

審議結果報告書

平成 31 年 2 月 26 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] オノアクト点滴静注用50mg、同点滴静注用150mg
[一 般 名] ランジオロール塩酸塩
[申 請 者 名] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 7 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 31 年 2 月 21 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 31 年 2 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] オノアクト点滴静注用 50 mg、同点滴静注用 150 mg
[一 般 名] ランジオロール塩酸塩
[申 請 者] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 7 月 30 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にランジオロール塩酸塩 50 mg 及び 150 mg を含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (28 薬) 第 385 号、平成 28 年 8 月 24 日付け薬生薬審発 0824 第 7 号)
- [審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の「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」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、低血圧・血圧低下、徐脈、心不全等の発現状況等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

1. 手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置:
心室細動、心房粗動、洞性頻脈
2. 手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置:
心室細動、心房粗動、洞性頻脈
3. 心機能低下例における下記の頻脈性不整脈:
心室細動、心房粗動
4. 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

(下線部追加)

[用法及び用量]

1. 手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：

心房細動、心房粗動、洞性頻脈

ランジオロール塩酸塩として、1 分間 0.125 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。

2. 手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：

心房細動、心房粗動、洞性頻脈

ランジオロール塩酸塩として、1 分間 0.06 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。

3. 心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：

心房細動、心房粗動

ランジオロール塩酸塩として、1 μ g/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 μ g/kg/min の用量で適宜調節する。

4. 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

ランジオロール塩酸塩として、1 μ g/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 μ g/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合には、心拍数、血圧を測定し最大 40 μ g/kg/min まで増量できる。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成30年12月12日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] オノアクト点滴静注用 50 mg、同点滴静注用 150 mg
[一般名] ランジオロール塩酸塩
[申請者] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成30年7月30日
[剤形・含量] 1バイアル中にランジオロール塩酸塩 50 mg 及び 150 mg を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

1. 手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：
心房細動、心房粗動、洞性頻脈
2. 手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：
心房細動、心房粗動、洞性頻脈
3. 心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：
心房細動、心房粗動
4. 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

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

1. 手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：
心房細動、心房粗動、洞性頻脈
ランジオロール塩酸塩として、1分間 0.125 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。
2. 手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：
心房細動、心房粗動、洞性頻脈
ランジオロール塩酸塩として、1分間 0.06 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。
3. 心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：
心房細動、心房粗動

ランジオロール塩酸塩として、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。

4. 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

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。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	11
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	12

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、小野薬品工業株式会社により開発された短時間作用型アドレナリン β_1 受容体遮断薬であり、交感神経系の β_1 受容体に選択的に結合し、カテコールアミンの作用に拮抗することにより心拍数を低下させる。

本邦では、本剤 50 mg が 2002 年に「手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：心房細動、心房粗動、洞性頻脈」の効能・効果で承認され、2006 年に「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」、2013 年に「心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動」の効能・効果が追加承認された。また、2015 年に高含量製剤である本剤 150 mg の剤形が追加承認された。海外では、2018 年 12 月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。

今般、国内臨床試験の結果に基づき、「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・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。なお、本薬は「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」を予定される効能・効果として、2016 年 8 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（28 薬）第 385 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は既承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、本剤の効力を裏付ける薬理作用について、以下のように説明した。心室性不整脈の発症機序はリエントリー、異常自動能、トリガードアクティビティであり（不整脈薬物治療に関するガイドライン（2009 年改訂版））、 β 遮断薬は、心臓に存在する β_1 受容体に作用し、異常自動能やトリガードアクティビティに対して有用であると考えられている（心電図 2016; 36: 64-73）。既承認時に実施したイヌを用いた効力を裏付ける試験（「注射用オノアクト 50」審査報告書（2002 年 5 月 16 日及び 2006 年 8 月 9 日）参照）では、本薬は交感神経電気刺激や薬剤により誘発される不整脈を抑制すること等が確認されている。なお、心室性の頻脈性不整脈に β 遮断薬が有効であることが知られており、種々のガイドラインで使用が推奨されている（不整脈薬物治療に関するガイドライン（2009 年改訂版）、循環器医のための心肺蘇生・心血管救急に関するガイドライン（2009 年）等）。以上より、本剤は申請効能・効果に対して抗不整脈作用が期待できると判断した。

機構は、以下のように考える。本申請にあたり新たな薬理試験成績は提出されていないものの、これまでに検討された本剤の作用機序等を踏まえると心室性不整脈に対する効果は期待できるものと判断する。しかしながら、難治性の心室性不整脈に対する有効性については、臨床試験成績も踏まえて判断する必要がある（「7.R.2 有効性」の項参照）。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は既承認時に評価済みであると判断できるため、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は既承認時に評価済みであると判断できるため、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 1 に示す 1 試験が提出された。

表 1：主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	ONO-1101-30	II b/III	再発性の心室性不整脈患者	29 例	本剤 1 µg/kg/min から静脈内持続投与を開始し、用量設定期間（1 時間）に原則 10 µg/kg/min まで増量する。有効性評価期間（48 時間）及び任意投与期間（投与開始 120 時間後まで）における最大投与量は 40 µg/kg/min とする。	有効性 安全性

7.1 後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-1101-30 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 20■年 ■月～20■年 ■月）

再発性の心室性不整脈患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 10 施設で実施された（目標被験者数：30 例）。

本試験は、用量設定期間（1 時間）、有効性評価期間（48 時間）、任意投与期間（最大で投与開始 120 時間後まで）、後観察期間（投与開始 30 日後まで）から構成された。本剤は、シリンジポンプを用いて 1 µg/kg/min から静脈内持続投与が開始され、用量設定期間（1 時間）に原則 10 µg/kg/min まで増量することとされた（15～20 分間隔で 1→2.5→5→10 µg/kg/min）。その後の有効性評価期間（48 時間）では、原則用量設定期間で設定した用量を維持することとされ、心拍数、血圧等に基づき、本剤 10 µg/kg/min を超えない範囲で適宜増減することとされた。また、VF 又は血行動態不安定な VT（収縮期血圧が 80 mmHg 未満又は不整脈の停止に非薬物治療が必要と判断するショック様な臨床的兆候を有する）が再発し、忍容性が認められる場合、公比 2 倍を超えない増量幅で最大 40 µg/kg/min まで増量可能とされた。さらに、任意投与期間では投与開始 120 時間後まで継続投与が可能とされ、最大 40 µg/kg/min まで増量可能とされた。なお、有効性評価期間及び任意投与期間において減量する場合、10 µg/kg/min 以下の用量では原則 1 µg/kg/min、10 µg/kg/min を超える用量では原則 1～10 µg/kg/min の用量幅で減量することとされた。

主な組入れ基準は、アミオダロン塩酸塩、ニフェカラン塩酸塩又はソタロール塩酸塩のいずれかの抗不整脈薬（静注又は経口）が投与されているにもかかわらず、同意取得前 24 時間以内に VF 又は血行動態不安定な VT の再発が確認されている 20 歳以上の心室性不整脈患者とされた。ただし、経口抗不整

脈薬については、各薬剤の承認されている最大維持用量又は最大忍容用量を同一用法・用量で1カ月以上投与されている患者とされた。

治験薬が投与された29例全例が安全性解析対象集団とされた。用量設定期間にVF又は血行動態不安定なVTを再発した2例を除く27例がFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。治験中止例は4例であり、中止理由は死亡2例（いずれも後観察期間）、有害事象1例（有効性評価期間）、VT/VFの頻回の再発1例（有効性評価期間）であった。基礎心疾患を有する被験者は93.1%（27/29例）で、その内訳（重複あり）は、心不全96.3%（26例）、高血圧症63.0%（17例）、陳旧性心筋梗塞48.1%（13例）、拡張型心筋症22.2%（6例）、狭心症14.8%（4例）、弁膜症11.1%（3例）、急性心筋梗塞7.4%（2例）、肥大型心筋症7.4%（2例）、その他の心疾患63.0%（17例）であった。ICDの装着は72.4%（21例）であった。

有効性について、有効性評価期間におけるVF又は血行動態不安定なVTの発作は27例中6例に認められ、主要評価項目である発作非発現率（Kaplan-Meier推定値〔両側95%CI〕）は77.78〔57.09, 89.34〕%であり、95%CIの下限が事前に規定された閾値有効率（20%¹⁾）を上回った。なお、副次的に評価された、用量設定期間終了6、12、24時間後におけるVF又は血行動態不安定なVTの発作非発現率は、それぞれ88.89%（24/27例）、85.19%（23/27例）、85.19%（23/27例）であった。

副次評価項目である有効性評価期間における発作再発例での発作回数（平均値±標準偏差）は、9.3±7.9回（6例）であり、時間毎に層別した結果、用量設定期間終了後0～12時間、12～24時間、24～36時間及び36～48時間における発作再発例での発作回数（平均値±標準偏差）は、それぞれ4.5±6.9回（6例）、2.8±4.7回（5例）、2.5±1.9回（4例）及び1.3±1.5回（4例）であった。また、治験薬投与開始30日後の被験者の転帰について、生存が96.3%（26/27例）、死亡が3.7%（1/27例）であった。

安全性について、有害事象の発現割合は72.4%（21/29例）であり、主な事象は表2のとおりであった。

表2：2例以上に発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	全体（29例）
血圧低下	17.2（5）
低血圧	6.9（2）
肝機能異常	6.9（2）
便秘	6.9（2）

%（例数）

死亡に至った有害事象は、2例（心筋梗塞、脳出血）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。また、他1例が心室性不整脈で死亡に至ったが、原疾患であるVFの自然経過の範囲内の死亡と判断され、有害事象として集計されなかった。

死亡例の心筋梗塞及び脳出血を除き、重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、4例（心筋梗塞、脳出血、心不全、血圧低下）に認められ、心不全と血圧低下は治験薬との因果関係は否定されなかった。

¹⁾ アミオダロン塩酸塩の国内外の臨床試験成績（J Arrhythmia 2007; 23: 131-9、Circulation 1995; 92: 3264-72等）等を参考に、本試験の対象患者であるⅢ群抗不整脈薬無効例における有効性評価期間中（48時間）における本剤非投与時の有効率を0%と推定し、8～16%を臨床的意義のある差と仮定して、本試験における閾値有効率を20%と設定した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の臨床的位置付け

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。VF や血行動態不安定な持続性 VT 等の心室性不整脈の患者では、まず電氣的除細動が行われ、引き続きアミオダロン塩酸塩静注剤等による薬物治療が行われる。また、再発性の心室性不整脈の患者では、心電図が常時監視され、VF や VT が検出された場合に電氣的除細動で正常の脈に戻される。さらに、発生した不整脈発作を抑える目的で ICD も使用されているが、再発を予防する治療ではない。心室性不整脈は再発することで患者の QOL が低下し、予後にも影響することから、心室性不整脈の再発予防には薬物療法やカテーテルアブレーションの併用が必要である。現在、本邦で生命に危険のある難治性の心室性不整脈 (VF 又は血行動態不安定な VT) に対する効能・効果を有する抗不整脈薬の注射剤は、カリウムチャンネル遮断薬 (Ⅲ群抗不整脈薬) であるアミオダロン塩酸塩及びニフェカラント塩酸塩であるが、新たな不整脈や不整脈の増悪を生じるリスクもあり、これらの薬剤が無効だった場合に次の治療選択肢は存在しない。本邦では、不整脈薬物治療に関するガイドライン (2009 年改訂版) 及び循環器医のための心肺蘇生・心血管救急に関するガイドライン (2009 年) において、Electrical Storm 時の治療薬として β 遮断薬が推奨されている。また、ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン (2013 年改訂版) において、「再発性、難治性の血行動態不安定な VT や多形性持続性 VT への対応」として、「静注 β 遮断薬 (ランジオロール) を投与する (保険適応外)。心機能低下患者には使用を控えるか、減量を考慮する。」と記載されている。海外では、2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death (Circulation 2018; 138: e272-e391) において、心筋梗塞後の心室性不整脈に対する急性期治療として β 遮断薬の投与が予後を改善するとの報告 (JAMA 1993; 270: 1589-95、Am J Cardiol 2008; 102: 1427-32) 等に基づき、心筋梗塞後の多形性 VT 並びに直流除細動及び抗不整脈薬による治療でも再発する VT/VF に対して静注用 β 遮断薬が推奨されている。また、2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death (Eur Heart J 2015; 36: 2793-867) では、急性心筋梗塞に伴う心室性不整脈に対して、急性期の β 遮断薬 (経口剤、注射剤) の投与が死亡率を改善させるという報告 (Am J Cardiol 2008; 102: 1427-32) に基づき、心筋梗塞後の再発性の多形性 VT に β 遮断薬が推奨されている。本剤は、消失半減期が約 4 分であることから調節性に優れ、既承認薬であるアミオダロン塩酸塩やニフェカラント塩酸塩の投与後に再発した VF 又は VT に対して使用したときの臨床的有用性が報告されている (Circ J 2010; 74: 856-63、新薬と臨床 2010; 59: 135-42 等)。

以上より、本剤は、本邦で生命に危険のある難治性の心室性不整脈 (VF 又は血行動態不安定な VT) に対し、異なる作用機序を有する新たな治療選択肢として位置付けられると考える。他剤との使い分けに関しては、心室性不整脈に対し、第一選択薬であるⅢ群抗不整脈薬が使用された後、再発を繰り返すⅢ群抗不整脈薬無効例への使用が中心になると考える。一方で、対象疾患の重篤性と緊急性から、Ⅲ群抗不整脈薬の無効を確認することなく本剤が投与されることや、Ⅲ群抗不整脈薬と同時に投与されることも想定される。また、アミオダロン塩酸塩及びニフェカラント塩酸塩の添付文書上の禁忌の患者で、両剤が使用困難な患者では、Ⅲ群抗不整脈薬の使用に先立ち、本剤の投与が優先される可能性がある。

機構は、以下のように考える。申請効能・効果である難治性の VF 及び VT に対する既承認薬としては、アミオダロン塩酸塩等のⅢ群抗不整脈薬が存在するが、これらを使用しても心室性不整脈が再発する場合があります、心室性不整脈を繰り返すことは致命的リスクも含めて臨床的に問題となる。難治性の VF

及び VT に対しては、国内外で β 遮断薬による治療が推奨されており、作用機序及び臨床使用に関する文献報告からも有用性が示唆されている。今般、III群抗不整脈薬を使用しても心室性不整脈の再発を認めた患者を対象とした ONO-1101-30 試験において、有効性及び安全性が示されたことから（「7.R.2 有効性」及び「7.R.5 安全性」の項参照）、本剤は、生命に危険のある難治性の心室性不整脈（VF 又は血行動態不安定な VT）に対して既承認薬とは異なる作用機序を有する新たな治療選択肢として位置付けられる。また、臨床的位置付けに関する申請者の説明は、本剤と既存薬との使い分けも含めて、概ね妥当と判断する。本剤の臨床的位置付けについては、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2 有効性

申請者は、ONO-1101-30 試験のデザイン及び本剤の有効性について、以下のように説明した。ONO-1101-30 試験の対象患者は生命に危険のある心室性不整脈を有し、難治性かつ緊急治療を要する病態であること、 β 遮断薬はその作用機序から VF 又は血行動態不安定な VT に有効であることが期待できること、国内外のガイドラインで再発性の心室性不整脈に対する β 遮断薬の使用について記載があることから、ONO-1101-30 試験を非対照試験として実施することとし、ONO-1101-30 試験の結果を本申請における有効性及び安全性に関する主要な根拠と位置付けることが適切と考えた。有効性の主要評価項目については、VF 又は血行動態不安定な VT の発作再発抑制効果を検討するために、「血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率」を設定することとした。なお、有効性の評価期間については、再発性の心室性不整脈に対する本剤の平均投与期間が 29±31 時間との報告（Circ J 2010; 74: 856-63）、アミオダロン塩酸塩静注剤の臨床試験での評価期間が 48 時間であったとの報告（J Arrhythmia 2007; 23: 131-9）を参考に 48 時間とした。主要評価項目の評価方針について、本剤の国内臨床研究（Circ J 2010; 74: 856-63）での有効率²⁾ 79%（33/42 例）を参考に、ONO-1101-30 試験ではこの研究よりも有効例の定義を厳格にしたことから、期待有効率を 45.0～65.0%と設定した。また、アミオダロン塩酸塩の国内臨床試験（J Arrhythmia 2007; 23: 131-9）の成績に基づき、III群抗不整脈薬無効例における発作発現頻度は 0.82 回/時間と推測されたこと、III群抗不整脈薬を投与中に心室性不整脈を再発した患者は、一度再発すると他の薬物治療選択肢がなく再発抑制に難渋することが国内で複数報告されていることを参考に、ONO-1101-30 試験の対象患者における本剤非投与時の発作非発現率は 0%に近いと推定した。なお、アミオダロン塩酸塩の海外臨床試験における心室性不整脈非発現率は、低用量（125 mg/日）で 24%又は 33%、高用量（1000 mg/日）で 40%又は 41%と報告（Circulation 1995; 92: 3264-72、Circulation 1995; 92: 3255-63、いずれも観察期間 48 時間）されており、これらの公表文献では高用量の有効性の方が高いと考察していることから、有効率の群間差 8～16%が臨床的に意義のある差と考えた。以上より、ONO-1101-30 試験での閾値有効率を 20%と設定した。

ONO-1101-30 試験の結果、主要評価項目とされた、有効性評価期間における VF 又は血行動態不安定な VT の発作非発現率は 77.78%（21/27 例）であり、95%CI [57.09, 89.34] の下限は閾値有効率 20%を上回った。この主要な結果に加えて、発作再発例での VF 又は血行動態不安定な VT の単位時間当たりの発作回数は経時的に減少していること等の結果より、本剤の有効性は示されたと判断した。

機構は、以下のように考える。ONO-1101-30試験の対象が生命に危険のある心室性不整脈を有し、難治性かつ緊急治療を要する状態であること、国内外のガイドラインで再発性の心室性不整脈に対する β

²⁾ 本剤維持用量開始後 12 時間に持続性 VT 又は VF が発現しない被験者の割合

遮断薬の使用について記載があること等を踏まえると、本剤の有効性及び安全性を示す根拠とする試験が非盲検非対照試験として実施されたことはやむを得ない。有効性について、申請者の説明を踏まえると、設定された主要評価項目により一定の評価が可能であり、有効性評価期間及び閾値有効率の設定にも大きな問題はないと判断できる。ONO-1101-30試験において、VF又は血行動態不安定なVTの発作非発現率が事前に規定された閾値有効率を上回ったことに加え、各症例の経過等の詳細からも本剤投与後に多くの症例で心室性不整脈の軽快を認めていること、ベースライン時のLVEF別及び基礎心疾患別の発作非発現率に臨床的に問題となる違いはなかったことから、本剤の有効性は示されたと判断する。

7.R.3 用法・用量

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。本剤の国内臨床研究（Circ J 2010; 74: 856-63）及びアミオダロン塩酸塩の国内臨床試験（J Arrhythmia 2007; 23: 131-9）での対象患者の背景を踏まえると、ONO-1101-30試験における対象患者に心機能低下例が多く含まれることが予測されたため、心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動）に対する本剤の既承認用法・用量と同様に、1 µg/kg/min を開始用量とし 10 µg/kg/min まで段階的に増量することとした。最大用量については、本剤の国内臨床研究（Circ J 2010; 74: 856-63）において、Ⅲ群抗不整脈薬の静注剤を使用しても心室性不整脈を繰り返した患者で本剤を 10 µg/kg/min を超えて増量し再発を抑制できた旨報告されていること、本剤の既承認効能・効果の用法・用量で 40 µg/kg/min までの増量が承認されていることから、VF 又は血行動態不安定な VT の再発時には 40 µg/kg/min まで増量可能とした。ONO-1101-30試験における本剤の投与量（平均値±標準偏差（最小値～最大値））は、用量設定期間終了時に 9.5±3.5（3～24） µg/kg/min、有効性評価期間終了時に 8.0±7.7（1～41） µg/kg/min であった。また、個々の被験者における治験薬投与開始から有効性評価期間終了時までの平均投与量及び最大投与量は、それぞれ 1.2～24.8 µg/kg/min 及び 5～41 µg/kg/min の範囲に分布していた。当該試験において本剤の有効性及び安全性が示されたことから、本剤の申請用法・用量を「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」とした。

ONO-1101-30試験において、10 µg/kg/min を超えて投与された症例は 4 例であり、このうち心室性不整脈の再発に伴い増量された症例は 2 例であったが、増量による明確な有効性は認められなかった。安全性について、10 µg/kg/min を超えて投与された 4 例において、増量によると考えられる有害事象は認められなかった。なお、1 例で口腔内出血、熱傷及び発熱が認められたが、いずれも本剤の投与終了後に発現したものであり、他の原因が考えられたことから、本剤との因果関係は否定された。

実臨床における本剤の心室性不整脈に対する 10 µg/kg/min を超える投与量での使用経験としては、前述の公表文献（Circ J 2010; 74: 856-63）の他、本剤の各種頻脈性不整脈に対する効果及び薬物動態を検討した試験において、VT を認めた症例に本剤を 40 µg/kg/min で 5 分間の静脈内持続投与を行ったところ投与終了 15 秒後に発作停止が認められたとの報告（臨床医薬 1997; 13: 4851-72）、心臓バイパス手術後のニフェカラン塩酸塩無効の VT の 1 例に本剤を投与したところ、維持投与量を 7.7 µg/kg/min から 11.5 µg/kg/min に増量し、洞調律に復したとの報告（J Clin Anesth. 2018; 51: 125-6）がある。さらに、本剤 10～40 µg/kg/min の維持用量は、手術時及び手術後の頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、洞性頻脈）に対する既承認の効能・効果で既に使用されており、製造販売後に特段の安全性の問題は報告されていない。以上より、最大 40 µg/kg/min まで投与可能とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。ONO-1101-30 試験における用法・用量の設定について、対象患者に心機能低下例が多く含まれるとの想定、並びに既承認用法・用量及び公表文献における使用経験に基づき、1 µg/kg/min で開始して漸増する規定とし、病態を評価しつつ 1~10 µg/kg/min の用量で適宜調節としたこと、及び最大投与量を 40 µg/kg/min としたことは妥当と判断する。ONO-1101-30 試験において、ほとんどの症例で本剤は 10 µg/kg/min 以下の用量で使用され、有効性が示されたことから、開始用量を 1 µg/kg/min 及び通常の用量調節範囲を 1~10 µg/kg/min とすることは妥当である。10 µg/kg/min を超える用量について、ONO-1101-30 試験における投与経験が極めて限られており、当該試験成績から有効性を判断することは困難であるが、増量による安全性上の問題は示されていない。また、公表文献において本剤の 10 µg/kg/min を超える用量での有効性が期待できる症例の存在が示唆されており、対象疾患の重篤性も踏まえると、心拍数、血圧等のモニター監視下で慎重に増量することを前提として、最大用量を 40 µg/kg/min とすることは可能と判断するが、10 µg/kg/min を超えて投与された患者の安全性等については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。以上の判断の妥当性については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 効能・効果

申請者は、本剤の効能・効果について、以下のように説明した。心室性不整脈の中でも、VF 及び血行動態不安定な VT は、全身への血液の循環が著しく損なわれ、血行動態不安定となる致死性不整脈であり、心臓突然死の主な原因である。Ⅲ群抗不整脈薬を使用しているにもかかわらず再発した VF 又は血行動態不安定な VT の患者を対象として ONO-1101-30 試験を実施し、有効性及び安全性が示されたこと、及び本剤の想定される臨床的位置付けを踏まえ、申請効能・効果を設定した。なお、既承認の効能・効果に対しては、予防的に使用しない旨の注意喚起がなされているが、申請効能・効果においては再発予防に使用されることから、当該注意喚起は適用しないこととした。

機構は、本剤の作用機序、ONO-1101-30 試験のデザインと成績、国内外のガイドライン等を踏まえると、申請効能・効果は本剤の有効性が期待できる患者層を反映しており、妥当と考える。また、予防目的での使用に関する注意喚起に対する申請者の対応についても、申請効能・効果での使用方法を踏まえると、妥当と考える。

7.R.5 安全性

機構は、臨床試験での有害事象の発現状況、ベースライン時の LVEF 別及び基礎心疾患別の有害事象の発現割合に大きな違いはなかったこと、本剤の既承認効能・効果での製造販売後に得られた安全性情報において新たな懸念は示されていないこと、並びに以下の検討結果を踏まえると、現時点で本剤の臨床使用における有用性を損なうような問題点は認められていないと判断する。ONO-1101-30 試験で認められた本剤の有効性を踏まえると、生命に危険のある難治性の心室性不整脈 (VF 又は血行動態不安定な VT) における本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.5.1 血圧低下関連有害事象について

申請者は、血圧低下リスクについて以下のように説明した。ONO-1101-30 試験において血圧低下に関連する有害事象³⁾として、血圧低下 17.2% (5/29 例) 及び低血圧 6.9% (2/29 例) が認められた。血圧低下のうち 2 例は中等度で、他は軽度であった。血圧低下の 1 例では本剤の投与が中止され、他の 6 例では本剤の減量が行われた。血圧低下に関連する有害事象の認められた 7 例におけるベースライン時の LVEF は、25%未満が 2 例、25%以上 50%未満が 3 例、50%以上が 2 例であった。いずれの症例も、本剤の中止、減量及びその他の処置（ノルアドレナリン投与等）により軽快又は回復しており、血圧低下リスクは管理可能と判断する。

機構は、本剤使用時には血圧低下に注意が必要であるが、心機能低下例も対象に含めた臨床試験において、これらの事象が認められた症例においても用量調整等によって対応できていること、VF 及び VT 自体が血行動態を破綻させる可能性があるため血圧に関しても十分な配慮が既になされている環境での使用が想定されること、添付文書において本剤投与中は血圧測定を行い、必要に応じて本剤の用量調整や投与中止を行うこと等について既に注意喚起がなされていることから、血圧低下リスクは管理可能と判断する。

7.R.5.2 徐脈関連有害事象について

機構は、以下のように考える。ONO-1101-30 試験において心拍数低下に関連する有害事象⁴⁾として、徐脈が 3.4% (1/29 例) に認められた。当該症例は、本剤を減量して投与を継続した後に軽快した。臨床試験における心拍数低下に関連する有害事象の発現は少なかったが、29 例中 21 例では ICD 又は CRT-D が使用されており心拍数の推移からペースングレートによって心拍数が保たれた症例も存在すると推測されること、また本薬の作用機序も考慮すると、本剤使用時には徐脈に十分な注意が必要である。一方で、添付文書において VF 又は血行動態不安定な VT に対する本剤の使用は、生命に危険のある不整脈に対する治療の経験が十分にある医師のもとで心電図モニターを行いながら実施するよう注意喚起がなされていることから、徐脈リスクは管理可能と判断する。

7.R.5.3 心不全関連有害事象について

ONO-1101-30 試験において、心不全に関連する有害事象として、心不全及び低心拍出量症候群が、各 1 例に認められた。心不全が認められた症例は、7■歳男性で、基礎心疾患として慢性心不全及び左室緻密化障害があり（LVEF11.5%）、本剤との因果関係は否定されず、本剤の投与中止により軽快した。低心拍出量症候群が認められた症例は、6■歳男性で、基礎疾患として慢性心不全及び拡張型心筋症があり（LVEF18.0%）、本剤との因果関係は否定された。ONO-1101-30 試験においては、被験者の 26/29 例（89.7%）が心不全を、15/29 例（51.7%）が虚血性心疾患を有し、ベースライン時の LVEF は、25%未満が 11/29 例（37.9%）、25%以上 50%未満が 14/29 例（48.3%）であった。

申請者は、本剤投与時の心不全増悪リスクに関して、以下のように説明した。本剤の対象患者はⅢ群抗不整脈薬無効で生命に危険のある心室性不整脈で難治性かつ緊急を要する状況であり、全身の循環管理が必要な状態であると同時に心不全等の基礎心疾患を合併する機会が多いことが想定されるため、

³⁾ MedDRA 基本語「血圧低下」「低血圧」「拡張期血圧低下」「収縮期血圧低下」

⁴⁾ MedDRA 基本語「徐脈」「洞性徐脈」「徐脈性不整脈」

ICU、CCU 及びそれに準じた全身管理が可能な施設において、心室性不整脈治療についての十分な経験を持つ医師のもとで使用される必要がある。また、本剤投与により心不全が悪化するリスクがあることから、添付文書において、心不全の増悪に留意するよう注意喚起した上で、心不全が悪化した際に本剤の投与中止及び薬物又は非薬物療法による対処等を行うよう注意喚起を行うこととする。

機構は、以下のように考える。申請効能・効果に該当する患者には、申請者の説明のように、心不全の合併例が多く含まれることが想定されるが、VF 及び VT 自体が血行動態を破綻させる可能性があるため、心不全の増悪等に関しては十分な配慮が既になされている環境で本剤の使用が検討されるものと考えられる。そのような患者背景を考慮すると心不全増悪のリスクに関して、 β 遮断薬の開始用量や増量の判断は極めて重要であるが、本剤の申請用法・用量では、既承認の心機能低下例における頻脈性不整脈に対する開始用量と同量で開始し、増量は血圧等を測定しながら定められた範囲内で用量調節するよう規定されており、当該リスクに対する一定の配慮がなされている。さらに、添付文書において、本剤は生命に危険のある不整脈治療の経験が十分にある医師のもとで、心電図、心拍数、血圧等を監視しながら使用することとされている。以上より、心不全増悪のリスクは管理可能と判断する。

7.R.6 製造販売後の検討事項等について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。使用実態下における生命に危険のある難治性の心室性不整脈（VF 及び血行動態不安定な VT）患者への本剤投与時の安全性等を検討することを目的とした使用成績調査（調査予定症例数：200 例）を実施する。当該調査では、特に低血圧・血圧低下、徐脈等に関連する事象の安全性情報を収集する。

調査予定症例数について、生命に危険のある難治性の心室性不整脈（VF 及び血行動態不安定な VT）を対象とした臨床試験における副作用の発現割合、本剤が $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を超えて投与される患者数の推定等を考慮して設定した。

機構は、以下のように考える。臨床試験における本剤の投与症例数は少なく、臨床で想定される患者での背景の多様性を考慮すると、極めて限られた状況下での使用が評価されている状況であること、 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を超えて投与した際の情報も極めて限られていること等を踏まえると、製造販売後の本剤投与時の安全性等について情報収集する必要があると判断する。申請者の案は概ね妥当と判断するが、製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の「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」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、生命に危険のある難治性の心室性不整脈（VF 及び血行動態不安定な VT）における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、本剤の投与対象、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 31 年 2 月 1 日

申請品目

[販 売 名] オノアクト点滴静注用 50 mg、同点滴静注用 150 mg
[一 般 名] ランジオロール塩酸塩
[申 請 者] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 7 月 30 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 臨床的位置付け及び効能・効果について

生命に危険のある難治性の心室性不整脈(VF 又は血行動態不安定な VT)の患者を対象とした ONO-1101-30 試験の結果から、本剤の有効性及び安全性が示唆されたと判断し、当該患者に用いられるアミオダロン塩酸塩等のⅢ群抗不整脈薬と異なる作用機序を有する新たな治療選択肢として医療現場に本剤を提供することに意義はあるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

また、専門委員より、対象疾患の重篤性と緊急性等を考慮し、投与対象を ONO-1101-30 試験の対象であるⅢ群抗不整脈薬の無効例に限定していない申請時効能・効果を妥当とした機構判断を支持する意見に加え、以下の意見が出された。

- ・ 臨床試験の対象患者と同様、繰り返す心室性不整脈に対し、他の治療法で効果不十分な場合に用いることを明記すべきである。
- ・ 本申請効能・効果での本剤の使用方法は、予防的投与を実施しない既承認効能・効果での使用方法と異なることから、申請効能・効果については繰り返す心室性不整脈の再発抑制に用いることを明確にすべきである。

以上を踏まえ、機構は、推奨される本剤の投与対象及び使用方法が明確となるよう、効能・効果を以下のとおりとし、効能・効果に関連する使用上の注意に以下の内容を追記することが妥当と判断した。

[効能・効果]

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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

<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>

- ・ 本剤は、難治性の心室細動又は血行動態不安定な心室頻拍の再発抑制に使用すること。
- ・ 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

1.2 用法・用量について

以下の申請時用法・用量は妥当であるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

[用法・用量]

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。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項等について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表3に示す安全性検討事項を設定すること、表4に示す追加効能・効果に係る追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表5に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表3 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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）
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動）患者の長期予後 		

表4 医薬品リスク管理計画（案）における追加効能・効果に係る追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供

表5 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性等の検討
調査方法	特定施設における全例登録方式
対象患者	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
観察期間	投与開始～投与中止 48 時間後
予定症例数	200 例
主な調査項目	低血圧・血圧低下、徐脈、心不全等

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は希少疾病用医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

1. 手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：
心房細動、心房粗動、洞性頻脈
2. 手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：
心房細動、心房粗動、洞性頻脈
3. 心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：
心房細動、心房粗動
4. 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

[用法・用量]

1. 手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：
心房細動、心房粗動、洞性頻脈
ランジオロール塩酸塩として、1 分間 0.125 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。
2. 手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：
心房細動、心房粗動、洞性頻脈
ランジオロール塩酸塩として、1 分間 0.06 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。
3. 心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：

心房細動、心房粗動

ランジオロール塩酸塩として、 $1\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 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 $1\sim 10\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の用量で適宜調節する。

4. 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

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 $1\sim 10\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 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合には、心拍数、血圧を測定し最大 $40\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで増量できる。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CCU	Coronary care unit	冠動脈疾患集中治療室
CI	Confidence interval	信頼区間
CRT-D	Cardiac resynchronization therapy with defibrillator	除細動機能付き両心室再同期療法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
ICD	Implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
ICU	Intensive care unit	集中治療室
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
QOL	Quality of life	生活の質
VF	Ventricular fibrillation	心室細動
VT	Ventricular tachycardia	心室頻拍
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	オノアクト
本薬	—	ランジオロール塩酸塩