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

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

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。

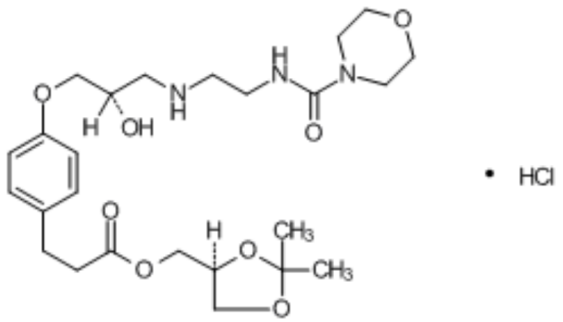


図 1.5-1 ランジオロール塩酸塩の化学構造式

敗血症は、感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる状態と定義され[1) 2)]、敗血症による致死率は先進国でも高く、国内の疫学調査ではその死亡率は 23.4～40.7%である[3) ~7)]。敗血症患者では、交感神経の亢進や炎症性サイトカインの上昇が原因で、頻脈性不整脈となることがある[8) 9)]。敗血症は少なくとも 1 つの臓器障害を有する重症疾患であり、過剰な交感神経の亢進はその臓器障害を促進し、特に心臓で顕著である[10) ~12)]。頻脈及び心房細動の発症は、敗血症を含む重症疾患における独立した予後因子であることが報告されている[13) ~20)]。これらの報告から、1）敗血症患者の ICU 入室時の概ね 100 回／分を超える頻脈は、予後を悪化させる因子であること[13) ~17)]、2）発症から 24 時間後の心拍数が 95 回／分未満である患者、及び心拍数の減少が大きい患者では予後が良いこと[13)]が示唆されている。

頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、洞性頻脈）の治療には、非薬物治療と薬物治療がある。非薬物治療には、除細動器による電気的除細動、カテーテルアブレーション及びペースメーカ治療などがあり、薬物治療にはβ遮断薬、Ca チャネル遮断薬、ジギタリス製剤、Na チャネル遮断薬及び K チャネル遮断薬などがある[21) 22)]。敗血症では、心機能低下及び腎不全が高頻度で併発する[23) ~25)]。本剤以外の静注のβ遮断薬、Ca チャネル遮断薬、Na チャネル遮断薬はいずれも「うっ血性心不全のある患者」に禁忌であり、心機能低下例に使用できる静注剤は本剤、ジギタリス製剤及び K チャネル遮断薬のみである。しかし、ジギタリス製剤は、高カテコラミン血症を呈している場合には効果が小さいこと、腎不全併発によるジギタリス中毒の懸念があることから使用しにくい[21) 26)]。敗血症に伴う頻脈性不整脈に対して、静注の K チャネル遮断薬のアミオダロンの使用が報告されているが[27)]、静注

のアミオダロンは上室性の不整脈に対して添付文書上の効能・効果を持たない。また、敗血症に伴う頻脈性不整脈は循環動態が不安定であり、常に全身をモニタリングし、薬剤用量を患者の状態に合わせて厳密にコントロールする必要があるため、経口剤は使用しにくい。以上、既存の治療薬にはそれぞれ課題があり、心機能低下や腎不全の合併の有無にかかわらず幅広く使用できる薬剤が求められており、現状の治療環境は十分とは言えない状況である。

敗血症と交感神経の亢進との関係についての主な報告として、敗血症患者に対するカテコラミンの投与は有害事象の発現や患者の転帰悪化に関係し[12]、β遮断薬の長期服用患者では非服用者と比較して敗血症の転帰が良好であり[28]、頻脈を呈する敗血症患者に対するβ遮断薬投与による末梢循環・血行動態の改善が示唆されている[29]。

また、敗血症に伴う頻脈患者 154 名を対象にしたβ$_1$遮断薬エスモロールの臨床研究の結果、エスモロールは敗血症患者の心拍数を 95 回／分未満に調節することで 28 日後の死亡率を改善させることが報告された[30]。その後、他の研究グループからも、敗血症に伴う頻脈患者 90 名を対象とした単施設非盲検無作為化試験で、エスモロール及び強心薬である PDEⅢ阻害剤のミルリノンを併用した群は、コントロール群及びミルリノン単剤群と比較して、心拍数を 95 回／分未満に調節することで 28 日後の死亡率を改善することが報告されている[31]。これらの報告を受け、日本版敗血症診療ガイドライン（2016 年版）[1]では「敗血症性ショックに対するβブロッカーの有用性に関しては、Morelli らの超短時間作用型βブロッカーの有用性を検討した RCT[30]と、超短時間作用型βブロッカー＋PDEⅢ阻害薬の併用効果を検討した Wang らの RCT[31]があり、どちらもβブロッカーの使用により死亡率低下が認められ、rate control にとどまらない作用の可能性が示唆されている。しかし、敗血症性ショックに対するβブロッカーの有用性に関するエビデンスは未だ少なく controversial である。」と記載されている。

また、敗血症に伴う頻脈に対するエスモロールのメタ解析では、エスモロールは平均血圧に影響せずに心拍数を有意に低下させ、死亡率を有意に減少させることが報告されている[32] [33]。さらに、米国の拡大処方データベースから、敗血症に心房細動を合併し、静注用抗不整脈薬で治療した入院患者の死亡のリスクを薬剤間で比較した結果、他の抗不整脈薬（ジゴキシン、Ca チャネル遮断薬、アミオダロン）と比較して、β遮断薬を静注した患者は入院中の死亡率が有意に低かった[27]。

以上のことから、敗血症に併発する過剰な頻脈は予後を悪化させる要因であり、敗血症時の頻脈に対するβ遮断薬での心拍数調節治療により敗血症患者の予後を改善させることが示唆されている。

現在、本邦では静注用β遮断薬として、プロプラノロール[34]、エスモロール[35]及び本剤[36]の 3 剤が上市されている。プロプラノロールは消失半減期約 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[37]。敗血症では、心機能低下が高頻度で併発するが[23)25)]、プロプラノロール及びエスモロールは添付文書上、「うっ血性心不全の患者」は禁忌とされており[34)35)]、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はあるものの、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[36]。このような背景もあり、国内臨床研究[38)~56)]では、敗血症に伴う頻脈性不整脈患者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、本剤は心拍数調節治療薬として、敗血症に伴う頻脈性不整脈においても幅広く安全に使用できるβ遮断薬であると考えた。

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[redacted]相談（オーファン以外）を実施した（［1.13.2 [redacted]相談（オーファン以外）平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日　薬機審長発第[redacted]号］参照）。本相談において、「[redacted]における[redacted]が有用である可能性は否定しないものの、現時点で得られている[redacted]は[redacted]であること、[redacted]による[redacted]や[redacted]の懸念もあることから、[redacted]における[redacted]について、[redacted]とは判断できない。したがって、[redacted]の一つである本薬の[redacted]においても、[redacted]、[redacted]における本薬投与の臨床的な意義（有用性）が臨床試験において示されることが原則である。」こと、及び「[redacted]に関する指標を[redacted]とし、[redacted]等、[redacted]指標及び本薬の臨床的な意義の評価に有用と考えられる[redacted]とした[redacted]を実施し、[redacted]、[redacted]や本薬の[redacted]に関する[redacted]も含めた結果から、総合的に本薬の有用性を説明することも一案と考える。また、上述のように、本薬の[redacted]に基づく副作用の懸念があることから、[redacted]に際しては、本薬の許容可能な安全性が示されることも必要である。」との意見を総合機構から得た。その後、[redacted]（[redacted]、[redacted]、[redacted]）を対象とした本剤の[redacted]試験（[redacted]試験）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。

なお、申請効能・効果以外の[redacted]開発は、[redacted]における[redacted]（[redacted]）を対象とした[redacted]試験を実施中である。

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、2013 年 11 月に「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、2019 年 3 月に「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・効果を追加した。また、2011 年 7 月に「コアベータ静注用 12.5 mg」として、「コンピューター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

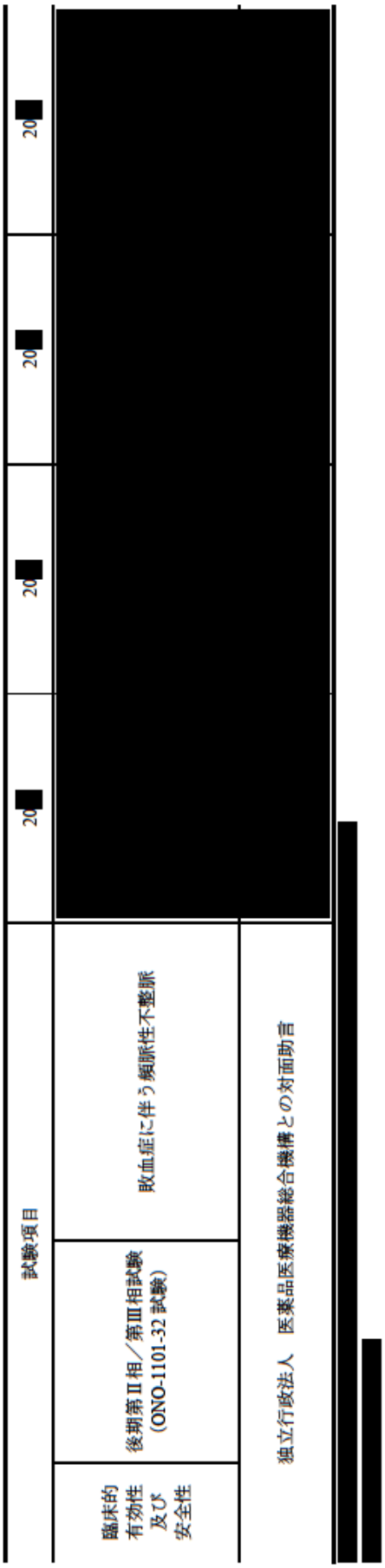
後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（ONO-1101-32 試験）は、敗血症に伴う頻脈性不整脈における本剤の有効性及び安全性の検討を目的とし、無治療を対照とした多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験として全国 54 施設で実施した。本治験では 151 名が登録され、76 名が ONO-1101 群に、75 名が無治療群に割り付けられた。

有効性の主要評価項目を登録 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とし、副次評価項目を心拍数の推移、20%以上の徐拍化を認めた被験者割合、登録後 96 時間にわたり心拍数を 60～94 回／分に調節できた被験者割合、新たな不整脈を発現した被験者割合、心筋傷害マーカー（CK-MB、トロポニン I 及び BNP）、動脈血乳酸値、血液ガス分析、カテコラミンの投与量、水分バランス、腎臓に対する影響（eGFR）、入院期間、ICU 在室期間、登録後 28 日間の人工呼吸器の非装着日数、SOFA スコア及び登録 28 日後の死亡率とした。

その結果、有効性の主要評価項目である登録 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、ONO-1101 群 54.7%、無治療群 33.3%であり、無治療群と比較して ONO-1101 群で有意に高かった。登録後 96 時間にわたり心拍数を 60～94 回／分に調節できた被験者割合は、ONO-1101 群 41.5%、無治療群 21.2%であり、無治療群と比較して ONO-1101 群で有意に高かった。心拍数は、無治療群と比較して ONO-1101 群で 24 時間後、48 時間後、72 時間後、96 時間後のすべての時点で低値を示した。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は、ONO-1101 群 9.3%、無治療群 25.3%であり、無治療群と比較して ONO-1101 群で有意に低かった。登録 28 日後の死亡率は、ONO-1101 群 12.0%、無治療群で 20.0%であり、無治療群と比較して ONO-1101 投与群で低値であったが、有意な差は認められなかった。主要評価項目を達成（登録 24 時間後の心拍数を 60～94 回／分に調節）した場合、達成しなかった場合に比べリスク比（95%信頼区間）は 0.39（0.16～0.92）であり、主要評価項目の達成は登録 28 日後の死亡率減少に関与していた。また、登録 168 時間後までに新たな不整脈を発現した場合、発現しなかった場合に比べリスク比（95%信頼区間）は 4.13（2.11～8.08）であり、登録 168 時間後までの新たな不整脈の発現は登録 28 日後の死亡率増加に関与していた。その他の副次評価項目では群間に有意な差は認められなかった。

有害事象は ONO-1101 群 77 名中 49 名（63.6%）、無治療群 74 名中 44 名（59.5%）、副作用は ONO-1101 群で 12 名（15.6%）に認められた。主な副作用は血圧低下（低血圧含む）6 名（7.8%）であった。重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）は、ONO-1101 群 77 名中 9 名（11.7%）、無治療群 74 名中 8 名（10.8%）に認められた。重篤な副作用は、ONO-1101 群 77 名中 5 名（6.5%）認められた。重篤な副作用は、本剤の投与を減量又は中止及びその他の処置などの対応で回復又は軽快したことから、臨床上対応可能な事象であることが確認された。その他の有害事象の発現頻度、その程度及び内容から、臨床上問題となるものは認められなかった。

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



1.5.3 参考文献

1） 日本集中治療医学会と日本救急医学会合同（日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会）日本版敗血症診療ガイドライン 2016（J-SSCG2016）.

2） Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:801-10.

3） Hayakawa M, Saito S, Uchino S, Yamakawa K, Kudo D, Iizuka Y, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of severe sepsis of 3195 ICU-treated adult patients throughout Japan during 2011-2013. J Intensive Care. 2016;4:44.

4） Ogura H, Gando S, Saitoh D, Takeyama N, Kushimoto S, Fujishima S, et al. Epidemiology of severe sepsis in Japanese intensive care units: a prospective multicenter study. J Infect Chemother. 2014;20:157-62.

5） Fujishima S, Gando S, Saitoh D, Mayumi T, Kushimoto S, Shiraishi S, et al. A multicenter, prospective evaluation of quality of care and mortality in Japan based on the Surviving Sepsis Campaign guidelines. J Infect Chemother. 2014;20:115-20.

6） 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会．日本集中治療医学会第 1 回 Sepsis Registry 調査　2007 年の重症敗血症および敗血症性ショックの診療結果報告．日集中医誌．2013;20:329-34.

7） Abe T, Ogura H, Shiraishi A, Kushimoto S, Saitoh D, Fujishima S, et al. Characteristics, management, and in-hospital mortality among patients with severe sepsis in intensive care units in Japan: the FORECAST study. Crit Care. 2018;22:322.

8） 畠山　登, 青木　優太, 木下　浩之, 寺前　洋生, 松田　直之, 山崎　光章．全身性炎症反応症候群（SIRS）と頻脈性不整脈，その治療戦略．日臨麻会誌．2010;30:765-70.

9） 松田　直之．敗血症の病態生理．救急医学．2015;39:136-48.

10） Singer M. Catecholamine treatment for shock--equally good or bad? Lancet. 2007;370:636-7.

11） Dünser MW, Hasibeder WR. Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. J Intensive Care Med. 2009;24:293-316.

12） Schmittinger CA, Torgersen C, Luckner G, Schröder DC, Lorenz I, Dünser MW. Adverse cardiac events during catecholamine vasopressor therapy: a prospective observational study. Intensive Care Med. 2012;38:950-8.

13） Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, Alling DW, Parrillo JE. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. Crit Care Med. 1987;15:923-9.

14） Hayase N, Yamamoto M, Asada T, Isshiki R, Yahagi N, Doi K. Association of Heart Rate with N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Septic Patients: A Prospective Observational Cohort Study. Shock. 2016;46:642-8.

15） Leibovici L, Gafter-Gvili A, Paul M, Almanasreh N, Tacconelli E, Andreassen S, et al. Relative tachycardia in patients with sepsis: an independent risk factor for mortality. QJM. 2007;100:629-34.

16） Hoke RS, Müller-Werdan U, Lautenschläger C, Werdan K, Ebelt H. Heart rate as an independent risk factor in patients with multiple organ dysfunction: a prospective, observational study. Clin Res Cardiol. 2012;101:139-47.

17） Sander O, Welters ID, Foëx P, Sear JW. Impact of prolonged elevated heart rate on incidence of major cardiac events in critically ill patients with a high risk of cardiac complications. Crit Care Med. 2005;33:81-8.

18） Walkey AJ, Hammill BG, Curtis LH, Benjamin EJ. Long-term outcomes following development of new-onset atrial fibrillation during sepsis. Chest. 2014;146:1187-95.

19） Walkey AJ, Wiener RS, Ghobrial JM, Curtis LH, Benjamin EJ. Incident stroke and mortality associated with new-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with severe sepsis. JAMA. 2011;306:2248-54.

20） Kuipers S, Klein Klouwenberg PM, Cremer OL. Incidence, risk factors and outcomes of new-onset atrial fibrillation in patients with sepsis: a systematic review. Crit Care. 2014;18:688.

21） 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）心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版）. 日本循環器学会 2013 年.

22） 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.

23） Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. Ann Intensive Care. 2011;1:6.

24） Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2:431-9.

25） Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. Ann Intern Med. 1984;100:483-90.

26） 日本循環器学会／日本 TDM 学会合同ガイドライン（2013-2014 年度合同研究班報告）循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドライン. 日本循環器学会 2015 年.

27） Walkey AJ, Evans SR, Winter MR, Benjamin EJ. Practice Patterns and Outcomes of Treatments for Atrial Fibrillation During Sepsis: A Propensity-Matched Cohort Study. Chest. 2016;149:74-83.

28） Macchia A, Romero M, Comignani PD, Mariani J, D'Ettorre A, Prini N, et al. Previous prescription of β-blockers is associated with reduced mortality among patients hospitalized in intensive care units for sepsis. Crit Care Med. 2012;40:2768-72.

29） Morelli A, Donati A, Ertmer C, Rehberg S, Kampmeier T, Orecchioni A, et al. Microvascular effects of heart rate control with esmolol in patients with septic shock: a pilot study. Crit Care Med. 2013;41:2162-8.

30） Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock. JAMA. 2013;310:1683-91.

31） Wang Z, Wu Q, Nie X, Guo J, Yang C. Combination therapy with milrinone and esmolol for heart protection in patients with severe sepsis: a prospective, randomized trial. Clin Drug Investig. 2015;35:707-16.

32） Liu P, Wu Q, Tang Y, Zhou Z, Feng M. The influence of esmolol on septic shock and sepsis: A meta-analysis of randomized controlled studies. Am J Emerg Med. 2018;36:470-4.

33） Lee YR, Seth MS, Soney D, Dai H. Benefits of Beta-Blockade in Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review. Clin Drug Investig. 2019;39:429-40.

34） インデラル®注射液 2 mg（プロプラノロール塩酸塩注射剤）添付文書.

35） ブレビブロック®注 100 mg（エスモロール塩酸塩製剤）添付文書.

36） オノアクト®点滴静注用 50 mg／150 mg（注射用ランジオロール塩酸塩）添付文書.

37） 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.

38） 與那覇　哲, 田村　隆二, 小田　信子, 丸田　豊明, 新福　玄二, 山下　幸貴, ほか. 敗血症におけるランジオロールの有用性. 日集中医誌. 2011;18:308.

39） 平山　敬浩, 別府　賢, 上野　博司, 中嶋　康文, 松山　広樹, 柴崎　雅志, ほか. 敗血症性ショックを伴う発作性心房細動に塩酸ランジオロールを投与し，洞調律に戻った一症例. 日救急医会誌. 2008;19:694.

40） 大藤　純, 乾　大資, 山口　治隆, 中瀧　恵実子, 今中　秀光, 西村　匡. 冠動脈バイパス術後縦隔炎に伴う発作性心房細動のコントロールに塩酸ランジオロールが有効であった一症例. 日集中医誌. 2008;15:569-70.

41）横山　健, 干野　あ, 重松　美沙子, 濱岡　早枝子, 長谷川　完, 上村　亮介, ほか. 当院 ICU での非心臓・大血管術後症例における landiolol の使用状況. 第 89 回北海道医学大会集中治療分科会／日本集中治療医学会第 18 回北海道地方会. 2009;0000:20.

42）小鹿　雅博, 柴田　繁啓, 高橋　学, 遠藤　重厚. 術後敗血症性ショック症例における塩酸ランジオロールの検討. 日救急医会誌. 2009;20:500.

43）御園生　与志, 矢島　聡, 森締　浩, 武田　純三. 敗血症患者に対する塩酸ランジオロール投与の効果と安全性. 日集中医誌. 2010;17:357.

44）太田　権守, 赤松　哲也, 田村　栄稔. 穿孔性腹膜炎の術中循環管理にβ遮断薬を使用した 1 例. 日集中医誌. 2010;17:368.

45）Yoshida Y, Hongo T, Sakamoto A, Ogawa R. Successful management of tachycardiac atrial fibrillation in a septic patient with landiolol. Anesth Analg. 2005;100:294.

46）大石　悠理, 川西　進, 佐々木　彩, 小林　浩之, 實金　健, 時岡　宏明. 難治性の発作性心房細動に塩酸ランジオロールが有効であった非手術患者 2 症例. J anesth. 2008;22(suppl):1.

47）辻田　靖之, 牛塲　彩, 大内　政嗣, 早藤　清行, 大槻　秀樹, 山根　哲信, ほか. 敗血症時の頻脈性心房細動に対するランジオロールの効果. 第 57 回日本集中治療医学会近畿地方会プログラム抄録集. 2012;53.

48）佐々木　英昭, 今泉　均, 升田　好樹, 巽　博臣, 後藤　京子, 吉田　真一郎. 集中治療領域におけるランジオロールの使用の現状と展望. ICU と CCU. 2012;36:671-6.

49）三浦　梢, 越後　憲之. 敗血症の患者にラリンジアルマスク挿入の刺激が加わったことによる頻脈性心房細動に対し，二度の除細動で改善せず低容量のランジオロールが著効を示した症例. 神奈川医学会雑誌. 2013;40:302.

50）大石　悠理, 奥　格, 川上　直哉, 篠井　尚子, 三枝　秀幸, 進　吉彰, ほか. 敗血症患者における頻脈性不整脈の検討(症例報告). 日集中医誌. 2014;21:341-5.

51）山下　和範, 長谷　敦子, 田崎　修, 原　哲也. 当センターにおけるランジオロール塩酸塩の使用経験. 蘇生. 2014;33:177.

52）Okajima M, Takamura M, Taniguchi T. Landiolol, an ultra-short-acting β1-blocker, is useful for managing supraventricular tachyarrhythmias in sepsis. World J Crit Care Med. 2015;4:251-7.

53）Oka H, Sugimoto M, Azuma H. Efficacy of landiolol for the treatment of junctional ectopic tachycardia resulting from sepsis. Cardiol Young. 2016;26:183-7.

54）辻田　靖之, 宮武　秀光, 山根　哲信, 藤井　恵美, 清水　淳次, 園田 寛道, ほか. 敗血症性ショックに合併した頻脈性心房細動に対してミルリノンとランジオロールの併用が有効であった一例. 日集中医誌. 2016;23 Suppl:804.

55） 木井　菜摘, 佐藤　昌太, 東口　隆, 巽　博臣, 升田　好樹. 敗血症患者の頻脈性不整脈に対するランジオロールの使用経験. 日集中医誌. 2016;23 Suppl:422.

56） 御室　総一郎, 土井　松幸, 佐藤　重仁. 敗血症性 DIC における塩酸ランジオロールの影響. 日集中医誌. 2015; 22 Suppl: DP86-2.

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

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

小野薬品工業株式会社

1.7 同種同効品一覧表
ランジオロール塩酸塩（敗血症に伴う頻脈性不整脈）

同種同効品一覧表

販売名	オノアクト®点滴静注用 50 mg オノアクト®点滴静注用 150 mg	ブレビブロック®注 100 mg	インデラル®注射液 2 mg
一般名	ランジオロール塩酸塩	エスモロール塩酸塩	プロプラノロール塩酸塩
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
効能又は効果	○ 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	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
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）

2016年7月改訂（第9版）
＊2012年4月改訂

日本標準商品分類番号
872123

貯　　法：室温保存
使用期限：2年（ラベル等に表示の使用期限を参照すること。）

	承認番号	21400AMZ00630
	薬価収載	2002年12月
	販売開始	2002年12月
	国際誕生	1986年12月
＊	再審査結果	2012年 3 月

短時間作用型β_1遮断剤（エスモロール塩酸塩製剤）

劇薬・処方箋医薬品注）

ブレビブロック®注 100mg

BREVIBLOC® inj. 100mg

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）】

（1）本剤及び他のβ遮断剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
（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）洞性徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者［これらの症状が悪化するおそれがある。］
（4）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。］
（5）肺高血圧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。］
（6）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。］
（7）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(2)」の項参照］

【組成・性状】

販　売　名	ブレビブロック注 100mg
成分・含量（1バイアル(10mL)中）	エスモロール塩酸塩　100mg
添　加　物	酢酸ナトリウム水和物28mg、氷酢酸5.46mg、pH調整剤
剤　　形	無色～微黄色澄明の静脈内水性注射剤で、無色バイアル入りである。
pH	4.5～5.5
浸透圧比	約0.4（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置

【効能・効果に関連する使用上の注意】
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（「2. 重要な基本的注意（1）」の項参照）。

【用法・用量】

通常、成人には1回0.1mL/kg（エスモロール塩酸塩として1mg/kg）を30秒間で心電図の連続監視下に静脈内に投与する。
なお、年齢、症状により適宜減量する。
引き続き持続投与を行う場合は、0.9mL/kg/時（150μg/kg/分）の投与速度で持続静脈内投与を開始し、適宜投与速度を調節し、目標とする心拍数を維持する。
なお、持続投与は、年齢、症状により適宜低用量から開始する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】
（1）本剤の単回投与により効果を認めたものの、その後頻脈が再発し、再投与が必要な場合には、少なくとも5分間の投与間隔を置くこと（「臨床成績」及び「薬物動態」の項参照）。
（2）褐色細胞腫の患者では、他のβ遮断剤投与により急激に血圧が上昇したとの報告があるため、褐色細胞腫の患者に投与する場合には、α遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα遮断剤を投与すること。
（3）国内臨床試験において、本剤150μg/kg/分を超える速度に増量することによる有効性の増強は証明されておらず、国内臨床試験において、本剤300μg/kg/分を超える速度での投与経験はないことを踏まえ、用量調節に当たっては、心拍数、血圧等の変化に十分注意すること。

＊【使用上の注意】（改訂箇所：～～～）

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（1）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。］
（2）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。］
（3）気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者［症状を引き起こすおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与する。］
（4）異型狭心症の患者［症状が悪化するおそれがある。］
（5）低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者［低血糖からの回復が遷延するおそれがある。］
（6）重篤な腎機能障害のある患者、重篤な血液疾患の患者［薬物の代謝・排泄が影響を受けるおそれがある。］
（7）末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、間欠性跛行症等）［末梢循環障害が増悪するおそれがある。］
（8）房室ブロック（Ⅰ度）のある患者［房室伝導時間が延長し、症状が悪化するおそれがある。］
（9）出血量の多い患者、脱水症状のある患者、血液透析を行っている患者［本剤投与により血圧低下を来すおそれがある。］
（10）高齢者［「5. 高齢者への投与」の項参照］

裏面へ

2．重要な基本的注意

(1) 洞性頻脈に対して本剤を投与する場合は、心筋虚血の発生及びその悪化のリスクを有する患者における心筋酸素需給バランスの維持等、頻脈処置の必要性を十分考慮し、患者の基礎疾患や合併症の内容、手術内容及びRate Pressure Product（RPP）等より、心拍数の上昇を抑える必要がある場合にのみ適用を考慮すること（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）。また、頻脈による心筋虚血の発生及びその悪化のリスクが通常の手術患者より高い冠動脈バイパス術施行患者等では、RPPが高くない場合（12000以下）でも本剤を必要とすることがある。なお、本剤による心拍数の上昇の抑制は、心筋虚血の発生及びその悪化のリスクを軽減することが期待できると考えられるが、海外では本剤使用にもかかわらず心筋虚血の重篤例が報告されている。また国内でもCK－MB（CPK－MB）の上昇例が認められており、心電図や経食道心エコーなどにより患者状態を慎重に観察すること。

(2) 本剤の投与は心電図による監視、血圧の測定などの心機能検査を行いながら慎重に行うこと。

(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［「8．過量投与」3）心不全の項参照］。

(4) 本剤は緊急処置を要する場合に必要な期間のみの投与にとどめること。患者の状態を十分観察し、緊急治療の必要性がなくなった場合は、漫然と継続投与しないこと。

(5) 持続投与を行う場合、単回投与に比べて低血圧及び徐脈の発現頻度が増加することから、患者状態を慎重に観察すること。

(6) 気管挿管時頻脈に対して本剤を使用する場合、血圧の低下を来しやすいため、患者の麻酔状態や循環動態を十分に観察すること。

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
麻酔剤(セボフルラン、プロポフォール、フェンタニル等)	過剰の交感神経抑制を来すおそれがあるので、注意すること。	相互に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
筋弛緩剤（スキサメトニウム等）	脱分極性筋弛緩剤の筋弛緩作用時間を延長することがあるので、注意すること。	本剤はスキサメトニウムの筋弛緩作用時間を延長したとの報告がある。
交感神経系抑制剤（レセルピン等）	交感神経系の過剰の抑制（徐脈、心不全等）を来すことがあるので、減量するなど注意すること。	相互に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
カルシウム拮抗剤（ベラパミル、ジルチアゼム、ニフェジピン等）	低血圧、徐脈、房室ブロック等の伝導障害、心不全が発現するおそれがあるので、減量するなど注意すること。	相互に作用（心収縮力や刺激伝導系の抑制作用、降圧作用等）を増強させる。
降圧作用を有する他の薬剤（ニトロプルシドナトリウム等）	降圧作用を増強することがあるので、減量するなど適切な処置を行うこと。	相互に降圧作用を増強させる。
モルヒネ	本剤の作用が増強する可能性があるので、注意すること。	モルヒネは本剤の全血中濃度を上昇させたとの報告がある。
血糖降下剤（インスリン、トルブタミド、アセトヘキサミド等）	血糖降下作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	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、肝でのグリコーゲンの分解を促し、血糖値を上昇させる。この時、肝臓のβ受容体が遮断されていると、カテコールアミンによる血糖上昇作用が抑えられ、血糖降下作用を増強させる可能性がある。
クラスⅠ抗不整脈剤（ジソピラミド、プロカインアミド等）	過度の心機能抑制（徐脈、心停止等）があらわれることがあるので、減量するなど注意すること。	相互に作用（心機能抑制作用）を増強させる。
ジギタリス製剤	房室伝導時間が延長し、徐脈、房室ブロック等が発現することがあるので注意すること。	相互に作用（心刺激伝導抑制作用）を増強させる。
交感神経作動薬（アドレナリン等）	相互の薬剤の効果が減弱する。また血管収縮、血圧上昇、徐脈を来すことがあるので注意すること。	β遮断剤により末梢血管のβ受容体が遮断された状態でアドレナリン等の交感神経作動薬が投与されるとα受容体を介する血管収縮作用だけがあらわれる。副交感神経の反射による徐脈を来す可能性がある。

4．副作用

国内の急速静脈内投与臨床試験成績において安全性評価対象例243例中46例（18.9%）に副作用が報告された。その主なものは、低血圧45例（18.5%）であった。この他、ST低下（0.4%）、徐脈（0.4%）及び心室性期外収縮（0.4%）がみられた（急速静脈内投与承認時）。

国内の持続静脈内投与臨床試験成績において安全性評価対象例40例中23例（57.5%）に副作用が報告された。その主なものは、低血圧20例（50.0%）であった。この他、徐脈（10.0%）、ST低下（2.5%）及びQTc延長（2.5%）がみられた（持続静脈内投与承認時）。

製造販売後の急速静脈内投与での使用成績調査において、1531例中39例（2.5%）に副作用が報告された。その主なものは、低血圧・血圧低下29例（1.9%）、徐脈3例（0.2%）、発熱2例（0.1%）及び肝機能検査異常2例（0.1%）等であった。また、持続静脈内投与での使用成績調査において、331例中13例（3.9%）に副作用が報告された。その内訳は、低血圧・血圧低下11例（3.3%）、徐脈2例（0.6%）及び高血圧1例（0.3%）であった（再審査終了時）。

(1) 重大な副作用

1) **心不全**（頻度不明*注）、**末梢性虚血**（1%未満）：
このような症状があらわれた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

2) **心停止、高度徐脈、房室ブロック**（1%未満）：
このような症状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、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3）**気管支痙攣、呼吸困難、喘鳴**（1%未満）：
このような症状があらわれた場合には、減量又は中止し、必要に応じてβ_2作動薬を用いるなど適切な処置を行うこと。

4）**痙攣発作、血栓性静脈炎**（頻度不明*注）、**肺水腫**（1%未満）：
このような症状があらわれた場合には中止するなど適切な処置を行うこと。

5）**低血圧**（23.0%）：
このような症状があらわれた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

＊注：海外において認められている副作用のため頻度不明

（2）その他の副作用

	頻度不明*注	5%以上	1～5%未満	1%未満
循環器			徐脈	ST低下、心室性期外収縮、蒼白、潮紅、胸痛、失神
精神神経系	味覚障害		めまい、傾眠、錯乱、頭痛、激越	感覚障害、抑うつ、思考異常、不安、ふらつき感、言語障害
呼吸器				鼻閉、ラ音
消化器		悪心	嘔吐	消化不良、食欲不振、便秘、口渇、腹痛
適用部位	血管外漏出による皮膚壊死	炎症・硬結等の注射部位反応		浮腫、紅斑、皮膚変色、灼熱感
その他			疲労	尿閉、視覚異常、骨痛、悪寒、発熱、無力症

＊注：海外において認められている副作用のため頻度不明

5．高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

（1）高齢者では一般に過度の血圧降下、高度の徐脈が起きた場合には脳梗塞等が起こるおそれがある。

（2）高齢者では、エスモロール塩酸塩の消失半減期の延長がみられることがある。

（3）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

（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、胎児及び母体に影響が及ぶ可能性を十分に考慮し、治療上の有益性が危険性を上回る場合にだけ投与すること。
［妊娠末期又は陣痛ないし分娩時に本剤を使用すると、胎児の徐脈を引き起こしたとの報告がある。また、動物実験（ヒツジ）において胎児移行率は低かったが、胎児の心拍数を低下させたとの報告がある。高用量持続投与時の血中代謝物濃度において子宮平滑筋のオキシトシン収縮を抑制する可能性も示唆されている（ラット）。］

（2）授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。
［動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。］

7．小児等への投与

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

8．過量投与

症状：本剤の過剰投与により予想される症状は、過度の徐脈、気管支痙攣、心不全、低血圧等がある。
なお、国内未承認の高濃度製剤（エスモロール塩酸塩2500mg含有10mLアンプル）において、希釈の誤りによる過剰投与により心停止を起こしたり、心蘇生後に心筋梗塞を生じたとの報告がある。

処置：直ちに本剤の投与を中止し、必要に応じて次のような処置を行う。

1）**過度の徐脈**：アトロピン（1～2mg）を静注し、更に必要に応じてβ_1作動薬であるドブタミン（毎分2.5～10μg/kgを静注）を投与する。他のβ遮断剤では、グルカゴン（10mgを静注）が有効であったとの報告がある。

2）**気管支痙攣**：高用量のβ_2作動薬（静注及び吸入－患者の反応に応じて投与量を増減）により消失させることができる。アミノフィリン（静注）、イプラトロピウム（吸入）も考慮すること。他のβ遮断剤では、グルカゴン（1～2mgを静注）が気管支拡張を促すとの報告がある。重度である場合には、酸素又は人工換気が必要である（全身麻酔の場合は、必要に応じ、吸入酸素濃度の増加、揮発性吸入麻酔薬の吸入濃度の増加を行う）。

3）**心不全**：利尿剤、血管拡張剤及び補液による処置を行い、必要に応じ強心剤の静脈内投与を行う。不十分な心収縮に起因するショックには、ドパミン、ドブタミン、コルホルシンダロパート、ミルリノン又はアムリノンの静脈内投与を考慮する。

4）**低血圧**：輸液と昇圧剤（アドレナリン、ドパミン塩酸塩等のカテコールアミン）の両剤又は一方の静脈内投与を行う。

9．適用上の注意

投与時：

（1）静注点滴において皮膚の湿潤や血管外漏出による皮膚の落屑や壊死が起きることが報告されているので、点滴の側管を利用するなど、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

（2）本剤を持続投与するにあたっては、投与速度の調節可能な注入器具（シリンジポンプ等）を使用すること。

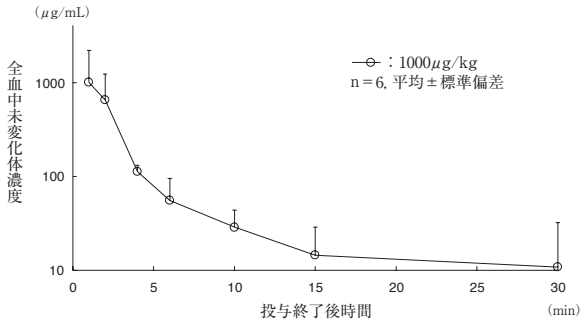
10．その他の注意

（1）β遮断剤服用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシー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性を示したとの報告がある。

（2）他のβ遮断剤の投与により血清クレアチンホスホキナーゼ値の上昇がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

1．全血中濃度[1)～3)]



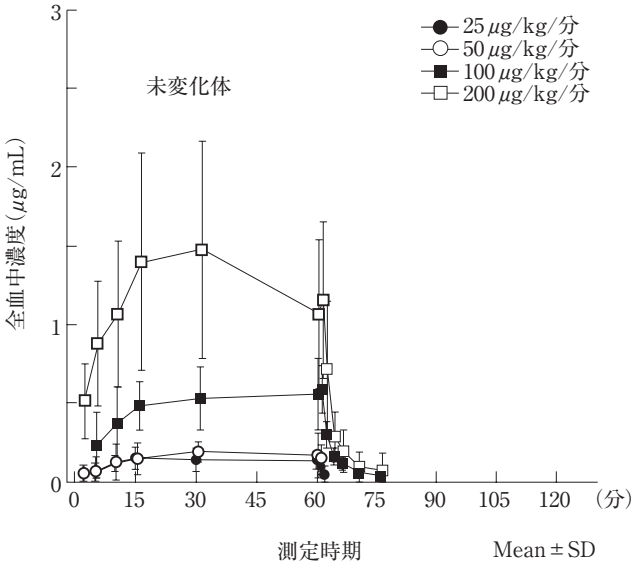
健康成人にエスモロール塩酸塩を1000μg/kgの用量で30秒間かけて単回静脈内投与した時、全血中未変化体は3.6分の半減期で消失し、AUCは3.8μg・min/mL、クリアランスは243mL/min/kg、分布容積は1320mL/kgであった（表１）。代謝物であるASL-8123は投与後100分で最高全血中濃度を示し、約3.5時間の半減期で消失した。

表 1

Cmax（μg/mL）	AUC（μg·min/mL）	$t_{1/2}$（min）	CL（mL/min/kg）	Vd（mL/kg）
1.83±0.87	3.8±0.8	3.58±1.03	243.4±61.1	1320.3±696.3

（平均±標準偏差）

健康成人にエスモロール塩酸塩を25，50，100，及び200μg/kg/分で1時間持続静脈内投与した時、全血中未変化体濃度（平均±標準偏差）は、それぞれ0.14±0.06，0.17±0.14，0.56±0.23及び1.07±0.47μg/mLであった。



高齢者（70～76歳）にエスモロール塩酸塩を1000μg/kgの用量で30秒間かけて単回静脈内投与した時、健康成人と比較して未変化体のクリアランスが低下した（表2）。

表 2

Cmax（μg/mL）	AUC（μg·min/mL）	$t_{1/2}$（min）	CL（mL/min/kg）	Vd（mL/kg）
5.11±2.50	7.6±2.6	10.8±10.7	135.1±69.6	2010.5±2009.4

（平均±標準偏差）

手術患者にエスモロール塩酸塩を1000μg/kgの用量で30秒間かけて単回静脈内投与した時、投与後初期の全血中未変化体濃度は健康成人と比較して高かった（表3）。

表 3

対象	投与量（μg/kg）	測定時期（投与終了時）		
		1分	2分	15分
健康成人	1000	1.01±1.21	0.65±0.58	0.01±0.01
手術患者	1000	3.49±1.90	0.59±0.32	0.05±0.04

（平均±標準偏差）（単位：μg/mL）

手術患者にエスモロール塩酸塩を150μg/kg/分及び300μg/kg/分で1時間持続投与したときの投与終了時における全血中未変化体濃度（平均±標準偏差）はそれぞれ2.09±0.87μg/mL及び3.03±1.56μg/mLであった。

（参考）繰り返し投与による影響[4]

健康成人にエスモロール塩酸塩を1000μg/kgの用量で30秒間かけて単回静脈内投与した時の2コンパートメントモデル解析による全血中未変化体薬物動態パラメータを用いた5分間隔の繰り返し投与のシミュレーションでは、繰り返し投与による未変化体濃度の上昇は認められなかった。

2．代謝・排泄[1]

エスモロール塩酸塩は血球中エステラーゼにより代謝（加水分解）される。健康成人にエスモロール塩酸塩を1000μg/kgの用量で30秒間かけて単回静脈内投与した場合、投与後24時間までに未変化体としては1%以下、代謝物であるASL-8123は約80%が尿中に排泄された。

3．肝・腎障害時の薬物動態（外国試験成績　参考）[5)，6)]

肝障害患者にエスモロール塩酸塩を200μg/kg/分の投与量で4時間静脈内持続投与した時、未変化体及び代謝物の全血中薬物動態には影響はなかった。腎障害患者にエスモロール塩酸塩を150μg/kg/分の投与量で4時間静脈内持続投与した時、全血中のASL-8123の半減期が約10倍に延長し、尿中への排泄が遅延した。

4．相互作用（外国試験成績　参考）[7)]

健康成人にエスモロール塩酸塩（300μg/kg/分）とモルヒネ（3mg）を併用した時、未変化体の定常状態での全血中濃度は単独投与時と比較して46%上昇した。ジゴキシンとの併用では、ジゴキシンの血清中濃度は単独投与時と比較して9.6～19.2%上昇したが、未変化体の定常状態での全血中濃度の有意な上昇は認められず、また、ワルファリンとの併用では、ワルファリンの血漿中及び未変化体の定常状態での全血中濃度の有意な上昇は認められなかった。

【臨床成績】[2)，3)，8)～16)]

急速静脈内投与における有効性評価として、国内延べ40施設、総計247例を対象に、手術時での頻脈処置を目的とした二重盲験比較試験を含む臨床試験を実施し、有効性評価が行われた235例（洞性頻脈234例、心房細動1例）の有効率（15%以上の徐拍化）は88.1%であり、うち、心房細動1例の徐拍率は22.0%であった。また、国内臨床試験中9例においては20分～34分の投与間隔で再発した頻脈に対して再投与され、有効率は2回目投与で88.9%（8/9）、3回目投与で100%（3/3）、4回目投与で100%（1/1）であった。

国内5施設、40例を対象に、急速静脈内投与後に引き続き持続投与を行う臨床実験を実施し、有効性評価が行われた30例（洞性頻脈21例、心房細動8例、心房粗動1例）の有効率は83.3%であった（表4）。

表 4

投与方法	有効率（%）（15%以上の徐拍化）
急速静脈内投与	88.1（207/235）
持続静脈内投与	83.3（25/30）

（参考）外国の臨床試験においても、延べ6施設、総計152例（洞性頻脈151例、その他1例）を対象に手術時での頻脈処置を目的とした臨床試験が実施され、75及び100mg投与時の有効率（15%以上の徐拍化を認めた症例の割合）は84.9%であった。

【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．β受容体遮断作用[17)]

モルモット摘出右心房（β_1受容体標本）及び摘出気管（β_2受容体標本）並びにラット心臓粗膜標本（β_1受容体標本）及び肺粗膜標本（β_2受容体標本）を用いて、エスモロール塩酸塩のβ遮断作用の選択性を検討した結果、モルモット標本及びラット標本のそれぞれのβ_1/β_2比は44.67（pA_2値としてβ_1、β_2それぞれ6.82、5.18）及び2.23（Ki値としてβ_1、β_2それぞれ5.17、11.50μM）であり、β_1受容体選択性を示した。また、プロプラノロール塩酸塩ではそれぞれのβ_1/β_2比は0.29（pA_2値としてβ_1、β_2それぞれ8.85、9.38）及び0.37（Ki値としてβ_1、β_2それぞれ4.03、1.47nM）、メトプロロール酒石酸塩では12.64（pA_2値としてβ_1、β_2それぞれ8.04、6.93）及び1.07（Ki値としてβ_1、β_2それぞれ1.04、1.11μM）であった。

ペントバルビタール麻酔下のイヌを用いたイソプロテレノールによる心拍数増加作用及び右心室収縮力増加に対して、エスモロール塩酸塩は抑制作用を示し（β受容体遮断作用）、30～300μg/kg/分を持続静脈内投与した時のそれぞれのpA_2値は7.19±0.03及び7.46±0.10であった。また、10～100μg/kg/分の持続静脈内投与中止後にイソプロテレノールによる心拍数増加作用の抑制から50%回復するのに要した時間は、エスモロール塩酸塩では11.3～11.8分であり、プロプラノロール塩酸塩では60分以上であった。

3．抗不整脈作用[17),18)]

エスモロール塩酸塩はイヌにおけるイソプロテレノール投与又は右星状交感神経節後神経の電気刺激による心拍数増加を抑制し、50%抑制用量はそれぞれ35.6±4.5μg/kg/分及び249μg/kgであった。またハロタン－アドレナリン投与による心拍数増加及び不整脈に対し、10及び100μg/kgの急速静脈内投与、1及び10μg/kg/分の持続静脈内投与により有意な抑制作用を示した。

4．内因性交感神経刺激作用（ISA）[17)]

エスモロール塩酸塩は3×10^{-8}～1×10^{-5}Mでモルモット摘出右心房の拍動数を増加（3×10^{-6}Mで最大102.4%）させたことから、ISAを有すると考えられた。

5．膜安定化作用（MSA）[17)]

エスモロール塩酸塩はモルモット角膜反射を5%以上の濃度で消失させたことから、MSAを有すると考えられた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エスモロール塩酸塩（esmolol hydrochloride）

化学名：(±)-methyl 3-{4-[2-hydroxy-3-(isopropylamino) propoxy]phenyl} propanoate monohydrochloride

分子式：$C_{16}H_{25}NO_4\cdot HCl$

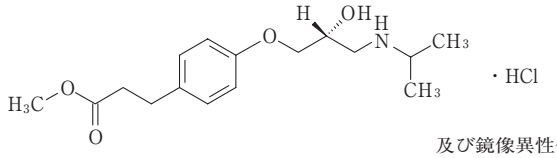
分子量：331.83

性　状：白色の結晶性の粉末又は塊で、においはない。
水又はメタノールに極めて溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール(99.5)に溶けやすい。
本品の水溶液(1→200)は旋光性がない。

融　点：約92℃

分配係数：0.063（pH5.9、n-オクタノール／緩衝液）
0.32（pH6.8、n-オクタノール／緩衝液）
4.2（pH7.8、n-オクタノール／緩衝液）

構造式：



及び鏡像異性体

【包　　装】

10mL×10バイアル

【主要文献】

1)立野　政雄　他：麻酔と蘇生, 38(3)：79-86(2002)
2)稲田　豊　他：麻酔と蘇生, 38(3)：87-99(2002)
3), 4)丸石製薬株式会社　資料
5)Kenneth N. Buchi et al.：J. Clin. Pharmacol., 27, 880-884 (1987)
6)John F. Flaherty et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 45, 321-327(1989)
7)David T. Lowenthal et al.：Am. J. Cardiol., 56, 14F-18F (1985)
8)稲田　豊　他：麻酔と蘇生, 38(3)：101-115(2002)
9)稲田　豊　他：麻酔と蘇生, 38(3)：117-129(2002)
10)稲田　豊　他：麻酔と蘇生, 38(3)：131-144(2002)
11)畔　政和　他：麻酔と蘇生, 38(3)：145-155(2002)
12)～16)丸石製薬株式会社　資料
17)西川　淳　他：薬理と治療, 31(1)：21-30(2003)
18)吉村　昌和　他：薬理と治療, 31(1)：31-39(2003)

【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ください。

丸石製薬株式会社　学術情報グループ
〒538-0042　大阪市鶴見区今津中2-4-2
TEL. 0120-014-561

製造販売元
丸石製薬株式会社
大阪市鶴見区今津中2-4-2

**2015年1月改訂（第12版）
*2014年1月改訂

日本標準商品分類番号
872123

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

ベータ遮断性　不整脈・狭心症治療剤

インデラル®注射液 2mg

プロプラノロール塩酸塩注射剤
INDERAL® Injection

承認番号	14100AZZ04030
薬価収載	1967年7月
販売開始	1966年10月
再評価結果	1975年10月

貯　　法：しゃ光して室温保存すること
使用期限：ラベル又は組箱に表示の使用期限内に使用すること

*【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 気管支喘息、気管支痙攣のおそれがある患者［気管支を収縮し、喘息症状が誘発又は悪化するおそれがある。］
3. 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。］
4. 高度又は症状を呈する徐脈、房室ブロック（II、III度）、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者［これらの症状が悪化するおそれがある。］
5. 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。］
6. 肺高血圧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。］
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。］
8. 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. 長期間絶食状態の患者［低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクし、発見を遅らせる危険性がある。］
10. 重度の末梢循環障害のある患者（壊疽等）［症状が悪化するおそれがある。］
11. 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）
12. 異型狭心症の患者［症状が悪化するおそれがある。］
13. リザトリプタン安息香酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

販売名	インデラル注射液2mg
成分・含量（1管（2mL）中）	プロプラノロール塩酸塩 2mg
添加物	pH調節剤（適量）

2. 性状

販売名	インデラル注射液2mg
剤形	無色澄明の静脈内水性注射剤で、かっ色のアンプルに封入されている
容量	2mL
pH	2.8～3.5
浸透圧比	約0.04（生理食塩液に対する比）（本剤2mLを生理食塩液20mLに溶解した場合の浸透圧比は約0.92、5%ブドウ糖注射液20mLに溶解した場合の浸透圧比は約0.96である。）

【効能・効果】

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

【用法・用量】

プロプラノロール塩酸塩として通常成人には1回2～10mgを、麻酔時には1～5mgを徐々に静脈内注射する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
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ことがあるので本剤を単独で投与しないこと。褐色細胞腫の患者に投与する場合には、α遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα遮断剤を併用すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) うっ血性心不全のおそれのある患者［心機能を抑制し、うっ血性心不全が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、ジギタリス剤を併用するなど、慎重に投与すること。］
(2) 甲状腺中毒症の患者［中毒症状をマスクするおそれがある。］
(3) 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、絶食状態（手術前後等）の患者［低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること。］
(4) 重篤な肝、腎機能障害のある患者［薬物の代謝・排泄が影響をうける可能性がある。］
(5) 重度でない末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、間欠性跛行症等）［症状が悪化するおそれがある。］
(6) 徐脈のある患者（「禁忌」の項参照）［徐脈が悪化するおそれがある。］
(7) 房室ブロック（I度）のある患者［房室伝導時間が延長し、症状が悪化するおそれがある。］
(8) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤の投与は緊急治療を要する場合にのみ適用を考慮すること。
(2) 本剤を投与する場合には心電図による監視、血圧の測定等の心機能検査を行いながら慎重に行うこと。本剤を必要に応じて生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し、緩徐（毎分1mg以下）に静脈内に投与し、症状の改善がみられれば投与を中止すること。（本剤の投与により**高度伝導障害、心停止、心室細動のような危険な不整脈**が突然発生することがあるので、QRS幅が増大したときなどには投与を中止すること。また、必要に応じアトロピンなどを使用すること。）
(3) 褐色細胞腫の手術時に使用する場合を除き、手術前24時間は投与しないことが望ましい。
(4) めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期）には、自動車の運転等危険を伴う機械の作業に注意させること。

3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP2D6、CYP1A2、CYP2C19で代謝される。

*(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リザトリプタン安息香酸塩（マクサルト）	リザトリプタンの消失半減期が延長、AUCが増加し、作用が増強する可能性がある。本剤投与中あるいは本剤投与中止から24時間以内の患者にはリザトリプタンを投与しないこと。	相互作用のメカニズムは解明されていないが、本剤がリザトリプタンの代謝を阻害する可能性が示唆されている。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
*麻酔剤　セボフルラン等	反射性頻脈が弱まり、低血圧のリスクが増加することがある。陰性変力作用の小さい麻酔剤を選択すること。また、心筋抑制作用を有する麻酔剤との併用は出来るだけ避けること。	麻酔剤により低血圧が起こると反射性の頻脈が起こる。β遮断剤が併用されていると、反射性の頻脈を弱め、低血圧が強められる可能性がある。また、陰性変力作用を有する麻酔剤では、相互に作用を増強させる。

	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、 β遮断剤（チモロール等の点眼剤を含む）等	交感神経系の過剰の抑制（徐脈、心不全等）をきたすことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相互に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
	血糖降下剤 インスリン、トルブタミド、アセトヘキサミド等	血糖降下作用が増強されることがある。また、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、肝でのグリコーゲンの分解を促し、血糖値を上昇させる。 このとき、肝臓のβ受容体が遮断されていると、カテコールアミンによる血糖上昇作用が抑えられ、血糖降下作用が増強する可能性がある。 また、カテコールアミンによる頻脈のような低血糖症状がマスクされると考えられている。
	カルシウム拮抗剤 ベラパミル、ジルチアゼム、ニフェジピン等	ベラパミル、ジルチアゼム等では、低血圧、徐脈、房室ブロック等の伝導障害、心不全が発現するおそれがあるので減量するなど注意すること。また、ジヒドロピリジン系薬剤でも、低血圧、心不全が発現するおそれがあるので注意すること。 本剤、カルシウム拮抗剤ともに、他方を投与中止後48時間以内は静脈投与しないようにすること。	相互に作用（心収縮力や刺激伝導系の抑制作用、降圧作用等）を増強させる。 薬物動態的な相互作用のメカニズムは解明されていないが、肝血流量の変化によって本剤の代謝が影響をうけると考えられている。
	クロニジン	クロニジンの投与中止後のリバウンド現象（血圧上昇、頭痛、嘔気等）を増強する可能性がある。クロニジンを中止する場合には、本剤を先に中止し、その後数日間観察した後、クロニジンを中止すること。 また、クロニジンから本剤へ投与を変更する場合にはクロニジンを中止した数日後から本剤を投与すること。	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遮断剤が投与されていると、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。
*	クラスI抗不整脈剤 ジソピラミド、プロカインアミド、アジマリン等 クラスIII抗不整脈剤 アミオダロン等	過度の心機能抑制（徐脈、心停止等）があらわれることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	抗不整脈剤は陰性変力作用及び陰性変時作用を有する。β遮断剤もカテコールアミンの作用を遮断することにより心機能を抑制するため、併用により心機能が過度に抑制される。
	交感神経刺激剤 アドレナリン等	相互の薬剤の効果が減弱する。また、血管収縮、血圧上昇をきたすことがあるので注意すること。	非選択性のβ遮断剤により末梢血管のβ受容体が遮断された状態でアドレナリンなどの交感神経作動薬が投与されると、α受容体を介する血管収縮作用のみがあらわれる。 また、徐脈は副交感神経の反射によるものである。
	リドカイン	リドカインの代謝を遅延させ、血中濃度を上昇させることがあるので併用は避けること。	本剤が肝血流量を減らし、また肝の薬物代謝酵素を阻害するために、リドカインの代謝が遅れると考えられている。
	ジギタリス製剤	房室伝導時間が延長し、徐脈、房室ブロック等が発現することがあるので注意すること。	ジギタリス、β遮断剤はともに房室結節伝導時間を延長させる。ジギタリス中毒時には特に注意を要する。
	シメチジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	シメチジンが肝血流量を低下させ、また、肝の薬物代謝酵素を阻害することにより、肝での本剤の分解が低下し、血中濃度が上昇すると考えられている。
	クロルプロマジン	本剤とクロルプロマジンの作用がそれぞれに増強することがある。	本剤とクロルプロマジンが薬物代謝酵素を競合するために、本剤、クロルプロマジンともに血中濃度が上昇すると考えられている。
	ヒドララジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	ヒドララジンが肝血流量を増加させるためと考えられている。
	麦角アルカロイド エルゴタミン等	下肢の疼痛、冷感、チアノーゼ等が発現することがあるので注意すること。	麦角アルカロイドとβ遮断剤が相乗的に末梢灌流を低下させると考えられている。
	非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性抗炎症剤は血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害する。
	アルコール	本剤の血中濃度の変動により、作用が減弱または増強する可能性があるので注意すること。	アルコールにより本剤の吸収、代謝が変動するためと考えられている。
	リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性があるので注意すること。	リファンピシンが肝酵素を誘導し、本剤の代謝・消失を促進すると考えられている。
	キニジン、プロパフェノン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	本剤はチトクロームP450によって代謝をうける。このため、チトクロームP450によって代謝をうける薬剤との間で、血中濃度が影響をうける可能性がある。
	ワルファリン	ワルファリンの血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	相互作用のメカニズムは解明されていないが、本剤がワルファリンの肝代謝を阻害することが考えられている。
*	フィンゴリモド	フィンゴリモドの投与開始時に本剤を併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある。	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。

4. **副作用**

承認までに得られた175例中、血圧下降が15例（8.6%）、血圧下降以外の副作用（発汗、嘔吐等）が5例（2.9%）に報告されている。また、本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については、インデラル錠を参考にした。

(1) 重大な副作用

1) **うっ血性心不全（又はその悪化）、徐脈、末梢性虚血（レイノー様症状等）、房室ブロック**（0.1～5%未満）；**失神を伴う起立性低血圧**（0.1%未満）：このような症状があらわれた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

2) **無顆粒球症、血小板減少症、紫斑病**（0.1%未満）：このような症状があらわれた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

3) **気管支痙攣**（0.1～5%未満）；**呼吸困難、喘鳴**（0.1%未満）：このような症状があらわれた場合には、減量又は中止し、必要に応じてβ_2作動薬を用いるなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症[注1)]	発疹等	
循環器	低血圧	胸内苦悶、労作時息切れ、胸部不快・不安感
精神神経系	頭痛、めまい、ふらふら感、眠気、不眠、幻覚、抑うつ、悪夢、錯乱、しびれ等	気分の変化、精神変調
眼[注2)]		視力異常、霧視、涙液分泌減少
消化器	口渇、悪心、嘔吐、食欲不振、上腹部不快感、腹部痙攣、便秘、下痢等	
肝臓		肝機能異常（AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-Pの上昇等）

	0.1～5%未満	0.1%未満
その他	脱力感、疲労感、筋肉痛、可逆的脱毛	LDH上昇、血中尿素上昇、血糖値低下、乾癬様皮疹、乾癬悪化、抗核抗体陽性化、重症筋無力様症状、重症筋無力症悪化

注1) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。
注2) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。［角膜潰瘍等の重篤な合併症を防止するため］

5. **高齢者への投与**
高齢者では一般に過度の血圧降下、高度の徐脈がおきた場合には脳梗塞等が起こるおそれがあるとされているので、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. **妊婦、産婦、授乳婦等への投与**
(1) 妊娠中の投与により新生児の発育遅延、血糖値低下、呼吸抑制が認められたとの報告があり、また、動物実験で胎仔に対して、母体より長時間β遮断作用を示すことが報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、緊急やむを得ない場合以外は投与しないことが望ましい。
(2) 母乳中へ移行することが報告されているので、投与中は授乳を避けさせること。

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。

8. **過量投与**
過度の徐脈をきたした場合には、まずアトロピン硫酸塩水和物（1～2mg）を静注し、更に必要に応じてβ_1刺激剤であるドブタミン（毎分2.5～10μg/kgを静注）を投与する。グルカゴン（10mgを静注）が有効であったとの報告もある。
気管支痙攣は高用量のβ_2作動薬（静注及び吸入ー患者の反応に応じて投与量を増減）により消失させることができる。アミノフィリン水和物（静注）、イプラトロピウム（吸入）も考慮すること。グルカゴン（1～2mgを静注）が気管支拡張を促すという報告がある。重度である場合には、酸素又は人工換気が必要である。

9. **適用上の注意**
アンプルカット時の注意：
本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してカットすることが望ましい。

10. **その他の注意**
(1) アナフィラキシーの既往歴のある患者で、本剤又は他のβ遮断剤投与中に発生したアナフィラキシー反応の増悪を示し、又、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。
(2) 他のβ遮断剤の投与により血清クレアチンホスホキナーゼ値の上昇がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

1. **血中濃度**[1)]
健康男子にプロプラノロール塩酸塩10mgを1mg/分の速度で静脈内投与した場合

血中濃度パラメータ（n=5）：

Cmax（ng/mL）	$T_{1/2}$（hr）
100～200	平均2.34

（米国での成績）

2. **代謝**
プロプラノロール塩酸塩の代謝は主に肝臓で行われる。健康人に静脈内投与した場合、血漿中に4-ヒドロキシプロプラノロールと4-ヒドロキシプロプラノロールのグルクロン酸抱合体が少量認められた（米国での成績）[2)]。

3. **分布**[3)]
プロプラノロールは脳内に移行することが脳手術を必要とした患者について示されている（英国での成績）。

4. **排泄**
^{14}C-プロプラノロールを静脈内投与した患者において投与量のほとんどは尿中に排泄され、糞便中に1～4%が排泄された（英国での成績）[4)]。
期外収縮と高血圧を合併する授乳婦にプロプラノロール塩酸塩を経口投与した場合、母乳中への移行が示されている（米国での成績）[5)]。

【臨床成績】

主として緊張時及び麻酔時[6)]の不整脈に使用され有効性が認められている。

【薬効薬理】

1. **交感神経β受容体遮断作用**
健康男子[7),8)]及び心疾患患者[7)]にプロプラノロール塩酸塩を静脈内投与した場合、イソプレナリン負荷[8)]及び運動負荷[7),8)]による心拍数の増加を抑制し、心仕事量を減少させ、交感神経β受容体遮断作用を示した。

2. **膜安定化作用**[9)]
プロプラノロール塩酸塩はウサギ心房筋標本を用いた電気生理学的実験において膜安定化作用を示した。

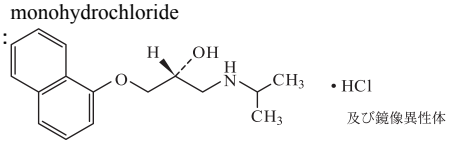
3. **内因性交感神経刺激作用**[10)]
プロプラノロール塩酸塩はラットを用いた実験で内因性交感神経刺激作用を示さなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：プロプラノロール塩酸塩（Propranolol Hydrochloride）（JAN）（日局）

化学名：(2*RS*)-1-(1-Methylethyl)amino-3-(naphthalen-1-yloxy)propan-2-ol monohydrochloride

構造式：



分子式：$C_{16}H_{21}NO_2$・HCl

分子量：295.80

融点　：163～166℃

性状　：白色の結晶性の粉末である。
メタノールに溶けやすく、水又は酢酸（100）にやや溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくい。
メタノール溶液（1→40）は旋光性を示さない。
光によって徐々に帯黄白色～淡褐色になる。

【包装】

インデラル注射液2mg：2mL（2mg）×10管

【主要文献】

1) Shand, D.G., et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 11(1), 112, 1970
2) Walle, T., et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 27(1), 22, 1980
3) Cruickshank, J.M., et al.：Clin. Sci., 59, 453s, 1980
4) Paterson, J.W., et al.：Pharmacol. Clin., 2, 127, 1970
5) Bauer, J.H., et al.：Am. J. Cardiol., 43, 860, 1979
6) 青地　修　他：外科治療, 14(5), 602, 1966
7) Epstein, S.E., et al.：J. Clin. Invest., 44(11), 1745, 1965
8) Coltart, D.J., et al.：Br. Med. J., 3, 731, 1970
9) Morales-Aguilera, A., et al.：Br. J. Pharmacol., 24, 332, 1965
10) Barrett, A.M., et al.：Br. J. Pharmacol., 40, 373, 1970

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
** 〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号
0120-189-115
FAX 06-6453-7376

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 1967

AstraZeneca

製造販売元
＊＊アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

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）

本案の作成にあたっては、平成 29 年 6 月 8 日付薬生発 0608 第 1 号「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」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。

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

今回の申請による変更箇所に下線を付した。

4. 効能又は効果

〇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

〇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

〇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

〇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

〇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

5. 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、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]

〈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］

〈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〉

5.5 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。

5.6 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〉

5.7 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、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 65 mmHg 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。

5.8 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]

5.9 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］

5.10 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。

本剤の効能又は効果（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、「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」と設定した。以下に効能又は効果（案）の設定根拠を示す。

1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

敗血症は、感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる状態と定義され[1) 2)]、敗血症による致死率は先進国でも高く、国内の疫学調査ではその死亡率は 23.4～40.7%である[3)~7)]。敗血症患者では、交感神経の亢進や炎症性サイトカインの上昇が原因で、頻脈性不整脈となることがある[8) 9)]。日本版敗血症診療ガイドライン（J-SSCG2016）[1)]に準じて適切に、治療されているにもかかわらず、心拍数調節治療が必要な敗血症に伴う頻脈性不整脈を対象として、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-1101-32 試験）を実施した。その結果、主要評価項目である登録 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（解析対象集団：FAS）は ONO-1101 群 54.7%（41/75 名）、無治療群 33.3%（25/75 名）であり、無治療群と比較して ONO-1101 群で有意に高かった（Mantel-Haenszel 検定：p=0.0031）（［表 2.7.3.3-6］参照）。また、新たな不整脈の発現（解析対象集団：FAS）は、ONO-1101 群 9.3%（7/75 名）、無治療群 25.3%（19/75 名）であり、無治療群と比較して ONO-1101 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（0.150～0.849）］（［表 2.7.3.3-10］参照）。さらに、登録 28 日後の被験者の死亡率（解析対象集団：FAS）は、ONO-1101 群 12.0%（9/75 名）、無治療群 20.0%（15/75 名）であり、無治療群と比較して ONO-1101 群で数値上低かった（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）］（［表 2.7.3.3-11］参照）。

効能又は効果に関連する注意について、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、循環作動薬の投与）などの治療をされ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、本剤による心拍数調節治療が必要と考えている。よって、効能又は効果に関連する注意として「5.7 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、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 65 mmHg 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。」を設定した。

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、敗血症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、本剤投与により循環不全が悪化するリスクがあり、循環不全が悪化した際の注意喚起が必要と考え、効能又は効果に関連する注意として「5.8　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。」を設定した。

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、「5.9　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。」を設定した。

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、「5.10 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。」を設定した。

1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　用法及び用量（案）

今回の申請による変更箇所に下線を付した。

6. 用法及び用量 〈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。 〈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、0.02mg/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 0.01～0.04 mg/kg/min の用量で適宜調節する。

〈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、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、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。
〈敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：
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、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。

7. 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
（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	
	0.125 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	
	0.125 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

7.4.2 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

7.4.3 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

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

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

7.4.5 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

〈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、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（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。

〈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]

〈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。
[17.1.6-17.1.8 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]

1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

本剤の用法及び用量（案）は、ONO-1101-32 試験の結果を踏まえ、「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。」と設定した。以下に用法及び用量（案）の設定根拠を示す。

1.8.2.2.1 用法（案）の設定根拠

ONO-1101-32 試験においては、90.7%（137/151 名）の被験者が敗血症性ショックを有し、左室駆出率は、50%未満が 35.3%（53/151 名）であった。敗血症では、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。

1.8.2.2.2 開始用量、推奨用量及び最大用量（案）の設定根拠

ONO-1101-32 試験においては、敗血症患者の約半数は心機能が低下していると報告されており [10)]、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、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 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本剤を 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とした。

ONO-1101-32 試験においては、90.7%（137/151 名）の被験者が敗血症性ショックを有し、左室駆出率は、50%未満が 35.3%（53/151 名）であった。本治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±標準偏差を示した。本剤の登録 24 時

間後の投与量は 5.85±5.59μg/kg/min、平均投与量は 4.15±4.35μg/kg/min、最大投与量は 6.96±6.26μg/kg/min であった。

主要評価項目である登録 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（解析対象集団：FAS）は ONO-1101 群 54.7%（41/75 名）、無治療群 33.3%（25/75 名）であり、無治療群と比較して ONO-1101 群で有意に高かった（Mantel-Haenszel 検定：p=0.0031）（［表 2.7.3.3-6］参照）。また、新たな不整脈の発現（解析対象集団：FAS）は、ONO-1101 群 9.3%（7/75 名）、無治療群 25.3%（19/75 名）であり、無治療群と比較して ONO-1101 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（0.150～0.849）］（［表 2.7.3.3-10］参照）。さらに、登録 28 日後の被験者の死亡率（解析対象集団：FAS）は、ONO-1101 群 12.0%（9/75 名）、無治療群 20.0%（15/75 名）であり、無治療群と比較して ONO-1101 群で数値上低かった（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）］（［表 2.7.3.3-11］参照）。一方、有害事象は ONO-1101 群 63.6%（49/77 名）、無治療群 59.5%（44/74 名）に認められた。このうち、副作用（治験薬との因果関係が「関連あり」と評価された有害事象）は ONO-1101 群で 15.6%（12/77 名）に認められた。副作用の詳細は、ONO-1101 群で血圧低下 6.5%（5/77 名）、徐脈 2.6%（2/77 名）並びに低血圧、心拍数減少、心停止、駆出率減少、肝機能異常及び肝損傷各 1.3%（1/77 名）であった。安全性については、本剤の主な副作用は血圧低下（低血圧含む）であり、重篤例においても本剤の投与を減量若しくは中止し、カテコラミンを投与するなどの対応で回復又は軽快したことから、臨床上対応可能な事象であることが確認され、本剤の安全性が確認された。

以上より、敗血症に伴う頻脈性不整脈に対し、本剤を 1μg/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 20μg/kg/min を超えない用量で適宜増減する用法及び用量は、有効かつ安全であると判断した。また、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で対応可能であることから、本剤の用法及び用量（案）として、「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。」を設定した。

〈用法及び用量に関連する注意〉の「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。」については、効能又は効果により用法及び用量が異なることを注意喚起する目的で設定した。「7.4.5 敗血症に伴う頻脈性不整脈」（体重別静脈内持続投与速度表）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、敗血症に伴う頻脈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。

「7.5 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。」については、手術後や心機能低下例の使用と同様に敗血症に伴う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。「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。」、「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。」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-1101-32 試験の用量調節の規定を踏まえて設定した。また、ONO-1101-32 試験において、ONO-1101 の投与開始約 2 時間以内（投与量 1～2μg/kg/min）に重篤な副作用として、血圧低下 3 名、心停止 1 名、心拍数減少 1 名が認められた。本薬はβ_1遮断薬であり、作用機序から血圧低下及び徐脈の事象は注意する必要があるため、投与開始時及び増量時の注意喚起として設定した。

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群 N = 76 n（%）
登録24時間後投与量（μg/kg/min）[a)]	
0.0 -< 1.0	10 (15.6)
1.0 -< 5.0	27 (42.2)
5.0 -< 10.0	14 (21.9)
10.0 -< 15.0	6 (9.4)
15.0 -< 20.0	5 (7.8)
>= 20.0	2 (3.1)
n	64
Mean (SD)	5.85 (5.59)
Median	3.26
Min - Max	0.1 - 20.2
登録48時間後投与量（μg/kg/min）[a)]	
0.0 -< 1.0	14 (22.2)
1.0 -< 5.0	31 (49.2)
5.0 -< 10.0	9 (14.3)
10.0 -< 15.0	3 (4.8)
15.0 -< 20.0	4 (6.3)
>= 20.0	2 (3.2)
n	63
Mean (SD)	4.96 (5.63)
Median	3.00
Min - Max	0.0 - 20.2
登録72時間後投与量（μg/kg/min）[a)]	
0.0 -< 1.0	19 (30.2)
1.0 -< 5.0	30 (47.6)
5.0 -< 10.0	6 (9.5)
10.0 -< 15.0	3 (4.8)
15.0 -< 20.0	4 (6.3)
>= 20.0	1 (1.6)
n	63
Mean (SD)	4.12 (5.35)
Median	1.99
Min - Max	0.0 - 20.2

無治療群に割り付けられONO-1101が投与された被験者1名は、集計対象外とした。
最小値（Min）の「0.0」は「0.05未満」を示す。
a）投与量（μg/kg/min）＝（1000×薬液濃度（mg/mL）×投与速度（mL/h））／（60×体重（kg））

表 1.8-1 治験薬の曝露及び投与状況（続き 1）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 76 n（%）
登録96時間後投与量（μg/kg/min） [a)]	
0.0 -< 1.0	18 (40.0)
1.0 -< 5.0	14 (31.1)
5.0 -< 10.0	7 (15.6)
10.0 -< 15.0	2 (4.4)
15.0 -< 20.0	3 (6.7)
>= 20.0	1 (2.2)
n	45
Mean (SD)	4.10 (5.44)
Median	1.51
Min - Max	0.0 - 20.2
登録120時間後投与量（μg/kg/min） [a)]	
n	16
Mean (SD)	5.65 (5.64)
Median	3.95
Min - Max	0.3 - 20.0
登録144時間後投与量（μg/kg/min） [a)]	
n	9
Mean (SD)	5.98 (6.59)
Median	3.29
Min - Max	1.0 - 20.0
登録168時間後投与量（μg/kg/min） [a)]	
n	2
Mean (SD)	2.59 (0.85)
Median	2.59
Min - Max	2.0 - 3.2

無治療群に割り付けられONO-1101が投与された被験者1名は、集計対象外とした。
最小値（Min）の「0.0」は「0.05未満」を示す。
a）投与量（μg/kg/min）＝（1000×薬液濃度（mg/mL）×投与速度（mL/h））／（60×体重（kg））

表 1.8-1 治験薬の曝露及び投与状況（続き 2）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 76 n（%）
平均投与量（μg/kg/min）[b)]	
0.0 -< 1.0	10 (13.5)
1.0 -< 5.0	46 (62.2)
5.0 -< 10.0	9 (12.2)
10.0 -< 15.0	5 (6.8)
15.0 -< 20.0	4 (5.4)
>= 20.0	0 (0.0)
n	74
Mean (SD)	4.15 (4.35)
Median	2.37
Min - Max	0.2 - 19.5
最大投与量（μg/kg/min）[c)]	
n	74
Mean (SD)	6.96 (6.26)
Median	3.99
Min - Max	1.0 - 20.2
最大投与量に到達した時間（h）[c)]	
n	74
Mean (SD)	18.60 (25.34)
Median	7.53
Min - Max	0.2 - 129.2
最大投与量維持時間（h）[c)]	
n	74
Mean (SD)	32.97 (37.05)
Median	16.88
Min - Max	0.4 - 157.4
総投与時間（h）[d)]	
n	74
Mean (SD)	94.49 (43.49)
Median	95.50
Min - Max	0.7 - 196.7

無治療群に割り付けられONO-1101が投与された被験者1名は、集計対象外とした。
b）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
c）必須投与期間及び任意投与期間における最大の投与量とした。
d）総投与時間＝治験薬投与終了時間－治験薬投与開始時間

表 1.8-1 治験薬の曝露及び投与状況（続き 3）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 76 n（%）
累積投与量（mg）	
n	74
Mean (SD)	1526.2 (2110.4)
Median	924.1
Min - Max	5 - 14029
登録から治験薬投与開始までの時間（h）	
n	74
Mean (SD)	1.08 (0.58)
Median	1.01
Min - Max	0.2 - 2.6
登録96時間以降投与	32 (42.1)
登録96時間以降投与した理由	
十分な有効性及び安全性を示しているため	24 (75.0)
代替する治療法がないため	1 (3.1)
経口剤等へ切り替える期間が必要なため	7 (21.9)
その他	0 (0.0)

無治療群に割り付けられONO-1101が投与された被験者1名は、集計対象外とした。

1.8.3 禁忌（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 禁忌（案）

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。］

1.8.3.2 禁忌（案）の設定根拠

2.1、2.3～2.6 に関しては、現行の添付文書から変更なし。

2.2 に関しては、敗血症に伴う頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、洞性頻脈）を対象とした後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（ONO-1101-32）においては、敗血症に起因するショック及び代謝性アシドーシスを含む対象患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価した。敗血症では、敗血症性ショックによる組織の低灌流から血中乳酸値の上昇や肺炎による呼吸不全により、代謝性及び呼吸性アシドーシスとなることがある [12)]。敗血症に起因するアシドーシスは、乳酸値上昇に伴う代謝性アシドーシスが多く、組織の低灌流を反映したものであり、血行動態の改善を目標とした治療により改善しうる性質のものが多い。ONO-1101-32 治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 5.7 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 65 mmHg 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することから、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た。したがって、敗血症に起因する代謝性アシドーシスのある患者における本剤の有効性及び安全性が確認されていない他の効能又は効果と区別するために設定した。

2.7 に関しては、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。

1.8.4 重要な基本的注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 重要な基本的注意（案）

今回の申請による変更箇所に下線を付した。

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、5.4、5.8、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、5.8 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。

〈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、5.7、5.8、5.9、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、〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉では 10 μg/kg/min の速度まで、〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉では 20 μg/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 40 μg/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。

1.8.4.2　　重要な基本的注意（案）の設定根拠

8.1 及び 8.2 の項は、引用項を追記した。8.3～8.11 の項に関しては、現行の添付文書から変更なし。8.12 の項は、心機能低下例と同様に敗血症に伴う頻脈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について注意喚起するため記載した。また、引用項を追記した。8.13 の項は、心機能低下例と同様に敗血症に伴う頻脈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した。また、〈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、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 の速度までと、効能又は効果における用法及び用量が異なることから、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。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喚起として記載した。8.14 の項は、心機能低下例と同様に敗血症に伴う頻脈性不整脈においても、本剤の投与により敗血症に伴う頻脈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。8.15 の項は、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喚起として記載した。

1.8.5　　特定の背景を有する患者に関する注意（案）及びその設定根拠

1.8.5.1　　特定の背景を有する患者に関する注意（案）

今回の申請による変更箇所に下線を付した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈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β1受容体選択的遮断剤であるが、弱いながらもβ2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。［5.9、8.12 参照］

〈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]

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]

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]

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。

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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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。

1.8.5.2 特定の背景を有する患者に関する注意（案）の設定根拠

9.1.1～9.1.7 の項に関しては、現行の添付文書から変更なし。9.1.8 及び 9.1.9 の項に関しては、敗血症に伴う頻脈性不整脈患者を対象とした ONO-1101-32 試験において、左室駆出率 50%未満が 35.3%（53/151 名）であったことから、敗血症では、心機能低下例が多く含まれるため、本剤の陰性変力作用が心機能を悪化させる可能性を踏まえ、左室収縮機能障害のある患者及び非代償性心不全の患者を慎重投与に設定した。

1.8.6 相互作用

現行の添付文書から変更なし。

1.8.7 副作用（案）及びその設定根拠

1.8.7.1 副作用（案）

今回の申請による変更箇所に下線を付した。

11.1 重大な副作用

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]

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

1.8.7.2 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、心室性不整脈の承認申請時における臨床試験、及び敗血症に伴う頻脈性不整脈の副作用（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。

1.8.8 過量投与

現行の添付文書から変更なし。

1.8.9 適用上の注意

現行の添付文書から変更なし。

1.8.10 その他の注意

現行の添付文書から変更なし。

1.8.11 引用文献

1） 日本集中治療医学会と日本救急医学会合同（日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会）日本版敗血症診療ガイドライン 2016（J-SSCG2016）.

2） Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:801-10.

3） Hayakawa M, Saito S, Uchino S, Yamakawa K, Kudo D, Iizuka Y, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of severe sepsis of 3195 ICU-treated adult patients throughout Japan during 2011-2013. J Intensive Care. 2016;4:44.

4） Ogura H, Gando S, Saitoh D, Takeyama N, Kushimoto S, Fujishima S, et al. Epidemiology of severe sepsis in Japanese intensive care units: a prospective multicenter study. J Infect Chemother. 2014;20:157-62.

5） Fujishima S, Gando S, Saitoh D, Mayumi T, Kushimoto S, Shiraishi S, et al. A multicenter, prospective evaluation of quality of care and mortality in Japan based on the Surviving Sepsis Campaign guidelines. J Infect Chemother. 2014;20:115-20.

6） 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会．日本集中治療医学会第 1 回 Sepsis Registry 調査　2007 年の重症敗血症および敗血症性ショックの診療結果報告．日集中医誌．2013;20:329-34.

7） Abe T, Ogura H, Shiraishi A, Kushimoto S, Saitoh D, Fujishima S, et al. Characteristics, management, and in-hospital mortality among patients with severe sepsis in intensive care units in Japan: the FORECAST study. Crit Care. 2018;22:322.

8） 畠山　登，青木　優太，木下　浩之，寺前　洋生，松田　直之，山崎　光章．全身性炎症反応症候群（SIRS）と頻脈性不整脈，その治療戦略．日本臨床麻酔学会誌．2010;30:765-70.

9） 松田　直之. 敗血症の病態生理. 救急医学 2015;39:136-48.

10） Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock.Ann Intern Med 1984;100:483-90.

11） 大石　悠理, 川西　進, 佐々木　彩, 小林　浩之, 實金　健, 時岡　宏明. 難治性の発作性心房細動に塩酸ランジオロールが有効であった非手術患者 2 症例．J anesth. 2008;22(suppl):1.

12） ICU 実践ハンドブック改訂版〜病態ごとの治療・管理の進め方．清水　敬樹（編集）羊土社

1.8.12　添付文書（案）

次頁以降に、本剤の添付文書（案）を示した。

なお、添付文書（案）17.1.8 国内後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験における「本剤を投与しない既存治療」及び「既存治療群」は、本文書を含む申請資料中の「無治療群」と同義である。

最新の添付文書を参照すること

添付文書（案）
貯　　法：室温保存
有効期間：３年

劇薬、処方箋医薬品[注)]

日本標準商品分類番号 872123		
	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
販売開始	2002 年 9 月	2015 年 5 月

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

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

---

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈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。］

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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
剤　形	凍結乾燥注射剤（バイアル）	
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）
性　状	白色の塊又は粉末	

4. 効能又は効果

○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

〇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
〇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

5. 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、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]
〈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]
〈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〉
5.5 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。
5.6 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〉
5.7 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、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 65 mmHg 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。
5.8 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]
5.9 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]
5.10 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。

6. 用法及び用量
〈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。
〈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。
〈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、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、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。

〈敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：
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、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。

7. 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

（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	
	0.125 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	
	0.125 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

7.4.2 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

7.4.3 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

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

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	1～10 μg/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

7.4.5 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

〈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、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（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。

〈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］

〈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。［17.1.6-17.1.8 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］

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、5.4、5.8、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、5.8 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。

〈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、5.7、5.8、5.9、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、〈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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈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。[5.9、8.12 参照]

〈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]

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]

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]

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。

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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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。

10. 相互作用

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	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	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

ジルチアゼム等 ［18.2.6 参照］	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。	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。
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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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］

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

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β1刺激薬（ドブタミン等）や輸液等を投与する。

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。

15. その他の注意

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。

16. 薬 物 動 態

16.1 血中濃度

16.1.1 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 41.8 mL/min/kg、分布容積（V_d）は 242 mL/kg である。[1)]［7.6 参照］

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

平均値±標準偏差

16.1.2 1 分間＋60 分間静脈内持続投与（健康成人）

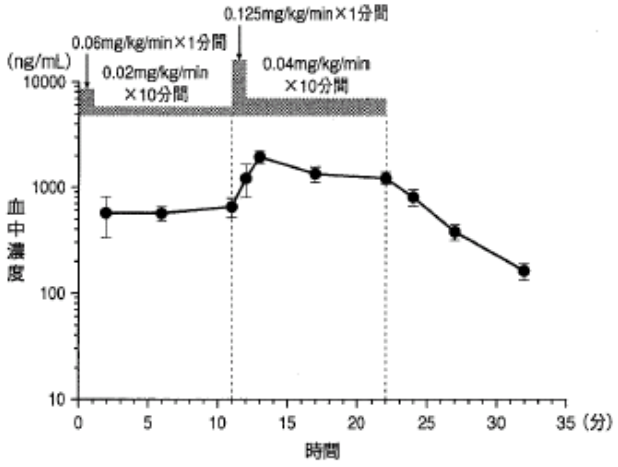
健康成人 5 例に 0.25mg/kg/min で 1 分間投与後、0.04mg/kg/min で 60 分間静脈内持続投与すると、全血中濃度は投与 2 分後で最高に達し、その全血中濃度（C_{max}）は 2,008ng/mL を示すが、その後全血中濃度は低下し、投与開始 5 分後にほぼ定常濃度となり、投与 61 分後の全血中濃度（C_{61min}）は 1,237ng/mL である。AUC は 82.43μg･min/mL、投与終了後の血中半減期（$T_{1/2}$）は 3.47 分である。[1]［7.6 参照］

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

平均値±標準偏差

16.1.3 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。[2]［7.6 参照］



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

平均値±標準偏差

16.3 分布

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]

16.4 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]［9.1.4、9.3.1 参照］

16.5 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]［9.2.1 参照］

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝障害患者

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 4.0 分であり、健康成人と差がないことが示された。[3]［9.3.1 参照］

	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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

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。なお、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][8.5 参照]

17.1.2 国内臨床試験

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。[6~9]

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

本剤を複数回投与した 10 例において、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] 主な副作用は、低血圧であった。[7.6 参照]

〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

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] 安全性評価対象 98 例中、主な副作用は、低血圧 11 例（11.2%）であった。

17.1.5 国内臨床試験

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。[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。[8.4 参照]

〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉

17.1.6 国内後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験

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。また、安全性評価対象 93 例中 8 例（8.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血圧低下・収縮期血圧低下・低血圧 4 例（4.3%）であった。なお、本剤は 1μg/kg/min にて静脈内持続投与を開始し、原則 1μg/kg/min の増減幅で適宜調節し、最大投与量として 10μg/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 例)	48.0%*
ジゴキシン群	13.3%(13 / 98 例)	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）

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]［7.7 参照］

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）

〈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〉

17.1.7 国内後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験

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。また、安全性評価対象 29 例中 10 例（34.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血圧低下・低血圧 6 例（20.7%）であった。なお、本剤は 1μg/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→10μg/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 10μg/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 40μg/kg/min まで増量可とした。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]［5.6、7.7 参照］

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)
＜10μg/kg/min	20.7%（6 例）	62.1%（18 例）
＝10μg/kg/min	75.9%（22 例）	27.6%（8 例）
＞10μg/kg/min	3.4%（1 例）	10.3%（3 例）

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

〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

17.1.8 国内後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験

敗血症に伴う頻脈性不整脈（心房細動・粗動、洞性頻脈）を対象に、本剤を投与しない既存治療を対照とした非盲検無作為化並行群間比較試験を実施した。主要評価項目である登録 24 時間後における心拍数を 60~94 回／分に調節できた患者の割合（目標達成患者の割合）において、本剤群は目標達成率を増加させた。また、安全性評価対象の本剤群 77 例中 12 例（15.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血圧低下・低血圧 6 例（7.8%）であった。なお、本剤は 1μg/kg/min にて静脈内持続投与を開始し、原則 1μg/kg/min の増減幅で適宜調節し、最大投与量として 20μg/kg/min を超えないこととした。[15]［7.7、7.8 参照］

投与群	目標達成患者の割合	p 値 a)
本剤群	54.7%(41 / 75 例)	p=0.0031
既存治療群	33.3%(25 / 75 例)	

a）登録時の心拍数及び年齢により層別した Mantel-Haenszel 検定を実施した。

副次評価項目である登録 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）を発現した患者割合は、本剤群 9.3%（7/75 例）、既存治療群 25.3%（19/75 例）、登録 28 日後までに死亡した患者の割合は、本剤群 12.0%（9/75 例）、既存治療群 20.0%（15/75 例）であった。[15]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

主に心臓に存在するβ1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。

18.2 薬理作用

18.2.1 β1受容体選択性

［9.1.1、9.1.5 参照］

（1）ランジオロール塩酸塩のβ1及びβ2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*）。[16]

（2）ランジオロール塩酸塩のβ1（摘出心房筋）遮断作用及びβ2（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*）。[17]

（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*）。[17]

18.2.2 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。[17]

18.2.3 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）。[18]

18.2.4 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）。[19]

18.2.5 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*）。[17,20]

（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）。[21]

18.2.6 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）。[22]［10.2 参照］

19. 有効成分に関する理化学的知見

一 般 名：ランジオロール塩酸塩（Landiolol Hydrochloride）

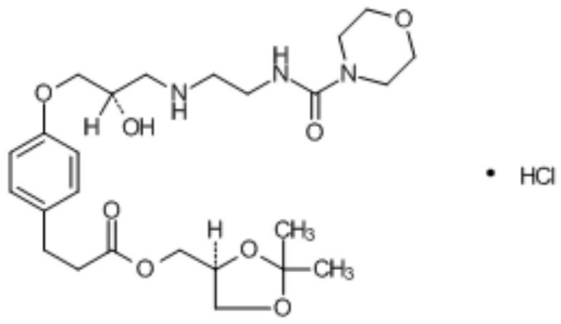
化 学 名：[(*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl 3-[4-[(*S*)-2-hydroxy-3-(2-morpholinocarbonylamino)ethylamino]propoxy]phenylpropionate monohydrochloride

分 子 式：$C_{25}H_{39}N_3O_8$・HCl

分 子 量：546.05

性　　状：本品は白色の結晶性の粉末である。
本品は水又は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。

化学構造式：



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）

21. 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。

22. 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］

23. 主要文献

1）中島光好ほか：臨床医薬，2000；**16**：1531-1556

2）村上　眞ほか：Drug Metab.Pharmacokinet.，2005；**20**：337-344

3）高畑武功ほか：Drugs R D，**6**：2005；385-394

4）恒川　健ほか：薬物動態，1997；**12**：31-41

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，1997；**13**：4949-4978

7）吉矢生人ほか：臨床医薬，2002；**18**：1049-1076
8）吉矢生人ほか：臨床医薬，2000；**16**：1557-1577
9）裏辻悠子ほか：臨床医薬，1997；**13**：5009-5026
10）妙中信之ほか：Am.J.Cardiovasc.Drugs，2013；**13**：353-364
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.，2013；**33**：505-514
13）永井良三ほか：Circ.J.，2013；**77**：908-916
14）池田隆徳ほか：Circ.J.，2019；**83**：1456-1462
15）小野薬品工業：〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉後期第Ⅱ/Ⅲ相試験（社内資料；2020 年●月●日承認、CTD 2.7.6.1）
16）榊原陵治ほか：β 受容体に対する Ki 値（社内資料）
17）代谷　務ほか：基礎と臨床，1997；**31**：2913-2923
18）代谷　務ほか：基礎と臨床，1997；**31**：2925-2937
19）代谷　務ほか：頻脈時の心拍出量減少改善作用（社内資料）
20）村木克彦ほか：J.Pharmacol.Exp.Ther.，1996；**278**：555-563
21）代谷　務ほか：基礎と臨床，1997；**31**：2967-2975
22）代谷　務ほか：薬力学的薬物相互作用（社内資料）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 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 号

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

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　一塩酸塩

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

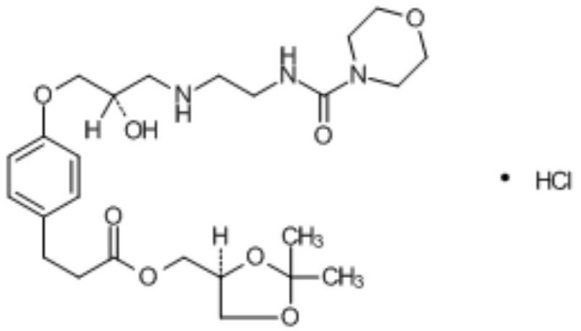
1.9.2 INN

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

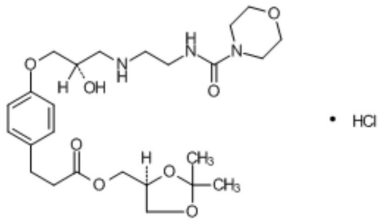
$C_{25}H_{39}N_3O_8$・HCl、546.05

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

（現行）

化学名・別名	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（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	○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
用法・用量	〈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。 〈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。 〈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 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。 〈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 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。

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（敗血症に伴う頻脈性不整脈）

<table>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="2">劇薬</td><td colspan="2">原体・製剤</td><td colspan="2">処方せん医薬品</td><td>製剤</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="7">原体：ランジオロール塩酸塩
製剤：オノアクト点滴静注用 50mg
（1 バイアル中にランジオロール塩酸塩として 50 mg 含有）
オノアクト点滴静注用 150mg
（1 バイアル中にランジオロール塩酸塩として 150 mg 含有）</td></tr>
<tr><td rowspan="11">毒性</td><td colspan="7">急性</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td colspan="3">投与経路</td><td colspan="3">概略の致死量</td></tr>
<tr><td>ラット♂♀</td><td colspan="3">静脈</td><td colspan="3">150 mg/kg</td></tr>
<tr><td>イヌ♂</td><td colspan="3">静脈</td><td colspan="3">100 mg/kg</td></tr>
<tr><td>イヌ♂</td><td colspan="3">静脈（1 時間持続）</td><td colspan="3">20 mg/kg/min</td></tr>
<tr><td>イヌ♂</td><td colspan="3">静脈（6 時間持続）</td><td colspan="3">>5 mg/kg/min</td></tr>
<tr><td>イヌ♂</td><td colspan="3">静脈（24 時間持続）</td><td colspan="3">5 mg/kg/min</td></tr>
<tr><td colspan="7">亜急性</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量</td><td>無毒性量</td><td colspan="2">主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4 週</td><td>静脈</td><td>12.5、25、50、100 mg/kg</td><td>50 mg/kg/日</td><td colspan="2">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</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>2 週</td><td>静脈（1 時間持続）</td><td>1、2 mg/kg/min</td><td>2 mg/kg/min</td><td colspan="2">PR 時間の延長</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>4 週</td><td>静脈</td><td>12.5、25、50 mg/kg</td><td>12.5 mg/kg/日</td><td colspan="2">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</td></tr>
</table>

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（敗血症に伴う頻脈性不整脈）

<table>
<tr><td>毒性</td><td>
単回
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量</th><th>概略の致死量</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>－</td><td>静脈（24 時間持続）</td><td>0.2、1、5 mg/kg/min</td><td>5 mg/kg/min</td><td>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</td></tr>
</table>
反復
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量</th><th>無毒性量</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>4 週</td><td>静脈（24 時間持続）</td><td>0、0.04、0.2、1 mg/kg/min</td><td>1 mg/kg/min</td><td>なし</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>
〈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%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>件数</th><th>臨床検査異常の種類</th><th>件数</th></tr>
<tr><td>血圧低下</td><td>65</td><td>ALT（GPT）上昇</td><td>4</td></tr>
<tr><td>徐脈</td><td>3</td><td>AST（GOT）上昇</td><td>3</td></tr>
<tr><td>ST 低下</td><td>2</td><td>総ビリルビン上昇</td><td>3</td></tr>
<tr><td>肺動脈圧上昇</td><td>1</td><td>白血球増多</td><td>2</td></tr>
<tr><td>T 波の陰性化</td><td>1</td><td>LDH 上昇</td><td>2</td></tr>
<tr><td>等</td><td></td><td>等</td><td></td></tr>
</table>
〈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%）
<table>
<tr><th>副作用の種類（発現件数／実施例数）</th><th></th><th>臨床検査値異常の種類（発現件数／実施例数）</th><th></th></tr>
<tr><td>血圧低下</td><td>42/239（17.6%）</td><td>γ-GTP 上昇</td><td>7/198（3.5%）</td></tr>
<tr><td>右脚ブロック</td><td>1/239（0.4%）</td><td>総ビリルビン上昇</td><td>8/235（3.4%）</td></tr>
<tr><td>徐脈（心停止）</td><td>1/239（0.4%）</td><td>ALT（GPT）上昇</td><td>7/239（2.9%）</td></tr>
<tr><td>上室性不整脈</td><td>1/239（0.4%）</td><td>AST（GOT）上昇</td><td>6/239（2.5%）</td></tr>
<tr><td>息苦しい</td><td>1/239（0.4%）</td><td>Al-P 上昇</td><td>5/204（2.5%）</td></tr>
<tr><td>低酸素血症</td><td>1/239（0.4%）</td><td>LDH 上昇</td><td>4/229（1.7%）</td></tr>
<tr><td>心拍出量低下</td><td>1/239（0.4%）</td><td>BUN 上昇</td><td>3/238（1.3%）</td></tr>
</table>
〈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%）
<table>
<tr><th>副作用の種類（発現例数／実施例数）</th><th></th><th>臨床検査値異常の種類（発現例数／実施例数）</th><th></th></tr>
<tr><td>低血圧・血圧低下・収縮期血圧低下</td><td>4/93（4.3%）</td><td>ALT（GPT）増加</td><td>1/93（1.1%）</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>AST（GOT）増加</td><td>1/93（1.1%）</td></tr>
<tr><td>喘息</td><td>1/93（1.1%）</td><td>C-反応性蛋白増加</td><td>1/93（1.1%）</td></tr>
<tr><td>発熱</td><td>1/93（1.1%）</td><td>呼吸音異常</td><td>1/93（1.1%）</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

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（敗血症に伴う頻脈性不整脈）

副作用	〈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〉 副作用発現率（臨床検査値の異常を含む）10 例/29 例（34.5%） 副作用の種類（発現例数／実施例数） 低血圧・血圧低下　6/29（20.7%）　胸部不快感　1/29（3.4%） 徐脈　1/29（3.4%）　悪心　1/29（3.4%） 心不全　1/29（3.4%）　肝機能検査値上昇　1/29（3.4%）			
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（敗血症に伴う頻脈性不整脈）

（今回追加：下線）

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	○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
用法・用量	〈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。 〈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。 〈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、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、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。 〈敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈： 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、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。
劇薬等の指定	

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（敗血症に伴う頻脈性不整脈）

市販名及び有効成分・分量		
毒性		
副作用	〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉 国内後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験の安全性評価対象 77 例中 12 例（15.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血圧低下・低血圧 6 例（7.8%）であった。	
会社	小野薬品工業株式会社	製剤：製造販売

1.12 添付資料一覧
ランジオロール塩酸塩（敗血症に伴う頻脈性不整脈）

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 添付資料一覧
ランジオロール塩酸塩（敗血症に伴う頻脈性不整脈）

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	日本版敗血症診療ガイドライン2016（J-SSCG2016）	日本集中治療医学会と日本救急医学会合同（日本版敗血症診療ガイドライン2016作成特別委員会）	―	―	―	―	―
4.3-2	The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).	Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al.	―	―	―	JAMA. 2016;315: 801-10.	―
4.3-3	Characteristics, treatments, and outcomes of severe sepsis of 3195 ICU-treated adult patients throughout Japan during 2011-2013.	Hayakawa M, Saito S, Uchino S, Yamakawa K, Kudo D, Iizuka Y, et al.	―	―	―	J Intensive Care. 2016;4:44.	―
4.3-4	Epidemiology of severe sepsis in Japanese intensive care units: a prospective multicenter study.	Ogura H, Gando S, Saitoh D, Takeyama N, Kushimoto S, Fujishima S, et al.	―	―	―	J Infect Chemother. 2014;20:157-62.	―
4.3-5	A multicenter, prospective evaluation of quality of care and mortality in Japan based on the Surviving Sepsis Campaign guidelines.	Fujishima S, Gando S, Saitoh D, Mayumi T, Kushimoto S, Shiraishi S, et al.	―	―	―	J Infect Chemother. 2014;20:115-20.	―
4.3-6	日本集中治療医学会第1回Sepsis Registry調査　2007年の重症敗血症および敗血症性ショックの診療結果報告.	日本集中治療医学会 Sepsis Registry委員会.	―	―	―	日集中医誌. 2013;20:329-34.	―
4.3-7	Characteristics, management, and in-hospital mortality among patients with severe sepsis in intensive care units in Japan: the FORECAST study.	Abe T, Ogura H, Shiraishi A, Kushimoto S, Saitoh D, Fujishima S, et al.	―	―	―	Crit Care. 2018;22:322.	―
4.3-8	全身性炎症反応症候群（SIRS）と頻脈性不整脈，その治療戦略.	畠山　登, 青木　優太, 木下　浩之, 寺前　洋生, 松田　直之, 山崎　光章.	―	―	―	日臨麻会誌. 2010;30:765-70.	―

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
4.3-9	敗血症の病態生理.	松田　直之.	－	－	－	救急医学. 2015;39:136-48.	－
4.3-10	Catecholamine treatment for shock--equally good or bad?	Singer M.	－	－	－	Lancet. 2007;370:636-7.	－
4.3-11	Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress.	Dünser MW, Hasibeder WR.	－	－	－	J Intensive Care Med. 2009;24:293-316.	－
4.3-12	Adverse cardiac events during catecholamine vasopressor therapy: a prospective observational study.	Schmittinger CA, Torgersen C, Luckner G, Schröder DC, Lorenz I, Dünser MW.	－	－	－	Intensive Care Med. 2012;38:950-8.	－
4.3-13	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）心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）.	日本循環器学会	2013年	－	－	－	－
4.3-14	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	－	－	－	－
4.3-15	Septic cardiomyopathy.	Vieillard-Baron A.	－	－	－	Ann Intensive Care. 2011;1:6.	－
4.3-16	Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes.	Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al.	－	－	－	Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2:431-9.	－
4.3-17	Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock.	Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al.	－	－	－	Ann Intern Med. 1984;100:483-90.	－

1.12 添付資料一覧
ランジオロール塩酸塩（敗血症に伴う頻脈性不整脈）

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
4.3-18	日本循環器学会／日本TDM学会合同ガイドライン（2013-2014年度合同研究班報告）循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドライン.	日本循環器学会	2015年	－	－	－	－
4.3-19	Practice Patterns and Outcomes of Treatments for Atrial Fibrillation During Sepsis: A Propensity-Matched Cohort Study.	Walkey AJ, Evans SR, Winter MR, Benjamin EJ.	－	－	－	Chest. 2016;149:74-83.	－

1.12 添付資料一覧
ランジオロール塩酸塩（敗血症に伴う頻脈性不整脈）

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
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 *In Vitro -In Vivo* 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							

1.12 添付資料一覧
ランジオロール塩酸塩（敗血症に伴う頻脈性不整脈）

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
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							
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							
5.3.5.1-1	ONO-1101　後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験　敗血症に伴う頻脈性不整脈に対する無治療を対照とした多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験（治験実施計画書番号：ONO-1101-32）	小野薬品工業株式会社	2018年1月～2019年4月	国内	国内	社内資料	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書							
該当資料なし							
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
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
5.3.6-3	安全性定期報告書　オノアクト　心機能低下例第7回	小野薬品工業株式会社	2017年7月～2018年7月	－	－	社内資料	参考
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
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	－	－	－	－	－	－

1.12 添付資料一覧
ランジオロール塩酸塩（敗血症に伴う頻脈性不整脈）

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
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	－	－	－	－	－	－
5.4 参考文献							
5.4-1	日本版敗血症診療ガイドライン2016（J-SSCG2016）	日本集中治療医学会と日本救急医学会合同（日本版敗血症診療ガイドライン2016作成特別委員会）	－	－	－	－	－
5.4-2	The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).	Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al.	－	－	－	JAMA. 2016;315: 801-10.	－
5.4-3	Characteristics, treatments, and outcomes of severe sepsis of 3195 ICU-treated adult patients throughout Japan during 2011-2013.	Hayakawa M, Saito S, Uchino S, Yamakawa K, Kudo D, Iizuka Y, et al.	－	－	－	J Intensive Care. 2016;4:44.	－
5.4-4	Epidemiology of severe sepsis in Japanese intensive care units: a prospective multicenter study.	Ogura H, Gando S, Saitoh D, Takeyama N, Kushimoto S, Fujishima S, et al.	－	－	－	J Infect Chemother. 2014;20:157-62.	－
5.4-5	A multicenter, prospective evaluation of quality of care and mortality in Japan based on the Surviving Sepsis Campaign guidelines.	Fujishima S, Gando S, Saitoh D, Mayumi T, Kushimoto S, Shiraishi S, et al.	－	－	－	J Infect Chemother. 2014;20:115-20.	－
5.4-6	日本集中治療医学会第1回Sepsis Registry調査　2007年の重症敗血症および敗血症性ショックの診療結果報告.	日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会.	－	－	－	日集中医誌. 2013;20:329-34.	－
5.4-7	Characteristics, management, and in-hospital mortality among patients with severe sepsis in intensive care units in Japan: the FORECAST study.	Abe T, Ogura H, Shiraishi A, Kushimoto S, Saitoh D, Fujishima S, et al.	－	－	－	Crit Care. 2018;22:322.	－
5.4-8	全身性炎症反応症候群（SIRS）と頻脈性不整脈，その治療戦略.	畠山　登, 青木　優太, 木下　浩之, 寺前　洋生, 松田　直之, 山崎　光章.	－	－	－	日臨麻会誌. 2010;30:765-70.	－

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
5.4-9	敗血症の病態生理.	松田　直之.	－	－	－	救急医学. 2015;39:136-48.	－
5.4-10	Catecholamine treatment for shock--equally good or bad?	Singer M.	－	－	－	Lancet. 2007;370:636-7.	－
5.4-11	Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress.	Dünser MW, Hasibeder WR.	－	－	－	J Intensive Care Med. 2009;24:293-316.	－
5.4-12	Adverse cardiac events during catecholamine vasopressor therapy: a prospective observational study.	Schmittinger CA, Torgersen C, Luckner G, Schröder DC, Lorenz I, Dünser MW.	－	－	－	Intensive Care Med. 2012;38:950-8.	－
5.4-13	Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis.	Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, Alling DW, Parrillo JE.	－	－	－	Crit Care Med. 1987;15:923-9.	－
5.4-14	Association of Heart Rate with N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Septic Patients: A Prospective Observational Cohort Study.	Hayase N, Yamamoto M, Asada T, Isshiki R, Yahagi N, Doi K.	－	－	－	Shock. 2016;46:642-8.	－
5.4-15	Relative tachycardia in patients with sepsis: an independent risk factor for mortality.	Leibovici L, Gafter-Gvili A, Paul M, Almanasreh N, Tacconelli E, Andreassen S, et al.	－	－	－	QJM. 2007;100:629-34.	－
5.4-16	Heart rate as an independent risk factor in patients with multiple organ dysfunction: a prospective, observational study.	Hoke RS, Müller-Werdan U, Lautenschläger C, Werdan K, Ebelt H.	－	－	－	Clin Res Cardiol. 2012;101:139-47.	－
5.4-17	Impact of prolonged elevated heart rate on incidence of major cardiac events in critically ill patients with a high risk of cardiac complications.	Sander O, Welters ID, Foëx P, Sear JW.	－	－	－	Crit Care Med. 2005;33:81-8.	－

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
5.4-18	Long-term outcomes following development of new-onset atrial fibrillation during sepsis.	Walkey AJ, Hammill BG, Curtis LH, Benjamin EJ.	―	―	―	Chest. 2014;146:1187-95.	―
5.4-19	Incident stroke and mortality associated with new-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with severe sepsis.	Walkey AJ, Wiener RS, Ghobrial JM, Curtis LH, Benjamin EJ.	―	―	―	JAMA. 2011;306:2248-54.	―
5.4-20	Incidence, risk factors and outcomes of new-onset atrial fibrillation in patients with sepsis: a systematic review.	Kuipers S, Klein Klouwenberg PM, Cremer OL.	―	―	―	Crit Care. 2014;18:688.	―
5.4-21	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）心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）.	日本循環器学会	2013年	―	―	―	―
5.4-22	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	―	―	―	―
5.4-23	Septic cardiomyopathy.	Vieillard-Baron A.	―	―	―	Ann Intensive Care. 2011;1:6.	―
5.4-24	Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes.	Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al.	―	―	―	Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2:431-9.	―
5.4-25	Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock.	Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al.	―	―	―	Ann Intern Med. 1984;100:483-90.	―
5.4-26	日本循環器学会／日本TDM学会合同ガイドライン（2013-2014年度合同研究班報告）循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドライン.	日本循環器学会	2015年	―	―		―

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
5.4-27	Practice Patterns and Outcomes of Treatments for Atrial Fibrillation During Sepsis: A Propensity-Matched Cohort Study.	Walkey AJ, Evans SR, Winter MR, Benjamin EJ.	—	—	—	Chest. 2016;149:74-83.	—
5.4-28	Previous prescription of β -blockers is associated with reduced mortality among patients hospitalized in intensive care units for sepsis.	Macchia A, Romero M, Comignani PD, Mariani J, D'Ettorre A, Prini N, et al.	—	—	—	Crit Care Med. 2012;40:2768-72.	—
5.4-29	Microvascular effects of heart rate control with esmolol in patients with septic shock: a pilot study.	Morelli A, Donati A, Ertmer C, Rehberg S, Kampmeier T, Orecchioni A, et al.	—	—	—	Crit Care Med. 2013;41:2162-8.	—
5.4-30	Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock.	Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, et al.	—	—	—	JAMA. 2013;310:1683-91.	—
5.4-31	Combination therapy with milrinone and esmolol for heart protection in patients with severe sepsis: a prospective, randomized trial.	Wang Z, Wu Q, Nie X, Guo J, Yang C.	—	—	—	Clin Drug Investig. 2015;35:707-16.	—
5.4-32	The influence of esmolol on septic shock and sepsis: A meta-analysis of randomized controlled studies.	Liu P, Wu Q, Tang Y, Zhou Z, Feng M.	—	—	—	Am J Emerg Med. 2018;36:470-4.	—
5.4-33	Benefits of Beta-Blockade in Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review.	Lee YR, Seth MS, Soney D, Dai H.	—	—	—	Clin Drug Investig. 2019;39:429-440.	—
5.4-34	インデラル®注射液2 mg（プロプラノロール塩酸塩注射剤）添付文書.	—	—	—	—	—	—
5.4-35	ブレビブロック®注100 mg（エスモロール塩酸塩製剤）添付文書.	—	—	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧
ランジオロール塩酸塩（敗血症に伴う頻脈性不整脈）

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
5.4-36	オノアクト®点滴静注用50 mg／150 mg（注射用ランジオロール塩酸塩）添付文書.	－	－	－	－	－	－
5.4-37	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.	－
5.4-38	敗血症におけるランジオロールの有用性.	與那覇　哲, 田村　隆二, 小田　信子, 丸田　豊明, 新福　玄二, 山下　幸貴, ほか.	－	－	－	日集中医誌. 2011;18:308.	－
5.4-39	敗血症性ショックを伴う発作性心房細動に塩酸ランジオロールを投与し，洞調律に戻った一症例.	平山　敬浩, 別府　賢, 上野　博司, 中嶋　康文, 松山　広樹, 柴崎　雅志, ほか.	－	－	－	日救急医会誌. 2008;19:694.	－
5.4-40	冠動脈バイパス術後縦隔炎に伴う発作性心房細動のコントロールに塩酸ランジオロールが有効であった一症例.	大藤　純, 乾　大資, 山口　治隆, 中瀧　恵実子, 今中　秀光, 西村　匡.	－	－	－	日集中医誌. 2008;15:569-70.	－
5.4-41	当院ICUでの非心臓・大血管術後症例におけるlandiololの使用状況.	横山　健, 干野　あ, 重松　美沙子, 濱岡　早枝子, 長谷川　完, 上村　亮介, ほか.	－	－	－	第89回北海道医学大会集中治療分科会／日本集中治療医学会第18回北海道地方会. 2009;0000:20.	－
5.4-42	術後敗血症性ショック症例における塩酸ランジオロールの検討.	小鹿　雅博, 柴田　繁啓, 高橋　学, 遠藤　重厚.	－	－	－	日救急医会誌. 2009;20:500.	－
5.4-43	敗血症患者に対する塩酸ランジオロール投与の効果と安全性.	御園生　与志, 矢島　聡, 森締　浩, 武田　純三.	－	－	－	日集中医誌. 2010;17:357.	－

1.12 添付資料一覧
ランジオロール塩酸塩（敗血症に伴う頻脈性不整脈）

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
5.4-44	穿孔性腹膜炎の術中循環管理にβ遮断薬を使用した1例.	太田　権守, 赤松　哲也, 田村　栄稔.	－	－	－	日集中医誌. 2010;17:368.	－
5.4-45	Successful management of tachycardiac atrial fibrillation in a septic patient with landiolol.	Yoshida Y, Hongo T, Sakamoto A, Ogawa R.	－	－	－	Anesth Analg. 2005;100: 294.	－
5.4-46	難治性の発作性心房細動に塩酸ランジオロールが有効であった非手術患者2症例.	大石　悠理, 川西　進, 佐々木　彩, 小林　浩之, 實金　健, 時岡　宏明.	－	－	－	J anesth. 2008;22(suppl):1.	－
5.4-47	敗血症時の頻脈性心房細動に対するランジオロールの効果.	辻田　靖之, 牛場　彩, 大内　政嗣, 早藤　清行, 大槻　秀樹, 山根　哲信, ほか.	－	－	－	第57回日本集中治療医学会近畿地方会プログラム抄録集. 2012;53.	－
5.4-48	集中治療領域におけるランジオロールの使用の現状と展望.	佐々木　英昭, 今泉　均, 升田　好樹, 巽　博臣, 後藤　京子, 吉田　真一郎.	－	－	－	ICUとCCU. 2012;36:671-6.	－
5.4-49	敗血症の患者にラリンジアルマスク挿入の刺激が加わったことによる頻脈性心房細動に対し，二度の除細動で改善せず低容量のランジオロールが著効を示した症例.	三浦　梢，越後　憲之.	－	－	－	神奈川医学会雑誌. 2013;40:302.	－
5.4-50	敗血症患者における頻脈性不整脈の検討(症例報告).	大石　悠理, 奥　格, 川上直哉, 篠井　尚子, 三枝秀幸, 進　吉彰, ほか.	－	－	－	日集中医誌. 2014;21:341-5.	－
5.4-51	当センターにおけるランジオロール塩酸塩の使用経験.	山下　和範, 長谷　敦子, 田崎　修, 原　哲也.	－	－	－	蘇生. 2014;33:177.	－
5.4-52	Landiolol, an ultra-short-acting β1-blocker, is useful for managing supraventricular tachyarrhythmias in sepsis.	Okajima M, Takamura M, Taniguchi T.	－	－	－	World J Crit Care Med. 2015;4:251-7.	－

1.12 添付資料一覧
ランジオロール塩酸塩（敗血症に伴う頻脈性不整脈）

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
5.4-53	Efficacy of landiolol for the treatment of junctional ectopic tachycardia resulting from sepsis.	Oka H, Sugimoto M, Azuma H.	－	－	－	Cardiol Young. 2016;26:183-7.	－
5.4-54	敗血症性ショックに合併した頻脈性心房細動に対してミルリノンとランジオロールの併用が有効であった一例.	辻田　靖之, 宮武　秀光, 山根　哲信, 藤井　恵美, 清水　淳次, 園田 寛道, ほか.	－	－	－	日集中医誌. 2016;23 Suppl:804.	－
5.4-55	敗血症患者の頻脈性不整脈に対するランジオロールの使用経験.	木井　菜摘, 佐藤　昌太, 東口　隆, 巽　博臣, 升田 好樹.	－	－	－	日集中医誌. 2016;23 Suppl:422.	－
5.4-56	敗血症性DICにおける塩酸ランジオロールの影響.	御室　総一郎, 土井　松幸, 佐藤　重仁.	－	－	－	日集中医誌. 2015; 22 Suppl: DP86-2.	－
5.4-57	Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of literature.	Khasnis A, Jongnarangsin K, Abela G, Veerareddy S, Reddy V, Thakur R.	－	－	－	Pacing Clin Electrophysiol. 2005;28:710-21.	－
5.4-58	Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction.	Rudiger A, Singer M.	－	－	－	Crit Care Med. 2007;35:1599-608.	－
5.4-59	麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版.	日本麻酔科学会	2016年	－	－	日本麻酔科学会 2016年. 275-6.	－
5.4-60	Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction: comparison of the ultra-short-acting β1-selective blocker landiolol with digoxin (J-Land Study).	Nagai R, Kinugawa K, Inoue H, Atarashi H, Seino Y, Yamashita T, et al.	－	－	－	Circ J. 2013;77:908-16.	－
5.4-61	オノアクト®点滴静注用50 mg／150 mg（ランジオロール塩酸塩）インタビューフォーム.	－	－	－	－		－

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
5.4-62	ICU実践ハンドブック改訂版　病態ごとの治療・管理の進め方（第2版）	－	2019年	－	－	羊土社	－
5.4-63	Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock.	Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al.	－	－	－	Crit Care Med. 2009;37:1670-7.	－
5.4-64	Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality.	Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA.	－	－	－	Crit Care Med. 2011;39:259-65.	－
5.4-65	Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort.	Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK, Bartlett RH.	－	－	－	J Intensive Care Med. 2009;24:35-46.	－
5.4-66	Epidemiology of acute kidney injury in intensive care septic patients based on the KDIGO guidelines.	Peng Q, Zhang L, Ai Y, Zhang L.	－	－	－	Chin Med J. 2014;127:1820-6.	－
5.4-67	Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis.	Gordon AC, Perkins GD, Singer M, McAuley DF, Orme RM, Santhakumaran S, et al.	－	－	－	N Engl J Med. 2016;375:1638-48.	－
5.4-68	Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial.	Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al.	－	－	－	JAMA 2016;316:509-18.	－
5.4-69	90-day mortality of severe sepsis and septic shock is reduced by initiation of oral beta-blocker therapy and increased by discontinuation of a pre-existing beta-blocker treatment.	Fuchs C, Scheer C, Wauschkuhn S, Vollmer M, Rehberg S, Meissner K, et al.	－	－	－	Intensive Care Medicine Experimental. 2015;3(Suppl 1):A88.	－