

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

短時間作用型 $\beta_1$ 選択的遮断剤 注射用ランジオロール塩酸塩
<b>ランジオロール塩酸塩点滴静注用50mg「F」</b> <b>ランジオロール塩酸塩点滴静注用150mg「F」</b>
LANDIOLOL HYDROCHLORIDE intravenous for drip use

剤形	凍結乾燥注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ランジオロール塩酸塩点滴静注用 50mg 「F」： 1 バイアル中 ランジオロール塩酸塩 50mg ランジオロール塩酸塩点滴静注用 150mg 「F」： 1 バイアル中 ランジオロール塩酸塩 150mg
一般名	和名：ランジオロール塩酸塩（JAN） 洋名：Landiolol Hydrochloride（JAN） landiolol（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2023年2月15日 薬価基準収載年月日：2023年12月8日 発売年月日：2024年2月15日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士製薬工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	担当者氏名： 所属： 連絡先：
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社 くすり相談室 TEL：0120-956-792、FAX：076-478-0336（電話受付時間 9:00～17:00、土日祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.fuji-pharma.jp/home">https://www.fuji-pharma.jp/home</a>

本 IF は、2024年4月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

## 2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容が明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	22
1. 開発の経緯	1	5. 重要な基本的注意とその理由	22
2. 製品の治療学的特性	1	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
3. 製品の製剤学的特性	1	7. 相互作用	25
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	8. 副作用	27
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
6. RMP の概要	1	10. 過量投与	27
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>	11. 適用上の注意	28
1. 販売名	2	12. その他の注意	28
2. 一般名	2	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>29</b>
3. 構造式又は示性式	2	1. 薬理試験	29
4. 分子式及び分子量	2	2. 毒性試験	29
5. 化学名（命名法）又は本質	2	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>30</b>
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1. 規制区分	30
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>3</b>	2. 有効期間	30
1. 物理化学的性質	3	3. 包装状態での貯法	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	4. 取扱い上の注意	30
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	5. 患者向け資材	30
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>4</b>	6. 同一成分・同効薬	30
1. 剤形	4	7. 国際誕生年月日	30
2. 製剤の組成	4	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	30
3. 添付溶解液の組成及び容量	4	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	31
4. 力価	5	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	31
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	11. 再審査期間	31
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	12. 投薬期間制限に関する情報	31
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	13. 各種コード	31
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8	14. 保険給付上の注意	31
9. 溶出性	8	<b>X I. 文献</b> .....	<b>32</b>
10. 容器・包装	8	1. 引用文献	32
11. 別途提供される資材類	9	2. その他の参考文献	32
12. その他	9	<b>X II. 参考資料</b> .....	<b>33</b>
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>10</b>	1. 主な外国での発売状況	33
1. 効能又は効果	10	2. 海外における臨床支援情報	33
2. 効能又は効果に関連する注意	10	<b>X III. 備考</b> .....	<b>34</b>
3. 用法及び用量	11	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	34
4. 用法及び用量に関連する注意	12	2. その他の関連資料	34
5. 臨床成績	13		
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>16</b>		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16		
2. 薬理作用	16		
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>18</b>		
1. 血中濃度の推移	18		
2. 薬物速度論的パラメータ	19		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	19		
4. 吸収	19		
5. 分布	19		
6. 代謝	20		
7. 排泄	20		
8. トランスポーターに関する情報	20		
9. 透析等による除去率	20		
10. 特定の背景を有する患者	21		
11. その他	21		
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ..	<b>22</b>		
1. 警告内容とその理由	22		
2. 禁忌内容とその理由	22		
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	22		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ランジオロール塩酸塩は短時間作用型  $\beta_1$  選択的遮断薬であり、交感神経系の  $\beta_1$  受容体に選択的に結合し、カテコールアミンの作用に拮抗する。 $\beta_1$  受容体拮抗作用によって細胞内カルシウム低下を引き起こし、心筋収縮の抑制、心拍数の低下作用を示す。本剤は静脈内投与が可能であるため、急性期の心拍数調節療法で使用される<sup>1)</sup>。

本剤は富士製薬工業株式会社が後発医薬品として開発し、2023年2月に「心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動」の効能・効果で製造販売承認を受けた。また、2024年4月に「手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：心房細動、心房粗動、洞性頻脈」及び「手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：心房細動、心房粗動、洞性頻脈」の効能又は効果、用法及び用量の追加が承認された。

### 2. 製品の治療学的特性

- $\beta_1$  受容体に拮抗作用を示し、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を抑制する。（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）
- 重大な副作用として、ショック、心停止、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈、心不全がある。（「VIII. 8 副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

- 本剤は点滴静注用の凍結乾燥注射剤である（「IV. 製剤に関する項目」の項参照）
- バイアルのラベルには、必要時に切り取って貼付できるラベルを採用している。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023年12月時点)

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件  
該当しない

- (2) 流通・使用上の制限事項  
該当しない

### 6. RMP の概要

該当しない

## Ⅱ. 名称に関する項目

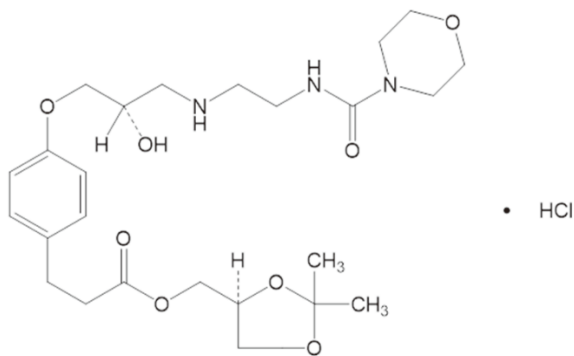
### 1. 販売名

- (1) 和名 : ランジオロール塩酸塩点滴静注用 50mg 「F」  
ランジオロール塩酸塩点滴静注用 150mg 「F」
- (2) 洋名 : LANDIOLOL HYDROCHLORIDE intravenous for drip use
- (3) 名称の由来 : 有効成分に係る一般名+剤型+含量+会社名(屋号)に基づく。  
「F」は富士製薬工業株式会社の屋号である。

### 2. 一般名

- (1) 和名(命名法) : ランジオロール塩酸塩 (JAN)
- (2) 洋名(命名法) : Landiolol Hydrochloride (JAN)  
Landiolol (INN)
- (3) ステム(stem) : アドレナリンβ受容体拮抗薬 : -olol

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

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

### 5. 化学名(命名法)又は本質

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状：白色の結晶性の粉末である。
- (2) 溶解性：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。
- (3) 吸湿性：吸湿性あり
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：融点 123～127℃
- (5) 酸塩基解離定数：pKa 8.1
- (6) 分配係数：

pH	4.0	5.0	6.0	7.0	8.0	9.0
n-オクタノール/緩衝液	0.21	0.20	0.23	0.56	2.7	10.1

- (7) その他の主な示性値：

比旋光度〔20度、D線〕：-9～-11°（脱水物換算したものを0.5g、メタノール、10mL、100mm）

pH：本品1.0gを水10mLに溶かした液のpHは3.5～5.0である。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

<確認試験法>

- (1) 沈殿反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法
- (4) 定性反応

<定量法>

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

販売名	ランジオロール塩酸塩点滴静注用 50mg 「F」	ランジオロール塩酸塩点滴静注用 150mg 「F」
剤形	凍結乾燥注射剤（バイアル）	

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ランジオロール塩酸塩点滴静注用 50mg 「F」	ランジオロール塩酸塩点滴静注用 150mg 「F」
剤形	白色の塊又は粉末	

#### (3) 識別コード 該当しない

#### (4) 製剤の物性

販売名	ランジオロール塩酸塩点滴静注用 50mg 「F」	ランジオロール塩酸塩点滴静注用 150mg 「F」
pH	5.5～6.5 (本品1バイアルに注射用水5mL を加えて溶かした液)	5.5～6.5 (本品1バイアルに注射用水15mL を加えて溶かした液)
浸透圧比	約0.8 (本品1バイアルに注射用水2mL を加えて溶かした液)	約0.8 (本品1バイアルに注射用水6mLを 加えて溶かした液)

#### (5) その他 該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ランジオロール塩酸塩点滴静注用 50mg 「F」	ランジオロール塩酸塩点滴静注用 150mg 「F」
有効成分	1バイアル中 ランジオロール塩酸塩 50mg	1バイアル中 ランジオロール塩酸塩 150mg
添加剤	D-マンニトール 50mg pH 調節剤	D-マンニトール 150mg pH 調節剤

#### (2) 電解質等の濃度 該当資料なし

#### (3) 熱量 該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量 該当しない



4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験

最終包装製品を用いた加速試験（温度 40±2℃、相対湿度 75±5%、6 ヶ月）の結果、ランジオロール塩酸塩点滴静注用 50mg 「F」 及びランジオロール塩酸塩点滴静注用 150mg 「F」 は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

【50mg 製剤】 (n=9 平均値)

	0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	白色の塊又は粉末であった			
確認試験 (1)	適合	—	—	適合
確認試験 (2)	適合	—	—	適合
浸透圧比	適合	適合	適合	適合
pH	5.93	5.91	5.84	5.69
純度試験	適合	適合	適合	適合
エンドトキシン試験	適合	—	—	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
不溶性異物	適合	—	—	適合
不溶性微粒子	適合	—	—	適合
無菌試験	適合	—	—	適合
定量値 (%)	100.41	99.71	99.55	99.17

【150mg 製剤】 (n=9 平均値)

	0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	白色の塊又は粉末であった			
確認試験 (1)	適合	—	—	適合
確認試験 (2)	適合	—	—	適合
浸透圧比	適合	適合	適合	適合
pH	5.91	5.88	5.68	5.52
純度試験	適合	適合	適合	適合
エンドトキシン試験	適合	—	—	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
不溶性異物	適合	—	—	適合
不溶性微粒子	適合	—	—	適合
無菌試験	適合	—	—	適合
定量値 (%)	99.13	100.03	99.37	99.60

(2) 苛酷試験

【温度 (温度 60°C±2°C、湿度 なりゆき) 50mg 製剤】

	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	白色の塊又は粉末であった.			
浸透圧比	0.78	0.79	0.78	0.80
pH	5.98	5.48 (不適合)	5.29 (不適合)	5.37 (不適合)
純度試験	適合	適合	不適合	不適合
定量値 (%)	101.06	99.61	99.41	99.22

(n=3 平均値, 1ロットにつき3回実施)

【温度 (温度 60°C±2°C、湿度 なりゆき) 150mg 製剤】

	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	白色の塊又は粉末であった.			
浸透圧比	0.78	0.79	0.78	0.79
pH	5.93	5.51	5.10 (不適合)	4.95 (不適合)
純度試験	適合	適合	不適合	不適合
定量値 (%)	99.40	100.09	99.70	99.06

(n=3 平均値, 1ロットにつき3回実施)

【光 (温度 25°C±2°C、湿度 なりゆき、D65 ランプ, 4000lux) 50mg 製剤】

	開始時	120 万 lux・hr
性状	白色の塊又は粉末であった.	
浸透圧比	0.80	0.80
pH	6.01	5.99
純度試験	適合	適合
定量値 (%)	101.31	102.19

(n=3 平均値, 1ロットにつき3回実施)

【光 (温度 25°C±2°C、湿度 なりゆき、D65 ランプ, 4000lux) 150mg 製剤】

	開始時	120 万 lux・hr
性状	白色の塊又は粉末であった.	
浸透圧比	0.79	0.79
pH	6.01	6.02
純度試験	適合	適合
定量値 (%)	103.07	101.03

(n=3 平均値, 1ロットにつき3回実施)

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

ランジオロール塩酸塩点滴静注用 50mg「F」(富士製薬工業株式会社)を以下の薬剤と配合した。配合後は室温、光 1000lx 下にて保存し、外観変化の観察、pH および残存率の測定を行った。

※配合薬剤の商品名は試験当時の名称を記載

配合薬剤	配合量	試験項目	配合直後	4 時間後	8 時間後	24 時間後	48 時間後	72 時間後
大塚蒸留水	10mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.86	5.86	5.87	5.85	5.83	5.82
		残存率(%)	100.00	100.12	105.98	96.96	98.75	99.15
	100mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.71	5.70	5.73	5.71	5.80	5.81
		残存率(%)	100.00	99.75	101.23	99.03	101.37	101.00
大塚生食注	10mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.90	5.94	5.89	5.87	5.86	5.82
		残存率(%)	100.00	98.92	99.59	99.36	96.80	98.52
	100mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.58	5.66	5.68	5.64	5.67	5.65
		残存率(%)	100.00	99.17	99.24	100.03	97.37	96.95

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

ランジオール塩酸塩点滴静注用 50mg「F」（富士製薬工業株式会社）を以下の薬剤と配合した。配合後は室温、光 1000lx 下にて保存し、残存率の測定を行った。

※配合薬剤の商品名は試験当時の名称を記載

配合薬剤	配合量	試験項目	配合直後	4 時間後	24 時間後
グリセオール注 (その他の循環器官用薬)	10mL	残存率 (%)	100.00	98.95	94.43
	100mL		100.00	97.60	89.16
20%マンニトール注射液「YD」 (その他の循環器官用薬)	10mL	残存率 (%)	100.00	104.10	99.71
	100mL		100.00	99.51	99.13
アクチット輸液	10mL	残存率 (%)	100.00	100.35	98.40
	100mL		100.00	99.81	99.05
ヴィーンD 輸液	10mL	残存率 (%)	100.00	99.88	99.69
	100mL		100.00	100.33	100.16
ヴィーンF 輸液	10mL	残存率 (%)	100.00	99.73	99.21
	100mL		100.00	98.32	98.71
KN3 号輸液	10mL	残存率 (%)	100.00	99.55	100.70
	100mL		100.00	99.53	99.46
ソリター-T3 号輸液	10mL	残存率 (%)	100.00	100.84	99.78
	100mL		100.00	98.77	98.48
低分子デキストランL 注	10mL	残存率 (%)	100.00	100.15	99.93
	100mL		100.00	100.53	99.06
トリフリード輸液	10mL	残存率 (%)	100.00	99.34	98.65
	100mL		100.00	99.56	97.75
ハルトマン輸液「NP」	10mL	残存率 (%)	100.00	98.93	99.44
	100mL		100.00	99.81	101.01
フィジオ 35 輸液	10mL	残存率 (%)	100.00	100.81	98.53
	100mL		100.00	100.46	99.57
フィジオゾール 3 号輸液	10mL	残存率 (%)	100.00	99.50	97.72
	100mL		100.00	98.02	96.50
フルカリック 2 号輸液	10mL	残存率 (%)	100.00	99.38	98.01
	100mL		100.00	99.43	97.72
フルクトラクト注	10mL	残存率 (%)	100.00	98.72	97.74
	100mL		100.00	98.83	97.69
ヘスパンダー輸液	10mL	残存率 (%)	100.00	101.76	101.27
	100mL		100.00	100.84	98.55
ポタコール R 輸液	10mL	残存率 (%)	100.00	96.80	95.55
	100mL		100.00	99.87	99.02
ラクテック注	10mL	残存率 (%)	100.00	98.96	100.94
	100mL		100.00	99.53	99.28
ラクテック G 輸液	10mL	残存率 (%)	100.00	100.16	100.88
	100mL		100.00	100.18	99.36
リプラス 3 号輸液	10mL	残存率 (%)	100.00	100.28	99.16
	100mL		100.00	99.87	99.91

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報  
該当しない

(2) 包装

〈ランジオロール塩酸塩点滴静注用 50mg 「F」〉

5 バイアル [1 バイアル×5]

〈ランジオロール塩酸塩点滴静注用 150mg 「F」〉

5 バイアル [1 バイアル×5]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

外箱 : 紙

瓶 : 無色ガラス、ブチルゴム

キャップ : ポリプロピレンブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### 〈効能共通〉

- 5.1 本剤は、予防的には使用しないこと。  
〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉
- 5.2 洞性頻脈においては、その原因検索及びその除去が重要であることに十分留意するとともに、本剤の効果が心拍数の減少作用であることを踏まえて、本剤は緊急処置として必要に応じて使用すること。[8.7 参照]  
〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉
- 5.3 ICU、CCU 及びそれに準じた全身管理が可能な施設において、循環動態の評価、不整脈診断及び呼吸・循環等の全身管理の十分な経験を持つ医師のもとで、心電図モニターを用い、心拍数の監視、血圧測定を原則として5分間隔で、必要ならば頻回に行うこと。[8.1、8.6 参照]  
〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉
- 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ポンピング、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、8.6 参照]

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 6. 用法及び用量

〈手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：

**心房細動、心房粗動、洞性頻脈**

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

〈手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：

**心房細動、心房粗動、洞性頻脈**

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

〈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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 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 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では、 $\alpha$ 遮断剤を投与した後に本剤を投与し、常に $\alpha$ 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	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	
体重\投与量	0.125mg/kg/min	0.04mg/kg/min	0.01~0.04mg/kg/min
30kg	22.5mL/時	7.2mL/時	1.8~7.2mL/時
40kg	30.0mL/時	9.6mL/時	2.4~9.6mL/時
50kg	37.5mL/時	12.0mL/時	3.0~12.0mL/時
60kg	45.0mL/時	14.4mL/時	3.6~14.4mL/時
70kg	52.5mL/時	16.8mL/時	4.2~16.8mL/時

(2) 本剤 50mg を 20mL に溶解した場合

投与時期	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	
体重\投与量	0.125mg/kg/min	0.04mg/kg/min	0.01~0.04mg/kg/min
30kg	90.0mL/時	28.8mL/時	7.2~28.8mL/時
40kg	120.0mL/時	38.4mL/時	9.6~38.4mL/時
50kg	150.0mL/時	48.0mL/時	12.0~48.0mL/時
60kg	180.0mL/時	57.6mL/時	14.4~57.6mL/時
70kg	210.0mL/時	67.2mL/時	16.8~67.2mL/時

##### 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	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
体重\投与量	0.06mg/kg/min	0.02mg/kg/min	0.125mg/kg/min	0.04mg/kg/min
30kg	10.8mL/時	3.6mL/時	22.5mL/時	7.2mL/時
40kg	14.4mL/時	4.8mL/時	30.0mL/時	9.6mL/時
50kg	18.0mL/時	6.0mL/時	37.5mL/時	12.0mL/時
60kg	21.6mL/時	7.2mL/時	45.0mL/時	14.4mL/時
70kg	25.2mL/時	8.4mL/時	52.5mL/時	16.8mL/時



(2) 本剤 50mg を 20mL に溶解した場合

投与時期	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
体重\投与量	0.06mg/kg/min	0.02mg/kg/min	0.125mg/kg/min	0.04mg/kg/min
30kg	43.2mL/時	14.4mL/時	90.0mL/時	28.8mL/時
40kg	57.6mL/時	19.2mL/時	120.0mL/時	38.4mL/時
50kg	72.0mL/時	24.0mL/時	150.0mL/時	48.0mL/時
60kg	86.4mL/時	28.8mL/時	180.0mL/時	57.6mL/時
70kg	100.8mL/時	33.6mL/時	210.0mL/時	67.2mL/時

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

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

〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、心機能低下例における頻脈性不整脈〉

7.5 本剤投与により血圧低下（収縮期血圧 90mmHg を目安とする）あるいは過度の心拍数減少（心拍数 60 回/分を目安とする）が生じた場合は、減量するか投与を中止すること。

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

7.6 本剤を再投与する際の投与間隔は 5~15 分間を目安とすること。なお、再投与は用法及び用量に従って実施すること。[16.1.1-16.1.3、17.1.2 参照]

〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉

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。  
[17.1.5 参照]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性試験：

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ランジオロール投与 2～3 分後からプラセボに比べ有意となり、この効果はランジオロール投与中持続し、投与終了後 30～60 分で消失した<sup>2), 3)</sup>。[8.5 参照]

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

ランジオロールを複数回投与した 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ランジオロールの有効性及び安全性に差異は認められていない。主な副作用は、低血圧であった<sup>4), 5)</sup>。[7.6 参照]

〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

17.1.3 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。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<sup>6)</sup>。

17.1.4 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、ランジオロール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 99 例（49.5%）であり、不整脈の種類別では心房細動・心房粗動 75 例中 38 例（50.7%）、洞性頻脈 125 例中 61 例（48.8%）、であった。なお、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相二重盲検比較試験は手術後 7 日以内で実施されている<sup>6), 7)</sup>。[8.4 参照]

〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉

17.1.5 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療薬投与開始 2 時間後における治療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、ランジオロール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、ランジオロールは 1 μg/kg/min にて静脈内持続投与を開始し、原則 1 μg/kg/min の増減幅で適宜調節し、最大投与量として 10 μg/kg/min を超えないこととした<sup>8), 9)</sup>。

投与群	目標達成 被験者の割合	調整解析 <sup>a)</sup>
		目標達成被験者の割合
ランジオロール群	48.8% (40/82 例)	48.0%*
ジゴキシン群	13.3% (13/98 例)	13.9%

a) 治療薬投与直前の心拍数及び治療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、ランジオロール群は投与後速やかな心拍数低下作用を示した<sup>8)、9)</sup>。[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
ランジオロール群	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)

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

エスマロール塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 18. 薬効薬理

##### 18.1 作用機序

主に心臓に存在する $\beta_1$ 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<sup>10)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 18.2 薬理作用

##### 18.2.1 $\beta_1$ 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 $\beta_1$ 及び $\beta_2$ 受容体に対する $K_i$ 値は、それぞれ62.1及び1,890nMである (*in vitro*)<sup>10)</sup>。
- (2) ランジオロール塩酸塩の $\beta_1$  (摘出心房筋) 遮断作用及び $\beta_2$  (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*)<sup>11)</sup>。
- (3) ランジオロール塩酸塩の $\alpha_1$ 及び $\alpha_2$ 受容体に対する $K_i$ 値は、それぞれ81.5及び180.1 $\mu$ Mであり、 $\alpha$ 受容体にはほとんど作用しない (*in vitro*)<sup>11)</sup>。

##### 18.2.2 $\beta$ 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<sup>11)</sup>。

##### 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)<sup>12)</sup>。

##### 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)<sup>13)</sup>。

##### 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*)<sup>11), 14)</sup>。
- (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)<sup>15)</sup>。

##### 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)<sup>16), 17)</sup>。[10.2 参照]

(3) 作用発現時間・持続時間  
該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度：

### 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  $59.34 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$  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<sup>18)</sup>、<sup>19)</sup> [7.6 参照]。

$C_{60min}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ )	$T_{1/2}$ (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  $82.43 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ 、投与終了後の血中半減期 ( $T_{1/2}$ ) は 3.47 分である<sup>20)</sup> [7.6 参照]。

$T_{max}$ (min)	$C_{max}$ (ng/mL)	$C_{61min}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ )	$T_{1/2}$ (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<sup>21)</sup>、<sup>22)</sup> [7.6 参照]。

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

平均値±標準偏差

#### (3) 中毒域

該当資料なし

- (4) 食事・併用薬の影響  
該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法  
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数  
該当しない
- (3) 消失速度定数  
該当資料なし
- (4) クリアランス  
該当資料なし
- (5) 分布容積  
該当資料なし
- (6) その他  
該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法  
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因  
該当資料なし

## 4. 吸収

- 該当しない

## 5. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性  
該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門通過性  
該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性  
該当資料なし
- (4) 髄液への移行性  
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性  
該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

#### 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)<sup>23)</sup>。

### 6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

#### 16.4 代謝

ランジオロール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<sup>23)、24)</sup>。

また、ランジオロール及びその代謝物(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*)<sup>25)</sup>。[9.1.4、9.3.1参照]

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率  
該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合  
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率  
該当資料なし

### 7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路:

#### 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<sup>26)、27)</sup>。[9.2.1参照]

(2) 排泄率:  
該当資料なし

(3) 排泄速度:  
該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報  
該当資料なし

9. 透析等による除去率  
該当資料なし



## 10. 特定の背景を有する患者

### 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<sup>28)</sup>。[9.3.1 参照]

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

平均値 $\pm$ 標準偏差

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 〈効能共通〉

- 2.1 心原性ショックの患者 [心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。]
  - 2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者 [アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。]
  - 2.3 房室ブロック（Ⅱ度以上）、洞不全症候群など徐脈性不整脈患者 [刺激伝導系に対し抑制的に作用し、悪化させるおそれがある。]
  - 2.4 肺高血圧症による右心不全のある患者 [心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。]
  - 2.5 未治療の褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者 [7.2、9.1.7 参照]
  - 2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ##### 〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉
- 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. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

##### 〈効能共通〉

- 8.1 心電図による監視、血圧の測定等、心機能をモニターしながら投与すること。血圧低下又は徐脈を認めた場合等は減量あるいは投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行うこと。また、PQ時間が過度に延長した場合、投与を中止すること。[5.3、5.4、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 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。[17.1.4 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、 $\beta_1$  刺激剤、輸液や昇圧剤等を準備しておくことが望ましい。[11.1.3 参照]
- 8.9 本剤は緊急治療を要する場合に短期間のみ適応すること。患者の状態を十分観察し、緊急治療の必要が無くなった場合は、漫然と継続投与しないこと。

〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

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

〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

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

〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉

- 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、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、 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  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は、本剤投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8.14 本剤の減量・中止時に、患者の状態に応じて経口  $\beta$  遮断剤への切り替えを考慮すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往症等のある患者

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  $\beta_1$  受容体選択的遮断剤であるが、弱いながらも  $\beta_2$  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  $\beta_1$  受容体選択的遮断剤であるが、弱いながらも  $\beta_2$  受容体遮断作用も有する。[18.2.1 参照]

9.1.6 大量出血や脱水症状等により循環血液量が減少している患者  
本剤投与により血圧低下をきたしやすい。

9.1.7 褐色細胞腫又はパラグングリオーマの患者  
本剤投与により急激に血圧が上昇するおそれがある。[2.5、7.2 参照]  
〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

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。[8.12 参照]  
〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉

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]

(2) 腎機能障害患者

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

(3) 肝機能障害患者

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

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦  
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等  
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

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

## 7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由  
設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10. 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 <sub>1</sub> 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抗不整脈剤 ジソピラミド プロカインアミド等 クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン ニフェカラント等 [18.2.6 参照]	過度の心機能抑制があらわれるおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	クラスⅠ抗不整脈剤及びクラスⅢ抗不整脈剤は刺激伝導系に対する抑制作用を有するので、これらの薬剤との併用で過度の心機能抑制作用が起こるおそれがある。

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
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 <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。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 ショック (0.1%)

過度の血圧低下があらわれることがある。

###### 11.1.2 心停止 (0.2%)、完全房室ブロック (頻度不明)、洞停止 (頻度不明)、高度徐脈 (頻度不明)

###### 11.1.3 心不全 (0.1%)

心不全の急激な増悪があらわれるおそれがある。[8.8、8.12、9.1.9 参照]

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満
循環器	血圧低下		徐脈、ST 低下、肺動脈圧上昇
呼吸器			喘息、低酸素血症
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇、総ビリルビン上昇	$\gamma$ -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

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

過度の血圧低下又は過度の徐脈をきたす。[8.1 参照]

#### 13.2 処置

直ちに本剤の投与を中止すること。更に、必要に応じて下記等の適切な処置を行うこと。[10.2 参照]

血圧低下：輸液の投与や吸入麻酔剤の濃度を下げる等の処置を行う。更に、必要に応じて、昇圧剤を投与するが、交感神経刺激剤を用いる場合は $\alpha$ 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 $\beta_1$ 刺激薬（ドブタミン等）や輸液等を投与する。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

本剤は、ランジオロール塩酸塩 50mg を 5mL 以上、ランジオロール塩酸塩 150mg を 15mL 以上の生理食塩液等で溶解する。10mg/mL を超える濃度で点滴すると、局所反応や皮膚壊死が発現するおそれがあるので、十分に注意すること。精密持続点滴装置使用に際しては、バッグあるいはシリンジ内に気泡が混入しないように注意すること。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

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

14.2.2 精密持続点滴装置（シリンジポンプ又は輸液ポンプ）の誤操作により、過量投与の可能性があるので、投与前に精密持続点滴装置の操作を十分習得し、流量の設定には十分注意すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

$\beta$  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。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない



## **Ⅸ. 非臨床試験に関する項目**

### **1. 薬理試験**

- (1) 薬効薬理試験  
「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照
- (2) 安全性薬理試験  
該当資料なし
- (3) その他の薬理試験  
該当資料なし

### **2. 毒性試験**

- (1) 単回投与毒性試験：該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験：該当資料なし
- (3) 遺伝毒性試験：該当資料なし
- (4) がん原性試験：該当資料なし
- (5) 生殖発生毒性試験：該当資料なし
- (6) 局所刺激性試験：該当資料なし
- (7) その他の特殊毒性：該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：ランジオロール塩酸塩点滴静注用 50mg 「F」 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
ランジオロール塩酸塩点滴静注用 150mg 「F」 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注)：注意一医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：劇薬

### 2. 有効期間

3 年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし  
くすりのしおり：なし  
その他の患者向け資材：なし

### 6. 同一成分・同効薬

<同一成分薬>  
オノアクト点滴静注用 50mg、150mg  
コアベータ静注用 12.5mg  
<同効薬>  
エスモロール塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩

### 7. 国際誕生年月日

2002 年 7 月 5 日（日本）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ランジオロール塩酸塩点滴静注用 50mg 「F」	2023 年 2 月 15 日	30500AMX00079000	2023 年 12 月 8 日	2024 年 2 月 15 日
ランジオロール塩酸塩点滴静注用 150mg 「F」	2023 年 2 月 15 日	30500AMX00080000	2023 年 12 月 8 日	2024 年 2 月 15 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能追加及び用法用量の追加 追加された効能・効果	2024年4月3日 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
追加された用法・用量	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。
効能追加及び用法用量の追加 追加された効能・効果	2024年4月3日 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
追加された用法・用量	ランジオロール塩酸塩として、1分間0.06mg/kg/minの速度で静脈内持続投与した後、0.02mg/kg/minの速度で静脈内持続投与を開始する。5～10分を目安に目標とする徐拍作用が得られない場合は、1分間0.125mg/kg/minの速度で静脈内持続投与した後、0.04mg/kg/minの速度で静脈内持続投与する。投与中は心拍数、血圧を測定し0.01～0.04mg/kg/minの用量で適宜調節する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投与期間に上限の設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト 電算処理 システム用 コード
ランジオロール塩 酸塩点滴静注用 50mg「F」	2123404D1041	2123404D1041	129530601	622953001
ランジオロール塩 酸塩点滴静注用 150mg「F」	2123404D3036	2123404D3036	129531301	622953101

14. 保険給付上の注意

本品は保険診療上の後発医薬品に該当する。

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 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 p66
- 2) 吉矢生人ほか：臨床医薬，1997；13：4949-4978
- 3) 吉矢生人ほか：臨床医薬，2002；18：1049-1076
- 4) 裏辻悠子ほか：臨床医薬，1997；13：5009-5026
- 5) 第Ⅲ相比較試験②（麻酔科系）（オノアクト点滴静注用：2002年7月5日承認、申請資料概要 ト1-6）
- 6) 妙中信之ほか：Am. J. Cardiovasc. Drugs, 2013；13：353-364
- 7) 臨床の有効性の概要（オノアクト点滴静注用：2006年10月20日承認、申請資料概要 2.7.3）
- 8) 永井良三ほか：Circ. J., 2013；77：908-916
- 9) 後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（オノアクト点滴静注用：2013年11月22日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
- 10) 作用機序に関する考察（オノアクト点滴静注用：2002年7月5日承認、申請資料概要 ホ1）
- 11) 代谷務ほか：基礎と臨床，1997；31：2913-2923
- 12) 代谷務ほか：基礎と臨床，1997；31：2925-2937
- 13) アドレナリン誘発頻脈時の心拍出量現象に対する作用（オノアクト点滴静注用：2006年10月20日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
- 14) 村木克彦ほか：J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996；278：555-563
- 15) 代谷務ほか：基礎と臨床，1997；31：2967-2975
- 16) 薬力学的薬物相互作用試験（オノアクト点滴静注用：2006年10月20日承認、申請資料概要 2.6.2.5）
- 17) 薬力学的薬物相互作用試験（オノアクト点滴静注用：2013年11月22日承認、申請資料概要 2.6.2.5）
- 18) 中島光好ほか：臨床医薬，2000；16：1531-1556
- 19) 単回投与試験（オノアクト点滴静注用：2002年7月5日承認、申請資料概要 へ3）
- 20) 単回投与試験（急速静脈内投与の併用）（オノアクト点滴静注用：2002年7月5日承認、申請資料概要 へ3）
- 21) 村上眞ほか：Drug Metab. Pharmacokinet., 2005；20：337-344
- 22) 漸増法における薬物動態（オノアクト点滴静注用：2006年10月20日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 23) 恒川健ほか：薬物動態，1997；12：31-41
- 24) 代謝（オノアクト点滴静注用：2002年7月5日承認、申請資料概要 へ2）
- 25) 各P450分子種の代謝活性への影響（オノアクト点滴静注用：2002年7月5日承認、申請資料概要 へ4）
- 26) 中島光好ほか：臨床医薬，2000；16：1531-1556
- 27) 尿中排泄動態（単回投与試験）（オノアクト点滴静注用：2002年7月5日承認、申請資料概要 へ3）
- 28) 高畑武功ほか：Drugs R D, 6：2005；385-394

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況  
該当しない
2. 海外における臨床支援情報

### **XⅢ. 備考**

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

該当しない

問い合わせ窓口：

富士製薬工業株式会社 くすり相談室

TEL：0120-956-792、

FAX：076-478-0336

(電話受付時間 9:00～17:00、土日祝日および当社休業日を除く)

#### 2. その他の関連資料

患者向け資材は、製品情報サイト (<https://www.fuji-pharma.jp>) から入手可能である。



