

オノアクト

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

適正使用ガイド

- 敗血症に伴う頻脈性不整脈に対する本剤の使用に際して
- 効能又は効果
- 適切な投与対象の選定
- 投与にあたっての留意点
- 特に注意が必要な副作用とその対策



劇薬
処方箋医薬品[※]

短時間作用型 β_1 選択的遮断剤

薬価基準収載

オノアクト[®] 点滴静注用
50mg, 150mg

注射用ランジオロール塩酸塩

ONOACT[®]

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

〈効能共通〉

- 2.1 心原性ショックの患者[心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。]
- 2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者(ただし、敗血症に起因する代謝性アシドーシスは除く)[アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。]
- 2.3 房室ブロック(Ⅱ度以上)、洞不全症候群など徐脈性不整脈患者[刺激伝導系に対し抑制的に作用し、悪化させるおそれがある。]
- 2.4 肺高血圧症による右心不全のある患者[心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。]
- 2.5 未治療の褐色細胞腫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、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

- 2.7 うっ血性心不全のある患者[心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。]

敗血症に伴う頻脈性不整脈に対する 本剤の使用に際して

オノアクト点滴静注用50mg/150mg (一般名:ランジオロール塩酸塩) は、頻脈性不整脈の心拍数調節を目的として小野薬品工業株式会社が開発した短時間作用型 β_1 選択的遮断剤です。今般、国内臨床試験^{*}結果に基づき2020年6月に「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」の効能又は効果が追加されました。本効能又は効果の対象となる患者は生命に危険のある敗血症の状況下であり、全身の循環管理が必要な状態であると同時に、循環不全などの複数の臓器障害を合併するケースが多いことが想定されます。また、敗血症に起因するショック及び代謝性アシドーシスを合併している場合もあり、本剤の投与開始及び増量の際には血圧低下等の有害事象の発現に注意が必要です。

本適正使用ガイドでは、「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」の効能又は効果での使用において特にご注意いただきたい点(施設及び医師の要件、投与対象の選定、投与にあたっての留意点、特に注意が必要な副作用とその対策)について解説しています。本剤を安全にご使用いただくために、最新の電子化された添付文書(以下、電子添文)及び本適正使用ガイドをご確認いただき、本剤の適正使用をお願いいたします。

※国内後期第Ⅱ相/Ⅲ相試験(ONO-1101-32試験)

効能又は効果

「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」

臨床試験の成績

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.8 国内後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験

敗血症に伴う頻脈性不整脈（心房細動・粗動、洞性頻脈）を対象に、本剤を投与しない既存治療を対照とした非盲検無作為化並行群間比較試験を実施した。主要評価項目である登録24時間後における心拍数を60～94回/分に調節できた患者の割合（目標達成患者の割合）において、本剤群は目標達成率を増加させた。また、安全性評価対象の本剤群77例中12例（15.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血圧低下・低血圧6例（7.8%）であった。なお、本剤は1 μ g/kg/minにて静脈内持続投与を開始し、原則1 μ g/kg/minの増減幅で適宜調節し、最大投与量として20 μ g/kg/minを超えないこととした。¹⁾[7.7、7.8参照]

投与群	目標達成患者の割合	p値 ^{a)}
本剤群	54.7%(41 / 75例)	p=0.0031
既存治療群	33.3%(25 / 75例)	

a) 登録時の心拍数及び年齢により層別したMantel-Haenszel検定を実施した。

副次評価項目である登録168時間後までに新たな不整脈（同意取得から登録前までの時点で発現していたものとは異なる不整脈で新たな治療を要する又は5分以上持続した不整脈）を発現した患者割合は、本剤群9.3%（7/75例）、既存治療群25.3%（19/75例）、登録28日後までに死亡した患者の割合は、本剤群12.0%（9/75例）、既存治療群20.0%（15/75例）であった。¹⁾

1) 小野薬品工業：（敗血症に伴う頻脈性不整脈）後期第Ⅱ/Ⅲ相試験（社内資料；2020年6月29日承認、CTD 2.7.6.1）

国内後期第Ⅱ相／Ⅲ相試験（ONO-1101-32試験）における患者の主な組み入れ基準は、敗血症診療ガイドライン（J-SSCG（2016））に準じた既存治療下（呼吸・輸液管理を含む）にある敗血症患者で、カテコラミン（ドパミン、ドブタミン、アドレナリン及びノルアドレナリン）の投与量を変更せずに100回/分以上の心拍数が10分間以上持続している頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、洞性頻脈のいずれか又は併発を認める）20歳以上の患者としました。なお、敗血症に関連する組み入れ基準は、1) 感染症が疑われる又は微生物学的診断で感染が確認されており、感染に対する抗菌薬治療がされている患者、2) SOFAスコアが合計2点以上急上昇した患者、3) カテコラミンの投与を要し、平均動脈圧が65mmHg以上で1時間以上維持されている患者、4) 観血的動脈圧カテーテル及び中心静脈カテーテルを挿入されている患者と設定しました。

また、本剤群では、登録後速やかに（原則、2時間以内）シリンジポンプを用いて本剤1 μ g/kg/minから静脈内投与を開始し、心拍数、血圧等に基づき、本剤20 μ g/kg/minを超えない範囲で適宜増減しました。必須投与期間は登録96時間後までとし、それ以降登録168時間後までを任意投与期間としました。

適切な投与対象の選定

本剤を適切にご使用いただくために、以下のチェックリストの各項目について、「施設及び医師の要件」、「患者の状況」は全て該当することを、「禁忌への該当の有無」は全て「いいえ」となることを事前にご確認いただき、使用が適切と判断される患者についてのみ投与してください。

なお、敗血症では心機能低下を生じることがあるため、本剤投与開始前の心機能を観察し、投与可否を慎重に判断してください。

また、洞性頻脈においては、その原因検索及びその除去を優先すべきであることに十分留意し、洞性頻脈の原疾患の治療を十分行った上で本剤の適用を考慮してください。(電子添文 5.8、5.9、5.10、5.11、8.2、8.15、9.の項参照)

チェックリスト

施設及び医師の要件		
ICU、CCU及びそれに準じた全身管理が可能な施設である		<input type="checkbox"/>
敗血症に対する治療の経験が十分にある医師のもとで、心電図モニターを用い、心拍数の監視、血圧測定を行っている		<input type="checkbox"/>
患者の状況		
敗血症と診断されている		<input type="checkbox"/>
感染症管理、呼吸・循環管理(特に、血管内容量評価に基づく輸液負荷、カテコラミン等の循環作動薬の投与)などの敗血症に対する適切な治療下である		<input type="checkbox"/>
目安として平均血圧65mmHg以上を維持している		<input type="checkbox"/>
上記治療を実施したにもかかわらず、頻脈性不整脈(心房細動、心房粗動、洞性頻脈)が持続している		<input type="checkbox"/>
禁忌への該当の有無		
<input type="checkbox"/> : 投与禁忌		
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ります。]	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい
糖尿病性ケトアシドーシス、敗血症に起因しない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ります。]	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい
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ります。]	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい
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ります。]	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい
未治療の褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい
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ります。]	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい

投与にあたっての留意点

本適応に係る用法及び用量について

敗血症に伴う頻脈性不整脈の用法及び用量は他の効能又は効果（手術時、手術後、心機能低下例、生命に危険のある不整脈）と異なることにご留意ください。（電子添文 7.3の項参照）

6.用法及び用量

〈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、 $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 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 $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を超えないこと。

● 体重別の投与量早見表

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

オノアクト点滴静注用150mgを50mLに溶解した場合											
投与量 体重	1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
30kg	0.6 mL/時	1.2 mL/時	1.8 mL/時	2.4 mL/時	3.0 mL/時	3.6 mL/時	4.2 mL/時	4.8 mL/時	5.4 mL/時	6.0 mL/時	12.0 mL/時
40kg	0.8 mL/時	1.6 mL/時	2.4 mL/時	3.2 mL/時	4.0 mL/時	4.8 mL/時	5.6 mL/時	6.4 mL/時	7.2 mL/時	8.0 mL/時	16.0 mL/時
50kg	1.0 mL/時	2.0 mL/時	3.0 mL/時	4.0 mL/時	5.0 mL/時	6.0 mL/時	7.0 mL/時	8.0 mL/時	9.0 mL/時	10.0 mL/時	20.0 mL/時
60kg	1.2 mL/時	2.4 mL/時	3.6 mL/時	4.8 mL/時	6.0 mL/時	7.2 mL/時	8.4 mL/時	9.6 mL/時	10.8 mL/時	12.0 mL/時	24.0 mL/時
70kg	1.4 mL/時	2.8 mL/時	4.2 mL/時	5.6 mL/時	7.0 mL/時	8.4 mL/時	9.8 mL/時	11.2 mL/時	12.6 mL/時	14.0 mL/時	28.0 mL/時

適切なモニタリングの必要性について

- 本剤の投与により、循環不全が悪化するおそれがあるため、適切に心拍数、血圧をモニターする等、循環不全の増悪に留意してください。循環不全が悪化した際には、本剤の投与を直ちに中止するとともに、輸液負荷や循環作動薬の投与など、適切な循環管理を行ってください。(電子添文 5.9、8.1、8.2、8.12の項参照)
- 本剤の対象患者は慎重な用量調節が必要です。国内臨床試験において、特に注意を要する血圧低下、心停止等の副作用は本剤の投与開始約2時間以内(投与量1~2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)に認められました(本適正使用ガイド内のP8【特に注意が必要な副作用とその対策】の項参照)。本剤は β_1 遮断薬であり、作用機序から血圧低下及び徐脈の事象に注意が必要であるため、投与開始時及び増量時は、慎重かつ頻回に心拍数及び血圧をモニタリングしてください。(電子添文 7.8、8.13の項参照)

用量調節又は投与中止の判断について

- 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してください。(電子添文 7.1の項参照)

なお、国内臨床試験において、治験への登録24時間後の投与量(平均値±標準偏差)は $5.85 \pm 5.59 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ でした。(投与量の分布については表1をご参照ください)

表1 治験薬の曝露及び投与状況 “国内後期第Ⅱ相/Ⅲ相試験(ONO-1101-32試験)の結果より”

解析対象集団: SAF	
	本剤群 N=76 n(%)
登録24時間後投与量($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) ^{a)}	
0.0~<1.0	10 (15.6)
1.0~<5.0	27 (42.2)
5.0~<10.0	14 (21.9)
10.0~<15.0	6 (9.4)
15.0~<20.0	5 (7.8)
≥ 20.0	2 (3.1)
n	64
平均値(標準偏差)	5.85 (5.59)

a) 投与量($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) = (1000×薬液濃度(mg/mL)×投与速度(mL/h)) / (60×体重(kg))

- 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してください。(電子添文 7.5の項参照)
- 慎重に、狭い用量幅で用量を調節してください。(電子添文 7.7の項参照)
- 治療の必要が無くなった場合は、漫然と継続投与しないでください。本剤投与中も感染症管理及び呼吸・循環管理などの敗血症に対する適切な治療を実施した上で、本剤の継続投与の必要性を検討してください。また、敗血症に伴う頻脈性不整脈を対象とした国内臨床試験において、 $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を超える投与速度の有効性及び安全性は確認されていません。 $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 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、本剤投与を中止し、適切な処置を行ってください。(電子添文 8.13の項参照)

特に注意が必要な副作用とその対策

本剤は、その薬理作用 (β_1 受容体遮断作用) から血圧低下や心機能の強い抑制が生じるおそれがあります。特に注意を要する副作用及びその対策について、以下に記載いたしました。本剤をご使用の際には、十分にご確認ください。

重要な特定されたリスク

ショック (過度の血圧低下)

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、血圧低下に関する副作用が6例 (7.8%) (血圧低下が6.49% (5/77例) 及び低血圧が1.30% (1/77例)) 報告されています。6例のうち3例は重篤な血圧低下であり、本剤の投与開始約2時間以内 (投与量1~2 μ g/kg/min) に認められました。本剤投与後、血圧の異常が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。(電子添文 8.1、13.の項参照)

心停止、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈

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、徐脈に関する副作用が4例 (5.2%) (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)) 報告されています。4例のうち2例は重篤 (心停止1例、心拍数減少1例) でした。本剤投与後、高度な徐脈、完全房室ブロック、洞停止、心停止等が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。また、PQ時間が過度に延長した場合、投与を中止してください。(電子添文 5.9、8.1、13.1の項参照)

心不全

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、心不全に関する副作用が1例 (1.3%: 駆出率減少) 報告されており、その1例は重篤例でした。本剤の陰性変力作用が心不全を悪化させる可能性があり、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ご注意ください。本剤投与後、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。(電子添文 5.9、8.12、8.15、9.1.8、9.1.9、11.1.3の項参照)

● 国内後期第Ⅱ相／Ⅲ相試験 (ONO-1101-32 試験) において重篤な副作用 (血圧低下、心拍数減少、駆出率減少) が認められた症例一覧

		1	2	3	4	5	
年齢、性別		60歳代、男性		50歳代、男性	40歳代、男性	60歳代、男性	80歳代、女性
副作用	副作用名 (MedDRA-PT)	血圧低下	心拍数減少	血圧低下	駆出率減少 (心エコーにて駆出率が40%まで減少)	血圧低下	心停止
	転帰	回復	回復	回復	回復	回復	軽快
原疾患		頻脈性不整脈 (洞性頻脈)		頻脈性不整脈 (洞性頻脈)	頻脈性不整脈 (洞性頻脈)	頻脈性不整脈 (洞性頻脈)	頻脈性不整脈 (洞性頻脈)
敗血症や感染症の病態・心機能	感染部位	不明		皮膚	尿路	骨	皮膚・軟部組織
	SOFAスコア (合計)	8	18	11	14	10	
	APACHEⅡスコア	16	35	32	14	22	
	LVEF	欠測	44.4%	71.6%	50.0%	57.5%	
	基礎心疾患の既往歴	なし		なし	なし	なし	なし (うっ血性心不全の合併あり) ※敗血症に伴う頻脈性不整脈の効能において、うっ血性心不全のある患者は禁忌としております。
臓器障害の詳細		敗血症性ショック		敗血症性ショック、急性腎障害、急性呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固	敗血症性ショック、急性腎障害、急性呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固	敗血症性ショック	敗血症性ショック
本剤に関する情報	副作用発現時の投与量	2μg/kg/min	2μg/kg/min	1μg/kg/min	2μg/kg/min	1μg/kg/min	
	投与期間	1.1時間	2.2時間	2.1時間	0.7時間	1.3時間	
	発現後の本剤投与状況		投与中止		投与中止	投与中止	投与中止
	投与開始時	血圧 (収縮期/拡張期)	101/69mmHg (登録時)	104/63 mmHg	88/62 mmHg	117/70 mmHg	102/53 mmHg
		心拍数	120回/分 (登録時)	134回/分	109回/分	139回/分	108回/分
	副作用発現時/投与中止時	血圧 (収縮期/拡張期)	50/20 mmHg	67/46 mmHg	63/50 mmHg	85/55 mmHg	70/39 mmHg
心拍数		46回/分	欠測	102回/分	欠測	106回/分	
本剤開始時の併用薬 (カテコラミン類、抗不整脈薬)		ノルアドレナリン、ドブタミン塩酸塩、ドパミン塩酸塩、アドレナリン		ノルアドレナリン、ドパミン塩酸塩	ノルアドレナリン、ドブタミン塩酸塩	ノルアドレナリン、ドブタミン塩酸塩	

 **小野薬品工業株式会社**