

**オノアクト点滴静注用 50 mg、
オノアクト点滴静注用 150 mg に係る
医薬品リスク管理計画書**

小野薬品工業株式会社

オノアクト点滴静注用 50 mg、オノアクト点滴静注用 150 mg に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	オノアクト点滴静注用50mg オノアクト点滴静注用150mg	有効成分	ランジオロール塩酸塩
製造販売業者	小野薬品工業株式会社	薬効分類	87212
提出年月日		令和5年8月22日	

1.1. 安全性検討事項	
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】
<u>ショック (過度の血圧低下)</u>	<u>なし</u>
<u>心停止、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈</u>	【重要な不足情報】
<u>心不全</u>	<u>10µg/kg/min を超える高用量投与 (生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍)</u>
1.2. 有効性に関する検討事項	
<u>なし</u>	

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
<u>通常の医薬品安全性監視活動</u>
<u>追加の医薬品安全性監視活動</u>
<u>一般使用成績調査 (生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍)</u>
<u>一般使用成績調査 (敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈)</u>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<u>なし</u>

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
<u>通常のリスク最小化活動</u>
<u>追加のリスク最小化活動</u>
<u>医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) (敗血症に伴う頻脈性不整脈) の作成・提供</u>

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：小野薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2002年7月5日	薬効分類	87212
再審査期間	1. 8年 2. 4年 3. 2013年11月22日 ～2021年8月21日 4. 10年 5. 4年 6. 4年	承認番号	① 22600AMX00879000 ② 22700AMX00168000
国際誕生日	2002年7月5日		
販売名	① オノアクト点滴静注用50 mg ② オノアクト点滴静注用150 mg		
有効成分	ランジオロール塩酸塩		
含量及び剤型	① 1バイアル中にランジオロール塩酸塩 50 mg を含有する注射剤 ② 1バイアル中にランジオロール塩酸塩 150 mg を含有する注射剤		
用法及び用量	<p>1. 手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置 ランジオロール塩酸塩として、1分間0.125 mg/kg/minの速度で静脈内持続投与した後、0.04 mg/kg/minの速度で静脈内持続投与する。投与中は心拍数、血圧を測定し0.01～0.04 mg/kg/minの用量で適宜調節する。</p> <p>2. 手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置 ランジオロール塩酸塩として、1分間0.06 mg/kg/minの速度で静脈内持続投与した後、0.02 mg/kg/minの速度で静脈内持続投与を開始する。5～10分を目安に目標とする徐拍作用が得られない場合は、1分間0.125 mg/kg/minの速度で静脈内持続投与した後、0.04 mg/kg/minの速度で静脈内持続投与する。投与中は心拍数、血圧を測定し0.01～0.04 mg/kg/minの用量で適宜調節する。</p> <p>3. 6. 成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈 ランジオロール塩酸塩として、1 µg/kg/minの速度で静脈内持続投与を開始する。投与中は心拍数、血圧を測定し1～10 µg/kg/minの用量で適宜調節する。</p> <p>4. 生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合 ランジオロール塩酸塩として、1 µg/kg/minの速度で静脈内持続投与を開始する。投与中は心拍数、血圧を測定し1～10 µg/kg/minの用量で適宜調節する。 なお、心室細動又は血行動態不安定な心室頻拍が再発し本剤投与が必要な場</p>		

	<p>合には、心拍数、血圧を測定し最大40 µg/kg/minまで増量できる。</p> <p>5. 敗血症に伴う頻脈性不整脈 ランジオロール塩酸塩として、1 µg/kg/minの速度で静脈内持続投与を開始する。投与中は心拍数、血圧を測定し、維持量は適宜増減する。ただし、最大用量は20 µg/kg/minを超えないこと。</p>
<p>効能又は効果</p>	<p><成人></p> <ol style="list-style-type: none"> 手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置： 心房細動、心房粗動、洞性頻脈 手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置： 心房細動、心房粗動、洞性頻脈 心機能低下例における下記の頻脈性不整脈： 心房細動、心房粗動 生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合： 心室細動、血行動態不安定な心室頻拍 敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈： 心房細動、心房粗動、洞性頻脈 <p><小児></p> <ol style="list-style-type: none"> 心機能低下例における下記の頻脈性不整脈： 上室頻拍、心房細動、心房粗動
<p>承認条件</p>	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>
<p>備考</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・2006年10月20日に、手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：心房細動、心房粗動、洞性頻脈の効能又は効果で承認事項一部変更承認を取得 ・2013年11月22日に、成人の心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動の効能又は効果で承認事項一部変更承認を取得 ・2014年7月25日に、販売名変更（「注射用オノアクト50」から「オノアクト点滴静注用50 mg」）のための代替新規承認を取得 ・2015年2月10日に、オノアクト点滴静注用150 mg の剤形追加承認を取得 ・2019年3月26日に、生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍の効能又は効果で承認事項一部変更承認を取得 ・2020年6月29日に、敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈の効能又は効果で承認事項一部変更承認を取得 ・2022年8月24日に、小児の心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：上室頻拍、心房細動、心房粗動の効能又は効果で承認事項一部変更承認を取得 ・2022年12月7日に、成人の心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動の効能又は効果で再審査結果通知を取得

変更の履歴

前回提出日：2023年7月28日

変更内容の概要：

1. 「1.1 安全性検討事項」の重要な特定されたリスク「心停止、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈」に関連した副作用の集計対象より MedDRA 標準検索式 (SMQ) 「不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状 (広域)」を削除、基本語 (PT) 「徐脈」「心拍数減少」を追加
2. 一般使用成績調査 (敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈) の実施計画書の改訂 (添付資料)

変更理由：

1. 安全性検討事項に関連した副作用の集計対象を見直したため
2. 業務受託者選定に伴う改訂のため (添付資料)

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
ショック（過度の血圧低下）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置を対象とした国内臨床試験（513 例）において、副作用としてショックが 0.19%（1/513 例）、血圧低下が 4.48%（23/513 例）及び低血圧が 7.21%（37/513 例）報告されている。さらに手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置を対象とした製造販売後調査（650 例）において、副作用として血圧低下が 3.38%（22/650 例）及び低血圧が 1.08%（7/650 例）報告されている。</p> <p>手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置を対象とした国内臨床試験（239 例）において、副作用として血圧低下が 11.72%（28/239 例）及び低血圧が 4.18%（10/239 例）報告されている。さらに手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置を対象とした製造販売後調査（607 例）において、副作用として血圧低下が 5.60%（34/607 例）及び低血圧が 0.49%（3/607 例）報告されている。</p> <p>成人の心機能低下例における頻脈性不整脈を対象とした国内臨床試験（93 例）において、副作用として血圧低下が 2.15%（2/93 例）及び低血圧が 1.08%（1/93 例）報告されている。さらに心機能低下例における頻脈性不整脈を対象とした製造販売後調査（1121 例）において、副作用として心肺停止が 0.18%（2/1121 例）、心原性ショックが 0.18%（2/1121 例）、心室性頻脈が 0.18%（2/1121 例）、低血圧が 0.54%（6/1121 例）、ショックが 0.09%（1/1121 例）、血圧低下が 2.14%（24/1121 例）報告されている。</p> <p>生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合を対象とした国内臨床試験（29 例）において、副作用として血圧低下が 17.24%（5/29 例）及び低血圧が 3.45%（1/29 例）報告されている。</p> <p>敗血症に伴う頻脈性不整脈を対象とした国内臨床試験（77 例）において、副作用として血圧低下が 6.49%（5/77 例）及び低血圧が 1.30%（1/77 例）報告されている。</p> <p>小児の心機能低下例における頻脈性不整脈を対象とした国内臨床試験（25 例）において、副作用として血圧低下が 12.0%（3/25 例）及び低血圧が 8.0%（2/25 例）報告されている。</p> <p>臨床試験又は市販後において、副作用としてショック、血圧低下及び低血圧が報告されており、死亡例を含む重篤な例も複数報告されている。本剤の β_1 受容体遮断作用からもその発現が懸念され、発現した場合に重篤な転帰を辿る可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>※「ショック（過度の血圧低下）」関連の副作用：MedDRA 標準検索式（SMQ）「ショック関連の循環あるいは心臓の状態（トルサード ド ポアントを除く）（狭域）」、「トルサード</p>

	<p>ド ポイント、ショック関連状態（狭域）」、「血液量減少性ショック状態（狭域）」及び基本語（PT）「血圧低下」、「収縮期血圧低下」、「低血圧」、「拡張期低血圧」で集計</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査（生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍） 2. 一般使用成績調査（敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における血圧低下の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>本剤の小児の効能又は効果、用法及び用量の追加承認後に新たな安全性の懸念が認められた場合は、必要に応じ、新たな安全性監視活動の実施を検討する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、電子添文）の「2.禁忌」、「5.効能又は効果に関連する注意」、「7.用法及び用量に関連する注意」、「8.重要な基本的注意」、「9.特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」及び「13.過量投与」の項に、患者選択、投与中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）（敗血症に伴う頻脈性不整脈）の作成、提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>ショック（過度の血圧低下）に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
	<p>心停止、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置を対象とした国内臨床試験（513 例）において、副作用として徐脈が 0.58%（3/513 例）報告されている。さらに手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置を対象とした製造販売後調査（650 例）において、副作用として徐脈が 0.77%（5/650 例）及び洞停止が 0.15%（1/650 例）報告されている。</p> <p>手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置を対象とした国内臨床試験（239 例）において、副作用として心停止が 0.42%（1/239 例）及び右脚ブロックが 0.42%（1/239 例）報告されている。さらに手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対す</p>

る緊急処置を対象とした製造販売後調査（607例）において、副作用として心停止が0.16%（1/607例）及び徐脈が0.66%（4/607例）報告されている。

心機能低下例における頻脈性不整脈を対象とした製造販売後調査（1121例）において、副作用として徐脈が0.62%（7/1121例）、心肺停止が0.18%（2/1121例）、心原性ショックが0.18%（2/1121例）、洞停止が0.09%（1/1121例）、心室性頻脈が0.18%（2/1121例）、ショックが0.09%（1/1121例）報告されている。

生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合を対象とした国内臨床試験（29例）において、副作用として徐脈が3.45%（1/29例）報告されている。

敗血症に伴う頻脈性不整脈を対象とした国内臨床試験（77例）において、副作用として心停止が1.30%（1/77例）、徐脈が2.60%（2/77例）及び心拍数減少が1.30%（1/77例）報告されている。

成人の心機能低下例における頻脈性不整脈を対象とした国内臨床試験（93例）及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈を対象とした国内臨床試験（25例）では発現は認められていない。

臨床試験又は市販後において、副作用として心停止、完全房室ブロック、右脚ブロック、洞停止、徐脈が報告されており、死亡例を含む重篤な例も複数報告されている。本剤の β_1 受容体遮断作用からもその発現が懸念され、発現した場合に重篤な転帰を辿る可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。

※「心停止、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈」関連の副作用：MedDRA 標準検索式（SMQ）「ショック関連の循環あるいは心臓の状態（トルサード ド ポアントを除く）（狭域）」、「伝導障害（狭域）」、「洞結節機能障害（狭域）」、「非特異的徐脈性不整脈用語（狭域）」及び基本語（PT）「徐脈」、「心拍数減少」で集計

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 一般使用成績調査（生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍）
 2. 一般使用成績調査（敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈）

【選択理由】

製造販売後における徐脈の発現状況をより詳細に把握するため。

本剤の小児の効能又は効果、用法及び用量の追加承認後に新たな安全性の懸念が認められた場合は、必要に応じ、新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「2.禁忌」、「5.効能又は効果に関連する注意」、「7.用法及び用量に関連する注意」、「8.重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」及び「13.過量投与」の項に、患者選択、投与中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）（敗血症に伴う頻脈性不整脈）の作成、提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>心停止、完全房室ブロック、洞停止及び高度徐脈に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
--	---

心不全

	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置を対象とした国内臨床試験（239例）において、副作用として心拍出量低下が0.42%（1/239例）報告されている。</p> <p>心機能低下例における頻脈性不整脈を対象とした製造販売後調査（1121例）において、副作用として心不全が0.54%（6/1121例）、急性心不全が0.18%（2/1121例）、慢性心不全が0.09%（1/1121例）、うっ血性心不全が0.18%（2/1121例）、心原性ショックが0.18%（2/1121例）、低心拍出量症候群が0.09%（1/1121例）報告されている。</p> <p>生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合を対象とした国内臨床試験（29例）において、副作用として心不全が3.45%（1/29例）報告されている。</p> <p>敗血症に伴う頻脈性不整脈を対象とした国内臨床試験（77例）において、副作用として駆出率減少が1.30%（1/77例）報告されている。</p> <p>手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置を対象とした国内臨床試験（513例）、成人の心機能低下例における頻脈性不整脈を対象とした国内臨床試験（93例）及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈を対象とした国内臨床試験（25例）では発現は認められていない。</p> <p>臨床試験又は市販後において、副作用として心不全等が報告されており、死亡例を含む重篤な例も複数報告されている。本剤のβ₁受容体遮断作用からもその発現が懸念され、発現した場合に重篤な転帰を辿る可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>※「心不全」関連の副作用：MedDRA 標準検索式（SMQ）「心不全（狭域）」で集計</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査（生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍）

	<p>2. 一般使用成績調査（敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における心不全の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>本剤の小児の効能又は効果、用法及び用量の追加承認後に新たな安全性の懸念が認められた場合は、必要に応じ、新たな安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「2.禁忌」、「5.効能又は効果に関連する注意」、「8.重要な基本的注意」、「9.特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.1 重大な副作用」の項に、患者選択、投与中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）（敗血症に伴う頻脈性不整脈）の作成、提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>心不全に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
	なし

重要な不足情報	
<p>10 µg/kg/min を超える高用量投与（生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍）</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤は「生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍」の効能又は効果において、心室細動又は血行動態不安定な心室頻拍が再発し本剤投与が必要な場合には、最大 40 µg/kg/min まで増量可能である。しかし、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合を対象とした国内臨床試験では10 µg/kg/min を超える用量で投与された患者に関するデータが限られていたため、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合において本剤が 10 µg/kg/min を超える高用量で投与された際の情報を引き続き収集する必要があると判断し、重要な不足情報とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

	<p>1. 一般使用成績調査（生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍）</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤の 10 µg/kg/min を超える高用量投与時の情報を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「5.効能又は効果に関連する注意」、「17.臨床成績」等の項に、投与方法及び投与量について記載して情報提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合における本剤の投与に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査（生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍）	
	<p>【安全性検討事項】 低血圧・血圧低下、徐脈、心不全</p> <p>【目的】 日常診療下において、「生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍」を有する患者に対し、本剤を使用した場合の「低血圧・血圧低下」、「徐脈」及び「心不全」の副作用発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について検討する。</p> <p>【実施計画】 調査実施期間：2019年9月1日～2023年8月31日（4年間） 患者登録期間：2019年9月1日～2022年8月31日（3年間） 観察期間：本剤使用開始～使用中 48時間後 ただし、本剤使用期間が120時間を超える場合は、観察期間は本剤使用開始～使用開始168時間後とする。 目標症例数：200例（安全性解析対象集団として） 実施方法：施設特定全例調査</p> <p>【実施計画の根拠】 ・目標症例数の根拠 国内臨床試験〔治験実施計画書番号：ONO-1101-30〕において、本調査の安全性検討事項である「低血圧・血圧低下」、「徐脈」及び「心不全」の副作用発現率は各々20.69%（6/29例）、3.45%（1/29例）及び3.45%（1/29例）であった。200例収集することにより、副作用発現率3.45%の副作用を99.91%の確率で1件検出可能であることから安全性検討事項の検討も可能であり、実施可能性についても考慮し設定した。なお、10µg/kg/minを超えて投与される症例数の見込みは20例程度である。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告及び最終報告作成時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始時期の決定基準】</p>

	<p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
<p>一般使用成績調査（敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈）</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>「低血圧・血圧低下」、「徐脈、心拍数減少（心停止を含む）、刺激伝導系障害」、「心不全」</p> <p>【目的】</p> <p>日常診療下において、「敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈」の患者に対し、本剤を使用した場合の「低血圧・血圧低下」、「徐脈、心拍数減少（心停止を含む）、刺激伝導系障害」、「心不全」の発現状況を把握し、安全性に影響を与えると考えられる要因について検討することを目的とする。加えて、本剤投与後の生命予後に關与しうる背景因子についても検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>調査実施期間：2020年12月1日～2023年11月30日（3年間）</p> <p>患者登録期間：2020年12月1日～2022年11月30日（2年間）</p> <p>観察期間：観察期間は本剤使用開始～使用中止 3 時間後までとする。ただし、本剤使用開始 28 日後まで本剤の使用を継続している場合は、本剤使用開始 28 日後までとする。なお、本剤使用患者の生命予後に関しては、本剤使用開始 28 日後まで観察する。</p> <p>目標症例数：200 例（安全性解析対象集団として）</p> <p>実施方法：施設特定全例調査</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>目標症例数の根拠：</p> <p>国内臨床試験〔治験実施計画書番号：ONO-1101-32〕において、本調査の安全性検討事項である「低血圧・血圧低下」、「徐脈、心拍数減少（心停止を含む）、刺激伝導系障害」、「心不全」の副作用発現頻度は、各々7.8%（6/77例）、5.2%（4/77例）、1.3%（1/77例）であった。本調査における副作用発現頻度を各々7.8%、5.2%、1.3%と仮定し、症例数を200例とする場合、その95%信頼区間は各々4.49～12.43%、2.56～9.25%、0.23～4.02%となり、各々9～25例、6～19例、1～9例の集積となることから、これらの事象の発現状況についての検討は可能と考える。</p> <p>また、同試験において、登録28日後までの死亡率は12.0%（9/75例）であった。本調査の本剤使用開始28日後までの死亡率を12.0%と仮定し、症例数を200例とする場合、その95%信頼区間は7.84～17.33%となり、16～35例の集積となることから、本剤使用開始28日後までの生命予後について、国内臨床試験〔治験実施計画書番号：ONO-1101-32〕との比較検討は</p>

可能と考える。なお、同試験において「洞性頻脈」と「心房細動・心房粗動」の症例割合は、各々80.1%（121/151例）、19.9%（30/151例）であった。本調査における症例割合を各々80.1%、19.9%と仮定し、症例数を200例とする場合、その95%信頼区間から算出すると、各々148～171例、30～53例の集積が見込まれることから、「洞性頻脈」と「心房細動・心房粗動」の集団間の比較が可能と考える。

リスク因子の探索については、安全性解析対象集団（全体集団）における副作用発現頻度及び死亡率が国内臨床試験〔治験実施計画書番号：ONO-1101-32〕での発現頻度及び死亡率と同等、かつ部分集団における事象発現に関する相対リスクを3.0（例えば低血圧・血圧低下の副作用発現頻度を7.8%と仮定し、高リスク集団及び低リスク集団でそれぞれ11.69%及び3.90%の仮定に相当）、かつ各集団の症例数の比を1:1と仮定した場合の、相対リスクを統計的に有意であると検出する確率を検出力とし、有意水準0.05のカイ2乗検定（両側）で算出した結果、安全性検討事項で最も発現が高い「低血圧・血圧低下」の検出力算出結果は53.8%、死亡率の検出力算出結果は74.6%であった。これらの結果から、リスク因子の探索は可能と考える。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

・安全性定期報告及び最終報告作成時。安全性情報について包括的な検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始時期の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
- ・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）（敗血症に伴う頻脈性不整脈）の作成・提供	
<p>【安全性検討事項】 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</p> <p>【目的】 本剤の有効性及び安全性の包括的な情報、安全性検討事項の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報等を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・企業及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。 ・納入時にMRが提供・説明を実施し、資材の活用を依頼する。 <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告作成時、再審査申請資料作成時において当該安全性検討事項に関連する事象の集積状況を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、追加の資材作成を検討する。</p> <p>【報告の予定時期】 安全性定期報告時、再審査申請時</p>	

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査（生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍）	該当せず	生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍の効能追加承認日から6カ月後	終了	作成済（2019年11月提出）
市販直後調査（敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈）	該当せず	敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈の効能追加承認日から6カ月後	終了	作成済（2021年2月提出）
市販直後調査（小児の心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：上室頻拍、心房細動、心房粗動）	該当せず	小児の心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：上室頻拍、心房細動、心房粗動の効能追加承認日から6カ月後	終了	作成済（2023年4月提出）
特定使用成績調査（長期予後、成人の心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動）	500例	安全性定期報告時	終了	最終報告書作成済（2021年3月提出）
一般使用成績調査（生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊	200例	安全性定期報告及び最終報告作成時	実施中	調査終了後の安全性定期報告及び最終報告作成時に報告

急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍)				
一般使用成績調査（敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈)	200 例	安全性定期報告及び最終報告作成時	実施中	調査終了後の安全性定期報告及び最終報告作成時に報告

5.2 有効性に関する調査・試験の計画一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査（長期予後、成人の心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動)	500 例	安全性定期報告時	終了	最終報告書作成済（2021年3月提出)

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供（生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍）	生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍の効能追加承認日から6カ月後	終了
市販直後調査による情報提供（敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈）	敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈の効能追加承認日から6カ月後	終了
市販直後調査による情報提供（小児の心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：上室頻拍、心房細動、心房粗動）	小児の心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：上室頻拍、心房細動、心房粗動の効能追加承認日から6カ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）（敗血症に伴う頻脈性不整脈）の作成・提供	安全性定期報告時、再審査申請時	実施中