

オノアクト[®] 点滴静注用 50mg

オノアクト[®] 点滴静注用 150mg

《ONOACT[®]》

貯 法：室温保存 注射用ランジオロール塩酸塩

** 使用期限：外箱に表示(3年)

	オノアクト 点滴静注用 50mg	オノアクト 点滴静注用 150mg
承認番号	22600AMX00879	22700AMX00168
薬価収載	2014年11月	2015年5月
販売開始	2014年12月	2015年5月
再審査結果	2013年9月*	—
効能追加	2013年11月*	—
国際誕生	2002年7月	

*：注射用オノアクト50として

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

〈共通〉

- (1) 心原性ショックの患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。〕
- (3) 房室ブロック(Ⅱ度以上)、洞不全症候群など徐脈性不整脈患者〔刺激伝導系に対し抑制的に作用し、悪化させるおそれがある。〕
- (4) 肺高血圧症による右心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (5) 未治療の褐色細胞腫の患者(「用法・用量に関する使用上の注意」の項参照)
- (6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

うっ血性心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

〈共通〉

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〉

- (1) 洞性頻脈においては、その原因検索及びその除去が重要であることに十分留意するとともに、本剤の効果が心拍数の減少作用であることを踏まえて、本剤は緊急処置として必要に応じて使用すること。(「重要な基本的注意」の手術時・手術後の項(2)参照)
- (2) 手術後の使用においては、ICU、CCU及びそれに準じた全身管理が可能な施設において、循環動態の評価、不整脈診断及び呼吸・循環等の全身管理の十分な経験を持つ医師のもとで、心電図モニターを用い、心拍数の監視、血圧測定を原則として5分間隔で、必要ならば頻回に行うこと。(「重要な基本的注意」の共通の項(1)及び手術時・手術後の項(1)参照)

〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉

心機能低下例の使用においては、ICU、CCU及びそれに準じた全身管理が可能な施設において、心不全治療の経験が十分にある医師のもとで、心電図モニターを用い、心拍数の監視、血圧測定を行うこと。また、本剤の投与により、心不全が悪化するおそれがあるため、経皮的酸素飽和度をモニターする等、心不全の増悪に留意すること。心不全が悪化した際には、本剤の投与を直ちに中止するとともに、ホスホジエステラーゼ阻害薬の投与や大動脈バルーンパンピング、経皮的心肺補助装置を施行する等、適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の共通の項(1)、(2)及び心機能低下例の項(1)参照)

* 〔組成・性状〕

販売名	オノアクト 点滴静注用 50mg	オノアクト 点滴静注用 150mg
成分	ランジオロール塩酸塩	
含量 (1バイアル中)	50mg	150mg
添加物 (1バイアル中)	D-マンニトール 50mg pH調節剤	D-マンニトール 150mg pH調節剤
剤形	注射剤(バイアル)	
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、凍結乾燥品	

〔効能・効果〕

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

〔用法・用量〕

1. 手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：

心房細動、心房粗動、洞性頻脈

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

2. 手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：

心房細動、心房粗動、洞性頻脈

ランジオロール塩酸塩として、1分間0.06mg/kg/minの速度で静脈内持続投与した後、0.02mg/kg/minの速度で静脈内持続投与を開始する。5~10分を目安に目標とする徐拍作用が得られない場合は、1分間0.125mg/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。

3. 心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：

心房細動、心房粗動

ランジオロール塩酸塩として、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。

---<用法・用量に関連する使用上の注意>---

<共通>

- 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。
- 手術後及び心機能低下例の使用においては、本剤投与により血圧低下（収縮期血圧90mmHgを目安とする）あるいは過度の心拍数減少（心拍数60回/分を目安とする）が生じた場合は、減量するか投与を中止すること。
- 褐色細胞腫の患者では、本剤投与により急激に血圧が上昇するおそれがあるので、 α 遮断剤を投与した後に本剤を投与し、常に α 遮断剤を併用すること。
- 手術時、手術後及び心機能低下例の用法・用量がそれぞれ異なることに留意すること。
- 本剤投与に際しては、下記の体重別静脈内持続投与速度表を参考にすること。

<手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置>

本剤を再投与する際の投与間隔は5～15分間を目安とすること。なお、再投与は用法・用量に従って実施すること。（「臨床成績」の1. 手術時の項（4）、「薬物動態」の項参照）

<心機能低下例における頻脈性不整脈>

心拍数及び血圧等に十分に注意し、慎重に、狭い用量幅で用量を調節すること（臨床試験では、原則 $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で増減することとされた）。

<体重別静脈内持続投与速度表>

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

<手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置>

①本剤50mgを5mLに溶解した場合

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

②本剤50mgを20mLに溶解した場合

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

<手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置>

①本剤50mgを5mLに溶解した場合

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

②本剤50mgを20mLに溶解した場合

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

<心機能低下例における頻脈性不整脈>

本剤50mgを50mLに溶解した場合

投与量 体重	用法・用量	
	投与開始時	適宜調整
	$1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	$1\sim 10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
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

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

<共通>

- 気管支痙攣性疾患の患者〔本剤は β_1 受容体選択的遮断剤であるが、弱いながらも β_2 受容体遮断作用も有することから、気管支筋収縮作用により、痙攣症状の誘発、悪化を起こすおそれがある。〕
- コントロール不十分な糖尿病患者〔低血糖症状としての頻脈等の交感神経系反応をマスクするおそれがある。〕
- 低血圧症の患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- 重篤な血液、肝、腎機能障害のある患者〔薬剤の代謝、排泄が影響を受けるおそれがある。〕
- 末梢循環障害のある患者（壊疽、レイノー症候群、間歇性跛行等）〔本剤は β_1 受容体選択的遮断剤であるが、弱いながらも β_2 受容体遮断作用も有することから、末梢血管の拡張を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- 大量出血や脱水症状等により循環血液量が減少している患者〔本剤投与により血圧低下をきたしやすい。〕

<手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置>

左室収縮機能障害のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕

<心機能低下例における頻脈性不整脈>

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。]

2. 重要な基本的注意

〈共通〉

- (1) 心電図による監視、血圧の測定等、心機能をモニターしながら投与すること。血圧低下又は徐脈を認めた場合等は減量あるいは投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行うこと。〔過量投与〕の項参照) また、PQ時間が過度に延長した場合、投与を中止すること。
- (2) 心筋虚血のリスクのある患者では、心拍数減少の有益性が血圧低下の危険性を上回ると判断された場合にのみ適用を考慮すること。
- (3) 狭心症の患者で類似化合物(プロプラノロール塩酸塩)の投与を急に中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されている。本剤の投与を中止する場合においても観察を十分に行うこと。
- (4) 心房細動及び心房粗動に対する使用に際しては、本剤の効果が心拍数の減少であることに留意し、頻脈性(型)であることを確認すること。〔臨床成績〕の2. 手術後の項(2)の試験成績を参照)
- (5) 本剤の心拍数の減少効果は、投与終了後、速やかに減弱するものの、この効果の消失には投与終了後30～60分を要することに留意すること。〔臨床成績〕の1. 手術時の項(3)参照)

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

- (1) 大侵襲手術後等の心拍出量が低下している患者に本剤を投与する場合、本剤投与開始前の心機能を慎重に観察するとともに、心電図による監視、血圧の測定に加え、心拍出量及び血液ガス等の心機能をモニターし、患者の全身状態を十分管理しながら投与すること。
- (2) 洞性頻脈に対して本剤を投与する場合は、心筋虚血や心不全等の発生及びその悪化のおそれのある患者における頻脈処置の必要性を十分考慮し、患者の基礎疾患、合併症の内容、手術前の状態及び手術内容等の事前の患者情報を精査した上で、頻脈の治療が必要とされる場合にのみ適用を考慮すること。
- (3) 心不全の徴候又は症状が見られた場合は本剤を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤投与前に適切な緊急措置が可能となるように準備しておくこと。必要に応じてアトロピン、 β_1 刺激剤、輸液や昇圧剤等を準備しておくことが望ましい。
- (4) 手術時の使用においては、本剤は緊急治療を要する場合に短期間のみ適応すること。患者の状態を十分観察し、緊急治療の必要がなくなった場合は、漫然と継続投与しないこと。また、本剤投与5～10分を目安として、目標とする心拍数の低下が得られない場合は、本剤投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) 手術後の使用においては、本剤は緊急治療を要する場合に短期間のみ適応すること。患者の状態を十分観察し、緊急治療の必要が無くなった場合は、漫然と継続投与しないこと。また、本剤投与5～10分を目安として、目標とする心拍数の低下が得られない場合は、最大用量に増量するか、本剤投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉

- (1) 本剤の投与により心不全が悪化するおそれがあり、重篤な状態に陥るおそれがあるため、心不全の悪化に常に注意すること。
- (2) 患者の状態を十分観察し、治療の必要がなくなった場合は、漫然と継続投与しないこと。また、本剤を10 μ g/kg/minの速度まで増量しても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。
- (3) 本剤の減量・中止時に、患者の状態に応じて経口 β 遮断剤への切り替えを考慮すること。

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン等	交感神経系の過剰の抑制をきたすおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	レセルピン等のカテコールアミン枯渇剤が投与されている時に β 遮断剤のカテコールアミン遮断作用が加わると交感神経活性が過度に低下するおそれがある。
血糖降下剤 インスリン等	低血糖症状(頻脈等)をマスクすることがあるので、血糖値に注意すること。	血糖値が低下するとカテコールアミンが副腎から分泌され、心拍数を増加させるが、心臓の β_1 受容体が遮断されていると、心拍数の増加が起きず、頻脈のような低血糖症状がマスクされるおそれがある。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル ジルチアゼム等	相互に作用が増強されるおそれがある。う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	房室伝導時間が延長するおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ジギタリス製剤と β 遮断剤は共に房室伝導時間の延長作用を有するため、これらの薬剤との併用により作用が増強するおそれがある。
* クラスI抗不整脈剤 ジソピラミド プロカインアミド等 クラスIII抗不整脈剤 アミオダロン ニフェエラント等	過度の心機能抑制があらわれるおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	クラスI抗不整脈剤及びクラスIII抗不整脈剤は刺激伝導系に対する抑制作用を有するので、これらの薬剤との併用で過度の心機能抑制作用が起こるおそれがある。
クロニジン	クロニジン投与中止後のリバウンド現象(血圧上昇)を増強する可能性がある。手術前数日以内にクロニジンを投与中止した場合には、本剤の投与を慎重に行うこと。	クロニジンを投与されている患者でクロニジンを中止すると、血中カテコールアミンが上昇し、血圧上昇をきたす。 β 遮断剤を投与すると、カテコールアミンによる α 刺激作用が優位になり、血管収縮がさらに増強されるおそれがある。
交感神経刺激剤 アドレナリン等	血管収縮により、血圧上昇をきたすことがあるので注意すること。	α 、 β 刺激作用を有する薬剤の場合には、本剤により交感神経刺激剤の β 刺激作用が抑制され、 α 刺激作用が優位となり、血管収縮が起こるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	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 <i>in vitro</i> 試験結果から、スキサメトニウムとの併用で本剤の血中濃度が最大20%程度上昇する可能性がある。

4. 副作用

<手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置>

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

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

<手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置>

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

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

<心機能低下例における頻脈性不整脈>

承認時の臨床試験において93名中8名(8.6%)に10件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。副作用の内訳は、低血圧・血圧低下・収縮期血圧低下4名(4.3%)、呼吸音異常1名(1.1%)、喘息1名(1.1%)、ALT(GPT)増加1名(1.1%)、AST(GOT)増加1名(1.1%)、発熱1名(1.1%)、C-反応性蛋白増加1名(1.1%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) ショック
ショック(過度の血圧低下)があらわれることがある(0.05%)ので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 心停止、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈
心停止(0.1%)、完全房室ブロック(頻度不明*)、洞停止(0.05%)、高度徐脈(0.1%)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 心不全
心不全の急激な増悪があらわれるおそれがある(頻度不明*)ので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1~10%未満	1%未満
循環器 ^{注)}	血圧低下	徐脈、ST低下、肺動脈圧上昇
呼吸器 ^{注)}		喘息、低酸素血症
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、総ビリルビン上昇、 γ -GTP上昇
その他		白血球増多、血小板減少、アルカリホスファターゼ上昇、LDH上昇、BUN上昇、クレアチニン上昇、尿酸上昇

※：頻度不明は自発報告による。

注)：発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者では十分に患者の状態を観察しながら投与すること。〔高齢者では生理機能が低下していることが多く、本剤の作用が強く発現するおそれがある。〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

過度の血圧低下又は過度の徐脈をきたした場合は、直ちに本剤の投与を中止すること。更に、必要に応じて下記等の適切な処置を行うこと。

血圧低下：輸液の投与や吸入麻酔剤の濃度を下げる等の処置を行う。更に、必要に応じて、昇圧剤を投与するが、交感神経刺激剤を用いる場合は α 刺激作用が優位に発現することによる過度の昇圧に注意して投与すること。

徐脈：アトロピンを投与し、更に必要に応じて β_1 刺激薬(ドブタミン等)や輸液等を投与する。

9. 適用上の注意

- (1) 投与時：
 - 1) 本剤は輸液以外の薬剤とは別経路で投与すること。(患者の心拍数・血圧の変化に応じて本剤の投与速度を適宜調節する必要がある。)
 - 2) 精密持続点滴装置(シリンジポンプ又は輸液ポンプ)の誤操作により、過量投与の可能性があるので、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。

* (2) 調製方法：

本剤は、ランジオロール塩酸塩 50mg を 5mL 以上、ランジオロール塩酸塩 150mg を 15mL 以上の生理食塩液等で溶解する。

10mg/mL を超える濃度で点滴すると、局所反応や皮膚壊死が発現するおそれがあるので、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。

10. その他の注意

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

〔薬物動態〕

1. 血中濃度

(1) 60分間静脈内持続投与(健康成人)

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

C _{60min} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (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

(2) 1分間+60分間静脈内持続投与(健康成人)

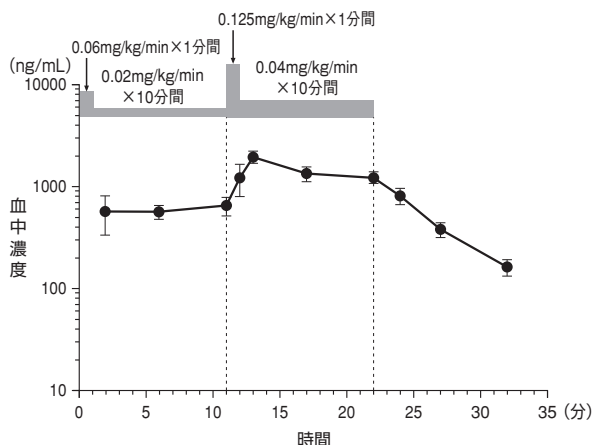
健康成人5名に0.25mg/kg/minで1分間投与後、0.04mg/kg/minで60分間静脈内持続投与すると、全血中濃度は投与2分後で最高に達し、その全血中濃度(C_{max})は2,008ng/mLを示すが、その後全血中濃度は低下し、投与開始5分後にはほぼ定常濃度となり、投与61分後の全血中濃度(C_{61min})は1,237ng/mLである。AUCは82.43μg・min/mL、投与終了後の血中半減期(T_{1/2})は3.47分である。¹⁾

T _{max} (min)	C _{max} (ng/mL)	C _{61min} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (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

(3) 2用量(1分間+10分間静脈内持続投与)漸増投与(健康成人)

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



C _{max} (0-11min) (ng/mL)	T _{max} (0-11min) (min)	C _{max} (12-22min) (ng/mL)	T _{max} (12-22min) (min)
704±119	3.5±3.7	1990±280	13±0
AUC _{0-∞} (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

(4) 肝障害患者における薬物動態

肝障害患者6名(Child-Pugh分類A:5名、B:1名)及び健康成人6名に0.06mg/kg/minで1分間投与後、0.02mg/kg/minで60分間静脈内持続投与したとき、全血中濃度のC_{max}及びAUCはそれぞれ1.42及び1.44倍、肝障害患者で高く推移したが、T_{1/2}は4.0分であり、健康成人と差がないことが示された。³⁾

	C _{max} (ng/mL)	C _{61min} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (μg・min/mL)	T _{1/2} (min)
肝障害患者	942±140	866±54	52.4±5.2	4.0±0.4
健康成人	665±119	641±125	36.3±3.6	4.0±1.5

平均値±標準偏差

2. 代謝

本剤はヒト肝臓及び血漿中で加水分解され、速やかに代謝される。肝代謝クリアランスは肝血流が律速と考えられ、全身クリアランスの約半分を占める。また、*in vitro*の血漿中代謝半減期は4.1分であり、血漿中での代謝の寄与も大きい。ヒト肝臓における主代謝酵素はカルボキシエステラーゼ、ヒト血漿中における主代謝酵素は擬コリンエステラーゼであると推定された。⁴⁾

また、本剤及びその代謝物(カルボン酸体、安息香酸体)はヒトのチトクロームP450の分子種(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4)に対してほとんど阻害活性を示さなかった(*in vitro*)。⁵⁾

3. 排泄

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

4. 蛋白結合率

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

〔臨床成績〕

1. 手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置

- (1) プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、麻酔中に緊急治療を要する高血圧症、虚血性心疾患、心電図上の虚血性変化等を有する患者における上室性頻脈性不整脈に対する短期心拍数調節薬としての有用性が確認された。^{6,7)}
- (2) 二重盲検比較試験を含む臨床試験において、本剤投与前に比べ心拍数が20%以上減少した症例は117名中102名(87.2%)である。なお、対象とした上室性頻脈性不整脈の内訳は、洞性頻脈110名、心房細動7名であった。これらの臨床試験は、11分投与で実施されている。^{6~9)}
- (3) 第Ⅲ相二重盲検比較試験において、心拍数の減少効果は本剤投与2~3分後からプラセボに比べ有意となり、この効果は本剤投与中持続し、投与終了後30~60分で消失した。^{6,7)}
- (4) 本剤を複数回投与した10名において、再投与までの投与間隔は平均67.2分(最短25分、最長215分)であり、初回投与時と再投与時で本剤の有効性及び安全性に差異は認められていない。⁹⁾

2. 手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置

- (1) プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、手術後に緊急治療を要する高血圧症、虚血性心疾患、心電図上の虚血性変化等を有する心筋虚血の高リスク患者、又は心臓血管手術、開胸術、上腹部手術及び食道癌手術等の大侵襲手術後の上室性頻脈性不整脈に対する心拍数調節薬としての有用性が確認された。¹⁰⁾
- (2) 二重盲検比較試験を含む臨床試験において、本剤投与前に比べ心拍数が20%以上減少かつ心拍数が100回/分未満に達した症例は、200名中98名(49.0%)であり、不整脈の種類別では心房細動・心房粗動75名中37名(49.3%)、洞性頻脈125名中61名(48.8%)であった。^{10)~12)} なお、後期第Ⅱ相試験¹²⁾及び第Ⅲ相二重盲検比較試験¹⁰⁾は手術後7日以内で実施されている。

3. 心機能低下例における頻脈性不整脈

- (1) 心機能低下例における頻脈性不整脈(心房細動・粗動)を対象に、ジゴキシンを対照とした単盲検比較試験を実施した。主要評価項目である治験薬投与開始2時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する20%以上の徐拍化かつ心拍数110回/分未満を認めた被験者の割合(目標達成被験者の割合)において、本剤群は目標達成率を増加させた。なお、本剤は1 μ g/kg/minにて静脈内持続投与を開始し、原則1 μ g/kg/minの増減幅で適宜調節し、最大投与量として10 μ g/kg/minを超えないこととした。¹³⁾

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

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

* : p<0.0001 (ジゴキシン群との比較)

- (2) 上記試験において、副次評価項目である各時点の心拍数において、本剤群は投与後速やかな心拍数低下作用を示した。¹³⁾

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

平均値±標準偏差

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

〔薬効薬理〕

1. 作用機序

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

2. 薬理作用

(1) β_1 受容体選択性

- 1) ランジオロール塩酸塩の β_1 及び β_2 受容体に対するKi値は、それぞれ62.1及び1,890nMである(*in vitro*)。¹⁴⁾
- 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pA₂値は、それぞれ6.31及び3.91である(*in vitro*)。¹⁵⁾

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180.1 μ Mであり、 α 受容体にはほとんど作用しない(*in vitro*)。¹⁵⁾

(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。¹⁵⁾

(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)。¹⁶⁾

(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)。¹⁷⁾

(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*)。^{15,18)}
- 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)。¹⁹⁾

(6) 薬力学的薬物相互作用

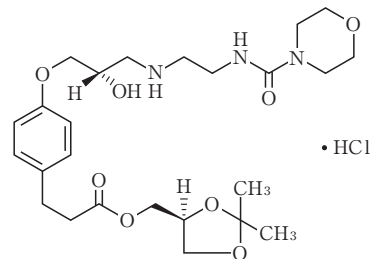
ジギタリス製剤、クラスⅠ抗不整脈剤、クラスⅢ抗不整脈剤、カルシウム拮抗剤及び麻酔剤との併用によって、ランジオロール塩酸塩の心拍数減少、PR間隔延長、平均血圧低下のいずれかが相乗的に増強される(イヌ)。²⁰⁾

〔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

構造式:



分子式: C₂₅H₃₉N₃O₈ · HCl

分子量: 546.05

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

融点: 約125℃

分配係数: 0.23(pH6.0、n-オクタノール/緩衝液)

0.56(pH7.0、n-オクタノール/緩衝液)

2.7(pH8.0、n-オクタノール/緩衝液)

〔包装〕

オノアクト点滴静注用50mg : 5バイアル、10バイアル

*オノアクト点滴静注用150mg : 5バイアル

〔主要文献〕

- 1) 中島光好ほか：臨床医薬, **16**:1531, 2000
- 2) 村上 眞ほか：Drug Metab. Pharmacokinet., **20**:337, 2005
- 3) 高畑武功ほか：Drugs R D, **6**:385, 2005
- 4) 恒川 健ほか：薬物動態, **12**:31, 1997
- 5) 中出 進ほか：CYP分子種への影響(社内資料)
- 6) 吉矢生人ほか：臨床医薬, **13**:4949, 1997
- 7) 吉矢生人ほか：臨床医薬, **18**:1049, 2002
- 8) 吉矢生人ほか：臨床医薬, **16**:1557, 2000
- 9) 裏辻悠子ほか：臨床医薬, **13**:5009, 1997
- 10) 妙中信之ほか：Am. J. Cardiovasc. Drugs, **13**:353, 2013
- 11) 小野薬品工業：〈手術後〉前期第Ⅱ相試験成績(社内資料)
- 12) 妙中信之ほか：Clin. Drug Investig., **33**:505, 2013
- 13) 永井良三ほか：Circ. J., **77**:908, 2013
- 14) 榎原陵治ほか： β 受容体に対するKi値(社内資料)
- 15) 代谷 務ほか：基礎と臨床, **31**:2913, 1997
- 16) 代谷 務ほか：基礎と臨床, **31**:2925, 1997
- 17) 代谷 務ほか：頻脈時の心拍出量減少改善作用(社内資料)
- 18) 村木克彦ほか：J. Pharmacol. Exp. Ther., **278**:555, 1996
- 19) 代谷 務ほか：基礎と臨床, **31**:2967, 1997
- 20) 代谷 務ほか：薬力学的薬物相互作用(社内資料)

〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

小野薬品工業株式会社 くすり相談室

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

電話 0120-626-190

〔製造販売〕



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号