

オノアクト点滴静注用 50mg
オノアクト点滴静注用 150mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は小野薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

小野薬品工業株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

小野薬品工業株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 はじめに

ランジオロール塩酸塩（以下、本剤）は、小野薬品工業株式会社が創製した短時間作用型 β_1 遮断薬である。化学構造式を図 1.5-1 に示す。

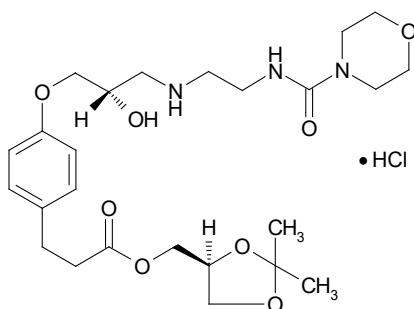


図 1.5-1 ランジオロール塩酸塩の化学構造式

心室性不整脈のうち持続性心室頻拍及び心室細動は、全身への血液の循環が著しく損なわれ、血行動態不安定となる致死性不整脈であり、心臓突然死の主な原因である。持続性心室頻拍は心拍数が 120 回／分以上で、心室期外収縮が 3 連発以上出現する状態（心室頻拍）が 30 秒以上持続する場合、又は 30 秒以上持続しなくとも血行動態を悪化させる場合をいう。心室（ヒス束以下）における刺激伝導異常の一種であるリエントリーや刺激生成異常の一種である異常自動能及びトリガードアクティビティにより発生し、心筋虚血、アシドーシス、薬物（抗不整脈薬）などが主な原因と考えられている。心拍数が 200 回／分を超えると高率に失神をきたすが、心機能低下例ではより低い心拍数でも重症となる。心室細動は心室各部で多数のリエントリーが生じ、これらが更に分化して、心室各部が無秩序に興奮することにより起きる最も重篤な不整脈で、発作後直ちに脈が触れなくなり、意識が消失する。持続性心室頻拍及び心室細動の患者の中でも再発を繰り返す心室性不整脈（以下、再発性の心室性不整脈）の患者は、うっ血性心不全、心筋梗塞などを基礎心疾患に持ち、心機能が低下した患者が多い^{1)～3)}。厚生労働省の患者調査によると、本邦における心室頻拍及び心室細動の 1 年あたりの総患者数は 5000～11000 人の希少疾患である⁴⁾。

血行動態不安定な持続性心室頻拍や心室細動などの心室性不整脈の患者では、まず電氣的除細動が行われ、引き続きアミオダロン塩酸塩静注などによる薬物治療が行われる。また、再発性の心室性不整脈の患者では、心臓の動きが常時監視され、心室頻拍や心室細動が検出された場合に電氣的除細動で正常の脈に戻される。さらに、死に至ることを防ぐための植込み型除細動器 ICD（Implantable Cardioverter Defibrillator）も使用されている。しかし、ICD は発生した不整脈発作を抑えるが、再発そのものを予防する治療ではない。心室性不整脈は

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

再発することで QOL が低下し、更に予後にも影響することから^{3) 5)}、再発性の心室性不整脈の発症予防には薬物療法やカテーテルアブレーションの併用が必要である。

現在、本邦で生命に危険のある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）に対する効能・効果を有する抗不整脈薬は、アミオダロン塩酸塩（経口剤、注射剤）、ニフェカラン塩酸塩（注射剤）及びソタロール塩酸塩（経口剤）である。これらの薬剤は K チャネルを遮断することで活動電位持続時間を延ばし、不応期を延長させることにより抗不整脈効果を示す。しかし、経口剤は急性期で緊急を要する場合には使用されず、既存の注射剤は新たな不整脈（Torsades de pointes を含む）や不整脈の増悪を生じる可能性があるため使用しづらい場合がある^{6) 7)}。さらに、これらの薬剤が無効だった場合、次の治療選択肢がない。

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）³⁾、循環器医のための心肺蘇生・心血管救急に関するガイドライン（2009 年）⁸⁾、心臓突然死の予知と予防法のガイドライン（2010 年改訂版）⁹⁾ 及び日本版救急蘇生ガイドライン¹⁰⁾ において、心室頻拍又は心室細動が 24 時間以内に頻発する状態の患者に対して、再発予防の目的でⅢ群抗不整脈薬（アミオダロン塩酸塩、ニフェカラン塩酸塩、ソタロール塩酸塩）と同様にβ遮断薬の投与の有用性が記載されている。また、ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン（2013 年改訂版）¹¹⁾ において、再発性、難治性の血行動態不安定な心室頻拍や多形性持続性心室頻拍への対応として、「静注β遮断薬（ランジオロール）を投与する（保険適応外）。心機能低下患者には使用を控えるか、減量を考慮する。」と記載されている。さらに、先天性 QT 延長症候群に伴う Torsades de pointes に対しても、β遮断薬は第一選択薬となっている¹²⁾。

海外では、2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death¹³⁾ には、心筋梗塞後の心室性不整脈の急性期の治療としてβ遮断薬の投与が心筋梗塞患者の死亡率を減少させるというメタ解析の報告¹⁴⁾、Electrical storm に対してβ遮断薬（プロプラノロール塩酸塩、エスモロール塩酸塩）を含む交感神経遮断療法が長期・短期の死亡率を改善させるという報告²⁾、及び急性心筋梗塞に伴う心室性不整脈に対して、急性期のβ遮断薬（経口剤、注射剤）の投与が死亡率を改善させるという報告¹⁵⁾ に基づき心筋梗塞後の多形性心室頻拍や VT/VF storm に対して静注用β遮断薬が推奨されている。また、2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death¹⁶⁾ では、急性心筋梗塞に伴う心室性不整脈に対して、急性期のβ遮断薬（経口剤、注射剤）の投与が死亡率を改善させるという報告¹⁵⁾ に基づき、心筋梗塞後の再発性の多形性心室頻拍にβ遮断薬が推奨されている。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 ランジオール塩酸塩（心室性不整脈）

さらに、2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Part 8: Advanced Life Support¹⁷⁾でも、Electrical storm に対して β 遮断薬（プロプラノロール塩酸塩、エスモロール塩酸塩）を含む交感神経遮断療法が長期・短期の死亡率を改善させるという報告²⁾に基づき、 β 遮断薬が推奨されている。

β 遮断薬は、抗不整脈作用は弱いものの、交感神経緊張の緩和や頻拍時の心拍数減少による症状の改善、更には心筋の保護効果、生命予後の改善、心臓突然死の予防など、二次的な効果を有する^{18)~20)}。本疾患において、 β 遮断薬を含む交感神経遮断治療群とNaチャンネル遮断薬及びKチャンネル遮断薬を含む従来治療群との比較で、交感神経遮断治療群の方が急性期の死亡率が低いことが報告されている²⁾。また、ICDが植え込まれた患者において、アミオダロン塩酸塩と β 遮断薬の併用は、心室性不整脈の再発予防効果を示すことが報告されている²¹⁾。さらに、運動誘発性の心室性不整脈には、交感神経活動の緊張が強く関与するため、 β 遮断薬の有用性は高い²²⁾。その他、心室細動及び症候性の心室頻拍に対する抗不整脈薬療法とICDの生命予後に対する効果を比較したAVID試験のサブ解析の結果、ICD群及び抗不整脈薬療法群のいずれにおいても β 遮断薬の併用が心疾患による死亡を改善する独立した規定因子であることが確認されている²³⁾。

心室性不整脈の発症機序はリエントリー、異常自動能、トリガードアクティビティであると考えられている³⁾。リエントリーに対しては、活動電位持続時間を延ばし、不応期を延長させるKチャンネル遮断作用のあるⅢ群抗不整脈薬が汎用されている。一方、異常自動能やトリガードアクティビティに対しては β 遮断薬が有用であると考えられており、 β 遮断薬とⅢ群抗不整脈薬の併用が臨床現場では考慮されている²⁴⁾。

現在、本邦では静注用 β 遮断薬として、プロプラノロール塩酸塩²⁵⁾、エスモロール塩酸塩²⁶⁾及び本剤²⁷⁾の3剤が上市されている。プロプラノロール塩酸塩は消失半減期約2.3時間であり、調節性に劣るため、過度の血圧低下などを引き起こす危惧がある。エスモロール塩酸塩は消失半減期約9分であり本剤同様に調節性に優れるものの、血圧低下の副作用を発現しやすいと報告されている²⁸⁾。また、再発性の心室性不整脈は心機能低下例に発現することが多いが^{1) 2)}、プロプラノロール塩酸塩及びエスモロール塩酸塩は添付文書上、「うっ血性心不全の患者」は禁忌とされており^{25) 26)}、心機能低下例に対して使用しづらいのが現状である。一方、本剤は、心不全の悪化には十分に留意する必要があるものの、他の注射用 β 遮断薬と比べ比較的陰性変力作用が弱く、かつ消失半減期約4分で調節性に優れるとの考えから、2013年に「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・効果で承認されており、うっ血性心不全などの心機能低下例に対しても投与可能な静注用 β_1 選択的遮断薬となっている²⁷⁾。このような背景もあり、国内臨床研究¹⁾

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ランジオリール塩酸塩（心室性不整脈）

29) ~32) では、既存薬のアミオダロン塩酸塩やニフェカレント塩酸塩の投与後に再発した心室性不整脈（心室頻拍あるいは心室細動）に対する本剤の臨床的有用性が複数報告されている。

以上、本邦で生命に危険のある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）に対して、効能・効果を有し、かつ治療ガイドラインに再発予防目的での使用が推奨されている静脈内投与可能な製剤はアミオダロン塩酸塩、ニフェカラン塩酸塩のみであり、これらとは異なる作用機序を有する本剤の臨床的意義は高く、臨床現場での必要性は高いと考えた。

臨床試験開始に先立ち、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）と[]
[]相談（オーファン以外）を実施した（[1.13.2 []
[]相談（オーファン以外）平成[]年[]月[]日薬機審長発第[]号]参照）。本相
談において、本試験の対象患者は生命に危険のある心室性不整脈を有し、難治性かつ緊急治
療を要する状態であること、[]
[]及び[]
[]を考慮し、[]
[]を実施し、本剤の有効性を評価すること、及び[]
[]、承認申請することの合意を総合機構から得た。その後、[]
[]を実施
し、本試験成績を基に、今般、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うに至った。
また、本剤は「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」を対象として、平成28年8月24日に希少疾病用医薬品の指定
を受けている[指定番号（28薬）第385号]。

なお、申請効能・効果以外の[]開発は、[]
[]
[]を
実施中である。

1.5.2 開発の経緯

本効能・効果の追加における開発の経緯図を図 1.5-2 に示した。本剤は、「注射用オノアクト 50」として 2002 年 7 月に「手術時の下記の高頻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・効果で承認を取得し、2006 年 10 月に「手術後の循環動態監視下における下記の高頻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・効果を、2013 年 11 月に「心機能低下例における下記の高頻性不整脈：心房細動、心房

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

粗動」の効能・効果を追加した。2009 年 8 月に「原薬及び製剤の規格及び試験方法」の変更が承認されている。また、2011 年 7 月に「コアベータ静注用 12.5 mg」として、「コンピュータ断層撮影による冠動脈造影における高心拍数時の冠動脈描出能の改善」の効能・効果で承認を取得した。なお、「注射用オノアクト 50」は 2014 年 7 月に「オノアクト点滴静注用 50 mg」と販売名を変更し、2015 年 2 月に新たに高含量製剤である「オノアクト点滴静注用 150 mg」の剤形追加が承認された。

なお、これらの承認申請時までには実施した品質、非臨床及び臨床試験の概要は 1.13.1.2.2 既承認事項に係る関係資料（第 2 部に相当する資料）に添付し、以下は新たに実施した試験の経緯を示した。

1.5.2.1 臨床試験の経緯

後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（ONO-1101-30 試験）は、心室性不整脈を対象とした、本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした多施設共同非盲検非対照試験として全国 10 施設で実施した。対象はⅢ群抗不整脈薬無効の再発性の心室性不整脈患者とし、39 名の被験者が登録され、29 名に治験薬が投与された。

有効性の主要評価項目として、「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」を設定した。有効性の副次評価項目では、「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」、及び「治験薬投与開始 30 日後の被験者の転帰」を評価した。その結果、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」は 77.78%（21/27 名）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）〕。本剤と有効性の評価項目は異なるが、Ⅲ群抗不整脈薬無効例を対象とした国内臨床研究における本剤の心室性不整脈に対する発作停止率は 79%（33/42 名）と報告されており¹⁾、本剤の心室性不整脈に対する有効性は一貫していた。副次評価項目である「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」は投与期間の経過とともに減少がみられたが、発作再発例 6 名のうち 5 名は血圧低下や有効性が認められない等の理由で治験薬投与を中止しており、本剤投与を継続することによる再発減少効果は評価できなかった。同様に副次評価項目とした「治験薬投与開始 30 日後の被験者の転帰」は、生存が 26/27 名（96.3%）、死亡が 1/27 名（3.7%）であった。一方、安全性について、比較的頻度の高い有害事象として、血圧低下が 17.2%（5/29 名）、低血圧が 6.9%（2/29 名）に認められたが、いずれも本剤の投与を減量又は中止することで、軽快又は回復した。

図 1.5-2 ランジオロール塩酸塩 本効能・効果の追加における開発の経緯図

試験項目			20■	20■	20■	20■	20■
臨床的 有効性 及び 安全性	後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験 (ONO-1101-30 試験)	心室性不整脈					
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構との対面助言							
希少疾病用医薬品指定							

1.5.3 参考文献

- 1) Miwa Y, Ikeda T, Mera H, Miyakoshi M, Hoshida K, Yanagisawa R, et al. Effects of Landiolol, an Ultra-Short-Acting β_1 -Selective Blocker, on Electrical Storm Refractory to Class III Antiarrhythmic Drugs. *Circ J*. 2010;74:856-63.
- 2) Nademanee K, Taylor R, Bailey WE, Rieders DE, Kosar EM. Treating electrical storm: sympathetic blockade versus advanced cardiac life support-guided therapy. *Circulation*. 2000;102:742-7.
- 3) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008 年度合同研究班報告）不整脈薬物治療に関するガイドライン（2009 年改訂版）．日本循環器学会 2009 年．
- 4) 政府統計の総合窓口（e-Stat）「患者調査」，「閲覧（報告書非掲載表）」，「総患者数，傷病基本分類別」（平成 8 年，平成 11 年，平成 14 年，平成 17 年，平成 20 年，平成 23 年，平成 26 年）[homepage on the Internet]. Available from: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/database?page=1&toukei=00450022&result_page=1 (Accessed 2018/6/12).
- 5) 樗木晶子，宮園真美，眞茅みゆき，樗木浩朗，井上修二郎，向井靖，ほか．植込み型除細動器患者における quality of life. *心臓*. NO.6;2009;41:635-41
- 6) アンカロン®注 150（アミオダロン塩酸塩製剤）添付文書
- 7) シンビット®静注用 50mg（ニフェカラン塩酸塩注射剤）添付文書
- 8) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2007-2008 年度合同研究班報告）循環器医のための心肺蘇生・心血管救急に関するガイドライン（2009 年）．日本循環器学会 2009 年．
- 9) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2009 年度合同研究班報告）心臓突然死の予知と予防法のガイドライン（2010 年改訂版）．日本循環器学会 2010 年．
- 10) JRC 蘇生ガイドライン 2015 成人の二次救命処置．日本蘇生協議会 2015 年．
- 11) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2012 年度合同研究班報告）ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン（2013 年改訂版）．日本循環器学会 2013 年．
- 12) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2011 年度合同研究班報告）QT 延長症候群（先天性・二次性）と Brugada 症候群の診療に関するガイドライン（2012 年改訂版）．日本循環器学会 2012 年．
- 13) Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2018;138:e272-e391.

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

- 14) Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of Prophylactic Antiarrhythmic Drug Therapy in Acute Myocardial Infarction. An Overview of Results From Randomized Controlled Trials. JAMA. 1993;270:1589-95.
- 15) Piccini JP, Hranitzky PM, Kilaru R, Rouleau JL, White HD, Aylward PE, et al. Relation of mortality to failure to prescribe beta blockers acutely in patients with sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation following acute myocardial infarction (from the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial [VALIANT] Registry). Am J Cardiol. 2008; 102:1427-32.
- 16) Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2015;36:2793-867.
- 17) Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010;122(suppl 3):S729-67.
- 18) MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999;353:2001-7.
- 19) CIBIS- II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS- II): a randomised trial. Lancet. 1999;353:9-13.
- 20) Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;344:1651-8.
- 21) Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al. Comparison of β -blockers, amiodarone plus β -blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. JAMA. 2006;295:165-71.
- 22) Rosso R, Kalman JM, Rogowski O, Diamant S, Birger A, Biner S, et al. Calcium channel blockers and beta-blockers versus beta-blockers alone for preventing exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Heart Rhythm. 2007; 4:1149-54.
- 23) Exner DV, Reiffel JA, Epstein AE, Ledingham R, Reiter MJ, Yao Q, et al. Beta-blocker use and survival in patients with ventricular fibrillation or symptomatic ventricular tachycardia: the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. J Am Coll Cardiol. 1999;34:325-33.

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

- 24) 池田隆徳. 自律神経と不整脈 β 遮断薬による心臓突然死の予防. 心電図. 2016;36:64-73
- 25) インデラル®注射液 2mg（プロプラノロール塩酸塩注射剤）添付文書
- 26) プレビブロック®注 100mg（エスモロール塩酸塩製剤）添付文書
- 27) オノアクト®点滴静注用 50mg／150mg（ランジオロール塩酸塩）添付文書
- 28) Gray RJ, Bateman TM, Czer LS, Conklin CM, Matloff JM. Esmolol: a new ultrashort-acting beta-adrenergic blocking agent for rapid control of heart rate in postoperative supraventricular tachyarrhythmias. J Am Coll Cardiol. 1985;5:1451-6.
- 29) 岡田基, 八巻多, 相沢圭, 木村文昭, 数野圭, 鈴木昭広, ほか. 重症虚血性心不全に対する低用量ランジオロールの使用経験. 新薬と臨牀. 2010;59:135-42.
- 30) 竹内庸浩, 堀松徹雄, 増田重樹, 藤田幸一, 高田昌紀, 西堀祥晴, ほか. 脳塞栓発症経過中に QT 延長を伴う electrical storm を生じ, その原因として, たこつぼ心筋症が疑われた 1 例. 呼吸と循環. 2011;59:1247-52.
- 31) 南澤匡俊, 相澤万象, 伊澤淳, 矢口智規, 佐藤俊夫, 三枝達也, ほか. Electrical Storm による心原性ショックに対し低用量ランジオロール塩酸塩が奏効した心筋梗塞の若年例. J Cardiol Jpn Ed. 2012;7:226-32.
- 32) 福岡裕人, 丹野郁, 小貫龍也, 土至田勉, 箕浦慶乃, 河村光晴, ほか. Becker 型筋ジストロフィーによる二次性心筋症の難治性不整脈に対しアミオダロン, ランジオロールの併用療法が有効であった 1 例. Prog. Med. 2010;30(suppl.1):711-5.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

小野薬品工業株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本剤は日本以外のいずれの国においても、承認申請、承認取得、販売していない。

1.7 同種同効品一覧表
ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

1.7 同種同効品一覧表

小野薬品工業株式会社

同種同効品一覧表

販売名	オノアクト®点滴静注用 50 mg, 150 mg	プレビブロック® 注 100 mg	インデラル® 注射液 2 mg	アンカロン®注 150	アンカロン®錠 100	シンビット® 静注用 50 mg	ソタコール®錠 40 mg, 80 mg	静注用キシロカ イン®2%	アミサリン®注 100 mg, 200 mg
一般名	ランジオール塩酸塩	エスモロール塩 酸塩	プロプラノロー ル塩酸塩	アミオダロン塩 酸塩	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	リドカイン	プロカインアミ ド塩酸塩
会社名	小野薬品工業株式会 社	丸石製薬株式会 社	アストラゼネカ 株式会社	サノフィ株式会 社	サノフィ株式会 社	トーアエイヨー 株式会社	ブリストル・マ イヤーズ スクイ ズ株式会社	アスペンジャバ ン株式会社	第一三共株式会 社
効能又は 効果	1. 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 2. 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 3. 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 4. 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	手術時の上室性 頻脈性不整脈に 対する緊急処置	狭心症 期外収縮（上室 性，心室性）， 発作性頻拍（上 室性，心室 性），頻拍性心 房細動（徐脈効 果），麻酔に伴 う不整脈，新鮮 心房細動，洞性 頻脈 褐色細胞腫手術 時	○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 ○電氣的除細動 抵抗性の心室 細動あるいは 無脈性心室頻 拍による心停 止	生命に危険のあ る下記の再発性 不整脈で他の抗 不整脈薬が無効 か，又は使用で きない場合 心室細動，心室性 頻拍 心不全（低心機 能）又は肥大型 心筋症に伴う心 房細動	生命に危険のあ る下記の不整脈 で他の抗不整脈 薬が無効か，又 は使用できない 場合 心室頻拍，心室 細動	生命に危険のあ る下記の再発性 不整脈で他の抗 不整脈薬が無効 か，又は使用で きない場合 心室頻拍，心室 細動	期外収縮（心室 性，上室性）， 発作性頻拍（心 室性，上室 性）， 急性心筋梗塞時 及び手術に伴う 心室性不整脈の 予防	○期外収縮（上 室性，心室 性） ○発作性頻拍 （上室性，心 室性） ○手術及び麻酔 に伴う不整脈 ○新鮮心房細動 ○心房粗動（静 注のみ） ○陳旧性心房細 動
添付文書 改訂日	—	2016 年 7 月改訂 （第 9 版）	2015 年 1 月改訂 （第 12 版）	2018 年 6 月改訂 （第 12 版）	2018 年 6 月改訂 （第 23 版）	2015 年 12 月改訂 （第 20 版）	2016 年 4 月改訂 （第 15 版）	2017 年 7 月改訂 （第 14 版）	2016 年 1 月改訂 （第 12 版）

1.8 添付文書（案）
ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

小野薬品工業株式会社

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

今回の申請による変更箇所を下線を付した。

1. 手術時の下記の高脈性不整脈に対する緊急処置：
心房細動，心房粗動，洞性高脈
2. 手術後の循環動態監視下における下記の高脈性不整脈に対する緊急処置：
心房細動，心房粗動，洞性高脈
3. 心機能低下例における下記の高脈性不整脈：
心房細動，心房粗動
4. 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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

〈手術時・手術後の高脈性不整脈に対する緊急処置，心機能低下例における高脈性不整脈〉

本剤は，予防的には使用しないこと。

〈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〉

（1）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。

（2）臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について，「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。

〈手術時・手術後の高脈性不整脈に対する緊急処置〉

（1）洞性高脈においては，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。（「重要な基本的注意」の手術時・手術後の項（2）参照）

（2）手術後の使用においては，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。（「重要な基本的注意」の共通の項（1）及び手術時・手術後の項（1）参照）

1.8 添付文書（案）

ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

〈心機能低下例における頻脈性不整脈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〉

心機能低下例又は生命に危険のある不整脈の使用においては、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。（「重要な基本的注意」の共通の項（1）、（2）及び心機能低下例又は生命に危険のある不整脈の項（1）参照）

本剤の効能・効果（案）は、本剤の臨床ニーズ及び国内臨床試験の結果を踏まえ、「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」と設定した。以下に効能・効果（案）の設定根拠を示す。なお、本剤の本効能・効果（案）は平成 28 年 8 月 24 日に希少疾病用医薬品の指定を受けている〔指定番号（28 薬）第 385 号〕。

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

心室性不整脈の中でも、心室細動及び血行動態不安定な心室頻拍は、全身への血液の循環が著しく損なわれ、血行動態不安定となる致死性不整脈であり、心臓突然死の主な原因である。

Ⅲ群抗不整脈薬を使用しているにもかかわらず再発した心室細動あるいは血行動態不安定な心室頻拍を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討するため、後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（ONO-1101-30 試験）を実施した。その結果、主要評価項目である有効性評価期間（48 時間）における心室細動あるいは血行動態不安定な心室頻拍の発作非発現率は 77.78%（21/27 名）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）〕。本結果は、本治験と有効性の評価項目は異なるが、参考としたⅢ群抗不整脈薬無効例を対象とした国内臨床研究¹⁾における本剤の心室性不整脈に対する発作停

1.8 添付文書（案）

ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

止率 78.6%（33/42 名）と同等であり，本剤の心室性不整脈に対する有効性を示すものと判断した．

効能・効果に関連する使用上の注意の「本剤は，予防的には使用しないこと」は，本薬の初回申請時（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）の審査過程で「本薬の予防的投与による有効性は検証されておらず，予防的に使用されるべきではないため，使用上の注意に本薬は予防的に使用できない旨を記載すべき」との医薬品医療機器審査センターの考えに基づき記載した（1.13.1.2.1 審査報告書 p.38：平成 14 年 5 月 16 日付参照）．一方，心室細動及び血行動態不安定な心室頻拍における本剤の使用目的は再発予防及び不整脈の停止であり，再発予防のための使用も予防投与の 1 つである．したがって，本申請の効能・効果での本剤の使用方法は，予防的投与を実施しない既承認の効能・効果での使用方法と異なることから，本剤の投与対象及び使用方法を明確にするため，本使用上の注意を既承認の効能・効果〈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〉と本申請の効能・効果〈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〉とに場合分けし，既承認の効能・効果に関連する使用上の注意では，「本剤は，予防的には使用しないこと．」とし，本申請の効能・効果に関連する使用上の注意では，「・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．」及び「・臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について，「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．」とした．

また，ONO-1101-30 試験においては，15/29 名（51.7%）の被験者が虚血性心疾患を有し，その左室駆出率は，25%未満が 11/29 名（37.9%），25%以上 50%未満が 14/29 名（48.3%）であった．本剤の対象患者はⅢ群抗不整脈薬無効で生命に危険のある心室性不整脈で難治性かつ緊急を要する状況であり，全身の循環管理が必要な状態であると同時に心不全などの基礎心疾患を合併することが多いことが想定される．本剤は，静脈内投与が可能で，半減期が短く調節性に優れているが，ICU，CCU 及びそれに準じた全身管理が可能な施設において，心室性不整脈治療についての十分な経験を持つ医師のもとで使用される必要がある．また，本剤投与により心不全が悪化するリスクがあり，心不全が悪化した際の注意喚起が必要と考え，効能・効果に関連する使用上の注意として「心機能低下例又は生命に危険のある不整脈の使用においては，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．」を設定した．

1.8 添付文書（案）

ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

1.8.2 用量・用法（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

今回の申請による変更箇所を下線を付した。

1. 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

ランジオロール塩酸塩として，1 分間 0.125 mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後，0.04 mg/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 0.01～0.04 mg/kg/min の用量で適宜調節する．

2. 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

ランジオロール塩酸塩として，1 分間 0.06 mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後，0.02 mg/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 0.125 mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後，0.04 mg/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 0.01～0.04 mg/kg/min の用量で適宜調節する．

3. 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

ランジオロール塩酸塩として，1 μ g/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 1～10 μ g/kg/min の用量で適宜調節する．

4. 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

ランジオロール塩酸塩として，1 μ g/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 1～10 μ g/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 40 μ g/kg/min まで増量できる．

1.8 添付文書（案）

ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

〈共通〉

- (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。
- (2) 手術後、心機能低下例及び生命に危険のある不整脈の使用においては、本剤投与により血圧低下（収縮期血圧 90 mmHg を目安とする）あるいは過度の心拍数減少（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。
- (3) 褐色細胞腫の患者では、本剤投与により急激に血圧が上昇するおそれがあるので、 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。
- (4) 手術時、手術後、心機能低下例及び生命に危険のある不整脈の用法・用量がそれぞれ異なることに留意すること。
- (5) 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。

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

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・用量に従って実施すること。（「臨床成績」の 1. 手術時の項（4）、「薬物動態」の項参照）

〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉

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（「臨床成績」の 3. 心機能低下例における頻脈性不整脈の項（1）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〉

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（「臨床成績」の 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の項参照）。

1.8 添付文書（案）

ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

〈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・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・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

1.8 添付文書（案）
ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

〈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・用量	
	投与開始時	適宜調整
	1 μ g/kg/min	1～10 μ g/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・用量		
	投与開始時	適宜調整	最大用量
	1 μ g/kg/min	1～10 μ g/kg/min	40 μ g/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

1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

本剤の用法・用量（案）は、ONO-1101-30 試験の結果を踏まえ、「ランジオロール塩酸塩として、1 μ g/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 1～10 μ g/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 40 μ g/kg/min まで増量できる。」と設定した。以下に用法・用量（案）の設定根拠を示す。

1.8.2.2.1 用法（案）の設定根拠

ONO-1101-30 試験においては、15/29 名（51.7%）の被験者が虚血性心疾患を有し、その左室駆出率は、25%未満が 11/29 名（37.9%）、左室駆出率 25%以上 50%未満が 14/29 名（48.3%）であった。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、静脈内投与が可能で半減期が短く用量調節性に優れる本剤であっても、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。

1.8 添付文書（案）

ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

1.8.2.2.2 開始用量、推奨用量及び最大用量（案）の設定根拠

ONO-1101-30 試験においては、参考とした国内臨床研究¹⁾及びアミオダロン塩酸塩の国内臨床試験²⁾の患者背景から、被験者の約半数が心筋梗塞などの冠動脈疾患を有し、心機能の程度は中等度の心機能低下例から心機能良好例と想定されたため、心機能低下例への安全性を考慮し、開始用量は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 $1\mu\text{g/kg/min}$ とした。同様に、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は $1\sim 10\mu\text{g/kg/min}$ であるため、1時間の用量設定期間で、公比約2倍で4step（ $1\mu\text{g/kg/min}\rightarrow 2.5\mu\text{g/kg/min}\rightarrow 5\mu\text{g/kg/min}\rightarrow 10\mu\text{g/kg/min}$ ）で原則 $10\mu\text{g/kg/min}$ まで増量することとし、有効性評価期間（48時間）における維持用量は、 $1\sim 10\mu\text{g/kg/min}$ とした。一方、最大用量については、国内臨床研究¹⁾において、心室性不整脈の再発が止まらなかった患者で本剤を $10\mu\text{g/kg/min}$ を超えて増量し、再発を抑制できたことが報告されていること、及び対象疾患は異なるが、本剤の既承認用量にて再審査が終了し、日本人で安全性が確認されている最大維持用量は $40\mu\text{g/kg/min}$ であることから、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 $40\mu\text{g/kg/min}$ まで増量できることとした。

ONO-1101-30 試験においては、15/29名（51.7%）の被験者が虚血性心疾患を有し、左室駆出率25%未満が11/29名（37.9%）、左室駆出率25%以上50%未満が14/29名（48.3%）であった。本試験における本剤の曝露及び投与状況を表1.8-1に示した。以下に各投与量の平均値±標準偏差（最小値～最大値）を示した。本剤の用量設定期間終了時の投与量は $9.5\pm 3.5\mu\text{g/kg/min}$ （ $3\sim 24\mu\text{g/kg/min}$ ）、有効性評価期間終了時の投与量は $8.0\pm 7.7\mu\text{g/kg/min}$ （ $1\sim 41\mu\text{g/kg/min}$ ）、試験薬投与開始から有効性評価期間終了時までの平均投与量は $8.47\pm 5.20\mu\text{g/kg/min}$ （ $1.2\sim 24.8\mu\text{g/kg/min}$ ）、最大投与量は $11.8\pm 6.7\mu\text{g/kg/min}$ （ $5\sim 41\mu\text{g/kg/min}$ ）であった。

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は77.78%（21/27名）であり、本剤の心室性不整脈に対する有効性を示す良好な成績であった。一方、安全性に関しては、有害事象発現率は72.4%（21/29名）、副作用発現率は34.5%（10/29名）であった。副作用の詳細は、血圧低下（低血圧を含む）6/29名（20.7%）、徐脈1/29名（3.4%）、心不全1/29名（3.4%）、胸部不快感1/29名（3.4%）、悪心1/29名（3.4%）、肝機能検査値上昇1/29名（3.4%）であった。主な副作用である血圧低下並びに心不全及び徐脈に関しては、本剤の投与を減量又は中止することで、いずれも軽快・回復した。胸部不快感は投与終了後の発現であり、経過観察により回復した。悪心は本剤を減量することなく投与継続中に軽快した。肝機能検査値上昇は本剤の投与終了後に回復した。

1.8 添付文書（案）
ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

表 1.8-1 治験薬の曝露及び投与状況

解析対象集団：SAF

	ONO-1101
	N = 29
	n (%)
投与量 (μg/kg/min) ^{a)} (用量設定期間終了時) ^{b)}	
< 10	6 (20.7)
10	22 (75.9)
> 10	1 (3.4)
Mean (SD)	9.5 (3.5)
Median	10.0
Min - Max	3 - 24
投与量 (μg/kg/min) ^{a)} (有効性評価期間終了時) ^{c)}	
< 10	18 (62.1)
10	8 (27.6)
> 10	3 (10.3)
Mean (SD)	8.0 (7.7)
Median	7.0
Min - Max	1 - 41
平均投与量 (μg/kg/min) ^{d)} (治験薬投与開始から用量設定期間終了時 ^{b)} まで)	
n	29
Mean (SD)	4.34 (1.68)
Median	4.22
Min - Max	2.3 - 9.2
平均投与量 (μg/kg/min) ^{d)} (治験薬投与開始から有効性評価期間終了時 ^{c)} まで)	
n	29
Mean (SD)	8.47 (5.20)
Median	7.26
Min - Max	1.2 - 24.8

a) 投与量 (μg/kg/min) = (1000 × 薬液濃度 (mg/mL) × 投与速度 (mL/h)) / (60 × 体重 (kg))

b) 治験薬投与開始1時間後

c) 治験薬投与開始49時間後又は治験薬投与終了時のいずれか早い時点

d) 平均投与量 = (各投与量 × 各投与量の投与時間) の和 / 総投与時間

※各投与量の投与時間 = 各投与量の投与終了時間 - 各投与量の投与開始時間

表 1.8-1 治験薬の曝露及び投与状況（続き）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n (%)
最大投与量 (μ g/kg/min) ^{e)}	
< 10	2 (6.9)
10	23 (79.3)
> 10	4 (13.8)
Mean (SD)	11.8 (6.7)
Median	10.0
Min - Max	5 - 41
総投与時間 (h) ^{f)}	
< 49	7 (24.1)
$\geq$ 49	22 (75.9)
Mean (SD)	63.46 (30.89)
Median	53.72
Min - Max	1.3 - 117.5

e) 治験薬投与期間中における最大の投与量とする。

f) 総投与時間＝治験薬投与終了時間－治験薬投与開始時間

以上より、Ⅲ群抗不整脈無効の生命に危険のある難治性かつ緊急性のある心室性不整脈に対し、本剤を 1μ g/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始し、投与中は心拍数、血圧を測定しながら 10μ g/kg/min の用量まで増量し、その後は最大 40μ g/kg/min で適宜調節する用法・用量は、有効かつ安全であると判断した。副作用が発現した場合においても、本剤の投与を中止又は減量するなどに対応可能であることから、本剤の用法・用量（案）として、「ランジオロール塩酸塩として、 1μ g/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 $1 \sim 10 \mu$ g/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 40μ g/kg/min まで増量できる。」を設定した。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の「〈共通〉（2）手術後、心機能低下例及び生命に危険のある不整脈の使用においては、本剤投与により血圧低下（収縮期血圧 90 mmHg を目安とする）あるいは過度の心拍数減少（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。」については、手術後や心機能低下例の使用と同様に心室性不整脈の使用における本剤の減量あるいは投与中止の基準の目安を提示する目的で設定した。「〈共通〉（4）手術時、手術後、心機能低下例及び生命に危険のある不整脈の用法・用量がそれぞれ異なることに留意すること。」については、効能・効果により用法・用量が異なることを注意喚起する目的で設定した。「〈共通〉（5）本剤投与に際しては、下

1.8 添付文書（案）

ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

記の体重別静脈内持続投与速度表を参考にすること。」については、本剤の調製方法について情報提供する目的で、心室性不整脈に本剤を投与する際の体重別静脈内持続投与速度表を追加した。「〈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〉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（「臨床成績」の 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の項参照）。」については、本申請の対象患者では、心機能低下例と同様に慎重な用量調節が必要であることから、ONO-1101-30 試験の用量調節の規定を踏まえて設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本案の作成にあたっては、平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 606 号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」及び平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 607 号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、臨床試験成績に基づき、本剤の既承認の添付文書をもとに設定した。

1.8 添付文書（案）
ランジオール塩酸塩（心室性不整脈）

1.8.3.1 慎重投与

1.8.3.1.1 慎重投与（案）

今回の申請による変更箇所の下線を付した。

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

〈共通〉

- (1) 気管支痙攣性疾患の患者〔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ことから、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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (4) 重篤な血液、肝、腎機能障害のある患者〔薬剤の代謝、排泄が影響を受けるおそれがある。〕
- (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）〔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ことから、末梢血管の拡張を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (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。〕

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

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。〕

〈心機能低下例における頻脈性不整脈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〉

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。〕

1.8.3.1.2 慎重投与（案）の設定根拠

〈共通〉の項（1）～（6）及び〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉の項に関しては、現行の添付文書から変更なし。〈心機能低下例における頻脈性不整脈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〉の項に関しては、ONO-1101-30 試験において、15/29 名（51.7%）の被験者が虚血性心疾患を有し、その左室駆出率は、25%未満が 11/29 名（37.9%）、25%以上 50%未満が 14/27 名（48.3%）であった。再発性の心室性

1.8 添付文書（案）

ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

不整脈では、心機能低下例が多く含まれるため、心機能低下例と同様、本剤の陰性変力作用が心不全を悪化させる可能性を踏まえ、非代償性心不全の患者を慎重投与に設定した。

1.8 添付文書（案）
ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

1.8.3.2 重要な基本的注意

1.8.3.2.1 重要な基本的注意（案）

今回の申請による変更箇所の下線を付した。

2. 重要な基本的注意

〈共通〉

- (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．（「過量投与」の項参照）また，PQ 時間が過度に延長した場合，投与を中止すること．
- (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．
- (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．
- (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．（「臨床成績」の2．手術後の項（2）の試験成績を参照）
- (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．（「臨床成績」の1．手術時の項（3）参照）

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

- (1) 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．
- (2) 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．
- (3) 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．

1.8 添付文書（案）

ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

- (4) 手術時の使用においては、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、緊急治療の必要がなくなった場合は、漫然と継続投与しないこと。また、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。
- (5) 手術後の使用においては、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。また、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。

〈心機能低下例における頻脈性不整脈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〉

- (1) 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。
- (2) 患者の状態を十分観察し、治療の必要がなくなった場合は、漫然と継続投与しないこと。また、心機能低下例では $10 \mu\text{g/kg/min}$ 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は $40 \mu\text{g/kg/min}$ 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。
- (3) 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。

1.8.3.2.2 重要な基本的注意（案）の設定根拠

〈共通〉，〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉の項に関しては、現行の添付文書から変更なし。〈心機能低下例における頻脈性不整脈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〉の項（1）は心機能低下例と同様に心室性不整脈においても本剤の陰性変力作用が心不全を悪化させる可能性を注意喚起するため記載した。（2）は心機能低下例と同様に心室性不整脈においても、漫然と投与されることがないように注意喚起するとともに、ONO-1101-30 試験において、 $41 \mu\text{g/kg/min}$ 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、過度な増量が行われないようにするために記載を整備した。（3）は心機能低下例と同様に心室性不整脈においても、本剤の投与により心室性不整脈が改善した患者において、その後も適切な抗不整脈薬又は心不全治療薬を使用し、洞調律維持及び基礎心疾患の治療を行うことが臨床的に重要であるために記載した。

1.8 添付文書（案）
ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

1.8.3.3 相互作用

現行の添付文書から変更なし。

1.8.3.4 副作用

1.8.3.4.1 副作用（案）

今回の申請による変更箇所の下線を付した。

4. 副作用

〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

承認時の臨床試験において 513 名中 80 名（15.6%）に 96 件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は低血圧・血圧低下 60 名（11.7%），徐脈 3 名（0.6%），ST 低下 2 名（0.4%），ショック 1 名（0.2%），白血球増多 2 名（0.4%），ALT（GPT）上昇 4 名（0.8%），AST（GOT）上昇 3 名（0.6%），総ビリルビン上昇 3 名（0.6%），LDH 上昇 2 名（0.4%）等であった。（承認時）

製造販売後の使用成績調査及び特定使用成績調査において 650 名中 47 名（7.2%）に 52 件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は低血圧・血圧低下 29 名（4.5%），徐脈 5 名（0.8%），AST（GOT）の上昇 4 名（0.6%），肝機能異常 3 名（0.5%），ビリルビン上昇 2 名（0.3%）等であった。（再審査終了時）

〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

承認時の臨床試験において 239 名中 66 名（27.6%）に 100 件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は低血圧・血圧低下 38 名（15.9%），心停止 1 名（0.4%），血小板減少 2 名（0.8%），ALT（GPT）上昇 7 名（2.9%），AST（GOT）上昇 6 名（2.5%），総ビリルビン上昇 8 名（3.3%）， γ -GTP 上昇 7 名（2.9%），アルカリホスファターゼ上昇 5 名（2.1%），LDH 上昇 4 名（1.7%），BUN 上昇 3 名（1.3%），尿酸上昇 2 名（0.8%），クレアチニン上昇 2 名（0.8%）等であった。（承認時）

製造販売後の特定使用成績調査において 607 名中 54 名（8.9%）に 58 件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は低血圧・血圧低下 37 名（6.1%），徐脈 4 名（0.7%），ALT（GPT）の上昇 2 名（0.3%），肝機能異常 2 名（0.3%），ビリルビン上昇 2 名（0.3%），LDH 上昇 2 名（0.3%）等であった。（再審査終了時）

1.8 添付文書（案）

ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉

承認時の臨床試験において 93 名中 8 名（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 名（4.3%），呼吸音異常 1 名（1.1%），喘息 1 名（1.1%），ALT（GPT）増加 1 名（1.1%），AST（GOT）増加 1 名（1.1%），発熱 1 名（1.1%），C-反応性蛋白増加 1 名（1.1%）であった。（承認時）

〈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〉

承認時の臨床試験において 29 名中 10 名（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 名（20.7%），徐脈 1 名（3.4%），心不全 1 名（3.4%），胸部不快感 1 名（3.4%），悪心 1 名（3.4%），肝機能検査値上昇 1 名（3.4%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) ショック

ショック（過度の血圧低下）があらわれることがある（0.05%）ので，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

2) 心停止，完全房室ブロック，洞停止，高度徐脈

心停止（0.09%），完全房室ブロック（頻度不明※），洞停止（0.05%），高度徐脈（0.09%）があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

3) 心不全

心不全の急激な増悪があらわれるおそれがある（0.05%）ので，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1～10%未満	1%未満
循環器 ^{注)}	血圧低下	徐脈，ST 低下，肺動脈圧上昇
呼吸器 ^{注)}		喘息，低酸素血症
肝 臓		AST（GOT）上昇，ALT（GPT）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，アルカリホス ファターゼ上昇，LDH 上昇，BUN 上 昇，クレアチニン上昇，尿酸上昇

※：頻度不明は自発報告による。

注）：発現した場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

1.8 添付文書（案）

ランジオール塩酸塩（心室性不整脈）

1.8.3.4.2 副作用（案）の設定根拠

手術時の承認時における臨床試験及び製造販売後調査，手術後の承認時における臨床試験及び製造販売後調査，心機能低下例の承認時における臨床試験，及び心室性不整脈の承認申請時における臨床試験の副作用（自他覚的，臨床検査値異常変動）発現頻度に基づき設定した。

1.8.3.5 高齢者への投与

現行の添付文書から変更なし。

1.8.3.6 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

現行の添付文書から変更なし。

1.8.3.7 小児等への投与

現行の添付文書から変更なし。

1.8.3.8 過量投与

現行の添付文書から変更なし。

1.8.3.9 適用上の注意

現行の添付文書から変更なし。

1.8.3.10 その他の注意

現行の添付文書から変更なし。

1.8.4 引用文献

- 1) Miwa Y, Ikeda T, Mera H, Miyakoshi M, Hoshida K, Yanagisawa R, et al. Effects of Landiolol, an Ultra-Short-Acting β_1 -Selective Blocker, on Electrical Storm Refractory to Class III Antiarrhythmic Drugs. Circ J. 2010;74:856-63.
- 2) Katoh T, Ogawa S, Yamaguchi I, Kasanuki H, Hayakawa H. Efficacy and safety of intravenous amiodarone infusion in japanese patients with hemodynamically compromised ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. J Arrhythmia. 2007;23:131-9.

1.8 添付文書（案）

ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

1.8.5 添付文書（案）

次頁以降に、本剤の添付文書（案）を示した。

※20〇〇年〇月改訂（第〇版）
※20〇〇年〇月改訂

日本標準商品分類番号 872123

劇薬、処方箋医薬品^注 短時間作用型β₁選択的遮断剤

オノアクト[®]点滴静注用 50mg

オノアクト[®]点滴静注用 150mg

《ONOACT[®]》

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示（3年）

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
承認番号	22600AMX00879	22700AMX00168
薬価収載	2014年 11月	2015年 5月
販売開始	2014年 12月	2015年 5月
再審査結果	2013年 9月※	—
効能追加	20〇〇年 〇月	
国際誕生	2002年 7月	

※：注射用オノアクト 50 として

注）注意・医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

〈共通〉

- (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) 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〔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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (5) 未治療の褐色細胞腫の患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- (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〉

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。〕

【組成・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
成 分	ランジオロール塩酸塩	
含 量 (1 バイアル中)	50mg	150mg
添 加 物 (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
剤 形	注射剤(バイアル)	
p H	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)
性 状	白色の塊又は粉末、凍結乾燥品	

【効能・効果】

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

〈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〉

本剤は、予防的には使用しないこと。

〈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〉

- (1) 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。
- (2) 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

- (1) 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。（「重要な基本的注意」の手術時・手術後の項(2)参照）
- (2) 手術後の使用においては、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。（「重要な基本的注意」の共通の項(1)及び手術時・手術後の項(1)参照）

〈心機能低下例における頻脈性不整脈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〉

心機能低下例又は生命に危険のある不整脈の使用においては、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。（「重要な基本的注意」の共通の項(1)、(2)及び心機能低下例又は生命に危険のある不整脈の項(1)参照）

【用法・用量】

1. 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
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。
2. 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

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 0.125 mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後、0.04 mg/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。

3. 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

ランジオロール塩酸塩として、1 μ g/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 1～10 μ g/kg/min の用量で適宜調節する。

4. 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

ランジオロール塩酸塩として、1 μ g/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 1～10 μ g/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 40 μ g/kg/min まで増量できる。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

〈共通〉

- (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。
- (2) 手術後及び、心機能低下例及び生命に危険のある不整脈の使用においては、本剤投与により血圧低下（収縮期血圧 90mmHg を目安とする）あるいは過度の心拍数減少（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。
- (3) 褐色細胞腫の患者では、本剤投与により急激に血圧が上昇するおそれがあるので、 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。
- (4) 手術時、手術後及び、心機能低下例及び生命に危険のある不整脈の用法・用量がそれぞれ異なることに留意すること。
- (5) 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。

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

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・用量に従って実施すること。（「臨床成績」の 1. 手術時の項(4)、「薬物動態」の項参照）

〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉

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（「臨床成績」の 3. 心機能低下例における頻脈性不整脈の項(1) 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〉

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（「臨床成績」の 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の項参照）。

〈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・用量		適宜調整
	投与開始 から 1 分間	投与開始 1 分後以降	
	0.125 mg/kg/min	0.04 mg/kg/min	0.01～0.04 mg/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・用量		適宜調整
	投与開始 から 1 分間	投与開始 1 分後以降	
	0.125 mg/kg/min	0.04 mg/kg/min	0.01～0.04 mg/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
	0.06 mg/kg/min	0.02 mg/kg/min	0.125 mg/kg/min	0.04 mg/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
	0.06 mg/kg/min	0.02 mg/kg/min	0.125 mg/kg/min	0.04 mg/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

〈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 時期 投与 量 体重	用法・用量	
	投与開始時	適宜調整
	1 μ g/kg/min	1～10 μ g/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・用量		
	投与開始時	適宜調整	最大用量
	$1 \mu\text{g/kg/min}$	$1 \sim 10 \mu\text{g/kg/min}$	$40 \mu\text{g/kg/min}$
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

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

〈共通〉

- 気管支痙攣性疾患の患者〔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ことから、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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 重篤な血液、肝、腎機能障害のある患者〔薬剤の代謝、排泄が影響を受けるおそれがある。〕
- 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）〔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ことから、末梢血管の拡張を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- 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。〕

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

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。〕

〈心機能低下例における頻脈性不整脈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〉

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ある。〕

2. 重要な基本的注意

〈共通〉

- 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。（「過量投与」の項参照）また、PQ時間が過度に延長した場合、投与を中止すること。
- 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。
- 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。
- 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。（「臨床成績」の2. 手術後の項(2)の試験成績を参照）
- 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。（「臨床成績」の1. 手術時の項(3)参照）

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

- 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。

- 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。
- 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。
- 手術時の使用においては、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、緊急治療の必要がなくなった場合は、漫然と継続投与しないこと。また、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。
- 手術後の使用においては、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。また、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。

〈心機能低下例における頻脈性不整脈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〉

- 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。
- 患者の状態を十分観察し、治療の必要がなくなった場合は、漫然と継続投与しないこと。また、本剤と心機能低下例では $10 \mu\text{g/kg/min}$ 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は $40 \mu\text{g/kg/min}$ 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。
- 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。

3. 相互作用

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	相互に作用が増強されるおそれがある。うつ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	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	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	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 プロポフォル	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 <i>in vitro</i> 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。

4. 副作用

〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

承認時の臨床試験において513名中80名（15.6%）に96件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は低血圧・血圧低下60名（11.7%）、徐脈3名（0.6%）、ST低下2名（0.4%）、ショック1名（0.2%）、白血球増多2名（0.4%）、ALT（GPT）上昇4名（0.8%）、AST（GOT）上昇3名（0.6%）、総ビリルビン上昇3名（0.6%）、LDH上昇2名（0.4%）等であった。（承認時）

製造販売後の使用成績調査及び特定使用成績調査において650名中47名（7.2%）に52件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は低血圧・血圧低下29名（4.5%）、徐脈5名（0.8%）、AST（GOT）の上昇4名（0.6%）、肝機能異常3名（0.5%）、ビリルビン上昇2名（0.3%）等であった。（再審査終了時）

〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

承認時の臨床試験において239名中66名（27.6%）に100件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は低血圧・血圧低下38名（15.9%）、心停止1名（0.4%）、血小板減少2名（0.8%）、ALT（GPT）上昇7名（2.9%）、AST（GOT）上昇6名（2.5%）、総ビリルビン上昇8名（3.3%）、γ-GTP上昇7名（2.9%）、アルカリホスファターゼ上昇5名（2.1%）、LDH上昇4名（1.7%）、BUN上昇3名（1.3%）、尿酸上昇2名（0.8%）、クレアチニン上昇2名（0.8%）等であった。（承認時）

製造販売後の特定使用成績調査において607名中54名（8.9%）に58件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は低血圧・血圧低下37名（6.1%）、徐脈4名（0.7%）、ALT（GPT）の上昇2名（0.3%）、肝機能異常2名（0.3%）、ビリルビン上昇2名（0.3%）、LDH上昇2名（0.3%）等であった。（再審査終了時）

〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉

承認時の臨床試験において93名中8名（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名（4.3%）、呼吸音異常1名（1.1%）、喘息1名（1.1%）、ALT（GPT）増加1名（1.1%）、AST（GOT）増加1名（1.1%）、発熱1名（1.1%）、C-反応性蛋白増加1名（1.1%）であった。（承認時）

〈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〉

承認時の臨床試験において29名中10名（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名（20.7%）、徐脈1名（3.4%）、心不全1名（3.4%）、胸部不快感1名（3.4%）、悪心1名（3.4%）、肝機能検査値上昇1名（3.4%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) ショック

ショック（過度の血圧低下）があらわれることがある（0.05%）ので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 心停止、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈

心停止（0.09%）、完全房室ブロック（頻度不明*）、洞停止（0.05%）、高度徐脈（0.09%）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 心不全

心不全の急激な増悪があらわれるおそれがある（0.05%）ので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1～10%未満	1%未満
循環器 ^{注)}	血圧低下	徐脈、ST低下、肺動脈圧上昇
呼吸器 ^{注)}		喘息、低酸素血症
肝 臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)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、アルカリホスファターゼ上昇、LDH上昇、BUN上昇、クレアチニン上昇、尿酸上昇

※：頻度不明は自発報告による。

注）：発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者では十分に患者の状態を観察しながら投与すること。
〔高齢者では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。〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

過度の血圧低下又は過度の徐脈をきたした場合は、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。

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。

9. 適用上の注意

(1) 投与時：

- 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) 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ため、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。

(2) 調製方法：

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ため、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。

10. その他の注意

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。

〔薬物動態〕

1. 血中濃度

(1) 60 分間静脈内持続投与（健康成人）

健康成人 5 名に 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 59.34 μ g $\cdot$ 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 41.8 mL/min/kg、分布容積（ V_d ）は 242 mL/kg である。¹⁾

C_{60min} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (μ g $\cdot$ min/mL)	$T_{1/2}$ (min)	CL_{tot} (mL/min/kg)	V_d (mL/kg)
1008 $\pm$ 303	59.34 $\pm$ 12.49	3.96 $\pm$ 0.46	41.8 $\pm$ 8.3	242 $\pm$ 67

平均値 $\pm$ 標準偏差

(2) 1 分間+60 分間静脈内持続投与（健康成人）

健康成人 5 名に 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

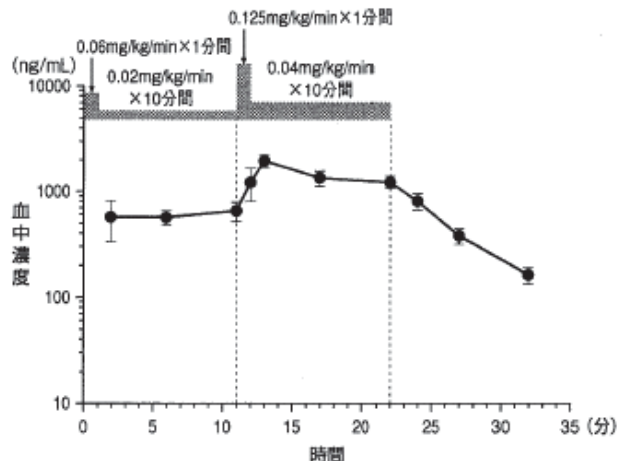
2,008ng/mL を示すが、その後全血中濃度は低下し、投与開始 5 分後にほぼ定常濃度となり、投与 61 分後の全血中濃度（ C_{61min} ）は 1,237ng/mL である。AUC は 82.43 μ g $\cdot$ min/mL、投与終了後の血中半減期（ $T_{1/2}$ ）は 3.47 分である。¹⁾

T_{max} (min)	C_{max} (ng/mL)	C_{61min} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (μ g $\cdot$ min/mL)	$T_{1/2}$ (min)
2	2008 $\pm$ 798	1237 $\pm$ 329	82.43 $\pm$ 23.52	3.47 $\pm$ 0.44

平均値 $\pm$ 標準偏差

(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 名に 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。²⁾



$C_{max(0-11min)}$ (ng/mL)	$T_{max(0-11min)}$ (min)	$C_{max(12-22min)}$ (ng/mL)	$T_{max(12-22min)}$ (min)
704 $\pm$ 119	3.5 $\pm$ 3.7	1990 $\pm$ 280	13 $\pm$ 0
AUC _{0-∞} (μ g $\cdot$ min/mL)	C_{11min} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (min)	C_{22min} (ng/mL)
27.8 $\pm$ 3.4	655 $\pm$ 136	3.5 $\pm$ 0.3	1270 $\pm$ 160

平均値 $\pm$ 標準偏差

(4) 肝障害患者における薬物動態

肝障害患者 6 名（Child-Pugh 分類 A：5 名、B：1 名）及び健康成人 6 名に 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 4.0 分であり、健康成人と差がないことが示された。³⁾

	C_{max} (ng/mL)	C_{61min} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (μ g $\cdot$ min/mL)	$T_{1/2}$ (min)
肝障害患者	942 $\pm$ 140	866 $\pm$ 54	52.4 $\pm$ 5.2	4.0 $\pm$ 0.4
健康成人	665 $\pm$ 119	641 $\pm$ 125	36.3 $\pm$ 3.6	4.0 $\pm$ 1.5

平均値 $\pm$ 標準偏差

2. 代謝

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量が律速と考えられ、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い。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。⁴⁾

また、本剤及びその代謝物（カルボン酸体、安息香酸体）はヒトのチトクローム P450 の分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）に対してほとんど阻

害活性を示さなかった (*in vitro*)。5)

3. 排泄

主排泄経路は尿中であり、健康成人に 0.04mg/kg/min で 60 分間投与すると、投与 24 時間後までに約 99%が尿中に排泄される。そのうち未変化体は 8.7%であり、主要代謝物はカルボン酸体である。1)

4. 蛋白結合率

ヒト血清に対する蛋白結合率は 1.5~7.0%である(*in vitro*、限外ろ過法)。4)

【臨床成績】

1. 手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置

- (1) プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、麻酔中に緊急治療を要する高血圧症、虚血性心疾患、心電図上の虚血性変化等を有する患者における上室性頻脈性不整脈に対する短期心拍数調節薬としての有用性が確認された。6,7)
- (2) 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 名中 102 名 (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 名、心房細動 7 名であった。これらの臨床試験は、11 分投与で実施されている。6~9)
- (3) 第Ⅲ相二重盲検比較試験において、心拍数の減少効果は本剤投与 2~3 分後からプラセボに比べ有意となり、この効果は本剤投与中持続し、投与終了後 30~60 分で消失した。6,7)
- (4) 本剤を複数回投与した 10 名において、再投与までの投与間隔は平均 67.2 分 (最短 25 分、最長 215 分) であり、初回投与時と再投与時で本剤の有効性及び安全性に差異は認められていない。9)

2. 手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置

- (1) プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、手術後に緊急治療を要する高血圧症、虚血性心疾患、心電図上の虚血性変化等を有する心筋虚血の高リスク患者、又は心臓血管手術、開胸術、上腹部手術及び食道癌手術等の大侵襲手術後の上室性頻脈性不整脈に対する心拍数調節薬としての有用性が確認された。10)
- (2) 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 名中 98 名 (49.0%) であり、不整脈の種類別では心房細動・心房粗動 75 名中 37 名 (49.3%)、洞性頻脈 125 名中 61 名 (48.8%) であった。10~12) なお、後期第Ⅱ相試験¹²⁾及び第Ⅲ相二重盲検比較試験¹⁰⁾は手術後 7 日以内で実施されている。

3. 心機能低下例における頻脈性不整脈

- (1) 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、ジゴキシンを対照とした単盲検比較試験を実施した。主要評価項目である治験薬投与開始 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 (目標達成被験者の割合) において、本剤群は目標達成率を増加させた。なお、本剤は 1 μ g/kg/min にて静脈内持続投与を開始し、原則 1 μ g/kg/min の増減幅で適宜調節し、最大投与量として 10 μ g/kg/min を超えないこととした。13)

投与群	目標達成 被験者の割合	調整解析 a)
		目標達成 被験者の割合
本剤群	48.8%(40 / 82 名)	48.0%*
ジゴキシン群	13.3%(13 / 98 名)	13.9%

a) 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。

* : $p < 0.0001$ (ジゴキシン群との比較)

- (2) 上記試験において、副次評価項目である各時点の心拍数において、本剤群は投与後速やかな心拍数低下作用を示した。

13)

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)

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

クラスⅢ抗不整脈剤を使用しているにもかかわらず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) を再発した患者を対象に非盲検非対照試験を実施した。主要評価項目である有効性評価期間 (48 時間) の発作非発現率 (Kaplan-Meier 推定値) は 77.8% (21/27 名、95%信頼区間 : 57.1~89.3%) であり、95%信頼区間下限は事前に設定した閾値有効率 (20%) を上回った。なお、本剤は 1 μ g/kg/min にて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→10 μ g/kg/min まで増量した後、有効性評価期間 (48 時間) では原則として 10 μ g/kg/min を超えない範囲で適宜調節した。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 倍を超えない幅で最大 40 μ g/kg/min まで増量可とした。減量を要する場合、維持用量が 10 μ g/kg/min 以下の場合は原則 1 μ g/kg/min、維持用量が 10 μ g/kg/min を超える場合は原則 1~10 μ g/kg/min の幅で減量した。

また、本剤投与開始から有効性評価期間終了時までの投与量の分布を以下に示した。14)

投与量の分布	用量設定期間 終了時 a)	有効性評価期間 終了時 b)
< 10 μ g/kg/min	20.7% (6 名)	62.1% (18 名)
= 10 μ g/kg/min	75.9% (22 名)	27.6% (8 名)
> 10 μ g/kg/min	3.4% (1 名)	10.3% (3 名)

a) 治験薬投与開始 1 時間後

b) 治験薬投与開始 49 時間後又は治験薬投与終了時のいずれか早い時点

【薬効薬理】

1. 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。

2. 薬理作用

(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 K_i 値は、それぞれ 62.1 及び 1,890nM である (*in vitro*)。15)
- 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*)。16)
- 3) ランジオロール塩酸塩の α_1 及び α_2 受容体に対する K_i 値は、それぞれ 81.5 及び 180.1 μ M であり、 α 受容体にはほとんど作用しない (*in vitro*)。16)

(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用量に応じた心拍数増加抑制作用を示し、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。16)

(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、ランジオール塩酸塩は用量に応じて抑制作用を示す（イヌ）。¹⁷⁾

(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）。¹⁸⁾

(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*)。^{16,19)}

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）。²⁰⁾

(6) 薬力学的薬物相互作用

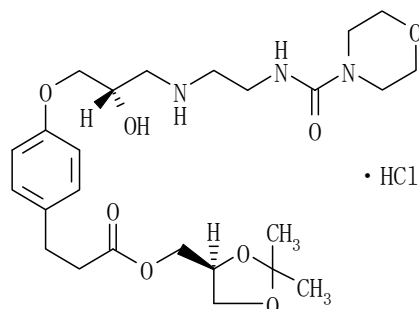
ジギタリス製剤、クラス I 抗不整脈剤、クラス III 抗不整脈剤、カルシウム拮抗剤及び麻酔剤との併用によって、ランジオール塩酸塩の心拍数減少、PR 間隔延長、平均血圧低下のいずれかが相乗的に増強される（イヌ）。²¹⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ランジオール塩酸塩 (Landiolol Hydrochloride)

化学名：(–)-[(*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl 3- {4-[(*S*)-2-hydroxy-3-(2-morpholinocarbonylamino)ethylamino]propoxy} phenylpropionate monohydrochloride

構造式：



分子式：C₂₅H₃₉N₃O₈ · HCl

分子量：546.05

性状：白色の結晶性の粉末で、水、メタノールに極めて溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けやすい。

融点：約 125℃

分配係数：0.23 (pH6.0、n-オクタノール/緩衝液)

0.56 (pH7.0、n-オクタノール/緩衝液)

2.7 (pH8.0、n-オクタノール/緩衝液)

【包装】

オノアクト点滴静注用 50mg : 5 バイアル、10 バイアル

オノアクト点滴静注用 150mg : 5 バイアル

【主要文献】

- 1) 中島光好ほか：臨床医薬，**16**：1531，2000
- 2) 村上 眞ほか：Drug Metab.Pharmacokinet.，**20**：337，2005
- 3) 高畑武功ほか：Drugs R D，**6**：385，2005
- 4) 恒川 健ほか：薬物動態，**12**：31，1997
- 5) 中出 進ほか：CYP 分子種への影響(社内資料)
- 6) 吉矢生人ほか：臨床医薬，**13**：4949，1997
- 7) 吉矢生人ほか：臨床医薬，**18**：1049，2002
- 8) 吉矢生人ほか：臨床医薬，**16**：1557，2000

- 9) 裏辻悠子ほか：臨床医薬，**13**：5009，1997
- 10) 妙中信之ほか：Am.J.Cardiovasc.Drugs，**13**：353，2013
- 11) 小野薬品工業：〈手術後〉前期第 II 相試験成績(社内資料)
- 12) 妙中信之ほか：Clin.Drug Investig.，**33**：505，2013
- 13) 永井良三ほか：Circ.J.，**77**：908，2013
- 14) 小野薬品工業：〈心室性不整脈〉後期第 II/III 相試験(社内資料)
- 15) 榊原陵治ほか：β 受容体に対する Ki 値(社内資料)
- 16) 代谷 務ほか：基礎と臨床，**31**：2913，1997
- 17) 代谷 務ほか：基礎と臨床，**31**：2925，1997
- 18) 代谷 務ほか：頻脈時の心拍出量減少改善作用(社内資料)
- 19) 村木克彦ほか：J.Pharmacol.Exp.Ther.，**278**：555，1996
- 20) 代谷 務ほか：基礎と臨床，**31**：2967，1997
- 21) 代谷 務ほか：薬力学的薬物相互作用(社内資料)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

小野薬品工業株式会社 くすり相談室

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町 1 丁目 8 番 2 号

電話 0120-626-190

【製造販売】



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町 1 丁目 8 番 2

1.9 一般的名称に係る文書

ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

1.9 一般的名称に係る文書

小野薬品工業株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

医薬品名称調査会で以下のように決定され、平成7年5月30日付薬研第32号により通知された。なお、医薬品一般的名称の日本名は、平成19年8月6日付薬食審査発第0806001号により「塩酸ランジオロール」から「ランジオロール塩酸塩」に変更された。

(1) 医薬品一般的名称

日本名：ランジオロール塩酸塩

英名：Landiolol Hydrochloride

(2) 化学名

日本名：(-)-3-[4-[(*S*)-2-ヒドロキシ-3-(2-モルホリノカルボニルアミノ)エチルアミノ]プロポキシ]フェニルプロピオン酸[(*S*)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル]メチルエステル 一塩酸塩

英名：(-)-[(*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl 3-{4-[(*S*)-2-hydroxy-3-(2-morpholinocarbonyl-amino)ethylamino]propoxy}phenylpropionate monohydrochloride

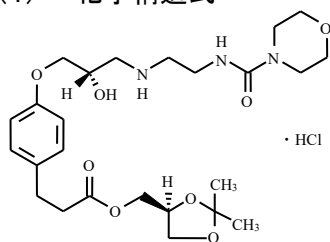
1.9.2 INN

landiolol

(r-INN List 37, WHO Drug Information Vol.11, No.1, 1997)

1.9.3 構造式等

(1) 化学構造式



(2) 化学式, 分子量

$C_{25}H_{39}N_3O_8 \cdot HCl$, 546.05

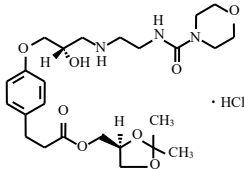
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

小野薬品工業株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

化学名・別名	(-)-3-[4-[(<i>S</i>)-2-ヒドロキシ-3-(2-モルホリノカルボニルアミノ)エチルアミノ]プロポキシ]フェニルプロピオン酸[(<i>S</i>)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル]メチルエステル（別名：ランジオロール），その塩類及びそれらの製剤			
構造式				
効能・効果	1. 手術時の下記の不整脈に対する緊急処置： 心室細動，心室粗動，洞性頻脈 2. 手術後の循環動態監視下における下記の不整脈に対する緊急処置： 心室細動，心室粗動，洞性頻脈 3. 心機能低下例における下記の不整脈： 心室細動，心室粗動			
用法・用量	1. 手術時の下記の不整脈に対する緊急処置： 心室細動，心室粗動，洞性頻脈 ランジオロール塩酸塩として，1 分間 0.125 mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後，0.04 mg/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 0.01～0.04 mg/kg/min の用量で適宜調節する． 2. 手術後の循環動態監視下における下記の不整脈に対する緊急処置： 心室細動，心室粗動，洞性頻脈 ランジオロール塩酸塩として，1 分間 0.06 mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後，0.02 mg/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 0.125 mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後，0.04 mg/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 0.01～0.04 mg/kg/min の用量で適宜調節する． 3. 心機能低下例における下記の不整脈： 心室細動，心室粗動 ランジオロール塩酸塩として，1 μg/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 1～10 μg/kg/min の用量で適宜調節する．			
劇薬等の指定	劇薬	原体・製剤	処方せん医薬品	製剤
市販名及び有効成分・分量	原体：ランジオロール塩酸塩 製剤：注射用オノアクト 50 （1 バイアル中にランジオロール塩酸塩として 50 mg 含有）			

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

毒性	急性					
	動物種	投与経路			概略の致死量	
	ラット ♂♀	静脈			150 mg/kg	
	イヌ♂	静脈			100 mg/kg	
	イヌ♂	静脈（1 時間持続）			20 mg/kg/min	
	イヌ♂	静脈（6 時間持続）			>5 mg/kg/min	
	イヌ♂	静脈（24 時間持続）			5 mg/kg/min	
	亜急性					
	動物種	投与 期間	投与 経路	投与量	無毒性量	主な所見
	ラット	4 週	静脈	12.5, 25, 50, 100 mg/kg	50 mg/kg/日	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，尾 の血管壁の肥 厚・血管周囲 組織の繊維 化，顎下腺 （粘液腺部） の萎縮
	イヌ	2 週	静脈 （1 時 間持 続）	1, 2 mg/kg/min	2 mg/kg/min	PR 時間の延長
	イヌ	4 週	静脈	12.5, 25, 50 mg/kg	12.5 mg/kg/日	一過性の舌な めずり，嘔気 及び嘔吐，軟 便又は下痢， 赤血球数減 少，ヘマトク リット値減 少，ヘモグロ ビン濃度減少
	単回					
	動物種	投与 期間	投与 経路	投与量	概略の 致死量	主な所見
	イヌ	—	静脈 （24 時 間持 続）	0.2, 1, 5 mg/kg/min	5 mg/kg/min	嘔吐，自発運 動の減少，横 臥，チアノー ゼ，心臓及び 腎臓の退色， 胸水の貯留， 死亡

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

	反復					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
	イヌ	4 週	静脈 (24 時間持続)	0, 0.04, 0.2, 1 mg/kg/min	1 mg/kg/min	なし
副作用	〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉					
	副作用発現率 69/513=13.5%		臨床検査異常発現率 14/513=2.7%			
	副作用の種類 件数		臨床検査異常の種類 件数			
	血圧低下 65		ALT (GPT) 上昇 4			
	徐脈 3		AST (GOT) 上昇 3			
	ST 低下 2		総ビリルビン上昇 3			
	肺動脈圧上昇 1		白血球増多 2			
	T 波の陰性化 1		LDH 上昇 2			
	等		等			
	〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉					
	副作用発現率 66 例/239 例 (27.6%)					
	副作用の種類 (発現件数／実施例数)		臨床検査値異常の種類 (発現件数／実施例数)			
	血圧低下 42/239 (17.6%)		γ-GTP 上昇 7/198 (3.5%)			
	右脚ブロック 1/239 (0.4%)		総ビリルビン上昇 8/235 (3.4%)			
	徐脈 (心停止) 1/239 (0.4%)		ALT (GPT) 上昇 7/239 (2.9%)			
	上室性不整脈 1/239 (0.4%)		AST (GOT) 上昇 6/239 (2.5%)			
	息苦しい 1/239 (0.4%)		Al-P 上昇 5/204 (2.5%)			
	低酸素血症 1/239 (0.4%)		LDH 上昇 4/229 (1.7%)			
	心拍出量低下 1/239 (0.4%)		BUN 上昇 3/238 (1.3%)			
	〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉					
	副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) 8 例/93 例 (8.6%)					
	副作用の種類 (発現例数／実施例数)		臨床検査値異常の種類 (発現例数／実施例数)			
	低血圧・血圧低下・ 4/93 (4.3%)		ALT (GPT) 増加 1/93 (1.1%)			
	収縮期血圧低下		AST (GOT) 増加 1/93 (1.1%)			
	喘息 1/93 (1.1%)		C-反応性蛋白増加 1/93 (1.1%)			
	発熱 1/93 (1.1%)		呼吸音異常 1/93 (1.1%)			
会社	小野薬品工業株式会社			製剤：製造販売		

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

（今回追加：下線）

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	1. 手術時の下記の不整脈に対する緊急処置： 心房細動，心房粗動，洞性頻脈 2. 手術後の循環動態監視下における下記の不整脈に対する緊急処置： 心房細動，心房粗動，洞性頻脈 3. 心機能低下例における下記の不整脈： 心房細動，心房粗動 4. 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： <u>心室細動，血行動態不安定な心室頻拍</u>
用法・用量	1. 手術時の下記の不整脈に対する緊急処置： 心房細動，心房粗動，洞性頻脈 ランジオロール塩酸塩として，1 分間 0.125 mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後，0.04 mg/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 0.01～0.04 mg/kg/min の用量で適宜調節する。 2. 手術後の循環動態監視下における下記の不整脈に対する緊急処置： 心房細動，心房粗動，洞性頻脈 ランジオロール塩酸塩として，1 分間 0.06 mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後，0.02 mg/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 0.125 mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後，0.04 mg/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 0.01～0.04 mg/kg/min の用量で適宜調節する。 3. 心機能低下例における下記の不整脈： 心房細動，心房粗動 ランジオロール塩酸塩として，1 μg/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 1～10 μg/kg/min の用量で適宜調節する。 4. 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： <u>心室細動，血行動態不安定な心室頻拍</u> <u>ランジオロール塩酸塩として，1 μg/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 1～10 μg/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 40 μg/kg/min まで増量できる。</u>
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ランジオロール塩酸塩 製剤：<u>オノアクト点滴静注用 50mg</u> <u>（1 バイアル中にランジオロール塩酸塩として 50 mg 含有）</u> <u>オノアクト点滴静注用 150mg</u> <u>（1 バイアル中にランジオロール塩酸塩として 150 mg 含有）</u>
毒性	

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

副作用	<u>〈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〉</u>	
	<u>副作用発現率（臨床検査値の異常を含む） 10 例/29 例（34.5%）</u>	
	<u>副作用の種類（発現例数／実施例数）</u>	
	<u>低血圧・血圧低下</u>	<u>6/29（20.7%）</u> <u>胸部不快感</u> <u>1/29（3.4%）</u>
	<u>徐脈</u>	<u>1/29（3.4%）</u> <u>悪心</u> <u>1/29（3.4%）</u>
会社	<u>心不全</u>	<u>1/29（3.4%）</u> <u>肝機能検査値上昇</u> <u>1/29（3.4%）</u>
	小野薬品工業株式会社	製剤：製造販売

1.12.1 添付資料一覧
ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価／ 参考
M3	本申請に際し, 新たに提出する品質に関する文書はない.						

1.12.1 添付資料一覧

ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価／ 参考
4.3 参考文献							
4.3-1	循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008年度 合同研究班報告）不整脈薬物治療に関するガイドライン （2009年改訂版）．	日本循環器学会	2009年	—	—		—
4.3-2	循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2007- 2008年度合同研究班報告）循環器医のための心肺蘇生・ 心血管救急に関するガイドライン（2009年）．	日本循環器学会	2009年	—	—		—
4.3-3	循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2009年度 合同研究班報告）心臓突然死の予知と予防法のガイドラ イン（2010年改訂版）．	日本循環器学会	2010年	—	—		—
4.3-4	JRC蘇生ガイドライン2015 成人の二次救命処置．	日本蘇生協議会	2015年	—	—		—
4.3-5	循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2012年度 合同研究班報告）ST上昇型急性心筋梗塞の診療に関す るガイドライン（2013年改訂版）．	日本循環器学会	2013年	—	—		—
4.3-6	循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2011年度 合同研究班報告）QT延長症候群（先天性・二次性）と Brugada症候群の診療に関するガイドライン（2012年改 訂版）．	日本循環器学会	2012年	—	—		—
4.3-7	2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death.	Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al.		—	—	Circulation.2018;138:e272- e391.	—

1.12.1 添付資料一覧
ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考	申請電子 データ有 無
5.2 全臨床試験一覧表								
5.2-1	全臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—	—
5.3 臨床試験報告書								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書								
該当資料なし								
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書								
該当資料なし								
5.3.1.3 <i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書								
該当資料なし								
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
該当資料なし								
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書								
該当資料なし								
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
該当資料なし								
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
該当資料なし								
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書								
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
該当資料なし								

1.12.1 添付資料一覧
ランジオリール塩酸塩（心室性不整脈）

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載紙	評価／ 参考	申請電子 データ有 無
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
該当資料なし								
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
該当資料なし								
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	ONO-1101 後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験 心室性不整脈に 対する多施設共同非盲検非対照試験（治験実施計画 書番号：ONO-1101-30）	小野薬品工業株式会社	2010年1月～ 2010年1月	国内	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
該当資料なし								
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書								
該当資料なし								
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6-1	安全性定期報告書 オノアクト 手術時第12回	小野薬品工業株式会社	2009年7月～ 2010年7月	—	—	社内資料	参考	無
5.3.6-2	安全性定期報告書 オノアクト 手術後第7回	小野薬品工業株式会社	2010年7月～ 2011年1月	—	—	社内資料	参考	無
5.3.6-3	安全性定期報告書 オノアクト 心機能低下例第6回	小野薬品工業株式会社	2016年7月～ 2017年7月	—	—	社内資料	参考	無
5.3.6-4	安全性定期報告書 コアベータ 第8回	小野薬品工業株式会社	2015年1月～ 2015年7月	—	—	社内資料	参考	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7-1	患者データ一覧表	—	—	—	—	—	—	—
5.3.7-2	副作用一覧表	—	—	—	—	—	—	—
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表	—	—	—	—	—	—	—
5.3.7-4	臨床検査値異常変動一覧表	—	—	—	—	—	—	—
5.3.7-5	臨床検査値変動図	—	—	—	—	—	—	—

1.12.1 添付資料一覧

ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考	申請電子 データ有 無
5.4 参考文献								
5.4-1	政府統計の総合窓口（e-Stat）「患者調査」，「閲覧（報告書非掲載表）」，「総患者数，傷病基本分類別」（平成8年，平成11年，平成14年，平成17年，平成20年，平成23年，平成26年）			—	—	[homepage on the Internet]. Available from: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/databa se?page=1&to ukei=004500 22&result_pa ge=1 (Accessed 2018/6/12).	—	—
5.4-2	循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008年度合同研究班報告）不整脈薬物治療に関するガイドライン（2009年改訂版）．	日本循環器学会	2009年	—	—		—	—
5.4-3	植込み型除細動器患者におけるquality of life	樗木晶子，宮園真美，眞茅みゆき，樗木浩朗，井上修二郎，向井靖，ほか．		—	—	心臓．2009;41:635-641	—	—
5.4-4	アンカロン®注150（アミオダロン塩酸塩製剤）添付文書			—	—		—	—
5.4-5	シンビット®静注用50mg（ニフェカラン塩酸塩注射剤）添付文書			—	—		—	—
5.4-6	循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2007-2008年度合同研究班報告）循環器医のための心肺蘇生・心血管救急に関するガイドライン（2009年）．	日本循環器学会	2009年	—	—		—	—
5.4-7	循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2009年度合同研究班報告）心臓突然死の予知と予防法のガイドライン（2010年改訂版）．	日本循環器学会	2010年	—	—		—	—

1.12.1 添付資料一覧

ランジオリール塩酸塩（心室性不整脈）

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考	申請電子 データ有 無
5.4-8	JRC蘇生ガイドライン2015 成人の二次救命処置.	日本蘇生協議会	2015年	—	—		—	—
5.4-9	循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2012年度合同研究班報告）ST上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン（2013年改訂版）.	日本循環器学会	2013年	—	—		—	—
5.4-10	2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death.	Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al.		—	—	Circulation.2018;138:e272-e391.	—	—
5.4-11	Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care.	Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, Shuster M, Callaway CW, et al.		—	—	Circulation.2010;122(suppl 3):S729-67.	—	—
5.4-12	循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2011年度合同研究班報告）QT延長症候群（先天性・二次性）とBrugada症候群の診療に関するガイドライン（2012年改訂版）.	日本循環器学会	2012年	—	—		—	—
5.4-13	Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF).	MERIT-HF Study Group.		—	—	Lancet.1999;353:2001-7.	—	—
5.4-14	The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial.	CIBIS-II Investigators and Committees.		—	—	Lancet.1999;353:9-13.	—	—
5.4-15	Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure.	Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al.		—	—	N Engl J Med.2001;344:1651-8.	—	—
5.4-16	自律神経と不整脈 β遮断薬による心臓突然死の予防.	池田隆徳.		—	—	心電図.2016;36:64-73.	—	—
5.4-17	インデラル®注射液2mg（プロプラノロール塩酸塩注射剤）添付文書			—	—		—	—

1.12.1 添付資料一覧

ランジオリール塩酸塩（心室性不整脈）

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考	申請電子 データ有 無
5.4-18	ブレビプロック®注100mg（エスモロール塩酸塩製剤）添付文書			—	—		—	—
5.4-19	オノアクト®点滴静注用50mg/150mg（ランジオリール塩酸塩）添付文書			—	—		—	—
5.4-20	Esmolol: a new ultrashort-acting beta-adrenergic blocking agent for rapid control of heart rate in postoperative supraventricular tachyarrhythmias.	Gray RJ, Bateman TM, Czer LS, Conklin CM, Matloff JM.		—	—	J Am Coll Cardiol. 1985;5:1451-6.	—	—
5.4-21	Effects of Landiolol, an Ultra-Short-Acting β_1 -Selective Blocker, on Electrical Storm Refractory to Class III Antiarrhythmic Drugs.	Miwa Y, Ikeda T, Mera H, Miyakoshi M, Hoshida K, Yanagisawa R, et al.		—	—	Circ J. 2010;74:856-63.	—	—
5.4-22	Treating electrical storm: sympathetic blockade versus advanced cardiac life support-guided therapy.	Nademanee K, Taylor R, Bailey WE, Rieders DE, Kosar EM.		—	—	Circulation. 2000;102:742-7.	—	—
5.4-23	重症虚血性心不全に対する低用量ランジオリールの使用経験.	岡田基, 八巻多, 相沢圭, 木村文昭, 数野圭, 鈴木昭広, ほか.		—	—	新薬と臨牀. 2010;59:135-42.	—	—
5.4-24	脳塞栓発症経過中にQT延長を伴うelectrical stormを生じ, その原因として, たこつぼ心筋症が疑われた1例.	竹内庸浩, 堀松徹雄, 増田重樹, 藤田幸一, 高田昌紀, 西堀祥晴, ほか.		—	—	呼吸と循環. 2011;59:1247-52.	—	—
5.4-25	Electrical Stormによる心原性ショックに対し低用量ランジオリール塩酸塩が奏効した心筋梗塞の若年例.	南澤匡俊, 相澤万象, 伊澤淳, 矢口智規, 佐藤俊夫, 三枝達也, ほか.		—	—	J Cardiol Jpn Ed. 2012;7:226-32.	—	—
5.4-26	Becker型筋ジストロフィーによる二次性心筋症の難治性不整脈に対しアミオダロン, ランジオリールの併用療法が有効であった1例.	福岡裕人, 丹野郁, 小貫龍也, 土至田勉, 箕浦慶乃, 河村光晴, ほか.		—	—	Prog. Med. 2010;30(supp 1.1):711-5.	—	—
5.4-27	Comparison of β -blockers, amiodarone plus β -blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial.	Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al.		—	—	JAMA. 2006;295:165-71.	—	—

1.12.1 添付資料一覧

ランジオリール塩酸塩（心室性不整脈）

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載紙	評価／ 参考	申請電子 データ有 無
5.4-28	Calcium channel blockers and beta-blockers versus beta-blockers alone for preventing exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.	Rosso R, Kalman JM, Rogowski O, Diamant S, Birger A, Biner S, et al.		—	—	Heart Rhythm. 2007; 4:1149-54.	—	—
5.4-29	Beta-blocker use and survival in patients with ventricular fibrillation or symptomatic ventricular tachycardia: the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) trial.	Exner DV, Reiffel JA, Epstein AE, Ledingham R, Reiter MJ, Yao Q, et al.		—	—	J Am Coll Cardiol. 1999;34:325-33.	—	—
5.4-30	Efficacy and safety of intravenous amiodarone infusion in Japanese patients with hemodynamically compromised ventricular tachycardia or ventricular fibrillation.	Kato T, Ogawa S, Yamaguchi I, Kasanuki H, Hayakawa H.		—	—	J Arrhythmia. 2007;23:131-9.	—	—
5.4-31	Dose-ranging study of intravenous amiodarone in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. The Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group.	Scheinman MM, Levine JH, Cannom DS, Friehling T, Kopelman HA, Chilson DA, et al.		—	—	Circulation. 1995;92:3264-72.	—	—
5.4-32	Randomized, double-blind comparison of intravenous amiodarone and bretylium in the treatment of patients with recurrent, hemodynamically destabilizing ventricular tachycardia or fibrillation. The Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group.	Kowey PR, Levine JH, Herre JM, Pacifico A, Lindsay BD, Plumb VJ, et al.		—	—	Circulation. 1995;92:3255-63.	—	—
5.4-33	Effects of Prophylactic Antiarrhythmic Drug Therapy in Acute Myocardial Infarction. An Overview of Results From Randomized Controlled Trials.	Teo KK, Yusuf S, Furberg CD.		—	—	JAMA. 1993;270:1589-95.	—	—
5.4-34	Relation of mortality to failure to prescribe beta blockers acutely in patients with sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation following acute myocardial infarction (from the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial [VALIANT] Registry).	Piccini JP, Hranitzky PM, Kilaru R, Rouleau JL, White HD, Aylward PE, et al.		—	—	Am J Cardiol. 2008; 102:1427-32.	—	—
5.4-35	2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death.	Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al.		—	—	Eur Heart J. 2015;36:2793-867.	—	—

1.12.2 提出すべき資料がない項目一覧
ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

項目		項目名
モジュール	番号	
第3部		品質に関する文書
第4部		非臨床試験報告書
第5部	5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
	5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
	5.3.1.3	<i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書
	5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書
	5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
	5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
	5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
	5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
	5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
	5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
	5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
	5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
	5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
	5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
	5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書
	5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
	5.3.5.4	その他の臨床試験報告書