

審議結果報告書

令和4年8月10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] 令和3年10月28日

[審議結果]

令和4年8月4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4年7月14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3年10月28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、本品目の小児の心機能低下例における頻脈性不整脈(上室頻拍、心房細動、心房粗動)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。

[効能又は効果]

<成人>

- 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

<小児>

○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

(下線部追加)

[用法及び用量]

<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。

<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。

<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>

<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>

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。

<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。

<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。

審査報告(1)

令和4年5月30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3年10月28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]

<成人>

- 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

<小児>

- 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

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

- <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。
- <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。

<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>

<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>

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。

<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。

<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)

[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.....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
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.....	5
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.....	23
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	24

[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減少させる。

本邦では、本剤はこれまで以下の効能・効果で承認されている。

- ・ 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（2002年7月承認）
- ・ 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（2006年10月承認）
- ・ 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（2013年11月承認）
- ・ 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（2019年3月承認）
- ・ 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（2020年6月承認）

海外では、2022年5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、心機能低下例における頻脈性不整脈に係る効能・効果及び用法・用量の対象に小児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。

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、「毒性に関する資料」として新たな試験成績は提出されていない。

5.R 機構における審査の概略

申請者は、幼若動物を用いた検討は含まれないものの、本剤の既承認時に評価済みの非臨床安全性試験では、薬理作用（ β 遮断作用）に基づく心血管系への影響以外に明らかな毒性所見は示されていないこと、小児の頻脈性不整脈に関する国内臨床研究において本剤の小児への投与経験があり、安全性の特段の問題はなかったことが報告されていること等を考慮すると、小児に特有の懸念は想定されず、小児を対象とする効能・効果及び用法・用量を追加する本申請に際して、新たに幼若動物を用いた毒性試験を実施する必要はないと判断したことを説明した。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本申請にあたって新たに幼若動物を用いた毒性試験を実施する必要はないと判断する。

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

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

本薬の血中濃度は LC/MS/MS 法により測定され、定量下限は 2.50 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 後期第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-1101-31 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 2015 年 9 月～20 年 月）

日本人の心機能が低下した小児の頻脈性不整脈患者を対象に、本剤を 1 µg/kg/min の投与速度で静脈内持続投与を開始し、その後 10 µg/kg/min を超えない範囲で適宜増減したときの本薬の血中濃度¹⁾に基づき算出した全身クリアランスは、表 1 のとおりであった。

表 1 本剤を静脈内持続投与したときの全身クリアランス (mL/min/kg)

	全体集団 (21 例)	生後 3 カ月以上 1 歳未満 (7 例)	1 歳以上 7 歳未満 (11 例)	7 歳以上 15 歳未満 (3 例)
平均値±標準偏差	56.4±39.8	72.4±60.9	49.7±25.6	43.5±4.38
中央値 (範囲)	43.0 (27.8, 206)	47.2 (32.4, 206)	41.7 (27.8, 115)	42.6 (39.7, 48.3)

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 小児における PK について

申請者は、小児における本薬の PK について、以下のように説明した。本薬は血中のコリンエステラーゼ（擬コリンエステラーゼ）及び肝臓のカルボキシルエステラーゼによる代謝を受けて消失し、未変化体の腎排泄はほとんどなく、肝臓での代謝は肝血流律速である。ONO-1101-31 試験において、生後 3 カ月以上 1 歳未満の集団での本薬の全身クリアランス（平均値）は、他の年齢層と比較して高値を示したが、これは、生後 3 カ月以上 1 歳未満の集団の 1 例が他の被験者と比較して高値（206 mL/min/kg）を示したことに起因するものと考えられ、各年齢層での中央値に大きな差異はなかったことを踏まえると、本薬の全身クリアランスに小児の年齢層による大きな違いはないと考える。なお、上述の 1 例に加えて、1 歳以上 7 歳未満の集団の 1 例においても本薬の全身クリアランスの高値（115 mL/min/kg）が認められたことについて、収集された情報の範囲では、当該 2 例と他の被験者で本薬の全身クリアランスが異なったことの原因と考えられるような被験者背景の違いは認められておらず、明確な原因は不明である。

成人の PK と小児の PK を比較した場合、健康成人に本剤を 0.04 mg/kg/min の投与速度で 60 分間静脈内持続投与したときの全身クリアランスは 41.8±8.3 mL/min/kg であり（初回承認時資料参照）、小児を対象とした ONO-1101-31 試験で得られた本薬の全身クリアランス（56.4±39.8 mL/min/kg）は成人と比較して高値であったが、この違いは上述の高値を示した 2 症例の影響であり、ONO-1101-31 試験における本薬の全身クリアランスの中央値の結果も踏まえると、小児と成人における本薬の全身クリアランスは同程度であると考えられる。

¹⁾ 本薬の血中濃度は「本剤投与開始 2 時間後の全ての観察が終了した時点」から「本剤投与終了（中止）時」の間で、本剤の投与速度が 30 分以上一定に維持された後の 1 時点で評価された。

機構は、以下のように考える。ONO-1101-31 試験において、他の被験者と比較して本薬の全身クリアランスが高値を示した症例が 2 例認められ、その原因は明らかとはされていないものの、本薬の全身クリアランスの個別値は、当該 2 例を除き、年齢によらず同様の範囲に分布していたこと、及び本薬の全身クリアランスが高値を示した 2 例に本薬を申請用法・用量で投与したときの血中濃度（個別値：78.3 ng/mL、48.5 ng/mL）は、他の被験者で認められた値の範囲内（19.5～309 ng/mL）であったことを踏まえると、提出された試験成績からは、年齢層に応じて本薬の用法・用量を異なる設定とすることが必要なほどの年齢による明らかな PK の差異は認められないと推定できる。したがって、PK の観点からは、小児の用法・用量を成人と同じ設定とすること、及び小児の年齢層によらず同じ用法・用量とすることは妥当と判断する。

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 2 に示す 1 試験が提出された（PK については、「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」の項参照）。

表 2 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-1101-31	II/III	小児の心機能低下例における頻脈性不整脈患者	25 例	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 10 µg/kg/min を超えない範囲で適宜調節する。	有効性 安全性

7.1 後期第 II/III 相試験（ONO-1101-31 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 2015 年 9 月～20 年 月）

日本人の心機能が低下した小児の頻脈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 15 施設で実施された（目標被験者数：25 例²⁾（生後 3 カ月以上 1 歳未満：10 例、1 歳以上 7 歳未満：10 例、7 歳以上 15 歳未満：5 例））。

本剤の用法・用量は、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、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。用量調節は、15～20 分を目安に徐拍効果の有無を確認し、心拍数及び患者の状態に応じて原則として 1 µg/kg/min ずつ増減することとされた。投与期間は、最低 2 時間とされ、最大 72 時間まで持続可能とされた。収縮期血圧が本剤投与直前の値から 20% 以上低下した場合、本剤の増量中止又は投与中止を検討することとされた。なお、本試験では、抗不整脈薬、交感神経作動薬及び交感神経遮断薬が本剤投与開始 2 時間後まで併用禁止とされたが、不整脈発作前の心機能・循環維持のために使用された静脈内投与の強心薬（交感神経作動薬及びジギタリス製剤）は、同一用量で維持する場合に限り併用可能とされた。

主な選択基準は、①不整脈発作前の体心室駆出率が 25～50%、又は②不整脈発作前の心機能・循環維持に静脈内投与の強心薬を投与している、若しくは補助循環装置の管理下のいずれかの基準を満たし、

²⁾ 心機能が低下した成人の頻脈性不整脈患者を対象とした国内後期第 II/III 相試験（ONO-1101-29 試験）の結果を踏まえて、本試験の有効率の閾値を 38.0%、期待有効率を 48.8% と仮定し、実施可能性も踏まえて、有効率の点推定値が 38.0% を超える確率（検出力）が 86.0% となる 25 例とした。年齢層別の目標被験者数は、各年齢層を偏りなく集積するため、専門医調査を踏まえて設定した。

治験薬投与前の NYHA 心機能分類又は Ross 心機能分類がⅢ度又はⅣ度で、治験薬投与前の心拍数が 1 歳未満では 160 回/分以上、1 歳以上では 120 回/分以上で 10 分間以上持続している心房細動、心房粗動、上室頻拍のいずれか、若しくは併発を認める、生後 3 カ月以上 15 歳未満かつ体重 2.5 kg 以上 70 kg 以下の患者とされた。主な除外基準は、電氣的除細動が必要な患者、甲状腺機能亢進症及びその疑いのある患者、WPW 症候群の心房細動の患者、心原性ショックの患者等とされた。

登録された 30 例のうち、本剤が投与された 25 例（生後 3 カ月以上 1 歳未満：9 例、1 歳以上 7 歳未満：13 例、7 歳以上 15 歳未満：3 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性の解析対象集団とされた。治験中止例は 1 例（中止理由：治験担当医師の判断）であった。

有効性について、主要評価項目とされた本剤投与開始 2 時間後における本剤投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者割合の結果、及びその構成要素の結果は表 3 のとおりであり、主要評価項目の点推定値（48.0%）は、事前に規定された閾値有効率（38.0%³⁾）を上回った。

表 3 本剤投与開始 2 時間後における心拍数の 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者割合（FAS）

	25 例
本剤投与開始 2 時間後における心拍数の 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者割合	48.0 [28.4, 67.6] (12/25)
本剤投与開始 2 時間後における心拍数の 20%以上の徐拍化を認めた被験者割合 ^a	45.8 (11/24)
本剤投与開始 2 時間後における洞調律への復帰を認めた被験者割合 ^b	40.0 (6/15)

% [95%CI]（例数/解析対象例数）

a：本剤投与開始 2 時間後の心拍数が測定された被験者が解析対象とされた。

b：本剤投与直前の時点で洞調律なし、かつ本剤投与開始 2 時間後のデータを有する 15 例（不適切洞頻脈 8 例、本剤投与直前で洞調律を認めた心房頻拍 1 例、本剤投与開始 2 時間以前の治験中止例 1 例を除く）が解析対象とされた。

副次評価項目とされた心拍数、本剤投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を認めた被験者割合、及び洞調律への復帰を認めた被験者割合の推移は、表 4 及び表 5 のとおりであった。

³⁾ 心機能が低下した成人の頻脈性不整脈患者を対象とした国内後期第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-1101-29 試験）において主要評価項目とされた、治験薬投与開始 2 時間後における心拍数の 20%以上の徐拍化かつ心拍数 110 回/分未満を認めた被験者割合の本剤群の成績（48.8 [38.0, 59.6] %）を参考に、95%CI の下限値である 38%を閾値有効率として設定した。

表4 心拍数及び心拍数変化量の推移 (FAS)

		全体 (25例)		生後3カ月以上 1歳未満 (9例)		1歳以上7歳未満 (13例)		7歳以上15歳未満 (3例)	
		心拍数	心拍数 変化量	心拍数	心拍数 変化量	心拍数	心拍数 変化量	心拍数	心拍数 変化量
投与 開始	直前	158.0±19.0 (25)	—	173.3±9.6 (9)	—	149.1±15.4 (13)	—	151.0±30.2 (3)	—
	30分 後	147.5±24.8 (23)	-10.2±13.3 (23)	160.0±17.8 (9)	-13.3±15.2 (9)	139.9±19.3 (11)	-6.8±9.2 (11)	138.0±49.9 (3)	-13.0±22.1 (3)
	1時 間後	136.0±24.5 (24)	-21.6±20.2 (24)	155.0±22.9 (9)	-18.3±18.4 (9)	128.3±16.1 (12)	-19.3±15.3 (12)	110.0±19.1 (3)	-41.0±37.5 (3)
	2時 間後	130.3±24.1 (24)	-27.0±19.3 (24)	148.3±22.3 (9)	-25.0±20.6 (9)	121.8±17.9 (12)	-25.0±14.6 (12)	110.0±20.0 (3)	-41.0±32.9 (3)
	3時 間後	128.3±19.6 (17)	-28.6±17.7 (17)	146.0±14.7 (6)	-29.5±13.9 (6)	118.7±14.9 (9)	-24.0±12.5 (9)	105, 132 (2)	-78, -15 (2)
	6時 間後	127.7±23.3 (14)	-30.9±23.7 (14)	149.0±9.4 (6)	-26.5±17.1 (6)	116.1±11.5 (7)	-24.4±7.6 (7)	81 (1)	-102 (1)
	12時 間後	116.5±25.8 (13)	-39.9±25.3 (13)	139.2±15.4 (5)	-34.2±16.5 (5)	107.1±16.3 (7)	-33.4±10.5 (7)	69 (1)	-114 (1)
	24時 間後	114.9±26.4 (7)	-38.1±29.0 (7)	144, 156 (2)	-27, -21 (2)	105.8±7.1 (4)	-29.3±8.6 (4)	81 (1)	-102 (1)
	48時 間後	117.8±17.0 (4)	-25.5±15.2 (4)	129 (1)	-36 (1)	114.0±18.7 (3)	-22.0±16.5 (3)	—	—
	72時 間後	114 (1)	-27 (1)	—	—	114 (1)	-27 (1)	—	—
投与 終了 (中止)	0分 後	126.9±27.3 (23)	-30.8±22.3 (23)	143.0±24.4 (9)	-30.3±20.4 (9)	121.4±22.3 (11)	-25.4±13.8 (11)	99.0±28.6 (3)	-52.0±44.9 (3)
	30分 後	128.7±26.0 (23)	-28.0±23.6 (23)	147.3±21.3 (9)	-26.0±17.9 (9)	120.3±21.1 (11)	-24.5±17.9 (11)	104.0±22.7 (3)	-47.0±51.0 (3)
	60分 後	130.2±25.7 (23)	-26.6±22.9 (23)	150.3±16.5 (9)	-23.0±14.5 (9)	118.1±22.5 (11)	-26.7±18.4 (11)	114.0±24.6 (3)	-37.0±54.7 (3)
	48時 間後	119.7±25.1 (23)	-37.7±27.5 (23)	134.3±12.0 (9)	-39.0±14.0 (9)	115.9±23.7 (11)	-30.3±22.4 (11)	90.0±34.1 (3)	-61.0±62.2 (3)

平均値±標準偏差 (解析対象例数)

表5 本剤投与直前の心拍数に対する20%以上の徐拍化を認めた被験者割合
及び洞調律への復帰を認めた被験者割合の推移 (FAS)

		本剤投与直前の心拍数に対する20% 以上の徐拍化を認めた被験者割合	洞調律への復帰を認めた被験者割合 ^a
投与開始	30分後	8.7 (2/23)	20.0 (3/15)
	1時間後	29.2 (7/24)	31.3 (5/16)
	2時間後	45.8 (11/24)	40.0 (6/15)
	3時間後	41.2 (7/17)	30.0 (3/10)
	6時間後	35.7 (5/14)	33.3 (3/9)
	12時間後	46.2 (6/13)	75.0 (6/8)
	24時間後	42.9 (3/7)	60.0 (3/5)
	48時間後	75.0 (3/4)	33.3 (1/3)
	72時間後	0 (0/1)	100 (1/1)
投与終了 (中止)	0分後	52.2 (12/23)	53.3 (8/15)
	30分後	43.5 (10/23)	56.3 (9/16)
	60分後	39.1 (9/23)	56.3 (9/16)
	48時間後	56.5 (13/23)	85.7 (12/14)

被験者割合% (例数/解析対象例数)

a: 本剤投与直前の時点で洞調律ではない被験者が解析対象とされた。

安全性について、有害事象⁴⁾の発現割合は40% (10/25例)であり、事象別の発現割合は表6のとおりであった。

表6 有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	25例
血圧低下	16.0 (4)
低血圧	8.0 (2)
発熱	8.0 (2)
落ち着きのなさ	8.0 (2)
血中尿素増加	4.0 (1)
穿刺部位腫脹	4.0 (1)
チアノーゼ	4.0 (1)
末梢冷感	4.0 (1)
胸水	4.0 (1)
呼吸不全	4.0 (1)
呼吸補助筋の動員	4.0 (1)
紅斑	4.0 (1)
蕁麻疹	4.0 (1)
鎮静合併症	4.0 (1)

発現割合% (発現例数)

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、4.0% (1/25例: 血圧低下)に認められ、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。小児の不整脈では、先天性心疾患やそれに対する手術に関連する不整脈が多いことが特徴である (小児不整脈 (改訂第2版))。また、

⁴⁾ 治験薬投与開始から治験薬投与終了 (中止) 48時間後又は治験中止時まで発現した有害事象が解析対象とされた。

小児の上室性頻脈性不整脈では、成人とは異なり上室頻拍が心房細動や心房粗動よりも高頻度に認められ、上室頻拍のうち、WPW 症候群に代表される房室回帰性頻拍 (AVRT) が大半を占め、次いで房室結節リエントリー性頻拍 (AVNRT)、心房頻拍の順に頻度が高い (小児不整脈の診断・治療ガイドライン、Paediatr Drugs 2000; 2: 171-81)。これらの頻脈性不整脈が持続すると心室の十分な収縮・拡張が得られず心拍出量が減少する等、血行動態が悪化すること、特に先天性心疾患合併例における術後不整脈は重篤で致命的となることから、これらの頻脈性不整脈に対する緊急治療が必要となる (小児不整脈 (改訂第 2 版)、Int J Cardiol 1987; 17: 216-20)。

小児の頻脈性不整脈の治療には、除細動器による電氣的除細動、カテーテルアブレーション、ペースメーカー治療等の非薬物治療に加え、β 遮断薬、Ca チャネル遮断薬、ジゴキシン、Na チャネル遮断薬、K チャネル遮断薬等の薬物治療が用いられる (小児不整脈の診断・治療ガイドライン)。上室頻拍に対して迷走神経緊張処置及び ATP 静脈内投与製剤が使用される点を除き、薬物治療の方針は頻脈性不整脈の種類によらず基本的に同様であり、血行動態が破綻している場合には電氣的除細動が優先され、血行動態が安定している場合は心拍数調節及び洞調律復帰 (頻拍停止) を目的とした薬物治療が実施される。本邦において、小児に対する用法・用量が承認されている抗不整脈薬としてプロプラノロール (経口剤)、ジゴキシン (注射剤、経口剤)、フレカイニド (経口剤) 及びベラパミル (注射剤、経口剤) が存在するが、小児に対する用法・用量が承認された静脈内投与の β 遮断薬は存在しない。また、ジゴキシンを除きいずれの薬剤もうつ血性心不全のある患者が禁忌とされており、心機能低下例に使用可能なジゴキシン (注射剤) は効果発現が遅く、実臨床では急性期の小児に対してほとんど用いられていない。

心房細動に対しては、心機能が温存されている場合には β 遮断薬は第一選択とされ、心機能低下がある場合はジギタリスが薦められるが、慢性心不全でカテコラミンが増加してコントロールが不十分な場合には少量の β 遮断薬の併用も有用であるとされている (小児不整脈の診断・治療ガイドライン、先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン)。心房粗動に対しては、心房細動のように明確な記載はないものの、血行動態が安定している場合、心室レートが 100 回/分以上では心拍数調節を目的として房室結節を抑制する薬物 (β 遮断薬、ジゴキシン、Ca チャネル遮断薬) を投与する旨が記載されている (小児不整脈の診断・治療ガイドライン)。

上室頻拍では、頻拍発作の停止を目的として迷走神経緊張処置や ATP 急速静脈内投与を試み、無効な場合に他の抗不整脈薬 (Ca チャネル遮断薬又は β 遮断薬の静脈内投与) を試みることとされ、効果発現までに時間を要するジゴキシンは頻拍停止には向かないとされている (小児不整脈の診断・治療ガイドライン、小児不整脈 (改訂第 2 版))。頻拍停止に有効な場合もある β 遮断薬及び Ca チャネル遮断薬が第一選択薬とされ、心機能低下を伴う場合、いずれの薬剤も投与量、投与方法に注意を要する旨が記載されている (小児不整脈の診断・治療ガイドライン)。なお、Ca チャネル遮断薬は乳児期以前では心停止を生じる可能性があるため一般的には使用されない。また、WPW 症候群に伴う房室回帰性頻拍 (AVRT) に対しては、頻拍停止を目的として「ランジオロール持続投与後に ATP で頻拍を停止させる方法は、心機能低下症例には慎重投与が必要だが、ランジオロールによる房室結節の持続的な不応期延長作用が得られ、頻拍停止後の洞調律維持に有効なことがある」、房室結節回帰性頻拍 (AVNRT) に対しては、「頻拍を停止してもすぐに再発する場合は、AVRT と同様に、ランジオロール持続投与後に ATP で頻拍を停止させる方法が有用である」、心房頻拍に対しては、「心機能低下をとめない、すみやかな効果を必要とする場合、β 遮断薬の静注が第一選択となる」、「心機能低下を伴わない場合、内服薬が選択肢となる、内服薬も β 遮断薬が第一選択となる」と記載されている (先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン)。小児の接合部異所性頻拍 (JET) に対しては、本剤が推奨クラス IIa (エ

ビデンス、見解から有効、有用である可能性が高い）に位置付けられている（不整脈薬物治療ガイドライン 2020 年改訂版）。

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 β_1 選択的遮断薬である。成人では、器質的心疾患（肥大心、不全心及び虚血心）を有する心機能低下例に合併する心房細動及び心房粗動に対する心拍数調節薬として有効性が示され、「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・効果で承認されている。小児において、基礎心疾患のない心機能温存例でも頻脈性不整脈が発現し、高い頻拍が持続する場合は心機能を悪化させないよう治療介入が必要であり、上記のとおり心機能によらず心房細動、心房粗動、上室頻拍の治療薬として β 遮断薬の投与が推奨されている一方で、心機能温存例では経口 β 遮断薬、ATP 静脈内投与や Ca チャネル遮断薬で対処可能であるため本剤の医療ニーズは大きくなく、速やかに血行動態を安定させる必要のある心機能低下例での医療ニーズが大きいと考えた。また、国内の臨床研究において、心筋症、心筋炎、先天性心疾患及び先天性心疾患の術後等の小児における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ことから（Ann Thorac Surg 2013; 95: 1685-8、Europace 2013; 15: 1298-303 等）、本剤は少量から漸増することにより小児の心機能低下例における頻脈性不整脈に対して安全に使用できる β 遮断薬であると考えた。

以上より、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈患者を対象に、後期第 II/III 相試験（ONO-1101-31 試験）を実施し、本剤の有効性及び安全性が示されたことから、本剤は小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（上室頻拍、心房細動、心房粗動）の治療における新たな選択肢となると考える。

機構は、以下のように考える。小児の上室性頻脈性不整脈の発症機序には成人と共通点が多い一方で、成人とは異なり基礎心疾患や甲状腺機能亢進症等の基礎疾患を伴わない心房細動及び心房粗動はまれであり、先天性心疾患やそれに対する手術に関連する不整脈が多いという特徴を有する（小児不整脈（改訂第 2 版））。また、小児においては、頻拍が持続すると頻脈誘発性心筋症を来すことがあり、成人以上に注意が必要である。頻拍に対する治療は、発作時に対応する急性期治療、発作が起こらないようにする予防的治療、カテーテルアブレーションによる根治的治療に分類され、さらに急性期治療は、頻拍を停止させて洞調律に戻すリズムコントロールと、頻拍は停止させないが心拍数を減少させて症状を緩和する心拍数調節に分けられる（Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2019; 35: 238-48）。急性期治療では、血行動態が破綻していない場合には洞調律復帰を目的としてそれぞれの上室頻拍発作の機序や標的に対応した抗不整脈薬が投与される。洞調律復帰が困難な場合には、Ca チャネル遮断薬や β 遮断薬、ジゴキシンを用いて房室伝導抑制による心拍数調節を行うこともあるが、Ca チャネル遮断薬は、新生児期、乳児期早期には心停止を来す可能性があるので注意を要する（小児不整脈の診断・治療ガイドライン）。

本剤は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 β_1 選択的遮断薬として、成人の心機能低下例における心房細動及び心房粗動に対する心拍数調節薬として有効性・安全性が示されていたことから、小児の心機能低下例における上室性頻脈性不整脈患者を対象に後期第 II/III 相試験（ONO-1101-31 試験）が実施された。当該試験では、発作前の体心室駆出率が低下した患者、及び術後管理下で強心薬投与又は補助循環装置を装着した患者において、心拍数減少作用に関する本剤の有効性が示唆され、許容可能な安全性が確認できたことから（「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」の項参照）、本剤を小児の心機能低下例における上室性頻脈性不整脈の急性期治療で使用する

薬剤の選択肢の一つとして臨床現場に提供する意義はあると判断する(頻脈性不整脈の種類については、「7.R.4.1 投与対象となる不整脈について」の項参照)。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 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開発計画について

申請者は、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本剤の開発計画について、以下のように説明した。成人での「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・効果取得の主たる根拠となった ONO-1101-29 試験では、「心機能低下例」として、治験薬投与前の NYHA 心機能分類がⅢ度又はⅣ度、かつ治験薬投与前の左室駆出率が 25～50%の患者を対象とした。小児では、国内の臨床研究において①心筋症、心筋炎、先天性心疾患等の基礎心疾患を合併した頻脈性不整脈、及び②先天性心疾患の術後の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こと(Ann Thorac Surg 2013; 95: 1685-8、Europace 2013; 15: 1298-303 等)と、試験計画の立案に関わった小児循環器専門医の意見を考慮し、基礎心疾患を有し不整脈非発作時における心機能が低下している患者に加え、先天性心疾患に対する術後等で、外科的な侵襲のため心機能が著しく低下して、心機能・循環維持に静脈内投与の強心薬又は補助循環装置を必要とする患者も心機能低下例に該当すると考えた。したがって、ONO-1101-31 試験では、「心機能低下例」として、治験薬投与前の NYHA 心機能分類又は Ross 心機能分類がⅢ度又はⅣ度、かつ、①不整脈発作前の体心室駆出率が 25～50%の患者、又は②不整脈発作前の体心室駆出率によらず、不整脈発作前の心機能・循環維持に強心薬を静脈内投与している、若しくは補助循環装置の管理下の患者を対象とすることとした。また、ONO-1101-29 試験では「麻酔中又は手術後 7 日以内」の患者は除外されていたのに対し、本試験では周術期の患者も組入れ可能とし、結果として本試験に組み入れられた被験者の 80% (20/25 例) が手術後 7 日以内の患者であった。

臨床試験の対象とする頻脈性不整脈の種類について、成人を対象とした ONO-1101-29 試験では、治験薬投与前に 120 回/分以上の心拍数を 10 分間以上持続している心房細動及び/又は心房粗動を認める患者を対象としていたのに対し、小児では上室頻拍が多いこと、小児の正常心拍数は成人よりも高く、また低年齢ほど正常心拍数が高い傾向にあることから、以下の点を踏まえて、1 歳未満では 160 回/分以上、1 歳以上では 120 回/分以上で 10 分間以上持続している心房細動、心房粗動及び上室頻拍を認める患者を対象とした。

- ・ 1 歳以上では心拍数の基準値が成人と近くなること(先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン)
- ・ 小児に対するうっ血性心不全の重症度分類を行った研究において 0～1 歳区分では心拍数 160 回/分を超える際に重症度の点数を加算したとの報告(Circ J 2010; 74: 998-1005)
- ・ 中央値 2.5 カ月齢未満の小児において、Modified Ross 心機能による中等度以上のうっ血性心不全を呈する際の予測因子が心拍数 160 回/分を超える場合であったとの報告(Pediatr Cardiol 1992; 13: 72-5)

主要評価項目について、成人を対象とした ONO-1101-29 試験では「治験薬投与前開始 2 時間後における治験薬投与前直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化かつ心拍数 110 回/分未満を認めた被験者割合」とされたが、上述のとおり小児では心拍数に一律のカットオフ値を設けることはできないと考え、ONO-1101-29 試験及び他の抗不整脈薬の臨床試験で経験のある一般的な基準として 20%以上の徐拍化を心拍数減少作用の指標として設定した(Am Heart J 1986; 111: 42-8、Ann Intern Med 1981; 94: 1-6)。また、β遮断薬の主な作用は交感神経 β 作用の抑制であるため、臨床的には洞性頻拍や異所性心房頻拍の心拍数減少、

心房細動における房室伝導能の低下による心拍数減少、房室回帰頻拍、房室結節リエントリー性頻拍の停止・予防を目的として使用されるほか、一部の心室性不整脈に対して有効であることが知られており（小児不整脈の診断・治療ガイドライン）、小児の先天性心疾患の術後のような循環動態が不安定な患者では心拍数調節に加え洞調律復帰により血行動態の悪化を防ぐことが重要であることから（*Pediatr Cardiol* 2021; 42: 373-498）、洞調律への復帰についても主要評価項目に含めることとした。

ONO-1101-29 試験において対照薬とされたジゴキシン（注射剤）は 7.R.1 項に示したとおり小児に対してほとんど用いられていないため、ONO-1101-31 試験で対照とすることは困難であった。また、一般的に不整脈発作で来院、又は術後に発生した不整脈で治療を必要とした場合に無治療で自然経過を観察することは医療行為として不適切であり、本試験の対象は緊急処置を要する病態であることから、プラセボを投与することは許容しがたいと考えた。さらに、有効性は心拍数に基づき客観的に評価可能と考えたことから、本試験において臨床的に妥当な事前の成功基準を規定することに加え、ONO-1101-29 試験の有効性の結果を参照して評価することを前提として、本試験を非対照試験として実施することとした。なお、ONO-1101-29 試験で主要評価項目とされた、治験薬投与開始 2 時間後における心拍数の 20% 以上の徐拍化かつ心拍数 110 回/分未満を認めた被験者割合（48.8 [38.0, 59.6] %）を参考に、95%CI の下限値を閾値有効率として設定した。

以上のように、小児の上室性頻脈性不整脈では、成人と不整脈の種類や病態、治療目標、心拍数の正常値等が異なることから、成人の心機能低下例における頻脈性不整脈患者を対象とした ONO-1101-29 試験成績との厳密な比較は困難であるものの、成人及び小児におけるいずれの頻脈性不整脈においても交感神経系の優位に起因した頻脈と心拍出量の減少を呈すること、本剤により心拍数調節による徐拍化が期待できること、小児の不整脈患者数（約 2100 例/年と推定）及び小児不整脈に高い専門性を持ち本治療に対応可能な治験実施医療機関数等を踏まえた実施可能性等を踏まえ、成人における既存の試験成績を利用して小児における有効性を評価する開発計画を選択した。

機構は、以下のように考える。小児における頻脈性不整脈の特性を踏まえ、ONO-1101-31 試験の対象に上室頻拍の患者を含めたこと、不整脈発作前の心機能低下例だけでなく周術期の心機能・循環維持に静脈内投与の強心薬又は補助循環装置の管理を要する患者も心機能低下例とみなし対象患者に含めたこと等は妥当と考える。小児においては、頻脈性不整脈が持続すると心機能が低下し血行動態が悪化すること、特に先天性心疾患の術後不整脈は重篤で致命的となること等から、速やかな治療が必要であることを踏まえると、術後急性期の管理下でのプラセボの設定や、対照薬として効果発現までに時間を要するジゴキシンを用いることが困難とした申請者の判断は妥当であり、ONO-1101-31 試験を非対照試験として実施したことはやむを得ない。主要評価項目について、小児では年齢により心拍数が異なるため徐拍化に関して一律に心拍数のカットオフ値を用いることは適切ではなく、20%以上の徐拍化のみを設定したことは妥当である。また、小児では成人と比較して急性期治療の目標として頻拍を停止させて洞調律に復帰させることの重要性が高く、洞調律への復帰が得られれば徐拍化が必ずしも達成されなくても治療の成功と考えられることから、洞調律への復帰を主要評価項目に含めたことも妥当と判断する。なお、主要評価項目が客観的な指標であること等を考慮すると、本試験において事前に適切に規定した成功基準を達成することに加え、ONO-1101-29 試験の有効性の結果を参考とすることにより、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈における治療効果について一定の評価は可能と判断する。ONO-1101-31 試験で設定された主要評価項目の成功基準について、ONO-1101-31 試験と同一の主要評価項目が設定された臨床試験は実施されておらず閾値の頑健な根拠となる試験成績はないものの、成人を対象とした臨

床試験と同程度の治療効果が期待できるかを判定する基準として ONO-1101-29 試験の主要評価項目の 95%CI の下限値 (38%) を参考にしたことは妥当と判断する。ただし、ONO-1101-29 試験の主要評価項目には洞調律への復帰が含まれていないことから、本剤の有効性は主要評価項目の構成要素別の結果や副次評価項目の結果も踏まえて総合的に判断する必要がある (「7.R.2.2 本剤の有効性について」の項参照)。

7.R.2.2 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-1101-31 試験及び ONO-1101-29 試験に組み入れられた被験者背景は表 7 のとおりであり、成人では慢性疾患に伴う心房細動が多かったのに対し、小児では先天性心疾患術後の上室頻拍が多かった。

表 7 小児と成人の被験者背景の比較 (安全性解析対象集団)

	小児 (ONO-1101-31 試験) (25 例)		成人 (ONO-1101-29 試験)		
				本剤群 (93 例)	ジゴキシン群 (107 例)
年齢	中央値 (範囲)	1.0 (0~14)	中央値 (範囲)	70.0 (41~97)	74.0 (33~99)
体重	中央値 (範囲)	8.80 (2.8~56.7)	中央値 (範囲)	60.80 (36.0~96.0)	59.40 (34.3~98.0)
基礎疾患の内訳	両大血管右室起始症、心室中隔欠損症、肺動脈閉鎖、先天性肺動脈狭窄症、内臓逆位症、単心室、動脈管開存症、慢性心不全、先天性三尖弁閉鎖症、心房中隔欠損症、房室中隔欠損、肺動脈弁狭窄、肺静脈灌流異常 等		高血圧症、慢性心不全、慢性心房細動、狭心症、心筋梗塞、慢性心房粗動、拡張型心筋症、肥大型心筋症		
先天性心疾患の手術歴	あり	84.0 (21)			
不整脈発現時期	手術後 7 日以内	80.0 (20)	手術後 7 日以内	0 (0)	0 (0)
不整脈の診断名	心房細動	0 (0)	心房細動	86.0 (80)	87.9 (94)
	心房粗動	0 (0)	心房粗動	8.6 (8)	12.1 (13)
	上室頻拍	100 (25)	心房細動・心房粗動	4.3 (4)	0 (0)
	心房頻拍 (AT)	36.0 (9)	その他	1.1 (1)	0 (0)
	不適切洞頻脈	32.0 (8)			
	接合部異所性頻拍 (JET)	24.0 (6)			
	房室結節リエントリー頻拍 (AVNRT)	4.0 (1)			
JET 及び AVNRT の併発	4.0 (1)				
治験薬投与直前の体心室/左室駆出率 (%)	<40.0	4.0 (1)	25.0~<30.0	23.9 (22)	18.7 (20)
	40.0~<50.0	48.0 (12)	30.0~<40.0	35.9 (33)	37.4 (40)
	≥50.0	48.0 (12)	40.0~50.0	40.2 (37)	43.9 (47)
心胸郭比 (%)	<60.0	84.0 (21)	<60.0	34.4 (31)	37.5 (39)
	≥60.0	16.0 (4)	≥60.0	65.6 (59)	62.5 (65)

被験者割合% (例数)

ONO-1101-31 試験の結果、主要評価項目とされた本剤投与開始 2 時間後における心拍数の 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者割合 (48.0%) は、事前に設定された成功基準である 38%を上回った (表 3)。また、心拍数の 20%以上の徐拍化を認めた被験者割合は 45.8%と、ONO-1101-29 試験の主要評価項目の結果 (48.8%) と同程度であり、副次評価項目とされた心拍数の結果 (表 4) も踏まえ

ると、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈患者で、本剤の心拍数減少作用が示されたと考える。本剤投与直前の時点で洞調律なし、かつ本剤投与開始2時間後のデータが存在する被験者を対象として、副次評価項目とされた本剤投与2時間後における洞調律への復帰を認めた被験者割合は40%（6/15例）であった。小児の心臓手術後の接合部異所性頻拍（JET）に対するアミオダロンとイバブラジン塩酸塩の有効性を評価した臨床研究において、観察期間終了時までの洞調律復帰率はアミオダロン群で93.5%（43/46例）、イバブラジン塩酸塩群で95.8%（46/48例）であり、洞調律復帰までの時間（中央値）は21.5～22時間であったと報告されていること（JACC Clin Electrophysiol 2021; 7: 1052-60）、小児の頻脈性不整脈に対するソタロール静脈内投与製剤（本邦未承認）の24時間以内の洞調律復帰率は44～67%、洞調律復帰までの時間（平均値）は12時間で良好である旨が報告されていること（Am J Cardiol 2017; 119: 1366-70）等を踏まえると、本試験において本剤投与開始2時間後の時点で洞調律復帰を認めた被験者割合が40%であったことは、本剤による早期の洞調律復帰効果を示唆する結果と考える。

年齢層別の有効性の結果は表8のとおりであり、各部分集団の患者が少数例であり結果の解釈には限界があるものの、明らかに有効性が期待できない年齢層は特定されていない。

表8 年齢層別の本剤投与開始2時間後における心拍数の20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者割合（FAS）

	生後3カ月以上1歳未満 (9例)	1歳以上7歳未満 (13例)	7歳以上15歳未満 (3例)
本剤投与直前の心拍数	173.3±9.6 (9)	149.1±15.4 (13)	151.0±30.2 (3)
本剤投与開始2時間後における心拍数	148.3±22.3 (9)	121.8±17.9 (12)	110.0±20.0 (3)
本剤投与開始2時間後における心拍数の20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者割合	44.4 [12.0, 76.9] (4/9)	46.2 [19.1, 73.3] (6/13)	66.7 [13.3, 100.0] (2/3)
本剤投与開始2時間後における心拍数の20%以上の徐拍化を認めた被験者割合 ^a	33.3 (3/9)	50.0 (6/12)	66.7 (2/3)
本剤投与開始2時間後における洞調律への復帰を認めた被験者割合 ^b	66.7 (4/6)	14.3 (1/7)	50.0 (1/2)

平均値±標準偏差（解析対象例数）、% [95%CI]（例数/解析対象例数）

a：本剤投与開始2時間後の心拍数が測定された被験者が解析対象とされた。

b：本剤投与直前の時点で洞調律なし、かつ本剤投与開始2時間後のデータを有する15例（不適切洞頻脈8例、本剤投与直前で洞調律を認めた心房頻拍1例、本剤投与開始2時間以前の治験中止例1例を除く）が解析対象とされた。

機構は、ONO-1101-31試験において心機能低下例として、治験薬投与前のNYHA心機能分類又はRoss心機能分類がⅢ度又はⅣ度、かつ不整脈発作前の体心室駆出率が25～50%の患者に加え、不整脈発作前の体心室駆出率によらず、不整脈発作前の心機能・循環維持に強心薬を静脈内投与している、若しくは補助循環装置の管理下の患者を組入れ可能としていたことから、これらの患者をまとめて評価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。各部分集団における有効性の結果は表9のとおりであり、不整脈発作前の体心室駆出率が25～50%の患者で主要評価項目の達成割合が高い傾向が認められたが、該当する部分集団が少数であり結果の解釈には限界がある。試験計画の立案にあたり、小児循環器専門医の意見等を考慮して、いずれの組入れ基準に該当する場合でも本剤の投与が必要な心機能低下例に該当すると判断しており（「7.R.2.1 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開発計画について」の項参照）、これらの集団をまとめて評価することは妥当と考える。

表 9 心機能低下の定義別の本剤投与開始 2 時間後における心拍数の 20%以上の徐拍化
又は洞調律への復帰を認めた被験者割合 (FAS)

	体心室駆出率が 25～50%の患者 (5 例)	強心薬静脈内投与又は補助循環 装置の管理下の患者 (20 例)
本剤投与直前の心拍数	157.2±23.2 (5)	158.3±18.6 (20)
本剤投与開始 2 時間後における心拍数	118.2±24.1 (5)	133.4±23.7 (19)
本剤投与開始 2 時間後における心拍数の 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者割合	80.0 [44.9, 100.0] (4/5)	40.0 [18.5, 61.5] (8/20)
本剤投与開始 2 時間後における心拍数の 20%以上の徐拍化を認めた被験者割合 ^a	60.0 (3/5)	42.1 (8/19)
本剤投与開始 2 時間後における洞調律への復帰を認めた被験者割合 ^b	75.0 (3/4)	27.3 (3/11)

平均値±標準偏差 (解析対象例数)、% [95%CI] (例数/解析対象例数)

a: 本剤投与開始 2 時間後の心拍数が測定された被験者が解析対象とされた。

b: 本剤投与直前の時点で洞調律なし、かつ本剤投与開始 2 時間後のデータを有する 15 例 (不適切洞頻脈 8 例、本剤投与直前で洞調律を認めた心房頻拍 1 例、本剤投与開始 2 時間以前の治験中止例 1 例を除く) が解析対象とされた。

以上より、ONO-1101-31 試験で対象とされた小児の心機能低下例における上室頻拍に対しても成人と同様の心拍数減少作用が期待でき、洞調律への復帰作用が示唆されたことから、本剤の臨床的に意義のある有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。ONO-1101-31 試験において、有効性の主要評価項目とされた本剤投与開始 2 時間後における心拍数の 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者割合 (48.0%) は、事前に設定された成功基準である 38%を上回った。有効性の主要評価項目の構成要素について、本剤投与開始 2 時間後における心拍数の 20%以上の徐拍化を認めた被験者割合は 45.8% (11/24 例) と、ONO-1101-29 試験の主要評価項目の結果 (48.8%) と同程度であり、臨床的意義のある心拍数減少作用が示されたと考える。もう一つの構成要素である、洞頻脈ではない上室性頻脈であった被験者のうち、本剤投与 2 時間後における洞調律への復帰を認めた被験者割合 40% (6/15 例) については、試験内での比較対照がなく、ONO-1101-31 試験の対象患者での本剤非投与時又は現行の既存治療下での臨床経過に関する情報がないため厳密な評価は困難であるが、洞調律維持療法に用いるⅢ群抗不整脈薬等の効果に関する公表文献に基づく申請者の説明を踏まえると、一部の患者では本剤の効果が二次的に投与早期における洞調律への復帰に寄与する可能性が示唆されていると考える。

以上を踏まえ、ONO-1101-31 試験の結果等から、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈に対する本剤の臨床的意義のある有効性が示唆されたと判断する (頻脈性不整脈の種類については、「7.R.4.1 投与対象となる不整脈について」の項参照)。

7.R.3 安全性について

申請者は、以下のように説明した。ONO-1101-31 試験 (小児) 及び ONO-1101-29 試験 (成人) における有害事象の発現状況は、表 10 のとおりであった。ONO-1101-31 試験において 2 例以上に認められた有害事象は、血圧低下 4 例、発熱、低血圧及び落ち着きのなさが各 2 例であり、血圧低下及び低血圧を除き本剤との因果関係は否定され、小児で新たな懸念は示されていないと考える。本剤で既知のリスク

である血圧低下に関する有害事象⁵⁾については、小児で成人と比較して発現割合が高かったが、重症度の分布はONO-1101-31試験で軽度4/6例、中等度2/6例、ONO-1101-29試験で軽度3/7例、中等度4/7例と同程度であった。ONO-1101-31試験において、重症度が高度の事象及び重篤な有害事象は認められず、本剤投与開始0.9時間後に中等度の血圧低下を発現した1例(■歳■カ月、■児)が本剤の投与中止に至ったが(発現時血圧:54/42 mmHg)、ペーシング処置により翌日に回復した(回復時血圧:82/51 mmHg)。血圧低下に関する有害事象は、本剤の投与中止や減量又は適切な処置により管理可能と考えられることから、小児において血圧低下に関する追加の注意喚起は不要と考えた。ONO-1101-31試験において、その他の本剤の既知のリスクである徐脈に関する有害事象⁶⁾及び心不全に関する有害事象⁷⁾は認められず、小児において安全性上のリスクが増大することはなかった。

表 10 小児及び成人の心機能低下例における頻脈性不整脈患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	小児		成人	
	ONO-1101-31 試験 (25 例)	ONO-1101-29 試験		
		本剤群 (93 例)	ジゴキシン群 (107 例)	
全ての有害事象	40.0 (10)	32.3 (30)	32.7 (35)	
主な有害事象				
血圧低下	16.0 (4)	5.4 (5)	3.7 (4)	
低血圧	8.0 (2)	1.1 (1)	0 (0)	
発熱	8.0 (2)	1.1 (1)	1.9 (2)	
落ち着きのなさ	8.0 (2)	2.2 (2)	0 (0)	
血中尿素増加	4.0 (1)	3.2 (3)	0.9 (1)	
便秘	0 (0)	0 (0)	3.7 (4)	
悪心	0 (0)	3.2 (3)	0 (0)	
嘔吐	0 (0)	4.3 (4)	0.9 (1)	
血中クレアチニン増加	0 (0)	3.2 (3)	2.8 (3)	
重篤な有害事象	0 (0)	2.2 (2)	2.8 (3)	
投与中止に至った有害事象	4.0 (1)	3.2 (3)	0 (0)	
注目すべき有害事象				
血圧低下に関する有害事象 ^a	24.0 (6)	7.5 (7)	3.7 (4)	
徐脈に関する有害事象 ^b	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	
心不全に関する有害事象 ^c	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	

発現割合% (発現例数)

a : MedDRA PT 「血圧低下」「低血圧」「拡張期血圧低下」「収縮期血圧低下」「ショック」等

b : MedDRA PT 「徐脈」「洞性徐脈」「徐脈性不整脈」「洞停止」等

c : MedDRA PT 「心不全」「駆出率減少」「低心拍出量症候群」「うっ血性心不全」等

年齢層別の有害事象の発現状況は表 11 のとおりであり、低年齢の患者で発現割合が明らかに高い傾向は認められなかった。

⁵⁾ MedDRA PT 「血圧低下」「低血圧」「拡張期血圧低下」「収縮期血圧低下」「ショック」等

⁶⁾ MedDRA PT 「徐脈」「洞性徐脈」「徐脈性不整脈」「洞停止」等

⁷⁾ MedDRA PT 「心不全」「駆出率減少」「低心拍出量症候群」「うっ血性心不全」等

表 11 年齢層別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	生後3カ月以上1歳未満 (9例)	1歳以上7歳未満 (13例)	7歳以上15歳未満 (3例)
全ての有害事象	22.2 (2)	46.2 (6)	66.7 (2)
主な有害事象			
血圧低下	0 (0)	30.8 (4)	0 (0)
低血圧	0 (0)	0 (0)	66.7 (2)
発熱	22.2 (2)	0 (0)	0 (0)
落ち着きのなさ	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)
血圧低下に関する有害事象 ^a	0 (0)	30.8 (4)	66.7 (2)

発現割合%（発現例数）

a：MedDRA PT「血圧低下」「低血圧」「拡張期血圧低下」「収縮期血圧低下」「ショック」等

また、成人の心機能低下例における頻脈性不整脈患者を対象とした特定使用成績調査において、安全性解析対象集団 1121 例中小児への投与が 3 例認められ、いずれの小児患者においても副作用の発現は認められなかった。手術時及び手術後の循環動態監視下における心房細動、心房粗動、洞性頻脈に対する緊急処置の効能・効果に係る再審査がそれぞれ 2011 年 12 月、2013 年 9 月に終了しており、その他の既承認効能・効果に関する本邦の製造販売後に得られた安全性情報（2013 年 7 月 5 日～2021 年 7 月 4 日）においても、小児への本剤の投与について安全性上問題となる事象は認められなかった。

以上より、これまでに実施した本剤の臨床試験及び製造販売後に得られた情報において成人と比較して小児の心機能低下例における頻脈性不整脈患者に特有の安全性に関する新たな懸念は認められず、小児への適応追加にあたって追加の注意喚起が必要なりスクは示されていないと考える。

機構は、以下のように考える。本剤の成人及び小児を対象とした臨床試験での有害事象の発現状況、並びに本邦の製造販売後調査等で報告された本剤の小児への使用例における副作用の発現状況等を踏まえると、現時点では、小児で成人よりも安全性の懸念が増大する傾向は示されておらず、ONO-1101-31 試験で認められた本剤の有効性を考慮し、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈患者における本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断する。しかしながら、臨床試験で検討された小児の症例数は極めて少ないこと、小児の頻脈性不整脈の診断や治療薬の選択、本剤と血行動態に影響する抗不整脈薬以外の薬剤も含めた他の治療薬との併用、本剤は患者の状態を踏まえて慎重に増量可否を判断する必要があること等を考慮すると、本剤の使用は小児の心不全及び不整脈治療に十分な知識及び経験を有している医師により行われるべきである。添付文書上での注意喚起の具体的な記載については、専門協議の議論を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 投与対象となる不整脈について

① 心房細動及び心房粗動について

申請者は、ONO-1101-31 試験に小児の心房細動及び心房粗動患者が組み入れられなかったものの、以下の点を踏まえると、それら患者においても本剤の有効性が期待でき、安全性は許容可能と考えると説明した。

- ・ 上室頻拍に対して迷走神経緊張処置及び ATP 静脈内投与製剤が使用される点を除き、心房細動及び心房粗動の治療方針は上室頻拍と基本的に同一であり、小児不整脈の診断・治療ガイドラインにおいて小児の心房細動及び心房粗動に対しても β 遮断薬の使用が推奨されていること

- 成人の心機能低下例における頻脈性不整脈患者を対象とした特定使用成績調査において、小児の心房細動患者で以下の使用経験が得られていること
 - 先天性心疾患を伴う心房細動患者（■歳、■児）に、本剤を 1.02 µg/kg/min で投与開始し、1.02～2.04 µg/kg/min の範囲で 1 日未満投与したとき、心拍数が投与開始前の 220 回/分から 112 回/分（投与中止時）に減少し、洞調律に復帰した。有害事象の発現はみられなかった。
 - 先天性心疾患及び慢性心不全を伴う心房細動患者（■歳、■児）に、本剤を 0.4 µg/kg/min で投与開始し、0.2～0.4 µg/kg/min の範囲で約 35 時間投与したとき、心拍数が投与開始前の 154 回/分から 142 回/分（投与中止時）に減少し、洞調律に復帰した。有害事象の発現は認められなかった。
- 複数の臨床研究（表 12）において、小児の心房細動及び心房粗動に対する本剤の使用経験が報告されており、概ね維持用量 1～10 µg/kg/min の範囲で、心房細動及び心房粗動に対して心拍数減少作用が示唆されていること

表 12 小児の心房細動及び心房粗動に対する本剤の使用経験

	年齢	例数等	用法・用量 (µg/kg/min)	有効性	安全性	引用
先天性心疾患に合併する頻脈性不整脈	24.8±11.3 カ月齢	11 例 (上室頻拍 6 例、 心房粗動 2 例、 心房細動 1 例、 洞性頻脈 2 例)	開始：12.0±4.3 維持：6.8±0.9	175.5±11.2 回/分から 129.2±8.0 回/分に減少 洞性頻脈を除く不整 脈症例のうち 66.7% (6/9 例)で洞調律に 復帰	徐脈 1 例	日本小児循環器学会雑誌 2011; 27: s153
先天性心疾患術後発作性心房細動	9 歳	1 例/女児	開始：40 維持：10	投与開始 1 時間後に 140 回/分から 120 回/ 分に減少、投与開始 5 時間後に洞調律に復 帰	—	日本小児循環器学会雑誌 2009; 25: 734- 5、日本小児循環器学会雑誌 2009; 25: 681-6
先天性心疾患術後心房粗動	4 日齢	1 例/男児	開始：3 維持：1	投与開始約 30 分後に 180 回/分から 120 回/ 分に減少	—	
多源性心房頻拍又は心房粗動に伴う心筋症	4 カ月齢	1 例/男児	開始：5 維持：5	200 回/分から 180 回/ 分に減少	—	日本小児循環器学会雑誌 2020; 36: 321-7
急性心筋炎による心房粗動	11 日齢	1 例/男児	不明	心房粗動消失	副作用の 発現なし	日本小児科学会雑誌 2012; 116: 1627

② 不適切洞頻脈について

不適切洞頻脈は、成人では安静時心拍数が 100 回/分を超え（主要原因に起因しない 24 時間の平均心拍数が 90 回/分を超える）、動悸の苦痛な症状が関係している場合と定義される（Heart Rhythm 2015; 12: e41-e63）。成人での治療目標は心拍数の徐拍化と QOL の改善であるが、確立した治療法はなく、薬物治療に先立ち生活習慣への介入、運動療法、volume expansion 及び強心薬の回避を確認する必要があるとされている（Heart Rhythm 2015; 12: e41-e63）。また、薬物治療としては β 遮断薬及びイバブラジン塩酸塩がクラス II a で推奨されている（Eur Heart J 2020; 41: 655-720）。小児では不適切洞頻脈の定義を示したガイドラインは国内外ともに存在しないが、実臨床では安静時でもあらゆる頻脈の原因（体動、発熱、甲状腺機能亢進等）を取り除いても頻脈が持続する場合に不適切洞頻脈と診断され、上室頻拍の 1 つに

分類される。乳児期に長時間持続すると頻脈誘発性心筋症様になることもあり、心不全を伴う場合には治療が必要と考えられており、 β 遮断薬、Caチャンネル遮断薬、イバブラジン塩酸塩、カテーテルアブレーションによる治療が報告されている（小児不整脈（第2版））。ONO-1101-31試験では、洞性頻脈との鑑別のため、鎮静剤や体温管理等の手を尽くしても頻脈が持続する場合を不適切洞頻脈と規定し、治験担当医師により診断された被験者が組み入れられた。不適切洞頻脈及び不適切洞頻脈以外の上室頻拍の患者での本剤投与開始2時間後における本剤投与直前の心拍数に対する20%以上の徐拍化を認めた被験者割合は、それぞれ37.5%（3/8例）及び50.0%（8/16例）と大きな違いはなかった。以上より、心機能低下を有し治療を要する不適切洞頻脈患者においても、本剤による心拍数減少効果が期待できると判断した。

以上①及び②の検討、ONO-1101-31試験の対象となった患者の不整脈の内訳並びに有効性及び安全性の結果を踏まえ、申請効能・効果は小児の「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」とした。

機構は、以下のように考える。心房細動及び心房粗動の患者における本剤の有効性及び安全性について、ONO-1101-31試験の成績から検討することは困難である。しかしながら、国内ガイドラインにおいて、血行動態が安定している場合の心拍数調節に使用する薬剤として β 遮断薬が推奨されていること（小児不整脈の診断・治療ガイドライン）、成人の心機能低下例における心房細動及び心房粗動に対して本剤が使用可能であり、本薬の作用機序から小児に対して有効性が期待できないとは考えにくいこと、国内の臨床研究報告において本剤が心房細動及び心房粗動の小児に投与されており、安全性に特段の問題は報告されていないこと等を考慮すると、小児の心房細動及び心房粗動の患者に対して一定の有効性が得られ、安全性も許容可能であると推定できる。

ONO-1101-31試験では、リエントリーを主な機序として生じる上室頻拍に加え、洞調律であるものの高心拍数が持続する不適切洞頻脈と診断された患者が8例組み入れられた。不適切洞頻脈については、現時点では国内外における小児の不整脈に関するガイドラインでの定義はないが、実臨床では安静時でもあらゆる頻脈の原因を取り除いても頻脈が持続する不整脈とされており、推奨される治療も確立していない一方で、乳児期には長時間持続すると頻脈誘発性心筋症様になるとの記載、心不全を伴う場合には治療が必要になるとの記載がある（小児不整脈（改訂第2版））。ONO-1101-31試験に組み入れられた不適切洞頻脈患者は全例が術後管理下であり、適切な体温管理や鎮静が行われてもなお頻脈が持続する患者であったことから、治療が行われなければ心不全が増悪する可能性があったと推察され、心拍数調節を目的とした治療介入が必要であった患者と判断できる。本剤投与開始2時間後における心拍数の20%以上の徐拍化を認めた被験者割合は不適切洞頻脈以外の上室頻拍患者と大きく異ならなかったことから、不適切洞頻脈の患者においても他の上室頻拍の患者と同様に本剤投与による心拍数減少効果が認められたと判断するが、原因の検索・除去や患者の状態を踏まえて本剤による治療介入を要する患者を選択する必要があることから、小児の不整脈治療に十分な知識及び経験を有している医師により投与されるべきである。

以上の判断、並びにONO-1101-31試験に組み入れられた上室頻拍患者における有効性及び安全性の結果を踏まえ、本剤の効能・効果を、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」とすることは妥当であると判断するが、小児において不適切洞頻脈を投与対象に含

めることの可否、及び添付文書に記載すべき情報については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.2 生後3カ月未満の乳児、新生児への投与について

申請者は、以下のように説明した。ONO-1101-31 試験では、重症な先天性心疾患ほど、新生児期及び乳児早期に心不全やチアノーゼ等の初発症状を発現することが知られていることから、安全性の観点から組入れの下限月齢を生後3カ月と設定して実施した（先天性心疾患の診断、病態把握、治療選択のための検査法の選択ガイドライン）。実臨床においては、新生児、生後3カ月未満の乳児及び体重2.5 kg未満の患者に対して本剤の投与経験が報告されており、安全性について血圧低下、徐脈等の副作用の発現の報告はあるものの、本剤の投与対象から除外すべき重大な安全性の懸念は示唆されていない。先天性心疾患の種類や患者の状態によっては、新生児期～生後3カ月未満の乳児期に先天性心疾患の手術が実施される可能性があること（先天性心疾患の診断、病態把握、治療選択のための検査法の選択ガイドライン）、及びこの時期では心機能低下を伴うショックを引き起こすおそれのあるCaチャンネル遮断薬は推奨されず治療選択肢が限られることに加え、本剤はICU、CCU又はそれに準じた全身管理が可能な施設において、慎重なモニタリング下で使用されることも踏まえ、禁忌とまでする必要はないと考えた。添付文書においては、本剤投与の際にはICU、CCU及びそれに準じた全身管理が可能な施設において、心不全に対する治療の経験が十分にある医師のもとで慎重に投与する旨、低出生体重児、新生児及び3カ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。新生児期又は乳児期早期に手術が行われる先天性心疾患術後不整脈、新生児や乳児に比較的多い多源性心房頻拍（multifocal atrial tachycardia:MAT）等、生後3カ月未満の乳児の上室性頻脈性不整脈の患者は一定数存在し、無治療の場合には頻脈誘発性心筋症を発症し重症心不全をきたす可能性があること（小児不整脈（改訂第2版））等から、ONO-1101-31 試験で対象とされなかった生後3カ月未満の患者においても薬物治療の選択肢を増やすことの医療上の必要性は高い。本剤は静脈内投与用の薬剤であり、厳重なモニタリングを実施しながら投与される短時間作用型の薬剤であること、限られた事例ではあるものの生後3カ月未満の乳児への投与経験に関する臨床報告があり投与実績があること等を考慮すると、生後3カ月未満の乳児を対象から一律に除外することは望ましくなく、NICU、PICU及びそれに準じた全身管理が可能な施設において、小児の心不全及び不整脈治療に十分な知識及び経験を有している医師の指導のもとで慎重に投与されることが妥当と判断するが、生後3カ月未満の乳児及び新生児を投与対象に含めること、並びに注意喚起の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 小児における用法・用量について

申請者は、以下のように説明した。ONO-1101-31 試験における本剤の検討用法・用量について、小児の頻脈性不整脈に関する国内臨床研究⁸⁾において、以下のとおり、概ね1～10 µg/kg/minの用量範囲で適

⁸⁾ MEDLINE で「("landiolol"[Supplementary Concept] OR "landiolol"[All Fields]) AND ("pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields]) AND ("arrhythmias, cardiac"[MeSH Terms] OR ("arrhythmias"[All Fields] AND "cardiac"[All Fields] OR "cardiac arrhythmias"[All Fields] OR "arrhythmia"[All Fields]、医中誌 WEB で「Landiolol/TH OR Landiolol/AL」及び「Landiolol/TH AND 不整脈, 小児」を検索語とした検索結果（20■■年■■月■■日時点）に基づき、心機能低下例と考えられる26報が抽出された。

宜調節することで有用性が報告されていたこと等から、成人の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法・用量と同じく 1 µg/kg/min を開始用量とし、心拍数及び患者の状態に応じて最大 10 µg/kg/min まで増量可能とした。

- ・ 本薬 1 µg/kg/min から有効例が認められたこと (Europace 2013; 15: 1298-303)
- ・ 本薬 5 µg/kg/min で幼児 2 例に血圧低下又は徐脈が認められたが (日本小児循環器学会雑誌 2013; 29: 262-7、日本小児循環器学会雑誌 2009; 25: 525)、概ね 10 µg/kg/min 以上の用量となったときに低用量と比較して徐脈や血圧低下の有害事象が多くみられたこと (日本小児循環器学会雑誌 2009; 25: 735、日本小児循環器学会雑誌 2008; 24: 478)
- ・ 小児の心臓手術後の頻脈性不整脈患者 (12 例) において、本薬の高用量 (負荷用量: 40 µg/kg/min、維持用量: 10~40 µg/kg/min) 投与により過度の徐脈が発現した症例が認められたことから、低用量 (3~5 µg/kg/min 等) から投与を開始し、循環動態をモニターしながら慎重な漸増が望ましいと考察されていること (Ann Thorac Surg 2013; 95: 1685-8)
- ・ 小児の開心術後の頻脈性不整脈患者 (8 例) において、有効例 (6 例) の平均最大投与量は 8.7 µg/kg/min であったこと (日本心臓血管外科学会雑誌 2012; 41: s533)

ONO-1101-31 試験及び ONO-1101-29 試験における本剤の用法・用量の分布は表 13 のとおりであり、小児と成人、及び小児の年齢層により明らかな違いはなかった。また、本薬の PK (全身クリアランス) について、小児と成人、及び小児の年齢層により大きな違いはなかった (「6.2 臨床薬理試験」の項参照)。さらに、平均、最大及び最頻投与量別の有効性及び安全性について、低用量集団で有効性が低い傾向及び高用量集団で有害事象の発現割合が高い傾向は認められなかった。

表 13 小児と成人の用量分布の比較 (安全性解析対象集団)

	小児				成人
	ONO-1101-31 試験				ONO-1101-29 試験
	生後 3 カ月以上 1 歳未満 (9 例)	1 歳以上 7 歳未満 (13 例)	7 歳以上 15 歳未満 (3 例)	全体 (25 例)	本剤群 (92 例)
平均投与量 ^a (投与 2 時間後まで) (µg/kg/min)	4.86 (1.0, 6.6)	4.12 (1.0, 7.0)	6.07 (4.1, 7.3)	4.62 (1.0, 7.3)	4.54 (1.0, 12.3)
平均投与量 ^a (投与終了まで) (µg/kg/min)	5.08 (1.0, 9.2)	4.78 (1.0, 9.8)	6.30 (3.2, 8.0)	5.07 (1.0, 9.8)	5.53 (1.0, 19.3)
最大投与量 ^a (µg/kg/min)	7.9 (1, 11)	7.5 (1, 10)	8.7 (5, 11)	7.8 (1, 11)	7.4 (1, 20)
最頻投与量 ^a (µg/kg/min)	5.9 (1, 10)	5.2 (1, 10)	7.7 (2, 11)	5.8 (1, 11)	6.3 (1, 20)
投与時間 ^b (時間)	9.33 (2.0, 64.2)	22.10 (1.2, 72.0)	2.83 (2.4, 19.5)	13.52 (1.2, 72.0)	15.25 (0.8, 72.0)

a : 平均値 (範囲)

b : 中央値 (範囲)

ONO-1101-31 試験で認められた有効性及び安全性の結果を踏まえ、ONO-1101-31 試験で設定したとおり、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈に対し、成人の心機能低下例における頻脈性不整脈と同一の用法・用量とすることは妥当と考える。

機構は、ONO-1101-31 試験において、成人の心機能低下例における頻脈性不整脈に対する用法・用量と同じ検討用法・用量が設定され、心拍数及び患者の状態に応じて増減する規定で試験を実施した結果、本薬の PK (全身クリアランス) について、小児と成人、及び小児の年齢層により大きな違いはなく (「6.R.1 小児における PK について」の項参照)、臨床的に意義のある有効性及び許容可能な安全性が示された

ことから（「7.R.2.2 本剤の有効性について」、「7.R.3 安全性について」の項参照）、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈に対する用法・用量を、成人の心機能低下例における頻脈性不整脈と同一とすることは妥当と判断する。

7.R.5.2 減量・中止基準の適切性について

申請者は、ONO-1101-31 試験における血圧及び心拍数に関連する本剤の減量又は投与中止の判断基準の設定根拠について、以下のように説明した。血圧について、小児の収縮期血圧の正常値は年齢毎に異なり（日齢 0～28：<60 mmHg、1～12 カ月：<70 mmHg、1～10 歳：<70+年齢×2 mmHg、10 歳～：<90 mmHg）、一律の基準を設けることはできなかったことから、投与直前値から 20%以上の低下を本剤の減量又は投与中止の判断基準の目安として設定した。また、小児期心疾患における薬物療法ガイドラインにおいて、「収縮期血圧がこれ（低血圧の基準値）より 10 mmHg 下降するとショックなど注意を要する。」と記載されており、ONO-1101-31 試験で組み入れられた被験者における投与直前の収縮期血圧が乳児例（3 カ月～1 歳未満）で 79.1±11.6 mmHg、幼児例（1 歳以上 7 歳未満）で 85.2±16.3 mmHg、小児例（7 歳以上 15 歳未満）で 102.3±5.9 mmHg であったことも踏まえると、20%以上の低下であれば概ね 10 mmHg 低下の範囲に留まり、重篤な血圧低下やショックを引き起こすことはないと考えた。心拍数について、小児の心拍数の正常値（睡眠時）（<3 カ月：80～160 回/分、3 カ月～2 歳：75～160 回/分、2～10 歳：60～90 回/分、10 歳～：50～90 回/分）の下限値を参考に、生後 3 カ月以上 2 歳未満では 75 回/分、2 歳以上では 60 回/分を本剤の減量又は投与中止の判断基準の目安として設定した。以上の規定のもとで実施した ONO-1101-31 試験では、試験の規定以上に血圧及び心拍数の管理を強める必要性は示されなかったことから（「7.R.3 安全性について」の項参照）、添付文書において ONO-1101-31 試験での規定を減量又は投与中止の基準の目安として注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。小児の血圧及び心拍数の正常値は年齢により異なり、ONO-1101-31 試験においては、上述の条件を目安に減量・中止基準が設定され、試験の規定以上に血圧及び心拍数の管理を強める必要性は示されなかった。しかしながら、本剤の適応となる患者では心機能低下により 1 回心拍出量が減少している場合があり、健康児よりも高めの心拍数でなければ血行動態の維持が困難となる場合も想定される。また、術後管理の観点から、患者の基礎疾患や病態により至適とされる心拍数や血圧が異なる場合があること等も踏まえると、本剤の投与対象となる小児において一律に減量・中止基準を設定することは適切とはいえない。申請者が説明するように、ONO-1101-31 試験で設定した血圧及び心拍数の減量又は中止に関する目安を参考値として情報提供した上で、本剤の使用は、ICU、PICU 及びそれに準じた全身管理が可能な施設において、小児の心不全及び不整脈治療に十分な知識及び経験を有している医師の指導のもとで、心拍数だけでなく、血圧、尿量等もモニタリングしながら行うことが妥当であり、本剤の減量・中止についても患者毎に慎重に判断する必要があると判断する。

以上、機構は、7.R.5.1～2 の検討結果を踏まえて、本剤の用法・用量及び添付文書における関連する注意喚起は以下のようにすることが妥当と判断するが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

[用法・用量]（抜粋）

<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>

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。

[用法・用量に関連する注意] (抜粋)

＜手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急性を要する場合、敗血症に伴う頻脈性不整脈＞

- ・ 本剤投与により血圧低下（成人では収縮期血圧 90 mmHg を、小児では収縮期血圧が投与直前値から 20%以上の低下を目安とする）あるいは過度の心拍数減少（成人では心拍数 60 回/分を、小児では生後 3 カ月以上 2 歳未満は心拍数 75 回/分を、2 歳以上は心拍数 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。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

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。小児の心機能低下例における頻脈性不整脈に対して追加予定の用法・用量（案）は、成人の心機能低下例における頻脈性不整脈に対する用法・用量と同一であり、その他の既承認効能・効果に対する用法・用量の範囲内であること、ONO-1101-31 試験において本剤の医薬品リスク管理計画における重要な特定されたリスクである「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」及び「心不全」について、小児でリスクが増大する傾向は示されておらず、小児に特有の新たな安全性の懸念は認められていないことから、製造販売後に明らかにすべき懸念事項はないと考える。

以上より、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動としては市販直後調査及び市販直後調査による情報提供を実施することで、製造販売後の十分な情報収集及び情報提供が可能であり、本申請に係る新たな製造販売後調査は不要と考える。

機構は、7.R.1 項に記載したように国内ガイドライン（小児不整脈（改訂第 2 版）、小児不整脈の診断・治療ガイドライン等）において小児の頻脈性不整脈患者に対する β 遮断薬の投与が推奨されていること、ONO-1101-31 試験において小児で既知のリスクの増大や小児特有の懸念が認められていないこと等を踏まえ、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈に対する効能・効果及び用法・用量の追加に際し、通常の医薬品安全性監視活動及び追加の安全性監視活動として市販直後調査のみを実施し、新たな製造販売後調査等の実施は不要とするとの申請者の方針は妥当と判断するが、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

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適合性書面調査を実施した。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。

8.2 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。

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「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」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。本品目は小児の心機能低下例における頻脈性不整脈に対す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、本剤の有効性、効能・効果、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4年7月13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3年10月28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

ONO-1101-31 試験の結果等から、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈に対する本剤の臨床的意義のある有効性が示唆されたとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、小児の頻脈性不整脈の診断、心機能等の患者の状態を踏まえて本剤による治療介入を要する患者を適切に選択する必要があること等を考慮し、本剤の使用は小児の心不全及び不整脈治療に十分な知識及び経験を有している医師により行われるのであれば、ONO-1101-31 試験で認められた本剤の有効性を考慮し、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈患者における本剤の安全性は臨床的に許容可能とした機構の判断も、専門委員に支持された。

1.2 効能・効果及び投与対象について

ONO-1101-31 試験には結果的に心房細動及び心房粗動の患者が組み入れられなかったものの、当該患者に対して本剤が投与された国内の臨床研究報告、ガイドライン(小児不整脈の診断・治療ガイドライン)の記載等から、小児の心機能低下例における心房細動及び心房粗動患者を効能・効果に含めることが妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

ONO-1101-31 試験に組み入れられた不適切洞頻脈については、専門委員より、以下のような意見が出された。

- ・ 疾患概念や発症機序が確立されているとはいえない。
- ・ 実臨床では、術後管理中に洞性頻脈が認められた場合、まずは交感神経系を刺激するような循環作動薬の減量、鎮静剤の投与、体温調節等により改善を試み、それでもなお頻脈が持続する場合に初めて本剤を含む薬物治療又は非薬物治療による介入を考慮することになる。

- ・ 小児の心機能低下例では、術後急性期の重症患者が主な投与対象になることが想定され、頻脈に関する不整脈の鑑別診断が困難な状況もありうるが、いずれの場合でも血行動態を維持するために徐拍化することが治療目標として優先されることが想定される。
- ・ ONO-1101-31 試験において不適切洞頻脈と判断された患者においても徐拍化が認められており、当該試験成績に基づき本剤の有効性を評価することは可能と考える。

以上の意見を踏まえ、不適切洞頻脈を本剤の投与対象に含めることが妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。また、本剤の効能・効果として上室頻拍、心房細動、心房粗動に不適切洞頻脈を追加する必要まではないものの、添付文書の臨床成績の項において、ONO-1101-31 試験に不適切洞頻脈患者が一定数組み入れられたことがわかるよう不整脈の内訳について情報提供すること、並びに小児の心不全及び不整脈治療に十分な知識及び経験を有している医師が適切な投与対象を選択する旨規定することは必要と判断し、当該判断も最終的に専門委員に支持された。

ONO-1101-31 試験で除外された生後 3 カ月未満の乳児及び新生児について、専門委員より、小児の中でも新生児期や乳児期早期に先天性心疾患に対する手術が必要な症例ほど重症であり、術後に頻脈性不整脈が発生した場合のリスクがより高いことから、医療ニーズが極めて高いとの意見が出され、ICU 及びそれに準じた全身管理が可能な施設における綿密なモニタリング下で、小児の心不全及び不整脈治療に十分な知識及び経験を有している医師により投与されるのであれば本剤の投与対象に含めることが妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 用法・用量について

成人の心機能低下例における頻脈性不整脈に対する用法・用量と同じ検討用法・用量が設定された ONO-1101-31 試験において、臨床的に意義のある有効性及び許容可能な安全性が示されたこと等から、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈に対する用法・用量を、成人の心機能低下例における頻脈性不整脈と同一とすることが妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。また、減量・中止について、小児では年齢や症例に応じた至適心拍数や血圧が存在することから、一律の基準は設定せず、ONO-1101-31 試験で設定した血圧及び心拍数の減量又は中止に関する目安は参考値として情報提供した上で、患者毎に慎重に判断する必要があるとした機構の判断も、専門委員に支持された。

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」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、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、まずは表 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し、新たな製造販売後調査等を実施することなく、これらの活動により安全性に関するシグナルを検出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（小児の心機能低下例における下記の頻脈生不整脈：上室頻拍、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生不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈） 	<ul style="list-style-type: none"> ・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生不整脈：上室頻拍、心房細動、心房粗動） ・医療従事者向け資材（適性使用ガイド）（敗血症に伴う頻脈性不整脈）の作成・提供

下線部：本申請での追記箇所

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
13	表 7	肺静脈還流異常	肺静脈還流異常
18	17	不適切洞頻脈は、成人では安静時心拍数が 100 回/分を超え（主原因に起因しない 24 時間の平均心拍数が 90 回/分を超える）、	申請者は、 <u>ONO-1101-31 試験に組み入れられた不適切洞頻脈について、以下のように説明した。</u> 不適切洞頻脈は、成人では安静時心拍数が 100 回/分を超え（主原因に起因しない 24 時間の平均心拍数が 90 回/分を超える）、
19	32-33	本剤投与開始 2 時間後における心拍数の 20% 以上の徐拍化を認めた被験者割合は不適切洞頻脈以外の <u>上室頻拍患者</u> と大きく異ならなかったことから、不適切洞頻脈の患者においても <u>他の上室頻拍の患者</u> と同様に本剤投与による心拍数減少効果が認められたと判断するが、	本剤投与開始 2 時間後における心拍数の 20% 以上の徐拍化を認めた被験者割合は不適切洞頻脈以外の患者と大きく異ならなかったことから、不適切洞頻脈の患者においても <u>不適切洞頻脈以外の患者</u> と同様に本剤投与による心拍数減少効果が認められたと判断するが、
19	38	以上の判断、並びに <u>ONO-1101-31 試験に組み入れられた上室頻拍患者</u> における有効性及び安全性の結果を踏まえ、	以上の判断、並びに <u>ONO-1101-31 試験に組み入れられた患者</u> における有効性及び安全性の結果を踏まえ、

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]

<成人>

- 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

<小児>

- 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

(下線部追加)

[用法及び用量]

- <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。
- <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。
- <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>
- <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>
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。
- <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。

<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

別 記

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AVNRT	Atrioventricular nodal reciprocating tachycardia	房室結節回帰性頻拍
AVRT	Atrioventricular reentrant tachycardia	房室回帰性頻拍
CCU	Coronary care unit	冠動脈疾患集中治療室
CI	Confidence interval	信頼区間
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
ICU	Intensive care unit	集中治療室
MAT	Multifocal atrial tachycardia	多源性心房頻拍
JET	Junctional ectopic tachycardia	接合部異所性頻拍
LC/MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NICU	Neonatal intensive care unit	新生児集中治療室
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PICU	Pediatric intensive care unit	小児集中治療室
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
WPW 症候群	Wolff-Parkinson-White syndrome	—
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