもよい。ただし、投与間隔は最低15分間あけることとする。
目　　的	麻酔中上室性頻脈性不整脈に対する本剤の頻回投与の有効性、安全性、有用性及び呼吸機能に対する影響を検討する。
評価項目	・頻脈性不整脈改善度（複数回）、呼吸機能、等

<table>
<tr><td rowspan="2">結　　果</td><td>〔有効性〕
頻脈性不整脈改善度
<table><tr><td></td><td>「中等度改善」以上</td></tr><tr><td>頻脈性不整脈改善度</td><td>81.8%（18/22）</td></tr><tr><td>投与１回目改善度</td><td>86.4%（19/22）</td></tr><tr><td>投与２回目改善度</td><td>88.9%（ 8/ 9）</td></tr><tr><td>投与３回目改善度</td><td>50.0%（ 1/ 2）</td></tr></table>心拍数の推移
<table><tr><td colspan="2" rowspan="2">項目</td><td colspan="4">心拍数（回/分）</td></tr><tr><td>実測値
平均±標準偏差</td><td>変化量（%）
平均±標準偏差</td><td>例数</td><td>群内比較</td></tr><tr><td rowspan="2">１回目</td><td>投与前</td><td>107.4±11.8</td><td>－</td><td>21</td><td>－</td></tr><tr><td>投与終了時</td><td>80.7± 5.4</td><td>−24.4±5.5</td><td>21</td><td>***
p=0.0001</td></tr><tr><td rowspan="2">２回目</td><td>投与前</td><td>112.1±12.6</td><td>－</td><td>9</td><td>－</td></tr><tr><td>投与終了時</td><td>83.4±10.3</td><td>−25.3±7.2</td><td>9</td><td>***
p=0.0001</td></tr></table>投与前に対する%での群内比較（paired-t 検定）</td></tr>
<tr><td>〔安全性〕
副作用（臨床症状）は、6 例、7 件に発現した。臨床症状及び因果関係が否定できない臨床検査値異常変動を合わせた副作用は 7 例（29.2%）に 9 件認められた。内訳は臨床症状では「低血圧」が 5 例 6 件、「動脈血酸素濃度の低下」が 1 例であった。
本試験においては、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った副作用は 1 例（低血圧）に認められた。</td></tr>
</table>

裏辻　悠子ほか：臨床医薬，**13**(19)：5009-5026，1997

ii）**第Ⅲ相一般臨床試験②** [15]

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>非対照、非盲検試験</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>麻酔中に 100 回/分以上の上室性頻脈性不整脈を有する患者</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>・20歳以上の患者
・頻脈性不整脈のうち、洞性頻脈は麻酔中に3分以上、洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈は麻酔中に1分以上持続する患者
・浅麻酔やHypovolemia等頻脈の原因が特定できる場合は、これを是正した後もなお持続する患者
・高血圧の既往があり降圧剤の治療を受けている患者、又は普段の血圧が160/95mmHg（WHO基準）を上回る患者</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・開胸術患者
・急性心筋梗塞（発症１ヵ月以内）の患者
・重症心不全（経験を積んだ担当医師が判断する）の患者
・Ⅱ度以上の房室ブロックの患者
・洞不全症候群の患者
・三環系及び四環系向精神薬を使用している患者
・肝臓、腎臓、血液等に重篤な障害を有する患者
・妊婦、授乳期の女性又は妊娠の可能性のある患者、等</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td><table><tr><td>投与群</td><td>急速静注（1min）</td><td>静脈内持続投与（10min）</td></tr><tr><td>L 用量</td><td>0.03mg/kg/min</td><td>0.01mg/kg/min</td></tr><tr><td>M 用量</td><td>0.03mg/kg/min</td><td>0.02mg/kg/min</td></tr><tr><td>H 用量</td><td>0.06mg/kg/min</td><td>0.04mg/kg/min</td></tr></table>L 用量より開始し、血圧、心拍数に注意しながら、11 分毎に漸増法により M 用量、さらに H 用量と増量する。各投与時間は 11 分とし、最大投与時間は 33 分とする。</td></tr>
</table>

目　　的	麻酔中上室性頻脈性不整脈に対する本剤の心循環系（左室機能）に対する影響を心エコーを用いて検討する。
評価項目	・頻脈性不整脈改善度 ・心収縮機能（分画面積変化 FAC、円周方向線維短縮 CFS、心拍数補正円周方向線維短縮 Vcfc） ・前負荷（拡張終期面積 EDA）、後負荷（左室収縮終期心壁ストレス LVESWS） ・心拡張機能（E/A：peak E 速度/ peak A 速度、DT：E 波の減速時間）、等

結　　果

心収縮機能パラメータの推移

測定時期	FAC（%）	CFS（%）	Vcfc（circ/sec）
投与前	0.47±0.13	0.29±0.08	0.70±0.22
L 用量投与終了時	0.46±0.14	0.27±0.11	0.67±0.23
M 用量投与終了時	0.44±0.16	0.26±0.12	0.64±0.25
H 用量投与終了時	0.44±0.13	0.27±0.10	0.68±0.24
終了 5 分後	0.48±0.15	0.30±0.11	0.74±0.29
終了 10 分後	0.49±0.14	0.30±0.11	0.76±0.29
終了 15 分後	0.46±0.11	0.29±0.08	0.71±0.20
終了 30 分後	0.50±0.14	0.30±0.11	0.71±0.26
終了 60 分後	0.51±0.15	0.32±0.12	0.79±0.30
群内比較（ANCOVA）	N.S.	N.S.	N.S.

負荷パラメータの推移

測定時期	EDA（cm^2）	LVESWS（g/cm^2）
投与前	12.8±2.8	72.4±18.3
L 用量投与終了時	14.3±2.2	85.0±37.0
M 用量投与終了時	13.8±2.6	78.9±34.7
H 用量投与終了時	13.7±2.6	77.3±31.5
終了 5 分後	13.3±2.0	67.1±27.9
終了 10 分後	13.6±2.0	67.6±27.5
終了 15 分後	13.6±2.3	78.0±31.2
終了 30 分後	14.0±2.6	71.5±31.8
終了 60 分後	14.8±1.3	67.8±20.6
群内比較（ANCOVA）	N.S.	N.S.

心拡張機能パラメータの推移

測定時期	peak E (cm/sec)	peak A (cm/sec)	E/A	DT (cm/sec)
投与前	53±23	59±13	0.9±0.4	83±12
L 用量投与終了時	49±13	49±16	1.1±0.5	107±31
M 用量投与終了時	48±14	40±13	1.4±0.7	139±31*
H 用量投与終了時	48±11	39±12	1.3±1.5	138±32*
終了 5 分後	47±10	41±12	1.2±0.4	139±34*
終了 10 分後	45±11	41±10	1.2±0.4	133±28*
終了 15 分後	49±14	47±12	1.1±0.4	134±32*
終了 30 分後	52± 7	48±10	1.1±0.2	139±27*
終了 60 分後	48±12	55±20	1.0±0.3	116±27
群内比較（ANCOVA）	N.S.	N.S.	N.S.	p<0.05

投与前に対する群内比較（LSD 法）＊：p<0.05、N.S.:not significant

〔安全性〕

副作用は 1 例に 2 件認められ、その内容は「低血圧」及び「徐脈」であった。いずれも治験薬の投与中止に至った。臨床検査値異常変動は認められなかった。本試験においては、死亡例及び重篤な副作用は認められなかった。

黒川　智 ほか：小野薬品工業社内資料（手術時：第Ⅲ相一般臨床試験）

注）本剤の〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉に対して承認されている用法・用量は、「ランジオロール塩酸塩として、1 分間 0.125mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後、0.04mg/kg/min の速度で静脈内持続投与する。投与中は心拍数、血圧を測定し 0.01～0.04mg/kg/min の用量で適宜調節する。」である。

iii) 第Ⅲ相一般臨床試験③ [16]

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>非対照、非盲検試験</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>気管内挿管時に頻脈を有する患者</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>原則として全身麻酔を要する手術施行患者のうち、下記の条件を満たす患者
・20歳以上の患者
・ASA（American Society of Anesthesiologist）分類による術前状態が1～2 度の患者
・担当医が麻酔中、心拍数管理を必要とする患者</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・急性心筋梗塞（発症 1 ヵ月以内）の患者
・重症心不全（経験を積んだ担当医師が判断する）の患者
・Ⅱ度以上の房室ブロックの患者
・洞不全症候群の患者
・三環系及び四環系向精神薬を使用している患者
・肝臓、腎臓、血液等に重篤な障害を有する患者
・妊婦、授乳期の女性又は妊娠の可能性のある患者、等</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>原則として、0.125mg/kg/min で 1 分間の急速静注を行った後、手術開始後安定時まで 0.04mg/kg/min の静脈内持続投与を行う。心拍数・血圧をモニターしながら、投与量は 0.02、0.01mg/kg/min に随時調節してもよい。</td></tr>
<tr><td>目　　的</td><td>本剤の気管内挿管時の頻脈に対する抑制効果を検討するとともに、持続投与における有効性、安全性及び有用性について検討する。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>・有効度、等</td></tr>
<tr><td rowspan="2">結　　果</td><td>〔有効度〕
<table><tr><td>「有効*」以上</td><td>60.7%（17/28）</td></tr></table>*挿管 1 分後の心拍数が 115 回/分以下</td></tr>
<tr><td>〔安全性〕
副作用（臨床症状）は 8 例、10 件に発現した。
臨床症状及び因果関係を否定できない臨床検査値異常をあわせた副作用発現率は 31.0%（9/29）であり、主たる症状は「低血圧」であった。
本試験においては、死亡例及び重篤な副作用は認められなかった。</td></tr>
</table>

蓮尾　浩 ほか：臨床医薬，16(10)：1579-1593，2000

《手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置》

該当資料なし

《成人の心機能低下例における頻脈性不整脈》

該当資料なし

《生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合》

試 験 名	後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験[9]
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対　　象	再発性の心室性不整脈患者
主な登録基準	・20 歳以上の入院患者 ・以下のいずれかの抗不整脈薬（静注・経口）が投与されているにもかかわらず、同意取得前 24 時間以内に血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の再発が確認されている患者。ただし、経口剤の抗不整脈薬に関しては、各薬剤の添付文書に従った最大維持用量あるいは最大忍容用量を同一用法・用量で 1 ヵ月以上投与している患者に限る。 ・アミオダロン塩酸塩 ・ニフェカラント塩酸塩 ・ソタロール塩酸塩
主な除外基準	・経皮的冠動脈形成術時の再灌流による一時的な心室頻拍あるいは心室細動を発現した患者、冠動脈の閉塞、又は冠動脈の狭窄後の一時的な心室頻拍あるいは心室細動を発現した患者 ・心原性ショックの患者、あるいは昇圧療法を実施しても収縮期血圧が 90mmHg 未満の患者（ただし、心室頻拍あるいは心室細動に起因するものは除く） ・糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者 ・房室ブロック（Ⅱ度以上）、洞不全症候群などの徐脈性不整脈患者（ただし、一時的あるいは永久的ペースメーカー治療を適切に施している場合は除く） ・肺動脈性肺高血圧症による右心不全のある患者 ・未治療の褐色細胞腫の患者 ・手術中の患者、等
試験方法	1μg/kg/min で静脈内持続投与を開始し、用量設定期間（1 時間）に 15～20 分間隔を目安に 1→2.5→5→10μg/kg/min まで増量する。有効性評価期間（48 時間）では原則として 10μg/kg/min を超えない範囲で適宜調節する。心室細動又は血行動態不安定な心室頻拍が再発した場合は、公比 2 倍を超えない範囲で最大 40μg/kg/min まで増量を可とする。任意投与期間における最大投与量も 40μg/kg/min までとする。減量を要する場合、維持用量が 10μg/kg/min 以下の場合は原則 1μg/kg/min、維持用量が 10μg/kg/min を超える場合は原則 1～10μg/kg/min の幅で減量する。
目　　的	本剤の再発性の心室性不整脈に対する有効性及び安全性について、多施設共同非盲検非対照試験により検討する。
主要評価項目	・有効性評価期間（48 時間）における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率
副次評価項目	・血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数 ・治験薬投与開始 30 日後の被験者の転帰
結　　果	**〔有効性〕** **主要評価項目** **・有効性評価期間（48 時間）における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率** 主要評価項目である有効性評価期間（48 時間）における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率§（Kaplan-Meier 推定値）は 77.78%（21/27 例）であり、95%信頼区間の下限は、閾値有効率 20%を上回った［95%信頼区間（57.09, 89.34）］。 § Kaplan-Meier 法を用いて、用量設定期間終了時（治験薬投与開始 1 時間後）から有効性評価期間終了時（治験薬投与開始 49 時間後）の発作非発現率及びその両側 95%信頼区間を算出した。なお、Kaplan-Meier 法を用いた信頼区間の算出には、二重対数変換を利用した Greenwood の公式を用いた。

結　　果	副次評価項目 ・血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数 有効性評価期間（用量設定期間終了後 0～48 時間）を通じての血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数の平均値±標準偏差は 9.3±7.9 回であった。用量設定期間終了後 0～12 時間、12～24 時間、24～36 時間及び 36～48 時間の発作回数の平均値±標準偏差は、それぞれ 4.5±6.9 回、2.8±4.7 回、2.5±1.9 回及び 1.3±1.5 回であった。 血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数は経時的に減少した。しかし、発作再発例 6 例のうち 5 例は血圧低下や有効性が認められないため等の理由で治験薬の投与を中止しており、本剤投与を継続することによる心室性不整脈の再発減少効果は評価できなかった。 ・治験薬投与開始 30 日後の被験者の転帰 治験薬投与開始 30 日後の被験者の転帰は、生存が 26/27 例（96.3%）、死亡が 1/27 例（3.7%）であった。
	〔安全性〕 29 例中 10 例（34.5%）に 11 件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。副作用の内訳は、低血圧・血圧低下 6 例（20.7%）、徐脈 1 例（3.4%）、心不全 1 例（3.4%）、胸部不快感 1 例（3.4%）、悪心 1 例（3.4%）、肝機能検査値上昇 1 例（3.4%）であった。本試験において重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は、心不全、血圧低下各 1 例であった。（承認時）

池田　隆徳ほか：Circ. J., 83(7)：1456-1462，2019

《敗血症に伴う頻脈性不整脈》

該当資料なし

《小児の心機能低下例における頻脈性不整脈》

該当資料なし

(5) **患者・病態別試験**

《手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置》

該当資料なし

《手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置》

該当資料なし

《成人の心機能低下例における頻脈性不整脈》

該当資料なし

《生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合》

該当資料なし

《敗血症に伴う頻脈性不整脈》

該当資料なし

《小児の心機能低下例における頻脈性不整脈》

試 験 名	後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験[8]
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対　　象	小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）患者
主な登録基準	・生後 3 ヵ月以上、15 歳未満 ・入院患者（治験薬投与時） ・体重：2.5kg 以上、70kg 以下 ・以下のいずれかの基準を満たす患者 　・不整脈発作前の体心室駆出率が 25%～50%の患者 　・不整脈発作前の心機能・循環維持に静注の強心薬を投与している、又は補助循環装置の管理下の患者 ・治験薬投与前の NYHA（New York Heart Association）心機能分類又は Ross 心機能分類がⅢ～Ⅳ度の患者 ・治験薬投与前に 1 歳未満では 160 回/分以上、1 歳以上では 120 回/分以上の心拍数を 10 分間以上持続している心房細動、心房粗動、上室頻拍のいずれか、若しくは併発を認める患者
主な除外基準	・不整脈発作後に体心室駆出率が 25%未満の患者（ただし、補助循環装置下の患者を除く） ・電気的除細動が必要な患者 ・重篤な弁狭窄を有する患者 ・甲状腺機能亢進症の患者及びその疑いのある患者 ・植込み型心臓ペースメーカー又は植込み型除細動器若しくはその両方がある患者（ただし、手術時に体外式ペースメーカーを予防的に留置した患者は組入れ可能） ・WPW（Wolff-Parkinson-White）症候群の心房細動の患者 ・心原性ショックの患者 ・糖尿病性ケトアシドーシス、あるいは代謝性アシドーシスのある患者 ・房室ブロック（Ⅱ度以上）、洞不全症候群のある患者 ・肺高血圧症による右心不全のある患者 ・褐色細胞腫のある患者及びその疑いのある患者 ・手術中の患者、等
試験方法	被験者を生後 3 ヵ月以上 1 歳未満、1 歳以上 7 歳未満及び 7 歳以上 15 歳未満の 3 つの年齢層に分けて登録する。 1μg/kg/min にて静脈内持続投与を開始し、最大投与量は 10μg/kg/min を超えないこととする。また、投与期間は最低 2 時間とし、最大投与開始 72 時間後までは持続投与を可とする。投与量を増減する場合、原則、1μg/kg/min ずつ増減することとする。
目　　的	小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）に対する本剤の有効性及び安全性について、多施設共同非盲検非対照試験により検討する。
主要評価項目	・治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者の割合
副次評価項目	・心拍数 ・洞調律への復帰 ・治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰 ・不整脈発作前の安静時心拍数への復帰（不整脈発作直前の心拍数データが存在する被験者のみ）

結　　果

〔有効性〕

主要評価項目

・20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者の割合（投与開始 2 時間後）

投与開始 2 時間後における投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者の割合（目標達成被験者の割合）は、48.0%（12/25 例）であり、事前に規定していた閾値有効率 38.0%を上回った。また、各年齢層の結果をあわせて下表に示した。

解析対象集団：FAS (注)

	全体 (N=25)	3 ヵ月以上 1 歳未満 (N=9)	1 歳以上 7 歳未満 (N=13)	7 歳以上 15 歳未満 (N=3)
目標達成被験者割合 n（%）	12（48.0）	4（44.4）	6（46.2）	2（66.7）
95%信頼区間 （正規近似）	[28.4, 67.6]	[12.0, 76.9]	[19.1, 73.3]	[13.3, 100]

（注）解析対象の 25 例全例が上室頻拍であり、上室頻拍の内訳は、心房頻拍 9 例、不適切洞頻脈*8 例、接合部異所性頻拍 6 例、房室結節リエントリー頻拍 1 例、接合部異所性頻拍及び房室結節リエントリー頻拍の併発 1 例であった。

*：不適切洞頻脈は、洞性頻脈との識別のため、鎮静剤投与や体温管理等を実施しても頻脈が持続する場合とした。

副次評価項目

・心拍数（各時点）

投与直前の心拍数（平均値±標準偏差）は 158.0±19.0 回/分、投与開始 30 分後は 147.5±24.8 回/分、1 時間後は 136.0±24.5 回/分、2 時間後は 130.3±24.1 回/分であった。また、投与終了（中止）時は 126.9±27.3 回/分であった。

解析対象集団：FAS

心拍数（回/分）			
投与直前	30 分後	1 時間後	2 時間後
158.0±19.0	147.5±24.8	136.0±24.5	130.3±24.1

平均値±標準偏差

・20%以上の徐拍化を達成した被験者割合

投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成した被験者割合は、投与開始 30 分後は 8.7%（2/23 例）、1 時間後は 29.2%（7/24 例）、2 時間後は 45.8%（11/24 例）であった。また、投与終了（中止）時は 52.2%（12/23 例）であった。

・洞調律に復帰した被験者割合※

洞調律に復帰した被験者の割合は、投与開始 30 分後で 20.0%（3/15 例）、1 時間後で 31.3%（5/16 例）、2 時間後で 40.0%（6/15 例）であった。また、投与終了（中止）時に洞調律を認めた被験者は 53.3%（8/15 例）であった。

※投与直前の時点で洞調律無の被験者（16 例）を解析対象とした。

〔安全性〕

25 例中 6 例（24.0%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。副作用の内訳は、血圧低下 3 例、低血圧 2 例及び末梢冷感 1 例であった。本試験において、死亡例、重篤な有害事象・副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は、血圧低下 1 例であった。（承認時）

佐川　浩一ほか：Circ. J.，87(1)：130-138，2023

(6) **治療的使用**

1) **使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容**

《手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置》

○使用成績調査

プロスペクティブな連続調査方式による使用成績調査で、全国の医療機関 123 施設より 619 例の症例を収集した。有効性解析対象症例 525 例における改善率は 67.0%（352/525 例）であった。また、「使用前心拍数：100 回/min 以上」、「改善：変動率 20%以上の徐拍化」、「本剤使用量：1 分間 0.125mg/kg/min、維持 0.01～0.04mg/kg/min」の基準で頻脈改善率を算出したところ 83.0%（239/288 例）であり、承認時改善率 87.2%（102/117 例）と同程度であった。

一方、安全性解析対象症例 595 例中 43 例 47 件に副作用が認められた。副作用発現率は 7.2%で、本剤の薬理作用による血圧低下等の循環器系副作用が多く認められ、重篤なものは洞停止 1 例であった。使用開始 1 分間の平均使用量は 0.107±0.036mg/kg/min、安定時使用量は 0.031±0.022mg/kg/min であり、現在の用法・用量が妥当であることが確認された。[17)]

○特定使用成績調査

使用成績調査で心房粗動症例の収集が 1 例のみであったため、手術時の心房粗動に関する特定使用成績調査（連続調査方式）を実施し、全国の医療機関 30 施設より 55 例の症例を収集した。有効解析対象症例 42 例における改善率は 71.4%（30/42 例）であり、使用成績調査の改善率 67.0%（352/525 例）と同程度であった。

一方、安全性解析対象症例 55 例中 4 例 5 件に副作用が認められ、副作用発現率は 7.3%であった。

●再審査結果

2010 年 10 月に再審査申請を行った結果、2011 年 12 月に『薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

《手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置》

○特定使用成績調査

プロスペクティブな連続調査方式による特定使用成績調査で、全国の医療機関 157 施設より 632 例の症例を収集した。有効性解析対象症例 535 例における改善率は 62.2%（333/535 例）であり、承認時改善率 49.0%（98/200 例）と比して高かった。また、悪化率は 2.2%（12/535 例）であった。

一方、安全性解析対象症例 607 例中 54 例 58 件に副作用が認められた。副作用発現率は 8.9%で、本剤の薬理作用による血圧低下・低血圧等が多く認められた。使用開始時の平均使用速度は 0.025±0.102mg/kg/min であり、低用量で開始された症例が多かった。

●再審査結果

2011 年 1 月に再審査申請を行った結果、2013 年 9 月に『薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

《成人の心機能低下例における頻脈性不整脈》

○特定使用成績調査（長期予後、心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動）

連続調査方式による特定使用成績調査で、全国の医療機関 189 施設より 1122 例の症例を収集した。安全性解析対象症例 1121 例における副作用発現割合は 5.6%（63/1121 例）であった。有効性解析対象症例 888 例における頻脈改善度は「改善」77.5%（688/888 例）、「不変」21.4%（190/888 例）、「悪化」1.1%（10/888 例）であった。[18, 19)]

●再審査結果

2021 年 11 月に再審査申請を行った結果、2022 年 12 月に『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまで（承認拒否事

由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

《生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合》

内容	目標症例数	実施状況
一般使用成績調査（生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍）	200 例	実施中

《敗血症に伴う頻脈性不整脈》

○**一般使用成績調査**（敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈）
特定施設における全例登録方式による一般使用成績調査で、全国の医療機関 57 施設より 334 例の症例を収集した。安全性解析対象症例 333 例における安全性検討事項として規定した副作用発現割合は 17.1%（57/333 例）であった。主な副作用は、血圧低下 31 例、低血圧 16 例、徐脈 10 例等であった。また、重篤な副作用の発現割合は 11.1%（37/333 例）（安全性検討事項 6.3%［21/333 例］、安全性検討事項以外 6.0%［20/333 例］。重複症例有り）であった。
生命予後及びそれらに及ぼす患者背景の影響（頻脈性不整脈の種類、基礎心疾患、心機能、感染症の管理状況等）について検討を行ったが、使用実態下での安全性について特段の問題は認められなかった。[20,21]

●再審査結果
2024 年 9 月に再審査申請を行った結果、2025 年 9 月に『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

2）**承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要**
該当しない

(7) **その他**

《手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置》
二重盲検比較試験を含む臨床試験において、本剤投与前に比べ心拍数が 20%以上減少した症例は 117 例中 102 例（87.2%）である。なお、対象とした上室性頻脈性不整脈の内訳は、洞性頻脈 110 例、心房細動 7 例であった。これらの臨床試験は、11 分投与で実施されている。[2,3,13~15]

〈全般改善度〉

著　明 改　善	中等度 改　善	軽　度 改　善	不　変	悪　化	計	中等度改善 以上（%）
51	51	7	6	2	117	87.2

〈臨床試験別改善率〉

	総症例数	中等度改善以上	改善率（%）
後期第Ⅱ相二重盲検比較試験[13]	13	12	92.3
第Ⅲ相二重盲検比較試験①[2]	65	56	86.2
第Ⅲ相二重盲検比較試験②[3]	21	18	85.7
第Ⅲ相一般臨床試験①[14]	14	12	85.7
第Ⅲ相一般臨床試験②[15]	4	4	100.0
合　　計	117	102	87.2

《手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置》

二重盲検比較試験を含む臨床試験において、本剤投与前に比べ心拍数が 20%以上減少かつ心拍数が 100 回/分未満に達した症例は、200 例中 98 例（49.0%）であり、不整脈の種類別では心房細動・心房粗動 75 例中 37 例（49.3%）、洞性頻脈 125 例中 61 例（48.8%）であった。[4~6] なお、後期第Ⅱ相試験[5] 及び第Ⅲ相二重盲検比較試験[6] は手術後 7 日以内で実施されている。

〈臨床試験別改善率〉

	総症例数	改善以上	改善率（%）
前期第Ⅱ相非盲検試験[4]	17	3	17.6
後期第Ⅱ相非盲検試験[5]	86	45	52.3
第Ⅲ相二重盲検比較試験[6]	97	50	51.5
合　　計	200	98	49.0

〈不整脈の種類別改善率〉

	総症例数	改善以上	改善率（%）
心房細動・心房粗動	75	37	49.3
洞性頻脈	125	61	48.8
合　　計	200	98	49.0

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

エスモロール塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩

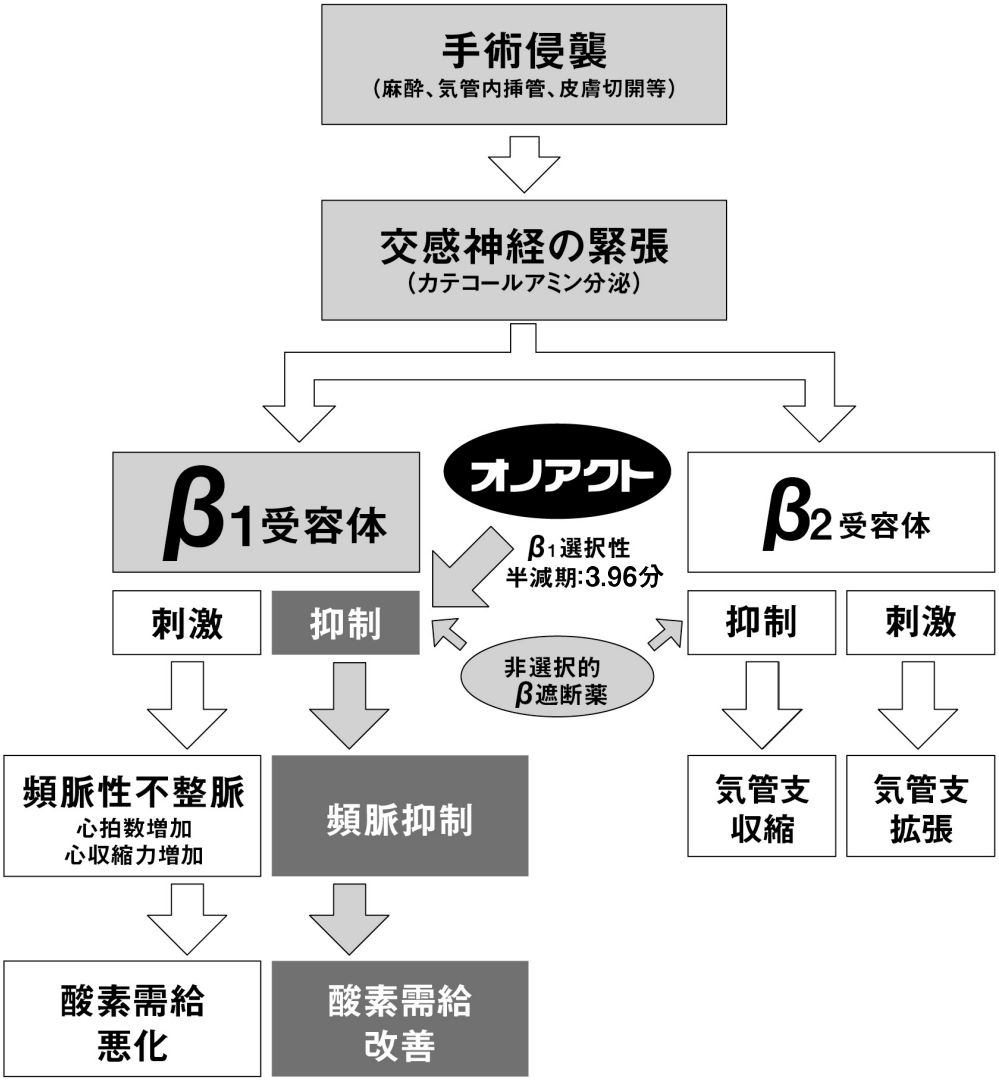
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

２．薬理作用

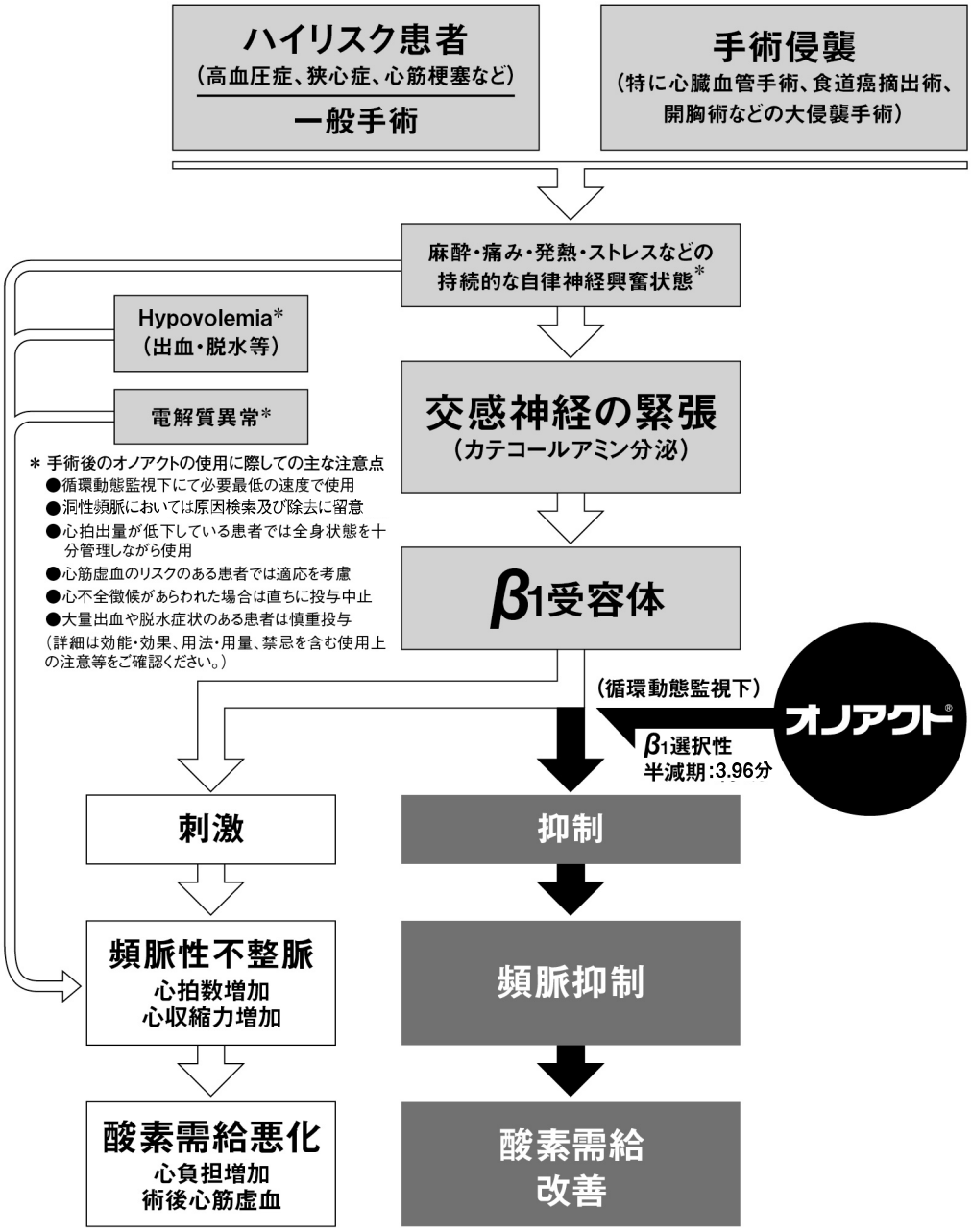
(1) 作用部位・作用機序

主に心臓に存在するβ_1受容体に作用し、交感神経終末及び副腎髄質より遊離されるノルアドレナリン及びアドレナリンによる心拍数増加作用に拮抗することで抗不整脈作用を発現する。

手術時における頻脈性不整脈の発生メカニズムとオノアクトの作用点



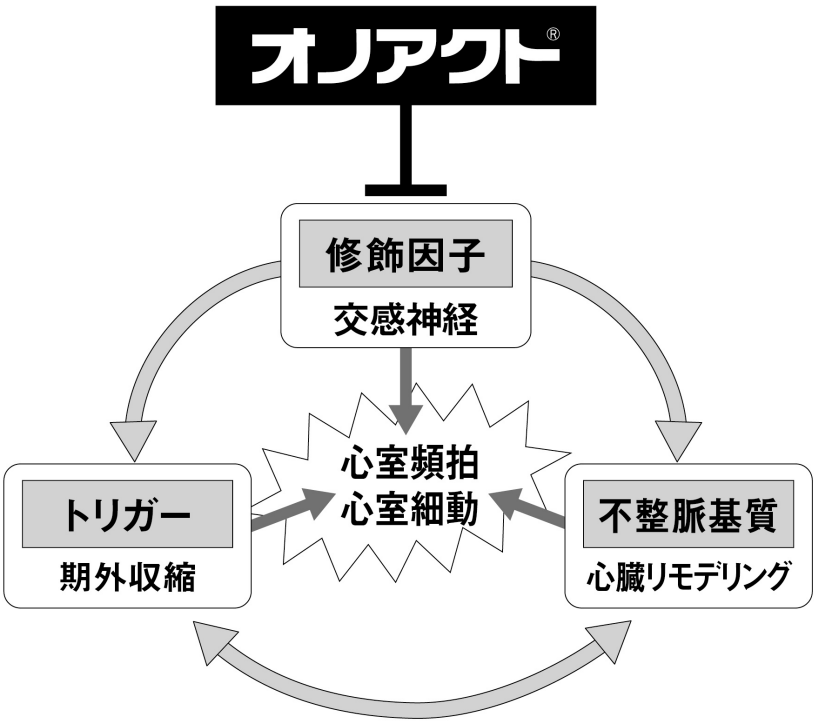
手術後における頻脈性不整脈の発生メカニズムとオノアクトの作用点



成人の心機能低下例における頻脈性不整脈*とオノアクトの作用点

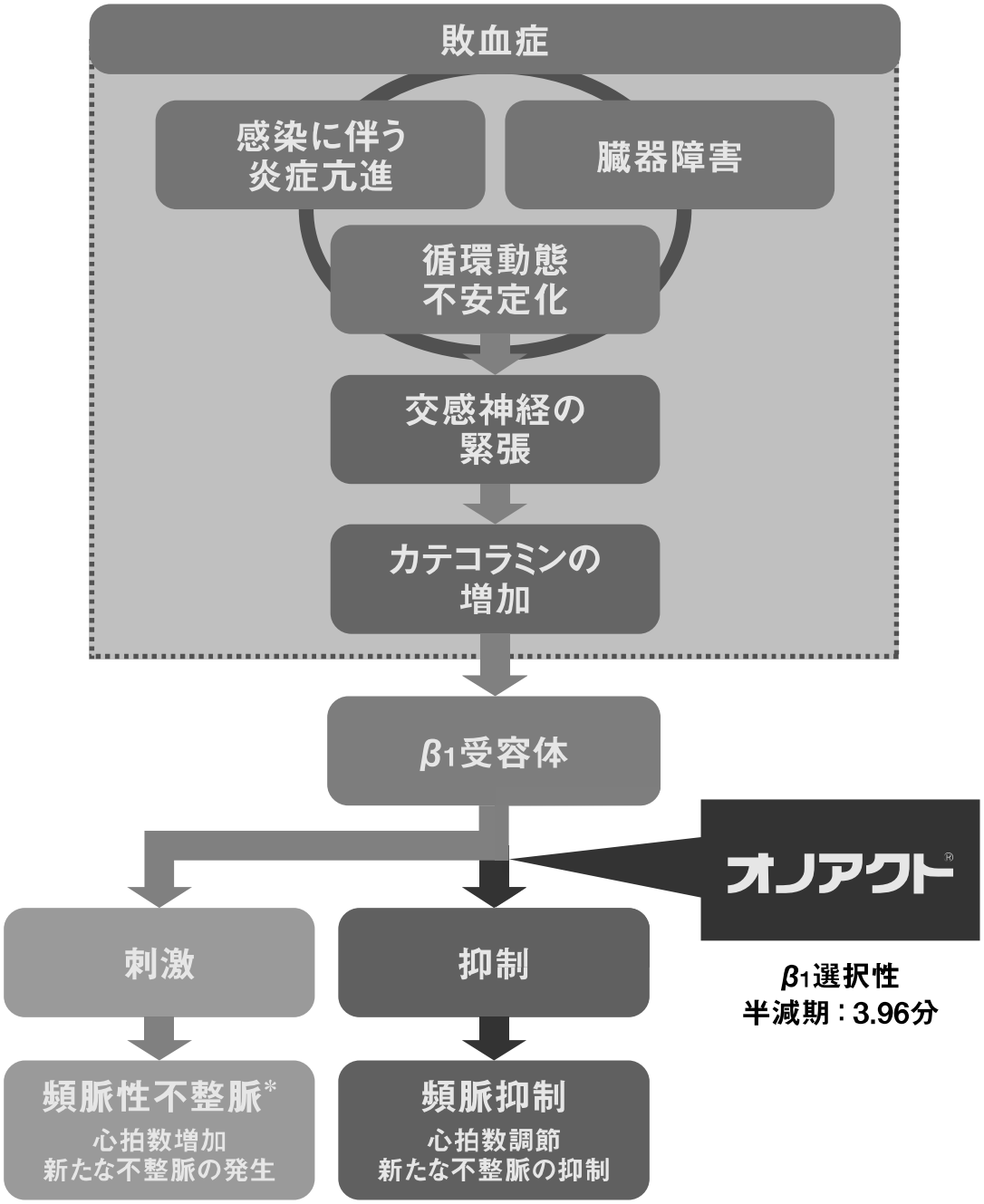
＊ 心房細動、心房粗動

心室性不整脈とオノアクトの作用点 参考文献15~17)



Coumel P. Eur. Heart. J., 8(2):92-99, 1987
Thireau J et al. Heart., 100(11): 833-841, 2014
Judith N. ten Sande (2017). Modulators of Ventricular Arrhythmias in Structurally Normal and Abnormal Hearts.より作成

敗血症における頻脈性不整脈*の発生メカニズムとオノアクトの作用点

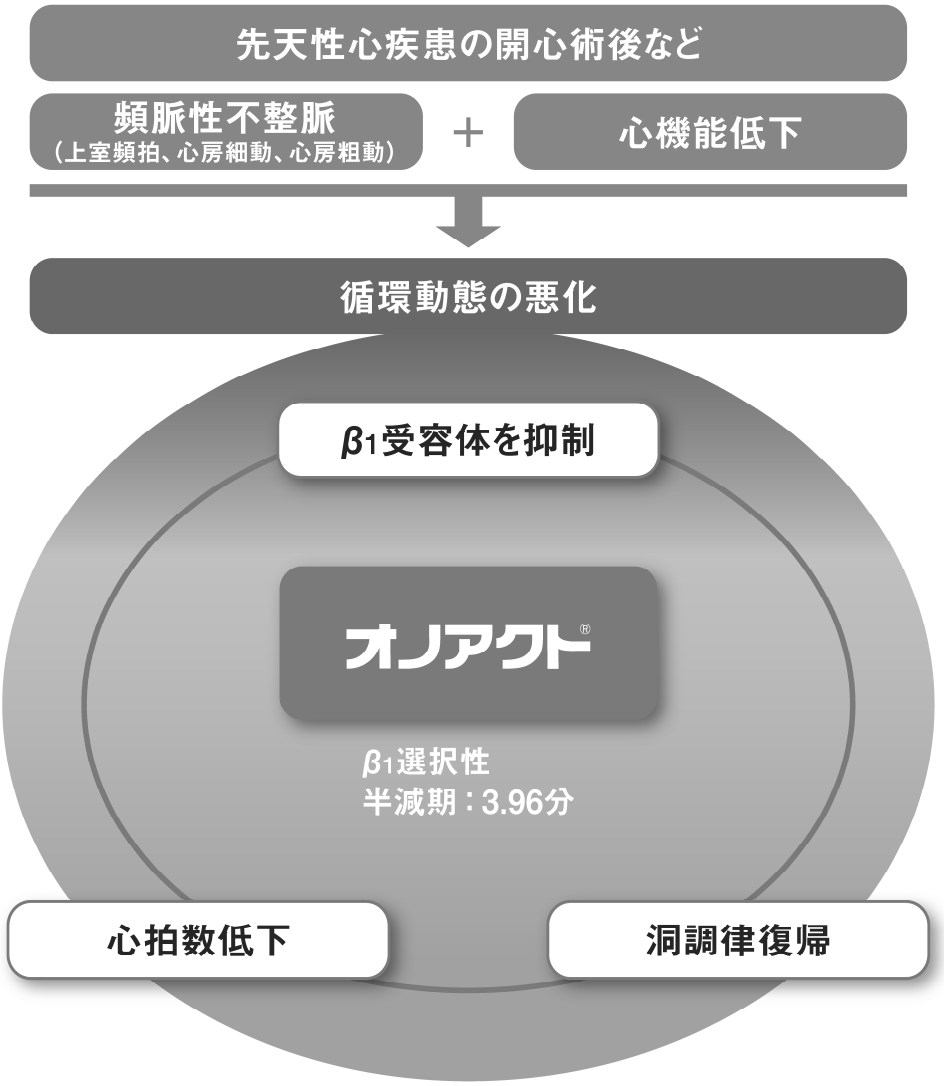


＊ 心房細動、心房粗動、洞性頻脈

小野薬品工業社内資料（敗血症に伴う頻脈性不整脈：後期第Ⅱ/Ⅲ相試験）

小児の心機能低下例における頻脈性不整脈*の発生メカニズムとオノアクトの作用点

＊ 上室頻拍、心房細動、心房粗動



小野薬品工業社内資料（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈：後期第Ⅱ/Ⅲ相試験）（承認時評価資料）
中島光好ほか：臨床医薬, 16（10）：1531-1556,2000

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) β_1受容体選択性

①ランジオロール塩酸塩のβ_1及びβ_2受容体に対するKi値は、それぞれ62.1及び1,890nMである（*in vitro*）。[22]

Ki値（nM）			β_1選択性	
β_1（強制発現CHO-K1細胞）	β_2（強制発現CHO-K1細胞）	β_3（SK-N-MC神経芽細胞）	β_2/β_1	β_3/β_1
62.1±10.0	1890±80	19400±3000	30.4	312

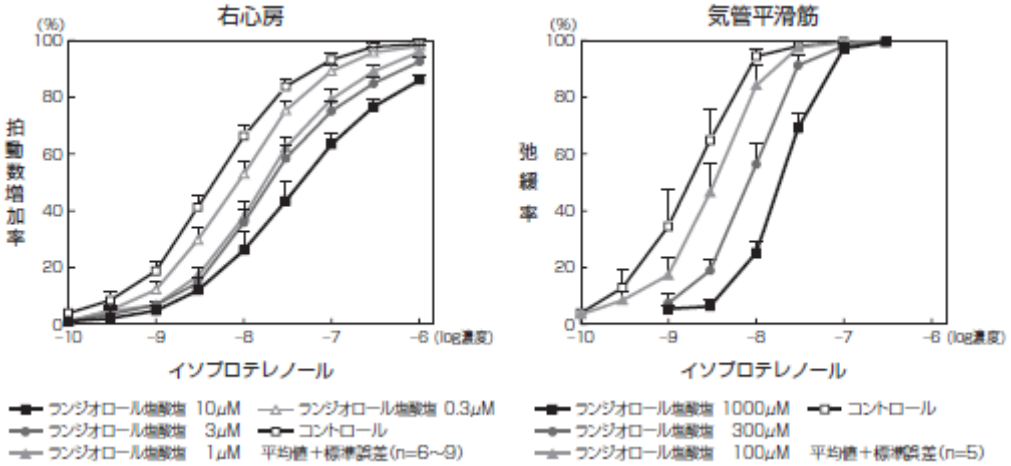
平均値±標準誤差（n=3）　　β_1選択性：Ki値の比より算出

試験方法

ヒトアドレナリン作動性 β 受容体強制発現 CHO-K1 細胞又はヒト SK-N-MC 神経芽細胞より調製した膜画分を用いて、緩衝液中にランジオロール塩酸塩、放射標識リガンド（[^{125}I]Iodocyanopindolol）及び各細胞膜画分を添加し、インキュベーション後、吸引濾過によりフィルター上に膜画分を捕獲した。膜の放射活性をガンマーカウンターにて測定し、ランジオロール塩酸塩の各受容体に対する Ki 値を求めた。

②ランジオロール塩酸塩のβ_1（摘出心房筋）遮断作用及びβ_2（気管平滑筋）遮断作用のpA_2値は、それぞれ6.31及び3.91である（*in vitro*）。[23]

β遮断作用（*in vitro*）



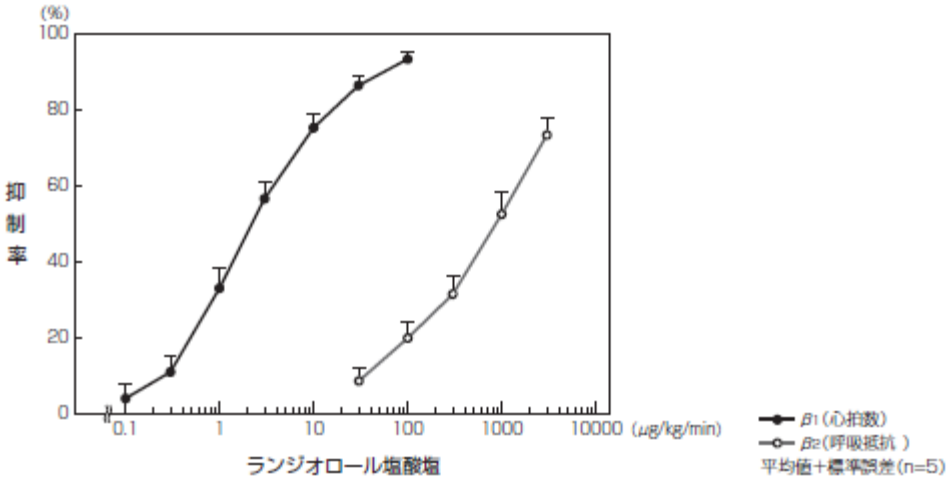
作用濃度		β_1選択性
β_1（右心房、n=24）	β_2（気管平滑筋、n=15）	（β_2/β_1）
0.490μM（pA_2=6.31）	123μM（pA_2=3.91）	251

β_1選択性：作用濃度の比より算出

試験方法

モルモットの摘出右心房及び摘出気管平滑筋を用い、イソプロテレノール処置により誘発される心拍数増加（β_1）作用及び気管平滑筋弛緩（β_2）作用に対するランジオロール塩酸塩の作用濃度を求めた。作用濃度はイソプロテレノールの濃度反応曲線を高濃度側に 2 倍平行移動するのに必要なランジオロール塩酸塩の濃度とした。

（参考）β遮断作用（イヌ）



ID_{50}値		β1選択性（β2/β1）
β1（心拍数）	β2（呼吸抵抗）	
3.2±0.4μg/kg/min	922.0±245.7μg/kg/min	277.2±52.3

β1選択性：ID_{50}値の比より算出

試験方法

ビーグル犬にイソプロテレノール0.3μg/kgを静脈内に投与し、心拍数増加（β1）及びヒスタミン惹起呼吸抵抗上昇に対する抑制（β2）反応を誘発した。呼吸抵抗は気管側圧をその指標とした。ランジオロール塩酸塩は誘発20分前より静脈内持続投与した。

③ランジオロール塩酸塩のα1及びα2受容体に対するKi値は、それぞれ81.5及び180.1μMであり、α受容体にはほとんど作用しない（*in vitro*）。[23]

各種受容体に対するKi値（*in vitro*）

受容体	Ki値（μM）	受容体	Ki値（μM）
アドレナリン作動性α1受容体	81.5±11.9	ムスカリン作動性M3受容体	＞1000
アドレナリン作動性α2受容体	180.1±37.2	ニコチン受容体	＞1000
セロトニン5-HT1受容体	＞1000	ドパミンD1受容体	＞1000
セロトニン5-HT2受容体	112.9±31.4	ドパミンD2受容体	429.0±20.3
ムスカリン作動性M1受容体	42.7±12.9	カルシウムチャネル（T、L混合）	＞1000
ムスカリン作動性M2受容体	40.7± 6.1	ナトリウムチャネル（site 1）	＞1000

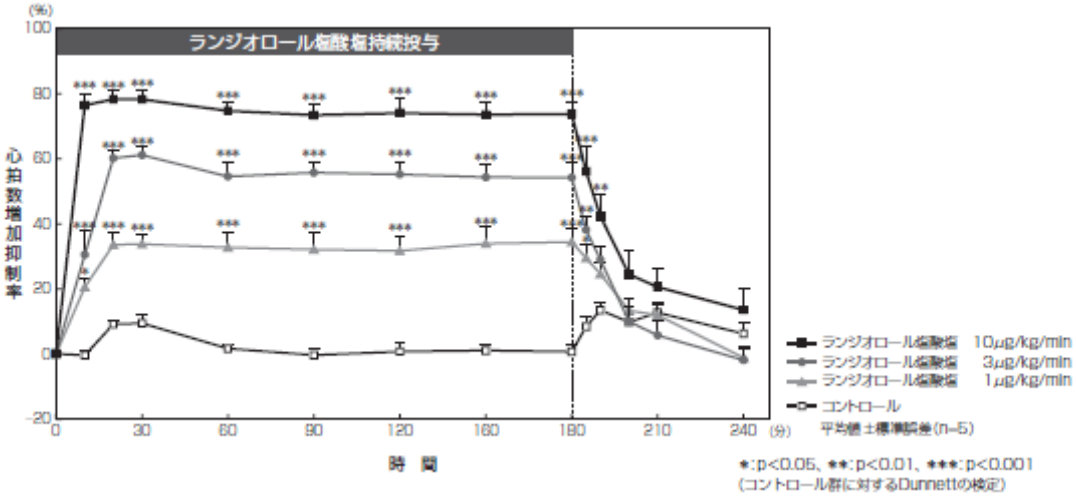
平均値±標準誤差（n=3）

試験方法

ラットの前脳部（アドレナリン作動性α1受容体）、線条体（ムスカリン作動性M1受容体及びドパミン受容体（D1、D2））、前大脳皮質（アドレナリン作動性α2受容体、セロトニン受容体(5-HT1,5-HT2)、ニコチン受容体、カルシウムチャネル(T、L混合)、ナトリウムチャネル(site1))、心臓（ムスカリン作動性M2受容体）及び顎下腺（ムスカリン作動性M3受容体）より膜画分を調製し、緩衝液中にランジオロール塩酸塩、標識リガンド及び各膜画分を添加し、インキュベーション後、吸引濾過によりフィルター上に膜画分を捕獲し、膜の放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定し、ランジオロール塩酸塩の各受容体及びチャネルに対するKi値を求めた。

2) β遮断作用の持続性

イソプロテレノール投与による心拍数増加に対して、ランジオロール塩酸塩は 1～10 μg/kg/min で心拍数増加抑制作用を示し、投与中止後の抑制作用の消失半減期は 11 分から 18 分である（イヌ）。一方、同モデルにおいてプロプラノロール塩酸塩の抑制作用の消失半減期は 60 分以上である。[23]



投与量（μg/kg/min）	心拍数増加抑制率（%）	作用消失半減期（分）
1	34.4±4.1	18.0±3.4
3	54.3±4.5	10.9±1.8
10	73.8±4.1	14.4±4.3

抑制率はランジオロール塩酸塩投与開始180分後の値

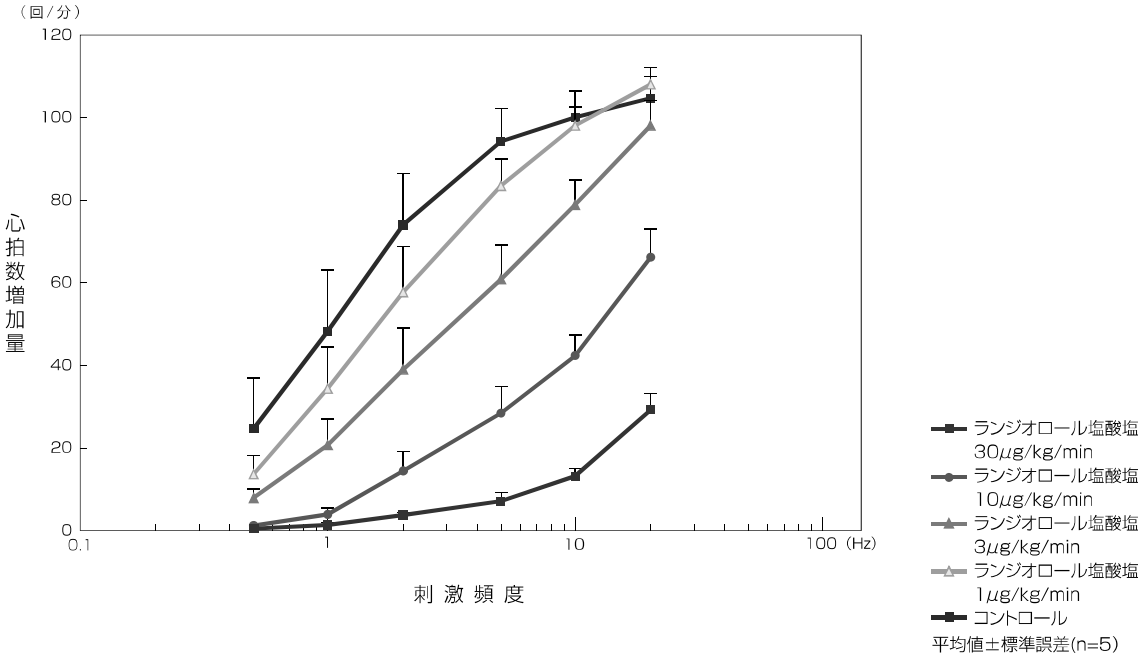
試験方法

雄性ビーグル犬の両側頸部迷走神経を切断した後、イソプロテレノール 0.1μg/kg を静脈内に投与し、心拍数増加反応を誘発した。ランジオロール塩酸塩は 180 分間静脈内持続投与した。

3）**不整脈に対する作用**

交感神経電気刺激誘発頻脈及びイソプロテレノール誘発頻脈、ハロセン・アドレナリン誘発の不整脈あるいはアコニチン誘発不整脈に対して、ランジオロール塩酸塩は用量に応じて抑制作用を示す（イヌ）。[24]

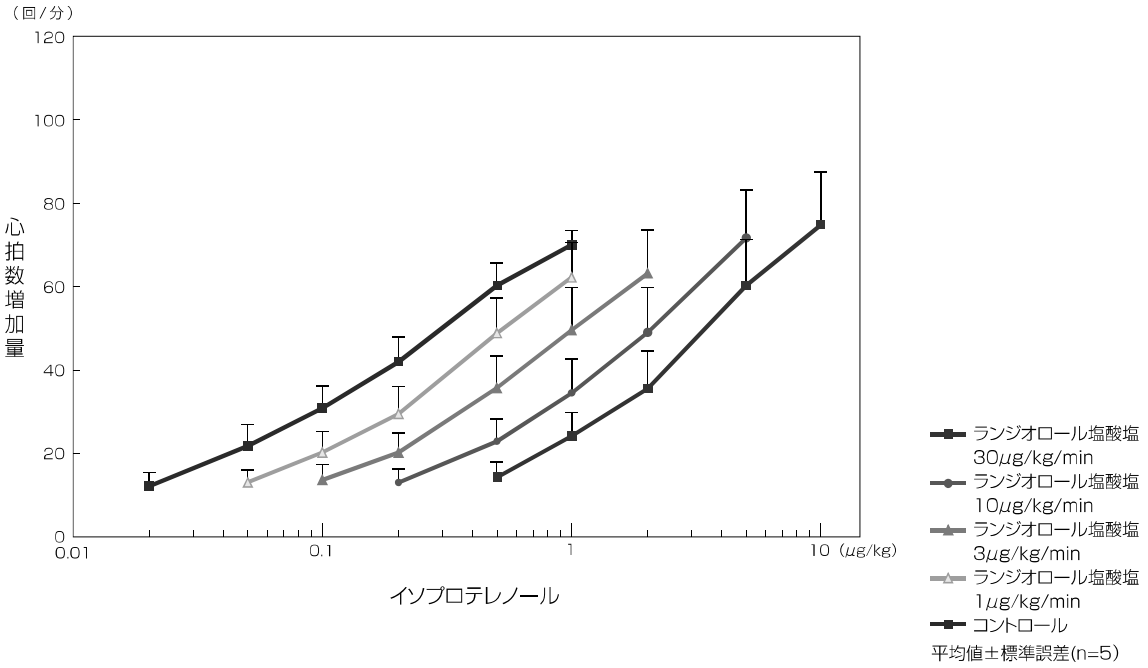
電気刺激誘発頻脈モデル（イヌ）



試験方法

雑種成犬の両側頸部迷走神経を切断した後、交感神経（右星状神経節後神経）を 30 秒間電気刺激（15V、4ms、0.5～20Hz）して心拍数増加反応を誘発した。ランジオロール塩酸塩は誘発 20 分前より静脈内持続投与した。

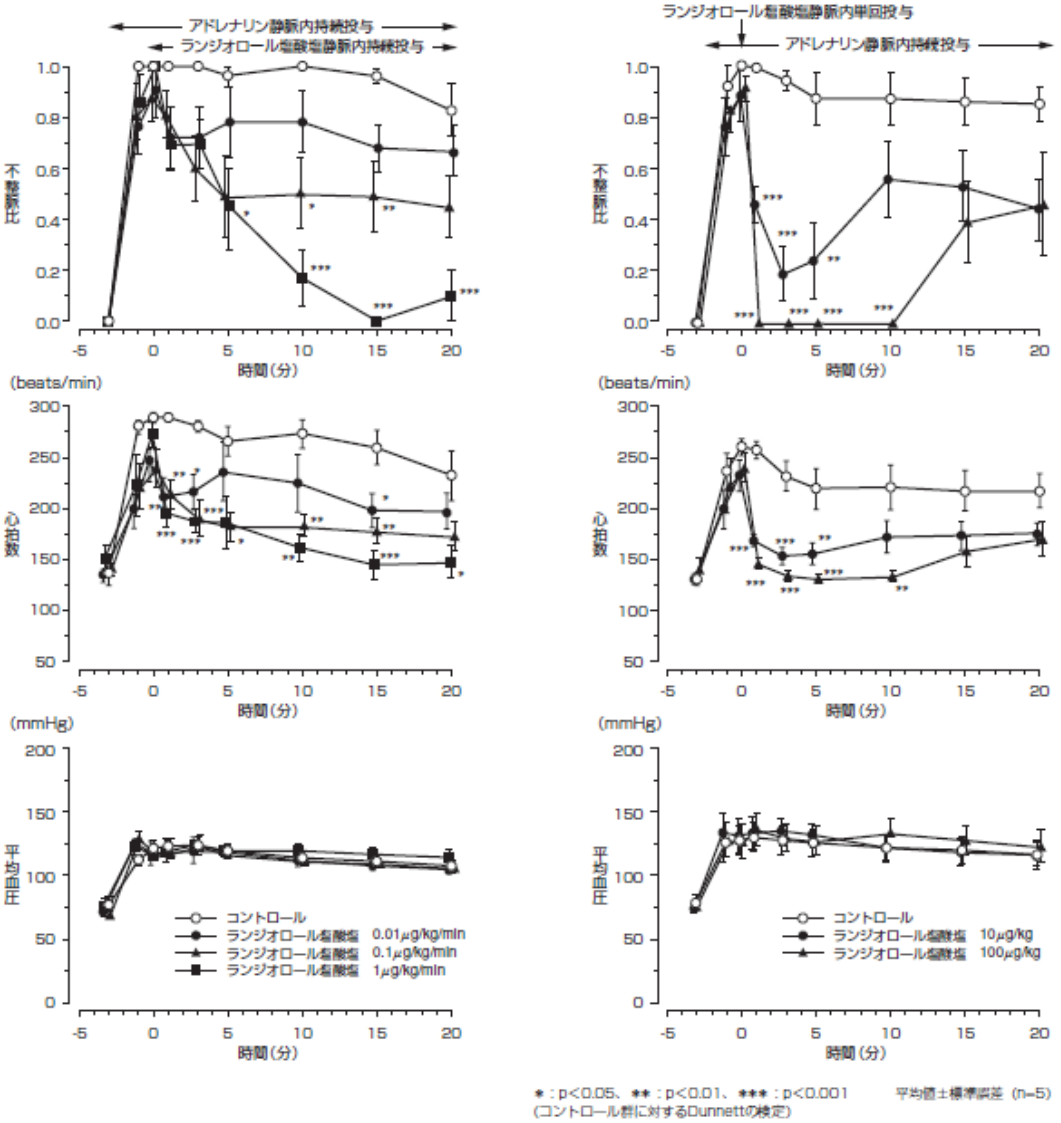
イソプロテレノール誘発頻脈モデル（イヌ）



試験方法

雑種成犬の両側頸部迷走神経を切断した後、イソプロテレノールを静脈内に投与し、心拍数増加を誘発した。ランジオロール塩酸塩は誘発 20 分前より静脈内持続投与した。

ハロセン・アドレナリン誘発不整脈モデル（イヌ）



試験方法

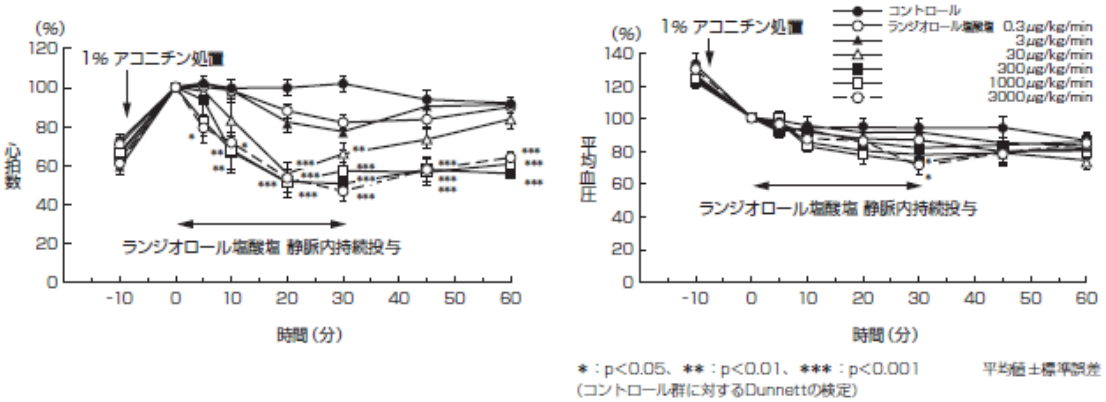
雄性ビーグル犬にアドレナリンを 1.5μg/kg/min で静脈内持続投与し、不整脈を誘発した。抗不整脈作用は単位時間あたりの心拍数に占める不整拍数の割合（不整脈比）で評価した。ランジオロール塩酸塩は誘発 3 分後に静脈内持続投与（0.01、0.1、1μg/kg/min）又は静脈内単回投与（10、100μg/kg）した。

アコニチン誘発心房性不整脈モデル（イヌ）

処置	心拍数改善例	心電図改善例	死亡例
コントロール	1/8	0/8	0/8
ランジオロール塩酸塩　0.3μg/kg/min	2/5	0/5	0/5
3μg/kg/min	4/5*	1/5	0/5
30μg/kg/min	5/5**	1/5	0/5
300μg/kg/min	8/8***	1/8	0/8
1000μg/kg/min	8/8***	4/8*	0/8
3000μg/kg/min	7/7**	6/7**	1/8

＊：p<0.05、＊＊：p<0.01、＊＊＊：p<0.001
（コントロール群に対する Fisher の直接確率法による検定）

心拍数が 20%以上減少した個体を心拍数改善例とし、房室伝導が 1：1 に回復した個体を心電図改善例とした。心拍数改善例及び心電図改善例は有効例数/生存例数で示す。死亡例は死亡数/実験例数で示す。



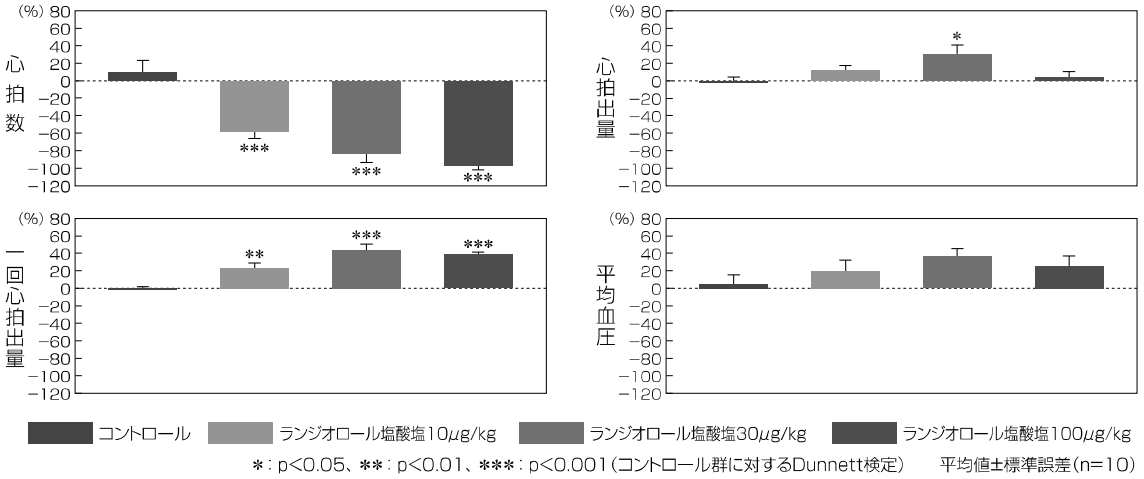
試験方法

雑種成犬の右心房表面に 1%アコニチン溶液を塗布し、心房性不整脈を誘発した。ランジオロール塩酸塩は誘発 10 分後より静脈内持続投与した。

4）**頻脈時の心拍出量減少に対する作用**

アドレナリン投与による頻脈と低心拍出量に対して、ランジオロール塩酸塩は心拍数を減少させることにより、心拍出量の減少を改善する。この作用は、拍動時間が長くなることで一回拍出量が増加するためであると考えられるが、過量投与した場合には逆に心拍出量を減少させる可能性がある（イヌ）。[25]

アドレナリン誘発心拍出量減少モデル（イヌ）



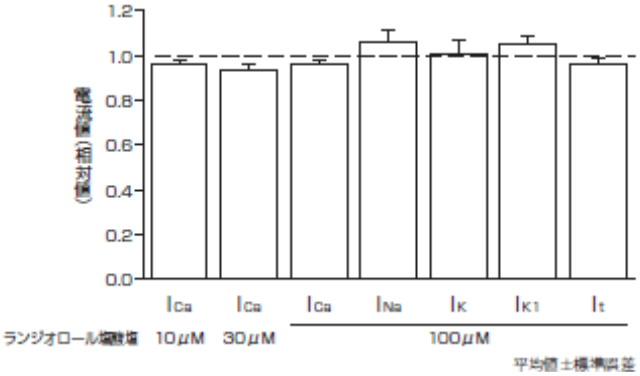
試験方法

雄性ビーグル犬にアドレナリンを 10μg/kg/min で静脈内持続投与し、心拍数増加、心拍出量減少、一回心拍出量減少及び平均血圧上昇を誘発した。ランジオロール塩酸塩投与 3 分又は 5 分後の最大変化率（%）は次式を用いて計算した：

被験物質投与 3 分又は 5 分後の最大変化量 ／アドレナリン投与による変化量 × 100

5）**その他の作用**

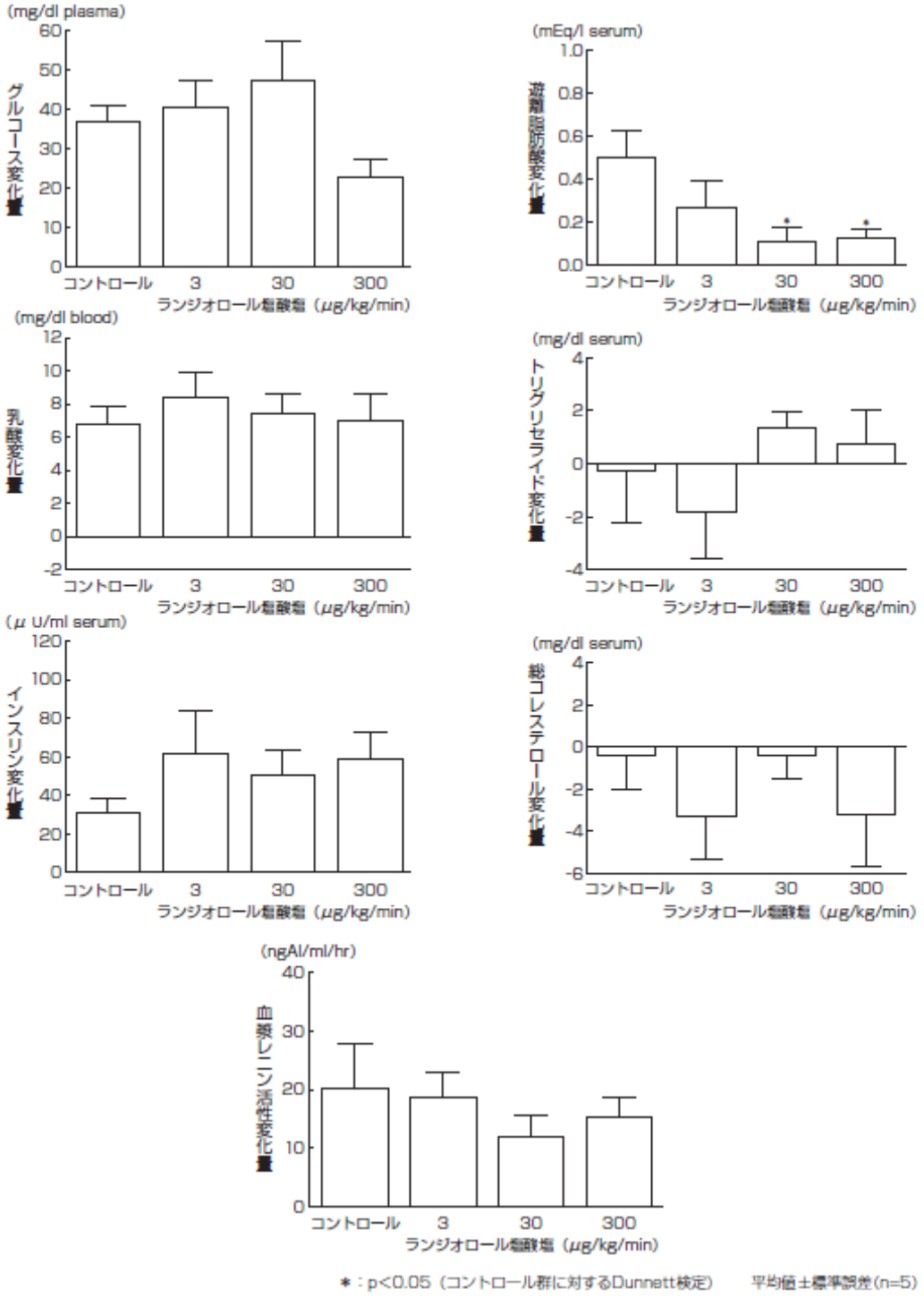
①膜安定化作用（MSA : membrane stabilizing activity）及び内因性交感神経刺激作用（ISA : intrinsic sympathomimetic activity）は認められない（*in vitro*）。[23, 26]



試験方法

カルシウム電流（I_{Ca}）、カリウム電流（I_K）及び内向き整流型カリウム電流（I_{K1}）はモルモット単一心室筋細胞を用い、また、ナトリウム電流（I_{Na}）及び A 型一過性外向きカリウム電流（I_t）はウサギ単一心室筋細胞及び心房細胞を用いランジオロール塩酸塩の作用を検討した。

②イソプロテレノール処置によるレニン分泌及び糖代謝の亢進に対して有意な変化を及ぼさない。一方、プロプラノロール塩酸塩はイソプロテレノール処置によるレニン分泌及び糖代謝の亢進を有意に抑制する（イヌ）。[27]



試験方法

雄性ビーグル犬にイソプロテレノールを 0.1μ/kg/min で 10 分間静脈内持続投与し、ランジオロール塩酸塩の糖・脂質代謝及びレニン分泌に及ぼす影響を検討した。ランジオロール塩酸塩は誘発 20 分前より 40 分間静脈内持続投与した。

6）**薬力学的薬物相互作用**

ジギタリス製剤、クラスⅠ抗不整脈剤、クラスⅢ抗不整脈剤、カルシウム拮抗剤及び麻酔剤との併用によって、ランジオロール塩酸塩の心拍数減少、PR間隔延長、平均血圧低下のいずれかが相乗的に増強される（イヌ）。[28]

併用薬		心拍数減少作用		PR時間延長作用		血圧降下作用	
		ランジオロール塩酸塩（μg/kg、i.v.）					
（単位、投与経路）	用量	30	100	30	100	30	100
ドパミン	0.3	－	減弱	－	－	－	－
（μg/kg/min、i.v.）	5	－	－	－	－	－	－
ドブタミン	0.5	－	－	－	－	－	－
（μg/kg/min、i.v.）	5	－	減弱	減弱	減弱	－	－
アムリノン [a]	5	－	減弱	－	－	－	－
（μg/kg/min、i.v.）	50	減弱	減弱	減弱	減弱	－	－
ジゴキシン	10	－	－	－	**相乗**	－	－
（μg/kg、i.v.）	40	－	－	相加	相加	減弱	－
ジソピラミド	0.1	－	－	－	－	－	－
（mg/kg、i.v.）	1	相加	相加	**相乗**	**相乗**	－	－
ベラパミル	0.3	－	－	-	-	－	－
（μg/kg/min、i.v.）	10	－	－	**相乗**	**相乗**	相加	**相乗**
ジルチアゼム	1	－	－	－	－	－	－
（μg/kg/min、i.v.）	10	**相乗**	－	相加	**相乗**	－	相加
ニカルジピン [a]	0.03	－	－	－	－	－	－
（μg/kg/min、i.v.）	0.3	減弱	減弱	減弱	－	相加	相加
PGE_1	10	減弱	減弱	－	－	－	－
（ng/kg/min、i.v.）	200	減弱	－	－	－	相加	相加
ニトログリセリン	0.1	－	－	－	－	－	－
（μg/kg/min、i.v.）	1	－	－	－	減弱	相加	相加
プロプラノロール	3	－	－	－	－	－	－
（μg/kg、i.v.）	30	－	－	－	－	－	－
ワルファリン	0.15	－	－	－	－	－	－
（mg/kg、i.v.）	1.5	－	－	－	－	－	－
モルヒネ	10	－	－	－	－	－	－
（μg/kg、i.v.）	100 [b]	－	－	－	－	**相乗**	**相乗**
ミダゾラム [a]	0.5	－	－	－	－	相加	相加
（μg/kg/min、i.v.）	5 [b]	相加	－	相加	－	**相乗**	相加
イソフルラン増量	2→3	相加	相加	－	**相乗**	相加	**相乗**
（%、吸入）	2→4	相加	相加	**相乗**	**相乗**	**相乗**	**相乗**

表中の－は、変化がないことを示す。

a)：アムリノン、ニカルジピン及びミダゾラムは、静脈内持続投与では定常に達するまでに時間を要することがわかったため、静脈内持続投与の前に単回急速静脈内投与を行った（アムリノン；5、50μg/kg/min 投与前にそれぞれ 50、500μg/kg、i.v.、ニカルジピン；0.03、0.3μg/kg/min 投与前にそれぞれ 0.3、3μg/kg、i.v.、ミダゾラム；0.5、5μg/kg/min 投与前にそれぞれ 30、100μg/kg、i.v.）。

b)：モルヒネ及びミダゾラムの高用量は、いずれも単独で血圧を過剰に降下させる用量を設定した（通常臨床で用いられている投与量を超えた過剰投与用量と想定）。

併用薬		心拍数減少作用		PR時間延長作用		QTc間隔延長作用		血圧降下作用	
		ランジオロール塩酸塩（μg/kg、i.v.）							
（単位、投与経路）	用量	30	100	30	100	30	100	30	100
エナラプリル	0.01	－	－	－	－			－	－
（mg/kg、i.v.）	1	－	－	－	－			相加	相加
カンレノ酸	2	－	－	－	－			－	－
（mg/kg、i.v.）	8	－	－	－	－			－	－
フロセミド	1	－	－	－	－			－	－
（μg/kg/min、i.v.）	10	－	－	－	－			－	－
カルペリチド	0.01	－	－	－	－			－	－
（μg/kg/min、i.v.）	0.1	－	－	－	－			相加	相加
アミオダロン	1	－	－	－	－	－	－	－	－
（mg/kg、i.v.）	10	相加	相加	**相乗**	相加	－	－	－	**相乗**
ニフェカラント	0.01	－	－	－	－	相加	相加	－	－
（mg/kg/min、i.v.）	0.1	相加	相加	－	－	－	相加	**相乗**	相加

表中の－は変化がないことを、斜線は未評価を示す。

(3) **作用発現時間・持続時間**

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の効能共通の項（8.5）参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

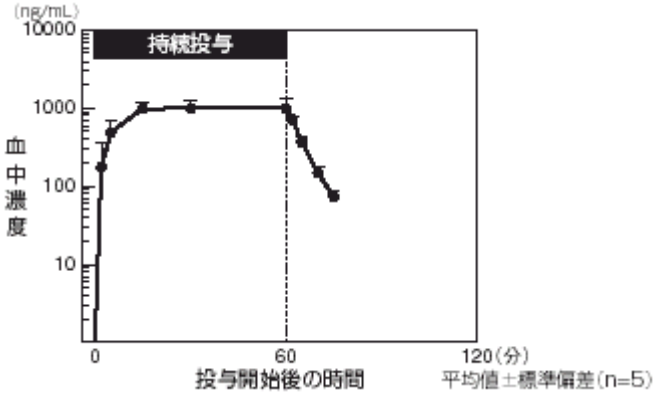
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 60 分間静脈内持続投与（健康成人）

健康成人 5 例に 0.04mg/kg/min で 60 分間静脈内持続投与すると、全血中濃度は投与開始約 15 分後で定常に達し、投与 60 分後の全血中濃度（C_{60min}）は 1,008ng/mL を示し、AUC は 59.34μg･min/mL である。投与終了後の血中半減期（$T_{1/2}$）は 3.96 分であり、全身クリアランス（CL_{tot}）は 41.8mL/min/kg、分布容積（V_d）は 242mL/kg である。[12)]

C_{60min} (ng/mL)	1008±303
$AUC_{0-\infty}$ (μg･min/mL)	59.34±12.49
$T_{1/2}$ (min)	3.96±0.46
CL_{tot} (mL/min/kg)	41.8±8.3
V_d (mL/kg)	242±67

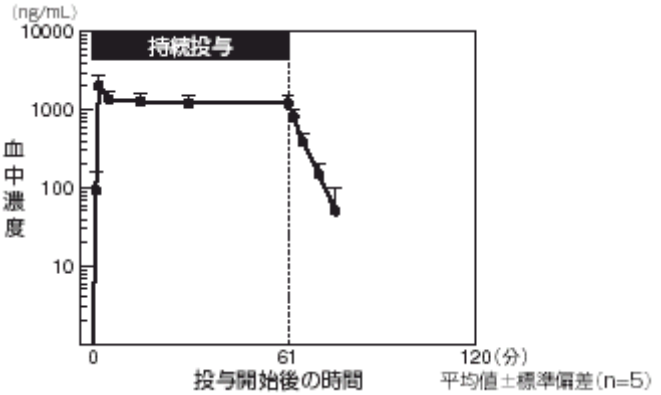


(注) 本剤の未変化体及び主要代謝物の血中濃度を HPLC 法で測定した。

2) 1 分間＋60 分間静脈内持続投与（健康成人）

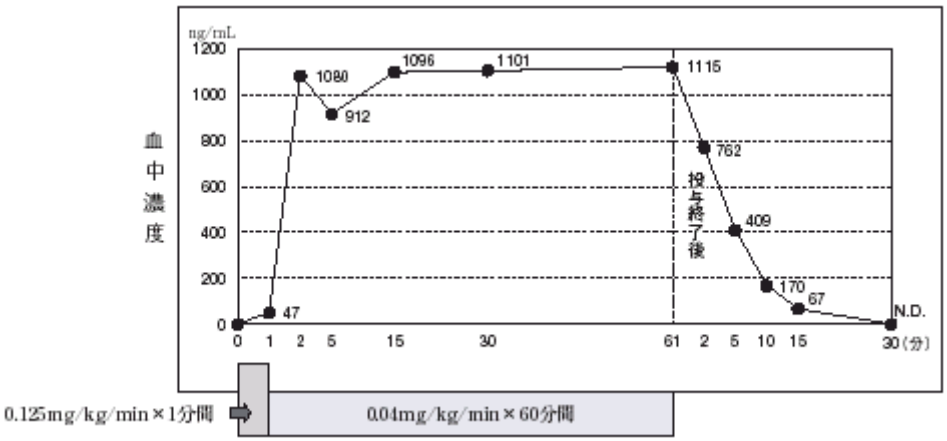
健康成人 5 例に 0.25mg/kg/min で 1 分間投与後、0.04mg/kg/min で 60 分間静脈内持続投与すると、全血中濃度は投与 2 分後で最高に達し、その全血中濃度（C_{max}）は 2,008ng/mL を示すが、その後全血中濃度は低下し、投与開始 5 分後にほぼ定常濃度となり、投与 61 分後の全血中濃度（C_{61min}）は 1,237ng/mL である。AUC は 82.43μg･min/mL、投与終了後の血中半減期（$T_{1/2}$）は 3.47 分である。[12)]

T_{max} (min)	2
C_{max} (ng/mL)	2008±798
C_{61min} (ng/mL)	1237±329
$AUC_{0-\infty}$ (μg･min/mL)	82.43±23.52
$T_{1/2}$ (min)	3.47±0.44



〈参考〉

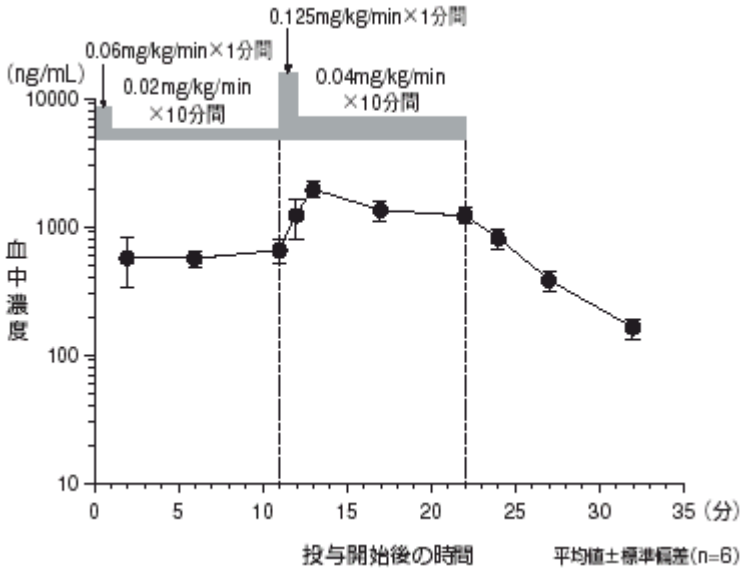
第Ⅰ相の前 2 試験から得られた測定結果をもとにシミュレーションによる算出を行い、0.125mg/kg/min を 1 分間かけて静脈内投与した後、0.04mg/kg/min の速度で 60 分間静脈内持続投与したときの血中濃度推移を下に示す。



3）2 用量（1 分間+10 分間静脈内持続投与）漸増投与（健康成人）

健康成人 6 例に 0.06mg/kg/min で 1 分間投与後、0.02mg/kg/min で 10 分間静脈内持続投与し、更に用量を切り替えて 0.125mg/kg/min で 1 分間投与後、0.04mg/kg/min で 10 分間静脈内持続投与すると、全血中濃度は投与開始 2 分後で速やかに定常に達し、用量切り替えの 2 分後（投与開始 13 分後）に C_{max} に達した後、速やかに定常に達した。[29]

$C_{max(0\text{-}11min)}$ (ng/mL)	704±119
$T_{max(0\text{-}11min)}$ (min)	3.5±3.7
$C_{max(12\text{-}22min)}$ (ng/mL)	1990±280
$T_{max(12\text{-}22min)}$ (min)	13±0
$AUC_{0-\infty}$ (μg・min/mL)	27.8±3.4
C_{11min} (ng/mL)	655±136
$T_{1/2}$ (min)	3.5±0.3
C_{22min} (ng/mL)	1270±160



(3) **中毒域**

該当資料なし

(4) **食事・併用薬の影響**

〔食事の影響〕

該当しない

〔併用薬の影響〕

該当資料なし

２．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析を行った。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

①健康成人 5 例に本剤を 0.04mg/kg/min で 60 分間静脈内持続投与すると、投与終了後の全血中半減期は 3.96 分であった。[12)]

②健康成人 5 例に本剤を 0.25mg/kg/min で 1 分間投与後、0.04mg/kg/min で 60 分間静脈内持続投与すると、投与終了後の全血中半減期は 3.47 分であった。[12)]

③健康成人 6 例に本剤を 0.06mg/kg/min で 1 分間投与後、0.02mg/kg/min で 10 分間静脈内持続投与した後、0.125mg/kg/min で 1 分間投与後、0.04mg/kg/min で 10 分間静脈内持続投与すると、投与終了後の全血中半減期は 3.5 分であった。[29)]

(4) クリアランス

健康成人 5 例に本剤を 0.04mg/kg/min で 60 分間静脈内持続投与した場合の全身クリアランスは 41.8mL/min/kg であった。[12)]

(5) 分布容積

健康成人 5 例に本剤を 0.04mg/kg/min で 60 分間静脈内持続投与した場合の分布容積は 242mL/kg であった。[12)]

(6) その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

該当しない

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

雄ラットに^{14}C-ランジオロール塩酸塩を1mg/kgの用量で急速静脈内投与したとき、5分後の血漿中放射線濃度は4114ng eq./mLであったが、大脳では77ng eq./g-tissue、小脳では104ng eq./g-tissueであった（Ⅶ. 5. (5)その他の組織への移行性の表参照）。[30)]

(2) **血液—胎盤関門通過性**

該当資料なし

〈参考〉

妊娠ラットに ^{14}C-ランジオロール塩酸塩を 1mg/kg の用量で急速静脈内投与したとき、投与 15 分後から 4 時間まで放射能の胎児への移行が認められたが、投与 24 時間後には検出限界以下となり、胎児への移行は少ないと推定された。[30]

(3) **乳汁への移行性**

該当資料なし

〈参考〉

授乳ラットに ^{14}C-ランジオロール塩酸塩を 1mg/kg の用量で急速静脈内投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与 1 時間後に最高（278.8ng eq./mL）となり、その濃度は血漿中濃度の約 70%であった。その後血漿中濃度より高い推移を示したものの経時的に減少し、24 時間後においては 2.4ng eq./mL と低い濃度になった。[30]

	血漿・乳汁中放射能濃度（ng eq./mL）			
	15 分	1 時間	4 時間	24 時間
血　漿	1726.5±309.6	383.2±140.4	9.9± 9.0	N.D.
乳汁中	155.6±171.2	278.8±171.2	90.1±49.1	2.4±4.9

平均値±標準偏差（n＝4）、N.D.：検出限界以下

(4) **髄液への移行性**

該当資料なし

(5) **その他の組織への移行性**

該当資料なし

〈参考〉

雌雄ラットに ^{14}C-ランジオロール塩酸塩を 1mg/kg の用量で急速静脈内投与したとき、放射能は全身に分布し、特に、肝臓、腎臓、肺及び膀胱に分布した。血漿中からの放射能の消失とともに各臓器中の放射能は消失し、投与 24 時間後には雄ラットで 30 部位中 21 部位の臓器で、雌ラットで 28 部位中 20 部位の臓器で検出限界以下となった。[30]

雄ラット急速静脈内投与後の臓器・組織内放射能濃度

組　織	臓器･組織内濃度（ng eq./mL or g-tissue）				
	5 分	15 分	1 時間	4 時間	24 時間
血　漿	4113.9±276.1	2218.8±224.4	540.9±103.1	12.0± 3.2	0.8± 1.5
全　血	2143.7±126.0	1284.3±103.4	268.0± 56.9	12.5± 0.2	4.0± 1.4
大　脳	76.5± 12.2	57.8± 11.6	22.7± 7.4	N.D.	N.D.
小　脳	103.8± 15.8	70.3± 7.9	21.1± 1.6	2.1± 1.6	N.D.
延　髄	120.6± 26.5	70.8± 6.7	25.1± 5.6	0.9± 0.8	N.D.
脊　髄	141.8± 31.9	85.9± 36.0	30.9± 8.1	3.4± 1.1	N.D.
脳下垂体	826.9±214.7	562.1±185.1	144.4± 27.6	5.5± 9.5	N.D.
眼　球	461.4± 96.3	361.1± 51.3	119.4± 18.2	6.6± 1.3	N.D.
ハーダー氏腺	679.9±114.6	504.3± 47.7	114.9± 38.5	N.D.	N.D.

組　織	臓器･組織内濃度（ng eq./mL or g-tissue）				
	5 分	15 分	1 時間	4 時間	24 時間
唾液腺	848.2±118.9	511.8± 11.5	136.4± 23.0	3.7± 6.4	3.7± 6.4
甲状腺	888.1±256.8	1034.2±198.8	165.1± 83.7	N.D.	N.D.
気　管	1733.7±469.3	1451.0±105.1	239.4±100.0	8.0± 8.3	N.D.
食　道	968.1±209.1	864.2±120.3	168.6± 49.1	10.5± 0.6	N.D.
胸　腺	462.0±134.9	398.1± 81.1	117.5± 15.7	4.9± 8.6	N.D.
肺　臓	1727.4±171.4	1181.7± 26.0	331.9± 64.6	28.6± 2.4	N.D.
心　臓	966.9±178.2	745.6±211.7	207.1± 19.6	17.9± 6.7	5.9±10.2
肝　臓	3140.3±711.5	4025.3±886.2	2203.5±297.9	136.2±28.4	5.5± 2.1
膵　臓	804.3± 52.4	628.9± 57.5	270.1± 23.0	27.8± 4.5	N.D.
脾　臓	600.9± 45.1	372.3± 21.4	119.0± 21.4	14.1±15.4	N.D.
腎　臓	11131.4±5660.0	14596.3±9756.8	2404.4±1052.2	96.6± 5.0	9.3± 0.9
副　腎	964.8±222.7	687.1± 86.8	161.4± 24.2	5.7± 5.0	N.D.
腸間膜リンパ節	734.0±288.0	508.1± 62.2	119.2± 27.7	6.2±10.8	N.D.
膀　胱	1160.7± 65.3	1937.0±2312.5	1084.2±479.2	1327.3±1892.0	2.4± 4.2
精　嚢	376.4± 57.6	256.6± 29.9	60.4± 8.5	2.7± 4.7	N.D.
前立腺	491.5± 27.8	295.5± 33.4	92.3± 7.7	4.7± 0.3	4.5± 2.5
精巣上体	681.0± 78.8	615.3±166.5	197.9± 8.1	13.3± 5.1	2.4± 4.2
精　巣	282.5± 38.3	287.0± 48.9	81.6± 9.8	3.1± 2.8	N.D.
筋　肉	352.5± 81.6	269.4± 24.9	65.4± 25.6	3.7± 6.4	N.D.
白色脂肪	264.1± 82.3	232.2± 26.2	59.4± 11.2	0.9± 1.6	N.D.
褐色脂肪	761.8±201.3	564.7± 26.1	119.2± 17.8	N.D.	N.D.

平均値±標準偏差（n＝3）、N.D.：検出限界以下

(6) **血漿蛋白結合率**

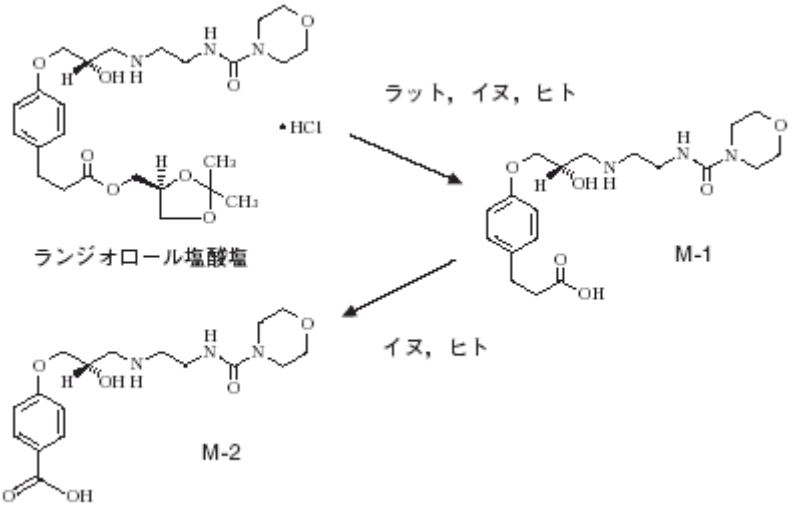
本剤 0.1～50μg/mL の *in vitro* における蛋白結合率（限外ろ過法）は、ヒト血清に対して 1.5～7.0%、ヒト血清アルブミン（HSA）には 2.4～11.0%であった。

また、ラットに ^{14}C-ランジオロール塩酸塩を急速静脈内投与後 30 分及び 1 時間における血清蛋白結合率はそれぞれ 15.1 及び 15.9%であった。[31)]

6．代謝

(1) **代謝部位及び代謝経路**

本剤はヒト肝臓及び血漿中で加水分解され、速やかに代謝される。肝代謝クリアランスは肝血流が律速と考えられ、全身クリアランスの約半分を占める。また、*in vitro* の血漿中代謝半減期は 4.1 分であり、血漿中での代謝の寄与も大きく、ヒトにおいては肝臓が約 50%、血漿が約 50%寄与していると考えられる。



(2) **代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率**

ヒト肝臓における主代謝酵素はカルボキシエステラーゼ、ヒト血漿中における主代謝酵素は擬コリンエステラーゼであると推定された。[31)]

〈参考〉

1）肝薬物代謝酵素系に対する作用

①CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 のヒト P450 発現系ミクロソームを用いて、モデル基質の代謝に対する本剤の未変化体及び代謝物 M-1、M-2 の阻害作用について、未変化体は臨床用量（0.04mg/kg/min 持続投与）での血中濃度の約 10 倍である 3×10^{-5}M（16.4μg/mL）まで、M-1 及び M-2 については 10^{-4}M までの濃度で検討した。未変化体及び代謝物 M-1、M-2 は、いずれの濃度においても各 P450 分子種の代謝活性にほとんど影響を与えなかった。[32]

②雄ラットに本剤を 1、10、50mg/kg の用量で、1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与し、最終回投与後 24 時間の肝重量、ミクロソーム蛋白量、チトクローム P450、グルコース-6-フォスファターゼ、アミノピリン N-脱メチル化酵素、アニリン水酸化酵素、NADPH チトクローム C 還元酵素及び NADH フェリシアニド還元酵素活性を測定したところ、いずれの投与量においても薬物代謝酵素活性の有意な変動は認められなかった。[33]

2）代謝酵素による薬物相互作用の検討

①ヒト血漿中の本剤の加水分解に及ぼす各化合物の影響

本剤はヒト血漿中においてはエステラーゼ（擬コリンエステラーゼ）により加水分解されることから、同酵素で代謝される薬剤と併用した場合、拮抗阻害的に薬物相互作用が生ずる可能性が考えられた。併用が予想される薬物の本剤の加水分解に及ぼす影響を検討した結果、サクシニルコリンとプロカインが血漿中の半減期を延長させ拮抗的阻害を示した。

ヒト血漿中での加水分解に及ぼす各化合物の影響

化合物		半減期（1-10min）[min]
ランジオロール塩酸塩単独	（10μg/mL）	3.96±0.85
＋サクシニルコリン	（100μg/mL）	10.2±1.9**
＋アセチルコリン	（100μg/mL）	4.50±0.91
＋プロカイン	（100μg/mL）	234±107*
＋エナラプリル	（100μg/mL）	3.60±0.78

平均値±標準偏差（n=3）、ヒト血漿は 2 倍希釈

＊：$p<0.05$、＊＊：$p<0.01$ ランジオロール塩酸塩単独に対する有意差（Student's t-test）

しかし、本剤の加水分解に対するサクシニルコリン及びプロカインの Ki 値はそれぞれ 2.29×10^{-4}M 及び 2.12×10^{-4}M であり、臨床用量から予測される最高血漿中濃度（サクシニルコリン；20μg/mL（5×10^{-5}M）、プロカイン；1.5μg/mL（5.5×10^{-6}M））共存下での本剤の見かけの Km 値（Km×(1+I/Ki)、I は阻害剤濃度）は前者では 102μM、後者では 86μM であった。後者共存下の見かけの Km 値は非共存下の Km 値（84μM）と比べて差はなく、前者共存下では約 20%程度上昇するのみと推察した。[31]

②ヒト血漿中のサクシニルコリン及びプロカインの加水分解に及ぼす本剤の影響

サクシニルコリン及びプロカインが本剤の血漿中での加水分解に対し拮抗阻害したことから、両剤の血漿中での代謝に及ぼす本剤の影響を検討した。サクシニルコリン濃度 20μg/mL 及びプロカイン濃度 1.5μg/mL において、本剤は 5.46μg/mL（10^{-5}M）以上の濃度で濃度依存的に両薬物の代謝を阻害した。しかし、本剤の臨床用量（0.04mg/kg/min 持続投与）での血中濃度は約 1μg/mL であり、臨床での薬物相互作用の可能性は極めて少ないものと推察した。[34]

(3) **初回通過効果の有無及びその割合**

該当しない

(4) **代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率**

代謝物 M-1（カルボン酸体）及び M-2（安息香酸体）の β_1 遮断活性は未変化体の約 1/200 以下であり、β_2 遮断活性は約 1/10 以下であった。[35]

7．排泄

〔排泄部位及び経路〕

主排泄経路は尿中である。[12]

〔排泄率〕

健康成人 5 例に本剤を 0.04mg/kg/min で 60 分間投与すると、投与 24 時間後までに未変化体と代謝物合わせて 99.3%が尿中に排泄された。[12]

〔排泄速度〕

主排泄経路は尿中であり、健康成人 5 例に本剤を 0.04mg/kg/min で 60 分間投与すると、投与 4 時間後までに未変化体は 8.7%、代謝物 M-1（カルボン酸体）として 54.4%、M-2（安息香酸体）として 11.5%が排泄され、投与 24 時間後までに未変化体、M-1 と M-2 合わせて 99.3%が尿中に排泄された。本剤は投与後速やかに尿中に排泄され、主要代謝物はカルボン酸体である。[12]

8．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9．透析等による除去率

〔腹膜透析〕

該当資料なし

〔血液透析〕

該当資料なし

〔直接血液灌流〕

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) **肝障害患者における薬物動態**

肝障害患者 6 例（Child-Pugh 分類 A：5 例、B：1 例）及び健康成人 6 例に 0.06mg/kg/min で 1 分間投与後、0.02mg/kg/min で 60 分間静脈内持続投与したとき、全血中濃度の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.42 及び 1.44 倍、肝障害患者で高く推移したが、$T_{1/2}$ はいずれも 4.0 分であった。[36]

	C_{max} (ng/mL)	C_{61min} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・min/mL)	$T_{1/2}$ (min)
肝障害患者	942±140	866± 54	52.4±5.2	4.0±0.4
健康成人	665±119	641±125	36.3±3.6	4.0±1.5

平均値±標準偏差

(2) 小児患者における薬物動態

小児の心機能低下例に伴う頻脈性不整脈患者 21 例に、本剤を 1～10μg/kg/min の範囲で静脈内持続投与し 30 分以上用量を一定に維持した際の本剤の血中濃度の平均値は 150ng/mL、全身クリアランスの平均値は 56.4mL/min/kg であった。[8)]

		血中濃度 (ng/mL)	全身クリアランス (mL/min/kg)
全体（n＝21）		150±94.1	56.4±39.8
年齢別	生後3ヵ月以上1歳未満（n＝7）	155±113	72.4±60.9
	1歳以上7歳未満（n＝11）	133±90.0	49.7±25.6
	7歳以上15歳未満（n＝3）	197±66.6	43.5±4.38

平均値±標準偏差

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 心原性ショックの患者［心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。］

2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者（ただし、敗血症に起因する代謝性アシドーシスは除く）［アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。］

2.3 房室ブロック（Ⅱ度以上）、洞不全症候群など徐脈性不整脈患者［刺激伝導系に対し抑制的に作用し、悪化させるおそれがある。］

2.4 肺高血圧症による右心不全のある患者［心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。］

2.5 未治療の褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者［7.2、9.1.7 参照］

2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

2.7 うっ血性心不全のある患者［心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。］

（解説）

〈効能共通〉

2.1～2.4 本剤は刺激伝導系に対して抑制的に作用し心機能を抑制するため、当該項に設定した症例では、症状を悪化させるおそれがあることから禁忌とした。なお、2.2 における敗血症に起因する代謝性アシドーシスを除く旨の記載は、後期第Ⅱ相/第Ⅲ相比較試験（ONO-1101-32 試験）において本剤の有効性及び安全性が確認されたこと、及び［5. 効能又は効果に関連する注意］の 5.8 に注意喚起した通り、血管内容量評価に基づく輸液負荷やカテコラミン等の循環作動薬の投与等の敗血症に対する適切な治療下で、平均血圧 65mmHg 以上を目安として血行動態が管理されている場合に本剤の投与対象となることから、敗血症に起因する代謝性アシドーシスに対して本剤の投与が可能と判断し、他の効能又は効果と区別するため設定した。

2.5 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者においては、血中カテコールアミン濃度が上昇しており、β 受容体を遮断すると、カテコールアミンの α 受容体を介した末梢血管収縮作用により昇圧作用を増強させることが懸念される。本剤は β_1受容体選択的遮断剤ではあるが、弱いながらもβ_2受容体遮断作用も有することを考慮して禁忌とした。（「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」及び「Ⅷ.6.(1)合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

2.6 薬剤を使用する上での一般的な注意として、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌とした。

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

2.7 本剤は刺激伝導系に対して抑制的に作用し心機能を抑制するため、手術時及び手術後の使用において、うっ血性心不全のある患者では、症状を悪化させるおそれがあることから禁忌とした。また、敗血症の影響や患者の基礎心疾患によっては、心不全の増悪のリスクが高まる可能性が否定できないため、手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置の効能又は効果と同様に設定した。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ｖ．２．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ｖ．４．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 心電図による監視、血圧の測定等、心機能をモニターしながら投与すること。血圧低下又は徐脈を認めた場合等は減量あるいは投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行うこと。また、PQ時間が過度に延長した場合、投与を中止すること。[5.3-5.5、5.9、13.1参照]

8.2 心筋虚血のリスクのある患者では、心拍数減少の有益性が血圧低下の危険性を上回ると判断された場合にのみ適用を考慮すること。[5.4、5.5、5.9参照]

8.3 狭心症の患者で類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）の投与を急に中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されている。本剤の投与を中止する場合においても観察を十分に行うこと。

8.4 心房細動及び心房粗動に対する使用に際しては、本剤の効果が心拍数の減少であることに留意し、頻脈性（型）であることを確認すること。[17.1.5参照]

8.5 本剤の心拍数の減少効果は、投与終了後、速やかに減弱するものの、この効果の消失には投与終了後30～60分を要することに留意すること。[17.1.1参照]

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

8.6 大侵襲手術後等の心拍出量が低下している患者に本剤を投与する場合、本剤投与開始前の心機能を慎重に観察するとともに、心電図による監視、血圧の測定に加え、心拍出量及び血液ガス等の心機能をモニターし、患者の全身状態を十分管理しながら投与すること。[5.3参照]

8.7 洞性頻脈に対して本剤を投与する場合は、心筋虚血や心不全等の発生及びその悪化のおそれのある患者における頻脈処置の必要性を十分考慮し、患者の基礎疾患、合併症の内容、手術前の状態及び手術内容等の事前の患者情報を精査した上で、頻脈の治療が必要とされる場合にのみ適用を考慮すること。[5.2参照]

8.8 心不全の徴候又は症状が見られた場合は本剤を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤投与前に適切な緊急措置が可能となるように準備しておくこと。必要に応じてアトロピン、β_1刺激剤、輸液や昇圧剤等を準備しておくことが望ましい。[11.1.3参照]

8.9 本剤は緊急治療を要する場合に短期間のみ適応すること。患者の状態を十分観察し、緊急治療の必要が無くなった場合は、漫然と継続投与しないこと。

〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

8.10 本剤投与5～10分を目安として、目標とする心拍数の低下が得られない場合は、本剤投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

8.11 本剤投与5～10分を目安として、目標とする心拍数の低下が得られない場合は、最大用量に増量するか、本剤投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〈成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

8.12 本剤の投与により心不全が悪化するおそれがあり、重篤な状態に陥るおそれがあるため、心不全の悪化に常に注意すること。[5.4、5.5、5.9、5.10、9.1.8、11.1.3参照]

8.13 患者の状態を十分観察し、治療の必要が無くなった場合は、漫然と継続投与しないこと。また、〈成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈〉では10μg/kg/minの速度まで、〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉では20μg/kg/minの速度まで本剤を増量しても目標とする心拍数の低下が得られない場合、又は〈生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合〉では40μg/kg/minの速度まで本剤を増量しても発作の抑制効果が得られない場合は、本剤投与を中止し、適切な処置を行うこと。さらに、〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉では、本剤投与中も感染症管理及び呼吸・循環管理などの敗血症に対する適切な治療を実施した上で、本剤の継続投与の必要性を検討すること。

8.14 本剤の減量・中止時に、患者の状態に応じて経口β遮断剤への切り替えを考慮すること。

〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

8.15 洞性頻脈に対して本剤を投与する場合は、心筋虚血や心不全等の発生及びその悪化のおそれのある患者における頻脈処置の必要性を十分考慮し、患者の基礎疾患、合併症の内容等の事前の患者情報を精査した上で、頻脈の治療が必要とされる場合にのみ適用を考慮すること。

（解説）

〈効能共通〉

8.1 本剤を使用するにあたり、基本的な注意を喚起した。また、過度にPQ時間が延長することにより、房室ブロックが生じるおそれがあることから注意を喚起した。

8.2 心筋虚血のリスクのある患者では血圧低下により、心筋虚血が悪化するおそれがあることから注意を喚起した。

8.3 β遮断作用を持つ類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）を冠動脈疾患患者に長期間経口投与した後、突然投与中止すると症状が悪化したり、心筋梗塞を起こすことがあるとの報告がなされている。本剤は短期間しか投与されない薬剤であるが、同様の注意を促すため注意を喚起した。

8.4 心房細動及び心房粗動への適応は、手術後の臨床試験[6)]により確立された徐拍効果であることを明示するため注意を喚起した。

8.5 健康成人での本剤の血中濃度の消失半減期は約4分と短いが[12,29)]、手術時の二重盲検比較試験より、作用の消失には、投与終了後30～60分要すること[2,3)]が分かっているため注意を喚起した。

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

8.6 本剤を手術後に使用した場合、患者の年齢、手術部位、高血圧の有無、合併症の有無並びに、投与前の心拍数、収縮期圧及びRPP等で血圧低下の発現に影響を及ぼす因子を調べたところ、投与前の収縮期圧との関連が深く、収縮期圧が低い患者での血圧低下の副作用発現率が高いことが判明した。また本剤投与後に、心係数の減少を上回る収縮期圧の低下あるいは心拍数の低下が認められた症例があることから、本剤投与中は心拍数、血圧のモニターにより、低心拍出量症候群等のリスクを事前に察知することが可能と考えられることから注意を喚起した。

8.7 洞性頻脈においては、頻脈の原因検索及び除去を行わずに本剤を使用すると、見かけ上頻脈のみ抑制されるため、症状が悪化したり、持続する可能性がある。洞性頻脈は生体の防御反応として発現している場合もあり、その際には頻脈を主要な兆候として認識すべきであり、判断や対処を誤ると患者のリスクを増大させることにもなるため、原因除去を行わずに、単に心拍数減少を目的として本剤を投与することはむしろ患者の状態を悪化させる可能性もあり得ることから注意を喚起した。

術後頻脈の原因・対処法と本剤投与によるリスク

<table>
<tr><th>頻脈の原因</th><th>原因除去の対処法</th><th>本剤による治療の必要性</th><th>本剤投与によるリスク</th></tr>
<tr><td>低酸素血症</td><td>酸素療法</td><td rowspan="7">原因検索及び除去、各原因に対する対処法を優先して実施する。
本剤による治療が必要な場合を以下に記載する。
・対処を行っても、なお頻脈が持続する場合
・頻脈の持続が心筋虚血や心不全等の発生及びその悪化のリスクを有する可能性がある場合</td><td>低酸素血症の持続</td></tr>
<tr><td>循環血漿量の減少</td><td>輸血、輸液</td><td>血圧低下</td></tr>
<tr><td>心不全</td><td>利尿剤、亜硝酸薬、交感神経作動薬、強心剤、後負荷軽減薬</td><td>低心拍出量、徐脈、血圧低下</td></tr>
<tr><td>発熱</td><td>解熱剤</td><td>発熱の持続</td></tr>
<tr><td>不安やストレス</td><td>鎮静剤</td><td>不安やストレスの持続</td></tr>
<tr><td>疼痛</td><td>鎮痛剤</td><td>疼痛の持続</td></tr>
<tr><td>電解質異常</td><td>輸液</td><td>電解質異常の持続</td></tr>
</table>

8.8 本剤の投与時に心不全の徴候又は症状が見られた場合は、本剤を直ちに中止し、適切な処置を行う必要があることを注意喚起した。

8.9、8.10、8.11手術時の二重盲検比較試験[3]において、投与開始後2分から徐拍効果の発現が認められていること、また、手術後の二重盲検比較試験[6]において、投与開始後6分にはプラセボに比べ有意な徐拍効果が認められていることから、5～10分を目安にして効果が認められない場合においては、漫然と投与されることのないよう注意を喚起した。

〈成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

8.12 本剤は、刺激伝導系に対して抑制的に作用し心機能を抑制するため、心不全の悪化には十分な注意が必要である。本剤投与後、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、成人の心機能低下例の後期第Ⅱ相/第Ⅲ相比較試験[7]において、うっ血性心不全を合併していた症例で重篤な転帰に至った報告がある。

8.13 治療の必要がなくなった場合は、漫然と投与することは避け、投与を終了すること。成人の心機能低下例の後期第Ⅱ相/第Ⅲ相比較試験[7]及び小児の心機能低下例の後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験[8]において、用量として設定した1～10μg/kg/minにおいて心拍数調節効果が認められていることから、最大用量である10μg/kg/minの速度まで増量しても効果が認められない場合は、投与を中止すること。また、生命に危険のある心室性の不整脈の後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験において、40μg/kg/minを超える投与速度の有効性及び安全性は確認されていないことから、用量として設定した最大用量である40μg/kg/minの速度まで増量しても発作の抑制効果が得られない場合は、投与を中止すること。また、敗血症に伴う頻脈性不整脈の後期第Ⅱ相/第Ⅲ相比較試験[10]において、20μg/kg/minを超える投与速度の有効性及び安全性は確認されていないことから、過度の増量が行われないように記載した。また、投与中も本剤の継続投与の必要性を検討するように注意を喚起した。

8.14 成人の心機能低下例の後期第Ⅱ相/第Ⅲ相比較試験[7]において、約80%の患者で経口β遮断剤への切替えが安全に行われたこと、並びに本剤の投与により頻脈が改善した患者において、その後も適切な心拍数のコントロールを行うことが臨床的に重要であるため注意を喚起した。

〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

8.15 洞性頻脈においては、その原因検索及びその除去を優先すべきであることから、洞性頻脈に対して本剤処置の必要性を十分考慮するように注意を喚起した。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 気管支痙攣性疾患の患者

気管支筋収縮作用により、痙攣症状の誘発、悪化を起こすおそれがある。本剤はβ_1受容体選択的遮断剤であるが、弱いながらもβ_2受容体遮断作用も有する。[18.2.1参照]

9.1.2 コントロール不十分な糖尿病患者

低血糖症状としての頻脈等の交感神経系反応をマスクするおそれがある。

9.1.3 低血圧症の患者

心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。

9.1.4 重篤な血液障害のある患者

薬剤の代謝、排泄が影響を受けるおそれがある。[16.4参照]

9.1.5 末梢循環障害のある患者（壊疽、レイノー症候群、間歇性跛行等）

末梢血管の拡張を抑制し、症状が悪化するおそれがある。本剤はβ_1受容体選択的遮断剤であるが、弱いながらもβ_2受容体遮断作用も有する。[18.2.1参照]

9.1.6 大量出血や脱水症状等により循環血液量が減少している患者

本剤投与により血圧低下をきたしやすい。

9.1.7 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者

本剤投与により急激に血圧が上昇するおそれがある。[2.5、7.2参照]

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

9.1.8 左室収縮機能障害のある患者

心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。[5.10、8.12参照]

〈成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

9.1.9 非代償性心不全の患者

代償性心不全の患者よりも、心不全が増悪するおそれがあり、重篤な状態に陥るおそれがさらにある。[11.1.3参照]

(解説)

〈効能共通〉

9.1.1 本剤は、β_1受容体選択的遮断剤ではあるが、弱いながらもβ_2受容体遮断作用も有することから気管支筋を収縮させ、痙攣症状を誘発又は悪化させるおそれがあることから注意を喚起した。

9.1.2 本剤の使用により低血糖症状の際に生じる頻脈等の交感神経反応がマスクされるおそれがあり、治療が遅れる可能性があることから注意を喚起した。

9.1.3 本剤は、刺激伝導系に対して抑制的に作用し心機能を抑制するため、低血圧症状を悪化させるおそれがあることから注意を喚起した。

9.1.4 本剤は、ヒトでは血漿中の擬コリンエステラーゼと肝臓のカルボキシエステラーゼで代謝され[31]、ほとんどが投与後24時間以内に腎臓から排泄される[12]。血液障害のある患者では、薬剤の代謝・排泄に影響するおそれがあることから注意を喚起した。

9.1.5 本剤は、β_1受容体選択的遮断剤ではあるが、弱いながらもβ_2受容体遮断作用も有することから末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがあることから注意を喚起した。

9.1.6 手術時の臨床試験において、大量出血していた症例でショックが1例発現しており、循環血液量の少ない患者では、本剤投与により血圧低下を生じるおそれがあることから注意を喚起した。

9.1.7 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者においては、血中カテコールアミン濃度が上昇しており、β受容体を遮断すると、カテコールアミンのα受容体を介した末梢血管収縮作用により昇圧作用を増強させることが懸念される。本剤はβ_1受容体選択的遮断剤ではあるが、弱いながらもβ_2受容体遮断作用も有することを考慮して注意を喚起した。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

9.1.8 本剤は、刺激伝導系に対して抑制的に作用し心機能を抑制するため、左室収縮機能障害を悪化させ、うっ血性心不全を発現させるおそれがあるので、観察を十分に行う必要があることから注意を喚起した。

〈成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

9.1.9 本剤は、刺激伝導系に対して抑制的に作用し心機能を抑制するため、本剤の投与により心不全が悪化するおそれがあることから、注意を喚起した。なお、成人の心機能低下例の後期第Ⅱ相/第Ⅲ相比較試験[7]において、うっ血性心不全、慢性心不全又は急性心不全を合併している患者は多数（88/93例）含まれていたものの、心不全増悪リスクが特に高い非代償性心不全の患者での安全性は十分検討されていない。また、うっ血性心不全を合併していた症例で重篤な転帰に至った報告もある。

(2) **腎機能障害患者**

9.2 腎機能障害患者 9.2.1 重篤な腎機能障害患者 薬剤の排泄が影響を受けるおそれがある。[16.5参照]

(解説)

本剤の主排泄経路は尿中であり[12]、腎機能に障害のある患者では薬剤の排泄が影響を受けるおそれがあることから設定した。

(3) **肝機能障害患者**

9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重篤な肝機能障害患者 薬剤の代謝、排泄が影響を受けるおそれがある。[16.4、16.6.1参照]

(解説)

本剤はヒト肝臓及び血漿中で加水分解され、速やかに代謝される。肝機能に障害のある患者では薬剤の代謝・排泄が影響を受けるおそれがあることから設定した。

(4) **生殖能を有する患者**

設定されていない。

(5) **妊婦**

9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(解説)

妊娠ラットに ^{14}C-塩酸ランジオロール 1mg/kg を急速静脈内投与したとき、胎児への移行はわずかに認められたに過ぎず[30]、また、ラットとウサギの生殖発生毒性試験[37~40]においても催奇形作用は認められなかった。妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

(6) **授乳婦**

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、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

授乳婦に投与する場合には、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) **小児等**

9.7 小児等

〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉

低出生体重児、新生児及び3ヵ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児の心機能低下例における頻脈性不整脈患者を対象とした ONO-1101-31 試験では低出生体重児、新生児及び3ヵ月未満の乳児は対象としていなかったため記載した。
その他の効能又は効果については、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児（15 歳未満）を対象とした臨床試験は実施していないことから記載した。

(8) **高齢者**

9.8 高齢者

十分に患者の状態を観察しながら投与すること。生理機能が低下していることが多く、本剤の作用が強く発現するおそれがある。

(解説)

高齢者では、腎機能、肝機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向があり、一般的に医薬品の投与にあたっては十分な注意が必要であることから注意を喚起した。

7．相互作用

(1) **併用禁忌とその理由**

設定されていない

(2) **併用注意とその理由**

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
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン等	交感神経系の過剰の抑制をきたすおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	レセルピン等のカテコールアミン枯渇剤が投与されている時にβ遮断剤のカテコールアミン遮断作用が加わると交感神経活性が過度に低下するおそれがある。
血糖降下剤 インスリン等	低血糖症状（頻脈等）をマスクすることがあるので、血糖値に注意すること。	血糖値が低下するとカテコールアミンが副腎から分泌され、心拍数を増加させるが、心臓のβ_1受容体が遮断されていると、心拍数の増加が起きず、頻脈のような低血糖症状がマスクされるおそれがある。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル ジルチアゼム等 ［18.2.6 参照］	相互に作用が増強されるおそれがある。うっ血性心不全のおそれのある患者、洞房ブロック、房室ブロックのある患者では重度の低血圧、徐脈、心不全が発現するおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	カルシウム拮抗剤とβ遮断剤は共に心収縮力や刺激伝導系の抑制作用、血圧低下作用を有するため、これらの薬剤との併用により作用が増強するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス製剤 ［18.2.6参照］	房室伝導時間が延長するおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ジギタリス製剤とβ遮断剤は共に房室伝導時間の延長作用を有するため、これらの薬剤との併用により作用が増強するおそれがある。
クラスⅠ抗不整脈剤 ジソピラミド プロカインアミド等 **クラスⅢ抗不整脈剤** アミオダロン ニフェカラント等 ［18.2.6参照］	過度の心機能抑制があらわれるおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	クラスⅠ抗不整脈剤及びクラスⅢ抗不整脈剤は刺激伝導系に対する抑制作用を有するので、これらの薬剤との併用で過度の心機能抑制作用が起こるおそれがある。
クロニジン	クロニジン投与中止後のリバウンド現象（血圧上昇）を増強する可能性がある。手術前数日以内にクロニジンを投与中止した場合には、本剤の投与を慎重に行うこと。	クロニジンを投与されている患者でクロニジンを中止すると、血中カテコールアミンが上昇し、血圧上昇をきたす。β遮断剤を投与すると、カテコールアミンによるα刺激作用が優位になり、血管収縮がさらに増強されるおそれがある。
交感神経刺激剤 アドレナリン等 ［13.2参照］	血管収縮により、血圧上昇をきたすことがあるので注意すること。	α、β刺激作用を有する薬剤の場合には、本剤により交感神経刺激剤のβ刺激作用が抑制され、α刺激作用が優位となり、血管収縮が起こるおそれがある。
コリンエステラーゼ阻害剤 ネオスチグミン ジスチグミン臭化物 エドロホニウム塩化物等	本剤の代謝を阻害し、作用が増強及び作用時間が延長するおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤はエステラーゼで代謝されるため、これらの薬剤との併用により本剤の作用が増強及び作用時間が延長するおそれがある。
フェンタニルクエン酸塩 **プロポフォール** ［18.2.6参照］	徐拍作用を増強するおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	フェンタニルクエン酸塩及びプロポフォールは徐拍作用を持つ麻酔薬であり、これら薬剤との併用により、徐拍作用が増強するおそれがある。
プロカイン **スキサメトニウム**	本剤及び他剤の作用時間が延長することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	同一の酵素によって代謝されるため、拮抗的な阻害を受けるものと推測される。ヒト血漿を用いた*in vitro*試験結果から、スキサメトニウムとの併用で本剤の血中濃度が最大20%程度上昇する可能性がある。

（解説）

薬物動態学的な観点から検討した結果、コリンエステラーゼ阻害剤は本剤の代謝を阻害する可能性があること、プロカイン、スキサメトニウムは*in vitro*の薬物相互作用試験[31]の結果、本剤の血中濃度を上昇させる可能性があることから設定した（「Ⅶ.6.(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率」の項参照）。

その他の薬剤との相互作用に関する注意は、類薬の使用上の注意を参考にして設定した。また、〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉の効能追加時にイヌを用いた薬力学的薬物相互作用試験[28]を検討したところ、ジギタリス製剤（ジゴキシン）、クラスⅠ抗不整脈剤（ジソピラミド）、

カルシウム拮抗剤（ベラパミル、ジルチアゼム）及び麻酔剤（イソフルラン）との併用によって、本剤の心拍数減少、PR 間隔延長、平均血圧低下のいずれかが相乗的に増強される可能性がある結果が得られた。
また、〈成人の心機能低下例における頻脈性不整脈〉の効能追加時のイヌを用いた薬力学的薬物相互作用試験[28]の結果より、クラスⅢ抗不整脈剤（アミオダロン、ニフェカラント）を追加した（「Ⅵ.2.(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）。

8．副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
11.1.1 ショック(0.1%)
過度の血圧低下があらわれることがある。
11.1.2 心停止(0.2%)、完全房室ブロック（頻度不明）、洞停止（頻度不明）、高度徐脈（頻度不明）
11.1.3 心不全(0.1%)
心不全の急激な増悪があらわれるおそれがある。[8.8、8.12、9.1.9 参照]

(解説)

11.1.1 ショック
手術時の臨床試験において、大量出血していた症例で過度の血圧低下によるショックが報告されている。本剤は、その薬理作用（β_1受容体遮断作用による心機能の抑制）から血圧低下が生じるおそれがあるが、特に循環血液量の少ない患者では血圧低下をきたしやすい。本剤投与後、血圧の異常が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「Ⅷ.10. 過量投与」の項を参照）

11.1.2 心停止、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈
臨床試験及び市販後において、心停止、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈が報告されている。報告の多くは高齢者や、高血圧、心疾患（心不全、狭心症等）を合併している。本剤は、その薬理作用（β_1受容体遮断作用）から心機能の強い抑制が生じるおそれがあるので、本剤投与後、高度な徐脈、完全房室ブロック、洞停止、心停止等が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 心不全
成人の心機能低下例の臨床試験において、うっ血性心不全を合併していた症例で、投与終了時には状態の悪化がないことが確認されていたが、12時間後にうっ血性心不全が急性増悪となり、31時間後に死亡した報告[7]がある。本剤は、その薬理作用（β_1受容体遮断作用）から心機能の強い抑制が生じるおそれがあるので、本剤投与後、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
循環器	血圧低下		徐脈、ST 低下、肺動脈圧上昇
呼吸器			喘息、低酸素血症
肝　臓		AST 上昇、ALT 上昇、総ビリルビン上昇	γ-GTP 上昇
その他			白血球増多、血小板減少、Al-P 上昇、LDH 上昇、BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿酸上昇

(解説)

本剤の臨床試験及び製造販売後調査において報告された、主な副作用(臨床検査値の異常を含む)を記載した。

循環器：本剤は、刺激伝導系に対し抑制的に作用し、また心機能を抑制するおそれがあることから、このような症状が発現した場合には、直ちに本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

呼吸器：本剤はβ_1受容体選択的遮断剤ではあるが、弱いながらもβ_2受容体遮断作用も有するため気管支筋を収縮させるおそれがあることから、このような症状が発現した場合には、直ちに本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

肝　臓：発症機序は不明である。本剤投与後にはこのような検査項目の変動に注意し、変動が見られた場合には必要に応じて適切な処置を行うこと。

その他：本剤投与後にはこのような検査項目の変動に注意し、変動が見られた場合には必要に応じて適切な処置を行うこと。

◆ 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.15.1 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

	承認時	製造販売後調査	合　計
調査症例数	513例	650例	1163例
副作用発現症例数（%）	80例（15.59）	47例（7.23）	127例（10.92）
副作用発現件数	96件	52件	148件
副作用の種類	副作用発現件数（%）		
心臓障害	3例（0.58）	8例（1.23）	11例（0.95）
徐　脈	3件（0.58）	5件（0.77）	8件（0.69）
洞停止	—	1件（0.15）	1件（0.09）
上室性期外収縮	—	1件（0.15）	1件（0.09）
心室性期外収縮	—	1件（0.15）	1件（0.09）
胃腸障害	1例（0.19）	1 例（0.15）	2例（0.17）
腹部不快感	1件（0.19）	—	1件（0.09）
口腔内分泌物	—	1件（0.15）	1件（0.09）
一般・全身障害及び投与部位の状態	1例（0.19）	—	1例（0.09）
胸　痛	1件（0.19）	—	1件（0.09）
肝胆道系障害	—	3例（0.46）	3例（0.26）
肝機能異常	—	3件（0.46）	3件（0.26）
臨床検査	40例（7.80）	29例（4.46）	69例（5.93）
AST(GOT)増加	3件（0.58）	4件（0.62）	7件（0.60）
ALT(GPT)増加	4件（0.78）	—	4件（0.34）
γ-GTP 増加	1件（0.19）	—	1件（0.09）
血中ビリルビン増加	3件（0.58）	2件（0.31）	5件（0.43）
血中乳酸脱水素酵素増加	2件（0.39）	1件（0.15）	3件（0.26）
血中ｱﾙｶﾘﾎｽﾌｧﾀｰｾﾞ増加	1件（0.19）	—	1件（0.09）
血中コレステロール減少	1件（0.19）	—	1件（0.09）
総蛋白減少	1件（0.19）	—	1件（0.09）
血中尿素減少	1件（0.19）	—	1件（0.09）
血小板数減少	1件（0.19）	1件（0.15）	2件（0.17）
赤血球数減少	1件（0.19）	—	1件（0.09）
白血球数増加	2件（0.39）	—	2件（0.17）
血圧低下	23件（4.48）	22件（3.38）	45件（3.87）
肺動脈圧上昇	1件（0.19）	—	1件（0.09）
心電図 QRS 群延長	—	1件（0.15）	1件（0.09）
心電図 ST 部分下降	2件（0.39）	—	2件（0.17）
心電図 T 波逆転	1件（0.19）	—	1件（0.09）
神経系障害	1例（0.19）	—	1例（0.09）
頭　痛	1件（0.19）	—	1件（0.09）
腎及び尿路障害	1例（0.19）	—	1例（0.09）
乏　尿	1件（0.19）	—	1件（0.09）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2例（0.39）	1例（0.15）	3例（0.26）
喘　息	1件（0.19）	—	1件（0.09）
気管支痙攣	—	1件（0.15）	1件（0.09）
低酸素症	1件（0.19）	—	1件（0.09）
皮膚及び皮下組織障害	1例（0.19）	1 例（0.15）	2例（0.17）
冷　汗	1件（0.19）	1件（0.15）	2件（0.17）
血管障害	37例（7.21）	7例（1.08）	44例（3.78）
低血圧	37件（7.21）	7件（1.08）	44件（3.78）
ショック	1件（0.19）	—	1件（0.09）

（再審査終了時の集計）

〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.15.1 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

	承認時	製造販売後調査	合　　計
調査症例数	239例	607例	846例
副作用発現症例数（%）	66例（27.62）	54例（8.90）	120例（14.18）
副作用発現件数	100件	58件	158件
副作用の種類	副作用発現件数（%）		
心臓障害	3例（1.26）	7例（1.15）	10例（1.18）
心停止	1件（0.42）	1件（0.16）	2件（0.24）
心房細動	—	1件（0.16）	1件（0.12）
右脚ブロック	1件（0.42）	—	1件（0.12）
徐　脈	—	4件（0.66）	4件（0.47）
心室性頻脈	—	1件（0.16）	1件（0.12）
上室性不整脈	1件（0.42）	—	1件（0.12）
肝胆道系障害	—	3例（0.49）	3例（0.35）
肝機能異常	—	2件（0.33）	2件（0.24）
高ビリルビン血症	—	1件（0.16）	1件（0.12）
臨床検査	55例（23.01）	41例（6.75）	96例（11.35）
AST(GOT)増加	6件（2.51）	1件（0.16）	7件（0.83）
ALT(GPT)増加	7件（2.93）	2件（0.33）	9件（1.06）
γ-GTP 増加	7件（2.93）	—	7件（0.83）
血中ビリルビン増加	8件（3.35）	2件（0.33）	10件（1.18）
血中乳酸脱水素酵素増加	4件（1.67）	2件（0.33）	6件（0.71）
血中ｱﾙｶﾘﾎｽﾌｧﾀｰｾﾞ増加	5件（2.09）	—	5件（0.59）
血中 CPK 増加	1件（0.42）	—	1件（0.12）
血中コレステロール増加	1件（0.42）	—	1件（0.12）
総蛋白減少	1件（0.42）	—	1件（0.12）
血中尿素増加	3件（1.26）	—	3件（0.35）
血小板数増加	—	1件（0.16）	1件（0.12）
血小板数減少	2件（0.84）	1件（0.16）	3件（0.35）
ヘマトクリット減少	1件（0.42）	—	1件（0.12）
白血球数増加	1件（0.42）	—	1件（0.12）
血中クレアチニン増加	2件（0.84）	—	2件（0.24）
血中クレアチニン減少	1件（0.42）	—	1件（0.12）
血中アルブミン減少	1件（0.42）	—	1件（0.12）
血中クロール減少	1件（0.42）	—	1件（0.12）
血中尿酸増加	2件（0.84）	—	2件（0.24）
尿中蛋白陽性	1件（0.42）	—	1件（0.12）
尿中ブドウ糖陽性	1件（0.42）	—	1件（0.12）
血圧低下	28件（11.72）	34件（5.60）	62件（7.33）
心拍出量低下	1件（0.42）	—	1件（0.12）
代謝及び栄養障害	—	1例（0.16）	1例（0.12）
高血糖	—	1 件（0.16）	1件（0.12）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2例（0.84）	1 例（0.16）	3例（0.35）
喘　息	—	1件（0.16）	1件（0.12）
呼吸障害	1件（0.42）	—	1件（0.12）
低酸素症	1件（0.42）	—	1件（0.12）
血管障害	10例（4.18）	3例（0.49）	13例（1.54）
低血圧	10件（4.18）	3件（0.49）	13件（1.54）

（再審査終了時の集計）

〈成人の心機能低下例における頻脈性不整脈〉

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.15.1 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

安全性評価対象例数 副作用発現症例数（%） 副作用発現件数		93 例 8 例（8.60） 10 件	
副作用の種類	発現件数(%)	副作用の種類	発現件数(%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1 例（1.08）	血圧低下	2 件（2.15）
		収縮期血圧低下	1 件（1.08）
発　熱	1 件（1.08）	呼吸音異常	1 件（1.08）
臨床検査	6 例（6.45）	**呼吸器、胸郭及び縦隔障害**	1 例（1.08）
AST(GOT)増加	1 件（1.08）	喘　息	1 件（1.08）
ALT(GPT)増加	1 件（1.08）	**血管障害**	1 例（1.08）
C-反応性蛋白増加	1 件（1.08）	低血圧	1 件（1.08）

（承認時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.20.1 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

		特定使用成績調査	
安全性解析対象例数 副作用発現症例数（%）		1121 例 63 例（5.62）	
副作用の種類	発現件数(%)	副作用の種類	発現件数(%)
感染症及び寄生虫症	2 例（0.18）	**血管障害**	7 例（0.62）
肺　炎	2 件（0.18）	低血圧	6 件（0.54）
代謝及び栄養障害	3 例（0.27）	ショック	1 件（0.09）
低血糖	1 件（0.09）	**呼吸器、胸郭及び縦隔障害**	3 例（0.27）
低カリウム血症	1 件（0.09）	呼吸困難	1 件（0.09）
食欲減退	1 件（0.09）	胸　水	1 件（0.09）
心臓障害	27 例（2.41）	呼吸不全	1 件（0.09）
徐　脈	7 件（0.62）	**胃腸障害**	1 例（0.09）
心不全	6 件（0.54）	下　痢	1 件（0.09）
急性心不全	2 件（0.18）	**肝胆道系障害**	2 例（0.18）
慢性心不全	1 件（0.09）	肝機能異常	1 件（0.09）
うっ血性心不全	2 件（0.18）	肝障害	1 件（0.09）
心肺停止	2 件（0.18）	**臨床検査**	28 例（2.50）
心原性ショック	2 件（0.18）	血圧低下	24 件（2.14）
低心拍出量症候群	1 件（0.09）	血中尿酸増加	1 件（0.09）
心筋梗塞	1 件（0.09）	γ-GTP 増加	1 件（0.09）
洞停止	1 件（0.09）	血中ｱﾙｶﾘﾎｽﾌｧﾀｰｾﾞ増加	1 件（0.09）
心室性期外収縮	1 件（0.09）	肝酵素上昇	1 件（0.09）
心室性頻脈	2 件（0.18）	心電図変化	1 件（0.09）

（再審査終了時の集計）

〈生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合〉

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.20.1 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

安全性評価対象例数 副作用発現症例数（%） 副作用発現件数		29 例 10 例（34.5） 11 件	
副作用の種類	発現件数（%）	副作用の種類	発現件数（%）
一般・全身障害及び投与部位の状態 胸部不快感	1 例（3.4） 1 件（3.4）	**心臓障害** 徐　脈 心不全	2 例（6.9） 1 件（3.4） 1 件（3.4）
臨床検査 血圧低下 肝機能検査値上昇	6 例（20.7） 5 件（17.2） 1 件（3.4）	**胃腸障害** 悪　心	1 例（3.4） 1 件（3.4）
		血管障害 低血圧	1 例（3.4） 1 件（3.4）

（承認時集計）

〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.22.0 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

安全性評価対象例数 副作用発現症例数（%） 副作用発現件数		77 例 12 例（15.6） 13 件	
副作用の種類	発現件数（%）	副作用の種類	発現件数（%）
心臓障害 徐　脈 心停止	3 例（3.9） 2 件（2.6） 1 件（1.3）	**臨床検査** 血圧低下 心拍数減少 駆出率減少	6 例（7.8） 5 件（6.5） 1 件（1.3） 1 件（1.3）
肝胆道系障害 肝機能異常 肝損傷	2 例（2.6） 1 件（1.3） 1 件（1.3）	**血管障害** 低血圧	1 例（1.3） 1 件（1.3）

（承認時集計）

〈小児の心機能低下例における頻脈性不整脈〉

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.24.0 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

安全性評価対象例数 副作用発現症例数（%）		25 例 6 例（24.0）	
副作用の種類	発現例数（%）	副作用の種類	発現例数（%）
臨床検査 血圧低下	3（12.0） 3（12.0）	**血管障害** 低血圧 末梢冷感	3（12.0） 2（8.0） 1（4.0）

（承認時集計）

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

製造販売後の使用成績調査595例における背景別副作用発現率は次の通りである。

		調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現率	χ^2検定
総計		595	43	7.2%	－
性別	男	351	28	8.0%	N.S.
	女	244	15	6.1%	
年齢	12～15歳未満	5	0	0.0%	N.S.
	15～65歳未満	311	22	7.1%	
	65～100歳	279	21	7.5%	
診断名	洞性頻脈	438	30	6.8%	N.S.
	心房細動	98	11	11.2%	
	心房粗動	1	0	0.0%	
	その他	58	2	3.4%	
安静時心電図	正常	331	16	4.8%	＊＊
	異常	247	27	10.9%	
	不明	17	0	0.0%	－
NYHA心機能分類	正常	337	16	4.7%	＊
	Ⅰ	143	13	9.1%	
	Ⅱ	76	12	15.8%	
	Ⅲ	23	1	4.3%	
	Ⅳ	9	1	11.1%	
	不明	7	0	0.0%	－
合併症	無	2	0	0.0%	N.S.
	有	593	43	7.3%	
	心臓 無	343	17	5.0%	＊
	心臓 有	252	26	10.3%	
	高血圧 無	369	32	8.7%	N.S.
	高血圧 有	226	11	4.9%	
	肝臓 無	556	35	6.3%	＊＊
	肝臓 有	39	8	20.5%	
	腎臓 無	569	37	6.5%	＊＊
	腎臓 有	26	6	23.1%	
	呼吸器 無	566	36	6.4%	＊＊
	呼吸器 有	29	7	24.1%	
開始1分間使用速度(mg/kg/min)	0.125未満	158	12	7.6%	N.S.
	0.125	358	28	7.8%	
	0.125超	9	0	0.0%	
	不明	70	3	4.3%	－
安定時使用速度(mg/kg/min)	0.01未満	38	2	5.3%	N.S.
	0.01～0.04	465	34	7.3%	
	0.04超	22	4	18.2%	
	不明	70	3	4.3%	－
本剤の使用回数	1回	512	37	7.2%	N.S.
	2回	62	6	9.7%	
	3回	15	0	0.0%	
	4回	6	0	0.0%	

＊：$p<0.05$、＊＊：$p<0.01$、N.S.：有意差なし

〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

製造販売後の特定使用成績調査607例における背景別副作用発現率は次の通りである。

		調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現率	χ^2検定
総計		607	54	8.9%	－
性別	男	389	39	10.0%	N.S.
	女	218	15	6.9%	
年齢	0～15歳未満	2	1	50.0%	N.S.
	15～65歳未満	205	16	7.8%	
	65～96歳	400	37	9.3%	
診断名	①洞性頻脈	297	28	9.4%	N.S.
	②心房細動	230	18	7.8%	
	③心房粗動	15	2	13.3%	
	①＋②	4	1	25.0%	
	②＋③	2	0	0.0%	
	①＋②＋③	1	0	0.0%	
	その他	58	5	8.6%	
安静時心電図	正常	112	6	5.4%	N.S.
	異常	279	25	9.0%	
	不明	8	2	25.0%	－
NYHA心機能分類	Ⅰ	113	6	5.3%	N.S.
	Ⅱ	151	12	7.9%	
	Ⅲ	78	8	10.3%	
	Ⅳ	51	6	11.8%	
	不明	6	1	16.7%	－
術前発症合併症	無	0	0	－	－
	有	607	54	8.9%	
	心臓 無	208	21	10.1%	N.S.
	心臓 有	399	33	8.3%	
	高血圧 無	236	18	7.6%	N.S.
	高血圧 有	371	36	9.7%	
	肝臓 無	582	50	8.6%	N.S.
	肝臓 有	25	4	16.0%	
	腎臓 無	562	50	8.9%	N.S.
	腎臓 有	45	4	8.9%	
術中・術後発症の合併症	無	394	28	7.1%	N.S.
	有	213	26	12.2%	
開始時使用速度(mg/kg/min)	0.06未満	506	45	8.9%	N.S.
	0.06	82	8	9.8%	
	0.06超	19	1	5.3%	
本剤の使用回数	1回	549	45	8.2%	＊＊
	2回	43	4	9.3%	
	3回	8	2	25.0%	
	4回	7	3	42.9%	
術後循環作動薬	無	67	1	1.5%	＊
	有	540	53	9.8%	

＊：$p<0.05$、＊＊：$p<0.01$、N.S.：有意差なし

〈成人の心機能低下例における頻脈性不整脈〉
〈生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合〉
〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉
〈小児の心機能低下例における頻脈性不整脈〉
該当資料なし

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与
13.1 症状
過度の血圧低下又は過度の徐脈をきたす。[8.1 参照]
13.2 処置
直ちに本剤の投与を中止すること。更に、必要に応じて下記等の適切な処置を行うこと。[10.2 参照]
血圧低下：輸液の投与や吸入麻酔剤の濃度を下げる等の処置を行う。更に、必要に応じて、昇圧剤を投与するが、交感神経刺激剤を用いる場合はα刺激作用が優位に発現することによる過度の昇圧に注意して投与すること。
徐　　脈：アトロピンを投与し、更に必要に応じてβ_1刺激薬（ドブタミン等）や輸液等を投与する。

（解説）
本剤の消失半減期は約４分と短時間であり[12,29]副作用の第一の対策は本剤の投与を中止することであることを注意喚起した。また、副作用に対する基本的な対処法として、類薬における対処法を参考に一般的な対処法を設定した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
本剤は、ランジオロール塩酸塩50mgを5mL以上、ランジオロール塩酸塩150mgを15mL以上の生理食塩液等で溶解する。10mg/mLを超える濃度で点滴すると、局所反応や皮膚壊死が発現するおそれがあるので、十分に注意すること。精密持続点滴装置使用に際しては、バッグあるいはシリンジ内に気泡が混入しないように注意すること。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 本剤は輸液以外の薬剤とは別経路で投与すること。患者の心拍数・血圧の変化に応じて本剤の投与速度を適宜調節する必要がある。
14.2.2 精密持続点滴装置（シリンジポンプ又は輸液ポンプ）の誤操作により、過量投与の可能性があるので、投与前に精密持続点滴装置の操作を十分習得し、流量の設定には十分注意すること。

（解説）
14.1 調製時：
ラット、ウサギ、イヌを用いた毒性・刺激性試験[41~46]において、投与部位の病理組織学的検査を実施した。その結果、10mg/mL の投与濃度ではいずれも問題となる刺激性は認められず、20mg/mL ではラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験で、投与部位（尾）に軽度から中等度の血管壁の肥厚と血管周囲組織の線維化が認められたが、中止後は回復しており、重篤な刺激性を示唆するものではなかった。また、臨床試験及び製造販売後調査でも刺激性による重篤な副作用は認められていない。

14.2 投与時：

14.2.1 本剤は、患者の心拍数・血圧の変化に応じて静脈内持続投与速度を適宜調節して使用される薬剤であることから注意を喚起した。

14.2.2 精密持続点滴装置（シリンジポンプ又は輸液ポンプ）の誤操作によって起こる可能性のある過量投与への注意を喚起した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

β遮断剤（プロプラノロール塩酸塩、アテノロール等）服用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、また、通常用量のアドレナリンによる治療に抵抗するとの報告、並びにグルカゴン静注が有効であったとの報告がある。

（解説）

本剤では報告はないが、種々のβ遮断剤（プロプラノロール塩酸塩、アテノロール等）を投与中に、他剤により発生したアナフィラキシー反応が増悪を示したとの報告、また、アドレナリンによる治療に抵抗性を示したとの報告があることから注意を喚起した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験 [47]

1) 中枢神経系に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
一般症状 (多次元観察)	ラット (雌雄、各5)	3、10、30、100、300 mg/kg (静脈内)	100mg/kgで一過性の自発運動減少、呼吸緩徐、腹臥位 300mg/kgで投与直後に全例が死亡。
自発運動量 (Animex法)	マウス (雄、20)	3、10、30、100 mg/kg (静脈内)	影響なし
睡眠時間 (ヘキソバルビタール麻酔)	マウス (雄、10)	3、10、30、100 mg/kg (静脈内)	影響なし
痙攣作用			
電撃誘発痙攣	マウス (雄、10)	3、10、30、100 mg/kg (静脈内)	影響なし
PTZ誘発痙攣			影響なし
鎮痛作用			
酢酸writhing法	マウス (雄、10)	3、10、30、100 mg/kg (静脈内)	影響なし
Haffner法			影響なし
体温	ラット (雄、10)	3、10、30、100 mg/kg (静脈内)	影響なし

PTZ：ペンチレンテトラゾール

2) 自律神経系及び平滑筋に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
摘出回腸			
単独作用	モルモット (雄、3～5)	1×10^{-7}～10^{-3} mol/L (*in vitro*)	影響なし
ヒスタミン収縮			1×10^{-5}mol/L 以上で抑制
アセチルコリン収縮		1×10^{-5}～10^{-3} mol/L (*in vitro*)	3×10^{-4}mol/L 以上で抑制
$BaCl_2$収縮			3×10^{-4}mol/L 以上で抑制
摘出回腸（単独作用）	ウサギ (雄、5)	1×10^{-7}～10^{-3} mol/L (*in vitro*)	1×10^{-4}mol/L 以上で筋緊張の亢進
摘出気管筋			
単独作用	モルモット (雄、3～5)	1×10^{-7}～10^{-3} mol/L (*in vitro*)	影響なし
ヒスタミン収縮			1×10^{-3}mol/Lで弛緩
アセチルコリン収縮			影響なし
KCl収縮			1×10^{-3}mol/Lで弛緩

3）**呼吸・循環器系に対する作用**

試験項目	動物種 （性、動物数）	投与量 （投与経路）	試験結果
血圧、心拍数	麻酔ラット （雄、3～6）	0.1、0.3、1、3、10、30、100 mg/kg（静脈内）	血　圧：30mg/kg以上で低下 心拍数：1mg/kg以上で減少
		0.01、0.03、0.1、1、3、10mg/kg/min（静脈内60分持続）	血　圧：1mg/kg/min以上で低下 心拍数：0.1mg/kg/min以上で減少
	無麻酔ラット （雄、3～5）	0.1、0.3、1、3、10、30、100 mg/kg（静脈内）	血　圧：100mg/kgで低下 心拍数：100mg/kgで減少
		0.3、1、3、10、30 mg/kg/min（静脈内60分持続）	血　圧：30mg/kg/minで低下 心拍数：30mg/kg/minで減少
呼吸、血圧、心拍数、血流量、心電図	麻酔イヌ （雄、5）	0.001、0.01、0.1、1、10、30 mg/kg（静脈内）	呼吸数：30mg/kgで増加 血　圧：30mg/kgで顕著に低下 心拍数：0.01～30mg/kgで平均3～13%減少 血流量（大腿動脈）：10mg/kgで投与後5分に減少 心電図：0.1mg/kg以上でPR時間の延長、30mg/kgで投与後60分にQTcの延長
摘出耳介血管			
単独作用	ウサギ （雄、3～5）	0.001～10mg （灌流回路内投与）	影響なし
ノルアドレナリンの灌流量減少作用			10mg/kgで抑制
KClの灌流量減少作用			10mg/kgで抑制
摘出心房			
単独作用（無処置）	モルモット （雄、3～5）	1×10^{-7}～10^{-3} mol/L（*in vitro*）	3×10^{-4}mol/L以上で陰性変力、変時作用
単独作用（レセルピン処置）			3×10^{-4}mol/L以上で陰性変力、変時作用
アドレナリンの陽性変力、変時作用		10^{-7}～3×10^{-5} mol/L（*in vitro*）	1×10^{-6}mol/L以上で抑制
アセチルコリンの陰性変力作用			影響なし

4）**消化器系に対する作用**

試験項目	動物種 （性、動物数）	投与量 （投与経路）	試験結果
腸管輸送能（炭末法）	マウス （雄、10）	3、10、30、100 mg/kg（静脈内）	影響なし
胃液分泌（幽門結紮）	ラット （雄、8）	30mg/kg（静脈内）	影響なし
		1、3、10mg/kg/min（静脈内4時間持続）	影響なし

5）**血液凝固及び線溶系に対する作用**

試験項目	動物種 （性、動物数）	投与量 （投与経路）	試験結果
血液凝固系			
血漿Ca再加時間	ラット （雄、5）	1×10^{-7}～10^{-2} mol/L（*in vitro*）	影響なし
活性化部分トロンボプラスチン時間			10^{-2}mol/Lで延長
プロトロンビン時間			10^{-2}mol/Lで延長
フィブリン塊退縮率	ウサギ （雄、5）	1×10^{-6}～10^{-3} mol/L（*in vitro*）	影響なし
血液線溶系 （総プラスミン活性）	ラット （雄、5）	1×10^{-7}～10^{-3} mol/L（*in vitro*）	影響なし
血小板凝集			
単独作用	ラット （雄、5）	1×10^{-7}～10^{-2} mol/L（*in vitro*）	凝集作用なし
ADP凝集		1×10^{-5}～10^{-2} mol/L（*in vitro*）	10^{-2}mol/Lで完全に抑制
溶血作用 （洗浄赤血球）	ラット赤血球 （雄、5）	1×10^{-5}～10^{-2} mol/L（*in vitro*）	10^{-2}mol/Lで溶血率の高値
	イヌ赤血球 （雄、3）		10^{-2}mol/Lで溶血
	ヒト赤血球 （男、3）		10^{-2}mol/Lで溶血

6）**水及び電解質代謝、その他に対する作用**

試験項目	動物種 （性、動物数）	投与量 （投与経路）	試験結果
尿量及び尿中電解質排泄 （Na、K、Cl）	ラット （雄、8）	30mg/kg（静脈内）	影響なし
		1、3、10mg/kg/min （静脈内5時間持続）	10mg/kg/minで尿量、尿中Na、K、Cl排泄の増加
局所麻酔作用	モルモット （雄、5）	3、10、30mg/mL	
表面麻酔作用		0.05mL（点眼）	影響なし
浸潤麻酔作用		0.1mL（背部皮内）	影響なし

以上の結果より、本剤は内因性交感神経刺激作用並びに膜安定化作用が極めて弱いβ_1受容体遮断剤の特徴を示した。また、β_1受容体遮断作用と関連すると思われる作用以外にも種々の変化が認められたが、いずれも高濃度での変化であった。

(3) **その他の薬理試験**

該当資料なし

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	性　別（動物数）	投与経路	概略の致死量
ラット[48]	雄（24）	静脈内単回	150mg/kg
	雌（24）	静脈内単回	150mg/kg
イヌ	雄（6）[48]	静脈内単回	100mg/kg
	雄（6）[49]	静脈内1時間持続	20mg/kg/min
	雄（6）[49]	静脈内6時間持続	＞5mg/kg/min
	雄（9）[44]	静脈内24時間持続	5mg/kg/min

(2) 反復投与毒性試験

動物種 （性、動物数）	投与期間	投与量 （投与経路）	毒性学的変化	無毒性量
ラット[43] （雌雄、各80）	4週間	12.5、25、50、100 mg/kg （静脈内）	呼吸緩徐あるいは呼吸困難、耳介蒼白、四肢蒼白、眼球蒼白、振戦、赤色流涙、正向反射消失、間代性痙攣：100mg/kg 顎下腺の萎縮*1（雌）、尾（投与部位）の血管壁の肥厚*2、血管周囲組織の線維化*2（雌雄）：100mg/kg	50mg/kg
イヌ[45] （雌雄、各18）	4週間	12.5、25、50 mg/kg （静脈内）	一過性の舌なめずり、嘔吐、嘔気、軟便、下痢：50mg/kg以上（雌雄） 赤血球数、Hb、Htの減少： 50mg/kg以上（雌雄）	12.5mg/kg
イヌ[46] （雄、6）	2週間	1、2mg/kg/min （静脈内1時間持続）	心電図において薬理作用に起因したPR時間の延長がみられたが、毒性学的変化は認められなかった。	2mg/kg/min
イヌ[50] （雌雄、各12）	4週間	0.04、0.2、1 mg/kg/min （静脈内24時間持続）	心電図において薬理作用に起因したPR時間の延長傾向がみられたが、毒性学的変化は認められなかった。	1mg/kg/min

＊1：他のβ遮断剤でも報告されており、本剤の薬理作用との関連性が示唆された。
＊2：本剤の局所刺激性に起因すると考えられた。

(3) 遺伝毒性試験[51]

試験名	細胞等	試験法	処置濃度・投与量	試験結果
復帰突然変異試験	サルモネラ菌 大腸菌	直接法 代謝活性化法	20、50、100、200、500、1000、2000、5000μg/plate	陰性
染色体異常試験	CHL/IU	直接法	0.25、0.50、1.0、2.0 mg/mL	陰性
		代謝活性化法	0.683、1.37、2.73、5.46 mg/mL	陰性
小核試験	BDF_1系マウス	腹腔内投与	250、500、1000、2000 mg/kg	陰性

(4) **がん原性試験**

本剤は臨床的に長期間投与されることはなく、また反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験の成績からがん原性が予測される所見が認められなかったことから、がん原性試験は実施しなかった。

(5) **生殖発生毒性試験**

1) **妊娠前及び妊娠初期投与試験**

動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量
ラット[37] (雌雄、各75)	25、50、100 mg/kg (静脈内)	親動物 呼吸緩徐、一時的な呼吸停止、間代性痙攣、自発運動減少、赤色流涙：100mg/kg(雌雄) 体重、摂餌量の減少：100mg/kg(雌) 胸腺重量の減少：100mg/kg(雄) 死亡：100mg/kg(雌2、雄3) 受胎・授胎能：影響なし 胎児(F_1) 着床前胚死亡率の上昇、生存胎児数の低下傾向：100mg/kg	親動物：50mg/kg 胎児(F_1)：50mg/kg

2) **器官形成期投与試験**

動物種 (妊娠動物数)	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量
ラット[38] (103)	25、50、100 mg/kg (静脈内)	母動物 呼吸緩徐、間代性痙攣、正向反射消失、自発運動減少、赤色流涙、死亡、摂餌量の減少、胎盤重量の減少：100mg/kg 胎児・出生児(F_1) 生後4日生存率の低下、生後4日淘汰児の距骨未化骨の頻度増加：50mg/kg以上 生後4日体重の減少：100mg/kg	親動物：50mg/kg 胎児・出生児(F_1)： 25mg/kg
ウサギ[39] (42)	25、50、100 mg/kg (静脈内)	母動物 呼吸緩徐、一時的な呼吸の停止、間代性痙攣、自発運動減少：100mg/kg 死亡：50mg/kg以上 胎児(F_1)：影響なし	母動物：25mg/kg 胎児(F_1)：100mg/kg

3) **周産期及び授乳期投与試験**

動物種 (妊娠動物数)	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量
ラット[40] (68)	25、50、100 mg/kg (静脈内)	母動物 呼吸緩徐、呼吸困難、間代性痙攣、自発運動減少、赤色流涙、死亡、体重、摂餌量の減少：100mg/kg 出生児(F_1) 体重増加の抑制：50mg/kg以上 生後4日生存率の減少、生後4日淘汰児の左右趾節骨数の減少・距骨未化骨の頻度の増加：100mg/kg以上	母動物：50mg/kg 出生児(F_1)：25mg/kg

(6) **局所刺激性試験**

動物種 （性、動物数）	投与量 （投与経路）	試験法	試験結果
ウサギ[41] （雄、18）	3、10、30mg/mL （筋肉内）	筋肉刺激性試験	生理食塩液＝3mg/mL＜10mg/mL ＜0.75%酢酸＜30mg/mL＜6%酢酸
ウサギ[42] （雄、32）	5、10、20mg/mL （貯留法）	血管刺激性試験	生理食塩液＝5～20mg/mL＜＜5%BSP*

＊5%BSP：日局スルホブロモフタレインNa注射液

(7) **その他の特殊毒性**

1) **依存性試験**

一般薬理試験及び反復投与毒性試験の成績から中枢作用は認められず、薬物依存性はないことが推察されたので、依存性試験は実施しなかった。

2) **抗原性試験** [52]

動物種 （性、動物数）	投与量 （投与経路）	試験法	試験結果
マウス （雄、10）	100、1000μg/kg （腹腔内）	異種受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応	陰性
モルモット （雄、10）	20mg/kg（皮下）	同種受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応	陰性
		全身アナフィラキシー（ASA）反応	陰性

X．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　　剤：オノアクト®点滴静注用 50mg　　劇薬、処方箋医薬品注)
　　オノアクト®点滴静注用 150mg　劇薬、処方箋医薬品注)
　　注）：注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ランジオロール塩酸塩　　劇薬

２．有効期間

有効期間：3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

設定されていない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：なし

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：コアベータ®静注用 12.5mg
同　効　薬：エスモロール塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩

７．国際誕生年月日

2002 年 7 月 5 日「国内開発」

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

（旧販売名）注射用オノアクト®50
　製造承認年月日：2002 年 7 月 5 日（販売名変更に伴い 2015 年 10 月承認を整理）
　承認番号：21400AMZ00521000
オノアクト®点滴静注用 50mg
　製造承認年月日：2014 年 7 月 25 日（販売名変更による）
　承認番号：22600AMX00879000
オノアクト®点滴静注用 150mg
　製造承認年月日：2015 年 2 月 10 日（剤形追加による）
　承認番号：22700AMX00168000

薬価基準収載年月日

オノアクト®点滴静注用 50mg：2014 年 11 月 28 日（販売名変更の薬価基準収載）
オノアクト®点滴静注用 150mg：2015 年 5 月 29 日（剤形追加の薬価基準収載）
（旧販売名）注射用オノアクト®50：2002 年 8 月 30 日（2015 年 9 月 30 日経過措置期間終了）

販売開始年月日

オノアクト®点滴静注用 50mg：2014 年 12 月 1 日（販売名変更による）
オノアクト®点滴静注用 150mg：2015 年 5 月 29 日（剤形追加による）

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

(1) 追加年月日　：2006 年 10 月 20 日
〔効能・効果〕：手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：
心房細動、心房粗動、洞性頻脈
〔用法・用量〕：ランジオロール塩酸塩として、1 分間 0.06mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後、0.02mg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始する。5～10 分を目安に目標とする徐拍作用が得られない場合は、1 分間 0.125mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後、0.04mg/kg/min の速度で静脈内持続投与する。投与中は心拍数、血圧を測定し 0.01～0.04mg/kg/min の用量で適宜調節する。

(2) 追加年月日　：2013 年 11 月 22 日
〔効能・効果〕：成人の心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：
心房細動、心房粗動
〔用法・用量〕：ランジオロール塩酸塩として、1μg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始する。投与中は心拍数、血圧を測定し 1～10μg/kg/min の用量で適宜調節する。

(3) 追加年月日　：2019 年 3 月 26 日
〔効能・効果〕：生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：
心室細動、血行動態不安定な心室頻拍
〔用法・用量〕：ランジオロール塩酸塩として、1μg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始する。投与中は心拍数、血圧を測定し 1～10μg/kg/min の用量で適宜調節する。なお、心室細動又は血行動態不安定な心室頻拍が再発し本剤投与が必要な場合には、心拍数、血圧を測定し最大 40μg/kg/min まで増量できる。

(4) 追加年月日　：2020 年 6 月 29 日
〔効能・効果〕：敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：
心房細動、心房粗動、洞性頻脈
〔用法・用量〕：ランジオロール塩酸塩として、1μg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始する。投与中は心拍数、血圧を測定し、維持量は適宜増減する。ただし、最大用量は 20μg/kg/min を超えないこと。

(5) 追加年月日　：2022 年 8 月 24 日
〔効能・効果〕：小児の心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：
上室頻拍、心房細動、心房粗動
〔用法・用量〕：ランジオロール塩酸塩として、1μg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始する。投与中は心拍数、血圧を測定し 1～10μg/kg/min の用量で適宜調節する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

(1) **手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置**
再審査結果通知年月日：2011 年 12 月 21 日
『薬事法第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

(2) **手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置**
再審査結果通知年月日：2013 年 9 月 26 日
『薬事法第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

(3) **成人の心機能低下例における頻脈性不整脈**
再審査結果通知年月日：2022 年 12 月 7 日
『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

(4) **生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合**
該当しない

(5) **敗血症に伴う頻脈性不整脈**
再審査結果通知年月日：2025 年 9 月 16 日
『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

(6) **小児の心機能低下例における頻脈性不整脈**
該当しない

11. 再審査期間

(1) **手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置**
8 年：2002 年 7 月 5 日～2010 年 7 月 4 日（再審査終了）

(2) **手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置**
4 年：2006 年 10 月 20 日～2010 年 10 月 19 日（再審査終了）

(3) **成人の心機能低下例における頻脈性不整脈**
7 年 9 ヵ月：2013 年 11 月 22 日～2021 年 8 月 21 日（小児用量設定の治験実施による延長）（再審査終了）

(4) **生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合**
10 年：2019 年 3 月 26 日～2029 年 3 月 25 日（希少疾病用医薬品指定による設定）

(5) **敗血症に伴う頻脈性不整脈**
4 年：2020 年 6 月 29 日～2024 年 6 月 28 日（再審査終了）

(6) **小児の心機能低下例における頻脈性不整脈**
4 年：2022 年 8 月 24 日～2026 年 8 月 23 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）とその一部改正の厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）に基づく「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード(YJコード)	レセプト電算処理システム用コード
オノアクト®点滴静注用50mg	114948701	2123404D1033	2123404D1033	621494801
オノアクト®点滴静注用150mg	124228701	2123404D3028	2123404D3028	622422801

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1．引用文献

1）新　博次ほか：小野薬品工業社内資料（手術時：後期第Ⅱ相試験）
2）吉矢　生人ほか：臨床医薬，13(19)：4949-4978，1997
3）吉矢　生人ほか：臨床医薬，18(9)：1049-1076，2002
4）小野薬品工業社内資料（手術後：前期第Ⅱ相試験）（2006 年 10 月 20 日承認：CTD2.7.6）
5）妙中　信之ほか：Clin.Drug Investig.，33(7)：505-514，2013（PMID：23728899）
6）妙中　信之ほか：Am.J.Cardiovasc.Drugs，13(5)：353-364，2013（PMID：23818039）
7）永井　良三ほか：Circ.J.，77(4)：908-916，2013（PMID：23502991）
8）佐川　浩一ほか：Circ.J.，87(1)：130-138，2023（PMID：35979562）
9）池田　隆徳ほか：Circ.J.，83(7)：1456-1462，2019（PMID：31118364）
10）垣花　泰之ほか：Lancet Respir. Med.，8：863-872，2020（PMID：32243865）
11）大石　悠理ほか：J.Anesth, 22(suppl):1, 2008
12）中島　光好ほか：臨床医薬，16(10)：1531-1556，2000
13）吉矢　生人ほか：臨床医薬，16(10)：1557-1577，2000
14）裏辻　悠子ほか：臨床医薬，13(19)：5009-5026，1997
15）黒川　智 ほか：小野薬品工業社内資料（手術時：第Ⅲ相一般臨床試験）
16）蓮尾　浩 ほか：臨床医薬，16(10)：1579-1593，2000
17）注射用オノアクト®50　使用成績調査結果の概要 2009 年 1 月：小野薬品工業社内資料
18）オノアクト点滴静注用 50mg、150mg　再審査報告書（心機能低下例における頻脈性不整脈）
https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2022/P20221121002/180188000_22600AMX00879_A100_1.pdf
19）オノアクト点滴静注用 50mg、150mg　再審査申請資料概要（心機能低下例における頻脈性不整脈）
https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2022/P20221121002/index.html
20）オノアクト点滴静注用 50mg、150mg　再審査報告書（敗血症に伴う頻脈性不整脈）
https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2025/P20251008002/180188000_22600AMX00879_A100_1.pdf
21）オノアクト点滴静注用 50mg、150mg　再審査申請資料概要（敗血症に伴う頻脈性不整脈）
https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2025/P20251008002/index.html
22）榊原　陵治ほか：小野薬品工業社内資料（β 受容体に対する Ki 値）
23）代谷　務 ほか：基礎と臨床，31(9)：2913-2923，1997
24）代谷　務 ほか：基礎と臨床，31(9)：2925-2937，1997
25）代谷　務 ほか：小野薬品工業社内資料（頻脈時の心拍出量減少改善作用）
26）村木　克彦ほか：J.Pharmacol.Exp.Ther.，278(2)：555-563，1996（PMID：8768704）
27）代谷　務 ほか：基礎と臨床，31(9)：2967-2975，1997
28）代谷　務 ほか：小野薬品工業社内資料（薬力学的薬物相互作用）
29）村上　眞 ほか：Drug Metab.Pharmacokinet.，20(5)：337-344，2005（PMID：16272751）
30）恒川　健 ほか：薬物動態，12(1)：5-21，1997
31）恒川　健 ほか：薬物動態，12(1)：31-41，1997
32）中出　進 ほか：小野薬品工業社内資料（CYP 分子種への影響）
33）恒川　健 ほか：薬物動態，12(1)：22-30，1997
34）平松　真 ほか：小野薬品工業社内資料（代謝酵素による相互作用の検討）
35）代谷　務 ほか：小野薬品工業社内資料（代謝物の薬理活性）
36）高畑　武功ほか：Drugs R D，6(6)：385-394，2005（PMID：16274261）
37）西村　達也ほか：J.Toxicol. Sci.，22(Suppl.3)：489-501，1997（PMID：9483477）
38）西村　達也ほか：J.Toxicol. Sci.，22(Suppl.3)：503-526，1997（PMID：9483478）

39）西村　達也ほか：J.Toxicol. Sci.，**22**(Suppl.3)：527-536，1997（PMID：9483479）
40）西村　達也ほか：J.Toxicol. Sci.，**22**(Suppl.3)：537-557，1997（PMID：9483480）
41）松本　範人ほか：小野薬品工業社内資料（筋肉刺激性試験）
42）山口康二郎ほか：小野薬品工業社内資料（血管刺激性試験）
43）山口康二郎ほか：J.Toxicol. Sci.，**22**(Suppl.3)：443-461，1997（PMID：9483475）
44）赤木　圭介ほか：小野薬品工業社内資料（イヌ単回投与毒性試験）
45）山口康二郎ほか：J.Toxicol. Sci.，**22**(Suppl.3)：463-487，1997（PMID：9483476）
46）山口康二郎ほか：小野薬品工業社内資料（イヌ 2 週間反復投与毒性試験）
47）穐本　晃 ほか：応用薬理，**54**(2)：53-67，1997
48）山口康二郎ほか：J.Toxicol. Sci.，**22**(Suppl.3)：437-441，1997（PMID：9483474）
49）山口康二郎ほか：小野薬品工業社内資料（イヌ単回投与毒性試験）
50）小野薬品工業社内資料（イヌ 4 週間反復投与毒性試験）
51）廣田　泰 ほか：小野薬品工業社内資料（遺伝毒性試験）
52）松本　範人ほか：小野薬品工業社内資料（抗原性試験）

２．その他の参考文献

1）心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008 年改訂版）
2）不整脈薬物治療に関するガイドライン（2009 年改訂版）
3）心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版）
4）松田　直之：救急医学, 39(2)：136-148, 2015
5）早瀬　直樹ほか：Shock., 46(6)：642-648, 2016（PMID：27380528）
6）Vieillard-Baron A. Ann. Intensive. Care., 1(1)：6, 2011（PMID：21906334）
7）不整脈薬物治療ガイドライン（2020 年改訂版）
8）長嶋　正實ほか：小児不整脈改訂第 2 版．診断と治療社
9）Rao PS et al. Int. J. Cardiol, 17(2)：216-220, 1987（PMID：3679604）
10）小児循環器学会「小児不整脈の診断・治療に関する検討委員会」：小児不整脈の診断・治療ガイドライン（2010）
11）日本循環器学会/日本不整脈心電学会：不整脈薬物治療ガイドライン（2020 年改訂版）
12）麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン、第 3 版
13）新臨床腫瘍学（改訂第 4 版）2015，南江堂
14）日本内分泌学会監修．褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018，診断と治療社
15）Coumel P. Eur. Heart. J., 8(2)：92-99, 1987（PMID：2436917）
16）Thireau J et al. Heart., 100(11)：833-841, 2014（PMID：24667281）
17）Judith N. ten Sande (2017). Modulators of Ventricular Arrhythmias in Structurally Normal and Abnormal Hearts.

XII. 参考資料

１．主な外国での発売状況

海外では発売されていない。

２．海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

２．その他の関連資料

該当資料なし

専用アプリ「添文ナビ®」でGS1コードを読み取ることで、
最新の電子添文を閲覧できます。

(01)14987039462647

OA-PV001M2601