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

本製造販売承認事項一部変更承認申請に係る開発の経緯図を図 1.5-1 に示した。

開発の経緯図を除く、起源又は発見の経緯及び開発の経緯については、［2.5］参照。

図 1.5-1　ランジオロール塩酸塩 開発の経緯図

試験項目			20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年
臨床的有効性及び安全性	後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（ONO-1101-31 試験）	小児心機能低下例における頻脈性不整脈	[redacted]							
独立行政法人　医薬品医療機器総合機構との対面助言										

[redacted]

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

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	ワソラン®静注 5 mg	インデラル®注射液 2 mg	ジゴシン®注 0.25 mg
一般名	ランジオロール塩酸塩	エスモロール塩酸塩	ベラパミル塩酸塩	プロプラノロール塩酸塩	ジゴキシン
会社名	小野薬品工業株式会社	丸石製薬株式会社	エーザイ株式会社	太陽ファルマ株式会社	太陽ファルマ株式会社
効能又は効果	＜成人＞ ○手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置： 心房細動、心房粗動、洞性頻脈 ○手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置： 心房細動、心房粗動、洞性頻脈 ○心機能低下例における下記の頻脈性不整脈： 心房細動、心房粗動 ○生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合： 心室細動、血行動態不安定な心室頻拍 ○敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈（敗血症に起因するショック時及びアシドーシス時を含む）： 心房細動、心房粗動、洞性頻脈 ＜小児＞ ○心機能低下例における下記の頻脈性不整脈： 上室頻拍、心房細動、心房粗動	手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置	頻脈性不整脈 （発作性上室性頻拍、発作性心房細動、発作性心房粗動）	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	○次の疾患に基づくうっ血性心不全（肺水腫、心臓喘息等を含む） 先天性心疾患、弁膜疾患、高血圧症、虚血性心疾患（心筋梗塞、狭心症等）、肺性心（肺血栓・塞栓症、肺気腫、肺線維症等によるもの）、その他の心疾患（心膜炎、心筋疾患等）、腎疾患、甲状腺機能亢進症ならびに低下症等 ○心房細動・粗動による頻脈 ○発作性上室性頻拍 ○次の際における心不全及び各種頻脈の予防と治療 手術、急性熱性疾患、出産、ショック、急性中毒
添付文書改訂日	—	2016 年 7 月改訂（第 9 版）	2022 年 2 月改訂（第 1 版）	2021 年 12 月改訂（第 14 版）	2020 年 6 月改訂（第 1 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。

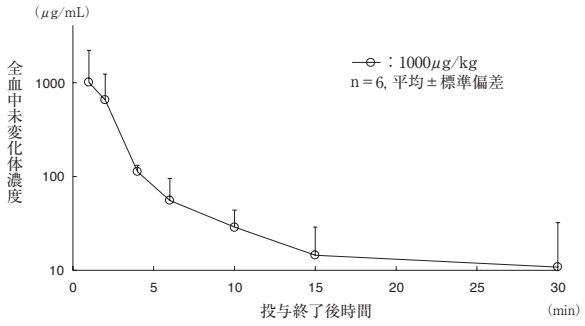
10．その他の注意

（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)]



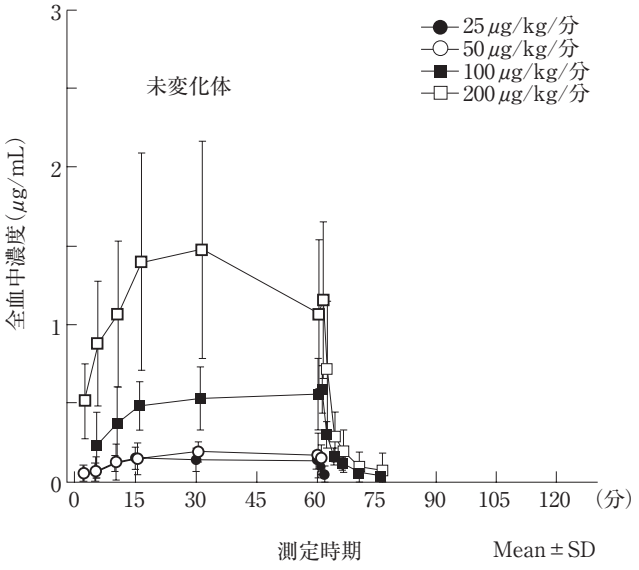
健康成人にエスモロール塩酸塩を1000μg/kgの用量で30秒間かけて単回静脈内投与した時、全血中未変化体は3.6分の半減期で消失し、AUCは3.8μg・min/mL、クリアランスは243mL/min/kg、分布容積は1320mL/kgであった（表１）。代謝物であるASL-8123は投与後100分で最高全血中濃度を示し、約3.5時間の半減期で消失した。

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：$C_{16}H_{25}NO_4\cdot HCl$

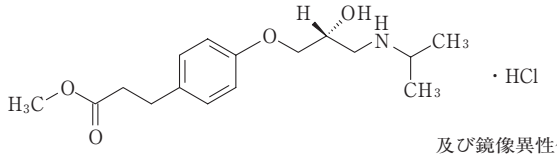
分子量：331.83

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

2022年 2 月改訂（第 1 版）

日本標準商品分類番号
8 7 2 1 2 9

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

承認番号	21900AMX00095000
販売開始	1985年12月

Ca^{++}拮抗性不整脈治療剤
日本薬局方 ベラパミル塩酸塩注射液

劇薬、処方箋医薬品注）

ワソラン®静注5mg
Vasolan® Injection

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

1. 警告
1.1 小児等に本剤を使用する場合、小児等の不整脈治療に熟練した医師が監督すること。基礎心疾患のある場合は、有益性がリスクを上回ると判断される場合にのみ投与すること。
1.2 新生児及び乳児に使用する際には、生命に危険があり、他の治療で効果がない場合にのみ投与すること。[9.7 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 重篤な低血圧あるいは心原性ショックのある患者
［本剤は陰性変力作用ならびに血管拡張作用を有し、血圧を更に低下させることがある。］
2.2 高度の徐脈、洞房ブロック、房室ブロック（第Ⅱ、Ⅲ度）のある患者
［本剤は房室結節、洞結節を抑制する作用を有し、刺激伝導を更に悪化させることがある。］
2.3 重篤なうっ血性心不全のある患者
［本剤は陰性変力作用を有し、心不全症状を更に悪化させることがある。］
2.4 急性心筋梗塞のある患者
［本剤は陰性変力作用を有し、急性心筋梗塞時の心機能を更に悪化させることがある。］
2.5 重篤な心筋症のある患者
［本剤は陰性変力作用を有し、心機能を更に悪化させることがある。］
2.6 静注用 β-遮断剤を投与中の患者［10.1 参照］
2.7 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ワソラン静注5mg
有効成分	ベラパミル塩酸塩　5mg （1管（2mL）中の分量）
添加剤	希塩酸　適量 （1管（2mL）中の分量）
	水酸化ナトリウム　適量 （1管（2mL）中の分量）
	D-ソルビトール　100mg （1管（2mL）中の分量）

3.2 製剤の性状

販売名	ワソラン静注5mg
性状	無色澄明の液
pH	4.5～6.5
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果
頻脈性不整脈
（発作性上室性頻拍、発作性心房細動、発作性心房粗動）

6. 用法及び用量
成人：
通常、成人には1回1管（ベラパミル塩酸塩として5mg）を、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖注射液で希釈し、5分以上かけて徐々に静脈内に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
小児：
通常、小児にはベラパミル塩酸塩として1回0.1～0.2mg/kg（ただし、1回5mgを超えない）を、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖注射液で希釈し、5分以上かけて徐々に静脈内に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意
8.1 心電図を連続的に監視すること。
8.2 頻回の血圧測定を行うこと。
8.3 投与中に徐脈や血圧低下などの異常が観察された場合には、減量又は投与を中止すること。また必要に応じて適切な処置を行うこと。
8.4 投与中に不整脈が停止した場合は、患者の様子を見て投与を中止すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 低血圧の患者
本剤は血管拡張作用を有し、血圧を更に低下させることがある。
9.1.2 第Ⅰ度の房室ブロックのある患者
本剤は房室結節、洞結節を抑制する作用を有し、刺激伝導を更に悪化させることがある。
9.1.3 WPW、LGL症候群のある患者
本剤の房室伝導抑制作用により、心房興奮が副伝導路を通りやすくなる結果として心室細動を生じることがある。
9.1.4 うっ血性心不全のある患者
本剤は陰性変力作用を有し、心不全症状を更に悪化させることがある。
9.1.5 基礎心疾患（心筋症、弁膜症、高血圧性心疾患等）のある患者
本剤は陰性変力作用を有し、心機能を悪化させることがある。
9.1.6 筋ジストロフィーのある患者
本剤は主に平滑筋を弛緩させるが骨格筋に対しても作用を有し、筋収縮力を悪化させることがある。
9.1.7 遺伝性果糖不耐症の患者
本剤の添加剤D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重篤な腎不全のある患者
本剤は肝及び腎で代謝・排泄されるため、このような患者では本剤の血中濃度が予測以上に増加し、副作用に発展することがある。
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重篤な肝不全のある患者
本剤は肝及び腎で代謝・排泄されるため、このような患者では本剤の血中濃度が予測以上に増加し、副作用に発展することがある。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。動物実験（マウス）で本薬の経口投与により胎児毒性（死胚）が報告されている。
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。ヒトにおいて本薬の経口投与で乳汁中への移行が報告されている。
9.7 小児等
新生児及び乳児はカルシウム拮抗剤の感受性が高く、徐脈、心停止等を生じる危険性が大きい。新生児及び乳児に本剤を投与した際、重篤な徐脈や低血圧、心停止等が認められたとの報告がある。[1.2 参照]

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。本剤はCYP3A及びP-糖蛋白の基質であるとともにCYP3A4及びP-糖蛋白に対して阻害作用を有する。[16.4 参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
静注用β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩（インデラル） [2.6 参照]	心機能の低下や徐脈があらわれることがある。	β-遮断剤は本剤と同様に陰性変力作用や徐脈作用を有し、両者の心抑制作用が相互に増強される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血圧降下剤	血圧の低下が増強することがある。	本剤と血圧降下剤の血管拡張作用が増強される。
β-遮断剤 （経口・点眼剤） ラウオルフィア製剤	心機能の低下や徐脈があらわれることがある。自覚症状、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、本剤又は相手薬剤を減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。	本剤は陰性変力作用や房室結節、洞結節を抑制する作用を有し、両者の心抑制作用が相互に増強される。特にジギタリス製剤との3剤併用時には注意すること。
抗不整脈剤 キニジン硫酸塩水和物 プロカインアミド塩酸塩 リドカイン ピルシカイニド塩酸塩水和物 フレカイニド酢酸塩等 低カリウム血症を起こすおそれがある薬剤 利尿剤等	徐脈、房室ブロックがあらわれることがあり、高度の不整脈に発展させることがある。自覚症状、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、本剤又は相手薬剤を減量又は中止すること。	相加的な抗不整脈作用の増強や低カリウム血症により催不整脈作用が生じる。
ジギタリス製剤 ジゴキシン メチルジゴキシン等	高度の徐脈、房室ブロック等の徐脈性不整脈があらわれることがある。また、これらの不整脈を含めたジギタリスの血中濃度上昇による中毒症状（悪心・嘔吐、食欲不振、頭痛、疲労、倦怠感等）があらわれることがある。定期的に心電図検査を行い、ジギタリスの中毒症状の有無を確認し、必要に応じてジギタリスの血中濃度を測定する。異常が認められた場合には、両剤を減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。	相加的な房室結節・洞結節抑制作用の増強やジギタリスの心刺激作用により不整脈が生じる。特にβ-遮断剤との3剤併用時には注意すること。 また、ジギタリスの血中濃度の上昇は本剤のジギタリスの腎排泄抑制によるものと考えられる。
ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	本薬の経口剤では、ダビガトランの抗凝固作用が増強することがある。	本薬の経口剤において、ダビガトランの血中濃度を上昇させるとの報告がある。
吸入麻酔薬	心機能の低下や徐脈があらわれることがある。脈拍数、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。	本剤は陰性変力作用や房室結節、洞結節を抑制する作用を有し、両剤の心抑制作用が相互に増強される。
リトナビル	本剤のAUCが3倍を超えることが予測されるので、本剤を減量するとともに血中濃度のモニターや診察の回数を増やすなど慎重に投与すること。	相手薬剤によるチトクロームP450（CYP3A4）に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる。
インジナビル硫酸塩エタノール付加物 アタザナビル硫酸塩 キヌプリスチン・ダルホプリスチン	本剤の血中濃度が上昇し、副作用を増強するおそれがある。	
イトラコナゾール ミコナゾール	本剤の血中濃度を上昇させることがある。	相手薬剤のチトクロームP450（CYP3A4）の阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度を上昇させる。
アプリンジン塩酸塩	アプリンジンの血中濃度が上昇することがある。異常が認められた場合には、アプリンジンを減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。	本剤によるチトクロームP450（CYP3A4）に対する競合的阻害作用により、相手薬剤の血中濃度を上昇させる。
カルバマゼピン	カルバマゼピンの血中濃度が上昇し、中毒症状（めまい、頭痛等）があらわれることがある。カルバマゼピンの血中濃度に注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。	
ミダゾラム	ミダゾラムの血中濃度が上昇することがある。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。	
セレギリン塩酸塩	セレギリンの作用を増強し、毒性が大幅に増強する可能性がある。	
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇することがある。シクロスポリンの血中濃度に注意し、異常が認められた場合には、シクロスポリンを減量又は中止すること。	
パクリタキセル	パクリタキセルの血中濃度が上昇することがある。異常が認められた場合には、パクリタキセルを減量、投与間隔を延長又は中止するなど適切な処置を行うこと。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビノレルビン酒石酸塩	ビノレルビンの血中濃度が上昇することがある。	本剤によるチトクロームP450（CYP3A4）に対する競合的阻害作用により、相手薬剤の血中濃度を上昇させる。
ゲフィチニブ	ゲフィチニブの血中濃度が上昇し、副作用を増強するおそれがある。	
エレトリプタン臭化水素酸塩	エレトリプタンの血中濃度が上昇することがある。	
テオフィリン アミノフィリン水和物 コリンテオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇することがある。テオフィリンの血中濃度に注意し、異常が認められた場合には、テオフィリン製剤を減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。	本剤による肝薬物代謝酵素阻害作用により、テオフィリンのクリアランスが低下するため、テオフィリンの血中濃度を上昇させる。
リファンピシン フェニトイン フェノバルビタール	本剤の作用が減弱することがある。	相手薬剤のチトクロームP450（CYP3A4）の誘導作用により、本剤の血中濃度を低下させる。
ダントロレンナトリウム	高カリウム血症や心機能低下が生じることがある。	機序は不明である。

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	血圧低下、心室性期外収縮、洞停止、房室ブロック、徐脈、上室性期外収縮、心室性頻拍	脚ブロック、洞房ブロック、一過性心停止	
消化器	悪心、嘔吐	口渇	
内分泌			血中プロラクチンの上昇、男性における血中黄体形成ホルモン・血中テストステロンの低下
肝臓	AST、ALTの上昇等		
その他	胸痛	頭痛、顔面のほてり、臭気感	

13. 過量投与

13.1 徴候・症状

ショック、著明な血圧低下、心不全の悪化、完全房室ブロック等が認められたとの報告がある。

13.2 処置

13.2.1 ショックや心不全の悪化の場合

投与を中止し、昇圧剤、強心薬、輸液等の投与やIABP等の補助循環の適用を考慮すること。

13.2.2 心停止や完全房室ブロックの場合

投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン等の投与や心臓ペーシングの適用を考慮すること。

15. その他の注意

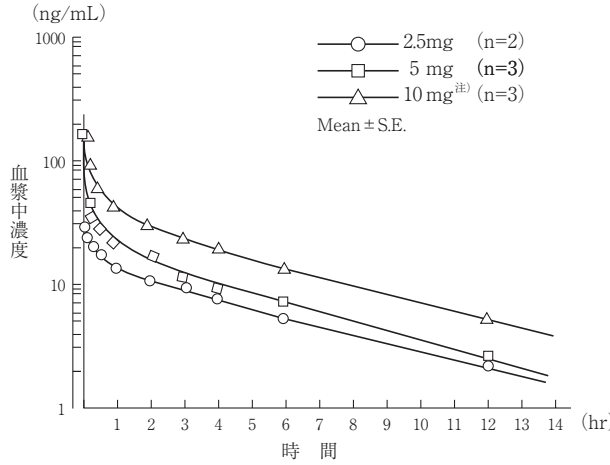
15.1 臨床使用に基づく情報

本薬の経口投与により女性型乳房があらわれたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男子2ないし3名にベラパミル塩酸塩として2.5、5、10mg注）を単回静脈内投与した際、血漿中濃度は急速に低下し、投与後15分以内に最高血漿中濃度の$^1/_2$～$^1/_4$に低下した。半減期及び血漿中濃度曲線下面積（AUC）は下表のごとくである。また、ベラパミル及び代謝物の尿中排泄率は、24時間までに投与量の23.7%であった。



ベラパミル塩酸塩単回静脈内投与後の血漿中濃度

静注（4～5分間）後のベラパミルの半減期、AUC値

投与量	$t_{1/2}\alpha$ (min)	$t_{1/2}\beta$ (min)	$t_{1/2}\gamma$ (hr)	AUC (ng・hr/mL)
2.5mg	2.2	26.2	4.2	93.9
5.0mg	1.0±0.2	32.3±13.8	4.0±0.7	140.6±2.4
10.0mg注)	2.1±0.4	30.3±7.9	4.0±0.1	278.5±19.8

Mean±S.E., n=2～3

注）本剤の承認された用法及び用量は、成人1回1管（ベラパミル塩酸塩として5mg）である。

16.4 代謝

ベラパミルの代謝酵素は主にCYP3A4であり、主要代謝物はN-脱メチル化されたノルベラパミルである[1]。[10. 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 有効率及び発作停止率

二重盲検試験及び一般臨床試験における有効率は81.6%（288/353）である。疾患別の有効率及び発作停止率は下表のごとくである。

	有効率（%）		発作停止率（%）	
	二重盲検試験	一般臨床試験	二重盲検試験	一般臨床試験
発作性上室性頻拍	93.5%（43/46）	84.7%（194/229）	76.1%（35/46）	85.7%（84/98）
発作性心房細動	60.7%（17/28）	66.7%（18/27）	3.6%（1/28）	12.5%（2/16）
発作性心房粗動	71.4%（5/7）	68.8%（11/16）	14.3%（1/7）	25.0%（3/12）

注）一般臨床試験の停止率算出は、停止時間が明示されている症例のみを集計した[2)～6)]。

17.1.2 発作停止までの経過

(1) 発作が停止した症例の静注開始から発作停止までの時間別分布は下表のごとくである。

停止までの時間	二重盲検試験	一般臨床試験
5分以下	51.4%（19/37）	65.2%（58/89）
10分以下	89.2%（33/37）	87.6%（78/89）
10分以上	100.0%（37/37）（20分以内）	100.0%（89/89）

(2) 不整脈停止の過程で洞停止、一過性心停止、心室性期外収縮等の発現や心房細動、心房粗動への移行があらわれることがある[7)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

細胞外液Ca^{++}の細胞内流入阻止に基づくCa^{++}拮抗作用である[14)]。

18.2 Ca^{++}流入を抑え、抗不整脈作用を示す。

モルモット及びウサギの摘出心筋を用いた実験において、slow channelを通るCa^{++}の流入を抑制することが確認されている。

また、麻酔イヌを用いた実験で、特に房室結節に作用して房室伝導系の有効不応期、機能的不応期を延長させ、房室伝導を遅延させる[8)～10)]。

18.3 ノルアドレナリンや電気刺激による実験的不整脈を抑制する。

18.3.1 イヌ摘出心筋を用いた実験において、ノルアドレナリンの房室結節への局所投与によって誘発される上室性頻拍を消失又は著明に軽減する[11)]。

18.3.2 麻酔イヌを用いた実験において、電気刺激によって誘発された心房細動時の心室レートを有意に減少させる[10)]。

18.4 冠状動脈や末梢血管を拡張する。

イヌ摘出心筋や麻酔イヌを用いた実験において、冠状動脈を含む血管平滑筋の興奮－収縮連関を抑制し、冠血流量を増加し、末梢血管抵抗を減少する[12),13)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ベラパミル塩酸塩（Verapamil Hydrochloride）

（別名）：塩酸イプロベラトリル

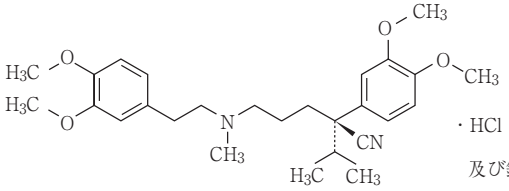
化学名：(2*RS*)-5-[(3, 4-Dimethoxyphenethyl)methylamino]-2-(3, 4-dimethoxyphenyl)-2-(1-methylethyl)pentanenitrile monohydrochloride

分子式：$C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$

分子量：491.06

性　状：ベラパミル塩酸塩は白色の結晶性の粉末で、においはない。本品はメタノール、酢酸（100）又はクロロホルムに溶けやすく、エタノール（95）又は無水酢酸にやや溶けやすく、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

構造式：



及び鏡像異性体

融　点：141～145℃

20. 取扱い上の注意

本剤は光により含量が低下することがあるので、容器は褐色アンプルを使用している。

22. 包装

2mL［アンプル　10管］

23. 主要文献

1) Kroemer H.K. et al.：Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1993；348（3）：332-337 ［VA-3338］
2) 比江嶋一昌ら：臨牀と研究, 1981；58（10）：3416-3418 ［VA-0613］
3) 勝目紘ら：臨牀と研究, 1981；58（4）：1306-1312 ［VA-0617］
4) 河合忠一ら：臨牀と研究, 1984；61（12）：4023-4029 ［VA-1311］
5) 小沢武文ら：臨牀と研究, 1985；62（5）：1657-1667 ［VA-1505］
6) 加藤和三ら：心電図, 1985；5（1）：49-68 ［VA-1404］
7) Singh B.N. et al.：Drugs, 1978；15（3）：169-197 ［VA-2924］
8) Nabata H.：Jpn. J. Pharmacol., 1977；27（2）：239-249 ［VA-0226］
9) Okada T. et al.：Jpn. Circ. J., 1975；39（8）：913-917 ［VA-1614］
10) 池田信男ら：臨牀と研究, 1977；54（12）：4176-4180 ［VA-0231］
11) Motomura S. et al.：Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1981；315（3）：241-248 ［VA-0731］
12) Narimatsu A. et al.：Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1976；294（2）：169-177 ［VA-0318］
13) 古谷幸雄ら：麻酔, 1983；32（4）：409-417 ［VA-0934］
14) Fleckenstein A. et al.：Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1969；264（3）：227-228 ［VA-0130］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社　hhcホットライン
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル　0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

＊＊2021年12月改訂（第14版）
＊2021年７月改訂

日本標準商品分類番号
872123

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

規制区分：劇薬
処方箋医薬品[注1)]
貯　　法：しゃ光して室温保存すること
使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

ベータ遮断性 不整脈・狭心症 治療剤

インデラル®注射液2mg

INDERAL® Injection

プロプラノロール塩酸塩注射剤

太陽ファルマ

【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）	日局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。

注1）注意－医師等の処方箋により使用すること

⑷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。

⑴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。

⑵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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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)
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

症状

心血管系：徐脈、低血圧、及び心原性ショックが発現することがある。QRS延長、1度から3度のAVブロック、心停止が発現することがある。

中枢神経系：眠気、発作、重症の場合は昏睡が生じることがある。

その他：気管支痙攣、高カリウム血症、及び中枢神経系を介した呼吸抑制が生じるおそれがある。

措置

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β1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β2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]

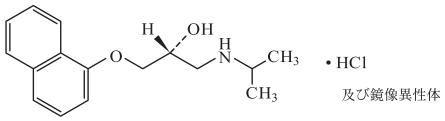
プロプラノロール塩酸塩はラットを用いた実験で内因性交感神経刺激作用を示さなかった。

【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：



及び鏡像異性体

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】

太陽ファルマ株式会社　お客様相談室
〒100-0005　東京都千代田区丸の内1-6-5
電話：0120-533-030
https://www.taiyo-pharma.co.jp

＊製造販売元
太陽ファルマ株式会社
東京都千代田区丸の内 1-6-5

Ⓡ登録商標

2020年6月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
872113

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

ジギタリス配糖体製剤
日本薬局方ジゴキシン注射液

劇薬、処方箋医薬品注1)

ジゴシン®注0.25mg
DIGOSIN® for Injection

承認番号	21800AMX10283
販売開始	1957年10月

注1)注意－医師等の処方箋により使用すること

太陽ファルマ

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 房室ブロック、洞房ブロックのある患者［刺激伝導系を抑制し、これらを悪化させることがある。］
2.2 ジギタリス中毒の患者［中毒症状が悪化する。］
2.3 閉塞性心筋疾患（特発性肥大性大動脈弁下狭窄等）のある患者［心筋収縮力を増強し、左室流出路の閉塞を悪化させることがある。］
2.4 本剤の成分又はジギタリス剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2.5 ジスルフィラム、シアナミドを投与中の患者［10.1参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ジゴシン注0.25mg
有効成分・含有量	1アンプル（1mL中） 日局ジゴキシン　0.25mg
添加剤	1アンプル（1mL中） エタノール　86mg プロピレングリコール　415mg ベンジルアルコール　21mg pH調整剤（リン酸、水酸化ナトリウム）　適量

3.2 製剤の性状

販売名	ジゴシン注0.25mg
剤形	注射剤（褐色透明アンプル）
性状	無色澄明液
pH	6.5±1.0
浸透圧比	非水溶媒含有につき測定不能

4．効能又は効果

○次の疾患に基づくうっ血性心不全（肺水腫、心臓喘息等を含む）
先天性心疾患、弁膜疾患、高血圧症、虚血性心疾患（心筋梗塞、狭心症等）、肺性心（肺血栓・塞栓症、肺気腫、肺線維症等によるもの）、その他の心疾患（心膜炎、心筋疾患等）、腎疾患、甲状腺機能亢進症ならびに低下症等
○心房細動・粗動による頻脈
○発作性上室性頻拍
○次の際における心不全及び各種頻脈の予防と治療
手術、急性熱性疾患、出産、ショック、急性中毒

6．用法及び用量

ジゴキシンとして通常成人に対して
1.急速飽和療法（飽和量：1.0～2.0mg）
1回0.25～0.5mgを2～4時間ごとに静脈内注射し、十分効果のあらわれるまで続ける。
2.比較的急速飽和療法を行うことができる。
3.緩徐飽和療法を行うことができる。
4.維持療法
1日0.25mgを静脈内注射する。
ジゴキシンとして通常小児に対して
1.急速飽和療法
新生児、未熟児：1日0.03～0.05mg/kgを3～4回に分割、静脈内又は筋肉内注射する。
2歳以下：1日0.04～0.06mg/kgを3～4回に分割、静脈内又は筋肉内注射する。
2歳以上：1日0.02～0.04mg/kgを3～4回に分割、静脈内又は筋肉内注射する。
2.維持療法
飽和量の1/10～1/5量を静脈内又は筋肉内注射する。

7．用法・用量に関連する注意

飽和療法は過量になりやすいので、緊急を要さない患者には治療開始初期から維持療法による投与も考慮すること。

8．重要な基本的注意

8.1 本剤を投与する場合には観察を十分に行い、過去2～3週間以内にジギタリス剤又はその他の強心配糖体が投与されているか否かを確認したのち、慎重に投与量を決定すること。
8.2 本剤の至適投与量は患者により個人差があるので、少量から投与を開始し、観察を十分に行い投与量を調節すること。
8.3 本剤は種々の薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤または他剤を休薬する場合は本剤の血中濃度の推移、自覚症状、心電図等に注意し、慎重に投与すること。［10.参照］
8.4 ジギタリス中毒の症状（嘔気、嘔吐、不整脈等）があらわれることがあるので、消化器・神経系自覚症状、心電図、血中濃度測定等必要に応じ観察するとともに腎機能、血清電解質（カリウム、マグネシウム、カルシウム）、甲状腺機能等の誘因に注意すること。［9.1.3、9.1.5、9.1.6、9.2.1、9.2.2、9.7、9.8、10.2、11.1.1参照］

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 急性心筋梗塞のある患者
心筋収縮力増強により心筋虚血を悪化させるおそれがある。
9.1.2 心室性期外収縮のある患者
中毒が発現した場合鑑別ができないおそれがある。
9.1.3 心膜炎、肺性心のある患者
少量で中毒を起こすおそれがある。［8.4、11.1.1参照］
9.1.4 WPW症候群のある患者
副伝導路の伝導速度を速め、不整脈が悪化するおそれがある。
9.1.5 電解質異常（低カリウム血症、高カルシウム血症、低マグネシウム血症等）のある患者
少量で中毒を起こすおそれがある。［8.4、11.1.1参照］
9.1.6 甲状腺機能低下症のある患者［本剤の血中濃度が高くなり、作用が増強し、中毒を起こすおそれがある。］［8.4、11.1.1参照］
9.1.7 甲状腺機能亢進症のある患者［本剤の血中濃度が低くなり、作用が減弱し、大量投与を要することがある。］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎疾患のある患者
本剤の排泄が遅延し、中毒を起こすおそれがある。［8.4、11.1.1参照］
9.2.2 血液透析を受けている患者
本剤の排泄が遅延する。また、透析により、血清カリウム値が低下する可能性があるため、中毒を起こすおそれがある。［8.4、11.1.1参照］

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。ジゴキシンはヒトで乳汁中へ微量ながら移行する。

9.7 小児等

9.7.1 乳児、幼児、小児

少量から投与を開始し、血中濃度や心電図等を監視するなど、観察を十分に行い、慎重に投与すること。ジギタリス中毒があらわれやすい。[8.4、11.1.1参照]

9.7.2 低出生体重児、新生児

外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与（99～234mg/kg）により、中毒症状（あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等）が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している。

9.8 高齢者

少量から投与を開始し、血中濃度等を監視するなど、観察を十分に行い、慎重に投与すること。ジギタリス中毒があらわれやすい。[8.4、11.1.1参照]

10. 相互作用

本剤はP糖蛋白質の基質であるため、本剤の血中濃度はP糖蛋白質に影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジスルフィラム ノックビン シアナミド シアナマイド [2.5参照]	顔面紅潮、血圧低下、胸部圧迫感、心悸亢進、呼吸困難、失神、頭痛、悪心、嘔吐、めまい、痙攣等があらわれることがある。	本剤はエタノールを含有しているため、ジスルフィラム・シアナミド－アルコール反応を起こすことがある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
解熱・鎮痛・消炎剤 インドメタシン ジクロフェナク　等 [8.4参照]	本剤の作用を増強することがある。ジギタリス中毒の症状（悪心・嘔吐、不整脈等）があらわれることがある。	本剤の腎排泄が抑制され、血中濃度が上昇するとの報告がある。
トラゾドン [8.4参照]		機序は不明であるが、本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。
スキサメトニウム塩化物水和物	併用により重篤な不整脈を起こすおそれがある。治療上やむを得ないと判断される場合を除き、スキサメトニウム塩化物を投与しないこと。	スキサメトニウム塩化物水和物の血中カリウム増加作用又はカテコールアミン放出が原因と考えられている。
不整脈用剤 アミオダロン キニジン ピルメノール フレカイニド ピルシカイニド塩酸塩水和物 プロパフェノン ベプリジル　等 [8.4参照]	本剤の作用を増強することがある。ジギタリス中毒の症状（悪心・嘔吐、不整脈等）があらわれることがある。	機序不明なものも含まれるが、本剤の腎排泄が抑制されることによる血中濃度上昇、あるいは、薬力学的相互作用による刺激伝導抑制等があらわれることがある。
β遮断剤 プロプラノロール アテノロール カルベジロール　等 [8.4参照]		薬力学的相互作用により、伝導抑制増強、徐脈の誘発があらわれることがある。また、カルベジロールでは本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤 カリウム排泄型利尿剤 チアジド系利尿剤 フロセミド　等 アセタゾラミド [8.4参照]	本剤の作用を増強することがある。ジギタリス中毒の症状（悪心・嘔吐、不整脈等）があらわれることがある。	過度の利尿により、血中カリウム値が低下しやすくなるとの報告がある。
利尿剤 スピロノラクトン [8.4参照]		本剤の腎排泄が抑制され、血中濃度が上昇するとの報告がある。
利尿剤 トルバプタン [8.4参照]		P糖蛋白質を介した本剤の排泄の抑制により、血中濃度が上昇するとの報告がある。
血圧降下剤 レセルピン系薬剤 [8.4参照]		薬力学的相互作用により、伝導抑制の増強、徐脈の誘発があらわれることがある。
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 テルミサルタン [8.4参照]		機序は不明であるが、本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。
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 [8.4参照]		本剤の腎排泄が抑制され、血中濃度が上昇するとの報告がある。
HMGCoA還元酵素阻害剤 フルバスタチン [8.4参照]		機序は不明であるが、本剤の最高血中濃度の上昇が認められたとの報告がある。
HMGCoA還元酵素阻害剤 アトルバスタチン [8.4参照]		P糖蛋白質を介した本剤の排泄の抑制により血中濃度の上昇が示唆されている。
ポリスチレンスルホン酸塩 [8.4参照]		腸内のカリウムイオンとのイオン交換により、血中カリウム値が低下するとの報告がある。
交感神経刺激剤 アドレナリン イソプレナリン　等 [8.4参照]		薬力学的相互作用により不整脈があらわれることがある。
副腎皮質ホルモン剤 [8.4参照]		副腎皮質ホルモンにより低カリウム血症が起こるためと考えられている。
ビタミンD製剤 カルシトリオール　等 [8.4参照]		ビタミンD製剤により血中カルシウム値が上昇するためと考えられている。
カルシウム（注射剤）（カルシウム値の補正に用いる場合を除く） グルコン酸カルシウム水和物 塩化カルシウム水和物 [8.4参照]	静注により急激に血中カルシウム濃度が上昇するとジゴキシンの毒性が急激に出現することがある。治療上やむを得ないと判断される場合を除き、カルシウム注射剤を投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、急激にカルシウム濃度を上昇させるような使用法は避けること。	本剤の催不整脈作用は、心筋細胞内カルシウム濃度に依存すると考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルシウム（経口剤） カルシウム含有製剤 高カロリー輸液　等 ［8.4参照］	本剤の作用を増強することがある。ジギタリス中毒の症状（悪心・嘔吐、不整脈等）があらわれることがある。	これらの薬剤により血中カルシウム値が上昇するためと考えられている。
シクロスポリン ［8.4参照］		本剤の腎排泄が抑制され、血中濃度が上昇するとの報告がある。
抗生物質製剤 クラリスロマイシン ［8.4参照］		P糖蛋白質を介した本剤の排泄の抑制により、血中濃度が上昇するとの報告がある。
抗生物質製剤 アムホテリシンB エンビオマイシン ［8.4参照］		これらの薬剤により血中カリウム値が低下するためと考えられている。
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル ［8.4参照］		P糖蛋白質を介した本剤の排泄の抑制により、血中濃度が上昇するとの報告がある。
エトラビリン ［8.4参照］		P糖蛋白質阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。
C型肝炎治療剤 レジパスビル・ソホスブビル ［8.4参照］		レジパスビルのP糖蛋白質阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。
化学療法剤 イトラコナゾール スルファメトキサゾール・トリメトプリム ［8.4参照］		本剤の腎排泄が抑制され、血中濃度が上昇するとの報告がある。
抗甲状腺剤 チアマゾール プロピルチオウラシル ［8.4参照］		甲状腺機能亢進の改善に伴いクリアランスが正常になるため、本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。
ベムラフェニブ ［8.4参照］		P糖蛋白質阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。
カルバマゼピン	本剤の作用を減弱することがある。	併用後、本剤の血中濃度の低下が認められたとの報告がある。
抗生物質製剤 リファンピシン		肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の血中濃度が低下するとの報告がある。
甲状腺製剤 レボチロキシン リオチロニン		甲状腺機能低下の改善に伴いクリアランスが正常になるため、本剤の血中濃度が低下するとの報告がある。
アカルボース ミグリトール		併用により本剤の血中濃度の低下が認められたとの報告がある。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品		本剤の排泄が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。
ブピバカイン塩酸塩水和物	ブピバカイン塩酸塩水和物の副作用を増強したとの報告がある。	薬力学的相互作用によると考えられている。
ヘパリン	ヘパリンの作用を減弱するおそれがある。	抗凝血作用に拮抗すると考えられている。
制吐作用を有する薬剤 スルピリド メトクロプラミド ドンペリドン　等 ［8.4参照］	ジギタリス中毒の症状（悪心・嘔吐、食欲不振等）を不顕化するおそれがある。	これらの薬剤の制吐作用のため本剤の中毒症状が判別しにくくなる。

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 ジギタリス中毒（頻度不明）

高度の徐脈、二段脈、多源性心室性期外収縮、発作性心房性頻拍等の不整脈があらわれることがある。また、さらに重篤な房室ブロック、心室性頻拍症あるいは心室細動に移行することがある。初期症状として消化器、眼、精神神経系症状があらわれることが多いが、それらの症状に先行して不整脈が出現することもある。［8.4、9.1.3、9.1.5、9.1.6、9.2.1、9.2.2、9.7、9.8、11.2、13.1、13.2参照］

11.1.2 非閉塞性腸間膜虚血（頻度不明）

腸管壊死に至った例も報告されている。激しい腹痛、血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	頻度不明
消化器注）	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢等
眼注）	視覚異常（光がないのにちらちら見える、黄視、緑視、複視等）
精神神経系注）	めまい、頭痛、失見当識、錯乱、譫妄等
肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-Pの上昇
血液	血小板数減少
過敏症	発疹、蕁麻疹、紫斑、浮腫等
その他	女性型乳房、筋力低下

注）［11.1.1参照］

13．過量投与

13.1 症状

ジギタリス中毒が起こることがある。［11.1.1参照］

13.2 処置

次のような処置を行う。［11.1.1参照］

・心電図
　直ちに心電図による監視を行い、上記のジギタリス中毒特有の不整脈の発現に注意する。
・重篤な不整脈の治療法
　徐脈性不整脈及びブロックにはアトロピン等が用いられる。（徐脈性不整脈に通常用いられる交感神経刺激剤はジギタリス中毒には用いない。）
　重篤な頻脈性不整脈が頻発するときは塩化カリウム、リドカイン、プロプラノロール等が用いられる
・血清電解質
　特に低カリウム血症に注意し、異常があれば補正する。
　高カリウム血症には、炭酸水素ナトリウム、グルコース・インスリン療法、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム等が用いられる。
・腎機能：ジゴキシンは腎排泄型であるので腎機能を正常に保つ。
　血液透析は一般に無効である。

14．適用上の注意

14.1 筋肉内注射時

筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため以下の点に注意すること。

・筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ必要最小限度に行うこと。
　なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。
　また、乳幼小児に連用することは好ましくない。
・神経走行部位を避けるよう注意すること。
・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血流の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

16．薬物動態

16.4 代謝

本剤は一部代謝される。主な代謝物は薬理活性のないdihydrodigoxinとdihydrodigoxigenin、薬理活性を持つdigoxigenin-bis-digitoxiside及びdigoxigenin-mono-digitoxisideである[1)]。主な代謝酵素は肝薬物代謝酵素チトクロームP450（CYP）3Aが考えられている[2)]。

16.5 排泄

本剤は大部分が未変化体で尿中排泄される。腎排泄を主経路とし、糸球体濾過とP糖蛋白質を介する尿細管分泌により尿中に排泄される[3),4)]。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

筋細胞膜のNa+,K+-ATPase阻害作用に基づく心筋収縮力増大作用が主体となる。

18.2 心臓に対する作用

Ca^{2+}利用効率低下状態にある心不全はジゴキシンによって正常レベルまで効率が高められた結果、強心作用が発揮される[5)]。

迷走神経刺激作用、頸動脈洞を介する迷走神経反射等のほかに抗交感神経作用により徐脈をもたらす（イヌ）[6)]。

刺激伝導速度の抑制、不応期の延長（イヌ）等の作用によって抗不整脈作用を示すものと考えられる[6)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ジゴキシン（Digoxin）（JAN）

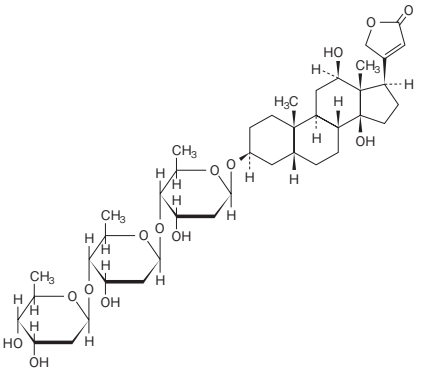
化学名：3*β*-[2,6-Dideoxy-*β*-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-dideoxy-*β*-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-dideoxy-*β*-D-*ribo*-hexopyranosyloxy]-12*β*,14-dihydroxy-5*β*,14*β*-card-20(22)-enolide

分子式：$C_{41}H_{64}O_{14}$

分子量：780.94

性　状：無色～白色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。
ピリジンに溶けやすく、エタノール（95）に溶けにくく、酢酸（100）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式：



22．包装

1mL×10アンプル

23．主要文献

1）Doherty,J.E.et al.：Prog.Cardiovasc.Dis.1978；21（2）：141-158
2）Salphati,L.et al.：Xenobiotica.,1999：29（2）：171-185
3）Tanigawara,Y.et al.：J.Pharmacol.Exp.Ther.,1992；263：840-845
4）Woodland,C.et al.：Ther.Drug Monit.,1998；20：134-138
5）Lee,K.S.et al.：Pharmacol.Rev.,1971；23（3）：193-261
6）Schaal,S.F.et al.：Cardiovasc. Res.1968；2（4）：356-359

24．文献請求先及び問い合わせ先

太陽ファルマ株式会社　お客様相談室
〒100-0005　東京都千代田区丸の内1-6-5
電話：0120-533-030
https://www.taiyo-pharma.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

太陽ファルマ株式会社
東京都千代田区丸の内 1-6-5

®登録商標

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

＜成人＞

○手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：

心房細動、心房粗動、洞性頻脈

○手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：

心房細動、心房粗動、洞性頻脈

○心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：

心房細動、心房粗動

○生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：

心室細動、血行動態不安定な心室頻拍

○敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：

心房細動、心房粗動、洞性頻脈

＜小児＞

○心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：

上室頻拍、心房細動、心房粗動

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、成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

5.1 本剤は、予防的には使用しないこと。

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

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

〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

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

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

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

〈小児の心機能低下例における頻脈性不整脈〉

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

〈生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合〉

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

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

〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

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

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

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

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

1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

本剤は、これまで小児を対象とした治験は実施しておらず、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が、複数の国内臨床研究[1)～26)]において、本剤が心筋症、心筋炎、先天性心疾患及び先天性心疾患の開心術後などの小児の心機能低下例における頻脈性不整脈に対して、有効かつ安全であった旨が報告されている。小児の心機能低下例における頻脈性不整脈で問題となる上室性不整脈の種類は、心房細動、心房粗動及び上室頻拍であり[27) 28)]、特に上室頻拍は最も高頻度に認められる[29)]。これらの頻脈性不整脈が持続すると血行動態が悪化することから、直ちに頻脈性不整脈に対する治療が必要となる[30)]。しかし、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）に対して、国内治療ガイドラインでβ遮断薬が推奨されているにもかかわらず、小児の用法・用量が承認され、安全に投与可能な静注用β遮断薬はない。そのため、成人に対して既承認であり、臨床試験及び国内臨床研究にて即効性及び用量調節性に優れることが示されている本剤の臨床的意義は大きく、臨床現場での必要性は高いと考えた。

そこで、本剤の有効性及び安全性を検討するため、心拍数調節治療が必要な小児の心機能低下例における頻脈性不整脈を対象とした後期第II相／第III相試験（ONO-1101-31 試験）を実施した。その結果、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%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者の割合（解析対象集団：FAS）は 48.0%（12/25 例）であり、事前に規定していた閾値有効率 38.0%を上回った。また、主要評価項目の達成率及び心拍数の推移に年齢区分による違いは認められなかった。

ONO-1101-31 試験に登録された被験者は全例が上室頻拍で、心房細動及び心房粗動は登録されていない。一方、上室頻拍、心房細動及び心房粗動はいずれも大きくは上室不整脈に分類され、治療方針は基本的に同一であり、国内治療ガイドラインにおいてβ遮断薬の使用が

推奨されている[27) 31)]。小児の心機能低下例における頻脈性不整脈で問題となる上室不整脈の種類は、心房細動、心房粗動及び上室頻拍であり[27) 28)]、最も高頻度に認められるものは上室頻拍[29)]であるが、心房細動及び心房粗動も発現時には直ちに治療が必要な不整脈である[27)]。また、表 1.8-1 に示すとおり、本剤の臨床研究報告及び成人の心機能低下例における頻脈性不整脈の特定使用成績調査において小児の心房細動及び心房粗動に対する使用経験は複数報告されている。その中で、心房細動及び心房粗動に対しても本剤による心拍数の減少効果又は洞調律への復帰が認められており、血圧低下等の安全性の懸念は報告されていない。

以上より、本治験では心房細動及び心房粗動に対する評価はできていないものの、臨床研究報告及び特定使用成績調査で本剤が小児の心房細動及び心房粗動にも有効かつ安全に使用された報告があること、国内ガイドラインにて小児の心房細動及び心房粗動に対して β 遮断薬が推奨されていることから、本一変申請における効能又は効果（案）を「小児の心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：上室頻拍、心房細動、心房粗動」と設定した。

効能又は効果に関連する注意について、成人の心機能低下例における頻脈性不整脈と同様の注意が必要と考えているが、小児と成人では対象となる診療科が異なる等、一部違いがあるため、「小児の心機能低下例における頻脈性不整脈」を項立て、小児特有に注意喚起を追記した。

表 1.8-1　小児の心房細動及び心房粗動に対するオノアクトの臨床報告

No	試験の目的及びデザイン	用法・用量（μg/kg/min）	被験者数	年齢／性別	有効性	安全性	基礎心疾患等、不整脈	文献
1	急性心筋炎による心房粗動に対してランジオロールの低用量持続投与が有効であった 1 例	低用量持続投与	1 例	11 日齢／男児	投与後は心房粗動消失、以後出現を認めず	副作用はなく、心機能は徐々に回復	急性心筋炎、心房粗動	4）
2	乳幼児先天性心疾患に合併した頻脈性不整脈および洞性頻脈に対する超短時間作用型β遮断薬:塩酸ランジオロールの効果	開始 12.0±4.3 維持量 6.8±0.9	11 例	平均 24.8±11.3 カ月(10 日齢～108 カ月)	心拍数は、175.5±11.2 bpm から 129.2±8.0 bpm（p<0.05）に有意に低下、全例で目的とする心拍数低下が得られた 不整脈症例のうち 6 例（66.7%）が洞調律に復帰 心拍数低下までの時間は 2.8±0.5 時間	収縮期血圧は 78.0±7.0 から 80.4±4.3 mmHg と有意な変化なし 初期の 1 例で徐脈を認め体外式ペーシングを必要とした	先天性心疾患（術後 9、術前 1） 上室頻拍（異所性接合部頻拍 4、発作性上室頻拍 2）、心房粗動 2、心房細動 1、その他（洞性頻脈 2）	7）
3	小児開心術後急性期頻脈性不整脈に対する超短時間作用型β遮断薬・塩酸ランジオロールの使用経験	症例 1： 開始 40、維持 10 症例 2： 開始 40、維持 10 症例 3： 8 症例 4： 3	4 例	症例 1： 9 歳／女児 症例 2： 10 日齢／男児 症例 3： 6 歳／男児 症例 4： 4 日齢／男児	症例 1：本剤にて心拍数は 90 bpm 台にコントロール、2 日目洞調律に復帰 症例 2：心拍数 180 bpm の接合部異所性頻拍から本剤にて 150 bpm の洞調律に復帰 症例 3：本剤にて心拍数のコントロールを行った 症例 4：術後に心拍数 180 bpm の心房粗動となり、除細動で洞調律に復帰後、本剤にて洞調律を維持	症例 2：翌日 100 bpm に低下し、投与を中止、ペーシングで循環を維持血圧低下を来すことはなかった	症例 1：先天性心疾患（無脾症、肺動脈閉鎖）術後、発作性心房細動 症例 2：先天性心疾患（完全大血管転位）術後、上室頻拍（接合部異所性頻拍） 症例 3：肥大型閉塞性心筋症の術後、上室頻拍（心房頻拍） 症例 4：先天性心疾患（下心臓型総肺静脈還流異常症）術後、心房粗動	16）

No	試験の目的及びデザイン	用法・用量（μg/kg/min）	被験者数	年齢／性別	有効性	安全性	基礎心疾患等、不整脈	文献
4	小児開心術後頻脈性不整脈に対する超短時間作用型β遮断薬；塩酸ランジオロールの使用経験	症例 1： 開始 40、維持 10 症例 2： 開始 40、維持 10 症例 3： 8 症例 4： 開始 3、維持 1	4 例	症例 1： 9 歳／女児 症例 2： 10 日齢／男児 症例 3： 6 歳／男児 症例 4： 4 日齢／男児	症例 1：本剤投与により、1 時間後には心拍数 140 bpm から 120 bpm まで低下、5 時間後に洞調律に復帰 症例 2：心拍数 180～190 bpm から 150 bpm の洞調律に復帰 症例 3：本剤で心房心拍数を制御 症例 4：本剤投与により心拍数は 30 分ほどで 180 bpm から 120 bpm に低下、1γ の持続静注で心拍数は安定	症例 1：1 時間後には収縮期血圧の改善を認めた。本剤による有意な血圧低下は認めなかった 症例 2：48 時間後に心拍数 100 bpm の徐脈となった 症例 3：合併症の気管支喘息悪化なし 症例 4：1γ の持続静注で血圧の低下はなかった 本剤は血圧低下などの循環動態の破綻を招くことはなかった	症例 1：先天性心疾患（無脾症、肺動脈閉鎖）術後、心房細動 症例 2：先天性心疾患（完全大血管転位）術後、上室頻拍（接合部異所性頻拍） 症例 3：肥大型閉塞性心筋症の術後、洞性頻脈 症例 4：先天性心疾患（下心臓型総肺静脈還流異常症）術後、心房粗動	17）
5	乳幼児先天性心疾患に合併した上室性頻脈性不整脈に対する超短時間作用型β遮断薬　－塩酸ランジオロールの有用性－	開始 14.9±6.5 維持 6.9±1.4	7 例	平均 27.9±16.6 カ月	上室性不整脈 6 例中 4 例（66.7%）が洞調律に回復 心拍数は投与後有意に減少、全例で心拍数制御に有効 投与から効果発現までの時間は平均 2.8±0.9 時間	1 例は徐脈を認め、投与を中止 収縮期血圧は有意に低下しなかった	先天性心疾患（無脾症 2、両大血管右室起始症 1、多脾症 1、総肺静脈還流異常症 1、閉塞性肥大型心筋症 1、大血管転位症 1） 上室頻拍（異所性接合部頻拍 2、発作性上室頻拍 1）、心房粗動 2、心房細動 1、その他（洞性頻脈 1）	21）
6	多源性心房頻拍により心原性ショックに陥った不整脈誘発性心筋症の 4 か月乳児例	開始 5 維持 5	1 例	4 カ月／男児	心拍数 200 bpm 台の心房頻拍もしくは心房粗動が 180 bpm 程度にコントロール可能となった	－	急性心不全、心房頻拍もしくは心房粗動	32）

No	試験の目的及びデザイン	用法・用量（μg/kg/min）	被験者数	年齢／性別	有効性	安全性	基礎心疾患等、不整脈	文献
7	特定使用成績調査	症例 1（患者識別番号[redacted]） 開始用量：1.02 最小値～最大値：1.02～2.04 症例 2（患者識別番号[redacted]） 開始用量：0.4 最小値～最大値：0.2～0.4	2 例	症例 1： [redacted]歳／[redacted]児 症例 2： [redacted]歳／[redacted]児	症例 1： 心拍数 本剤使用直前：220 bpm 本剤中止直後：112 bpm 心電図 洞調律復帰：有 本剤の中止理由 効果が認められたため 症例 2： 心拍数 本剤使用直前：154 bpm 本剤中止直後：142 bpm 心電図 洞調律復帰：有 本剤の中止理由 効果不十分なため	症例 1： 有害事象なし 症例 2： 有害事象なし	症例 1： 先天性心疾患、心房細動 症例 2： 慢性心不全、先天性心疾患、心房細動	33）

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

〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

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

〈手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

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

〈成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈〉

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

〈生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合〉

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

〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

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

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 成人の心機能低下例における頻脈性不整脈

本剤 50mg を 50mL に溶解した場合

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

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

7.4.6 小児の心機能低下例における頻脈性不整脈

体重に応じ薬液濃度を調整する。

（1）本剤の投与速度を 0.5～5mL/時とする場合

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

（2）本剤の投与速度を 1～10mL/時とする場合

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

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

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

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉
7.6 本剤を再投与する際の投与間隔は 5～15 分間を目安とすること。なお、再投与は用法及び用量に従って実施すること。[16.1.1-16.1.3、17.1.3 参照]
〈成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉
7.7 心拍数及び血圧等に十分に注意し、慎重に、狭い用量幅で用量を調節すること。[17.1.6-17.1.9 参照]
〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉
7.8 投与開始時及び増量時は、慎重かつ頻回に心拍数及び血圧をモニタリングすること。[17.1.8 参照]

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-1101-31 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1～10μg/kg/min の用量で適宜調節する。」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

成人の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、小児でも同様に慎重な用量調節が必要と考え、低用量から投与を開始し、投与中は心拍数、血圧を測定しながら適宜調節する投与法が適切と判断した。

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-1101-31 試験では、小児の心機能低下例への安全性を考慮し、成人の心機能低下例における頻脈性不整脈に対する本剤の既承認用量と同様の 1 μg/kg/min を開始用量とし、心拍数、血圧をモニタリングしながら最大 10 μg/kg/min まで増量できることとした。その結果、［CTD 2.7.2.3.1 成人と小児の薬物動態の比較］で示したとおり、成人と小児の全身クリアランスは概ね同程度であると考えられた。また、主要評価項目の評価時点である投与開始後 2 時間時点の投与量の平均値は本治験では 7.6 μg/kg/min（表 1.8-2）、成人の心機能低下例を対象にした後期第II相／第III相試験（ONO-1101-29 試験）では 6.7 μg/kg/min であり、有効性評価時点の投与量も成人心機能低下例と小児心機能低下例で大きな違いは認められなかった。さらに、ONO-1101-29 試験及び本治験における主要評価項目達成率及び有害事象発現率にも

大きな違いは認められなかった。小児においては全身クリアランスのばらつきが大きかったものの、本剤は低用量より開始し、心拍数及び血圧をモニタリングしながら 1～10 μg/kg/min の用量で適宜調整する投与方法であることから、有効性及び安全性に応じて個々例で用量調節が可能である。そこで、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 1～10μg/kg/min の用量で適宜調節する。」を設定した。

〈用法及び用量に関連する注意〉の「7.4.6 小児の心機能低下例における頻脈性不整脈」（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、小児の心機能低下例における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（成人では収縮期血圧 90mmHg を、小児では収縮期血圧が投与直前値から 20%以上の低下を目安とする）あるいは過度の心拍数減少（成人では心拍数 60 回／分を、小児では生後 3 カ月以上 2 歳未満は心拍数 75 回／分を、2 歳以上は心拍数 60 回／分を目安とする）が生じた場合は、減量するか投与を中止すること。」については、手術後や成人の心機能低下例への使用と同様に小児の心機能低下例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。血圧の正常値は年齢ごとに異なるため、投与直前値から 20%以上の低下を目安とした。過度の心拍数減少については、心拍数の正常値の下限を参考に目安値を設定した[34)]。

なお、1.8.1.2　効能又は効果（案）の設定根拠に記載したとおり、本治験に登録された被験者は全例が上室頻拍であり、心房細動及び心房粗動は本治験では登録されていない。しかし、表 1.8-1 に示したとおり心房細動・粗動に対して、既存の報告からは維持用量としては 10 μg/kg/min 以下で有効性及び安全性が確認されているため、1 μg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始し、1～10 μg/kg/min の用量で適宜調整する用法及び用量で問題ないと考えられる。

以上より、小児の心機能低下例では、成人と同一の用法及び用量で有効かつ安全に投与可能であると考えた。

表 1.8-2　治験薬の投与量の分布及び要約統計量

解析対象集団：SAF

全体	ONO-1101									
	治験薬投与開始後（時間）									
治験薬投与量（μg/kg/min）	治験薬投与開始時	0.5	1	2	3	6	12	24	48	72
1	25 (100.0)	4 (16.0)	3 (12.0)	3 (12.5)	3 (16.7)	4 (25.0)	3 (23.1)	2 (28.6)	1 (20.0)	0
2	0	6 (24.0)	0	0	0	0	1 (7.7)	0	2 (40.0)	0
3	0	9 (36.0)	2 (8.0)	0	0	0	1 (7.7)	2 (28.6)	0	0
4	0	4 (16.0)	3 (12.0)	0	0	2 (12.5)	1 (7.7)	0	1 (20.0)	0
5	0	1 (4.0)	6 (24.0)	3 (12.5)	4 (22.2)	4 (25.0)	4 (30.8)	1 (14.3)	0	0
6	0	1 (4.0)	4 (16.0)	2 (8.3)	3 (16.7)	2 (12.5)	2 (15.4)	0	0	0
7	0	0	3 (12.0)	2 (8.3)	1 (5.6)	1 (6.3)	0	1 (14.3)	0	0
8	0	0	2 (8.0)	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	3 (12.5)	3 (16.7)	1 (6.3)	0	0	0	0
10	0	0	2 (8.0)	9 (37.5)	4 (22.2)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (14.3)	1 (20.0)	1 (100.0)
>10	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	0
n	25	25	25	24	18	16	13	7	5	1
Mean (SD)	1.0 (0.0)	2.8 (1.3)	5.3 (2.4)	7.6 (3.2)	6.4 (3.1)	5.0 (3.0)	4.2 (2.6)	4.3 (3.3)	3.8 (3.6)	10 (-)
Median	1.0	3.0	5.0	9.0	6.0	5.0	5.0	3.0	2.0	10
Min - Max	1 - 1	1 - 6	1 - 10	1 - 11	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10	10 - 10

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

表 1.8-2　治験薬の投与量の分布及び要約統計量（続き 1）

解析対象集団：SAF

<1	ONO-1101									
	治験薬投与開始後（時間）									
治験薬投与量（μg/kg/min）	治験薬投与開始時	0.5	1	2	3	6	12	24	48	72
1	9 (100.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (25.0)	1 (50.0)	0	0
2	0	2 (22.2)	0	0	0	0	0	0	1 (100.0)	0
3	0	3 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0	0
4	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	2 (33.3)	1 (25.0)	0	0	0
5	0	1 (11.1)	3 (33.3)	2 (22.2)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (50.0)	0	0	0
6	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	2 (22.2)	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	1 (11.1)	1 (16.7)	0	0	0	0	0
10	0	0	0	4 (44.4)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0
>10	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0
n	9	9	9	9	6	6	4	2	1	0
Mean (SD)	1.0 (0.0)	2.7 (1.3)	5.4 (2.2)	7.9 (3.4)	6.7 (3.6)	4.8 (2.9)	3.8 (1.9)	2.0 (1.4)	2 (-)	- (-)
Median	1.0	3.0	5.0	10.0	7.0	4.5	4.5	2.0	2	-
Min - Max	1 - 1	1 - 5	1 - 8	1 - 11	1 - 10	1 - 10	1 - 5	1 - 3	2 - 2	- - -

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

表 1.8-2　治験薬の投与量の分布及び要約統計量（続き 2）

解析対象集団：SAF

1 - <7	ONO-1101									
	治験薬投与開始後（時間）									
治験薬投与量（μg/kg/min）	治験薬投与開始時	0.5	1	2	3	6	12	24	48	72
1	13 (100.0)	2 (15.4)	2 (15.4)	2 (16.7)	2 (18.2)	3 (33.3)	2 (25.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	0
2	0	4 (30.8)	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
3	0	4 (30.8)	2 (15.4)	0	0	0	1 (12.5)	1 (20.0)	0	0
4	0	2 (15.4)	2 (15.4)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
5	0	0	2 (15.4)	0	1 (9.1)	1 (11.1)	2 (25.0)	1 (20.0)	0	0
6	0	1 (7.7)	3 (23.1)	2 (16.7)	3 (27.3)	2 (22.2)	2 (25.0)	0	0	0
7	0	0	1 (7.7)	2 (16.7)	1 (9.1)	1 (11.1)	0	1 (20.0)	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	2 (16.7)	2 (18.2)	1 (11.1)	0	0	0	0
10	0	0	1 (7.7)	4 (33.3)	2 (18.2)	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (20.0)	1 (25.0)	1 (100.0)
>10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
n	13	13	13	12	11	9	8	5	4	1
Mean (SD)	1.0 (0.0)	2.8 (1.4)	4.7 (2.5)	7.2 (3.3)	6.4 (3.2)	5.1 (3.4)	4.6 (3.0)	5.2 (3.5)	4.3 (4.0)	10 (-)
Median	1.0	3.0	5.0	8.0	6.0	6.0	5.0	5.0	3.0	10
Min - Max	1 - 1	1 - 6	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10	10 - 10

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

表 1.8-2　治験薬の投与量の分布及び要約統計量（続き 3）

解析対象集団：SAF

7 - <15	ONO-1101									
	治験薬投与開始後（時間）									
治験薬投与量（μg/kg/min）	治験薬投与開始時	0.5	1	2	3	6	12	24	48	72
1	3 (100.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	1 (100.0)	0	0	0
3	0	2 (66.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (100.0)	1 (100.0)	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0
>10	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0
n	3	3	3	3	1	1	1	0	0	0
Mean (SD)	1.0 (0.0)	3.3 (0.6)	7.3 (2.5)	8.7 (3.2)	5 (-)	5 (-)	2 (-)	- (-)	- (-)	- (-)
Median	1.0	3.0	7.0	10.0	5	5	2	-	-	-
Min - Max	1 - 1	3 - 4	5 - 10	5 - 11	5 - 5	5 - 5	2 - 2	- - -	- - -	- - -

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

1.8.3 禁忌

現行の添付文書から変更なし。

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、5.5、5.9、13.1 参照]

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

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

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

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

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

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

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

8.8 心不全の徴候又は症状が見られた場合は本剤を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤投与前に適切な緊急措置が可能となるように準備しておくこと。必

要に応じてアトロピン、β_1 刺激剤、輸液や昇圧剤等を準備しておくことが望ましい。[11.1.3 参照]

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

〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

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

〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

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

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

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

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

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

〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

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

1.8.4.2　　重要な基本的注意（案）の設定根拠

「成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈」の下線部を追加したのみで、その他は現行の添付文書から変更なし。

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 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。［5.10、8.12 参照］

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

9.1.9 非代償性心不全の患者

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

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

〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉

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

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

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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

9.7 の項に関して、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈患者を対象とした ONO-1101-31 試験では低出生体重児、新生児及び 3 カ月未満の乳児は対象としていなかったため記載した。その他の項に関しては、現行の添付文書から変更なし。

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

現行の添付文書から変更なし。

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） 林　潤, 吉村　幸浩, 内田　徹郎, 前川　慶之, 貞弘　光章. 小児心臓手術の周術期頻脈性不整脈に対する塩酸ランジオロールの使用経験. 心臓 2013;45:1531-7.

2） 齋木　宏文, 先崎　秀明. 先天性心疾患術後接合部性頻拍に対する低用量ランジオロールの使用経験. Therapeutic Research 2012;33:1634-8.

3） 藤本　一途, 喜瀬　広亮, 藤井　隆成, ほか. 周術期心房頻拍に対してデクスメデトミジン塩酸塩が有用であった 2 乳幼児例. 日本小児循環器学会雑誌 2013;29:262-7.

4） 木村　献, 市村　卓也, 福永　真之介, 石川　雄一, 茶堂　宏, 岩井　崇. 急性心筋炎による心房粗動に対してランジオロールの低用量持続投与が有効であった 1 例. 日本小児科学会雑誌 2012;116:1627.

5） 長谷川　広樹, 前田　正信, 村山　弘臣, 八神　啓. 小児開心術後の頻脈に対するランジオロール投与についての検討. 日本心臓血管外科学会雑誌 2012;41:s533.

6） 林　潤, 吉村　幸浩, 内田　徹郎, ほか. 小児心臓手術の周術期頻脈性不整脈に対する塩酸ランジオロールの使用経験. 日本小児循環器学会雑誌 2011;27:s321.

7） 徳永　千穂, 平松　祐司, 阿部　正一, ほか. 不整脈に対する治療法の選択　薬物療法と非薬物療法　乳幼児先天性心疾患に合併した頻脈性不整脈および洞性頻脈に対する超短時間作用型 β 遮断薬:塩酸ランジオロールの効果. 日本小児循環器学会雑誌 2011;27:s153.

8） Maehata Y, Nishigaki K, Kawahira Y, Yanase G, Sugita R. The efficacy of landiolol against junctional ectopic tachycardia after pediatric cardiac surgery: A novel treatment of ultra-short-acting beta-adrenergic blocker in congenital heart disease: report of two cases. Progress in Medicine 2011;31:601-4.

9） 佐多　荘司郎, 平井　克樹, 蔵田　洋文, ほか. 短時間作用型β1 選択的遮断薬（landiolol）とホスホジエステラーゼⅢ阻害薬（milrinone）の併用療法　肺高血圧の観点からの再考. Progress in Medicine 2010;30:2251-6.

10） 柳　貞光, 関根　佳織, 岩岡　亜理, ほか. 塩酸ランジオロールの小児に対する有用性. 日本小児循環器学会雑誌 2010;26:s391.

11） 柳瀬　豪, 杉田　亮, 前畠　慶人, ほか. 術後 junctional ectopic tachycardia（JET）の検討. 日本小児循環器学会雑誌 2010;26:s353.

12） 吉田　雄一, 横山　晋也, 長阪　重雄, ほか. 先天性心疾患周術期の頻脈性不整脈に対する塩酸ランジオロールの使用経験. 日本小児循環器学会雑誌 2010;26:s283.

13） Mitsuse T, Miyamoto C, Masuda K, Hashiguchi A. Efficacy of landiolol in pediatric cardiac surgery. Cardiovascular Anesthesia 2009;13:104.

14） 大塚　洋司, 多賀　直行, 岡田　修, 竹内　護. 先天性心疾患術後の頻脈性不整脈に対する塩酸ランジオロールの使用経験. 日本臨床麻酔学会誌 2009;29:S329.

15） 渡辺　まみ江, 城尾　邦隆, 大野　拓郎, ほか. 短時間作用型 β1-blocker・塩酸ランジオロールの使用経験. 日本小児循環器学会雑誌 2009;25:735.

16） 徳永　千穂, 金子　佳永, 松原　宗明, 金本　真也, 平松　祐司, 榊原　謙. 小児開心術後急性期頻脈性不整脈に対する超短時間作用型β遮断薬・塩酸ランジオロールの使用経験. 日本小児循環器学会雑誌 2009;25:734-5.

17） 徳永　千穂, 平松　祐司, 阿部　正一, 金本　真也, 高橋　実穂, 堀米　仁志. 小児開心術後頻脈性不整脈に対する超短時間作用型 β 遮断薬　塩酸ランジオロールの使用経験. 日本小児循環器学会雑誌 2009;25: 681-6.

18） 渡辺　弘, 高橋　昌, 白石　修一, ほか. Fontan 術後の上室性頻脈に対する超短時間作用型 β ブロッカー塩酸ランジオロールの使用経験. 日本小児循環器学会雑誌 2009;25:525.

19） 久保　尚美, 高木　純一, 近藤　恭平, 大塚　珠美. 予後不良な経過をたどった Noonan 症候群を有する多源性心房頻拍の 2 乳児例. 日本小児循環器学会雑誌 2009;25:465.

20） 熊本　崇, 渡辺　まみ江, 大野　拓郎, ほか. Junctional ectopic tachycardia（JET）12 例の検討　治療の変遷を中心に. 日本小児循環器学会雑誌 2009;25:434.

21） 徳永　千穂, 松原　宗明, 金子　佳永, ほか. 乳幼児先天性心疾患に合併した上室性頻脈性不整脈に対する超短時間作用型 β 遮断薬　塩酸ランジオロールの有用性. 日本小児循環器学会雑誌 2009;25:432.

22） 岩本　洋一, 先崎　秀明, 岡田　尚子, ほか. 塩酸ランジオロール（オノアクト）を使用した 3 例. 日本小児循環器学会雑誌 2008;24:478.

23） 徳永　千穂, 金子　佳永, 今井　章人, ほか. 小児開心術後急性期頻脈性不整脈に対する超短時間作用型 β 遮断薬　塩酸ランジオロールの使用経験. 日本小児循環器学会雑誌 2008;24:294.

24） Tokunaga C, Hiramatsu Y, Kanemoto S, et al. Effects of landiolol hydrochloride on intractable tachyarrhythmia after pediatric cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2013;95:1685-8.

25） Saiki H, Nakagawa R, Ishido H, Masutani S, Senzaki H. Landiolol hydrochloride infusion for treatment of junctional ectopic tachycardia in post-operative paediatric patients with congenital heart defect. Europace 2013;15:1298-303.

26） Hasegawa T, Oshima Y, Maruo A, Matsuhisa H, Kadowaki T, Noda R. Landiolol for junctional ectopic tachycardia refractory to amiodarone after pediatric cardiac surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2013;61:350-2.

27） 住友　直方, 岩本　眞理, 牛ノ濱　大也, ほか. 小児不整脈の診断・治療ガイドライン. 日本小児循環器学会雑誌 2010;Suppl:1-62.

28） 長嶋　正實, 住友　直方, 牛ノ濱　大也, 前野　泰樹. 小児不整脈（改訂第 2 版）. 診断と治療社.

29） Paul T, Bertram H, Bökenkamp R, Hausdorf G. Supraventricular tachycardia in infants, children and adolescents: diagnosis, and pharmacological and interventional therapy. Paediatr Drugs 2000;2:171-81.

30） Rao PS, Najjar HN. Congestive cardiomyopathy due to chronic tachycardia: resolution of cardiomyopathy with antiarrhythmic drugs. Int J Cardiol 1987;17:216-20.

31） 日本循環器学会／日本不整脈心電学会合同ガイドライン　不整脈薬物治療ガイドライン（2020 年改訂版）. 日本循環器学会 2020 年.

32） 佐藤　啓，藤田　修平，臼田　和生，廣野　恵一，畑崎　喜芳. 多源性心房頻拍により心原性ショックに陥った不整脈誘発性心筋症の 4 か月乳児例. 日本小児循環器学会雑誌. 2020;36:4:321-327.

33） 社内資料：成人の心機能低下例の特定使用成績調査　調査票.

34） 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2010－2011 年度合同研究班報告）　小児期心疾患における薬物療法ガイドライン. 日本循環器学会.

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。

20XX 年 X 月改訂（第○版、効能変更）
貯　　法：室温保存
有効期間：３年

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	22600AMX00879000	22700AMX00168000
販売開始	2002 年 9 月	2015 年 5 月

劇薬、処方箋医薬品[注)]

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

＜成人＞

○手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：

心房細動、心房粗動、洞性頻脈

○手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：

心房細動、心房粗動、洞性頻脈

○心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：

心房細動、心房粗動

○生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：
心室細動、血行動態不安定な心室頻拍
○敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：
心房細動、心房粗動、洞性頻脈
＜小児＞
○心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：
上室頻拍、心房細動、心房粗動

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、成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉
5.1 本剤は、予防的には使用しないこと。
〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉
5.2 洞性頻脈においては、その原因検索及びその除去が重要であることに十分留意するとともに、本剤の効果が心拍数の減少作用であることを踏まえて、本剤は緊急処置として必要に応じて使用すること。[8.7 参照]
〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉
5.3 ICU、CCU 及びそれに準じた全身管理が可能な施設において、循環動態の評価、不整脈診断及び呼吸・循環等の全身管理の十分な経験を持つ医師のもとで、心電図モニターを用い、心拍数の監視、血圧測定を原則として 5 分間隔で、必要ならば頻回に行うこと。[8.1、8.6 参照]
〈成人の心機能低下例における頻脈性不整脈、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合〉
5.4 ICU、CCU 及びそれに準じた全身管理が可能な施設において、心不全又は生命に危険のある不整脈に対する治療の経験が十分にある医師のもとで、心電図モニターを用い、心拍数の監視、血圧測定を行うこと。また、本剤の投与により、心不全が悪化するおそれがあるため、経皮的酸素飽和度をモニターする等、心不全の増悪に留意すること。心不全が悪化した際には、本剤の投与を直ちに中止するとともに、ホスホジエステラーゼ阻害薬の投与や大動脈バルーンパンピング、経皮的心肺補助装置を施行する等、適切な処置を行うこと。[8.1、8.2、8.12 参照]
〈小児の心機能低下例における頻脈性不整脈〉
5.5 ICU 及びそれに準じた全身管理が可能な施設において、小児の心不全及び不整脈に対する治療の経験が十分にある医師のもとで、適切な対象患者を選択するとともに、心電図モニターを用い、心拍数の監視、血圧測定を行うこと。また、本剤の投与により、心不全が悪化するおそれがあるため、経皮的酸素飽和度をモニターする等、心不全の増悪に留意すること。心不全が悪化した際には、本剤の投与を直ちに中止する等、適切な処置を行うこと。[8.1、8.2、8.12 参照]
〈生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合〉
5.6 本剤は、難治性の心室細動又は血行動態不安定な心室頻拍の再発抑制に使用すること。
5.7 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。[17.1.7 参照]
〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉
5.8 本剤は、感染症管理、呼吸・循環管理（特に、血管内容量評価に基づく輸液負荷、カテコラミン等の循環作動薬の投与）などの敗血症に対する適切な治療下で、目安として平均血圧 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。
5.9 ICU、CCU 及びそれに準じた全身管理が可能な施設において、敗血症に対する治療の経験が十分にある医師のもとで、心電図モニターを用い、心拍数の監視、血圧測定を行うこと。また、本剤の投与により、循環不全が悪化するおそれがあるため、適切に心拍数、血圧をモニターする等、循環不全の増悪に留意すること。循環不全が悪化した際には、本剤の投与を直ちに中止するとともに、輸液負荷や循環作動薬の投与など、適切な循環管理を行うこと。[8.1、8.2、8.12 参照]
5.10 敗血症では心機能低下を生じることがあるため、本剤投与開始前の心機能を観察し、投与可否を慎重に判断すること。[8.12、9.1.8 参照]
5.11 洞性頻脈においては、その原因検索及びその除去を優先すべきであることに十分留意し、洞性頻脈の原疾患の治療を十分行った上で本剤の適用を考慮すること。

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

〈成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈〉

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

〈生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合〉

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

〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

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

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 成人の心機能低下例における頻脈性不整脈

本剤 50mg を 50mL に溶解した場合

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

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

7.4.6　小児の心機能低下例における頻脈性不整脈

体重に応じ薬液濃度を調整する。

（1）本剤の投与速度を 0.5～5mL/時とする場合

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

（2）本剤の投与速度を 1～10mL/時とする場合

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

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

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

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

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

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

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

〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

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

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、5.5、5.9、13.1 参照］

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

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

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

と。[17.1.5 参照]

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

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

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

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

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

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

〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

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

〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

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

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

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

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

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

〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

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

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。［5.10、8.12 参照］

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

9.1.9 非代償性心不全の患者

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

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

〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉

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

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

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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 ジルチアゼム等 ［18.2.6 参照］	相互に作用が増強されるおそれがある。うっ血性心不全のおそれのある患者、洞房ブロック、房室ブロックのある患者では重度の低血圧、徐脈、心不全が発現するおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	カルシウム拮抗剤とβ遮断剤は共に心収縮力や刺激伝導系の抑制作用、血圧低下作用を有するため、これらの薬剤との併用により作用が増強するおそれがある。
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	過度の心機能抑制があ	クラスⅠ抗不整脈剤及び

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］	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β$_1$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]

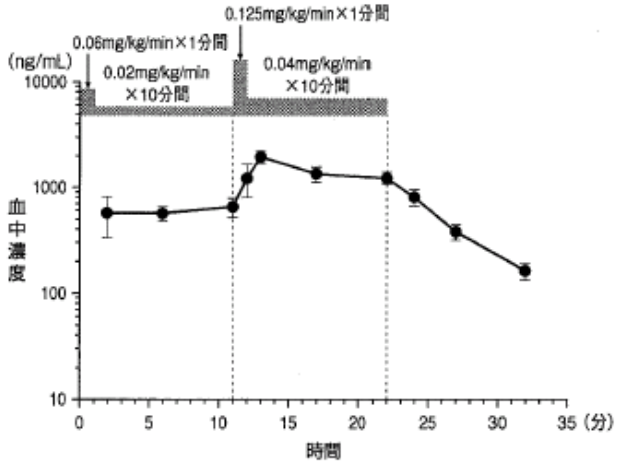
T_{max} (min)	C_{max} (ng/mL)	C_{61min} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg･min/mL)	$T_{1/2}$ (min)
2	2008±798	1237±329	82.43±23.52	3.47±0.44

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）。[3]

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。[3]

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*）。[4]［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。[5]［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

16.6.2 小児

小児の心機能低下例に伴う頻脈性不整脈患者 21 例に本剤を 1～10μg/kg/min の範囲で静脈内持続投与し 30 分以上用量を一定に維持した際の血中濃度の平均値は 150 ng/mL、全身クリアランス（CLtot）の平均値は 56.4 mL/min/kg であった。[6]

	血中濃度 (ng/mL)	CLtot (mL/min/kg)
平均値±標準偏差	150 ± 94.1	56.4 ± 39.8

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。[7,8][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。[7~10]

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。[10] 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。[11] 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。[11~13] なお、後期第Ⅱ相試験[13]及び第Ⅲ相二重盲検比較試験[11]は手術後 7 日以内で実施されている。［8.4 参照］

〈成人の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

20 歳以上の非周術期の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。治療薬投与前の NYHA 心機能分類がⅢ度又はⅣ度、かつ左心室駆出率が 25～50%の患者が対象とされた。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。[14]

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。[14]［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 例、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 10μ

g/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。[15]［5.7、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。[16]［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。[16]

〈小児の心機能低下例における頻脈性不整脈〉

17.1.9 国内後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験

3 カ月～15 歳未満の先天性心疾患の術後及び非周術期の心機能低下例における頻脈性不整脈（上室頻拍、心房細動、心房粗動）を対象に非盲検非対照試験を実施した。治療薬投与前の NYHA 心機能分類又は Ross 心機能分類がⅢ度又はⅣ度で、①不整脈発作前の体心室駆出率が 25～50%の患者、又は②不整脈発作前の心機能・循環維持に静注の強心薬を投与している、若しくは補助循環装置の管理下の患者が対象とされた。組み入れられた 25 例全例が上室頻拍であり、上室頻拍の内訳は、心房頻拍 9 例、不適切洞頻脈*8 例、接合部異所性頻拍 6 例、房室結節リエントリー頻拍 1 例、接合部異所性頻拍及び房室結節リエントリー頻拍の併発 1 例であった。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%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者割合（目標達成被験者の割合）は 48.0%（12/25 例）であり、点推定値は事前に規定した閾値有効率 38.0%を上回った。また、各年齢層で同様の結果であった。安全性評価対象 25 例中 6 例（24.0%）に副作用が認められた。副作用は血圧低下・低血圧 5 例（20.0%）及び末梢冷感 1 例（4.0%）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。[6]［7.7 参照］

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

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

副次評価項目である各時点の心拍数及び洞調律への復帰において、本剤は投与後速やかな効果を示した。[6]

	投与直前	30 分後	1 時間後	2 時間後
心拍数（回／分）a)	158.0 ± 19.0	147.5 ± 24.8	136.0 ± 24.5	130.3 ± 24.1
洞調律復帰率 b)	-	20.0%（3/15 例）	31.3%（5/16 例）	40.0%（6/15 例）

a）平均値±標準偏差
b）治験薬投与直前の時点で洞調律無の被験者を対象とした。

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 β_1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β_1及びβ_2受容体に対するKi値は、それぞれ62.1及び1,890nMである（*in vitro*）。[17)]

（2）ランジオロール塩酸塩のβ_1（摘出心房筋）遮断作用及びβ_2（気管平滑筋）遮断作用のpA_2値は、それぞれ6.31及び3.91である（*in vitro*）。[18)]

（3）ランジオロール塩酸塩のα_1及びα_2受容体に対する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*）。[18)]

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。[18)]

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）。[19)]

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）。[20)]

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*）。[18,21)]

（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）。[22)]

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）。[23)][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

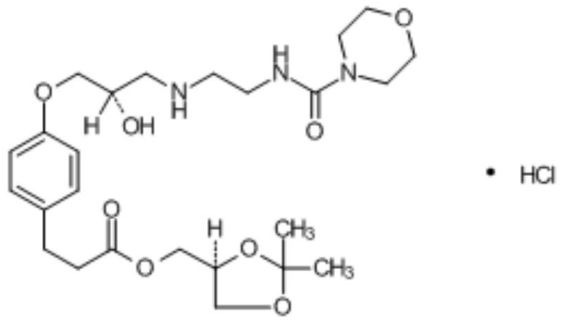
分 子 式：$C_{25}H_{39}N_3O_8$・HCl

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）恒川　健ほか：薬物動態，1997；**12**：31-41

4）中出　進ほか：CYP 分子種への影響（社内資料）

5）高畑武功ほか：Drugs R D，**6**：2005；385-394

6）小野薬品工業：〈小児の心機能低下例における頻脈性不整脈〉後期第Ⅱ/Ⅲ相試験（社内資料；2022 年 X 月●日承認、CTD 2.7.6.1）

7）吉矢生人ほか：臨床医薬，1997；**13**：4949-4978

8）吉矢生人ほか：臨床医薬，2002；**18**：1049-1076

9）吉矢生人ほか：臨床医薬，2000；**16**：1557-1577

10）裏辻悠子ほか：臨床医薬，1997；**13**：5009-5026

11）妙中信之ほか：Am.J.Cardiovasc.Drugs，2013；**13**：353-364

12）小野薬品工業：〈手術後〉前期第Ⅱ相試験成績（社内資料）

13）妙中信之ほか：Clin.Drug Investig.，2013；**33**：505-514

14）永井良三ほか：Circ.J.，2013；**77**：908-916

15）池田隆徳ほか：Circ.J.，2019；**83**：1456-1462

16）垣花泰之ほか：Lancet Respir. Med.，2020；**8**：863-872.

17）榊原陵治ほか：β 受容体に対する Ki 値（社内資料）

18）代谷　務ほか：基礎と臨床，1997；**31**：2913-2923

19）代谷　務ほか：基礎と臨床，1997；**31**：2925-2937

20）代谷　務ほか：頻脈時の心拍出量減少改善作用（社内資料）

21）村木克彦ほか：J.Pharmacol.Exp.Ther.，1996；**278**：555-563

22）代谷　務ほか：基礎と臨床，1997；**31**：2967-2975

23）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

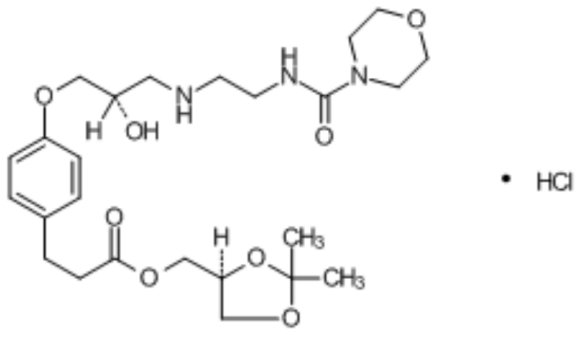
1.9.2 INN

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

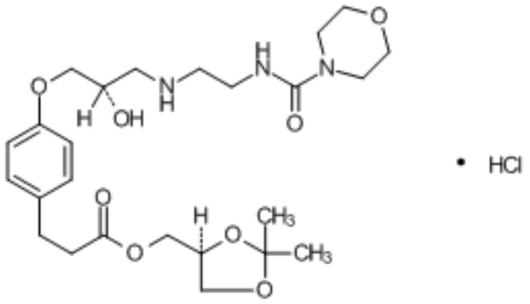
$C_{25}H_{39}N_3O_8$･HCl、546.05

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　一塩酸塩
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、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

<table>
<tr><td></td><td colspan="6">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。
〈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、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、維持量は適宜増減する。ただし、最大用量は 20 μg/kg/min を超えないこと。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="2">劇薬</td><td colspan="2">原体・製剤</td><td>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="6">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="6">急性</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td colspan="2">投与経路</td><td colspan="3">概略の致死量</td></tr>
<tr><td>ラット♂♀</td><td colspan="2">静脈</td><td colspan="3">150 mg/kg</td></tr>
<tr><td>イヌ♂</td><td colspan="2">静脈</td><td colspan="3">100 mg/kg</td></tr>
<tr><td>イヌ♂</td><td colspan="2">静脈（1 時間持続）</td><td colspan="3">20 mg/kg/min</td></tr>
<tr><td>イヌ♂</td><td colspan="2">静脈（6 時間持続）</td><td colspan="3">>5 mg/kg/min</td></tr>
<tr><td>イヌ♂</td><td colspan="2">静脈（24 時間持続）</td><td colspan="3">5 mg/kg/min</td></tr>
<tr><td colspan="6">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>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>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>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>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（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈）

<table>
<tr><td rowspan="5">毒性</td><td colspan="6">単回</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>概略の致死量</td><td>主な所見</td></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>
<tr><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td colspan="6">反復</td></tr>
<tr><td></td><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>主な所見</td></tr>
<tr><td></td><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>
<tr><td>副作用</td><td colspan="6">〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉
副作用発現率　69/513=13.5%　　臨床検査異常発現率 14/513=2.7%
副作用の種類　件数　　臨床検査異常の種類　件数
血圧低下　65　　ALT（GPT）上昇　4
徐脈　3　　AST（GOT）上昇　3
ST 低下　2　　総ビリルビン上昇　3
肺動脈圧上昇　1　　白血球増多　2
T 波の陰性化　1　　LDH 上昇　2
等　　等
〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉
副作用発現率　66 例/239 例（27.6%）
副作用の種類（発現件数／実施例数）　　臨床検査値異常の種類（発現件数／実施例数）
血圧低下　42/239（17.6%）　　γ-GTP 上昇　7/198（3.5%）
右脚ブロック　1/239（0.4%）　　総ビリルビン上昇　8/235（3.4%）
徐脈（心停止）　1/239（0.4%）　　ALT（GPT）上昇　7/239（2.9%）
上室性不整脈　1/239（0.4%）　　AST（GOT）上昇　6/239（2.5%）
息苦しい　1/239（0.4%）　　Al-P 上昇　5/204（2.5%）
低酸素血症　1/239（0.4%）　　LDH 上昇　4/229（1.7%）
心拍出量低下　1/239（0.4%）　　BUN 上昇　3/238（1.3%）

〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉
副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　8 例/93 例（8.6%）
副作用の種類（発現例数／実施例数）　　臨床検査値異常の種類（発現例数／実施例数）
低血圧・血圧低下・収縮期血圧低下　4/93（4.3%）　　ALT（GPT）増加　1/93（1.1%）
喘息　1/93（1.1%）　　AST（GOT）増加　1/93（1.1%）
発熱　1/93（1.1%）　　C-反応性蛋白増加　1/93（1.1%）
呼吸音異常　1/93（1.1%）</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（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈）

<table>
<tr><td>副作用</td><td colspan="2">〈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%）</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">〈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。</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>小野薬品工業株式会社</td><td>製剤：製造販売</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（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈）

（今回追加：下線）

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	＜成人＞ ○手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置： 心房細動、心房粗動、洞性頻脈 ○手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置： 心房細動、心房粗動、洞性頻脈 ○心機能低下例における下記の頻脈性不整脈： 心房細動、心房粗動 ○生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合： 心室細動、血行動態不安定な心室頻拍 ○敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈： 心房細動、心房粗動、洞性頻脈 ＜小児＞ ○心機能低下例における下記の頻脈性不整脈： 上室頻拍、心房細動、心房粗動
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。 〈成人の心機能低下例における下記の頻脈性不整脈： 心房細動、心房粗動〉 〈小児の心機能低下例における下記の頻脈性不整脈： 上室頻拍、心房細動、心房粗動〉 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（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈）

	〈敗血症に伴う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、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、維持量は適宜増減する。ただし、最大用量は 20 μg/kg/min を超えないこと。	
劇薬等の指定		
市販名及び有効成分・分量		
毒性		
副作用	<小児の心機能低下例における頻脈性不整脈> 国内後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験の安全性評価対象 25 例中 6 例（24.0%）に副作用が認められた。副作用は血圧低下・低血圧 5 例（20.0%）及び末梢冷感 1 例（4.0%）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（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈）

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)	掲載誌	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（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈）

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)	掲載誌	評価／参考
4.3 参考文献							
4.3-1	小児不整脈（改訂第2版）.	長嶋　正實，住友　直方，牛ノ濱　大也，前野　泰樹.	2011年	－	－	診断と治療社	－
4.3-2	日本循環器学会／日本不整脈心電学会合同ガイドライン　不整脈薬物治療ガイドライン（2020年改訂版）.	日本循環器学会	2020年3月13日	－	－		－
4.3-3	小児用医薬品開発の非臨床安全性試験ガイドライン 薬生薬審発 0330 第1号 .	－	令和3年3月30日	－	－	－	－
4.3-4	医薬品インタビューフォーム インデラル®10 mg錠（プロプラノロール塩酸塩）.	－	2021年7月改訂（第17版）	－	－	－	－
4.3-5	医薬品インタビューフォーム 小児用ミケラン®細粒 0.2%（カルテオロール塩酸塩）.	－	2015年4月（改訂第8版）	－	－	－	－
4.3-6	ミニ・コース　循環器内科医のための薬理学(2) β 遮断薬.	廣谷　信一, 大津　欣也, 葛谷　恒彦, 堀　正二.	－	－	－	心臓. 2000, 32(2):81-6.	－
4.3-7	Insulin誘発低血糖におよぼすAcebutololおよびPropranololの作用.	佐藤　巖, 加埜　久美子, 伊藤　敬三, 能勢　尚志.	－	－	－	基礎と臨床. 1982, 16 (13):7196-8.	－
4.3-8	医薬品インタビューフォーム オノアクト点滴静注用 50 mg, 150 mg （ランジオロール塩酸塩） .	－	2020年6月改訂（第12版）	－	－	－	－
4.3-9	小児心臓手術の周術期頻脈性不整脈に対する塩酸ランジオロールの使用経験.	林　潤，吉村　幸浩，内田　徹郎，前川　慶之，貞弘　光章.	－	－	－	心臓 2013;45:1531-7.	－
4.3-10	先天性心疾患術後接合部性頻拍に対する低用量ランジオロールの使用経験.	齋木　宏文，先崎　秀明.	－	－	－	Therapeutic Research 2012;33:1634-8.	－

1.12 添付資料一覧
ランジオロール塩酸塩（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈）

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)	掲載誌	評価／参考
4.3-11	周術期心房頻拍に対してデクスメデトミジン塩酸塩が有用であった2乳幼児例.	藤本　一途，喜瀬　広亮，藤井　隆成，ほか.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2013;29:262-7.	－
4.3-12	急性心筋炎による心房粗動に対してランジオロールの低用量持続投与が有効であった1例.	木村　献，市村　卓也，福永　真之介，石川　雄一，茶堂　宏，岩井　崇.	－	－	－	日本小児科学会雑誌 2012;116:1627.	－
4.3-13	小児開心術後の頻脈に対するランジオロール投与についての検討.	長谷川　広樹，前田　正信，村山　弘臣，八神　啓.	－	－	－	日本心臓血管外科学会雑誌 2012;41:s533.	－
4.3-14	小児心臓手術の周術期頻脈性不整脈に対する塩酸ランジオロールの使用経験.	林　潤，吉村　幸浩，内田　徹郎，ほか.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2011;27:s321.	－
4.3-15	不整脈に対する治療法の選択　薬物療法と非薬物療法 乳幼児先天性心疾患に合併した頻脈性不整脈および洞性頻脈に対する超短時間作用型β遮断薬:塩酸ランジオロールの効果.	徳永　千穂，平松　祐司，阿部　正一，ほか.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2011;27:s153.	－
4.3-16	The efficacy of landiolol against junctional ectopic tachycardia after pediatric cardiac surgery: A novel treatment of ultra-short-acting beta-adrenergic blocker in congenital heart disease: report of two cases.	Maehata Y, Nishigaki K, Kawahira Y, Yanase G, Sugita R.	－	－	－	Progress in Medicine 2011;31:601-4.	－
4.3-17	短時間作用型β1選択的遮断薬（landiolol）とホスホジエステラーゼIII阻害薬（milrinone）の併用療法　肺高血圧の観点からの再考.	佐多　荘司郎，平井　克樹，蔵田　洋文，ほか.	－	－	－	Progress in Medicine 2010;30:2251-6.	－

1.12 添付資料一覧
ランジオロール塩酸塩（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈）

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)	掲載誌	評価／参考
4.3-18	塩酸ランジオロールの小児に対する有用性.	柳　貞光，関根　佳織，岩岡　亜理，ほか.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2010;26:s391.	－
4.3-19	術後junctional ectopic tachycardia（JET）の検討.	柳瀬　豪，杉田　亮，前畠　慶人，ほか.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2010;26:s353.	－
4.3-20	先天性心疾患周術期の頻脈性不整脈に対する塩酸ランジオロールの使用経験.	吉田　雄一，横山　晋也，長阪　重雄，ほか.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2010;26:s283.	－
4.3-21	Efficacy of landiolol in pediatric cardiac surgery.	Mitsuse T, Miyamoto C, Masuda K, Hashiguchi A.	－	－	－	Cardiovascular Anesthesia 2009;13:104.	－
4.3-22	先天性心疾患術後の頻脈性不整脈に対する塩酸ランジオロールの使用経験.	大塚　洋司，多賀　直行，岡田　修，竹内　護.	－	－	－	日本臨床麻酔学会誌 2009;29:S329.	－
4.3-23	短時間作用型β1-blocker・塩酸ランジオロールの使用経験.	渡辺　まみ江，城尾　邦隆，大野　拓郎，弓削　哲二，熊本　愛子，岸本　小百合.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2009;25:735.	－
4.3-24	小児開心術後急性期頻脈性不整脈に対する超短時間作用型β遮断薬・塩酸ランジオロールの使用経験.	徳永　千穂，金子　佳永，松原　宗明，金本　真也，平松　祐司，榊原　謙.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2009;25:734-5.	－

1.12 添付資料一覧
ランジオロール塩酸塩（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈）

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)	掲載誌	評価／参考
4.3-25	小児開心術後頻脈性不整脈に対する超短時間作用型β遮断薬　塩酸ランジオロールの使用経験.	徳永　千穂，平松　祐司，阿部　正一，金本　真也，高橋　実穂，堀米　仁志.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2009;25:681-6.	－
4.3-26	Fontan術後の上室性頻脈に対する超短時間作用型βブロッカー塩酸ランジオロールの使用経験.	渡辺　弘，高橋　昌，白石　修一，ほか.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2009;25:525.	－
4.3-27	予後不良な経過をたどったNoonan症候群を有する多源性心房頻拍の2乳児例.	久保　尚美，高木　純一，近藤　恭平，大塚　珠美.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2009;25:465.	－
4.3-28	Junctional ectopic tachycardia（JET）12例の検討　治療の変遷を中心に.	熊本　崇，渡辺　まみ江，大野　拓郎，ほか.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2009;25:434.	－
4.3-29	乳幼児先天性心疾患に合併した上室性頻脈性不整脈に対する超短時間作用型β遮断薬　塩酸ランジオロールの有用性.	徳永　千穂，松原　宗明，金子　佳永，ほか.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2009;25:432.	－
4.3-30	塩酸ランジオロール（オノアクト）を使用した3例.	岩本　洋一，先崎　秀明，岡田　尚子，ほか.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2008;24:478.	－
4.3-31	小児開心術後急性期頻脈性不整脈に対する超短時間作用型β遮断薬　塩酸ランジオロールの使用経験.	徳永　千穂，金子　佳永，今井　章人，ほか.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2008;24:294.	－

1.12 添付資料一覧
ランジオロール塩酸塩（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈）

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)	掲載誌	評価／参考
4.3-32	Effects of landiolol hydrochloride on intractable tachyarrhythmia after pediatric cardiac surgery.	Tokunaga C, Hiramatsu Y, Kanemoto S, et al.	―	―	―	Ann Thorac Surg 2013;95:1685-8.	―
4.3-33	Landiolol hydrochloride infusion for treatment of junctional ectopic tachycardia in post-operative paediatric patients with congenital heart defect.	Saiki H, Nakagawa R, Ishido H, Masutani S, Senzaki H.	―	―	―	Europace 2013;15:1298-303.	―
4.3-34	Landiolol for junctional ectopic tachycardia refractory to amiodarone after pediatric cardiac surgery.	Hasegawa T, Oshima Y, Maruo A, Matsuhisa H, Kadowaki T, Noda R.	―	―	―	Gen Thorac Cardiovasc Surg 2013;61:350-2.	―

1.12 添付資料一覧
ランジオロール塩酸塩（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈）

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)	掲載誌	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.2 臨床試験一覧表								
5.2-1	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								
5.3.1.4-1	LC/MS/MS法によるヒト血液中ONO-1101濃度分析法バリデーション	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-2	ヒト血液中ONO-1101 の長期保存安定性試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	国内	社内資料	評価	無
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（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈）

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)	掲載誌	評価／参考	申請電子データ提出有無
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								
該当資料なし								
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	ONO-1101　後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験　小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動，心房粗動，上室頻拍）を対象とした多施設共同非盲検非対照試験（治験実施計画書番号：ONO-1101-31）	小野薬品工業株式会社	2015年9月～20[redacted]年[redacted]月	国内	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
該当資料なし								
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書								
該当資料なし								
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6-1	安全性定期報告書　オノアクト　手術時第12回	小野薬品工業株式会社	2009年7月～2010年7月	－	－	社内資料	参考	－
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12回、生命に危険のある不整脈第5回、敗血症第3回	小野薬品工業株式会社	2021年1月5日～2021年7月4日	－	－	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	副作用一覧表	－	－	－	－	－	－	－
5.3.7-2	重篤な有害事象一覧表	－	－	－	－	－	－	－
5.3.7-3	臨床検査値異常変動一覧表	－	－	－	－	－	－	－

1.12 添付資料一覧
ランジオロール塩酸塩（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈）

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)	掲載誌	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.4 参考文献								
5.4-1	小児不整脈の診断・治療ガイドライン.	住友　直方，岩本　眞理，牛ノ濱　大也，ほか.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2010;Suppl:1-62.	－	－
5.4-2	小児不整脈（改訂第2版）.	長嶋　正實，住友　直方，牛ノ濱　大也，前野　泰樹.	2011年	－	－	診断と治療社	－	－
5.4-3	Supraventricular tachycardia in infants, children and adolescents: diagnosis, and pharmacological and interventional therapy.	Paul T, Bertram H, Bökenkamp R, Hausdorf G.	－	－	－	Paediatr Drugs 2000;2:171-81.	－	－
5.4-4	Congestive cardiomyopathy due to chronic tachycardia: resolution of cardiomyopathy with antiarrhythmic drugs.	Rao PS, Najjar HN.	－	－	－	Int J Cardiol 1987;17:216-20.	－	－
5.4-5	インデラル®錠10 mg（プロプラノロール塩酸塩錠）添付文書.	－	－	－	－	－	－	－
5.4-6	ジゴシン®注0.25 mg（日本薬局方ジゴキシン注射液）添付文書.	－	－	－	－	－	－	－
5.4-7	ジゴシン®錠0.125 mg／0.25 mg（日本薬局方ジゴキシン錠）添付文書.	－	－	－	－	－	－	－
5.4-8	ラニラピッド®錠0.05 mg／0.1 mg（メチルジゴキシン錠）添付文書.	－	－	－	－	－	－	－
5.4-9	ジギラノゲン注0.4 mg（デスラノシド注射液）添付文書.	－	－	－	－	－	－	－
5.4-10	タンボコール®錠50 mg／100 mg（フレカイニド酢酸塩錠）添付文書.	－	－	－	－	－	－	－
5.4-11	ワソラン®静注5 mg（ベラパミル塩酸塩注射液）添付文書.	－	－	－	－	－	－	－
5.4-12	ワソラン®錠40 mg（ベラパミル塩酸塩錠）添付文書.	－	－	－	－	－	－	－
5.4-13	小児心臓手術の周術期頻脈性不整脈に対する塩酸ランジオロールの使用経験.	林　潤，吉村　幸浩，内田　徹郎，前川　慶之，貞弘　光章.	－	－	－	心臓 2013;45:1531-7.	－	－

1.12 添付資料一覧
ランジオロール塩酸塩（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈）

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)	掲載誌	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.4-14	先天性心疾患術後接合部性頻拍に対する低用量ランジオロールの使用経験.	齋木　宏文，先崎　秀明.	－	－	－	Therapeutic Research 2012;33:1634-8.	－	－
5.4-15	周術期心房頻拍に対してデクスメデトミジン塩酸塩が有用であった2乳幼児例.	藤本　一途，喜瀬　広亮，藤井　隆成，ほか.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2013;29:262-7.	－	－
5.4-16	急性心筋炎による心房粗動に対してランジオロールの低用量持続投与が有効であった1例.	木村　献，市村　卓也，福永　真之介，石川　雄一，茶堂　宏，岩井　崇.	－	－	－	日本小児科学会雑誌 2012;116:1627.	－	－
5.4-17	小児開心術後の頻脈に対するランジオロール投与についての検討.	長谷川　広樹，前田　正信，村山　弘臣，八神　啓.	－	－	－	日本心臓血管外科学会雑誌 2012;41:s533.	－	－
5.4-18	小児心臓手術の周術期頻脈性不整脈に対する塩酸ランジオロールの使用経験.	林　潤，吉村　幸浩，内田　徹郎，ほか.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2011;27:s321.	－	－
5.4-19	不整脈に対する治療法の選択　薬物療法と非薬物療法 乳幼児先天性心疾患に合併した頻脈性不整脈および洞性頻脈に対する超短時間作用型β遮断薬:塩酸ランジオロールの効果.	徳永　千穂，平松　祐司，阿部　正一，ほか.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2011;27:s153.	－	－
5.4-20	The efficacy of landiolol against junctional ectopic tachycardia after pediatric cardiac surgery: A novel treatment of ultra-short-acting beta-adrenergic blocker in congenital heart disease: report of two cases.	Maehata Y, Nishigaki K, Kawahira Y, Yanase G, Sugita R.	－	－	－	Progress in Medicine 2011;31:601-4.	－	－
5.4-21	短時間作用型β1選択的遮断薬（landiolol）とホスホジエステラーゼIII阻害薬（milrinone）の併用療法　肺高血圧の観点からの再考.	佐多　荘司郎，平井　克樹，蔵田　洋文，ほか.	－	－	－	Progress in Medicine 2010;30:2251-6.	－	－
5.4-22	塩酸ランジオロールの小児に対する有用性.	柳　貞光，関根　佳織，岩岡　亜理，ほか.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2010;26:s391.	－	－

1.12 添付資料一覧
ランジオロール塩酸塩（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈）

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)	掲載誌	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.4-23	術後junctional ectopic tachycardia（JET）の検討.	柳瀬　豪，杉田　亮，前畠　慶人，ほか.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2010;26:s353.	－	－
5.4-24	先天性心疾患周術期の頻脈性不整脈に対する塩酸ランジオロールの使用経験.	吉田　雄一，横山　晋也，長阪　重雄，ほか.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2010;26:s283.	－	－
5.4-25	Efficacy of landiolol in pediatric cardiac surgery.	Mitsuse T, Miyamoto C, Masuda K, Hashiguchi A.	－	－	－	Cardiovascular Anesthesia 2009;13:104.	－	－
5.4-26	先天性心疾患術後の頻脈性不整脈に対する塩酸ランジオロールの使用経験.	大塚　洋司，多賀　直行，岡田　修，竹内　護.	－	－	－	日本臨床麻酔学会誌 2009;29:S329.	－	－
5.4-27	短時間作用型β1-blocker・塩酸ランジオロールの使用経験.	渡辺　まみ江，城尾　邦隆，大野　拓郎，弓削　哲二，熊本　愛子，岸本　小百合.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2009;25:735.	－	－
5.4-28	小児開心術後急性期頻脈性不整脈に対する超短時間作用型β遮断薬・塩酸ランジオロールの使用経験.	徳永　千穂，金子　佳永，松原　宗明，金本　真也，平松　祐司，榊原　謙.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2009;25:734-5.	－	－
5.4-29	小児開心術後頻脈性不整脈に対する超短時間作用型β遮断薬　塩酸ランジオロールの使用経験.	徳永　千穂，平松　祐司，阿部　正一，金本　真也，高橋　実穂，堀米　仁志.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2009;25: 681-6.	－	－
5.4-30	Fontan術後の上室性頻脈に対する超短時間作用型βブロッカー塩酸ランジオロールの使用経験.	渡辺　弘，高橋　昌，白石　修一，ほか.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2009;25:525.	－	－
5.4-31	予後不良な経過をたどったNoonan症候群を有する多源性心房頻拍の2乳児例.	久保　尚美，高木　純一，近藤　恭平，大塚　珠美.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2009;25:465.	－	－
5.4-32	Junctional ectopic tachycardia（JET）12例の検討　治療の変遷を中心に.	熊本　崇，渡辺　まみ江，大野　拓郎，ほか.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2009;25:434.	－	－

1.12 添付資料一覧
ランジオロール塩酸塩（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈）

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)	掲載誌	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.4-33	乳幼児先天性心疾患に合併した上室性頻脈性不整脈に対する超短時間作用型β遮断薬　塩酸ランジオロールの有用性.	徳永　千穂，松原　宗明，金子　佳永，ほか.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2009;25:432.	－	－
5.4-34	塩酸ランジオロール（オノアクト）を使用した3例.	岩本　洋一，先崎　秀明，岡田　尚子，ほか.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2008;24:478.	－	－
5.4-35	小児開心術後急性期頻脈性不整脈に対する超短時間作用型β遮断薬　塩酸ランジオロールの使用経験.	徳永　千穂，金子　佳永，今井　章人，ほか.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2008;24:294.	－	－
5.4-36	Effects of landiolol hydrochloride on intractable tachyarrhythmia after pediatric cardiac surgery.	Tokunaga C, Hiramatsu Y, Kanemoto S, et al.	－	－	－	Ann Thorac Surg 2013;95:1685-8.	－	－
5.4-37	Landiolol hydrochloride infusion for treatment of junctional ectopic tachycardia in post-operative paediatric patients with congenital heart defect.	Saiki H, Nakagawa R, Ishido H, Masutani S, Senzaki H.	－	－	－	Europace 2013;15:1298-303.	－	－
5.4-38	Landiolol for junctional ectopic tachycardia refractory to amiodarone after pediatric cardiac surgery.	Hasegawa T, Oshima Y, Maruo A, Matsuhisa H, Kadowaki T, Noda R.	－	－	－	Gen Thorac Cardiovasc Surg 2013;61:350-2.	－	－
5.4-39	循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2006-2007年度合同研究班報告）　心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008年改訂版）.	日本循環器学会	2008年	－	－	－	－	－
5.4-40	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, et al.	－	－	－	Circ J 2013;77:908-16.	－	－
5.4-41	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	－	－	－	－	－
5.4-42	日本循環器学会／日本不整脈心電学会合同ガイドライン　不整脈薬物治療ガイドライン（2020年改訂版）.	日本循環器学会	2020年3月13日	－	－		－	－

1.12 添付資料一覧
ランジオロール塩酸塩（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈）

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)	掲載誌	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.4-43	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.	—	—	—	—	—	—	—
5.4-44	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.	—	—	—	—	—	—	—
5.4-45	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.	—	—	—	—	—	—	—
5.4-46	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.	—	—
5.4-47	小児臨床検査基準値.	奥山虎之	2013年	—	—	小児科学レクチャー付録 2013;3:531-43.	—	—
5.4-48	超音波カラードプラ法による小児の肝・脾血行動態に関する研究 第Ⅰ報.	大塚恭寛	—	—	—	日小外会誌 1994;30:1267-1277.	—	—
5.4-49	循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2007–2008年度合同研究班報告）先天性心疾患の診断、病態把握、治療選択のための検査法の選択ガイドライン.	日本循環器学会	2013年	—	—	—	—	—
5.4-50	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	—	—	—	—	—
5.4-51	Grading the severity of congestive heart failure in infants.	Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW.	—	—	—	Pediatr Cardiol 1992;13:72-5.	—	—
5.4-52	図解　先天性心疾患　血行動態の理解と外科治療　第2版.	髙橋長裕	2011年	—	—	—	—	—
5.4-53	小児期発症バセドウ病診療のガイドライン2016.	日本小児内分泌学会薬事委員会，日本甲状腺学会小児甲状腺疾患診療委員会	2016年	—	—	—	—	—
5.4-54	日本循環器学会／日本不整脈心電学会合同ガイドライン 不整脈非薬物治療ガイドライン（2018年改訂版）.	日本循環器学会	2021年	—	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧
ランジオロール塩酸塩（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈）

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)	掲載誌	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.4-55	循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2010－2011年度合同研究班報告）　小児期心疾患における薬物療法ガイドライン.	日本循環器学会	2012年	－	－	－	－	－
5.4-56	多源性心房頻拍により心原性ショックに陥った不整脈誘発性心筋症の4か月乳児例.	佐藤　啓, 藤田　修平, 臼田　和生, 廣野　恵一, 畑崎　喜芳.	－	－	－	日本小児循環器学会雑誌. 2020;36:4:321-327.	－	－
5.4-57	社内資料:成人の心機能低下例の特定使用成績調査　調査票.	小野薬品工業株式会社	－	－	－	－	－	－