

審議結果報告書

令和 2 年 6 月 4 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 名] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和元年8月8日

[審 議 結 果]

令和2年5月29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4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

令和2年5月12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] 令和元年8月8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] なし

[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、本品目の敗血症に伴う頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、洞性頻脈）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、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]

- 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：

[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。

5. 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

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、維持量は適宜増減する。ただし、最大用量は 20 μ g/kg/min を超えないこと。

(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)

令和2年3月13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] 令和元年8月8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
5. 敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈（敗血症に起因するショック時及びアシドーシス時を含む）：
心房細動、心房粗動、洞性頻脈

(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。

5. 敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈（敗血症に起因するショック時及びアシドーシス時を含む）：

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 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。

(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. 臨床の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	28
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	28

[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

敗血症は、感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる状態と定義され（日本版敗血症診療ガイドライン（J-SSCG）2016（日本集中治療医学会/日本救急医学会））、致命的な疾患である。敗血症患者では、交感神経の亢進や炎症性サイトカインの上昇により頻脈性不整脈が生じることがあり（日臨麻会誌 2010; 30: 765-70、救急医学 2015; 39: 136-48）、また過剰な交感神経の亢進は臓器障害を促進し、特に心臓で顕著であると考えられている（J Intensive Care Med 2009; 24: 293-316、Intensive Care Med 2012; 38: 950-8 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」、2019 年に「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・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、2020 年 2 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、「敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈（敗血症に起因するショック時及びアシドーシス時を含む）：心房細動、心房粗動、洞性頻脈」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。

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ことから、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。敗血症は、感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる状態と定義され、敗血症に伴う交感神経の亢進や炎症性サイトカインの上昇が原因で頻脈性不整脈を生じることがある。 β 遮断薬は、心臓に存在するアドレナリン 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エピネフリン及びエピネフリンの心拍数増加作用に拮抗することで頻脈性不整脈に対する抗不整脈作用を示すと考えられ、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アドレナリン等の薬剤により誘発される心拍数増加を抑制すること等が確認されている。以上より、本剤は交感神経の亢進が寄与する敗血症に伴う頻脈性不整脈に対する抑制作用が期待できると判断した。

機構は、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等を踏まえると敗血症に伴う頻脈性不整脈に対する効果は期待できるものとする。

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ことから、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ことから、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-1101-32	II/III	頻脈性不整脈を呈する敗血症患者	151 例	本剤群：本剤 1 µg/kg/min から静脈内持続投与を開始し、投与中は心拍数、血圧を測定して 20 µg/kg/min を超えない範囲で適宜調節する。 既存治療群：本剤を投与しない。	有効性 安全性

7.1 後期第 II/III 相試験（ONO-1101-32 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 20■年■月～20■年■月）

頻脈性不整脈を呈する敗血症患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検無作為化並行群間比較試験が国内 54 施設で実施された（目標被験者数：150 例）。

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 µg/kg/min から静脈内持続投与が開始され、心拍数、血圧等に基づき、本剤 20 µg/kg/min を超えない範囲で適宜増減することとされた。用量調節は、心拍数及び患者の状態に応じて 15～20 分を目安に原則として 1 µg/kg/min ずつ増減することとされた。必須投与期間は登録 96 時間後までとされ、それ以降登録 168 時間後までが任意投与期間とされた。既存治療群では、本剤を投与しないこととされた。なお、本試験では、一部の抗不整脈薬（II 群抗不整脈薬（すべての β 遮断薬）、IV 群抗不整脈薬、ジギタリス製剤）は併用禁止薬、電氣的除細動、カテーテルアブレーション、ペースメーカー治療は併用禁止療法とされ、頻脈性不整脈発作時から登録 96 時間後のすべての観察（水分バランスの評価項目を除く）が終了するまでの期間の併用が禁止された¹⁾。また、デクスメドミジンは併用制限薬とされ、登録前のモニター心電図記録の評価

¹⁾ ただし、治験責任医師等が必要と判断した場合はこの限りでないこととされた。

開始時から登録 96 時間後のすべての観察（水分バランスの評価項目を除く）が終了するまで、新規使用及び登録前のモニター心電図記録の評価開始時の投与量を超える増量は不可とされた¹⁾。

主な組入れ基準は、表 2 の基準を満たし、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 歳以上の患者とされた。

表 2 敗血症に関連する組入れ基準

- | |
|---|
| 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 65 mmHg 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 |

本試験では、実施医療機関、登録時の生体モニター値の心拍数（100 回/分以上 120 回/分未満、120 回/分以上）、年齢（70 歳未満、70 歳以上）を調整因子とする最小化法を用いた動的割付が実施された。

無作為化された 151 例（本剤群 76 例、既存治療群 75 例）全例が安全性解析対象集団（本剤群 77 例²⁾、既存治療群 74 例）とされた。選択基準違反の 1 例（本剤群）を除く 150 例（本剤群 75 例、既存治療群 75 例）が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 34 例（本剤群 16 例、既存治療群 18 例）であり、中止理由は死亡 24 例（本剤群 9 例、既存治療群 15 例）、除外基準違反 5 例（本剤群 3 例、既存治療群 2 例）、治験責任医師又は分担医師の判断 2 例（本剤群 2 例）、同意撤回 2 例（本剤群、既存治療群各 1 例）、選択基準違反 1 例（本剤群）であった。

有効性について、主要評価項目とされた登録 24 時間後における心拍数を 60～94 回/分に調節できた被験者割合は表 3 のとおりであり、本剤群で既存治療群と比較して有意に高かった。

表 3：登録 24 時間後における心拍数を 60～94 回/分に調節できた被験者割合（FAS）

	本剤群（75 例）	既存治療群（75 例）	群間差 [95%CI] ^{a)}	p 値 ^{b)}
登録 24 時間後における心拍数を 60～94 回/分に調節できた被験者割合	54.7 (41)	33.3 (25)	23.1 [7.1, 37.5]	0.0031

%（例数）、登録 24 時間後の心拍数データがない被験者は non-responder（調節できなかった被験者）として扱われた

a) 同意取得時の年齢及び登録前心拍数により層別した Mantel-Haenszel 法により推定、Newcombe スコアに基づく CI

b) 同意取得時の年齢及び登録前心拍数により層別した Mantel-Haenszel 検定、両側有意水準 0.05

副次評価項目である心拍数変化量及び心拍数が登録時から 20%以上減少した被験者割合の推移は、表 4 のとおりであった。また、登録後 96 時間にわたり心拍数を 60～94 回/分に調節できた被験者割合³⁾は、本剤群で 41.5%（27/65 例）、既存治療群で 21.2%（14/66 例）であった。登録 168 時間後までに新たな不整脈を発現した被験者の割合は、本剤群で 9.3%（7/75 例）、既存治療群で 25.3%（19/75 例）であった。登録 28 日後の死亡割合は、本剤群で 12.0%（9/75 例）、既存治療群で 20.0%（15/75 例）であった。

²⁾ 既存治療群に割り付けられたが、誤って本剤が投与された 1 例が安全性解析対象集団においては本剤群、その他の解析対象集団においては既存治療群として扱われた。

³⁾ 登録 24、48、72 及び 96 時間後のすべての心拍数測定値が観察された被験者が解析対象とされた。

表 4：心拍数変化量及び心拍数が登録時から 20%以上減少した被験者割合（FAS）

	心拍数変化量		心拍数が登録時から 20%以上減少した被験者割合	
	本剤群 (75 例)	既存治療群 (75 例)	本剤群 (75 例)	既存治療群 (75 例)
ベースライン	117.1±14.5 (72)	117.6±13.4 (75)	—	—
登録 24 時間後	-22.7±16.4 (67)	-17.6±20.3 (72)	46.3 (31/67)	34.7 (25/72)
登録 48 時間後	-29.6±20.1 (64)	-24.5±19.3 (69)	60.9 (39/64)	59.4 (41/69)
登録 72 時間後	-32.7±16.2 (64)	-25.0±22.0 (68)	78.1 (50/64)	52.9 (36/68)
登録 96 時間後	-32.2±18.7 (63)	-26.2±23.6 (66)	68.3 (43/63)	54.5 (36/66)

心拍数変化量：平均値±標準偏差（解析対象例数）

心拍数が登録時から 20%以上減少した被験者割合：%（例数/解析対象例数）

安全性について、有害事象⁴⁾の発現割合は本剤群で 63.6% (49/77 例)、既存治療群で 59.5% (44/74 例) であり、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象の発現割合は表 5 のとおりであった。

表 5：いずれかの投与群で 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）

	本剤群 (77 例)	既存治療群 (74 例)
譫妄	9.1 (7)	4.1 (3)
血圧低下	9.1 (7)	0 (0)
便秘	6.5 (5)	4.1 (3)
下痢	6.5 (5)	2.7 (2)
低カリウム血症	6.5 (5)	1.4 (1)
接触皮膚炎	5.2 (4)	5.4 (4)
心房細動	3.9 (3)	5.4 (4)
不眠症	2.6 (2)	6.8 (5)
低リン酸血症	2.6 (2)	4.1 (3)
敗血症性ショック	2.6 (2)	2.7 (2)
播種性血管内凝固	2.6 (2)	1.4 (1)
胸水	2.6 (2)	1.4 (1)
褥瘡性潰瘍	2.6 (2)	1.4 (1)
皮膚剥脱	2.6 (2)	1.4 (1)
徐脈	2.6 (2)	0 (0)
低血圧	2.6 (2)	0 (0)
貧血	1.3 (1)	2.7 (2)
浮腫	1.3 (1)	2.7 (2)
肺炎	1.3 (1)	2.7 (2)
紅斑	0 (0)	4.1 (3)
洞性頻脈	0 (0)	2.7 (2)
心室性期外収縮	0 (0)	2.7 (2)
心室性頻脈	0 (0)	2.7 (2)
急性呼吸窮迫症候群	0 (0)	2.7 (2)

発現割合%（発現例数）

死亡に至った有害事象は、本剤群で 1.3% (1/77 例：敗血症性ショック)、既存治療群で 9.5% (7/74 例：敗血症性ショック 2 例、リンパ腫、多臓器機能不全症候群、急性心筋梗塞、腸壊疽、急性呼吸窮迫症候群各 1 例) に認められた。本剤群で発現した敗血症性ショックについて、本剤との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群で 11.7% (9/77 例：血圧低下 2 例、血圧低下・心拍数減少、心停止、心肺停止、上部消化管出血、駆出率減少、ショック、敗血症性ショック各 1 例)、既存治療群で 10.8% (8/74

⁴⁾ 登録時～登録 168 時間後までに発現した有害事象が集計対象とされた。治験薬との因果関係は本剤群でのみ判定された。

例：敗血症性ショック 2 例、リンパ腫、多臓器機能不全症候群、急性心筋梗塞、腸壊疽、急性呼吸窮迫症候群、腹腔内出血各 1 例）に認められた。本剤群の 5 例（血圧低下 2 例、心停止、血圧低下・心拍数減少・駆出率減少各 1 例）について、本剤との因果関係は否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、本剤群で 11.7%（9/77 例：血圧低下 2 例、血圧低下・心拍数減少、心停止、低血圧、駆出率減少、ショック、敗血症性ショック、無脈性電気活動各 1 例）に認められ、このうち 6 例（血圧低下 2 例、血圧低下・心拍数減少、心停止、低血圧、駆出率減少各 1 例）は本剤との因果関係は否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

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。敗血症は、感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる状態と定義されており（J-SSCG（2016））、致死率が高く、国内の疫学調査ではその死亡率は 23.4%～40.7%であった（J Intensive Care 2016; 4: 44、J Infect Chemother 2014; 20: 157-62 等）。敗血症患者では、交感神経の亢進や炎症性サイトカインの上昇が原因で頻脈性不整脈が生じることがあり（日臨麻会誌 2010; 30: 765-70、救急医学 2015; 39: 136-48）、頻脈及び心房細動の発症は、独立した予後因子であることが報告されている（Crit Care Med 1987; 15: 923-9、Shock 2016; 46: 642-8 等）。頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、洞性頻脈）の治療には、電氣的除細動、カテーテルアブレーション等の非薬物治療と、 β 遮断薬、Ca チャネル遮断薬、ジギタリス製剤、Na チャネル遮断薬、K チャネル遮断薬等の薬物治療がある。頻脈性不整脈を呈する敗血症患者では循環が不安定であり、患者の状態に応じた厳密な用量調節が可能な静脈内注射による治療が適している。また、敗血症では心機能低下及び腎不全が高頻度で併発し、本剤以外の静脈内注射用の β 遮断薬、Ca チャネル遮断薬及び Na チャネル遮断薬はいずれも「うっ血性心不全のある患者」に禁忌であり心機能低下例に使用しづらい。ジギタリス製剤は、高カテコラミン血症を呈している場合には効果が小さく、腎不全併発によるジギタリス中毒の懸念があることから敗血症では使用しにくい（心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013）.循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2012 年度合同研究班報告）等）。静脈内注射用の K チャネル遮断薬であるアミオダロンについては、使用例の報告はあるが（Chest 2016; 149: 74-83）、上室性の不整脈に対する適応を有さない。以上、既存の治療薬にはそれぞれ課題があり、現状の治療環境は十分とはいえない状況である。

頻脈を呈する敗血症患者における β 遮断薬の投与については、超短時間作用型 β_1 遮断薬エスモロールが標準治療と比較して無作為化の 28 日後の死亡割合の低下を示した単施設非盲検無作為化比較試験（JAMA 2013; 310: 1683-91）、及びエスモロールと強心薬であるミルリノンの併用群が、コントロール群及びミルリノン単剤群と比較して、28 日後の死亡割合の低下を示した単施設非盲検無作為化比較試験（Clin Drug Investig 2015; 35: 707-16）の結果が報告されている。また、敗血症に伴う頻脈に対するエスモロールの無作為化比較試験のメタ解析では、エスモロールは死亡率を有意に減少させることが報告されており（Am J Emerg Med 2018; 36: 470-4）、米国の処方データベースを用いたレトロスペクティブ解析では、敗血症に心房細動を合併し、静脈内注射用抗不整脈薬で治療した入院患者の死亡のリスクを薬剤間で比較した結果、他の抗不整脈薬（ジゴキシン、Ca チャネル遮断薬及びアミオダロン）と比較して、 β 遮断薬を静脈内注射した患者では入院中の死亡率が有意に低いことが示された（Chest 2016; 149: 74-

83)。以上のことから、敗血症時の頻脈に対するβ遮断薬での心拍数調節治療により敗血症患者の予後が改善することが示唆されている。

国際的な敗血症診療ガイドライン（SSCG：Surviving Sepsis Campaign Guidelines）にはβ遮断薬の投与に関する記述はないが、国内ガイドラインであるJ-SSCG（2016）には、敗血症性ショックに対するβ遮断薬の有用性に関しては、上記の2つの無作為化比較試験を紹介し、「どちらもβブロッカーの使用により死亡率低下が認められ、rate controlにとどまらない作用の可能性が示唆されている。しかし、敗血症性ショックに対するβブロッカーの有用性に関するエビデンスは未だ少なく controversial である。」と記載されている。

本剤は、血中消失半減期が約4分と調節性に優れ、うっ血性心不全等の心機能低下例に対しても投与可能な静脈内注射用β₁選択的遮断薬である。また、国内の臨床研究でも、敗血症に伴う頻脈性不整脈に対する本剤の臨床的有用性が複数報告されている（日集中医誌 2011; 18: 308、日救急医学会誌 2008; 19: 694 等）。以上より、本剤は心拍数調節治療薬として、敗血症に伴う頻脈性不整脈においても安全に使用できるβ遮断薬であると考え、後期第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-1101-32試験）を実施した。ONO-1101-32試験では、J-SSCG（2016）に準じて適切に治療されているにもかかわらず、心拍数調節治療が必要な敗血症に伴う頻脈性不整脈を対象として実施し、本剤の有効性及び安全性が示されたことから、本剤は敗血症に伴う頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、洞性頻脈）の治療における新たな選択肢となると考える。

機構は、J-SSCG（2016）において、初期輸液に反応しない敗血症性ショックに対しては、昇圧作用のためのノルアドレナリン、心機能改善のためのドブタミン等のカテコラミン投与が推奨されていることから、これらのアドレナリン受容体作動薬を投与している状況で、選択的β₁受容体遮断薬である本剤を投与することの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤はβ₁受容体選択的に作用し、心拍数減少作用を主に示す。そのため、各カテコラミンの他のアドレナリン受容体（α₁、α₂、β₂等）やドパミン受容体（D₁、D₂）に対する作用とは競合しないことから、本剤と併用時のカテコラミンは、血管収縮（α₁、α₂）、陽性変力・変時作用や気管支拡張作用（β₂）、臓器血流維持作用（D₁、D₂）等の薬理学的作用を發揮することが想定される。本剤のβ₁受容体遮断作用は用量依存的であり、カテコラミンと本剤の併用時には、それぞれの用量調節により各カテコラミンのβ₁受容体刺激作用を調節しつつ、適切な心拍数への調節が可能であると考えられる。ONO-1101-32試験におけるカテコラミンの併用状況は表6のとおりであり、カテコラミンとの併用下で本剤の有効性及び安全性が確認された。したがって、アドレナリン受容体作動薬を投与している状況であっても、本剤を投与することは妥当と考える。

表6 カテコラミンの併用状況

	登録前		登録～登録96時間後		登録96時間後以降	
	本剤群 (76例)	既存治療群 (75例)	本剤群 (76例)	既存治療群 (75例)	本剤群 (76例)	既存治療群 (75例)
カテコラミン	100 (76)	100 (75)	100 (76)	98.7 (74)	38.2 (29)	33.3 (25)
ドパミン	9.2 (7)	9.3 (7)	9.2 (7)	4.0 (3)	3.9 (3)	1.3 (1)
ドブタミン	21.1 (16)	18.7 (14)	35.5 (27)	24.0 (18)	11.8 (9)	9.3 (7)
アドレナリン	15.8 (12)	9.3 (7)	25.0 (19)	17.3 (13)	1.3 (1)	4.0 (3)
ノルアドレナリン	96.1 (73)	94.7 (71)	94.7 (72)	96.0 (72)	31.6 (24)	26.7 (20)

併用割合%（併用例数）

機構は、以下のように考える。頻脈性不整脈を呈する敗血症患者への β 遮断薬の投与については、国内外の複数の非盲検無作為化比較試験や臨床研究で有用性が示唆されているものの、J-SSCG (2016)では「敗血症性ショックに対する β ブロッカーの有用性に関するエビデンスは未だ少なく controversial である。」と記載されるにとどまっておらず、臨床的な有用性に関するエビデンスが十分に蓄積されているとは判断できず、本剤の適応については、血圧低下や心不全増悪のリスクを考慮した上で慎重に判断する必要がある。敗血症に伴う頻脈の最も一般的な原因は、血管拡張に伴う相対的循環血液量の減少に対して代償性に心拍出量を維持するという機序によるものである。そのような状況下では、本剤のような β 遮断薬で心拍数を低下させることにより心拍出量の低下を来し、全身状態の更なる悪化を招くリスクがある。そのため、敗血症患者における本剤の投与は、J-SSCG (2016)に準じた治療、特に相対的循環血液量減少に対する十分な輸液負荷による補正や、頻脈を来しうるそれ以外の要因についての是正も行った上で、それでも頻脈が持続する症例に限定して考慮すべきである（「7.R.4 効能・効果及び投与対象について」の項参照）。また、敗血症患者では、心機能低下が高頻度で併発し、本剤の陰性変力作用により心不全の増悪を来す可能性も否定できないことから、本剤投与前の心機能も考慮した上で、本剤の投与の可否を判断する必要があり、本剤投与開始後は、継続的な全身状態のモニタリング下で、血圧、心拍数、心不全悪化等に十分な注意を払い、状態の悪化が生じた場合には速やかな対応をとる必要がある（「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 効能・効果及び投与対象について」の項参照）。

敗血症性ショック時に、昇圧や臓器血流維持（ドパミン受容体刺激作用）を目的として投与されるカテコラミンと本剤が併用されることについて、 β_1 受容体刺激作用を有するカテコラミンも存在することから、 β_1 受容体抑制作用を有する本剤との併用に際しては、それらを十分に考慮して使用するカテコラミンの種類及び投与量を選択する必要がある。ONO-1101-32試験と同様、患者の状態と期待する効果に基づき、併用されるカテコラミンの種類及び投与量が臨床現場の医師により適切に判断されれば、本剤との併用は可能と考える。

以上の検討、並びにONO-1101-32試験の成績（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）を踏まえると、敗血症に対する治療経験が十分にある医師が、投与対象を慎重に選択し、適切な全身管理を行うことができる体制の下で使用することを前提とすれば、本剤は敗血症に伴う頻脈性不整脈に対して、速やかな心拍数管理や、副作用発現時等における速やかな中止が可能な薬剤として、臨床現場に提供する意義があると判断する。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 国内臨床試験の試験デザインについて

申請者は、ONO-1101-32試験の試験デザインについて、以下のように説明した。ONO-1101-32試験の対象患者について、敗血症患者を対象としたエスマロールの臨床研究において心拍数 95 回/分以上が選択基準とされていたこと（JAMA 2013; 310: 1683-91、Clin Drug Investig 2015; 35: 707-16）、頻脈の基準が100回/分以上であること、敗血症患者のICU入室時の100回/分を超える頻脈は予後を悪化させる因子であると考えたことから（Shock 2016; 46: 642-8）、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の患者とした。ONO-1101-32試験の対象である頻脈性不整脈を呈する敗血症患者は死に至る可能性のある重篤な状態にあること、適切な対照となる標準的治療薬がないことから、プラセボ対照又は単一の実薬対照を設定して臨床試験を実施することは困難であった。その代わりに、 β 遮断薬を含めた一部の抗不整脈薬や電氣的除細動を併用禁止とした上で、本剤を投与しない既存治療群を比較対照

群として設定し、非盲検無作為化比較試験を実施することとした。なお、有効性の主要評価項目は客観的な指標である心拍数であり、安全性評価において重要と考える本剤の薬理作用に基づく循環動態に対する影響も、血圧等の客観的な指標を中心に評価するため、非盲検下で、また単一の実薬対照を設定せずとも有効性及び安全性の一定の評価は可能であると考えた。

ONO-1101-32 試験を非盲検試験として実施したことを踏まえ、治療介入等に関する群間の偏りが群間比較に及ぼした影響について、申請者は以下のように説明した。ONO-1101-32 試験における前治療及び併用療法は、表 7 のとおりであった。

表 7 前治療及び併用療法

	登録前		登録～登録 96 時間後		登録 96 時間後以降	
	本剤群 (76 例)	既存治療群 (75 例)	本剤群 (76 例)	既存治療群 (75 例)	本剤群 (76 例)	既存治療群 (75 例)
I 群抗不整脈薬	0 (0)	0 (0)	5.3 (4)	6.7 (5)	1.3 (1)	2.7 (2)
II 群抗不整脈薬 (β 遮断薬)	0 (0)	1.3 (1)	1.3 (1)	14.7 (11)	18.4 (14)	16.0 (12)
III 群抗不整脈薬	1.3 (1)	2.7 (2)	3.9 (3)	9.3 (7)	2.6 (2)	4.0 (3)
IV 群抗不整脈薬	0 (0)	0 (0)	2.6 (2)	0 (0)	2.6 (2)	0 (0)
ジギタリス製剤	0 (0)	0 (0)	2.6 (2)	1.3 (1)	0 (0)	0 (0)
カテコラミン	100 (76)	100 (75)	100 (76)	98.7 (74)	38.2 (29)	33.3 (25)
ドパミン	9.2 (7)	9.3 (7)	9.2 (7)	4.0 (3)	3.9 (3)	1.3 (1)
ドブタミン	21.1 (16)	18.7 (14)	35.5 (27)	24.0 (18)	11.8 (9)	9.3 (7)
アドレナリン	15.8 (12)	9.3 (7)	25.0 (19)	17.3 (13)	1.3 (1)	4.0 (3)
ノルアドレナリン	96.1 (73)	94.7 (71)	94.7 (72)	96.0 (72)	31.6 (24)	26.7 (20)
電氣的除細動	0 (0)	0 (0)	5.3 (4)	2.7 (2)	0 (0)	2.7 (2)

併用割合% (併用例数)

併用療法としてのβ遮断薬の使用割合が既存治療群で本剤群と比べて多かったこと(本剤群 1.3% (1/76 例)、既存治療群 14.7% (11/75 例)) について、ONO-1101-32 試験ではβ遮断薬は併用禁止薬とされていたが、治験責任医師等が必要と判断した場合の救済治療として使用可能であったことから、既存治療群では本剤群に比べ、β遮断薬の使用が多くなったものとする。群間比較に及ぼす影響として、頻脈性不整脈に対するβ遮断薬の心拍数調節及び抗不整脈作用が既存治療群でも発揮されることにより、有効性評価では本剤群と既存治療群の薬効差が小さくなった可能性があり、安全性評価では、本来発現するはずであった既存治療群での有害事象(頻脈や新たな不整脈の発生等)が減少した可能性がある。また、併用療法としてのドブタミンの使用割合が本剤群で既存治療群と比べて多かった(本剤群 35.5% (27/76 例)、既存治療群 24.0% (18/75 例))。併用理由は、合併症(敗血症、敗血症性ショック)が多く(本剤群 32.9% (25/76 例)、既存治療群 22.7% (17/75 例))、群間比較に及ぼす影響として、ドブタミンは後負荷を軽減することで心拍数及び心収縮力を増加させるため、心拍数が増加し、本剤群と既存治療群の薬効差が小さくなった可能性がある。さらにドブタミンの催不整脈作用により新たな不整脈の発現が増加することにより本剤群と既存治療群の薬効差が小さくなった可能性がある。安全性評価では、ドブタミンの後負荷軽減作用による全身末梢血管抵抗の減少により、本剤群で有害事象としての血圧低下が増加した可能性があるが、その一方で、ドブタミンによる心拍数及び心収縮力の増加作用は、有害事象としての徐脈や心不全の発生を減少させた可能性がある。ONO-1101-32 試験で認められた併用薬の併用割合の投与群間の不均衡は、想定される影響の多くが本剤の有効性及び安全性評価に不利な方

向に現れると想定されることから、本試験では敗血症に伴う頻脈性不整脈に対する本剤の有効性及び安全性が過大に評価されてはいないと考える。

機構は、以下のように考える。ONO-1101-32 試験の対象患者の頻脈の基準を心拍数 100 回/分以上としたことは、頻脈の定義及び既存の臨床研究の成績等を考慮すると妥当である。ONO-1101-32 試験を非盲検試験として実施としたことについては、試験実施中の介入や評価にバイアスが混入した可能性は否定できないが、対象疾患の重篤性、心拍数を監視しながら投与量を調節する薬剤であるという本剤の特性、有効性の評価項目がいずれも客観的な指標であったこと等を考慮すると、本試験の成績に基づき本剤の有効性に関する一定の評価は可能であると判断する。併用薬の使用状況について、 β 遮断薬やドブタミンの使用割合に群間差が認められており、有効性及び安全性の結果に影響した可能性が否定できないものの、有効性に関してはいずれの併用薬についても本剤群と既存治療群の群間差が小さくなる方向に影響した可能性が考えられ、少なくとも本剤の有効性を過大評価させるものではないと考える。安全性に関しては、ドブタミンの併用により、本剤による心不全の増悪や徐脈に関する有害事象がマスクされた可能性は否定できず、本剤のリスクを過少評価した可能性があるが、ドブタミンの併用割合の群間差を考慮すると安全性の成績に対する影響は限定的と考えられること、臨床現場での使用に際しては、ドブタミンが本剤に併用される場合も想定されることを踏まえると、ONO-1101-32 試験の成績より本剤を敗血症に伴う頻脈性不整脈に使用した際の安全性に関する一定の評価を行うことは可能と考える。

以上より、ONO-1101-32 試験の結果に基づき本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2.2 国内臨床試験の有効性の評価項目について

申請者は、ONO-1101-32 試験の主要評価項目として「登録 24 時間後における心拍数を 60～94 回/分に調節できた被験者割合」を設定した根拠及び妥当性について、以下のように説明した。

敗血症治療において本剤に期待される効果（臨床的な意義）と、心拍数の減少効果との関係は、次のとおりである。敗血症に併発する過剰な頻脈は予後を悪化させる要因であり、敗血症時の頻脈に対し、 β 遮断薬である本剤での心拍数調節治療により敗血症患者の予後が改善することが期待される（「7.R.1 臨床的位置付けについて」の項参照）。ONO-1101-32 試験で、目標心拍数を「60～94 回/分」、評価タイミングを「登録 24 時間後」と設定した根拠を以下に挙げる。

- ・ 敗血症性ショック患者の予後因子として発症から 24 時間後の心拍数（95 回/分未満）が同定されたとの報告があること（Crit Care Med 1987; 15:923-9）
- ・ β 遮断薬による 95 回/分未満の心拍数のコントロールが敗血症患者の予後を改善させることが示唆されていること（JAMA 2013; 310: 1683-91、Clin Drug Investig 2015; 35: 707-16）
- ・ 94 回/分以下の心拍数へのコントロールは血行動態不安定な敗血症患者における血圧低下のリスクを上昇させないことが示唆されていること（JAMA 2013; 310: 1683-91、Clin Drug Investig 2015; 35: 707-16）
- ・ 正常な洞調律の心拍数の下限が 60 回/分以上であること

敗血症の一般的な治療期間は 3～4 週間であり、当該期間に治療が成功しない場合、患者の予後は極めて不良である一方、当該期間に治療が成功し、退院することができれば、その後の予後は比較的良好である（JAMA 2013; 309: 1154-62、N Engl J Med 2012; 366: 2055-64）。したがって、敗血症の生命予後に関

する患者転帰を評価する上で登録 28 日後の死亡割合等、客観的な生命予後に関する指標を主要評価項目に設定することも検討したが、登録 28 日後の死亡割合を主要評価項目として本剤群の既存治療群に対する優越性を検証する場合に必要な被験者数は 572～1836 例⁵⁾であり、脱落率 10%を加味すると最大約 2000 例必要と考えられたため、国内試験としては被験者組入れが難しく実施困難と判断した。以上に加え、頻脈及び心房細動の発症は、敗血症を含む重症疾患における独立した予後因子であることが報告されていること（Crit Care Med 1987; 15: 923-9、Shock 2016; 46: 642-48 等）も踏まえて、ONO-1101-32 試験では、主要評価項目として「登録 24 時間後における心拍数を 60～94 回/分に調節できた被験者割合」を設定した上で、「登録 28 日後の死亡割合」等を副次評価項目として、本剤の有効性を評価することとした。

機構は、以下のように考える。過去の臨床試験やメタ解析により、頻脈を伴う敗血症患者において、β 遮断薬投与による頻脈の改善が予後の改善に寄与する可能性が示唆されてはいるものの、J-SSCG (2016) において「有用性に関するエビデンスは未だ少なく controversial である」とされており、現時点ではエビデンスとして十分に確立したものであるとまでは判断できない。このような状況では、本来であれば、敗血症に伴う頻脈性不整脈の治療における真のエンドポイントと考えられる生命予後の改善効果を評価すべきであるが、生命予後に関する指標を主要評価項目として本剤の有効性を検証するために必要な日本人被験者数を集積することは困難である。本剤の有効性の評価に際しては、本剤の薬理作用も考慮して心拍数の調節に関する指標を主要評価項目とし、生命予後に関する患者転帰が客観的に評価可能な指標を副次評価項目としたことはやむを得ない。心拍数の治療目標として、心拍数を 60～94 回/分と設定したこと、評価時期として登録 24 時間後を設定したこと、生命予後に関する指標として、本剤投与開始 28 日後の死亡割合を設定したことは、申請者の説明を踏まえると妥当と判断する。ただし、本剤の有効性については、主要評価項目とされた心拍数の調節効果に加え、生命予後や臨床的な意義に関する複数の副次評価項目の結果も考慮して、総合的に評価する必要がある。本剤の有効性に関しては、次項で引き続き検討する。

7.R.2.3 国内臨床試験における本剤の有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明した。ONO-1101-32 試験において、J-SSCG (2016) に準じて適切に治療されているにもかかわらず心拍数調節治療が必要な、頻脈性不整脈を呈する敗血症患者に本剤を投与した結果、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/分に調節できた被験者割合は、既存治療群と比較して本剤群で有意に高く（表 3 参照）、登録 168 時間後までに新たな不整脈を発現した被験者の割合及び登録 28 日後の死亡割合は、既存治療群と比較して本剤群で低かった。以下の検討結果も踏まえ、当該試験結果から本剤の敗血症に伴う頻脈性不整脈に対する有効性は示されたと考える。

① 既存治療群と比較して本剤群で死亡割合が低かったことの意義

ONO-1101-32 試験における登録 28 日後までの死亡例（本剤群 9 例、既存治療群 15 例）の死亡理由の内訳は、本剤群では、敗血症（2 例）、敗血症性ショック（3 例）又は多臓器不全（6 例、重複あり）、既存治療群では、敗血症性ショック（3 例）、多臓器不全（4 例）、ARDS の悪化、急性心筋梗塞、誤嚥

⁵⁾ 海外の敗血症患者を対象に実施された他剤の臨床試験成績（JAMA 2013; 309: 1154-62、JAMA 2003; 290: 238-47 等）を参考に、既存治療群の 28 日後の死亡割合を 25～35%、本剤群の既存治療群に対する 28 日後の死亡割合のリスク比を 0.65～0.75 と仮定して、検出力 90%、有意水準両側 5%の条件下で算出

性肺炎、蓄膿、悪性リンパ腫、心不全、腸壊疽、出血性ショック（各1例）であった。敗血症や敗血症性ショックの病態では、感染による臓器障害や循環不全による臓器血流の低下等から、原疾患や合併症の悪化とともに多臓器不全、ARDS、急性心筋梗塞、消化管合併症（腸管虚血、穿孔、出血等）、脳梗塞等が死亡の要因となることがある。また、敗血症では血液凝固・線溶系に異常をきたし、高頻度でDICを合併する。DICでは、凝固亢進によって血栓の多発による血液循環障害がARDS、心筋梗塞、脳梗塞、腸管虚血等を起こす。また、線溶亢進によって出血しても止血ができなくなり出血性ショックを起こすこともある。さらに、敗血症性ショックは、血管拡張に伴う相対的血管血液量減少によるショックだけでなく、sepsis induced myocardial dysfunction (SIMD) と呼ばれる敗血症による心機能障害によってショックを呈することもあり、心不全の悪化による死亡は想定される。以上より、敗血症では、高度の炎症や血液凝固・線溶系の異常、循環動態不全により、様々な死亡理由が想定され、ONO-1101-32試験の本剤群及び既存治療群において認められた死亡は概ね敗血症又は敗血症性ショックに関連した死亡であると考えことから、登録28日後の被験者の死亡割合が既存治療群と比較して本剤群で低かったことは、本剤投与により敗血症又は敗血症性ショックによる死亡が減少することを示唆しており、一定の臨床的意義があると考えられる。

② 敗血症に伴う頻脈性不整脈に対する心拍数コントロールの意義

ONO-1101-32試験で評価された心拍数のコントロール状況と予後改善との関係を検討するために、主要評価項目の達成例と非達成例の各評価項目の結果を比較した。登録28日後の死亡割合は、主要評価項目の達成例では本剤群7.3% (3/41例) 及び既存治療群12.0% (3/25例)、非達成例では本剤群17.6% (6/34例) 及び既存治療群24.0% (12/50例) であり、両群とも達成例では非達成例と比較して登録28日後の死亡割合が低値であった。登録168時間後までに新たな不整脈を発現した被験者割合は、達成例では本剤群2.4% (1/41例) 及び既存治療群24.0% (6/25例)、非達成例では本剤群17.6% (6/34例) 及び既存治療群26.0% (13/50例) であり、両群とも達成例では非達成例と比較して、新たな不整脈の発現した被験者割合は低値であった。いずれの評価項目に関しても、主要評価項目の達成例では非達成例と比較して好ましい傾向であった。なお、登録28日後における生存例と死亡例の各評価項目の結果を比較した場合、生存例では死亡例と比較して、主要評価の達成割合が高く、登録24時間後及び登録96時間後の心拍数が低値であり、新たな不整脈を発現した被験者割合が低値であった。

以上の心拍数のコントロール状況と死亡を含む他の評価項目との関係は本剤群と既存治療群の間で一貫しており、敗血症に伴う頻脈性不整脈に対する心拍数コントロールの重要性を示唆するものと考えられる。

③ 補足的解析

ONO-1101-32試験の登録時に確認された頻脈や血圧低下の状態に、登録前に認められていた外傷の既往や出血が影響を及ぼした可能性が否定できないとの機構の指摘を受け、ONO-1101-32試験のFASのうち、外傷や出血が認められた14例（本剤群7例、既存治療群7例）を除いた集団の有効性及び安全性の結果を確認した。上記14例を除いた集団における、登録24時間後の心拍数を60～94回/分に調節できた被験者の割合は、本剤群55.9% (38/68例)、既存治療群35.3% (24/68例)、登録168時間後までに新たな不整脈を発現した被験者の割合は、本剤群10.3% (7/68例)、既存治療群26.5% (18/68例)、登録28日後の死亡割合は、本剤群11.8% (8/68例)、既存治療群19.1% (13/68例) であった。以上より、上記症例を除いた場合においてもONO-1101-32試験で認められた本剤の有効性等に関する結論に影響はないと考える。

申請者は、上記①～③の検討の結果、本剤の有効性について以下のように説明した。ONO-1101-32 試験にて示された有効性の各評価項目について、いずれも本剤群で既存治療群と比較して良好な成績が得られている。また、ONO-1101-32 試験では主要評価項目の達成（登録 24 時間後の心拍数を 60～94 回/分に調節）と登録 28 日後の死亡割合低下の関連性が示唆され、これは敗血症に伴う頻脈において、本剤は心拍数を 60～94 回/分に調節することにより心臓への負荷を軽減するとともに、新たな不整脈の発現を抑制することにより、死亡の減少をもたらす可能性があることを示しているものと推察する。ONO-1101-32 試験のデザインは必ずしも最適なものとはいえないが、疾患の重篤性や有効な治療薬が存在しないことも考慮すると、当該試験の成績に基づき、頻脈性不整脈を呈する敗血症患者において臨床的に意義のある本剤の有効性が示されていると判断できるものと考ええる。

機構は、以下のように考える。ONO-1101-32 試験において、本剤群では既存治療群に比べて、主要評価項目とされた登録 24 時間後における心拍数を 60～94 回/分に調節できた被験者割合が有意に高く、副次評価項目とされた登録 28 日後の死亡割合が低く、新たな不整脈の発生も少なかった。

ONO-1101-32 試験の症例数を考慮すると、本剤の生命予後への影響について統計学的検定に基づく群間比較結果を根拠として評価することは困難であるが、本剤群では既存治療群と比較して、死亡例が少ない結果が得られた。

評価項目間の関連性に関する部分集団毎の検討結果については、各部分集団の症例数が少ないため厳密な比較は困難ではあるものの、主要評価項目の達成例では非達成例と比較して登録 28 日後の死亡割合を含む複数の副次評価項目で好ましい傾向が示されており、概ね全ての評価項目について本剤群では既存治療群を上回る有効性が一貫して示唆されていると考える。

治験登録前に外傷や出血が認められた被験者 14 例については、各被験者の詳細な背景情報の提出を受けて慎重に確認した結果、概ね敗血症に伴う頻脈性不整脈の評価対象として適切な症例と判断された。したがって、ONO-1101-32 試験において、本剤の有効性及び安全性は概ね適切な被験者を対象として評価できていると判断され、当該被験者を除いた上記の事後的な追加解析（補足的解析）の結果からも ONO-1101-32 試験の成績を基に本剤の有効性及び安全性を評価することの妥当性が支持されているものと判断する。

以上より、ONO-1101-32 試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果から総合的に、頻脈性不整脈を有する敗血症患者の治療における、臨床的に意義のある本剤の有効性が示唆されたと判断するが、本剤の有効性については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3 安全性について

機構は、頻脈性不整脈を呈する敗血症患者について、ONO-1101-32 試験で認められた有害事象の内容は、既承認の効能・効果の臨床試験等と同様であり、新たな事象についての注意喚起を行う必要はないと考える。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、及び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-1101-32 試験で認められた本剤の有効性を踏まえると、敗血症に伴う頻脈性不整脈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.3.1 血圧低下に関する有害事象について

申請者は、本剤投与時の血圧低下のリスクについて、以下のように説明した。ONO-1101-32 試験における血圧低下に関する有害事象⁶⁾は、本剤群 14.3% (11/77 例) 及び既存治療群 2.7% (2/74 例) に認められ、本剤群の 7.8% (6/77 例：血圧低下 5 例、低血圧 1 例) は本剤との因果関係が否定されなかった。本剤との因果関係が否定されなかった 6 例の血圧低下又は低血圧は、いずれも本剤の投与開始後又は増量後約 2 時間以内 (投与量 1~15 µg/kg/min) に認められた。これら 6 例中 3 例 (血圧低下 3 例) は重篤な有害事象であったが、いずれも本剤の減量又は中止及びその他の処置により回復又は軽快した。また、重篤な有害事象であった 3 例の血圧低下は、いずれも本剤の投与開始約 2 時間以内 (投与量 1~2 µg/kg/min) に認められた。

機構は、ONO-1101-32 試験において、心停止や重篤な血圧低下に関する有害事象が認められていることから、症例の臨床経過も踏まえて、実臨床下で本剤使用時に心停止等の重大な転機に至る前にこれらのリスクを管理可能であるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ONO-1101-32 試験の本剤群において重篤な副作用は 5/77 例 (血圧低下 2 例、血圧低下・心拍数減少、心停止、駆出率減少各 1 例) に認められた。「血圧低下・心拍数減少」を発現した 69 歳男性では、登録時の血圧は 101/69 mmHg、本剤投与後に血圧 86/54 mmHg に低下していたにもかかわらず 1 µg/kg/min から 2 µg/kg/min に増量し、増量 40 分後に無脈性電気活動 (血圧 50/20 mmHg) となり治験中止に至ったが、心肺蘇生処置により回復した。また、「心停止」を発現した 83 歳女性では、投与開始時の血圧は 102/53 mmHg、3 µg/kg/min へ増量 26 分後 (増量時点の血圧 106/55 mmHg) に血圧が 62/41 mmHg に低下したにもかかわらず減量した上で (3 から 1 µg/kg/min へ) 本剤の投与が継続され、約 10 分後に心停止 (心室細動) となり投与中止に至ったが、心肺蘇生処置により心拍再開した。これらの状況を踏まえ、治験期間中に治験薬の投与中止基準を変更した⁷⁾。

β 遮断薬である本剤は血圧低下のリスクを有すると考えられるが、本剤の血中消失半減期は約 4 分と短いため、本剤の減量又は投与中止により、β 遮断作用が遷延することなく、低下した血圧の回復が期待できると考える。また、投与開始時及び増量時に適切なモニタリングを実施することにより、重篤な血圧低下のリスクを軽減できると考える。したがって、添付文書において、既承認効能・効果と同様、心電図、血圧等、心機能をモニターしながら投与するとともに、血圧低下又は徐脈を認めた場合等は減量又は投与中止する旨を注意喚起した上で、適切な投与対象の選択及び用量調節に関する注意喚起を行うことにより (「7.R.4 効能・効果及び投与対象について」及び「7.R.5 用法・用量について」の項参照)、本剤投与に起因する血圧低下は管理可能と考える。なお、本剤の減量又は投与中止に関する血圧の目安は、既存効能・効果と同様、日本救急医学会におけるショックの目安である収縮期血圧 90 mmHg とすることとする。

機構は、以下のように考える。敗血症では、血管拡張に伴う相対的循環血液量の減少に対する代償性の頻脈を生じること、また敗血症に伴い心機能低下を生じることが知られており、心機能低下が血圧低

⁶⁾ MedDRA PT 「血圧低下」「低血圧」「敗血症性ショック」「ショック」

⁷⁾ 変更前：①~③のいずれかの有害事象発現のため、本剤の投与が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合 ①低血圧の発現 (目安として収縮期血圧が登録直前の値から 20%以上の低下)、②徐脈の発現 (目安として心拍数 60 回/分以下)、③その他の有害事象の発現

変更後：変更前の投与中止基準に加え、①~③のいずれかを満たした場合 ①収縮期血圧 70 mmHg 未満、②収縮期血圧が登録時の値から 20%以上低下かつ収縮期血圧 80 mmHg 未満、③心拍数が 50 回/分未満

下の一因となる場合も考えられることから、本剤の陰性変時作用及び陰性変力作用により血行動態がさらに悪化するリスクが懸念される。このため、頻脈性不整脈を呈する敗血症患者への本剤の投与で、最も重要な安全性上の懸念は、血圧低下及びそれに付随する心停止等のリスクであると考えられ、ONO-1101-32 試験で本剤の投与開始時及び増量時に血圧低下等の有害事象が多く発現し、心肺蘇生を要する心停止や重篤な低血圧が認められたことは重大な結果である。上述した本剤の作用機序、敗血症の病態及び臨床試験成績を踏まえると、低血圧の敗血症患者では本剤の投与は避けるべきであり、本剤投与前の心機能及び血圧を観察して投与の可否を慎重に判断する必要がある（「7.R.4.2 敗血症性ショックの患者への投与について」及び「7.R.4.3 投与前の血圧の基準の必要性について」の項参照）。

本申請の投与対象は、敗血症性ショックを含めた、全身状態が非常に悪い患者であり、本剤投与に際しては、致死的な状況も含めた重篤な血行動態悪化のリスクが伴うことから、ICU、CCU 及びそれに準じた全身管理が可能な施設において、敗血症に対する治療の経験が十分にある医師のもとで、心拍数、血圧を含めた連続的なモニタリング下で本剤の投与が行われる必要がある。また、本剤の投与開始後には、血圧、脈拍を含めた患者の状態の変化に常に留意する必要がある。過度の血圧低下が認められた場合は、速やかに本剤の減量又は投与中止を行う必要がある。ONO-1101-32 試験では、試験開始時点での本剤の投与中止基準では、心停止を含む、血圧低下に関連した重篤な有害事象が予防できなかったことから、実臨床においても、より保守的な本剤の減量や中止の目安を設定する必要がある。申請者の示した投与中止基準の見直しについては、治験期間の終了間際に行われたため、実際に、新たに設定された基準を遵守することにより、血圧低下、ショック等の有害事象の発現を予防することが可能であるか否かについては、情報がほとんど得られていない。しかしながら、試験開始当初は、収縮期血圧が登録直前の値から 20%以上の低下と中止基準はあるものの、中止を考慮すべき収縮期血圧の具体的な目安となる数値が示されていなかったこと、投与開始時の血圧が既に特に低い症例では、20%以上の低下は臨床的に大きな問題となり得ると考えられることから、それらが治験期間中の過度の血圧低下やそれに伴う心停止等の重篤な有害事象の発現を十分に抑制できなかった理由の一つであった可能性がある。加えて、既承認効能・効果における減量又は投与中止の目安、臨床試験では収縮期血圧 86 mmHg となった患者で、心停止等を生じていたことを考慮すると、敗血症に伴う頻脈性不整脈においても「収縮期血圧 90 mmHg 未満」を本剤の減量又は投与中止の目安とする申請者の対応は妥当と考える。

なお、ONO-1101-32 試験では、血圧低下に関する有害事象は、本剤投与開始後 2 時間以内及び増量直後に多い傾向が示されたことから、本剤の投与開始直後（特に 2 時間以内）や、増量直後には、患者の血圧等の変化に特に注意してモニタリングを行う必要がある。

添付文書（案）における血圧、心拍数のモニタリングや血圧低下に基づく本剤の減量又は中止基準の注意喚起の内容については、以上の検討結果も踏まえた上で、「7.R.4 効能・効果及び投与対象について」及び「7.R.5 用法・用量について」の項で引き続き検討する。

7.R.3.2 徐脈に関する有害事象について

申請者は、本剤投与時の過度の心拍数低下や徐脈のリスクについて、以下のように説明した。ONO-1101-32 試験における徐脈に関する有害事象⁸⁾は、本剤群 7.8% (6/77 例) に認められ、既存治療群では認められなかった。本剤群の 5.2% (4/77 例：徐脈 2 例、心停止、心拍数減少各 1 例) は本剤との因果関係が否定されず、4 例中 2 例は重篤な有害事象（心停止、心拍数減少）であったが、いずれも本剤の減量

⁸⁾ MedDRA PT 「徐脈」「心停止」「心肺停止」「心拍数減少」「無脈性電気活動」

又は中止及びその他の処置により回復又は軽快した。本剤は β_1 選択的遮断薬であり、心拍数の減少が主作用となるが、本剤は短時間作用型 β_1 遮断薬であることから、適切な用量調節により対処が可能であると考えられる。したがって、7.R.5 の項で記載したような注意喚起を行うことにより、本剤投与に起因する徐脈についても管理可能と考えられる。

機構は、以下のように考える。本剤の投与目的は心拍数の低下であるが、過度の心拍数低下は臨床問題となる。臨床現場での本剤の投与時には、心拍数の過度の低下に至らないよう、連続的な心電図モニターの使用により心拍数を監視し、慎重に用量調節する等適切な管理を行うとともに、徐脈の出現時には、本剤の減量や中止を含め、速やかに適切な対処がなされる必要がある。本剤投与前及び投与中の心拍数の連続的なモニタリングは、血圧とともに、常に敗血症患者の状態の継続的な監視の一環として行われるべき基本的な事項であり、添付文書（案）の心拍数に関連するモニタリングや、本剤の減量又は投与中止に関する注意喚起は概ね適切と判断するが、徐脈に関する注意喚起の詳細については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.3 心不全の増悪について

申請者は、本剤投与時の心不全悪化のリスクについて、以下のように説明した。ONO-1101-32 試験において、心不全に関する有害事象⁹⁾は、本剤群 2.6% (2/77 例)、既存治療群 1.4% (1/74 例) に認められ、本剤群の 1 例（駆出率減少）は本剤との因果関係が否定されず、重篤な有害事象とされた。本剤群の心不全に関する有害事象はいずれも軽快又は回復した。なお、登録時の LVEF50%未満の患者の割合は、本剤群 37.3% (28/75 例)、既存治療群 33.3% (25/75 例)、LVEF50%以上の患者は本剤群 62.7% (47/75 例) 及び既存治療群 66.7% (50/75 例) であったが、登録時の LVEF 別（50%以上、50%未満）の部分集団間で有効性及び安全性に異なる傾向はみられなかった。ただし、ONO-1101-32 試験における心エコーによる LVEF は安全性の評価項目であり、有効性の評価項目には設定されていなかったため、同一被験者での測定においては、測定方法（経胸壁又は経食道）及び計測方法（M モード又は断層法等）が統一されていたものの、被験者間では統一されていなかった。ONO-1101-32 試験により、本剤の有効性及び安全性が確認されているものの、本剤の β 遮断作用により、期待される頻脈性不整脈抑制効果以上に心機能抑制による血圧低下等が認められた場合には、循環不全が悪化するリスクが考えられる。したがって、本剤を頻脈性不整脈を呈する敗血症患者に投与する際には、ICU、CCU 及びそれに準じた全身管理が可能な施設において、敗血症治療の経験が豊富な医師が使用することが心不全に至るリスクの最小化に繋がると考える。また、本剤投与により循環不全が悪化するリスク及び循環不全が悪化した際の注意喚起が必要と考え、添付文書の効能・効果に関連する注意にて注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。 β 遮断薬は心筋の収縮力を低下させるため、本申請の対象においては、患者の状況によっては、本剤投与に伴い心不全が増悪する可能性があることに十分注意する必要がある。特に敗血症そのものにより心機能が低下する可能性があるため、本剤の投与前及び投与中の患者では心機能を十分に考慮した上で、本剤投与及び継続の可否を判断する必要がある。ONO-1101-32 試験における LVEF に基づく部分集団間の比較には限界があり、特に敗血症の影響や患者の基礎心疾患によって LVEF が低下している患者では、心不全の増悪のリスクが高まる可能性が否定できていないため、本剤

⁹⁾ MedDRA PT 「心不全」「駆出率減少」

の投与の可否の判断は慎重に行う必要がある。また、うっ血性心不全の状態にある患者、心原性ショックの患者では本剤の投与を避けるべきと考えるが、心不全の増悪リスクに関する注意喚起の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 効能・効果及び投与対象について

7.R.4.1 敗血症に伴う頻脈性不整脈として、心房細動、心房粗動及び洞性頻脈を含めることについて

機構は、①心房細動、心房粗動及び洞性頻脈の各部分集団について、本剤群と既存治療群で有効性及び安全性に異なる傾向が認められないのか、②洞性頻脈については、救急診療指針において原疾患の治療を優先するとされていることも踏まえ、本剤の投与対象とすることが妥当であるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ONO-1101-32 試験における頻脈性不整脈の種類別の有効性の結果は、表 8 のとおりであった。なお、心房粗動に該当する被験者は心房細動と心房粗動を併発していた 1 例のみであったことから、部分集団解析の対象外とした。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/分に調節できた被験者割合は、洞性頻脈の部分集団では、本剤群で既存治療群に比べて高かった。一方、心房細動の部分集団では群間差が認められなかったが、これは既存治療群で主要評価項目を達成した 5 例のうち 3 例に、登録 24 時間後までに救済治療として併用禁止薬の β 遮断薬を投与されたことが主要評価項目の達成に影響したことが推察された。登録 168 時間後までに新たな不整脈を発現した被験者の割合及び登録 28 日後の死亡割合は、いずれの部分集団においても、本剤群で既存治療群と比べ低かった。以上より、心房細動及び洞性頻脈の各部分集団において、本剤の有効性に違いはないと考える。

表 8：頻脈性不整脈の種類別の有効性（FAS）

	心房細動		洞性頻脈	
	本剤群 (17 例)	既存治療群 (12 例)	本剤群 (57 例)	既存治療群 (63 例)
登録 24 時間後における心拍数を 60～94 回/分に調節できた被験者割合	41.2 (7/17)	41.7 (5/12)	59.6 (34/57)	31.7 (20/63)
登録 168 時間後までに新たな不整脈を発現した被験者割合	5.9 (1/17)	16.7 (2/12)	10.5 (6/57)	27.0 (17/63)
登録 28 日後の死亡割合	5.9 (1/17)	41.7 (5/12)	14.0 (8/57)	15.9 (10/63)

%（例数）、登録 24 時間後の心拍数データがない被験者は non-responder（調節できなかった被験者）として扱われた

安全性について、ONO-1101-32 試験における頻脈性不整脈の種類別の有害事象の発現割合は表 9 のとおりであり、心房細動の部分集団と洞性頻脈の部分集団で異なる傾向はみられなかった。

表 9：頻脈性不整脈の種類別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	心房細動		洞性頻脈	
	本剤群 (17 例)	既存治療群 (12 例)	本剤群 (59 例)	既存治療群 (62 例)
有害事象	47.1 (8)	50.0 (6)	69.5 (41)	61.3 (38)
重篤な有害事象	5.9 (1)	0 (0)	13.6 (8)	12.9 (8)
投与中止に至った有害事象	5.9 (1)	—	13.6 (8)	—
血圧低下に関する有害事象 ^a	17.6 (3)	0 (0)	13.6 (8)	3.2 (2)
徐脈に関する有害事象 ^b	5.9 (1)	0 (0)	8.5 (5)	0 (0)
心不全に関する有害事象 ^c	0 (0)	0 (0)	3.4 (2)	1.6 (1)

発現割合%（発現例数）

a：MedDRA PT「血圧低下」「低血圧」「敗血症性ショック」「ショック」

b：MedDRA PT「徐脈」「心停止」「心肺停止」「心拍数減少」「無脈性電気活動」

c：MedDRA PT「心不全」「駆出率減少」

洞性頻脈については原疾患の治療を優先することが原則であり、ONO-1101-32 試験においても頻脈の原因である敗血症に対する治療を予め行い、それにも関わらず頻脈が持続する患者を対象としていたことから、添付文書においても敗血症に対する治療を本剤投与に優先して行うことが明確となるよう注意喚起する予定である。

なお、敗血症発症後に心房細動を発症した症例の部分集団（本剤群 10 例、既存治療群 8 例）と心房細動（発作性及び持続性）の既往のある症例の部分集団（本剤群 10 例、既存治療群 6 例）で、本剤の有効性と安全性に異なる傾向はみられなかった。

機構は、洞性頻脈の部分集団では、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/分に調節できた被験者割合が本剤群で既存治療群と比較して高い一方で、登録 28 日後の死亡割合に大きな群間差がなかったことを踏まえ、敗血症に伴う洞性頻脈において本剤による心拍数コントロールに意義があるといえるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。上述した部分集団解析の結果、洞性頻脈の患者では、登録 28 日後の死亡割合に大きな群間差はなかったものの、登録 168 時間後までに新たな不整脈を発現した被験者の割合は本剤群 10.5%（6/57 例）、既存治療群 27.0%（17/63 例）、ハザード比 [95% CI] は 0.372 [0.147, 0.945] と本剤投与により新たな不整脈の発現が抑制されることが示唆された。また、洞性頻脈の患者において、主要評価項目の達成例で非達成例と比較して登録 28 日後の死亡割合が低く、登録 168 時間後までの新たな不整脈の発現例で非発現例と比較して登録 28 日後の死亡割合が高く、全体集団と同様の傾向が示された。以上より、洞性頻脈の患者においても、本剤を用いて心拍数を 60～94 回/分に調節すること、及び新たな不整脈の発現を抑制することは、死亡の減少につながる可能性があると考えられ、本剤による心拍数コントロールに意義はあるものと考えられる。

機構は、以下のように考える。心房細動について、部分集団解析では主要評価項目で本剤群と既存治療群で差がみられなかったものの、本剤による新たな不整脈の発現の抑制及び死亡割合が低い傾向は示されていること等から、有効性は期待できる。安全性について、部分集団解析の結果からは頻脈性不整脈の種類による大きな違いは示されていないと判断する。ONO-1101-32 試験では心房粗動の患者は心房細動との合併例の 1 例のみであったため、敗血症に伴う心房粗動における本剤の有効性及び安全性は不明である。しかしながら、心房細動と心房粗動は、両者が併存する場合も多く、敗血症患者において両不整脈が生じた場合、有効な心房収縮が得られない等の血行動態に及ぼす影響には共通の部分が多いこと、既承認の手術時及び手術後並びに心機能低下例における頻脈性不整脈に係る本剤の効能・効果には、

心房細動とともに心房粗動も含まれていること、本剤の作用機序等を総合的に判断すると、本申請の適応の範囲においても、心房細動とともに心房粗動も含めることが妥当と考えられる。

洞性頻脈については、部分集団解析の結果を踏まえると、心房細動等の他の頻脈性不整脈と同様に、本剤による心拍数の減少と新たな不整脈の発現を抑制する傾向は示されていることから、有効性は期待でき、他の頻脈性不整脈と安全性が異なる傾向は示されていないと判断する。ただし、敗血症患者における洞性頻脈は、血管拡張に伴う相対的循環血液量の減少に対する代償性の頻脈として生じている可能性があることから、まず十分な補液を行い血管内容量を確保し、循環動態を適正に保つことが重要である。そのような治療を行った上でも洞性頻脈が持続するような症例に限り、本剤の投与を考慮すべき旨を注意喚起した上で、洞性頻脈を本申請の適応の範囲に含めることが適切と判断する。

7.R.4.2 敗血症性ショックの患者への投与について

機構は、敗血症性ショック（輸液補正をしても平均動脈血圧 65 mmHg 以上を保つのに血管収縮薬を必要とし、かつ血清乳酸値 2 mmol/L を超える）のある患者では血圧低下やそれに伴う血行動態悪化のリスクが高いと考えられることから、敗血症性ショックの患者への本剤投与を可能とすることの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ONO-1101-32 試験においては、敗血症性ショックを含む対象患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価するため、敗血症性ショックの患者は除外しなかった。登録時に敗血症性ショックの合併のあった被験者の割合は、本剤群 90.8% (69/76 例) 及び既存治療群 90.7% (68/75 例) と多くを占め、その組入れ状況の下で本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、敗血症性ショックの患者への本剤投与は可能と考えた。ただし、敗血症性ショックの合併の有無は治験担当医師の判定であり、登録前の血清乳酸値は登録 24 時間前から登録時までの測定値のうちより登録時に近い値を採用したため、敗血症性ショックの合併ありと判断された患者のうち、ベースラインの血清乳酸値が 2 mmol/L を超えていた患者は約 6 割であった。

機構は、以下のように考える。ONO-1101-32 試験では、被験者の多くが敗血症性ショックを合併しており、敗血症性ショックの合併患者を含む集団を対象に本剤の有効性が示された。安全性については、本剤の投与対象が適切に選択され、本剤投与中に血圧等を確認しながら、血圧低下傾向が認められた場合には、迅速に本剤の減量又は中止を行う等の適切な規定を設定した上であれば、許容可能と考える。以上より、敗血症性ショックの患者を本申請の適応に含めることは可能と判断する。ただし、本剤は陰性変力作用を有し、心原性ショックの状態を悪化させるおそれがあるためいずれの既承認効能・効果でも心原性ショックの患者は禁忌とされていること、さらに敗血症に伴い心機能低下を生じることが知られており、敗血症患者において心機能低下がショックの一因となっている場合も考えられること等を考慮すると、低血圧が心機能低下に起因していると考えられる敗血症患者では、本剤の投与は避けるべきであり、本剤の投与の可否の判断の際には、患者の心機能も十分に考慮する必要がある。以上より、申請効能・効果においても心原性ショックの患者は禁忌とし、投与開始前の心機能を観察した上で投与可否を慎重に判断する旨を注意喚起することが適切と判断するが、敗血症性ショックに関する注意喚起については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.3 投与前の血圧の基準の必要性について

機構は、ベースラインの収縮期血圧別（90 mmHg 未満、90 mmHg 以上）の部分集団における、本剤の有効性及び安全性を示した上で、本剤の投与開始時の血圧に目安を設定する必要があるか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ベースラインの収縮期血圧別の部分集団解析の結果は表 10 のとおりであり、登録 28 日後の死亡割合がベースラインの収縮期血圧 90 mmHg 未満の部分集団で本剤群で既存治療群と比較して高かったことを除き、ベースラインの収縮期血圧により有効性に違いは認められなかった。

安全性について、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、血圧低下に関する有害事象、徐脈に関する有害事象及び心不全に関する有害事象の発現割合に同一群内ではベースラインの収縮期血圧による違いは認められなかった。

表 10：ベースラインの収縮期血圧別の有効性及び安全性

ベースラインの収縮期血圧	90 mmHg 未満		90 mmHg 以上	
有効性 (FAS)				
	本剤群 (8 例)	既存治療群 (5 例)	本剤群 (67 例)	既存治療群 (70 例)
登録 24 時間後における心拍数を 60～94 回/分に調節できた被験者割合	62.5 (5)	60.0 (3)	53.7 (36)	31.4 (22)
登録 168 時間後までに新たな不整脈を発現した被験者割合	0 (0)	40.0 (2)	10.4 (7)	24.3 (17)
登録 28 日後の死亡割合	12.5 (1)	0 (0)	11.9 (8)	21.4 (15)
安全性 (安全性解析対象集団)				
	本剤群 (8 例)	既存治療群 (5 例)	本剤群 (69 例)	既存治療群 (69 例)
有害事象	62.5 (5)	40.0 (2)	63.8 (44)	60.9 (42)
重篤な有害事象	12.5 (1)	0 (0)	11.6 (8)	11.6 (8)
投与中止に至った有害事象	12.5 (1)	—	11.6 (8)	—
血圧低下に関する有害事象 ^a	0 (0)	0 (0)	15.9 (11)	2.9 (2)
徐脈に関する有害事象 ^b	0 (0)	0 (0)	8.7 (6)	0 (0)
心不全に関する有害事象 ^c	12.5 (1)	0 (0)	1.4 (1)	1.4 (1)

発現割合%（発現例数）、登録 24 時間後の心拍数データがない被験者は non-responder（調節できなかった被験者）として扱われた

a：MedDRA PT「血圧低下」「低血圧」「敗血症性ショック」「ショック」

b：MedDRA PT「徐脈」「心停止」「心肺停止」「心拍数減少」「無脈性電気活動」

c：MedDRA PT「心不全」「駆出率減少」

以上より、ONO-1101-32 試験のベースラインの収縮期血圧（90 mmHg 未満、90 mmHg 以上）の違いによる有効性及び安全性に大きな差は認められなかったため、本剤の投与開始時の収縮期血圧に関する基準を設定する必要はないと考えた。なお、敗血症では心臓以外の臓器灌流を保つことが重要とされており、当該観点で平均血圧が広く用いられているため、添付文書では投与開始時の平均血圧の目安（65 mmHg）を記載することとした。

機構は、以下のように考える。ONO-1101-32 試験の結果から、ベースラインの収縮期血圧の違いによって本剤の有効性及び血圧低下を含めた安全性が大きく異なる傾向は示唆されなかったが、収縮期血圧が 90 mmHg 未満の被験者は少なく、本剤群の収縮期血圧の下限（79 mmHg）を下回る患者での安全性は検討されていない。一方で、実臨床では ONO-1101-32 試験で組み入れられた患者よりも血圧の低い患者へ

の投与が考慮される可能性もあり、血圧低下のリスクが高まる可能性が否定できないことを踏まえると、特に血圧が低値の患者に対する本剤投与の適否の判断は慎重に行う必要がある。以上より、本剤の適応の判断は、7.R.4.1 及び 7.R.4.2 の項にも示したとおり、補液が十分になされ、病状に応じたカテコラミンが適切に投与されて血行動態が維持されている状況であることに加え、敗血症そのものによる心機能低下の合併の有無及びその程度を踏まえて慎重になされるべきであり、敗血症の定義や ONO-1101-32 試験の選択基準等を考慮して、添付文書に本剤の適応となる患者の目安となる平均血圧の値を記載するとした申請者の対応は妥当と判断する。

添付文書における注意喚起の詳細については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.4 敗血症に起因するアシドーシスについて

機構は、敗血症に起因する代謝性アシドーシス ($\text{pH} < 7.4$ かつ重炭酸イオン $< 24 \text{ mmol/L}$) の有無別の部分集団における本剤の有効性及び安全性を示した上で、敗血症に起因する代謝性アシドーシスを呈した患者に本剤を投与可能とするものの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤を含む β 遮断薬は、一般的にアシドーシス（糖尿病性及び代謝性）のある患者には禁忌とされている。ONO-1101-32 試験では、糖尿病性ケトアシドーシスの患者は除外したため、糖尿病性アシドーシスの患者は本申請でも禁忌とした。一方、敗血症では血中乳酸値の上昇により、代謝性アシドーシスとなることがあるため、ONO-1101-32 試験では、代謝性アシドーシスを含む患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価できるよう、敗血症に起因する代謝性アシドーシスは除外しなかった。ONO-1101-32 試験の登録時に代謝性アシドーシス ($\text{pH} < 7.4$ かつ重炭酸イオン $< 24 \text{ mmol/L}$) の合併のあった被験者の割合は、本剤群 42.1% (32/76 例) 及び既存治療群 41.3% (31/75 例) であった。代謝性アシドーシスの有無別の部分集団解析の結果は表 11 のとおりであり、代謝性アシドーシスは本剤の有効性（主要及び副次評価項目）に影響を与えないことが確認された。安全性については、本剤群及び既存治療群ともに、敗血症に起因する代謝性アシドーシスありの部分集団で、なしの部分集団と比較して有害事象、重篤な有害事象、血圧低下に関する有害事象、徐脈に関する有害事象及び心不全に関する有害事象の発現割合が高かったが、その原因として、敗血症に起因する代謝性アシドーシスのある患者は一般的に全身状態が悪いことに起因すると推察された。

表 11：代謝性アシドーシスの合併の有無別の有効性及び安全性

代謝性アシドーシスの合併	あり		なし	
	本剤群 (32 例)	既存治療群 (31 例)	本剤群 (43 例)	既存治療群 (44 例)
有効性 (FAS)				
登録 24 時間後における心拍数を 60～94 回/分に調節できた被験者割合	50.0 (16)	32.3 (10)	58.1 (25)	34.1 (15)
登録 168 時間後までに新たな不整脈を発現した被験者割合	9.4 (3)	29.0 (9)	9.3 (4)	22.7 (10)
登録 28 日後の死亡割合	18.8 (6)	22.6 (7)	7.0 (3)	18.2 (8)
安全性 (安全性解析対象集団)				
	本剤群 (33 例)	既存治療群 (30 例)	本剤群 (44 例)	既存治療群 (44 例)
有害事象	72.7 (24)	63.3 (19)	56.8 (25)	56.8 (25)
重篤な有害事象	18.2 (6)	23.3 (7)	6.8 (3)	2.3 (1)
投与中止に至った有害事象	21.2 (7)	—	4.5 (2)	—
血圧低下に関する有害事象 ^a	24.2 (8)	6.7 (2)	6.8 (3)	0 (0)
徐脈に関する有害事象 ^b	6.1 (2)	0 (0)	9.1 (4)	0 (0)
心不全に関する有害事象 ^c	3.0 (1)	0 (0)	2.3 (1)	2.3 (1)

発現割合% (発現例数)、登録 24 時間後の心拍数データがない被験者は non-responder (調節できなかった被験者) として扱われた

a: MedDRA PT 「血圧低下」「低血圧」「敗血症性ショック」「ショック」

b: MedDRA PT 「徐脈」「心停止」「心肺停止」「心拍数減少」「無脈性電気活動」

c: MedDRA PT 「心不全」「駆出率減少」

以上より、敗血症に起因する代謝性アシドーシスの有無別の有効性に大きな差はなく、いずれの部分集団においても安全性は管理可能な範囲であったため、敗血症に起因する代謝性アシドーシスの患者でも本剤は投与可能と判断した。

機構は、以下のように考える。重度の急性アシドーシスでは、低血圧及びショックを伴う心機能障害や致死性不整脈が生じやすくなるため、既承認の効能・効果に関しては、アシドーシスに伴う心筋収縮力の抑制を本剤が増強するおそれがあるとして、糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者が禁忌に設定されている。一方、敗血症に起因するアシドーシスには、乳酸値上昇に伴う代謝性アシドーシスが多く、組織の低灌流を反映したものである。したがって、敗血症に起因する代謝性アシドーシスでは、血行動態の改善を目標とした治療により改善しうる性質のものが多く、補液やカテコラミンの投与を含めた、ガイドラインに則した治療が十分に実施され、血行動態が管理されている状況下であれば、敗血症に起因する代謝性アシドーシスの合併例における本剤の投与を必ずしも禁忌とする必要はないと判断する。ただし、著明な代謝性アシドーシスが心機能障害の原因となっているような患者では、血行動態も不良であることが想定されること、ONO-1101-32 試験において、代謝性アシドーシスありの部分集団では、なしの部分集団に比較して本剤による有害事象発現リスクが高かったことも踏まえると、著明な代謝性アシドーシスを有し血行動態が不良な患者への本剤の投与は避けるべきである。

以上を踏まえ、輸液負荷及びカテコラミン投与等の敗血症に対する適切な治療下で、平均血圧 65 mmHg 以上を目安として血行動態が管理されている場合に本剤の投与を考慮することを適切に注意喚起した上で、敗血症に起因する代謝性アシドーシスに対して本剤の投与が可能と判断するが、注意喚起の記載については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

以上、機構は、7.R.4.1～7.R.4.4 の検討結果も踏まえて、本申請における効能・効果は以下のとおりとすることが妥当と考える。また、投与対象を明確とするために効能・効果に関連する注意は、下記のとおりとすることが妥当と考えるが、効能・効果及び効能・効果に関連する注意については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

[効能・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

[効能・効果に関連する注意] (抜粋)

- ・ 本剤は、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、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、目安として平均血圧 65 mmHg 以上を維持しているにもかかわらず頻脈性不整脈が持続している場合に適用を考慮すること。
- ・ 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すること。
- ・ ICU、CCU 及びそれに準じた全身管理が可能な施設において、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、血圧測定を行うこと。また、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すること。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うこと。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 本剤の用法・用量について

申請者は、本剤の用法、開始用量及び最大用量の設定根拠について、以下のように説明した。敗血症患者の約半数は心機能が低下していると報告されており（Ann Intern Med 1984; 100: 483-90）、ONO-1101-32 試験では心機能低下例が組み入れられることが想定されたため、心機能低下例への安全性を考慮し、開始用量は心機能低下例における頻脈性不整脈に対する本剤の既承認用量の 1 µg/kg/min とした。最大用量については、国内臨床研究において、敗血症性ショック患者における難治性発作性心房細動に対して本剤を 2 µg/kg/min で開始し 20 µg/kg/min まで増量したところ、頻脈性不整脈を抑制できたことが報告されていること（J anesth 2008; 22: 1）から、ONO-1101-32 試験においては低用量から漸増し、最大 20 µg/kg/min までの有効性及び安全性を検討することとした。本剤 20 µg/kg/min は、心機能低下例における承認用量の上限である 10 µg/kg/min を超える用量ではあるものの、本剤 1～20 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）等の既承認効能・効果における最大維持用量の範囲内であり、低用量から投与を開始し、投与中は持続的に心拍数、血圧を測定しながら、過度な徐拍化や血圧低下に注意して患者ごとに至適用量まで適宜調節する投与方法であれば、最大用量として 20 µg/kg/min を設定することは可能と考えた。

ONO-1101-32 試験においては、結果的に、敗血症性ショックを有する被験者が 90.7%（137/151 例）、LVEF が 50%未満の被験者が 35.1%（53/151 例）組み入れられ、本剤の登録 24 時間後の投与量は 5.85 ± 5.59 µg/kg/min（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、各被験者における投与期間中の平均投与量は 4.15

±4.35 µg/kg/min、最大投与量は 6.96±6.26 µg/kg/min、投与期間中の最大投与量の分布は、10 µg/kg/min 以下が 76.3% (58/76 例)、10 µg/kg/min 超 20 µg/kg/min 未満が 15.8% (12/76 例)、20 µg/kg/min 以上が 7.9% (6/76 例) であった。

本剤の最大投与量別の有効性及び安全性については、以下のとおりであった。有効性について、本剤の最大投与量別の有効性の結果は表 12 のとおりであり、本剤 10 µg/kg/min 超の部分集団は 10 µg/kg/min 以下の部分集団に比べて有効性が劣る結果であったが、本剤は適宜用量調節する規定であり、10 µg/kg/min 超の部分集団は、心拍数安定化のために本剤の増量が必要と判断された循環動態の不安定な集団であったためと考えられる。また、10 µg/kg/min 超の部分集団においても主要評価項目を達成した被験者を認めたこと、登録 168 時間後までに新たな不整脈を発現した被験者の割合は 17.6% (3/17 例) であり、既存治療群の 25.3% (19/75 例) に比べ低かったことから、本剤の 10 µg/kg/min を超えて投与した際の有効性は一定の評価ができたものとする。

表 12：本剤の最大投与量別の有効性の結果 (FAS)

	10 µg/kg/min 以下 (56 例)	10 µg/kg/min 超 (17 例)
登録 24 時間後における心拍数を 60~94 回/分に調節できた被験者割合	64.3 (36)	29.4 (5)
登録 168 時間後までに新たな不整脈を発現した被験者割合	7.1 (4)	17.6 (3)
登録 28 日後までに死亡した被験者割合	8.9 (5)	23.5 (4)

% (例数)

安全性について、本剤の最大投与量別の有害事象の発現状況は表 13 のとおりであり、有害事象、重篤な有害事象、血圧低下に関する有害事象、徐脈に関する有害事象の発現割合は 10 µg/kg/min 超の部分集団で 10 µg/kg/min 以下の部分集団と比べて低かった。心不全に関する有害事象の発現割合は 10 µg/kg/min 超の部分集団で 10 µg/kg/min 以下の部分集団に比べて高かったが、いずれも 1 例のみの発現であった。10 µg/kg/min 超の部分集団は、10 µg/kg/min までが忍容可能であったために増量できた集団と考えられ、試験の規定に基づき慎重に増量することで本剤の 10 µg/kg/min を超えた用量への投与も安全に行うことができたものとする。

表 13：本剤の最大投与量別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	10 µg/kg/min 以下 (57 例)	10 µg/kg/min 超 (18 例)
有害事象	68.4 (39)	55.6 (10)
重篤な有害事象	15.8 (9)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	14.0 (8)	5.6 (1)
血圧低下に関する有害事象 ^a	15.8 (9)	11.1 (2)
徐脈に関する有害事象 ^b	8.8 (5)	5.6 (1)
心不全に関する有害事象 ^c	1.8 (1)	5.6 (1)

発現割合% (発現例数)

a : MedDRA PT 「血圧低下」「低血圧」「敗血症性ショック」「ショック」

b : MedDRA PT 「徐脈」「心停止」「心肺停止」「心拍数減少」「無脈性電気活動」

c : MedDRA PT 「心不全」「駆出率減少」

以上より、ONO-1101-32 試験の結果、本剤の有効性が示され、安全性は許容可能と考えられたため、本剤の申請用法・用量は ONO-1101-32 試験の用法・用量と同様とすることが適切と考え、「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 を超えないこととした。

機構は、以下のように考える。ONO-1101-32 試験における用法・用量の設定について、敗血症患者では心機能低下例が含まれるとの想定、並びに既承認用法・用量及び公表文献における敗血症患者での使用経験に基づき、開始用量を 1 µg/kg/min としたこと、心拍数、血圧を測定しながら患者の状態に応じて適宜増減する用法としたこと、最大用量を 20 µg/kg/min としたことは妥当と判断する。ONO-1101-32 試験では、20 µg/kg/min まで増量された症例は少なかったものの、頻脈性不整脈のコントロールのために 20 µg/kg/min の投与が必要な症例も認められており、増量例においても本剤の有効性が示唆されている。また、適切な投与対象を選択した上で、血圧、心拍数等の監視下で注意深く増量することを前提とすれば（「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 効能・効果及び投与対象について」の項参照）、最大用量として 20 µg/kg/min まで投与可能とすることは妥当と判断する。

7.R.5.2 本剤の投与期間について

機構は、①ONO-1101-32試験における本剤の必須投与期間（登録後96時間）の設定根拠、②必須投与期間以降に継続投与した症例での本剤の有効性及び安全性、③実臨床下での投与終了の判断について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。必須投与期間は、敗血症に伴う頻脈性不整脈に対する本剤の国内臨床研究における投与期間（平均値±標準偏差）が80.7±78.5時間であったこと（World J Crit Care Med 2015; 4: 251-7）、及び敗血症患者の28日後の死亡割合を改善したエスモロールの臨床研究の投与期間が96時間以上であったこと（JAMA 2013; 310: 1683-91、Clin Drug Investig 2015; 35: 707-16）から設定した。また、本剤は短時間作用型の注射剤であることから、漫然と継続投与するのではなく、個々の被験者の状態に応じて経口β遮断薬等による治療に移行する必要がある。一方で、敗血症の治療期間中にβ遮断薬の投与を中断すると、90日後の死亡割合を上昇させることが示唆されている（Intensive Care Medicine Experimental 2015; 3: A88）。したがって、必須投与期間終了後のすべての観察（水分バランスの評価項目を除く）終了以降で、有効例及び任意投与期間中に血行動態が安定した被験者においては経口又は経皮吸収型β遮断薬への移行を考慮するように規定した。

ONO-1101-32試験の本剤群において、任意投与期間まで投与継続した被験者は32/76例であり、主な継続理由の内訳は、十分な有効性及び安全性を示しているため24例、及び経口β遮断薬等へ切り替える期間が必要なため7例であった。それぞれの継続理由の被験者における総投与期間（平均値±標準偏差）は128.05±29.77時間及び115.60±14.12時間であった。これらの被験者で任意投与期間に投与終了と判断された理由についてはデータを収集していないが、それぞれの継続理由の被験者において投与終了時の心拍数（平均値±標準偏差）が82.5±21.0回/分及び94.0±25.6回/分、収縮期血圧（平均値±標準偏差）が110.3±30.6 mmHg及び119.6±23.0 mmHg、拡張期血圧（平均値±標準偏差）が56.3±16.3 mmHg及び57.7±6.5 mmHgであったことから、いずれも循環動態が安定化したと判断されたため、又は任意投与期間が終了となったため、投与が終了されたと考えた。

実臨床下では、本剤によるリスクを踏まえると治療の必要がなくなった場合は、漫然と継続投与しないことが重要であることから、必ずしも96時間継続投与する必要はなく、本剤の使用により心拍数及び血圧等の循環動態が安定化した後、医師の判断で本剤の投与終了を検討することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。ONO-1101-32試験では、本剤の有効性が十分に発揮される期間を確保するとともに、漫然とした継続投与を避けるために、登録96時間後までは必須投与期間とされていたが、実臨床においては、投与開始からの時間でなく、患者の状態（心拍数及び血圧等）や安全性に基づき、本剤の投与終了が判断されるべきである。また、敗血症患者における心拍数は、患者の全身状態及び血行動態の改善とともに低下することが知られていることから、各モニター項目等から本剤による治療の必要性を評価し、漫然と投与継続することなく投与を終了すべきであり、これらの内容を添付文書において注意喚起する必要がある。

以上、7.R.5.1 及び 7.R.5.2 の検討結果、並びに「7.R.3.1 血圧低下に関する有害事象について」及び「7.R.3.2 徐脈に関する有害事象について」の検討結果も踏まえて、本申請における用法・用量及び用法・用量に関連する注意等は以下のとおりとすることが妥当と考えるが、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

[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、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。

[用法・用量に関連する注意]（抜粋）

- ・ 心拍数及び血圧等に十分に注意し、慎重に、狭い用量幅で用量を調節すること。
- ・ 本剤投与により血圧低下（収縮期血圧 90 mmHg を目安とする）あるいは過度の心拍数減少（心拍数 60 回/分を目安とする）が生じた場合は、減量するか投与を中止すること。
- ・ 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すること。

[重要な基本的注意]（抜粋）

- ・ 患者の状態を十分観察し、治療の必要が無くなった場合は、漫然と継続投与しないこと。（後略）

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。申請効能・効果の対象患者は、血圧低下によるショックの発現リスクが高く、既承認効能・効果と疾患背景が異なると考える。しかしながら、申請効能・効果の対象患者について、ONO-1101-32 試験で認められた有害事象の内容は、既承認効能・効果の臨床試験及び製造販売後で認められたものと同様であり（「7.R.3 安全性について」の項参照）、新たに設定すべき重要な特定されたリスク及び潜在的リスクは示されず、新たに重要な不足情報に設定すべき集団も特定されなかった。また、既承認時に設定された安全性検討事項（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）について、ONO-1101-32 試験において申請効能・効果の対象患者において新たなリスク因子は想定されず、疾患背景の違いによる新たな懸念はない。以上より、有効性及び安全性について新たな懸念事項はないことから、通常の医薬品安全性監視活動に加え、追加の医薬品安全性監視活動として市販直後調査を実施し、追加のリスク

最小化活動として医療従事者向け資材の作成・配布を行うことで、製造販売後の十分な情報収集及び情報提供が可能であると判断した。

機構は、以下のように考える。敗血症は既承認効能・効果の対象とは異なり、血管拡張に伴う相対的循環血液量の減少に対する代償性の心拍出量の維持が頻脈の原因であること、敗血症自体が心機能を低下させるため心機能低下の合併が多く想定されることから、敗血症患者は血圧低下やそれに伴う血行動態悪化のリスクが高い集団と考えられ、ONO-1101-32 試験では、重篤な低血圧を発現した被験者が複数認められているといった懸念事項がある。しかしながら、本剤は心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動）の効能・効果について承認済みであり、心機能低下例に対する本剤投与時の情報が既に得られていること、ONO-1101-32 試験において、既承認の効能・効果と異なる新たなリスクは認められていないこと等から、新たな安全性検討事項はないという申請者の説明に一定の妥当性はある。また、血圧低下等のリスクに対しては、添付文書において適切な投与対象の選択、投与中のモニタリング、減量や投与中止の目安を設定した上で（「7.R.4 効能・効果及び投与対象について」及び「7.R.5 用法・用量について」の項参照）、まずは市販直後調査により情報提供及び情報収集を行うこと、及び医療従事者向け資材による情報提供により当該注意喚起を徹底することが適切と考える。以上より、現時点で別途製造販売後調査を実施して収集すべき情報はないと判断するが、専門協議での議論も踏まえて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「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」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。本品目は敗血症に伴う頻脈性不整脈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える。また機構は、本剤の有効性、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)

令和2年5月12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] 令和元年8月8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 有効性及び安全性について

有効性について、以下の①～③も踏まえた議論がなされ、ONO-1101-32 試験成績に基づき、敗血症に伴う心房細動、心房粗動及び洞性頻脈に対する本剤の有効性が示唆されたとした機構の判断は、最終的に専門委員に支持された。

① ONO-1101-32 試験の評価項目について

専門委員より、敗血症治療における真のエンドポイントは生命予後の改善であり、敗血症の病態及び本剤の作用機序に基づく低血圧等のリスクが予後に影響する可能性があることも踏まえると、本来であれば生命予後を主要評価項目として対照群に対する統計学的な優越性を示すべきであったとの意見が出された。当該意見に対し、機構は、生命予後に関する指標を主要評価項目とした臨床試験の実施は被験者集積の観点から困難であること等を踏まえ、本剤の有効性を評価する臨床試験では、心拍数の調節に関する指標を主要評価項目とし、生命予後に関する指標は副次評価項目としたことはやむを得ず、これら評価項目で得られた成績を総合的に評価することが妥当と判断した旨説明し、専門委員から了承された。

② ONO-1101-32 試験の群間比較による評価について

専門委員より、敗血症急性期の患者の予後については、敗血症の要因となる感染症の管理状況(感染部位、起因菌、感染源コントロールのための外科的治療の要否、抗菌薬治療が適切であったか等)が影響すると考えられ、これらの情報が臨床試験において収集されていなかったことから、群間の比較可能性を評価するための情報が十分とは言い難いとの意見が出された。当該意見に対し、機構は、感染症の管理状況に関する情報を収集した上で、当該患者背景が評価に及ぼす影響を検討できることが望ましかったと考える。しかしながら、ONO-1101-32 試験では「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」で、かつ敗血症診療ガイドラインに準じ

た適切な既存治療下にあると治験担当医師により判断された患者が組み入れられ、各投与群に無作為割付けされたことから、感染症の管理状況等の患者背景の分布に群間で大きな偏りはないものと推測でき、本試験の群間比較により一定の評価は可能と判断した旨説明し、専門委員から了承された。

③ 洞性頻脈に対する有効性について

専門委員より、頻脈性不整脈の種類による部分集団解析の結果、洞性頻脈の集団では、登録 28 日後までの死亡割合に投与群間で大きな違いは認められなかったこと、他の β 遮断薬においても敗血症に伴う洞性頻脈に対する有用性に関する情報は得られていないこと等から、洞性頻脈に対する心拍数調節作用が生命予後に及ぼす影響は明確ではなく本剤の有効性が期待できるのか懸念があるとの意見が出された。当該意見に対し、機構は、主要評価項目の達成と登録 28 日後までの生存の関係等に関する種々の追加の検討結果も踏まえ、本剤の適用を考慮する上で適切な注意喚起を行うことを前提として（1.2 項参照）、ONO-1101-32 試験で対象とされた洞性頻脈も含めた頻脈性不整脈を有する敗血症患者の治療における有効性は期待できると判断した旨説明し、専門委員から了承された。

安全性について、血圧低下に関する有害事象、徐脈に関する有害事象及び心不全の増悪に関する有害事象等の本剤投与時の安全性並びに注意喚起の妥当性に関する機構の判断は専門委員に支持された。

以上の有効性及び安全性に関する議論も踏まえ、製造販売後において、各安全性検討事項に加え、生命予後及びそれらに及ぼす患者背景（頻脈性不整脈の種類、基礎心疾患、心機能、感染症の管理状況等）の影響について情報収集・検討することが妥当との結論に至った。

1.2 効能・効果及び投与対象について

洞性頻脈の患者への投与、敗血症性ショックの患者への投与、投与前の血圧の基準、敗血症に起因するアシドーシスの患者への投与に関する機構の判断は専門委員に支持され、以下の効能・効果及び効能・効果に関連する注意とすることが妥当であるとの結論に至った。

[効能・効果]（抜粋）

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

[効能・効果に関連する注意]（抜粋）

- ・ 本剤は、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、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、目安として平均血圧 65 mmHg 以上を維持しているにもかかわらず頻脈性不整脈が持続している場合に適用を考慮すること。
- ・ ICU、CCU 及びそれに準じた全身管理が可能な施設において、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、血圧測定を行うこと。また、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すること。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うこと。
- ・ 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すること。

- ・ 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すること。

1.3 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] (抜粋)

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。

[用法・用量に関連する注意] (抜粋)

- ・ 心拍数及び血圧等に十分に注意し、慎重に、狭い用量幅で用量を調節すること。
- ・ 本剤投与により血圧低下（収縮期血圧 90 mmHg を目安とする）あるいは過度の心拍数減少（心拍数 60 回/分を目安とする）が生じた場合は、減量するか投与を中止すること。
- ・ 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すること。

1.4 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」の項における検討では、添付文書において適切な投与対象の選択、投与中のモニタリング、減量や投与中止の目安を設定した上で、まずは市販直後調査により情報提供及び情報収集を行うこと、及び医療従事者向け資材による情報提供により当該注意喚起を徹底した上で、別途製造販売後調査を実施して収集すべき情報は無いと判断した。しかしながら、「1.1 有効性及び安全性について」及び「1.2 効能・効果及び投与対象について」の項での議論を踏まえ、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 14 に示す安全性検討事項を設定すること、表 15 に示す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 16 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 14 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"> ・ 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）
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 15 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び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（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） ・市販直後調査（敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：<u>心房細動、心房粗動、洞性頻脈</u>） ・特定使用成績調査（長期予後、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） ・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） ・一般使用成績調査（敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：<u>心房細動、心房粗動、洞性頻脈</u>） 	<ul style="list-style-type: none"> ・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） ・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：<u>心房細動、心房粗動、洞性頻脈</u>） ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）（<u>敗血症に伴う頻脈性不整脈</u>）の作成・提供

下線部：本申請での追記箇所

表 16 一般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	敗血症に伴う頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、洞性頻脈）の患者
観察期間	投与開始～使用中止 3 時間後（生命予後については投与開始 28 日後まで）
予定症例数	200 例（安全性解析対象集団として）
主な調査項目	患者背景（年齢、敗血症・感染症の状況、合併症、心機能等）、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、生命予後等

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 5.3.5.1-1）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、本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品に係る申請であることから、再審査期間は 4 年間とすることが適切と判断する。

[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

5. 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

(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 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。

5. 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

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。

(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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ARDS	Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群
CCU	Coronary care unit	冠動脈疾患集中治療室
CI	Confidence interval	信頼区間
DIC	Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固症候群
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
ICU	Intensive care unit	集中治療室
J-SSCG	The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock	日本版敗血症診療ガイドライン
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment	—
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