

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 β_1 選択的遮断剤
注射用ランジオロール塩酸塩コアベータ[®] 静注用 12.5mgCOREBETA[®] for I.V. Injection

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	1バイアル中 ランジオロール塩酸塩 12.5mg
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 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2011年7月1日 薬価基準収載年月日：2011年9月12日 販売開始年月日：2011年9月15日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：小野薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	小野薬品工業株式会社 くすり相談室 TEL 0120-626-190 FAX 06-6263-5806 受付時間 9:00～17:00（土日・祝日・会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ URL https://www.ononavi1717.jp

本IFは2023年7月改訂（第2版）の電子添文の記載に基づき改訂した。
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—

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（<http://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か審査・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を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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
(1) 承認条件	2
(2) 流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
(1) 和名	3
(2) 洋名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一般名	3
(1) 和名 (命名法)	3
(2) 洋名 (命名法)	3
(3) ステム	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名 (命名法) 又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	4
(1) 外観、性状	4
(2) 溶解性	4
(3) 吸湿性	4
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	4
(5) 酸塩基解離定数	4
(6) 分配係数	4
(7) その他の主な示性値	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	6
(1) 剤形の区別	6
(2) 製剤の外観及び性状	6
(3) 識別コード	6
(4) 製剤の物性	6
(5) その他	6

2. 製剤の組成	6
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6
(2) 電解質等の濃度	6
(3) 熱量	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
(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	8
(2) 包装	8
(3) 予備容量	9
(4) 容器の材質	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
(1) 用法及び用量の解説	10
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	11
(1) 臨床データパッケージ	11
(2) 臨床薬理試験	12
(3) 用量反応探索試験	12
(4) 検証的試験	14
(5) 患者・病態別試験	18
(6) 治療的使用	20
(7) その他	20

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	21
2. 薬理作用	21
(1) 作用部位・作用機序	21
(2) 薬効を裏付ける試験成績	21
(3) 作用発現時間・持続時間	28

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	29
(1) 治療上有効な血中濃度	29

(2) 臨床試験で確認された血中濃度	29
(3) 中毒域	29
(4) 食事・併用薬の影響	29
2. 薬物速度論的パラメータ	30
(1) 解析方法	30
(2) 吸収速度定数	30
(3) 消失速度定数	30
(4) クリアランス	30
(5) 分布容積	30
(6) その他	30
3. 母集団（ポピュレーション）解析	30
(1) 解析方法	30
(2) パラメータ変動要因	30
4. 吸収	31
5. 分布	31
(1) 血液－脳関門通過性	31
(2) 血液－胎盤関門通過性	31
(3) 乳汁への移行性	31
(4) 髄液への移行性	31
(5) その他の組織への移行性	31
(6) 血漿蛋白結合率	32
6. 代謝	33
(1) 代謝部位及び代謝経路	33
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	33
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	33
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	33
7. 排泄	33
8. トランスポーターに関する情報	34
9. 透析等による除去率	34
10. 特定の背景を有する患者	34
11. その他	34

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	35
2. 禁忌内容とその理由	35
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	35
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	35
5. 重要な基本的注意とその理由	36
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	37
(1) 合併症・既往歴等のある患者	37
(2) 腎機能障害患者	37
(3) 肝機能障害患者	38
(4) 生殖能を有する患者	38
(5) 妊婦	38

(6) 授乳婦	38
(7) 小児等	38
(8) 高齢者	38
7. 相互作用	39
(1) 併用禁忌とその理由	39
(2) 併用注意とその理由	39
8. 副作用	40
(1) 重大な副作用と初期症状	40
(2) その他の副作用	40
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
10. 過量投与	43
11. 適用上の注意	43
12. その他の注意	44
(1) 臨床使用に基づく情報	44
(2) 非臨床試験に基づく情報	44

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	45
(1) 薬効薬理試験	45
(2) 安全性薬理試験	45
(3) その他の薬理試験	47
2. 毒性試験	48
(1) 単回投与毒性試験	48
(2) 反復投与毒性試験	48
(3) 遺伝毒性試験	48
(4) がん原性試験	49
(5) 生殖発生毒性試験	49
(6) 局所刺激性試験	50
(7) その他の特殊毒性	50

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	51
2. 有効期間	51
3. 包装状態での貯法	51
4. 取扱い上の注意	51
5. 患者向け資材	51
6. 同一成分・同効薬	51
7. 国際誕生年月日	51
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	51
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	51
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	51
11. 再審査期間	52
12. 投薬期間制限に関する情報	52
13. 各種コード	52
14. 保険給付上の注意	52

X. 文献

- 1. 引用文献 53
- 2. その他の参考文献 54

XI. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況 55
- 2. 海外における臨床支援情報 55

XII. 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 56
 - (1) 粉碎 56
 - (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 56
- 2. その他の関連資料 56

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

狭心症や心筋梗塞等の虚血性心疾患の原因である冠動脈の狭窄や閉塞の診断法として、カテーテルによる冠動脈造影検査（Coronary Angiography、以下、CAG）が汎用されている。^{参考文献1）} CAGは有用な検査法であるが、動脈を穿刺しカテーテルを末梢の血管から心臓まで挿入して行うため、侵襲的で通常は入院を必要とする。

一方、近年の非侵襲的画像診断法の進歩は著しく、Multislice Computed Tomography（MSCT）による冠動脈造影検査（以下、冠動脈CT）が急速に普及しつつある。冠動脈CTは、非侵襲的にCAGに近似する形態情報が得られ、^{参考文献2）} 安全に施行可能で、CAGに比較して患者の費用負担も少ないことが特徴である。さらに、CAGでの有意狭窄の評価に対する陰性的中率が高いことから、検査目的のCAGの施行頻度を減少させることが期待されている。

冠動脈CTは、心拍動によりモーションアーチファクト（動きによる画像のぶれ）を生じるため、高心拍の状態では撮影した場合、冠動脈描出能が低下することが課題となっている。ガイドライン^{参考文献1）2）3）}では冠動脈CT時の心拍動によるモーションアーチファクトを防ぐ目的でβ遮断薬を投与することが明記されているが、これまで、冠動脈CT時の心拍数調節に関する効能又は効果を有する薬剤はなかった。

ランジオロール塩酸塩は、小野薬品工業株式会社が開発した短時間作用型β₁選択的遮断薬であり、β₁選択的遮断作用による心拍数減少効果を有し、その血中半減期は3.5～3.7分と短時間作用型であるという特徴を有する。したがって、冠動脈CT時の心拍動によるモーションアーチファクトの影響を軽減し、かつ検査終了後にβ₁遮断作用が遷延しないことが期待できること、加えて、静脈内投与注射剤では冠動脈CT施行直前に患者の心拍数を確認して投与することが可能となることから、冠動脈CTにおける冠動脈描出能の改善薬として合目的な薬剤に成り得ると考え、臨床試験を開始した。

「コアベータ[®]静注用 12.5mg」は、投与直後から心拍数減少作用を示し、投与後30分には消失すること、心拍数減少作用により冠動脈CT施行時の冠動脈描出能を改善することが確認され、また、認められたベネフィットを踏まえて安全性は許容可能と判断された結果、2011年7月に「コンピューター断層撮影による冠動脈造影における高心拍数時の冠動脈描出能の改善」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

その後の製造販売後調査の結果等に基づき、2016年9月30日に再審査を終了した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 「コンピューター断層撮影による冠動脈造影における高心拍数時の冠動脈描出能の改善」に対する適応を取得した薬剤である。
- (2) 短時間作用型β₁選択的遮断薬であり、第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験において、投与直後に心拍数減少作用を示し、30分後には作用消失することが示された。（p.17参照）
- (3) 第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験において、コアベータ[®]は撮影時心拍数を減少させ、冠動脈描出能評価で16セグメント全てが診断可能な症例の割合は、コアベータ[®]群が68.2%、プラセボ群が38.2%であり、有意な差が認められた（ $p < 0.0001$ 、 χ^2 検定）ことからプラセボに対する優越性が検証された。（p.17参照）
- (4) 副作用
本剤において重大な副作用の報告はない。ただし、本剤と同じくランジオロール塩酸塩を有効成分とする「オノアクト[®]点滴静注用 50mg・150mg」における重大な副作用として、ショック（過度の血圧低下）、心停止、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈、心不全が報告されている。主な副作用として、血圧低下が1%以上の発現率で認められた。（p.40、p.44参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は静脈内投与用の凍結乾燥注射剤である。(「IV. 1. (1) 剤形の区別」の項 (p.6) 参照)
- (2) バイアルのラベルには、必要時に切り取って貼付できる副片付ラベルを採用している。
- (3) 個装箱には、外からのバイアルへの衝撃を軽減する緩衝機能を付与している。
- (4) 個装箱には、解体用のミシン目を設けている。

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

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

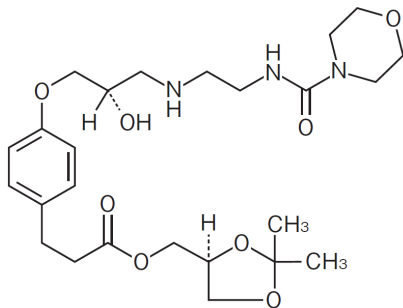
1. 販売名

- (1) **和名** コアベータ®静注用 12.5mg
- (2) **洋名** COREBETA® for I.V. Injection 12.5mg
- (3) **名称の由来** 身体の中心 (**CORE**) + β (**BETA**) ブロッカーより命名した。

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** アドレナリンβ受容体拮抗薬: -olol

3. 構造式又は示性式



• HCl

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

開発記号: ONO-1101

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

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解度 (25°C)

溶 媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
水	>1000	極めて溶けやすい
メタノール	>1000	極めて溶けやすい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	888	溶けやすい
エタノール (99.5)	44	やや溶けやすい
アセトニトリル	7.3	溶けにくい

(3) 吸湿性

25°Cで80%RH以下では7日目まで外観に変化はみられなかったが、84%RHでは4日目以降、一部粉体表面に潮解が認められ、93%RHでは4日目以降、完全に潮解した。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約125°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa：8.1 (アミン部分：中和滴定法)

(6) 分配係数

pH	4.0	5.0	6.0	7.0	8.0	9.0	水
分配係数 (<i>n</i> -オクタノール/緩衝液)	0.21	0.20	0.23	0.56	2.7	10.1	0.09

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: (-9 ~ -11°) (乾燥後、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

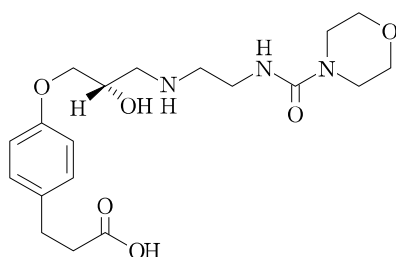
(1) 各種条件下における安定性

項目	条件 開始時	25℃	50℃	25℃/75%RH	40℃/75%RH	1000lx
		ガラス瓶、 密栓、遮光	ガラス瓶、 密栓、遮光	ガラス瓶、 開栓、遮光	ガラス瓶、 開栓、遮光	白色蛍光灯 無色透明ガラ ス瓶、密栓
期間		12 箇月	6 箇月	6 箇月	1 箇月	50 日間
外観	白色の粉末	白色の粉末	微黄色の粉末	白色の粉末	微黄色浸潤	白色の粉末
定量 (%)	100	98.2	97.7	99.4	69.1	99.9

注) 定量値は開始時の量を 100%として表した。

(2) 強制分解による生成物

粉末を 50℃、40℃/75%RH 及び曝光（白色蛍光灯：1000lx、25℃）条件下に保存し、HPLC 及び TLC で本化合物の分解物の検索を行った結果、50℃及び 40℃/75%RH の条件において以下の分解生成物の増加が認められたが、曝光条件においては明らかな分解生成物の増加は認められなかった。



他、1 化合物

3-[4-[(S)-2-Hydroxy-3-(2-morpholinocarbonylamino)ethylaminopropoxy]phenylpropionic acid

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) 沈殿反応

ライネッケ塩試液により沈殿を生じ、ろ取した沈殿の色は赤色である。

(2) 紫外可視吸光度測定法

波長 220～224nm 及び 272～276nm に吸収の極大を示す。

(3) 赤外吸収スペクトル測定法

参照スペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(4) 定性反応

本品の水溶液は塩化物の定性反応を呈する。

定量法

液体クロマトグラフィー（HPLC）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

性 状	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

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)
浸透圧比	約0.1 (本品1バイアルに注射用水5mLを加えて溶かした液)

(5) その他

(注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類)
窒素が陰圧状態で封入されている。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分 (1バイアル中)	ランジオロール塩酸塩 12.5mg
添加剤 (1バイアル中)	D-マンニトール 25mg pH 調節剤

(2) 電解質等の濃度

1バイアル中 Cl : 約0.023mEq (この他、pH 調節剤として極微量の Na を含む)

(3) 熱量

該当しない

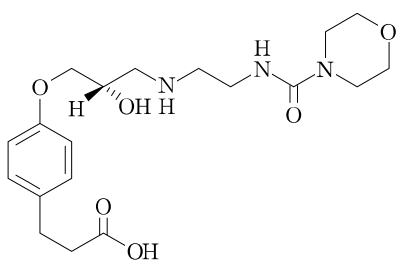
3. 添付溶解液の組成及び容量

添付溶解液なし

4. 力価

本剤1バイアル中の含量(12.5mg)は、化学物質全体(ランジオロール塩酸塩)の量で表示している。

5. 混入する可能性のある夾雑物



他、5化合物

3-[4-[(S)-2-Hydroxy-3-(2-morpholinocarbonylamino)ethylaminol]propoxy]phenylpropionic acid

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) **長期保存試験** 25°C/60%RH、遮光、ガラスバイアル/紙箱

項目 \ 期間	開始時	6 箇月	12 箇月	18 箇月	24 箇月	36 箇月
外 観 定量 (%)	白色の塊 又は粉末 98.5	白色の塊 又は粉末 98.7	白色の塊 又は粉末 99.2	白色の塊 又は粉末 100.1	白色の塊 又は粉末 98.3	白色の塊 又は粉末 98.4
結果	規格内					

(2) **加速試験** 40°C/75%RH、遮光、ガラスバイアル/紙箱

項目 \ 期間	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
外 観 定量 (%)	白色の塊 又は粉末 98.5	白色の塊 又は粉末 98.6	白色の塊 又は粉末 98.1	白色の塊 又は粉末 98.0
結果	規格内			

(3) **温度安定性** 50°C、遮光、ガラスバイアル/紙箱

項目 \ 期間	開始時	1 箇月	2 箇月	3 箇月
外 観 定量 (%)	白色の塊 又は粉末 98.5	白色の塊 又は粉末 98.5	白色の塊 又は粉末 98.4	白色の塊 又は粉末 98.5
結果	規格内			

(4) **光安定性** 25°C、2500lx (D65 ランプ)、ガラスバイアル

項目 \ 期間	開始時	10 日 60 万 lx·hr 100W·hr/m ²	20 日 120 万 lx·hr 200W·hr/m ²
外 観 定量 (%)	白色の塊又は粉末 98.5	白色の塊又は粉末 98.5	白色の塊又は粉末 98.0
結果	規格内		

7. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 調製法

(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

(2) 溶解後の安定性

本剤1バイアル(12.5mg)を生理食塩液10mLに溶解し、室温・室内光下で外観観察、pH測定及び定量を行った。

項目	開始時	6時間後	24時間後
外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
pH	6.20	6.22	6.21
定量(%)	100	99	100

(定量値は開始時の量を100%として表した。)

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

[造影剤との配合試験]

本剤1バイアル(12.5mg)を生理食塩液2mLで溶解し、造影剤100mLと配合して室温・室内光下で外観観察、pH測定及び定量を行った。

注意：造影剤の使用にあたっては、各造影剤の最新の電子添文を参照すること。

造影剤	項目	開始時	1時間後	2時間後	6時間後
オムニパーク 350 注 50mL	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
	pH	7.29	7.28	7.31	7.30
	定量(%)	100	101	99	100
イオパミロン注 370	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	7.37	7.38	7.38	7.40
	定量(%)	100	101	99	99
イオメロン 350 注 50mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	7.11	7.11	7.09	7.11
	定量(%)	100	100	100	100
オプチレイ 320 注 50mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	7.20	7.23	7.21	7.22
	定量(%)	100	101	100	100
イオプロミド 370 注 50mL 「FRI」	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
	pH	7.28	7.28	7.29	7.29
	定量(%)	100	100	100	100

(定量値は開始時の量を100%として表した。)

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

コアリング防止のため、針刺し時にはゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

(2) 包装

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**

バイアル：無色透明のガラス

ゴム栓：ブチルゴム

11. **別途提供される資材類**

該当しない

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

コンピューター断層撮影による冠動脈造影における高心拍数時の冠動脈描出能の改善

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

- 5.1 本剤は、コンピューター断層撮影（CT）検査室の入室後に患者の心拍数を確認し、心拍数の減少が必要な場合に限り使用すること。
- 5.2 心拍数 90 回/分を超える患者における有効性及び安全性は確認されていない。
- 5.3 心房細動を有する患者における有効性及び安全性は確認されていない。

(解説)

- 5.1 冠動脈 CT を施行する上で、本剤の投与が必要な患者を明確にするため注意喚起した。
- 5.2 本剤の臨床試験では、検査室入室時及び硝酸薬投与直前の心拍数が 70 回/分以上、90 回/分以下の患者を対象に実施されたため、心拍数 90 回/分を超える患者における有効性及び安全性は確認されていない旨を注意喚起した。
- 5.3 本剤の臨床試験では、心房細動を有する患者は除外対象であったため、有効性及び安全性は確認されていない旨を注意喚起した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

ランジオロール塩酸塩として、1 回 0.125mg/kg を 1 分間で静脈内投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 用法の設定根拠

冠動脈 CT は外来検査であること、冠動脈 CT の数秒～約 20 秒間のみ β 遮断薬による心拍調節を必要とすること、及び専門医の意見も考慮し、1 分間の静脈内投与を推奨用法と判断した。

2) 用量の設定根拠

後期第 II 相二重盲検比較試験において、徐拍化率は本薬 0.06 及び 0.125mg/kg は $-14.49 \pm 8.32\%$ 及び $-19.24 \pm 9.30\%$ であり、プラセボ群 $-6.77 \pm 10.44\%$ に比較して有意に高い徐拍効果を示した (t 検定: $p < 0.0001$, $p < 0.0001$)。また、前期第 II 相非盲検比較試験における徐拍効果は 0.125 及び 0.25、0.5mg/kg で $-15.55 \pm 6.56\%$ 及び $-16.48 \pm 7.80\%$ 、 $-21.49 \pm 6.13\%$ であったが、有効性の評価項目である冠動脈描出能（冠動脈狭窄の程度が診断可能な症例の割合）については 46.2% (12/26 例) 及び 50.0% (14/28 例)、40.7% (11/27 例) であったことから、0.125mg/kg を超える本薬の投与が冠動脈描出能の改善に寄与するとは判断できず、本薬の推奨用量を 0.125mg/kg と判断した。

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

- 7.1 本剤の静脈内投与終了の4～7分後を目安に冠動脈CTを開始すること。
- 7.2 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では、 α 遮断剤で治療されていることを確認したうえで、本剤を投与すること。[2.6、9.1.7参照]
- 7.3 本剤投与に際しては、下記の体重別投与量表を参考にする。

本剤 12.5mg を 10mL に溶解した場合

体重	投与量	体重	投与量
30kg	3.0mL	70kg	7.0mL
40kg	4.0mL	80kg	8.0mL
50kg	5.0mL	90kg	9.0mL
60kg	6.0mL	100kg	10.0mL

(解説)

- 7.1 本剤は投与直後から速やかに心拍数減少作用を示すが、臨床試験での心拍数の推移から徐拍効果が安定して得られるように、本剤の静脈内投与終了の4～7分後を目安に冠動脈CTを開始するよう設定した。
- 7.2 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者においては、血中カテコールアミン濃度が上昇しており、 β 受容体が遮断されると、カテコールアミンの α 受容体を介した末梢血管収縮作用により昇圧作用を増強させることが懸念される。本剤は β_1 受容体選択的遮断剤ではあるが、弱いながらも β_2 受容体遮断作用も有することを考慮して注意を喚起した。(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」及び「VIII. 6. (1)合併症・既往歴等のある患者」の項参照)
- 7.3 本剤の投与にあたり、調製する場合の体重別投与量表について、参考に体重換算が容易な「10mL」を溶解液量として記載した。

(参考) 褐色細胞腫とパラガングリオーマ
カテコールアミンを産生する、神経内分泌腫瘍。
2018年以前の一般的な教科書^{※参考文献4)}では、「褐色細胞腫」とは「(副腎髄質に原発する)褐色細胞腫」及び「(傍神経節に原発する)パラガングリオーマ」の総称として定義されていた。
一方、2018年改訂の「褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン」^{※参考文献5)}では、国際的整合性を図るべく、「褐色細胞腫」「パラガングリオーマ」と並列して定義された。
※「褐色細胞腫は、副腎髄質に発生するものと交感神経節に発生する副腎外褐色細胞腫(パラガングリオーマ)がある。(新臨床腫瘍学第4版 2015年発刊)」
※※「副腎髄質あるいは傍神経節のカテコールアミン産生クロム親和性細胞から発生する腫瘍で、前者を褐色細胞腫(PCC)、後者をパラガングリオーマ(PGL)、両者を総称して褐色細胞腫・パラガングリオーマ(PPGL)と呼ぶ。」

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

	投与量 (mg/kg)	登録 例数	対象	評価資料/ 参考資料
第I相試験 (ONO-1101-25試験)	0.5、1.0、1.5、 2.0	34	健康成人男性	評価資料
前期第II相非盲検比較試験 (ONO-1101-24試験)	0.125、0.25、 0.5	90	冠動脈CT (64列MSCT)	評価資料
後期第II相二重盲検比較試験 (ONO-1101-26試験)	0.06、0.125	183	冠動脈CT (64列MSCT)	評価資料
第III相二重盲検比較試験 (ONO-1101-27試験)	0.125	258	冠動脈CT (64列及び320列MSCT)	評価資料
第III相一般臨床試験 (ONO-1101-28試験)	0.125	39	冠動脈CT (16列MSCT)	評価資料

(2) 臨床薬理試験

健康成人男性に本剤 0.5mg/kg、1.0mg/kg、1.5mg/kg 及び 2.0mg/kg を急速静脈内投与した時の安全性、忍容性、薬物動態及び運動負荷試験における心拍数への影響を検討するプラセボ対照二重盲検試験（各群、実薬 6 例、プラセボ 2 例）を実施した。各群とも 1 分間かけての急速静脈内投与を、安静時（1 回目）及び運動負荷時（2 回目）の 2 回行った。その結果、プラセボ群での心拍数の投与前の運動負荷時最大値に対する投与終了 1 分後の変化率は心拍数で 0.65% と投与前後で有意差は認められなかった（対応のある t 検定）。一方、本剤 0.5、1.0、1.5 及び 2.0mg/kg 群では心拍数で -20.54、-18.08、-23.28 及び -24.20% と有意な低下が認められた（対応のある t 検定：それぞれ $p < 0.0001$ 、 $p = 0.0002$ 、 $p = 0.0008$ 、 $p = 0.0001$ ）。副作用は 0.5mg/kg 群に心電図 ST 部分下降 1 例 1 件が認められた。¹⁾

東 純一ほか：臨床医薬，30(3)：257-269，2014

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1 回 0.125mg/kg を 1 分間で静脈内投与である。

(3) 用量反応探索試験

試験名	前期第Ⅱ相非盲検比較試験 ^{2,3)}
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検、並行群間比較試験
対象	症状、理学的所見及び非侵襲的検査により虚血性心疾患が疑われ、CAG が必要な患者 90 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none">・ 20 歳以上 74 歳以下、性別：不問、入院・外来：不問・ 問診による症状の聴取、理学的検査、標準 12 誘導心電図、胸部 X 線検査及び心エコー図法のいずれかの検査により虚血性心疾患が疑われ、以下の(1)又は(2)のいずれかを満たす患者(1) 胸痛の自覚症状があり、運動負荷心電図が陽性の患者(2) 負荷心筋血流イメージ又は負荷心エコー図検査が陽性の患者・ 検査室入室時の心拍数が 70 回/分以上、90 回/分以下の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">・ 心房細動のある患者又は心室性期外収縮が 1 個/5 秒以上ある患者・ 心原性ショックの患者・ 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・ 重症心不全患者（NYHA 心機能分類Ⅲ度以上）・ Ⅱ度以上の房室ブロック患者・ 洞不全症候群（ペースメーカー植え込み例を含む）等、徐脈性不整脈患者・ 肺高血圧症による右心不全のある患者・ 褐色細胞腫のある患者及びその疑いのある患者・ 気管支喘息のある患者、等
試験方法	L 群：本剤 0.125mg/kg を静脈内急速静注（1 分間）した。 M 群：本剤 0.25mg/kg を静脈内急速静注（1 分間）した。 H 群：本剤 0.5mg/kg を静脈内急速静注（1 分間）した。 本剤の投与は L 群から開始し、M 群、H 群の順に実施した。なお、H 群に移行する妥当性については、医学専門家と安全性（有害事象、副作用）を検討した上で判断した。
目的	64 列 MSCT による冠動脈 CT 造影に対する本剤の至適用量及び安全性を、多施設共同非盲検試験により探索的に検討する。
評価項目	<ul style="list-style-type: none">・ 冠動脈描出能・ 心拍数（冠動脈 CT 時の心拍数、閾値到達率、徐拍化率）・ 冠動脈診断能（任意評価項目）、等

解析計画	<p>有効性評価項目における主たる解析対象集団はPPSとした。 本剤の有効性を検討するため、3群間の用量反応性及び投与群毎に対比較を行った。</p> <p>(1)冠動脈描出能に関して、症例毎、冠動脈毎、セグメント毎に各カテゴリーの頻度及び百分率を算出した。各投与群の用量反応性をCochran-Mantel-Haenszel検定(片側検定; $p < 0.025$)及び各投与群の対比較をWilcoxon順位和検定(両側検定; $p < 0.05$)で行った。</p> <p>(2)心拍数に関して、投与群毎に要約統計量を算出した。治験薬投与後の心拍数の投与開始前心拍数に対する対応のあるt検定を行った(両側検定; $p < 0.05$)。</p> <p>(3)心拍数の回数に閾値を定め(60、65及び70回/分)、投与群毎に心拍数が各閾値未満に達した割合を算出し、各投与群の用量反応性をCochran-Armitage傾向検定(片側検定; $p < 0.025$)で検討した。また、各投与群の対比較を行うため、χ^2検定(両側検定; $p < 0.05$)及び心拍数が閾値未満に達した割合の差の95%信頼区間を算出した。</p> <p>(4)治験薬投与前の心拍数に対する徐拍化率を算出し、投与群毎の要約統計量を算出し、徐拍化率について対応のあるt検定(両側検定; $p < 0.05$)、各投与群の用量反応パターンの検討及び各投与群の対比較をt検定(片側検定; $p < 0.025$)で行った。</p>																																																		
結果	<p>〔有効性〕</p> <table border="1" data-bbox="486 857 1359 1348"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>L群</th> <th>M群</th> <th>H群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>冠動脈描出能</td> <td>冠動脈狭窄の程度が診断可能な割合</td> <td>46.2% (12/26例)</td> <td>50.0% (14/28例)</td> <td>40.7% (11/27例)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">心拍数</td> <td>冠動脈CT時の心拍数</td> <td>63.9±7.8回/分 (29例)</td> <td>64.0±8.1回/分 (28例)</td> <td>62.8±9.4回/分 (30例)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">閾値到達率</td> <td>60回/分</td> <td>24.1%(7/29例)</td> <td>28.6%(8/28例)</td> <td>43.3%(13/30例)</td> </tr> <tr> <td>65回/分</td> <td>58.6%(17/29例)</td> <td>60.7%(17/28例)</td> <td>63.3%(19/30例)</td> </tr> <tr> <td>70回/分</td> <td>75.9%(22/29例)</td> <td>78.6%(22/28例)</td> <td>73.3%(22/30例)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>徐拍化率</td> <td>-15.55±6.56% (29例)</td> <td>-16.48±7.80% (25例)</td> <td>-21.49±6.13% (29例)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">冠動脈診断能※</td> <td>感度</td> <td>70.8%(34/48)</td> <td>64.7%(22/34)</td> <td>66.7%(10/15)</td> </tr> <tr> <td>特異度</td> <td>91.9%(171/186)</td> <td>89.5%(102/114)</td> <td>93.6%(131/140)</td> </tr> <tr> <td>陽性的中率</td> <td>79.1%(34/43)</td> <td>73.3%(22/30)</td> <td>62.5%(10/16)</td> </tr> <tr> <td>陰性的中率</td> <td>94.0%(171/182)</td> <td>91.9%(102/111)</td> <td>97.8%(131/134)</td> </tr> </tbody> </table> <p>※：カッコ内はセグメント数を示す</p> <p>被験者毎の冠動脈狭窄の程度が診断可能な割合(70%画像・バンディングアーチファクト除く)は0.125~0.5mg/kgの範囲で同程度であった。また、撮影時心拍数の閾値到達率(60、65及び70回/分未満)において、3群間に有意差は認められず(χ^2検定)、治験薬投与前の心拍数に対する徐拍化率では、H群とL群並びにM群の比較で有意差が認められた(t検定: $p=0.0008$, $p=0.0109$)。</p> <p>〔安全性〕 有害事象発現率はL群6.7%(2/30例)、M群6.7%(2/30例)、H群3.3%(1/30例)、副作用発現率はL群6.7%(2/30例)、M群3.3%(1/30例)、H群3.3%(1/30例)で、いずれの発現率も3群間で有意な差は認められなかった(χ^2検定)。また、死亡例及び重篤な有害事象は本試験では認められなかった。</p>			L群	M群	H群	冠動脈描出能	冠動脈狭窄の程度が診断可能な割合	46.2% (12/26例)	50.0% (14/28例)	40.7% (11/27例)	心拍数	冠動脈CT時の心拍数	63.9±7.8回/分 (29例)	64.0±8.1回/分 (28例)	62.8±9.4回/分 (30例)	閾値到達率	60回/分	24.1%(7/29例)	28.6%(8/28例)	43.3%(13/30例)	65回/分	58.6%(17/29例)	60.7%(17/28例)	63.3%(19/30例)	70回/分	75.9%(22/29例)	78.6%(22/28例)	73.3%(22/30例)		徐拍化率	-15.55±6.56% (29例)	-16.48±7.80% (25例)	-21.49±6.13% (29例)	冠動脈診断能※	感度	70.8%(34/48)	64.7%(22/34)	66.7%(10/15)	特異度	91.9%(171/186)	89.5%(102/114)	93.6%(131/140)	陽性的中率	79.1%(34/43)	73.3%(22/30)	62.5%(10/16)	陰性的中率	94.0%(171/182)	91.9%(102/111)	97.8%(131/134)
		L群	M群	H群																																															
冠動脈描出能	冠動脈狭窄の程度が診断可能な割合	46.2% (12/26例)	50.0% (14/28例)	40.7% (11/27例)																																															
心拍数	冠動脈CT時の心拍数	63.9±7.8回/分 (29例)	64.0±8.1回/分 (28例)	62.8±9.4回/分 (30例)																																															
	閾値到達率	60回/分	24.1%(7/29例)	28.6%(8/28例)	43.3%(13/30例)																																														
		65回/分	58.6%(17/29例)	60.7%(17/28例)	63.3%(19/30例)																																														
		70回/分	75.9%(22/29例)	78.6%(22/28例)	73.3%(22/30例)																																														
	徐拍化率	-15.55±6.56% (29例)	-16.48±7.80% (25例)	-21.49±6.13% (29例)																																															
冠動脈診断能※	感度	70.8%(34/48)	64.7%(22/34)	66.7%(10/15)																																															
	特異度	91.9%(171/186)	89.5%(102/114)	93.6%(131/140)																																															
	陽性的中率	79.1%(34/43)	73.3%(22/30)	62.5%(10/16)																																															
	陰性的中率	94.0%(171/182)	91.9%(102/111)	97.8%(131/134)																																															

小野薬品工業社内資料(前期第II相非盲検比較試験)

平野 雅春ほか: Adv.Ther., 30(9): 803-818, 2013

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1回0.125mg/kgを1分間で静脈内投与である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 後期第Ⅱ相二重盲検比較試験^{4,5)}

試験名	後期第Ⅱ相二重盲検比較試験
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験
対象	症状、理学的所見及び非侵襲的検査により虚血性心疾患が疑われ、CAGが必要な患者 183 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上、性別：不問、入院・外来：不問 ・ 冠動脈 CT 撮影の実施前に、問診による症状の聴取、理学的検査、標準 12 誘導心電図、胸部 X 線検査及び心エコー図法のいずれかの検査により虚血性心疾患が疑われ、以下の(1)又は(2)のいずれかを満たす患者 (1)胸痛の自覚症状があり、運動負荷心電図が陽性の患者 (2)負荷心筋血流イメージ又は負荷心エコー図検査が陽性の患者 ・ 冠動脈 CT 撮影の実施後に CAG を施行する予定の患者 ・ 検査室入室時及び硝酸薬投与直前の心拍数が 70 回/分以上、90 回/分以下の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 冠動脈 CT 撮影の実施後から CAG までの間にインターベンションを施行予定の患者 ・ 過去に冠動脈バイパス術を施行した患者 ・ 植え込み型心臓ペースメーカー又は植え込み型除細動器若しくはその両方がある患者 ・ 心房細動又は期外収縮がある患者 ・ 心原性ショックの患者 ・ 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 ・ 重症心不全患者（NYHA 心機能分類Ⅲ度以上） ・ Ⅱ度以上の房室ブロック患者 ・ 洞不全症候群（ペースメーカー植え込み例を含む）等、徐脈性不整脈患者 ・ 肺高血圧症による右心不全のある患者 ・ うっ血性心不全のある患者 ・ 褐色細胞腫のある患者及びその疑いのある患者 ・ 気管支喘息のある患者、等
試験方法	<p>P 群：プラセボを静脈内急速静注（1 分間）した。</p> <p>L 群：本剤 0.06mg/kg を静脈内急速静注（1 分間）した。</p> <p>H 群：本剤 0.125mg/kg を静脈内急速静注（1 分間）した。</p>
目的	CAG が必要な患者における 64 列 MSCT 機器 1 機種を用いた冠動脈 CT 撮影に対する本剤の有効性及び安全性について検討する。
主要評価項目	・ 冠動脈描出能
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 冠動脈診断能 ・ 冠動脈 CT 撮影時及び各測定時点における心拍数、徐拍化率、等
解析計画	<p>有効性評価項目の主たる解析対象集団は PPS とした。</p> <p>冠動脈描出能に関しては、症例毎、冠動脈毎、セグメント毎の解析を行うこととした。</p> <p>主要評価項目に対する解析として、各症例に対する冠動脈描出能の全セグメントの 3 段階評価の最低値がスコア 2 以上で診断可能と評価された症例数について、P 群と H 群、P 群と L 群の順で閉手順を適用し、χ^2検定 ($p < 0.05$) による対比較を行った。</p> <p>副次評価項目に対する解析として以下の解析を行った。</p> <p>(1)各施設における最適な方法で再構成し、バンディングアーチファクトを除いた画像の症例毎、冠動脈毎、セグメント毎の冠動脈描出能について、主要評価項目と同様の解析を行った。ただし、多重性の調整は行わなかった。</p>

解析計画	<p>(2)冠動脈 CT 撮影時の心拍数、閾値到達率及び徐拍化率について</p> <p>1)投与群毎に要約統計量を算出し、群間比較を対応のある t 検定 (両側検定 ; $p<0.05$) で実施。</p> <p>2)心拍数の回数に閾値を定め (60、65 及び 70 回/分)、投与群毎に心拍数が各閾値未満に達した割合を算出、この閾値到達率について群間比較を χ^2 検定 ($p<0.05$) で実施。</p> <p>3)治験薬投与前の心拍数に対する徐拍化率を算出し、投与群毎の要約統計量を算出し、徐拍化率について対応のある t 検定、群間比較を t 検定 (いずれも両側検定 ; $p<0.05$) で実施。</p> <p>(3)各測定時点における心拍数について、投与群毎に要約統計量を算出し、群間比較を t 検定で行った (両側検定 ; $p<0.05$)。</p> <p>(4)冠動脈診断能について、CAG と冠動脈 CT 撮影上の狭窄の有無に対する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率及び診断精度並びに冠動脈 CT における判定不能率と、それらの 95%信頼区間を正確法を用いて算出した。</p>																																																																	
結 果	<p>〔有効性〕</p> <table border="1" data-bbox="486 716 1362 1209"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>P 群</th> <th>L 群</th> <th>H 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>冠動脈描出能</td> <td>冠動脈狭窄の程度が診断可能な割合</td> <td>25.9% (15/58 例)</td> <td>52.0% (26/50 例)</td> <td>63.6% (35/55 例)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">心拍数</td> <td>冠動脈 CT 時の心拍数</td> <td>73.7±11.8 回/分 (58 例)</td> <td>67.6±8.7 回/分 (50 例)</td> <td>62.6±7.8 回/分 (55 例)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">閾値到達率</td> <td>60 回/分</td> <td>8.6% (5/58 例)</td> <td>20.0% (10/50 例)</td> <td>36.4% (20/55 例)</td> </tr> <tr> <td>65 回/分</td> <td>20.7% (12/58 例)</td> <td>38.0% (19/50 例)</td> <td>70.9% (39/55 例)</td> </tr> <tr> <td>70 回/分</td> <td>37.9% (22/58 例)</td> <td>62.0% (31/50 例)</td> <td>76.4% (42/55 例)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>徐拍化率</td> <td>-6.77±10.44% (58 例)</td> <td>-14.49±8.32% (50 例)</td> <td>-19.24±9.30% (54 例)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">冠動脈診断能※</td> <td>感度</td> <td>100.0% (17/17)</td> <td>94.7% (18/19)</td> <td>100.0% (30/30)</td> </tr> <tr> <td>特異度</td> <td>98.0% (395/403)</td> <td>98.6% (360/365)</td> <td>98.6% (479/486)</td> </tr> <tr> <td>陽性的中率</td> <td>68.0% (17/25)</td> <td>78.3% (18/23)</td> <td>81.1% (30/37)</td> </tr> <tr> <td>陰性的中率</td> <td>100.0% (395/395)</td> <td>99.7% (360/361)</td> <td>100.0% (479/479)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">※：カッコ内はセグメント数を示す</p> <table border="1" data-bbox="486 1220 1212 1355"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">心拍数 (回/分)</th> </tr> <tr> <th>投与前</th> <th>撮影時</th> <th>30 分後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P 群 (n=58)</td> <td>79.1±9.2</td> <td>73.7±11.8</td> <td>72.0±8.2</td> </tr> <tr> <td>H 群 (n=55)</td> <td>78.3±10.1</td> <td>62.6±7.8*</td> <td>70.3±8.0</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">平均値±標準偏差 * : $p<0.05$ (t 検定 : 両側)</p> <p>主要評価項目である被験者毎の冠動脈狭窄の程度が診断可能な割合 (70%画像・バンディングアーチファクト除く) は、P 群に比較して L 群及び H 群で有意に高かった (χ^2 検定 : $p=0.0053$, $p<0.0001$)。</p> <p>また、副次評価項目である撮影時心拍数は、P 群に比較して L 群及び H 群で有意に低かった (t 検定 : $p=0.0031$, $p<0.0001$)。投与 30 分後の心拍数において、P 群に対し、有意な低下を認めなかった。撮影時心拍数の閾値到達率 (60、65 及び 70 回/分未満) は、P 群に比較して L 群及び H 群でいずれも高く、L 群の心拍数 60 回/分未満の閾値到達率を除き有意差が認められた (χ^2 検定 : 60 回/分未満 ; N.S. ($p=0.0882$), $p=0.0004$, 65 回/分未満 ; $p=0.0474$, $p<0.0001$, 70 回/分未満 ; $p=0.0126$, $p<0.0001$)。徐拍化率は、P 群に比較して L 群及び H 群で徐拍効果が有意に高かった (t 検定 : $p<0.0001$, $p<0.0001$)。CAG を基準とした冠動脈 CT の冠動脈の有意狭窄の有無の比較について、冠動脈診断能 (感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率) は、いずれも 3 群間で同程度の数値であったことから、H 群は冠動脈 CT の診断能に影響を与えないことが示された。</p>			P 群	L 群	H 群	冠動脈描出能	冠動脈狭窄の程度が診断可能な割合	25.9% (15/58 例)	52.0% (26/50 例)	63.6% (35/55 例)	心拍数	冠動脈 CT 時の心拍数	73.7±11.8 回/分 (58 例)	67.6±8.7 回/分 (50 例)	62.6±7.8 回/分 (55 例)	閾値到達率	60 回/分	8.6% (5/58 例)	20.0% (10/50 例)	36.4% (20/55 例)	65 回/分	20.7% (12/58 例)	38.0% (19/50 例)	70.9% (39/55 例)	70 回/分	37.9% (22/58 例)	62.0% (31/50 例)	76.4% (42/55 例)		徐拍化率	-6.77±10.44% (58 例)	-14.49±8.32% (50 例)	-19.24±9.30% (54 例)	冠動脈診断能※	感度	100.0% (17/17)	94.7% (18/19)	100.0% (30/30)	特異度	98.0% (395/403)	98.6% (360/365)	98.6% (479/486)	陽性的中率	68.0% (17/25)	78.3% (18/23)	81.1% (30/37)	陰性的中率	100.0% (395/395)	99.7% (360/361)	100.0% (479/479)		心拍数 (回/分)			投与前	撮影時	30 分後	P 群 (n=58)	79.1±9.2	73.7±11.8	72.0±8.2	H 群 (n=55)	78.3±10.1	62.6±7.8*	70.3±8.0
		P 群	L 群	H 群																																																														
冠動脈描出能	冠動脈狭窄の程度が診断可能な割合	25.9% (15/58 例)	52.0% (26/50 例)	63.6% (35/55 例)																																																														
心拍数	冠動脈 CT 時の心拍数	73.7±11.8 回/分 (58 例)	67.6±8.7 回/分 (50 例)	62.6±7.8 回/分 (55 例)																																																														
	閾値到達率	60 回/分	8.6% (5/58 例)	20.0% (10/50 例)	36.4% (20/55 例)																																																													
		65 回/分	20.7% (12/58 例)	38.0% (19/50 例)	70.9% (39/55 例)																																																													
		70 回/分	37.9% (22/58 例)	62.0% (31/50 例)	76.4% (42/55 例)																																																													
	徐拍化率	-6.77±10.44% (58 例)	-14.49±8.32% (50 例)	-19.24±9.30% (54 例)																																																														
冠動脈診断能※	感度	100.0% (17/17)	94.7% (18/19)	100.0% (30/30)																																																														
	特異度	98.0% (395/403)	98.6% (360/365)	98.6% (479/486)																																																														
	陽性的中率	68.0% (17/25)	78.3% (18/23)	81.1% (30/37)																																																														
	陰性的中率	100.0% (395/395)	99.7% (360/361)	100.0% (479/479)																																																														
	心拍数 (回/分)																																																																	
	投与前	撮影時	30 分後																																																															
P 群 (n=58)	79.1±9.2	73.7±11.8	72.0±8.2																																																															
H 群 (n=55)	78.3±10.1	62.6±7.8*	70.3±8.0																																																															

結 果	<p>〔安全性〕</p> <p>有害事象発現率はP群 9.4% (6/64例)、L群 10.3% (6/58例)、H群 14.8% (9/61例)、副作用 (臨床検査値異常を含む) 発現率はP群 6.3% (4/64例)、L群 3.4% (2/58例)、H群 9.8% (6/61例) であり、いずれの発現率も3群間で有意な差は認められなかった (χ^2検定)。H群における主な副作用は血圧低下 2例 (3.3%) であった。また、本試験では死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はL群に1例 (高度の急性心筋梗塞) 認められたが、本事象は治験薬投与終了後2日に発現しており、本症例の合併症 (狭心症) に起因した事象であると考えられ、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。</p>
-----	--

小野薬品工業社内資料 (後期第Ⅱ相二重盲検比較試験)

陣崎 雅弘ほか: Int.J.Cardiovasc.Imaging, 29(Suppl.1) : 7-20, 2013

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1回 0.125mg/kg を1分間で静脈内投与である。

② 第Ⅲ相二重盲検比較試験^{6,7)}

試験名	第Ⅲ相二重盲検比較試験
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験
対 象	症状、理学的所見及び非侵襲的検査により虚血性心疾患が疑われ、CAGが必要な患者 256例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20歳以上、性別：不問、入院・外来：不問 ・ 冠動脈CT撮影の実施前に、問診による症状の聴取、理学的検査、標準12誘導心電図、胸部X線検査及び心エコー図法のいずれかの検査により虚血性心疾患が疑われ、以下の(1)又は(2)のいずれかを満たす患者 (1) 胸痛の自覚症状があり、運動負荷心電図が陽性 (0.1mV以上の水平型あるいは下降傾斜型のST下降、若しくは0.1mV以上のST上昇) の患者 (2) 負荷心筋血流イメージ又は負荷心エコー図検査が陽性の患者 ・ 検査室入室時及び硝酸薬投与直前の心拍数が70回/分以上、90回/分以下の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 過去に冠動脈バイパス術を施行した患者 ・ 植え込み型心臓ペースメーカー又は植え込み型除細動器若しくはその両方がある患者 ・ 冠動脈CT撮影の実施前に、心房細動又は期外収縮が認められ、冠動脈CT撮影時に心房細動又は期外収縮の発現が予想される患者 ・ 心原性ショックの患者 ・ 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 ・ 重症心不全患者 (NYHA心機能分類Ⅲ度以上) ・ Ⅱ度以上の房室ブロック患者 ・ 洞不全症候群 (ペースメーカー植え込み例を含む) 等、徐脈性不整脈患者 ・ 肺高血圧症による右心不全のある患者 ・ うっ血性心不全のある患者 ・ 褐色細胞腫のある患者及びその疑いのある患者 ・ 気管支喘息のある患者、等
試験方法	<p>プラセボ群：プラセボを静脈内急速静注 (1分間) した。</p> <p>本 剤 群：本剤 0.125mg/kg を静脈内急速静注 (1分間) した。</p>
目 的	CAGが必要な患者における64列及び320列MSCT機器5機種を用いた冠動脈CT撮影に対する本剤の有効性及び安全性について、プラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験により検討する。有効性の主要評価項目を冠動脈描出能として、プラセボに対する本剤 0.125mg/kg の優越性を検証する。
主要評価項目	・ 冠動脈描出能
副次評価項目	・ 冠動脈CT撮影時及び各測定時点における心拍数、徐拍化率、等

解析計画	<p>有効性評価項目における主たる解析対象集団は FAS とした。 冠動脈描出能に関しては、症例毎、冠動脈毎、セグメント毎の解析を行うこととした。</p> <p>主要評価項目に対する解析として、各症例に対する冠動脈描出能の全セグメントの 3 段階評価の最低値がスコア 2 以上で診断可能と評価された症例数について、プラセボ群と本剤群の対比較を χ^2 検定で行った (両側検定; $p<0.05$)。</p> <p>副次評価項目に対する解析として以下の解析を行った。</p> <p>(1) 各施設における最適な方法で再構成し、バンディングアーチファクトを除いた画像の症例毎、冠動脈毎、セグメント毎の冠動脈描出能について、主要評価項目と同様の解析を行った。</p> <p>(2) 冠動脈 CT 撮影時の心拍数、閾値到達率及び徐拍化率について</p> <p>1) 投与群毎に要約統計量を算出し、治験薬投与直前との比較を対応のある t 検定、本剤群のプラセボ群に対する比較を t 検定 (いずれも両側検定; $p<0.05$) で実施。</p> <p>2) 心拍数の回数に閾値を定め (60、65 及び 70 回/分)、投与群毎に心拍数が各閾値未満に達した割合を算出、この閾値到達率についてプラセボ群と本剤群の対比較を χ^2 検定 ($p<0.05$) で実施。</p> <p>3) 治験薬投与前の心拍数に対する徐拍化率を算出し、投与群毎の要約統計量を算出、徐拍化率に対する対応のある t 検定、本剤群のプラセボ群に対する比較を t 検定 (いずれも両側検定; $p<0.05$) で実施。</p> <p>(3) 各測定時点における心拍数について、投与群毎に要約統計量を算出し、プラセボ群と本剤群の対比較を t 検定で行った (両側検定; $p<0.05$)。</p> <p>(4) 最適画像 (バンディングアーチファクトを除く) の再構成に要した回数及び時間について、各施設における最適な方法で再構成し、バンディングアーチファクトを除いた画像の再構成に要した回数及び時間について、投与群毎に要約統計量を算出し、それぞれ本剤群のプラセボ群に対する比較を t 検定 (両側検定; $p<0.05$) で実施。</p> <p>安全性評価項目について、血圧、SpO₂ 及び心拍数の評価時期、投与群毎の要約統計量を算出し、経時的推移における投与群間の比較を行った (t 検定; $p<0.05$)。</p>																																														
結果	<p>〔有効性〕</p> <table border="1" data-bbox="486 1272 1361 1601"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>プラセボ群</th> <th>本剤群</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>冠動脈描出能</td> <td>冠動脈狭窄の程度が診断可能な割合</td> <td>38.2% (42/110 例)</td> <td>68.2% (75/110 例)</td> <td>$p<0.0001$ (χ^2 検定)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">心拍数</td> <td>冠動脈 CT 時の心拍数</td> <td>72.9±12.0 回/分 (127 例)</td> <td>62.6±8.5 回/分 (126 例)</td> <td>$p<0.0001$ (t 検定)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">閾値到達率</td> <td>60 回/分</td> <td>7.9% (10/127 例)</td> <td>36.5% (46/126 例)</td> <td rowspan="3">$p<0.0001$ (χ^2 検定)</td> </tr> <tr> <td>65 回/分</td> <td>23.6% (30/127 例)</td> <td>66.7% (84/126 例)</td> </tr> <tr> <td>70 回/分</td> <td>46.5% (59/127 例)</td> <td>86.5% (109/126 例)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>徐拍化率</td> <td>-5.91±9.66% (123 例)</td> <td>-19.13±8.10% (123 例)</td> <td>$p<0.0001$ (t 検定)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="486 1617 1248 1749"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">心拍数 (回/分)</th> </tr> <tr> <th>投与前</th> <th>撮影時</th> <th>30 分後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 (n=127)</td> <td>76.9±8.9</td> <td>72.9±12.0</td> <td>71.6±8.4</td> </tr> <tr> <td>本剤群 (n=129)</td> <td>77.6±9.5</td> <td>62.6±8.5*</td> <td>70.1±8.4</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">平均値±標準偏差 * : $p<0.05$ (t 検定 : 両側)</p> <p>主要評価項目である被験者毎の冠動脈狭窄の程度が診断可能な割合 (70%画像・バンディングアーチファクト除く) は、プラセボ群に比較して本剤群で有意に高かった。</p> <p>また、副次評価項目である撮影時心拍数はプラセボ群に比較して本剤群で有意に低かった。投与 30 分後の心拍数において、プラセボ群に対し、有意な低下を認めなかった。撮影時心拍数の閾値到達率は、60、65 及び 70 回/分未満のいずれもプラセボ群に比較して本剤群が高く有意差が認められた。また徐拍化率も、プラセボ群に比較して本剤群で有意に高かった。</p>			プラセボ群	本剤群	p 値	冠動脈描出能	冠動脈狭窄の程度が診断可能な割合	38.2% (42/110 例)	68.2% (75/110 例)	$p<0.0001$ (χ^2 検定)	心拍数	冠動脈 CT 時の心拍数	72.9±12.0 回/分 (127 例)	62.6±8.5 回/分 (126 例)	$p<0.0001$ (t 検定)	閾値到達率	60 回/分	7.9% (10/127 例)	36.5% (46/126 例)	$p<0.0001$ (χ^2 検定)	65 回/分	23.6% (30/127 例)	66.7% (84/126 例)	70 回/分	46.5% (59/127 例)	86.5% (109/126 例)		徐拍化率	-5.91±9.66% (123 例)	-19.13±8.10% (123 例)	$p<0.0001$ (t 検定)		心拍数 (回/分)			投与前	撮影時	30 分後	プラセボ群 (n=127)	76.9±8.9	72.9±12.0	71.6±8.4	本剤群 (n=129)	77.6±9.5	62.6±8.5*	70.1±8.4
		プラセボ群	本剤群	p 値																																											
冠動脈描出能	冠動脈狭窄の程度が診断可能な割合	38.2% (42/110 例)	68.2% (75/110 例)	$p<0.0001$ (χ^2 検定)																																											
心拍数	冠動脈 CT 時の心拍数	72.9±12.0 回/分 (127 例)	62.6±8.5 回/分 (126 例)	$p<0.0001$ (t 検定)																																											
	閾値到達率	60 回/分	7.9% (10/127 例)	36.5% (46/126 例)	$p<0.0001$ (χ^2 検定)																																										
		65 回/分	23.6% (30/127 例)	66.7% (84/126 例)																																											
		70 回/分	46.5% (59/127 例)	86.5% (109/126 例)																																											
	徐拍化率	-5.91±9.66% (123 例)	-19.13±8.10% (123 例)	$p<0.0001$ (t 検定)																																											
	心拍数 (回/分)																																														
	投与前	撮影時	30 分後																																												
プラセボ群 (n=127)	76.9±8.9	72.9±12.0	71.6±8.4																																												
本剤群 (n=129)	77.6±9.5	62.6±8.5*	70.1±8.4																																												

結 果	<p>撮影時心拍数と冠動脈描出能の関係</p> <table border="1"> <caption>撮影時心拍数と冠動脈描出能の関係のデータ</caption> <thead> <tr> <th>撮影時心拍数 (回/分)</th> <th>被験者数 (n)</th> <th>被験者毎の診断可能な割合 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>45~49</td><td>2</td><td>100.0</td></tr> <tr><td>50~54</td><td>17</td><td>94.1</td></tr> <tr><td>55-59</td><td>30</td><td>83.3</td></tr> <tr><td>60-64</td><td>51</td><td>76.5</td></tr> <tr><td>65-69</td><td>47</td><td>55.3</td></tr> <tr><td>70-74</td><td>26</td><td>30.8</td></tr> <tr><td>75-79</td><td>16</td><td>6.3</td></tr> <tr><td>80-84</td><td>10</td><td>0.0</td></tr> <tr><td>85-89</td><td>8</td><td>0.0</td></tr> <tr><td>≥90</td><td>13</td><td>0.0</td></tr> </tbody> </table> <p>() 内は被験者数</p>	撮影時心拍数 (回/分)	被験者数 (n)	被験者毎の診断可能な割合 (%)	45~49	2	100.0	50~54	17	94.1	55-59	30	83.3	60-64	51	76.5	65-69	47	55.3	70-74	26	30.8	75-79	16	6.3	80-84	10	0.0	85-89	8	0.0	≥90	13	0.0
	撮影時心拍数 (回/分)	被験者数 (n)	被験者毎の診断可能な割合 (%)																															
45~49	2	100.0																																
50~54	17	94.1																																
55-59	30	83.3																																
60-64	51	76.5																																
65-69	47	55.3																																
70-74	26	30.8																																
75-79	16	6.3																																
80-84	10	0.0																																
85-89	8	0.0																																
≥90	13	0.0																																
<p>70%画像・バンディングアーチファクトを除く再構成画像における、撮影時心拍数と被験者ごとの診断可能な割合は上図のとおりであった。</p> <p>〔安全性〕 有害事象発現率は本剤群 9.3% (12/129 例)、プラセボ群 3.1% (4/127 例)、副作用 (臨床検査値異常を含む) 発現率は本剤群 6.2% (8/129 例)、プラセボ群 2.4% (3/127 例) であった。本剤群における主な副作用は ALT 上昇 2 例 (1.6%)、ビリルビン上昇 2 例 (1.6%) であった。有害事象及び副作用の発現率は、プラセボ群と比較して本剤群が高く (χ^2 検定: $p=0.0420$, N.S.)、有害事象の発現率に有意差が認められた。本試験では、死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。</p>																																		

小野薬品工業社内資料 (第Ⅲ相二重盲検比較試験)
平野 雅春ほか: Clin. Drug Investig., **34**(1): 53-62, 2014

2) 安全性試験

なお、本剤は、臨床的に長期投与されることはないので、長期投与試験は実施しなかった。

(5) 患者・病態別試験

① 第Ⅲ相一般臨床試験⁸⁾

試験名	第Ⅲ相一般臨床試験
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検試験
対象	症状、理学的所見及び非侵襲的検査により虚血性心疾患が疑われ、CAG が必要な患者 39 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上、性別：不問、入院・外来：不問 ・ 冠動脈 CT 撮影の実施前に、問診による症状の聴取、理学的検査、標準 12 誘導心電図、胸部 X 線検査及び心エコー図法のいずれかの検査により虚血性心疾患が疑われ、以下の(1)又は(2)のいずれかを満たす患者 (1)胸痛の自覚症状があり、運動負荷心電図が陽性 (0.1mV 以上の水平型あるいは下降傾斜型の ST 下降、若しくは 0.1mV 以上の ST 上昇) の患者 (2)負荷心筋血流イメージ又は負荷心エコー図検査が陽性の患者 ・ 検査室入室時及び硝酸薬投与直前の心拍数が 70 回/分以上、90 回/分以下の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 過去に冠動脈バイパス術を施行した患者 ・ 植え込み型心臓ペースメーカー又は植え込み型除細動器若しくはその両方がある患者

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 冠動脈 CT 撮影の実施前に、心房細動又は期外収縮が認められ、冠動脈 CT 撮影時に心房細動又は期外収縮の発現が予想される患者 心原性ショックの患者 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 重症心不全患者（NYHA 心機能分類Ⅲ度以上） Ⅱ度以上の房室ブロック患者 洞不全症候群（ペースメーカー植え込み例を含む）等、徐脈性不整脈患者 肺高血圧症による右心不全のある患者 うっ血性心不全のある患者 褐色細胞腫のある患者及びその疑いのある患者 気管支喘息のある患者、等 																
試験方法	本剤 0.125mg/kg を静脈内急速静注（1 分間）した。																
目的	CAG が必要な患者における 16 列 CT 機器 3 機種を用いた冠動脈 CT 撮影に対する本剤の有効性及び安全性について、多施設共同非盲検試験により検討する。																
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 冠動脈描出能 冠動脈 CT 撮影時及び各測定時点における心拍数、徐拍化率、等 																
解析計画	<p>有効性評価項目の主たる解析対象集団は FAS とした。</p> <p>(1) 冠動脈描出能に関しては、症例毎、冠動脈毎、セグメント毎の解析を行うこととした。冠動脈描出能は、各スコアの分布及びスコア≥ 2の割合を算出した。</p> <p>(2) 撮影時の平均心拍数について要約統計量を算出、心拍数の回数に閾値を定め（60、65 及び 70 回/分）、心拍数が各閾値未満に達した割合を算出した。また、本剤投与前の心拍数に対する徐拍化率を算出、要約統計量を算出した。各測定時点における心拍数の要約統計量を算出した。</p>																
結果	<p>〔有効性〕</p> <table border="1"> <tr> <td>冠動脈描出能</td> <td>冠動脈狭窄の程度が診断可能な割合</td> <td>56.0% (14/25 例)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">心拍数</td> <td>冠動脈 CT 時の心拍数</td> <td>65.4\pm8.0 回/分 (34 例)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">閾値到達率</td> <td>60 回/分</td> <td>29.4% (10/34 例)</td> </tr> <tr> <td>65 回/分</td> <td>50.0% (17/34 例)</td> </tr> <tr> <td>70 回/分</td> <td>73.5% (25/34 例)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">徐拍化率</td> <td>-14.46\pm8.40% (34 例)</td> </tr> </table> <p>被験者毎の冠動脈狭窄の程度が診断可能な割合（70%画像・バンディングアーチファクト除く）は、56.0%（14/25 例）であった。撮影時心拍数及び徐拍化率は、65.4\pm8.0 回/分及び 14.46\pm8.40%であり、ともに投与直前に比較して有意な減少・徐拍効果を認めた（対応のある t 検定：p<0.0001）。また、撮影時心拍数の閾値到達率（60、65 及び 70 回/分未満）は、それぞれ 29.4%（10/34 例）、50.0%（17/34 例）、73.5%（25/34 例）であった。</p> <p>〔安全性〕 本試験において有害事象及び副作用（臨床検査値異常を含む）は認められなかった。</p>	冠動脈描出能	冠動脈狭窄の程度が診断可能な割合	56.0% (14/25 例)	心拍数	冠動脈 CT 時の心拍数	65.4 \pm 8.0 回/分 (34 例)	閾値到達率	60 回/分	29.4% (10/34 例)	65 回/分	50.0% (17/34 例)	70 回/分	73.5% (25/34 例)	徐拍化率		-14.46 \pm 8.40% (34 例)
冠動脈描出能	冠動脈狭窄の程度が診断可能な割合	56.0% (14/25 例)															
心拍数	冠動脈 CT 時の心拍数	65.4 \pm 8.0 回/分 (34 例)															
	閾値到達率	60 回/分	29.4% (10/34 例)														
		65 回/分	50.0% (17/34 例)														
		70 回/分	73.5% (25/34 例)														
徐拍化率		-14.46 \pm 8.40% (34 例)															

平野 雅春ほか：Drugs R D, 14(3)：185-194, 2014

(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

○使用成績調査⁹⁾

プロスペクティブな連続調査方式による使用成績調査で、全国の医療機関 200 施設から 3,772 例の症例を収集した。有効性解析対象症例 3,706 例において「有効」と評価された割合は 93.6% (3,467/3,706 例) であり、「有効でない」と評価された割合は 6.4% (239/3,706 例) であった。なお、承認時の有効性評価は冠動脈 CT における冠動脈描出能（冠動脈狭窄の程度が診断可能な被験者の割合）で評価しており、単純に比較はできないが、診断可能な被験者の割合は 68.2% (75/110 例) であった。

一方、安全性解析対象症例 3,768 例中 33 例 (0.9%) に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は血圧低下 8 例 (0.2%)、悪心 4 例 (0.1%) 等で、重篤な副作用は徐脈 1 例であり転帰は回復であった。

○再審査結果

2015 年 9 月に再審査申請を行った結果、2016 年 9 月に『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

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

該当しない

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

エスモロール塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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徐拍作用を発現し、冠動脈 CT における冠動脈描出能の改善効果を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) β_1 受容体選択性

①ランジオロール塩酸塩の β_1 及び β_2 受容体に対する K_i 値は、それぞれ 62.1 及び 1,890 nM である (*in vitro*)。¹⁰⁾

Ki値 (nM)			β_1 選択性	
β_1 (強制発現CHO-K1細胞)	β_2 (強制発現CHO-K1細胞)	β_3 (SK-N-MC神経芽細胞)	β_2/β_1	β_3/β_1
62.1 ± 10.0	1890 ± 80	19400 ± 3000	30.4	312

平均値 ± 標準誤差 (n=3)

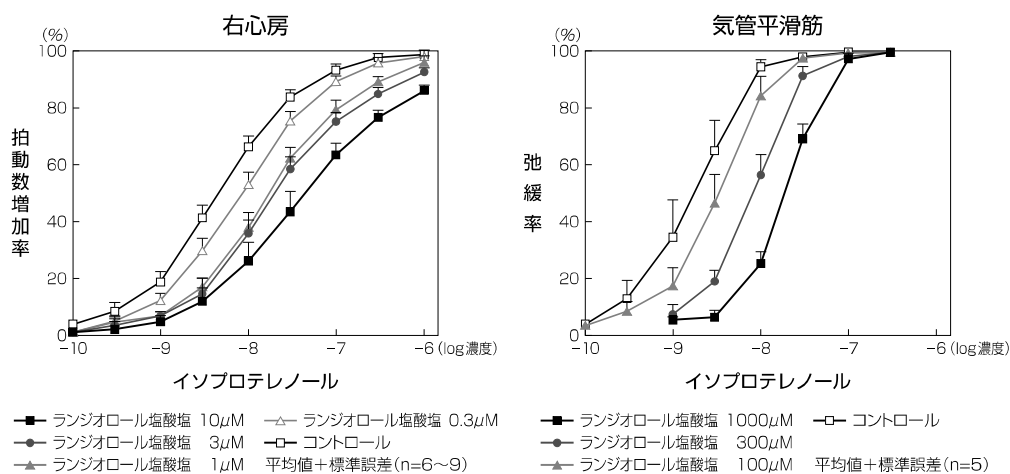
β_1 選択性: K_i 値の比より算出

試験方法

ヒトアドレナリン作動性 β 受容体強制発現 CHO-K1 細胞又はヒト SK-N-MC 神経芽細胞より調製した膜画分を用いて、緩衝液中にランジオロール塩酸塩、放射標識リガンド ($[^{125}I]$ Iodocyanopindolol) 及び各細胞膜画分を添加し、インキュベーション後、吸引濾過によりフィルター上に膜画分を捕獲した。膜の放射活性をガンマカウンターにて測定し、ランジオロール塩酸塩の各受容体に対する K_i 値を求めた。

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*)。¹¹⁾

β 遮断作用 (*in vitro*)



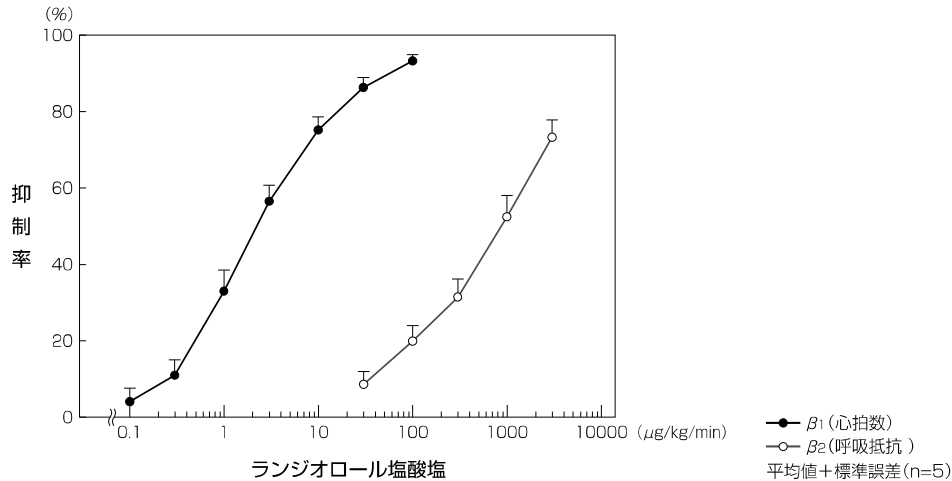
作用濃度		β_1 選択性 (β_2/β_1)
β_1 (右心房, n=24)	β_2 (気管平滑筋, n=15)	251
0.490 μ M ($pA_2=6.31$)	123 μ M ($pA_2=3.91$)	

β_1 選択性: 作用濃度の比より算出

試験方法

モルモットの摘出右心房及び摘出気管平滑筋を用い、イソプロテレンール処置により誘発される心拍数増加 (β_1) 作用及び気管平滑筋弛緩 (β_2) 作用に対するランジオロール塩酸塩の作用濃度を求めた。作用濃度はイソプロテレンールの濃度反応曲線を高濃度側に 2 倍平行移動するのに必要なランジオロール塩酸塩の濃度とした。

(参考) β 遮断作用 (イヌ)



ID ₅₀ 値		β_1 選択性 (β_2/β_1)
β_1 (心拍数)	β_2 (呼吸抵抗)	
$3.2 \pm 0.4 \mu\text{g/kg/min}$	$922.0 \pm 245.7 \mu\text{g/kg/min}$	277.2 ± 52.3
平均値 ± 標準誤差 (n=5)		β_1 選択性: ID ₅₀ 値の比より算出

試験方法

ビーグル犬にイソプロテレンール $0.3 \mu\text{g/kg}$ を静脈内に投与し、心拍数増加 (β_1) 及びヒスタミン惹起呼吸抵抗上昇に対する抑制 (β_2) 反応を誘発した。呼吸抵抗は気管側圧をその指標とした。ランジオロール塩酸塩は誘発 20 分前より静脈内持続投与した。

③ランジオロール塩酸塩の α_1 及び α_2 受容体に対する K_i 値は、それぞれ 81.5 及び $180.1 \mu\text{M}$ であり、 α 受容体にはほとんど作用しない (*in vitro*)。¹¹⁾

各種受容体に対する K_i 値 (*in vitro*)

受容体	K_i 値 (μM)	受容体	K_i 値 (μM)
アドレナリン作動性 α_1 受容体	81.5 ± 11.9	ムスカリン作動性 M_3 受容体	>1000
アドレナリン作動性 α_2 受容体	180.1 ± 37.2	ニコチン受容体	>1000
セロトニン 5-HT ₁ 受容体	>1000	ドパミン D_1 受容体	>1000
セロトニン 5-HT ₂ 受容体	112.9 ± 31.4	ドパミン D_2 受容体	429.0 ± 20.3
ムスカリン作動性 M_1 受容体	42.7 ± 12.9	カルシウムチャネル (T, L 混合)	>1000
ムスカリン作動性 M_2 受容体	40.7 ± 6.1	ナトリウムチャネル (site 1)	>1000

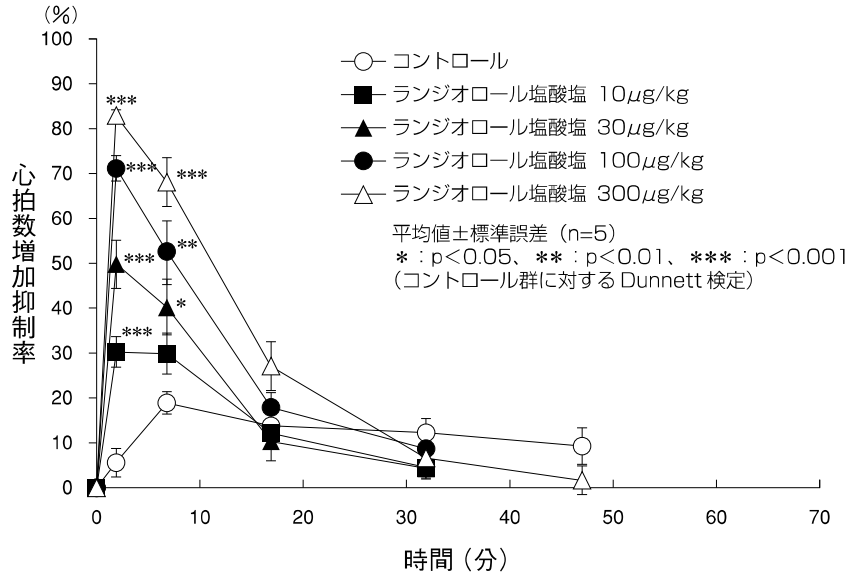
平均値 ± 標準誤差 (n=3)

試験方法

ラットの前脳部 (アドレナリン作動性 α_1 受容体)、線条体 (ムスカリン作動性 M_1 受容体及びドパミン受容体 (D_1, D_2)), 前大脳皮質 (アドレナリン作動性 α_2 受容体、セロトニン受容体 (5-HT₁、5-HT₂)), ニコチン受容体、カルシウムチャネル (T、L 混合) 及びナトリウムチャネル (site1)、心臓 (ムスカリン作動性 M_2 受容体) 及び顎下腺 (ムスカリン作動性 M_3 受容体) より膜画分を調製し、緩衝液中にランジオロール塩酸塩、標識リガンド及び各膜画分を添加し、インキュベーション後、吸引濾過によりフィルター上に膜画分を捕獲し、膜の放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定し、ランジオロール塩酸塩の各受容体及びチャネルに対する K_i 値を求めた。

2) β 遮断作用の持続性

イソプロテレン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の急速静脈内投与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9分から12分である(イヌ)。一方、同モデルにおけるプロプラノロール塩酸塩の急速静脈内投与では、心拍数増加を投与62分後においても有意に抑制していた。¹²⁾



投与量 (μ g/kg)	心拍数増加最大抑制率 (%)	作用消失半減期 (分)
10	33.1 \pm 4.38	12.0 \pm 1.49
30	50.7 \pm 5.78	9.4 \pm 1.68
100	70.9 \pm 2.85	9.2 \pm 1.24
300	82.6 \pm 1.21	—*

抑制率はランジオロール塩酸塩投与開始2分後の値 平均値 \pm 標準誤差 (n=5)

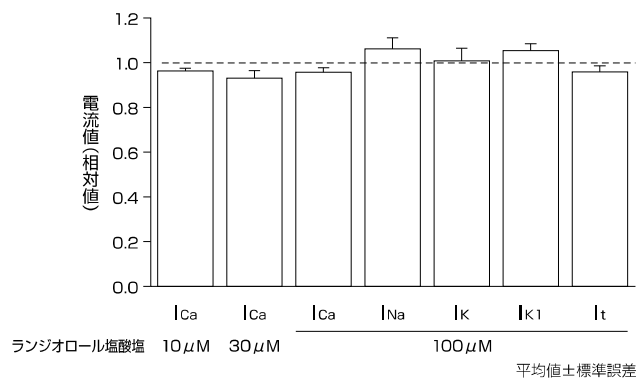
※: 予備試験にて頻脈抑制作用が飽和した用量で、正確な値が算出できないと考えられたため算出せず。

試験方法

雄性ビーグル犬の両側頸部迷走神経を切断した後、イソプロテレンール0.1 μ g/kgの静脈内の投与により心拍数増加反応を誘発し、ランジオロール塩酸塩を急速静脈内投与した。

3) その他の作用

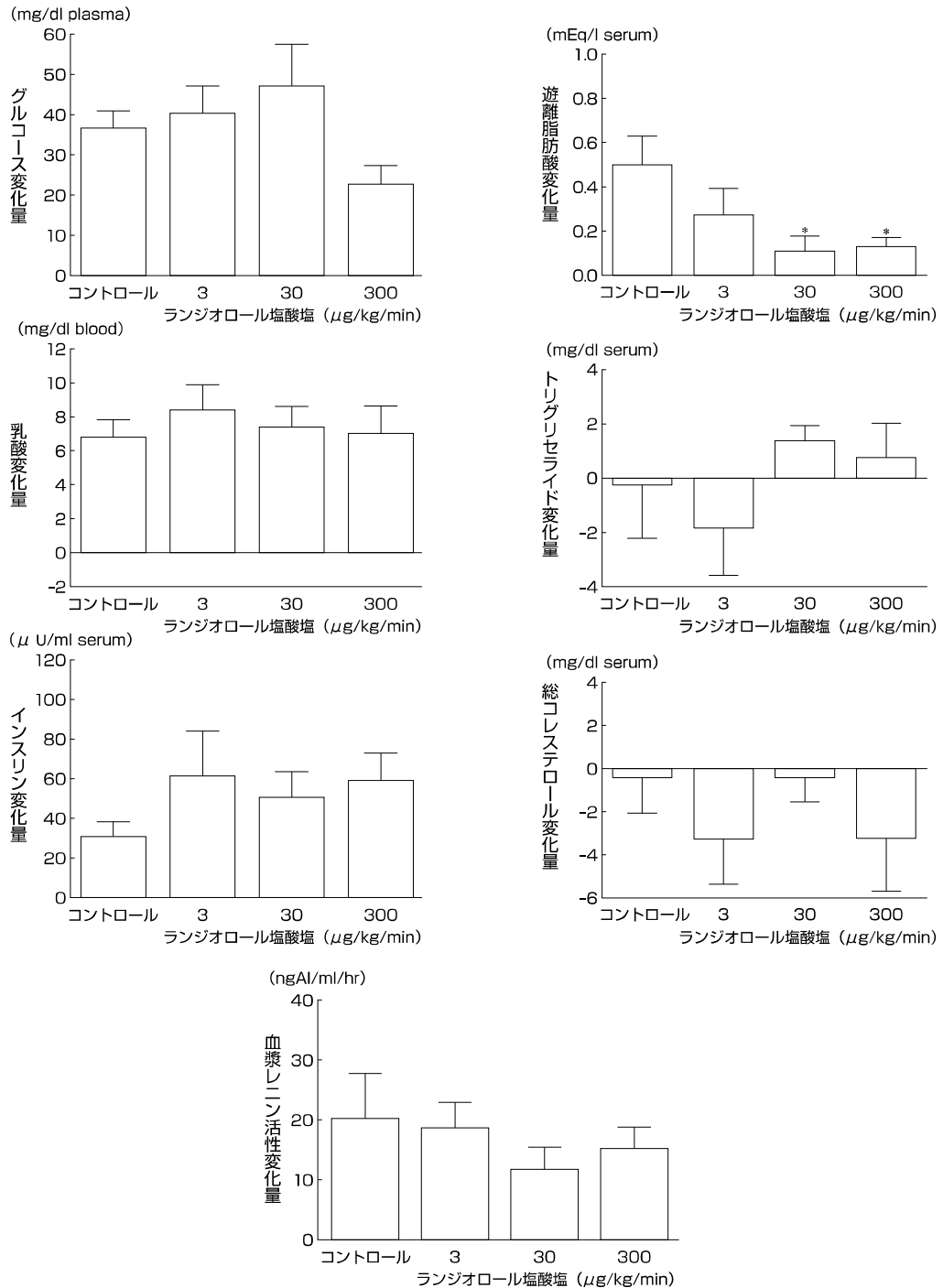
①膜安定化作用 (MSA: membrane stabilizing activity) 及び内因性交感神経刺激作用 (ISA: intrinsic sympathomimetic activity) は認められない (*in vitro*)。^{11,13)}



試験方法

カルシウム電流 (ICa)、カリウム電流 (IK) 及び内向き整流型カリウム電流 (IK1) はモルモット単一心室筋細胞を用い、また、ナトリウム電流 (INa) 及びA型一過性外向型カリウム電流 (It) はウサギ単一心室筋細胞及び心房細胞を用いランジオロール塩酸塩の作用を検討した。

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）。¹⁴⁾



* : p<0.05 (コントロール群に対するDunnnett検定) 平均値±標準誤差(n=5)

試験方法

雄性ビーグル犬にイソプロテレノールを 0.1 µg/kg/min で 10 分間静脈内持続投与し、ランジオロール塩酸塩の糖・脂質代謝及びレニン分泌に及ぼす影響を検討した。ランジオロール塩酸塩は誘発 20 分前より 40 分間静脈内持続投与した。

4) 薬力学的薬物相互作用

①ジギタリス製剤、クラスⅠ抗不整脈剤、クラスⅢ抗不整脈剤及びカルシウム拮抗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）。¹⁵⁾

併用薬 (単位、投与経路)	用量	心拍数減少作用		PR時間延長作用		血圧降下作用	
		ランジオロール塩酸塩 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 、i.v.)					
		30	100	30	100	30	100
ドパミン ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、i.v.)	0.3 5	— —	— —	— —	— —	— —	— —
ドブタミン ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、i.v.)	0.5 5	— —	— 減弱	— 減弱	— 減弱	— —	— —
アムリノン ^{a)} ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、i.v.)	5 50	— 減弱	— 減弱	— 減弱	— 減弱	— —	— —
ジゴキシン ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 、i.v.)	10 40	— —	— —	— 相加	相乗 相加	— 減弱	— —
ジソピラミド (mg/kg、i.v.)	0.1 1	— 相加	— 相加	— 相乗	— 相乗	— —	— —
ベラパミル ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、i.v.)	0.3 10	— —	— —	— 相乗	— 相乗	— 相加	— 相乗
ジルチアゼム ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、i.v.)	1 10	— 相乗	— —	— 相加	— 相乗	— —	— 相加
ニカルジピン ^{a)} ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、i.v.)	0.03 0.3	— 減弱	— 減弱	— 減弱	— —	— 相加	— 相加
PGE ₁ (ng/kg/min、i.v.)	10 200	減弱 減弱	減弱 —	— —	— —	— 相加	— 相加
ニトログリセリン ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、i.v.)	0.1 1	— —	— —	— —	— 減弱	— 相加	— 相加
プロプラノロール ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 、i.v.)	3 30	— —	— —	— —	— —	— —	— —
ワルファリン (mg/kg、i.v.)	0.15 1.5	— —	— —	— —	— —	— —	— —
モルヒネ ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 、i.v.)	10 100 ^{b)}	— —	— —	— —	— —	— 相乗	— 相乗
ミダゾラム ^{a)} ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、i.v.)	0.5 5 ^{b)}	— 相加	— —	— 相加	— —	相加 相乗	相加 相加
イソフルラン増量 (%、吸入)	2→3 2→4	相加 相加	相加 相加	— 相乗	相乗 相乗	相加 相乗	相乗 相乗

表中の—は、変化がないことを示す。

a) : アムリノン、ニカルジピン及びミダゾラムは、静脈内持続投与では定常に達するまでに時間を要することがわかったため、静脈内持続投与の前に単回急速静脈内投与を行った（アムリノン；5、50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与前にそれぞれ 50、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、i.v.、ニカルジピン；0.03、0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与前にそれぞれ 0.3、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、i.v.、ミダゾラム；0.5、5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与前にそれぞれ 30、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、i.v.）。

b) : モルヒネ及びミダゾラムの高用量は、いずれも単独で血圧を過剰に低下させる用量を設定した（通常臨床で用いられている投与量を超えた過剰投与用量と想定）。

併用薬 (単位、投与経路) 用量	心拍数減少作用		PR時間延長作用		QTc間隔延長作用		血圧降下作用	
	ランジオロール塩酸塩 ($\mu\text{g/kg}$, i.v.)							
	30	100	30	100	30	100	30	100
エナラプリル (mg/kg, i.v.) 0.01	—	—	—	—	/		—	—
1	—	—	—	—			相加	相加
カンレノ酸 (mg/kg, i.v.) 2	—	—	—	—	/		—	—
8	—	—	—	—			—	—
フロセミド ($\mu\text{g/kg/min}$, i.v.) 1	—	—	—	—	/		—	—
10	—	—	—	—			—	—
カルペリチド ($\mu\text{g/kg/min}$, i.v.) 0.01	—	—	—	—	/		—	—
0.1	—	—	—	—			相加	相加
アミオダロン (mg/kg, i.v.) 1	—	—	—	—	—	—	—	—
10	相加	相加	相乗	相加	—	—	—	相乗
ニフェカラン (mg/kg/min, i.v.) 0.01	—	—	—	—	相加	相加	—	—
0.1	相加	相加	—	—	—	相加	相乗	相加

表中の—は、変化がないことを、斜線は未評価を示す。

②非イオン性造影剤のイオパミドールとの併用により、ランジオロール塩酸塩の循環器に及ぼす作用(心拍数減少、PR時間延長、血圧低下、LVdP/dt_{max}低下)が増強されることはなく、補正QT時間が延長することもなかった(イヌ)。¹⁶⁾

	心拍数 (%)	PR時間 (%)	補正QT時間 (%)	血圧 (%)	LVdP/dt _{max} (%)
コントロール群	-3.7± 1.03	3.0± 0.97	2.5±0.61	3.2±1.12 0.6±0.85	3.7±1.87 -2.9±1.84
ランジオロール 塩酸塩単独群	-19.3± 3.55***	20.7± 3.23***	5.1±1.36	-2.0±1.47** -3.8±1.46*	-31.1±4.25*** -33.8±4.12***
造影剤 単独群	-8.4± 2.47	14.5± 2.58*	4.3±0.66	6.9±1.19 0.5±1.23	5.4±2.17 -5.2±2.44
併用群	-19.9± 1.34***,###	25.6± 3.01***,#	5.1±1.22	3.7±0.70§§, # -0.3±0.89	-18.4±4.29***,### -26.9±3.52***,###

血圧、LVdP/dt_{max}では、各カラムの上段に上昇最大変化値を、下段に下降最大変化値を示す。

平均値±標準誤差 (n=10) * : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001 (コントロール群に対するDunnett検定)

§§ : p<0.01 (ランジオロール塩酸塩単独群に対するt検定)

: p<0.05, ### : p<0.001 (造影剤単独群に対するt検定)

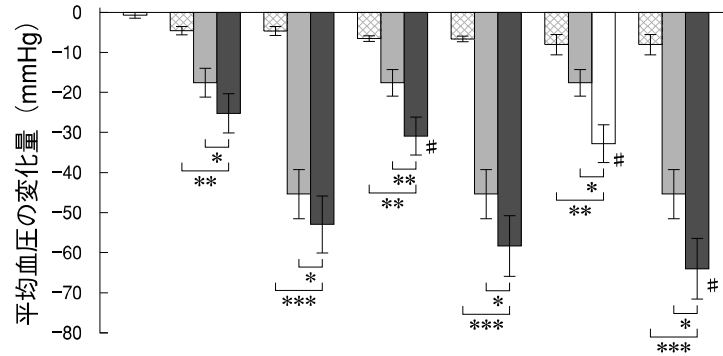
試験方法

ペントバルビタール麻酔下の雄性ビーグル犬に、ランジオロール塩酸塩 10 $\mu\text{g/kg/min}$ の静脈内持続投与開始後 35 分に、イオパミドール 1g/kg を急速静脈内投与した(併用群)。なお、ランジオロール塩酸塩単独群にはイオパミドールの代わりに生理食塩液を、造影剤単独群にはランジオロール塩酸塩の代わりに生理食塩液を、それぞれ投与した。経時的に心拍数、PR 時間、補正 QT 時間、血圧及び LVdP/dt_{max} (心収縮力の指標) を測定し、ランジオロール塩酸塩投与開始前を基準としたイオパミドール投与後 10 分間の最大変化率を算出し、ランジオロール塩酸塩単独群と併用群の比較検定、及び相乗作用の検定を行った。

③ショックの原因と考えられているヒスタミンとの併用によって、ランジオロール塩酸塩はヒスタミンの血圧低下作用を増強し、ヒスタミンの血圧低下作用及び心収縮力の低下作用に対するアドレナリン又はグルカゴンの拮抗作用を抑制する。しかし、対処薬であるアドレナリンやグルカゴンを増量することにより、ランジオロール塩酸塩の併用時のヒスタミンの作用は減弱した (イヌ)。^{17,18)}

i) ヒスタミンの作用に及ぼす影響

ランジオロール塩酸塩 0 3 0 3 3 0 3 10 0 10 10 0 10 30 0 30 30 0 30 (μg/kg/min)
 ヒスタミン - - 2 2 - 6 6 - 2 2 - 6 6 - 2 2 - 6 6 (μg/kg/min)

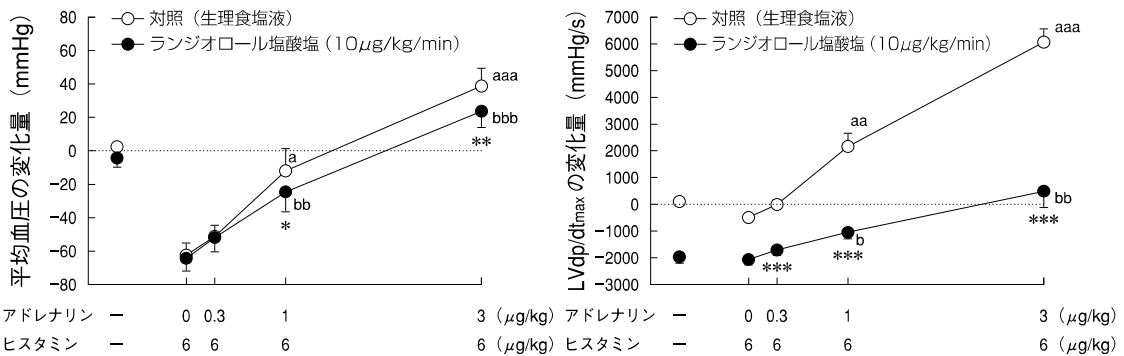


平均値±標準誤差 (n=10) * : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001 (ヒスタミン単独vs.ランジオロール塩酸塩との併用、ランジオロール塩酸塩単独vs.ヒスタミンとの併用、対応のあるt検定)
 # : p<0.05 (ランジオロール塩酸塩単独とヒスタミン単独の変化量の和vs.併用時の変化量、対応のあるt検定)

試験方法

ペントバルビタール麻酔下の雄性ビーグル犬に、生理食塩液又はランジオロール塩酸塩3、10又は30 μg/kg/min) 静脈内持続投与下において、ヒスタミン (2及び6 μg/kg) を急速静脈内投与し、平均血圧、心拍数及びLVdP/dt_{max} (心収縮力の指標) を測定した。

ii) ヒスタミンの作用に対するアドレナリンの作用に及ぼす影響



生理食塩液投与開始前値からの変化量として平均値及び標準誤差で示す (n=6)。

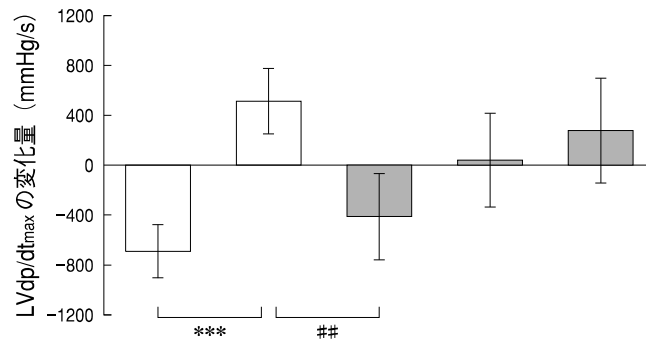
a : p<0.05, aa : p<0.01, aaa : p<0.001 (ヒスタミン単独vs.ヒスタミンと0.3、1又は3 μg/kgアドレナリン併用、対応のあるt検定)
 b : p<0.05, bb : p<0.01, bbb : p<0.001 (ランジオロール塩酸塩とヒスタミン併用vs.ランジオロール塩酸塩、ヒスタミン及び0.3、1又は3 μg/kgアドレナリン併用、対応のあるt検定)
 * : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001 (ヒスタミンと0.3、1又は3 μg/kgアドレナリン併用vs.ランジオロール塩酸塩、ヒスタミン及び0.3、1又は3 μg/kgアドレナリン併用、対応のあるt検定)

試験方法

ペントバルビタール麻酔下の雄性ビーグル犬に、生理食塩液又はランジオロール塩酸塩 (10 μg/kg/min) 静脈内持続投与下において、ヒスタミン (6 μg/kg) と同時に、生理食塩液又はアドレナリン (0.3、1又は3 μg/kg) を急速静脈内投与し、平均血圧、心拍数及びLVdP/dt_{max} (心収縮力の指標) を測定した。

iii) ヒスタミンの作用に対するグルカゴンの作用に及ぼす影響

ランジオロール塩酸塩	0	0	3	3	3 ($\mu\text{g/kg/min}$)
グルカゴン	0	0.3	0.3	3	30 ($\mu\text{g/kg/min}$)
ヒスタミン	6	6	6	6	6 ($\mu\text{g/kg}$)



生理食塩液投与開始前値からの変化量として平均値及び標準誤差 (n=6) で示し、統計解析は以下に記した2検定のみ実施した。

*** : $p < 0.001$ (ヒスタミン単独vs.グルカゴンの $0.3 \mu\text{g/kg/min}$ とヒスタミンの併用、対応のあるt検定)

: $p < 0.01$ (グルカゴンの $0.3 \mu\text{g/kg/min}$ とヒスタミンの併用vs.ランジオロール塩酸塩存在下グルカゴンの $0.3 \mu\text{g/kg/min}$ とヒスタミンの併用、対応のあるt検定)

試験方法

ペントバルビタール麻酔下の雄性ビーグル犬に、生理食塩液又はグルカゴン ($0.3 \mu\text{g/kg/min}$) 静脈内持続投与下、あるいはランジオロール塩酸塩 ($3 \mu\text{g/kg/min}$) 及びグルカゴン ($0.3, 3$ 又は $30 \mu\text{g/kg/min}$) 静脈内持続投与下において、ヒスタミン ($6 \mu\text{g/kg}$) 急速静脈内投与し、平均血圧、心拍数及びLVdP/dt_{max} (心収縮力の指標) を測定した。

(3) 作用発現時間・持続時間

「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項 [8.6] 参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

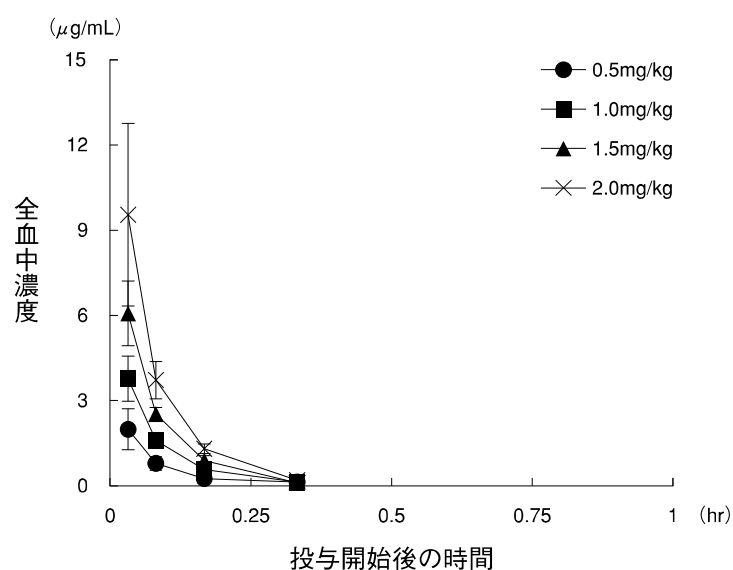
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1 分間静脈内持続投与（健康成人）

健康成人 6 例に 0.5、1.0、1.5 及び 2.0mg/kg で 1 分間静脈内投与すると、全血中濃度—時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）はそれぞれ 14.2、28.3、43.5 及び 68.9 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$ である。また、投与終了後の消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は 3.5～3.7 分、全身クリアランス（ CL_{tot} ）は 31.1～38.0 $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ である。¹⁾



投与量 (mg/kg)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$)	$T_{1/2}$ (min)	CL_{tot} ($\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$)	V_{ss} (mL/kg)
0.5	14.2 ± 4.8	3.5 ± 0.6	38.0 ± 10.3	159 ± 59
1.0	28.3 ± 5.2	3.7 ± 0.2	36.3 ± 6.5	147 ± 36
1.5	43.5 ± 6.8	3.7 ± 0.2	35.1 ± 4.6	144 ± 26
2.0	68.9 ± 19.6	3.7 ± 0.3	31.1 ± 8.8	130 ± 57

平均値±標準偏差

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1 回 0.125mg/kg を 1 分間で静脈内投与である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

〔食事の影響〕

該当しない

〔併用薬の影響〕

該当資料なし

〈参考〉

麻酔下のイヌにランジオロール塩酸塩を 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で静脈内持続投与し、血漿中ランジ

オロール塩酸塩濃度が定常状態に達すると予測される投与開始後約 35 分にイオパミドールを 1gI/kg (イオパミドールとして 2.04g/kg) で静脈内投与した。イオパミドール投与前 (ランジオロール塩酸塩投与開始後 30 分) と投与開始後 6 分における血漿中濃度を比較し、非イオン性造影剤の影響を検討した。イオパミドール投与後の血漿中ランジオロール塩酸塩濃度は投与前に比べ 12.2%低下した。¹⁶⁾

	投与量	血漿中ランジオロール塩酸塩濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	
		イオパミドール投与前	イオパミドール投与後
イオパミドール	1gI/kg	0.156 \pm 0.037	0.137 \pm 0.032
生理食塩液	2.7mL/kg	0.174 \pm 0.058	0.168 \pm 0.048

平均値 \pm 標準偏差 (n=10)

一方、薬力学的薬物相互作用試験では、イオパミドールとの併用により、血圧降下作用は減弱したが、心拍数、PR 時間、補正 QT 時間、LVdP/dt_{max} (心収縮力の指標) には影響は認められなかった。¹⁶⁾

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析を行った。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

健康成人 6 例に 0.5、1.0、1.5 及び 2.0mg/kg で 1 分間静脈内投与すると、投与終了後の消失半減期 ($T_{1/2}$) は 3.5~3.7 分であった。¹⁾

(4) クリアランス

健康成人 6 例に 0.5、1.0、1.5 及び 2.0mg/kg で 1 分間静脈内投与した場合の全身クリアランス (CL_{tot}) は 31.1~38.0mL/min/kg であった。¹⁾

(5) 分布容積

健康成人 6 例に 0.5、1.0、1.5 及び 2.0mg/kg で 1 分間静脈内投与した場合の定常状態時分布容積 (V_{ss}) は 130~159mL/kg であった。¹⁾

(6) その他

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1 回 0.125mg/kg を 1 分間で静脈内投与である。

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

〈参考〉

雄ラットに¹⁴C-ランジオロール塩酸塩を1mg/kgの用量で急速静脈内投与したとき、5分後の血漿中放射線濃度は4114ng eq./mLであったが、大脳では77ng eq./g-tissue、小脳では104ng eq./g-tissueであった（「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の表参照）。¹⁹⁾

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

妊娠ラットに¹⁴C-ランジオロール塩酸塩を1mg/kgの用量で急速静脈内投与したとき、投与15分後から4時間まで放射能の胎児への移行が認められたが、投与24時間後には検出限界以下となり、胎児への移行は少ないと推定された。¹⁹⁾

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

授乳ラットに¹⁴C-ランジオロール塩酸塩を1mg/kgの用量で急速静脈内投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与1時間後に最高（278.8ng eq./mL）となり、その濃度は血漿中濃度の約70%であった。その後血漿中濃度より高い推移を示したものの経時的に減少し、24時間後においては2.4ng eq./mLと低い濃度になった。¹⁹⁾

	血漿・乳汁中放射能濃度 (ng eq./mL)			
	15分	1時間	4時間	24時間
血漿	1726.5±309.6	383.2±140.4	9.9±9.0	N.D.
乳汁中	155.6±171.2	278.8±171.2	90.1±49.1	2.4±4.9

平均値±標準偏差 (n=4)、N.D.: 検出限界以下

(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

〈参考〉

雌雄ラットに¹⁴C-ランジオロール塩酸塩を1mg/kgの用量で急速静脈内投与したとき、放射能は全身に分布し、特に、肝臓、腎臓、肺及び膀胱に分布した。血漿中からの放射能の消失とともに各臓器中の放射能は消失し、全臓器中、投与後5、15分の放射能濃度が最も高値を示した腎臓で、投与後24時間の放射能濃度が雌雄それぞれ10.4、9.3ng eq./g-tissueであった以外は、投与後24時間には全ての臓器で検出限界以下又は5.9ng eq./g-tissue以下となった。¹⁹⁾

雄ラット急速静脈内投与後の臓器・組織内放射能濃度

組 織	臓器・組織内濃度 (ng eq./mL or g-tissue)				
	5 分	15 分	1 時間	4 時間	24 時間
血 漿	4113.9±276.1	2218.8±224.4	540.9±103.1	12.0± 3.2	0.8± 1.5
全 血	2143.7±126.0	1284.3±103.4	268.0± 56.9	12.5± 0.2	4.0± 1.4
大 脳	76.5± 12.2	57.8± 11.6	22.7± 7.4	N.D.	N.D.
小 脳	103.8± 15.8	70.3± 7.9	21.1± 1.6	2.1± 1.6	N.D.
延 髄	120.6± 26.5	70.8± 6.7	25.1± 5.6	0.9± 0.8	N.D.
脊 髄	141.8± 31.9	85.9± 36.0	30.9± 8.1	3.4± 1.1	N.D.
脳下垂体	826.9±214.7	562.1±185.1	144.4± 27.6	5.5± 9.5	N.D.
眼 球	461.4± 96.3	361.1± 51.3	119.4± 18.2	6.6± 1.3	N.D.
ハーダー氏腺	679.9±114.6	504.3± 47.7	114.9± 38.5	N.D.	N.D.
唾液腺	848.2±118.9	511.8± 11.5	136.4± 23.0	3.7± 6.4	3.7± 6.4
甲状腺	888.1±256.8	1034.2±198.8	165.1± 83.7	N.D.	N.D.
気 管	1733.7±469.3	1451.0±105.1	239.4±100.0	8.0± 8.3	N.D.
食 道	968.1±209.1	864.2±120.3	168.6± 49.1	10.5± 0.6	N.D.
胸 腺	462.0±134.9	398.1± 81.1	117.5± 15.7	4.9± 8.6	N.D.
肺 臓	1727.4±171.4	1181.7± 26.0	331.9± 64.6	28.6± 2.4	N.D.
心 臓	966.9±178.2	745.6±211.7	207.1± 19.6	17.9± 6.7	5.9±10.2
肝 臓	3140.3±711.5	4025.3±886.2	2203.5±297.9	136.2±28.4	5.5± 2.1
膵 臓	804.3± 52.4	628.9± 57.5	270.1± 23.0	27.8± 4.5	N.D.
脾 臓	600.9± 45.1	372.3± 21.4	119.0± 21.4	14.1±15.4	N.D.
腎 臓	11131.4±5660.0	14596.3±9756.8	2404.4±1052.2	96.6± 5.0	9.3± 0.9
副 腎	964.8±222.7	687.1± 86.8	161.4± 24.2	5.7± 5.0	N.D.
腸間膜リンパ節	734.0±288.0	508.1± 62.2	119.2± 27.7	6.2±10.8	N.D.
膀 胱	1160.7± 65.3	1937.0±2312.5	1084.2±479.2	1327.3±1892.0	2.4± 4.2
精 囊	376.4± 57.6	256.6± 29.9	60.4± 8.5	2.7± 4.7	N.D.
前立腺	491.5± 27.8	295.5± 33.4	92.3± 7.7	4.7± 0.3	4.5± 2.5
精巣上体	681.0± 78.8	615.3±166.5	197.9± 8.1	13.3± 5.1	2.4± 4.2
精 巢	282.5± 38.3	287.0± 48.9	81.6± 9.8	3.1± 2.8	N.D.
筋 肉	352.5± 81.6	269.4± 24.9	65.4± 25.6	3.7± 6.4	N.D.
白色脂肪	264.1± 82.3	232.2± 26.2	59.4± 11.2	0.9± 1.6	N.D.
褐色脂肪	761.8±201.3	564.7± 26.1	119.2± 17.8	N.D.	N.D.

平均値±標準偏差 (n=3)、N.D. : 検出限界以下

(6) 血漿蛋白結合率

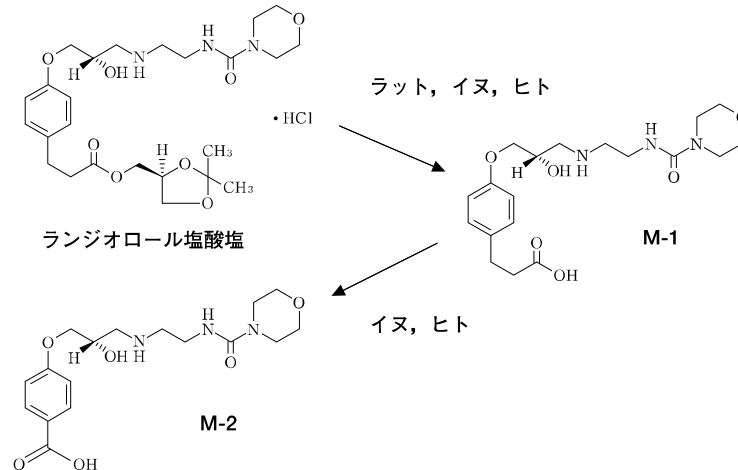
本剤 0.1~50 μ g/mL の *in vitro* における蛋白結合率 (限外ろ過法) は、ヒト血清に対して 1.5~7.0%、ヒト血清アルブミン (HSA) には 2.4~11.0%であった。

また、ラットに 14 C-ランジオロール塩酸塩を急速静脈内投与後 30 分及び 1 時間における血清蛋白結合率はそれぞれ 15.1 及び 15.9%であった。²⁰⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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く、ヒトにおいては肝臓が約 50%、血漿が約 50% 寄与していると考えられる。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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。²⁰⁾

(参考)

肝薬物代謝酵素系に対する作用

① CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 のヒト P450 発現系ミクロソームを用いて、モデル基質の代謝に対する本剤の未変化体及び代謝物 M-1、M-2 の阻害作用について、未変化体は $3 \times 10^{-5} \text{M}$ ($16.4 \mu\text{g/mL}$) まで、M-1 及び M-2 については 10^{-4}M までの濃度で検討した。未変化体及び代謝物 M-1、M-2 は、いずれの濃度においても各 P450 分子種の代謝活性にほとんど影響を与えなかった。²¹⁾

② 雄ラットに本剤を 1、10、50mg/kg の用量で、1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与し、最終回投与後 24 時間の肝重量、ミクロソーム蛋白量、チトクローム P450、グルコース-6-フォスファターゼ、アミノピリン N-脱メチル化酵素、アニリン水酸化酵素、NADPH チトクローム C 還元酵素及び NADH フェリシアニド還元酵素活性を測定したところ、いずれの投与量においても薬物代謝酵素活性の有意な変動は認められなかった。²²⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物 M-1 (カルボン酸体) 及び M-2 (安息香酸体) の β_1 遮断活性は未変化体の約 1/200 以下であり、 β_2 遮断活性は約 1/10 以下であった。²³⁾

7. 排泄

主排泄経路は尿であり、健康成人に 0.5mg/kg で 1 分間静脈内投与したとき、投与後 24 時間までに未変化体が 9.9%、カルボン酸体が 65.4% 排泄された。¹⁾

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1 回 0.125mg/kg を 1 分間で静脈内投与である。

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

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

肝障害患者における薬物動態

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 $AUC_{0-\infty}$ 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、 $T_{1/2}$ はいずれも 4.0 分であった。²⁴⁾

	C_{max} (ng/mL)	C_{61min} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$)	$T_{1/2}$ (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

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1 回 0.125mg/kg を 1 分間で静脈内投与である。

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）

- 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 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。]
- 2.6 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]
- 2.7 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- 2.1～2.5 本剤は刺激伝導系に対して抑制的に作用し心機能を抑制するため、当該項に設定した患者では、症状を悪化させるおそれがあることから禁忌とした。
- 2.6 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者においては、血中カテコールアミン濃度が上昇しており、 β 受容体が遮断されると、カテコールアミンの α 受容体を介した末梢血管収縮作用により昇圧作用を増強させることが懸念される。本剤は β_1 受容体選択的遮断剤ではあるが、弱いながらも β_2 受容体遮断作用も有することを考慮して禁忌とした。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 6. (1)合併症・既往歴等のある患者」の項参照）
- 2.7 薬剤を使用する上での一般的な注意として、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌とした。

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

- 8.1 本剤投与前には、過度の低血圧ではないことを確認すること。[9.1.4 参照]
- 8.2 冠動脈CTの前に硝酸薬を投与する場合は、硝酸薬投与による一過性の循環動態の変動が安定化し、過度の血圧低下等がないことを確認したうえで、本剤を投与することが望ましい。
- 8.3 本剤投与時には、心拍数をモニタリングし、本剤投与中に過度の心拍数減少が生じた場合は、本剤の投与を中止すること。
- 8.4 本剤投与による過度の血圧低下に注意し、冠動脈CT撮像後は、過度の血圧低下がないことを確認すること。[13.1 参照]
- 8.5 本剤使用下でアナフィラキシー様反応が生じた場合、通常用量のアドレナリンによる治療に抵抗性を示す可能性もあることにも留意して、適切な処置を行うこと。[15.1.2 参照]
- 8.6 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分を要することに留意すること。[17.1.1、17.1.2 参照]

(解説)

冠動脈CT検査では、検査室内には患者のみとなることも踏まえ、本剤投与時及び投与後の血圧及び心拍数に関するリスク管理が重要と考えられる。

- 8.1 本剤は刺激伝導系に対して抑制的に作用し心機能を抑制するため、本剤の投与前に過度の低血圧ではないことを確認するよう注意を喚起した。
- 8.2 冠動脈CT検査では一般的に硝酸薬が前投与されるが、硝酸薬投与による一過性の循環動態の変動により、本剤投与時に過度の血圧低下等が生じるリスクを防ぐ目的で注意を喚起した。
- 8.3 本剤は刺激伝導系に対して抑制的に作用し心機能を抑制するため、本剤を使用するにあたり基本的な注意として、心拍数に関する注意を喚起した。
- 8.4 本剤は刺激伝導系に対して抑制的に作用し心機能を抑制するため、冠動脈CT撮像後も過度の低血圧ではないことを確認するよう注意を喚起した。
- 8.5 本剤の投与時にアナフィラキシー様反応が発現した場合に、アドレナリンの効果が減弱される可能性があり、適切な処置を行う必要があることから注意を喚起した。(「VIII. 12. その他の注意」の項 [15.1.2] 参照)
- 8.6 健康成人での本剤の血中濃度の消失半減期は3.5～3.7分と短いですが、本剤投与終了後も徐拍効果がある程度持続し、作用の消失には投与終了後30分を要することを留意してもらうため注意を喚起した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

- | |
|---|
| <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 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。</p> <p>9.1.2 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]</p> <p>9.1.3 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。</p> <p>9.1.4 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。[8.1 参照]</p> <p>9.1.5 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]</p> <p>9.1.6 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]</p> <p>9.1.7 褐色細胞腫又はパラガ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。[2.6、7.2 参照]</p> |
|---|

(解説)

- 9.1.1 本剤は、刺激伝導系に対して抑制的に作用し心機能を抑制するため、左室収縮機能障害を悪化させ、うっ血性心不全を発現させるおそれがあるため、観察を十分に行う必要があることから注意を喚起した。
- 9.1.2 本剤は、 β_1 受容体選択的遮断剤ではあるが、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を収縮させ、痙攣症状を誘発又は悪化させるおそれがあることから注意を喚起した。
- 9.1.3 本剤の使用により低血糖症状の際に生じる頻脈等の交感神経反応がマスクされるおそれがあり、治療が遅れる可能性があることから注意を喚起した。
- 9.1.4 本剤は、刺激伝導系に対して抑制的に作用し心機能を抑制するため、低血圧症状を悪化させるおそれがあることから注意を喚起した。
- 9.1.5 本剤は、ヒトでは血漿中の擬コリンエステラーゼと肝臓のカルボキシエステラーゼで代謝され、ほとんどが腎臓から排泄される。血液障害のある患者では、薬剤の代謝・排泄に影響するおそれがあることから注意を喚起した。
- 9.1.6 本剤は、 β_1 受容体選択的遮断剤ではあるが、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、症状を悪化させるおそれがあることから注意を喚起した。
- 9.1.7 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者においては、血中カテコールアミン濃度が上昇しており、 β 受容体を遮断すると、カテコールアミンの α 受容体を介した末梢血管収縮作用により昇圧作用を増強させることが懸念される。本剤は β_1 受容体選択的遮断剤ではあるが、弱いながらも β_2 受容体遮断作用も有することを考慮して注意を喚起した。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

- | |
|--|
| <p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>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]</p> |
|--|

(解説)

本剤の主排泄経路は尿中であり、腎機能に障害のある患者では薬剤の排泄が影響を受けるおそれがあることから設定した。

(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]

(解説)

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。肝機能に障害のある患者では薬剤の代謝・排泄が影響を受けるおそれがあることから設定した。

(4) 生殖能を有する患者

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。

(解説)

妊婦での使用経験がなく、安全性は確立していないことから注意を喚起した。なお、妊娠ラットに¹⁴C-ランジオロール塩酸塩 1mg/kg を急速静脈内投与したとき、胎児への移行はわずかに認められたに過ぎず、また、ラットとウサギの生殖発生毒性試験²⁵⁻²⁸⁾においても催奇形性は認められなかった。

(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。

(解説)

授乳婦等での使用経験がなく、安全性は確立していないことから注意を喚起した。

(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。

(解説)

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児（15歳未満）への本剤の使用経験がなく、安全性が確立されていない旨を注意喚起した。

(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、本剤の作用が強く発現するおそれがある。

(解説)

高齢者では腎機能、肝機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向があり、一般的に医薬品の投与にあたっては十分な注意が必要であることから注意を喚起した。

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

10.2 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	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 ニフェカラント等	過度の心機能抑制があらわれおそれがあるので、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。冠動脈CT実施前の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。

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。

(解説)

薬物動態学的な観点から検討した結果、コリンエステラーゼ阻害剤は本剤の代謝を阻害する可能性があることから設定した。

その他の薬剤との相互作用に関する注意は、類薬の使用上の注意を参考にして設定した。

また、イヌを用いた薬力学的薬物相互作用試験¹⁵⁾を検討したところ、ジギタリス製剤（ジゴキシン）、クラスⅠ抗不整脈剤（ジソピラミド）、クラスⅢ抗不整脈剤（アミオダロン、ニフェカルアント）及びカルシウム拮抗剤（ベラパミル、ジルチアゼム）との併用によって、本剤の心拍数減少、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可能性がある結果が得られた（「Ⅵ. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）。

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

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	1%以上	1%未満
皮膚		発疹、蕁麻疹
循環器	血圧低下	
消化器		悪心
呼吸器		鼻閉、くしゃみ
肝臓		ALT上昇、AST上昇、ビリルビン上昇、 γ -GTP上昇、Al-P上昇
腎臓		クレアチニン上昇
その他		白血球増加、血小板減少、総蛋白減少、カリウム上昇

(解説)

承認時までに実施した臨床試験における副作用及び臨床検査値の異常変動を集計し、主な副作用及び臨床検査値異常を「その他の副作用」として記載した。

なお、本剤には「重大な副作用」としての記載はないが、本剤と効能又は効果、用法及び用量は異なるが、同一の有効成分を含有する「オノアクト®点滴静注用 50mg・150mg」での重大な副作用を「Ⅷ. 12. その他の注意」の項 [15.1.1] に記載し、注意喚起した。

表 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

(注) MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver.18.0 で作成。各副作用名はPT (基本語) で示した。

	承認時	製造販売後調査
安全性評価対象例数	377 例	3768 例
副作用発現例数 (%)	20 例 (5.31)	33 例 (0.88)
副作用の種類	発現件数 (%)	
心臓障害	—	6 例 (0.16)
心房細動	—	1 件 (0.03)
徐脈	—	3 件 (0.08)
動悸	—	1 件 (0.03)
洞性頻脈	—	1 件 (0.03)
血管障害	—	2 例 (0.05)
低血圧	—	2 件 (0.05)
胃腸障害	1 例 (0.27)	5 例 (0.13)
悪心	1 件 (0.27)	4 件 (0.11)
嘔吐	—	1 件 (0.03)
臨床検査	16 例 (4.24)	8 例 (0.21)
ALT(GPT)増加	3 件 (0.80)	—
AST(GOT)増加	2 件 (0.53)	—
γ-GTP 増加	1 件 (0.27)	—
血中アルカリホスファターゼ増加	1 件 (0.27)	—
血中ビリルビン増加	2 件 (0.53)	—
血中クレアチニン増加	1 件 (0.27)	—
総蛋白減少	1 件 (0.27)	—
血中アルブミン減少	1 件 (0.27)	—
血中カリウム増加	1 件 (0.27)	—
白血球数増加	2 件 (0.53)	—
血小板数減少	1 件 (0.27)	—
血圧低下	4 件 (1.06)	8 件 (0.21)
神経系障害	—	4 例 (0.11)
浮動性めまい	—	1 件 (0.03)
頭痛	—	3 件 (0.08)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 例 (0.27)	2 例 (0.05)
鼻閉	1 件 (0.27)	—
くしゃみ	1 件 (0.27)	—
咽喉刺激感	—	1 件 (0.03)
口腔咽頭不快感	—	1 件 (0.03)
皮膚及び皮下組織障害	4 例 (1.06)	5 例 (0.13)
薬疹	—	1 件 (0.03)
湿疹	1 件 (0.27)	—
発疹	2 件 (0.53)	3 件 (0.08)
蕁麻疹	1 件 (0.27)	1 件 (0.03)
腎及び尿路障害	—	1 例 (0.03)
腎機能障害	—	1 件 (0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	—	2 例 (0.05)
異常感	—	1 件 (0.03)
倦怠感	—	1 件 (0.03)

(再審査終了時集計)

表 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

製造販売後調査（使用成績調査）の安全性解析対象症例 3,768 例における患者背景別の副作用発現率は次のとおりである。⁹⁾

患者背景		症例数	副作用		
			例数	発現率	95%信頼区間
安全性解析対象症例		3768 例	33 例	0.88%	[0.60, 1.23]
性別	男	2198 例	15 例	0.68%	[0.38, 1.12]
	女	1570 例	17 例	1.08%	[0.63, 1.73]
年齢	15 歳未満	1 例	1 例	0.00%	[0.00, 97.50]
	15～65 歳未満	1480 例	12 例	0.81%	[0.42, 1.41]
	65 歳以上	2287 例	21 例	0.92%	[0.57, 1.40]
合併症	無	905 例	8 例	0.88%	[0.38, 1.73]
	有	2829 例	25 例	0.88%	[0.57, 1.30]
	不明	34 例	0 例	0.00%	—
腎疾患	無	3584 例	33 例	0.92%	[0.63, 1.29]
	有	150 例	0 例	0.00%	[0.00, 2.43]
	不明	34 例	0 例	0.00%	—
肝疾患	無	3608 例	32 例	0.89%	[0.61, 1.25]
	有	126 例	1 例	0.79%	[0.02, 4.34]
	不明	34 例	0 例	0.00%	—
心疾患	無	2160 例	19 例	0.88%	[0.53, 1.37]
	有	1574 例	14 例	0.89%	[0.49, 1.49]
	不明	34 例	0 例	0.00%	—
心房細動等	無	3513 例	30 例	0.85%	[0.58, 1.22]
	有	221 例	3 例	1.36%	[0.28, 3.92]
	不明	34 例	0 例	0.00%	—
呼吸器疾患	無	3577 例	32 例	0.89%	[0.61, 1.26]
	有	157 例	1 例	0.64%	[0.02, 3.50]
	不明	34 例	0 例	0.00%	—
気管支喘息	無	3688 例	33 例	0.89%	[0.62, 1.25]
	有	46 例	0 例	0.00%	[0.00, 7.71]
	不明	34 例	0 例	0.00%	—
既往歴	無	2911 例	22 例	0.76%	[0.47, 1.14]
	有	538 例	8 例	1.49%	[0.64, 2.91]
	不明	319 例	3 例	0.94%	—
本剤の使用量（累積） （mg/kg）	0.125 未満	1182 例	6 例	0.51%	[0.19, 1.10]
	0.125	951 例	8 例	0.84%	[0.36, 1.65]
	0.125 超～0.250 未満	1440 例	18 例	1.25%	[0.74, 1.97]
	0.250 以上	166 例	1 例	0.60%	[0.02, 3.31]
	不明	29 例	0 例	0.00%	—
本剤使用開始直前の 心拍数 （回/分）	70 未満	927 例	5 例	0.54%	[0.18, 1.25]
	70～80 未満	1571 例	18 例	1.15%	[0.68, 1.80]
	80～90 以下	901 例	6 例	0.67%	[0.24, 1.44]
	90 超	310 例	2 例	0.65%	[0.08, 2.31]
	不明	59 例	2 例	3.39%	—
本剤使用開始直前の 収縮期血圧 （mmHg）	120 未満	839 例	11 例	1.31%	[0.66, 2.33]
	120～140 未満	1313 例	9 例	0.69%	[0.31, 1.30]
	140 以上	1391 例	11 例	0.79%	[0.40, 1.41]
	不明	225 例	2 例	0.89%	—
	本剤使用開始直前の 拡張期血圧 （mmHg）	70 未満	1008 例	13 例	1.29%
70～90 未満		1948 例	11 例	0.56%	[0.28, 1.01]
90 以上		586 例	7 例	1.19%	[0.48, 2.45]
不明		226 例	2 例	0.88%	—

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

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。[8.4 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。

(解説)

本剤の消失半減期は3.5～3.7分と短時間であり、副作用の第一の対策は本剤の投与を中止することであることを注意喚起した。

また、副作用に対する基本的な対処法として、類薬における対処法を参考に一般的な対処法を説明した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

10mg/mLを超える濃度で投与すると、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。本剤は、1バイアル（ランジオロール塩酸塩 12.5mg）を1.25mL以上の生理食塩液等で溶解すること。

(解説)

ウサギ筋肉刺激性試験²⁹⁾、ウサギ血管刺激性試験³⁰⁾、単回及び反復投与毒性試験（ラット4週間反復静脈内投与³¹⁾、イヌ単回静脈内24時間持続投与³²⁾、イヌ4週間反復静脈内投与³³⁾、及びイヌ2週間反復静脈内1時間持続投与³⁴⁾において、投与部位の病理組織学的検査を実施した。その結果、10mg/mLの投与濃度ではいずれも問題となる刺激性は認められず、20mg/mLではラット4週間反復静脈内投与毒性試験で、投与部位（尾）に軽度から中等度の血管壁の肥厚と血管周囲組織の線維化が認められたが、中止後は回復しており、重篤な刺激性を示唆するものではなかった。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 本剤と効能又は効果、用法及び用量が異なるが、同一の有効成分を含有する「オノアクト点滴静注用 50mg・150mg」における重大な副作用として、ショック（過度の血圧低下）、心停止、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈、心不全が認められている。
- 15.1.2 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。[8.5 参照]

(解説)

- 15.1.1 本剤と効能又は効果、用法及び用量は異なるが、同一の有効成分を含有する「オノアクト®点滴静注用 50mg・150mg」における重大な副作用として、ショック（過度の血圧低下）、心停止、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈、心不全が報告されていることから注意喚起した。
- 15.1.2 本剤では報告はないが、種々の β 遮断剤（プロプラノロール塩酸塩、アテノロール等）を投与中に、他剤により発生したアナフィラキシー反応が増悪を示したとの報告、また、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ことから注意喚起した。

(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³⁵⁾

1) 一般症状、中枢神経系に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
一般症状 (多次元観察)	ラット (雌雄、各5)	3、10、30、100、 300 mg/kg (静脈内)	100mg/kgで一過性の自発運動減少、 呼吸緩徐、腹臥位 300mg/kgで投与直後に全例が死亡。
自発運動量 (Animex法)	マウス (雄、20)	3、10、30、100 mg/kg (静脈内)	影響なし
睡眠時間 (ヘキソバルビタール麻酔)	マウス (雄、10)	3、10、30、100 mg/kg (静脈内)	影響なし
痙攣作用			
電撃誘発痙攣	マウス (雄、10)	3、10、30、100 mg/kg (静脈内)	影響なし
PTZ誘発痙攣			影響なし
鎮痛作用			
酢酸writhing法	マウス (雄、10)	3、10、30、100 mg/kg (静脈内)	影響なし
Haffner法			影響なし
体温	ラット (雄、10)	3、10、30、100 mg/kg (静脈内)	影響なし

PTZ : ペンチレンテトラゾール

2) 自律神経系及び平滑筋に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
摘出回腸			
単独作用	モルモット (雄、3~5)	$1 \times 10^{-7} \sim 10^{-3}$ mol/L (<i>in vitro</i>)	影響なし
ヒスタミン収縮			1×10^{-5} mol/L 以上で抑制
アセチルコリン収縮			3×10^{-4} mol/L 以上で抑制
BaCl ₂ 収縮			3×10^{-4} mol/L 以上で抑制
摘出回腸 (単独作用)	ウサギ (雄、5)	$1 \times 10^{-7} \sim 10^{-3}$ mol/L (<i>in vitro</i>)	1×10^{-4} mol/L 以上で筋緊張の亢進
摘出気管筋			
単独作用	モルモット (雄、3~5)	$1 \times 10^{-7} \sim 10^{-3}$ mol/L (<i>in vitro</i>)	影響なし
ヒスタミン収縮			1×10^{-3} mol/Lで弛緩
アセチルコリン収縮			影響なし
KCl収縮			1×10^{-3} mol/Lで弛緩

3) 呼吸・循環器系に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
血圧、心拍数	麻酔ラット (雄、3~6)	0.1、0.3、1、3、 10、30、100 mg/kg (静脈内)	血 圧：30mg/kg以上で低下 心拍数：1mg/kg以上で減少
		0.01、0.03、0.1、1、 3、10mg/kg/min (静脈内60分持続)	血 圧：1mg/kg/min以上で低下 心拍数：0.1mg/kg/min以上で減少
	無麻酔ラット (雄、3~5)	0.1、0.3、1、3、 10、30、100 mg/kg (静脈内)	血 圧：100mg/kgで低下 心拍数：100mg/kgで減少
		0.3、1、3、10、30 mg/kg/min (静脈内60分持続)	血 圧：30mg/kg/minで低下 心拍数：30mg/kg/minで減少
呼吸、血圧、心拍数、 血流量、心電図	麻酔イヌ (雄、5)	0.001、0.01、0.1、 1、10、30 mg/kg (静脈内)	呼吸数：30mg/kgで増加 血 圧：30mg/kgで顕著に低下 心拍数：0.01 ~ 30mg/kg で平均3 ~ 13%減少 血流量(大腿動脈)：10mg/kgで投与後5 分に減少 心電図：0.1mg/kg以上でPR時間の延 長、30mg/kgで投与後60分に QTcの延長
摘出耳介血管			
単独作用	ウサギ (雄、3~5)	0.001~10mg (灌流回路内投与)	影響なし
ノルアドレナリンの 灌流量減少作用			10mg/kgで抑制
KClの灌流量減少作用			10mg/kgで抑制
摘出心房			
単独作用 (無処置)	モルモット (雄、3~5)	$1 \times 10^{-7} \sim 10^{-3}$ mol/L (<i>in vitro</i>)	3×10^{-4} mol/L以上で陰性変力、変時作用
単独作用 (レセルピン処置)			3×10^{-4} mol/L以上で陰性変力、変時作用
アドレナリンの 陽性変力、変時作用		$10^{-7} \sim 3 \times 10^{-5}$ mol/L (<i>in vitro</i>)	1×10^{-6} mol/L以上で抑制
アセチルコリンの 陰性変力作用			影響なし

4) 消化器系に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
腸管輸送能 (炭末法)	マウス (雄、10)	3、10、30、100 mg/kg (静脈内)	影響なし
胃液分泌 (幽門結紮)	ラット (雄、8)	30mg/kg (静脈内)	影響なし
		1、3、10mg/kg/min (静脈内4時間持続)	影響なし

5) 血液凝固及び線溶系に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
血液凝固系			
血漿Ca再加時間	ラット (雄、5)	$1 \times 10^{-7} \sim 10^{-2}$ mol/L (<i>in vitro</i>)	影響なし
活性化部分トロンボプラスチン時間			10^{-2} mol/Lで延長
プロトロンビン時間			10^{-2} mol/Lで延長
フィブリン塊退縮率	ウサギ (雄、5)	$1 \times 10^{-6} \sim 10^{-3}$ mol/L (<i>in vitro</i>)	影響なし
血液線溶系 (総プラスミン活性)	ラット (雄、5)	$1 \times 10^{-7} \sim 10^{-3}$ mol/L (<i>in vitro</i>)	影響なし
血小板凝集			
単独作用	ラット (雄、5)	$1 \times 10^{-7} \sim 10^{-2}$ mol/L (<i>in vitro</i>)	凝集作用なし
ADP凝集		$1 \times 10^{-5} \sim 10^{-2}$ mol/L (<i>in vitro</i>)	10^{-2} mol/Lで完全に抑制
溶血作用 (洗浄赤血球)	ラット赤血球 (雄、5)	$1 \times 10^{-5} \sim 10^{-2}$ mol/L (<i>in vitro</i>)	10^{-2} mol/Lで溶血率の高値
	イヌ赤血球 (雄、3)		10^{-2} mol/Lで溶血
	ヒト赤血球 (男、3)		10^{-2} mol/Lで溶血

6) 水及び電解質代謝、その他に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
尿量及び尿中電解質排泄 (Na、K、Cl)	ラット (雄、8)	30mg/kg (静脈内)	影響なし
		1、3、10mg/kg/min (静脈内5時間持続)	10mg/kg/minで尿量、尿中Na、K、Cl 排泄の増加
局所麻酔作用	モルモット (雄、5)	3、10、30mg/mL	
表面麻酔作用		0.05mL (点眼)	影響なし
浸潤麻酔作用		0.1mL (背部皮内)	影響なし

以上の結果より、本剤は内因性交感神経刺激作用並びに膜安定化作用が極めて弱い β_1 受容体遮断剤の特徴を示した。また、 β_1 受容体遮断作用と関連すると思われる作用以外にも種々の変化が認められたが、いずれも高濃度での変化であった。

(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

動物種	性別 (動物数)	投与経路	概略の致死量
ラット ³⁶⁾	雄 (24)	静脈内単回	150mg/kg
	雌 (24)	静脈内単回	150mg/kg
イヌ	雄 (6) ³⁶⁾	静脈内単回	100mg/kg
	雄 (6) ³⁷⁾	静脈内1時間持続	20mg/kg/min
	雄 (6) ³⁷⁾	静脈内6時間持続	>5mg/kg/min
	雄 (9) ³²⁾	静脈内24時間持続	5mg/kg/min

(2) 反復投与毒性試験

動物種 (性、動物数)	投与期間	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量
ラット ³¹⁾ (雌雄、各80)	4週間	12.5、25、50、100 mg/kg (静脈内)	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：100mg/kg 顎下腺の萎縮* ¹ (雌)、尾(投与部位)の血管壁の肥厚* ² 、血管周囲組織の線維化* ² (雌雄)：100mg/kg	50mg/kg
イヌ ³³⁾ (雌雄、各18)	4週間	12.5、25、50 mg/kg (静脈内)	一過性の舌なめずり、嘔吐、嘔気、軟便、下痢：50mg/kg以上 (雌雄) 赤血球数、Hb、Htの減少： 50mg/kg以上(雌雄)	12.5mg/kg
イヌ ³⁴⁾ (雄、6)	2週間	1、2mg/kg/min (静脈内1時間持続)	心電図において薬理作用に起因したPR時間の延長がみられたが、毒性学的変化は認められなかった。	2mg/kg/min
イヌ ³⁸⁾ (雌雄、各12)	4週間	0.04、0.2、1 mg/kg/min (静脈内24時間持続)	心電図において薬理作用に起因したPR時間の延長傾向がみられたが、毒性学的変化は認められなかった。	1mg/kg/min

*1：他のβ遮断剤でも報告されており、本剤の薬理作用との関連性が示唆された。

*2：本剤の局所刺激性に起因すると考えられた。

(3) 遺伝毒性試験³⁹⁾

試験名	細胞等	試験法	処置濃度・投与量	試験結果
復帰突然変異試験	サルモネラ菌 大腸菌	直接法	20、50、100、200、500、 1000、2000、5000 μg/plate	陰性
		代謝活性化法		
染色体異常試験	CHL/IU	直接法	0.25、0.50、1.0、2.0 mg/mL	陰性
		代謝活性化法	0.683、1.37、2.73、5.46 mg/mL	陰性
小核試験	BDF ₁ 系マウス	腹腔内投与	250、500、1000、2000 mg/kg	陰性

(4) がん原性試験

本剤は臨床的に長期間投与されることはなく、また反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験の成績からがん原性が予測される所見が認められなかったことから、がん原性試験は実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量
ラット ²⁵⁾ (雌雄、各75)	25、50、100 mg/kg (静脈内)	親動物 呼吸緩徐、一時的な呼吸停止、間代性痙攣、 自発運動減少、赤色流涙：100mg/kg (雌雄) 体重、摂餌量の減少：100mg/kg (雌) 胸腺重量の減少：100mg/kg (雄) 死亡：100mg/kg (雌2、雄3) 受胎・授胎能：影響なし 胎児 (F ₁) 着床前胚死亡率の上昇、生存胎児数の低下 傾向：100mg/kg	親動物：50mg/kg 胎児 (F ₁)：50mg/kg

2) 器官形成期投与試験

動物種 (妊娠動物数)	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量
ラット ²⁶⁾ (103)	25、50、100 mg/kg (静脈内)	母動物 呼吸緩徐、間代性痙攣、正向反射消失、自発 運動減少、赤色流涙、死亡、摂餌量の減少、胎 盤重量の減少：100mg/kg 胎児・出生児 (F ₁) 生後4日生存率の低下、生後4日淘汰児の 距骨未化骨の頻度増加：50mg/kg以上 生後4日体重の減少：100mg/kg	親動物：50mg/kg 胎児・出生児 (F ₁)： 25mg/kg
ウサギ ²⁷⁾ (42)	25、50、100 mg/kg (静脈内)	母動物 呼吸緩徐、一時的な呼吸の停止、間代性 痙攣、自発運動減少：100mg/kg 死亡：50mg/kg以上 胎児 (F ₁)：影響なし	母動物：25mg/kg 胎児 (F ₁)：100mg/kg

3) 周産期及び授乳期投与試験

動物種 (妊娠動物数)	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量
ラット ²⁸⁾ (68)	25、50、100 mg/kg (静脈内)	母動物 呼吸緩徐、呼吸困難、間代性痙攣、自発運動 減少、赤色流涙、死亡、体重、摂餌量の減少： 100mg/kg 出生児 (F ₁) 体重増加の抑制：50mg/kg以上 生後4日生存率の減少、生後4日淘汰児の 左右趾節骨数の減少・距骨未化骨の頻度 の増加：100mg/kg以上	母動物：50mg/kg 出生児 (F ₁)：25mg/kg

(6) 局所刺激性試験

動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験法	試験結果
ウサギ ²⁹⁾ (雄、18)	3、10、30mg/mL (筋肉内)	筋肉刺激性試験	生理食塩液=3mg/mL<10mg/mL <0.75%酢酸<30mg/mL<6%酢酸
ウサギ ³⁰⁾ (雄、32)	5、10、20mg/mL (貯留法)	血管刺激性試験	生理食塩液=5~20mg/mL<<5%BSP*

*5%BSP：日局スルホプロモフタレインNa注射液

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性試験

一般薬理試験及び反復投与毒性試験の成績から中枢作用は認められず、薬物依存性はないことが推察されたので、依存性試験は実施しなかった。

2) 抗原性試験⁴⁰⁾

動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験法	試験結果
マウス (雄、10)	100、1000 μ g/kg (腹腔内)	異種受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応	陰性
モルモット (雄、10)	20mg/kg (皮下)	同種受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応	陰性
		全身アナフィラキシー (ASA) 反応	陰性

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：コアベータ®静注用 12.5mg 劇薬、処方箋医薬品^注

注)：注意－医師等の処方箋により使用すること。

有効成分：ランジオロール塩酸塩 劇薬

2. 有効期間

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：あり

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

同 効 薬：なし

7. 国際誕生年月日

2002年7月5日「国内開発」

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

製造販売承認年月日：2011年7月1日

承認番号：22300AMX00602000

薬価基準収載年月日：2011年9月12日

販売開始年月日：2011年9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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2016年9月30日

『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

11. 再審査期間

4年：2011年7月1日～2015年6月30日（再審査終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）とその一部改正の厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づく「投薬期間に上限が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	HOT(9桁) 番号	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)	レセプト電算処理 システム用コード
コアペータ®静注用 12.5mg	120947101	2123404D2021	2123404D2021	622094701

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 東 純一ほか：臨床医薬, **30**(3) : 257-269, 2014
- 2) 小野薬品工業社内資料 (前期第Ⅱ相非盲検比較試験) [CTD 2.7.6.2、2011年7月1日承認]
- 3) 平野 雅春ほか：Adv.Ther., **30**(9) : 803-818, 2013 [PMID : 24062147]
- 4) 小野薬品工業社内資料 (後期第Ⅱ相二重盲検比較試験) [CTD 2.7.6.3、2011年7月1日承認]
- 5) 陣崎 雅弘ほか：Int.J.Cardiovasc. Imaging, **29**(Suppl.1) : 7-20, 2013 [PMID : 23784548]
- 6) 小野薬品工業社内資料 (第Ⅲ相二重盲検比較試験) [CTD 2.7.6.4、2011年7月1日承認]
- 7) 平野 雅春ほか：Clin.Drug Investig., **34**(1) : 53-62, 2014 [PMID : 24174275]
- 8) 平野 雅春ほか：Drugs R D, **14**(3) : 185-194, 2014 [PMID : 25091378]
- 9) コアベータ®静注用 12.5mg 使用成績調査結果の概要 2017年2月：小野薬品工業社内資料
- 10) 榊原 陵治ほか：小野薬品工業社内資料 (β 受容体に対する K_i 値)
- 11) 代谷 務 ほか：基礎と臨床, **31**(9) : 2913-2923, 1997
- 12) 井尾 敏朗ほか：小野薬品工業社内資料 (β 遮断作用の持続性) [CTD 2.6.2.2.1、2011年7月1日承認]
- 13) 村木 克彦ほか：J.Pharmacol.Exp.Ther., **278**(2) : 555-563, 1996 [PMID : 8768704]
- 14) 代谷 務 ほか：基礎と臨床, **31**(9) : 2967-2975, 1997
- 15) 代谷 務 ほか：小野薬品工業社内資料 (薬力学的薬物相互作用)
- 16) 松森 美樹ほか：小野薬品工業社内資料 (薬力学的薬物相互作用) [CTD 2.6.2.5.1、2011年7月1日承認]
- 17) 野中 重幸ほか：小野薬品工業社内資料 (薬力学的薬物相互作用) [CTD 2.6.2.5.2、2011年7月1日承認]
- 18) 長野 哲児ほか：小野薬品工業社内資料 (薬力学的薬物相互作用) [CTD 2.6.2.5.2、2011年7月1日承認]
- 19) 恒川 健 ほか：薬物動態, **12**(1) : 5-21, 1997
- 20) 恒川 健 ほか：薬物動態, **12**(1) : 31-41, 1997
- 21) 中出 進 ほか：小野薬品工業社内資料 (CYP 分子種への影響)
- 22) 恒川 健 ほか：薬物動態, **12**(1) : 22-30, 1997
- 23) 代谷 務 ほか：小野薬品工業社内資料 (代謝物の薬理活性)
- 24) 高畑 武功ほか：Drugs R D, **6**(6) : 385-394, 2005 [PMID : 16274261]
- 25) 西村 達也ほか：J.Toxicol. Sci., **22**(Suppl.3) : 489-501, 1997 [PMID : 9483477]
- 26) 西村 達也ほか：J.Toxicol. Sci., **22**(Suppl.3) : 503-526, 1997 [PMID : 9483478]
- 27) 西村 達也ほか：J.Toxicol. Sci., **22**(Suppl.3) : 527-536, 1997 [PMID : 9483479]
- 28) 西村 達也ほか：J.Toxicol. Sci., **22**(Suppl.3) : 537-557, 1997 [PMID : 9483480]
- 29) 松本 範人ほか：小野薬品工業社内資料 (筋肉刺激性試験)
- 30) 山口康二郎ほか：小野薬品工業社内資料 (血管刺激性試験)
- 31) 山口康二郎ほか：J.Toxicol. Sci., **22**(Suppl.3) : 443-461, 1997 [PMID : 9483475]
- 32) 赤木 圭介ほか：小野薬品工業社内資料 (イヌ単回投与毒性試験)
- 33) 山口康二郎ほか：J.Toxicol. Sci., **22**(Suppl.3) : 463-487, 1997 [PMID : 9483476]
- 34) 山口康二郎ほか：小野薬品工業社内資料 (イヌ2週間反復投与毒性試験)
- 35) 穂本 晃 ほか：応用薬理, **54**(2) : 53-67, 1997
- 36) 山口康二郎ほか：J.Toxicol. Sci., **22**(Suppl.3) : 437-441, 1997 [PMID : 9483474]
- 37) 山口康二郎ほか：小野薬品工業社内資料 (イヌ単回投与毒性試験)

- 38) 赤木 圭介ほか：小野薬品工業社内資料（イヌ 4 週間反復投与毒性試験）
- 39) 廣田 泰ほか：小野薬品工業社内資料（遺伝毒性試験）
- 40) 松本 範人ほか：小野薬品工業社内資料（抗原性試験）

2. その他の参考文献

- 1) 日本循環器学会ほか：「慢性虚血性心疾患の診断と病態把握のための検査法の選択基準に関するガイドライン（2010年改訂版）」
- 2) 日本循環器学会ほか：「冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン」 *Circulation Journal*, 73 (Suppl. III) : 1019-1089, 2009
- 3) SCCT Japan Regional Committee（日本心臓 CT 研究会）：「冠動脈（心臓）CT のための SCCT ガイドライン」
- 4) 新臨床腫瘍学（改訂第4版）2015, 南江堂
- 5) 日本内分泌学会監修. 褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018, 診断と治療社

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない。

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

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通過性

該当しない

2. その他の関連資料

特になし

