2.5 臨床に関する概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 薬理学的分類 5
2.5.1.2 小児の心機能低下例における頻脈性不整脈の臨床的／病態生理学的側面 5
2.5.1.3 治療の現状とその問題点 5
2.5.1.4 治験実施の科学的背景 6
2.5.1.5 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位置付けについて 7
2.5.1.6 臨床開発計画について 8
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 9
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 9
2.5.3.1 薬物動態 9
2.5.3.1.1 小児における本剤の薬物動態 9
2.5.3.1.2 成人と小児の薬物動態比較 9
2.5.4 有効性の概括評価 10
2.5.4.1 有効性評価項目 12
2.5.4.2 有効性を裏付ける試験の結果の概要 12
2.5.4.2.1 治験薬投与開始 2 時間後における治験薬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の割合（主要評価項目） 12
2.5.4.2.2 心拍数 13
2.5.4.2.3 洞調律への復帰 13
2.5.4.2.4 治験薬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 14
2.5.4.2.5 不整脈発作前の安静時心拍数への復帰（不整脈発作直前の心拍数データが存在する被験者のみ） 14
2.5.4.2.6 薬剤の用量と心拍数との関係 14
2.5.4.3 有効性のまとめ 15
2.5.5 安全性の概括評価 15
2.5.5.1 対象となった患者集団の特性 16
2.5.5.2 全般的な曝露状況 17
2.5.5.3 安全性の結果 18
2.5.5.3.1 安全性の結果の要約 18

2.5.5.3.2 比較的発現頻度の高かった有害事象 19
2.5.5.3.3 死亡 19
2.5.5.3.4 重篤な有害事象 20
2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象 20
2.5.5.4 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 20
2.5.5.4.1 内因性要因 21
2.5.5.4.2 外因性要因 21
2.5.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 21
2.5.5.5.1 心拍数 21
2.5.5.5.2 血圧 21
2.5.5.5.3 経皮的酸素飽和度 21
2.5.5.5.4 12 誘導心電図 22
2.5.5.5.5 体心室駆出率 22
2.5.5.5.6 胸部 X 線による心胸郭比 22
2.5.5.5.7 NYHA 心機能分類／Ross 心機能分類 22
2.5.5.5.8 腎機能検査（クレアチニン、BUN） 22
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 23
2.5.6.1 治療の背景 23
2.5.6.1.1 疾患又は症状 23
2.5.6.1.2 現行の治療 23
2.5.6.2 ベネフィット 24
2.5.6.3 リスク 25
2.5.6.3.1 血圧低下 25
2.5.6.3.2 徐脈 25
2.5.6.3.3 心不全 26
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 26
2.5.7 参考文献 26

表

表 2.5.1-1 ガイドライン上の β 遮断薬の対象不整脈（小児不整脈） 7
表 2.5.4-1 ONO-1101-31 試験の概要 11
表 2.5.4-2 ONO-1101-29 試験の概要（既提出資料） 11
表 2.5.4-3 有効性評価項目（ONO-1101-31 試験） 12

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容又は名称（英語）	内容又は名称（日本語）
ATP	Adenosine Tri-Phosphate	アデノシン三リン酸
BUN	Blood Urea Nitrogen	尿素窒素
CCU	Coronary Care Unit	冠動脈疾患集中治療室
eCTD	electronic Common Technical Document	電子化コモン・テクニカル・ドキュメント
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
hANP	human Atrial Natriuretic Peptide	ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
JET	Junctional Ectopic Tachycardia	接合部異所性頻拍
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PKS	Pharmacokinetic Analysis Set	薬物動態解析集団
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Preferred Term	基本語
QTcB	QT interval corrected using Bazett's formula	Bazett の補正式により心拍数で補正した QT
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia の補正式により心拍数で補正した QT
SAF	Safety Set	安全性評価項目における解析対象集団
SOC	System Organ Class	器官別大分類

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

ランジオロール塩酸塩（以下、本剤）は、小野薬品工業株式会社が創製した短時間作用型β_1遮断薬である。

本剤は、「注射用オノアクト 50」として、2002 年 7 月に「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・効果で承認を取得し、2006 年 10 月に「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 11 月に「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 3 月に「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」及び 2020 年 6 月に「敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈」の効能・効果を追加した。また、2011 年 7 月に「コアベータ静注用 12.5 mg」として、「コンピューター断層撮影による冠動脈造影における高心拍数時の冠動脈描出能の改善」の効能・効果で承認を取得した。なお、「注射用オノアクト 50」は 2014 年 7 月に「オノアクト点滴静注用 50 mg」と販売名を変更し、2015 年 2 月に新たに高含量製剤である「オノアクト点滴静注用 150 mg」の剤形追加が承認された。なお、これまで小児を対象とした治験は実施しておらず、本剤の添付文書には「小児等を対象とした臨床試験は実施していない。」と記載されている。

2.5.1.2 小児の心機能低下例における頻脈性不整脈の臨床的／病態生理学的側面

小児の心機能低下例における頻脈性不整脈で問題となる上室性不整脈の種類は、心房細動、心房粗動及び上室頻拍であり[1) 2)]、特に上室頻拍は、最も高頻度に認められる[3)]。これらの頻脈性不整脈が持続すると血行動態が悪化することから、直ちに頻脈性不整脈に対する治療が必要となる[4)]。特に、先天性心疾患の開心術後では重篤で致命的となる[2)]。

2.5.1.3 治療の現状とその問題点

心機能低下例における頻脈性不整脈に対する治療は、成人では、種々の薬物治療に加え、カテーテルアブレーションや植込み型除細動器などの非薬物治療の発達により、多くの頻脈性不整脈で根治及びコントロールが可能となっている。一方、小児では、解剖学的に外科的なアプローチが困難な場合が多いため、薬物治療が重要かつ主たる治療手段となっている[1)]。

小児の頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）の治療には、非薬物治療として除細動器による電気的除細動、カテーテルアブレーション及びペースメーカ治療、薬物治療としてβ遮断薬、Ca チャネル遮断薬、ジゴキシン、Na チャネル遮断薬及び K チャネル遮断薬などがある[1)]。心房細動、心房粗動及び上室頻拍に対するガイドライン上の治療方針は、上

室頻拍のみに迷走神経緊張処置及び ATP 静注剤が使用される以外は、基本的に全て同じである。血行動態が破綻している場合は、薬物治療よりも電気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を目的とした薬物治療が行われる。国内で小児患者に対する用法・用量が添付文書に記載されている抗不整脈薬はプロプラノロール（経口剤）[5]、ジギタリス製剤（注射剤、経口剤）[6)~9)]、フレカイニド（経口剤）[10)] 及びベラパミル（静注剤、経口剤）[11) 12)] である。ただし、ジギタリス製剤以外の薬剤はいずれも「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できる薬剤はジギタリス製剤のみである。しかし、静注用のジギタリス製剤は効果発現が遅いため、急性期の小児の心機能低下例における頻脈性不整脈の治療においてほとんど使用されておらず、現状では ATP 静注剤、アミオダロン静注剤及び本剤が使用されている。以上、国内では小児での適応が承認されている静注用の抗不整脈薬は少なく、この中に本剤と同じ作用機序をもつ静注用の抗不整脈薬はない。

2.5.1.4 治験実施の科学的背景

本剤は、これまで小児を対象とした治験は実施しておらず、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していないが、複数の国内臨床研究 [13)~38)] において、本剤が心筋症、心筋炎、先天性心疾患及び先天性心疾患の開心術後などの小児の心機能低下例における頻脈性不整脈に対して、有効かつ安全であった旨が報告されている。

国内治療ガイドラインにおける対象不整脈に対するβ遮断薬の位置付けを表 2.5.1-1 に示した。

小児不整脈の診断・治療ガイドライン [1)] には、心房細動に対する治療として、「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は少量のβ遮断薬の併用も有用である」と記載されている。なお、成人の心房細動治療（薬物）ガイドラインでも 2008 年改訂版 [39)] では同様の記載であったが、2013 年に本剤が心機能低下例における頻脈性不整脈に対して有効性及び安全性を示し [40)] 承認されたことにより、2013 年改訂版 [41)] では、ジゴキシン静注剤、アミオダロン静注剤と並び、本剤が第一選択薬とされている。また、2020 年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン [42)] でも急性期の心機能低下例の心房細動に対する心拍数調節療法として本剤が第一選択薬として推奨されている。

心房粗動に対する治療については、小児不整脈の診断・治療ガイドライン [1)] に心房細動のように明確な記載はないが、心房粗動では「血行動態が安定している場合　心室レートが 100／分以上ではまずレートコントロール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・ベラパミル・ジルチアゼム・ベプリジル）を投与する。」と記載され、β 遮断薬は第一選択薬に位置付けられている。

上室頻拍については、小児不整脈の診断・治療ガイドライン[1)]に「β遮断薬、Caチャネル遮断薬は頻拍停止に有効な場合もあり第一選択薬である。ただし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。」と記載され、β 遮断薬は第一選択薬に位置付けられている。また、2020 年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン[42)]では、上室頻拍の 1 つである小児の接合部異所性頻拍（JET）に対して本剤が推奨クラス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。

表 2.5.1-1　ガイドライン上のβ遮断薬の対象不整脈（小児不整脈）

				第 1 選択	第 2 選択	備考
上室性不整脈	心房細動	治療	心機能が良好な場合	○		
			心不全で心機能が低下している場合		○	成人では第 1 選択
	心房粗動			第 1 選択	第 2 選択	
		治療	血行動態が安定していて心室レートが 100 bpm 以上となっている患者	○		
	上室頻拍			推奨の有無		
		治療	Wolff-Parkinson-White 症候群に伴う房室回帰性頻拍、房室結節リエントリー性頻拍	○		
			自動能亢進、Triggered Activity、マイクロリエントリーを機序とする心房頻拍	○		
			JET	○		ランジオロールが推奨

2.5.1.5　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位置付けについて

現在、国内では静注用 β 遮断薬として、プロプラノロール[43)]、エスモロール[44)]及び本剤[45)]が上市されている。プロプラノロールは、半減期が約 2.3 時間であり、用量調節性に課題があるため、心機能低下（過度の血圧低下など）を引き起こす可能性がある。また、エスモロールは、半減期が約 9 分であり、本剤と同様に用量調節性に優れるものの、血圧低下の副作用を発現しやすいと報告されている[46)]。また、プロプラノロール[43)]及びエスモロール[44)]は添付文書上、「うっ血性心不全の患者」は禁忌とされており、心機能低下例に対して使用しづらいのが現状である。一方、本剤は、半減期が約 4 分の短時間作用型 β_1 遮断薬であり、即効性及び用量調節性に優れており、心不全の悪化には十分に留意する必要はあるが、2013 年に成人の「心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動」の効能・効果で承認されており、うっ血性心不全などの心機能低下例に対しても投与可能な静注用 β_1 選択的遮断薬となっている。少量から漸増投与することで小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）に対しても、少量から漸増投与することで、本剤

は安全かつ有効であることが複数の国内臨床研究で報告されている[13)～38)]。なお、現状、いずれの静注用β遮断薬も小児の適応はない。

以上より、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）に対して、国内治療ガイドラインでβ遮断薬が推奨されているにもかかわらず、小児の用法・用量が承認されている静注用β遮断薬がないことから、既承認の臨床試験及び国内臨床研究にて即効性及び用量調節性に優れることが示されている本剤について、小児患者における用法・用量を検討し、医療現場に情報提供する臨床的意義は高いと考えた。

2.5.1.6 臨床開発計画について

臨床試験開始に先立ち、独立行政法人　医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）と[redacted]相談（オーファン以外）を実施した（［1.13.2 [redacted]相談（オーファン以外）平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日　薬機審長発第[redacted]号］参照）。本相談において、[redacted]について「[redacted]」、[redacted]について「[redacted]」との意見を機構から得た。本相談結果を踏まえ、[redacted]（[redacted]、[redacted]、[redacted]）に対する本剤の[redacted]を目的として、本剤の[redacted]試験（以下、[redacted]試験）を実施した。本治験成績を基に、[redacted]相談（オーファン以外）（［1.13.2 [redacted]（オーファン以外）令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日　薬機審長発第[redacted]号］参照）を実施し、「[redacted]」との意見を機構から得たことから、今般、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うに至った。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請において、生物薬剤学試験に関する新たな情報はない。

ONO-1101-31 試験における血液中 ONO-1101 濃度はバリデートされた LC/MS/MS 法で測定し、定量下限は 2.50 ng/mL であった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ONO-1101-31 試験において、生後 3 カ月以上 15 歳未満の小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）患者を対象として本剤を静脈内持続投与したときの全身クリアランスを評価した。また、健康成人男性を対象とした第I相試験で得られた健康成人の全身クリアランスと ONO-1101-31 試験で得られた小児の全身クリアランスを比較した。

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 小児における本剤の薬物動態

ONO-1101-31 試験の PKS 21 例を対象として、本剤の小児における全身クリアランスを評価した。本剤を 1～10 μg/kg/min の範囲で静脈内持続投与し、30 分以上用量を一定に維持した際の被験者ごとの血中 ONO-1101 濃度及び全身クリアランスの一覧を［表 2.7.2.2-1］に、全身クリアランスの要約統計量を［表 2.7.2.2-2］に示した。本剤を 1～10 μg/kg/min の範囲で静脈内持続投与し、30 分以上用量を一定に維持した際の全身クリアランスの平均値±標準偏差は、全体で 56.4±39.8 mL/min/kg、生後 3 カ月以上 1 歳未満で 72.4±60.9 mL/min/kg、1 歳以上 7 歳未満で 49.7±25.6 mL/min/kg、7 歳以上 15 歳未満で 43.5±4.38 mL/min/kg であった。

他の被験者と比較して全身クリアランスの大きい被験者が 2 例認められたが、これは本剤の全身クリアランスの変動因子である肝血流速度及び血清コリンエステラーゼ活性の個体差に起因するものと推察された。

年齢区分ごとの全身クリアランスの平均値は、1 歳未満の区分で他の区分と比べて高値を示したが、他の被験者と比較して全身クリアランスの大きい被験者が含まれるため平均値が高値となったと考えられる。一方、年齢区分ごとの中央値に大きな違いは認められず、年齢区分によって本剤の全身クリアランスに大きな違いはないと考えられた。

2.5.3.1.2 成人と小児の薬物動態比較

ONO-1101-31 試験で算出した全身クリアランスと、健康成人男性を対象とした第I相試験での全身クリアランスを比較した。ONO-1101-31 試験において全身クリアランスの平均値±標準偏差は 56.4±39.8 mL/min/kg であり、健康成人男性を対象とした第I相試験では 41.8±

8.3 mL/min/kgであった。小児において、全身クリアランスの平均値は成人に比べ高値を示す傾向が認められたが、これは全身クリアランスが高値を示す被験者 2 例に起因するものと考えられた。小児における全身クリアランスの中央値は 43.0 mL/min/kg であり、成人と小児の全身クリアランスは概ね同程度であると考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

生後 3 カ月以上 15 歳未満の小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）患者に対する本剤の臨床的有効性は、ONO-1101-31 試験の 1 試験により評価した。ONO-1101-31 試験の概要を表 2.5.4-1 に示した。

また、参考として、成人の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動）を対象とした後期第II相／第III相試験（ONO-1101-29 試験）（既提出資料）の成績と比較した。ONO-1101-29 試験の概要を表 2.5.4-2 に示した。

なお、ONO-1101-29 試験の成績は「敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈」の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請の提出資料（eCTD 受付番号 [redacted]）の、「1.13.1.2.2-4 第 2 部に相当する資料（心機能低下例における頻脈性不整脈）」に含まれる。

表 2.5.4-1　ONO-1101-31 試験の概要

試験のフェーズ	治験実施計画書番号	対象	試験の目的	試験デザイン	投与期間	用法・用量	被験者数
後期第II相／第III相試験	ONO-1101-31	生後 3 カ月以上 15 歳未満の小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）患者	有効性及び安全性の検討	多施設共同 非盲検 非対照	最短 2 時間 最長 72 時間	1 μg/kg/min で静脈内持続投与を開始する。投与中は定められた手順に従い 10 μg/kg/min を超えない用量で調節する。	25 例 （SAF）

表 2.5.4-2　ONO-1101-29 試験の概要（既提出資料）

試験のフェーズ	治験実施計画書番号	対象	試験の目的	試験デザイン	投与期間	用法・用量	被験者数
後期第II相／第III相試験	ONO-1101-29	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	有効性及び安全性の検討	多施設共同 単盲検 無作為化並行群間比較	最短 2 時間 最長 72 時間	ONO-1101 群： ONO-1101 1 μg/kg/min 静脈内持続投与 適宜用量調節 （上限 10 μg/kg/min） 初回投与開始後 72 時間まで持続投与可 ジゴキシン群： ジゴキシン注射液 0.25 mg 静脈内注射 初回投与後 72 時間まで追加投与可	214 例 （登録者数）

2.5.4.1 有効性評価項目

ONO-1101-31 試験の有効性評価項目を表 2.5.4-3 に示した。

小児不整脈の診断・治療ガイドライン[1)] の β 遮断薬の項には「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、洞結節自動能の抑制、房室結節伝導速度の低下と不応期の延長、心房・心室筋の興奮性の低下などの作用がある。臨床的には洞性頻拍や異所性心房頻拍のレートの減少、心房細動における房室伝導能の低下による心拍数の減少、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、カテコラミン誘発性多形心室頻拍、トリガードアクティビティーが原因と考えられる右室流出路起源心室性不整脈、先天性 QT 延長症候群における torsade de pointes などの心室性不整脈に対して有効であることが知られている。」と記載されている。よって、主要評価項目は、不整脈に対する β 遮断薬の作用を考慮し、「治験薬投与開始 2 時間後における治験薬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の割合」を設定した。

その他、副次評価項目として、本剤の薬効である徐拍効果又は洞調律への復帰を確認するための項目を設定した。

表 2.5.4-3 有効性評価項目（ONO-1101-31 試験）

主要評価項目	治験薬投与開始 2 時間後における治験薬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の割合
副次評価項目	1） 心拍数 2） 洞調律への復帰 3） 治験薬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 4） 不整脈発作前の安静時心拍数への復帰（不整脈発作直前の心拍数データが存在する被験者のみ）

2.5.4.2 有効性を裏付ける試験の結果の概要

2.5.4.2.1 治験薬投与開始 2 時間後における治験薬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の割合（主要評価項目）

有効性の主要評価項目である治験薬投与開始 2 時間後における治験薬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の割合（解析対象集団：Full Analysis Set ［FAS］）を［表 2.7.3.3-7］に示した。治験薬投与開始 2 時間後における治験薬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の割合は、48.0%（12/25 例）であり、事前に規定していた閾値有効率 38.0%を上回った。

副次的な解析として、解析対象集団を Per Protocol Set（PPS）とした結果を［5.3.5.2-1 表 14.2-2］に示した。治験薬投与開始 2 時間後における治験薬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の割合（解析対象集団：PPS）は、52.9%（9/17 例）であり、主要な解析の結果と同様であった。

なお、ONO-1101-29 試験の ONO-1101 群において、有効性の主要評価項目である治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与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（目標達成被験者）の割合（解析対象集団：FAS）は 48.8%（40/82 例）であり［eCTD 受付番号 [redacted] 1.13.1.2.2-4 第 2 部に相当する資料（心機能低下例における頻脈性不整脈）参照］、ONO-1101-31 試験と同程度であった。

2.5.4.2.2 心拍数

心拍数の要約統計量（解析対象集団：FAS）を［表 2.7.3.3-8］に示した。治験薬投与直前の心拍数（平均値±標準偏差）は 158.0±19.0 回／分、治験薬投与開始 30 分後は 147.5±24.8 回／分、1 時間後は 136.0±24.5 回／分、2 時間後は 130.3±24.1 回／分であり、治験薬投与開始後速やかな心拍数減少効果を示した。治験薬投与開始 2 時間後以降においても、治験薬投与中、心拍数の平均値は 110～130 回／分の範囲で推移した。また、各年齢区分の心拍数の要約統計量は生後 3 カ月以上 1 歳未満で、治験薬投与直前の心拍数は 173.3±9.6 回／分、治験薬投与開始 30 分後は 160.0±17.8 回／分、1 時間後は 155.0±22.9 回／分、2 時間後は 148.3±22.3 回／分、1 歳以上 7 歳未満で、治験薬投与直前の心拍数は 149.1±15.4 回／分、治験薬投与開始 30 分後は 139.9±19.3 回／分、1 時間後は 128.3±16.1 回／分、2 時間後は 121.8±17.9 回／分、及び 7 歳以上 15 歳未満で治験薬投与直前の心拍数は 151.0±30.2 回／分、治験薬投与開始 30 分後は 138.0±49.9 回／分、1 時間後は 110.0±19.1 回／分、2 時間後は 110.0±20.0 回／分であり、いずれの年齢区分でも速やかな心拍数減少効果を示した。

治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成した被験者の割合を［表 2.7.3.3-9］に示した。治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成した被験者は、治験薬投与開始 30 分後は 8.7%（2/23 例）、1 時間後は 29.2%（7/24 例）、2 時間後は 45.8%（11/24 例）であり、治験薬投与開始 2 時間後までに速やかな徐拍化の達成が認められた。

治験薬投与開始 2 時間後の洞調律への復帰の有無ごとの治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成した被験者の割合を［表 2.7.3.3-10］に示した。治験薬投与開始 2 時間後の治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成した被験者の割合は、洞調律に復帰「有」の被験者では 83.3%（5/6 例）、洞調律に復帰「無」の被験者では 33.3%（3/9 例）であり、洞調律に復帰した被験者で徐拍化した被験者の割合が高かった。

2.5.4.2.3 洞調律への復帰

洞調律に復した被験者の割合（解析対象集団：FAS）を［表 2.7.3.3-11］、最初に洞調律に復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線を［図 2.7.3.3-1］に示した。洞調律に復した被験者の

割合は、治験薬投与開始 30 分後で 20.0%（3/15 例）、1 時間後で 31.3%（5/16 例）、2 時間後で 40.0%（6/15 例）であり、治験薬投与開始 2 時間後までに速やかな洞調律復帰が認められた。治験薬投与終了（中止）時に洞調律を認めた被験者は 53.3%（8/15 例）、治験薬投与終了（中止）48 時間後は 85.7%（12/14 例）であった。

なお、ONO-1101-29 試験の ONO-1101 群で洞調律を認めた被験者の割合は、治験薬投与開始 2 時間後で 2.2%（2/89 例）、治験薬投与終了（中止）時で 5.7%（5/88 例）、治験薬投与終了（中止）48 時間後で 18.4%（16/87 例）であり［eCTD 受付番号 [redacted] 1.13.1.2.2-4 第 2 部に相当する資料（心機能低下例における頻脈性不整脈）参照］、ONO-1101-31 試験で洞調律に復した被験者の割合が高かった。

2.5.4.2.4 治験薬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

治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律に復した被験者の割合（解析対象集団：FAS）を［表 2.7.3.3-12］に示した。治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律に復した被験者は、治験薬投与開始 30 分後で 16.7%（4/24 例）、1 時間後で 28.0%（7/25 例）、2 時間後で 50.0%（12/24 例）であり、半数の被験者が治験薬投与開始 2 時間後に治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成又は洞調律への復帰を認めた。

2.5.4.2.5 不整脈発作前の安静時心拍数への復帰（不整脈発作直前の心拍数データが存在する被験者のみ）

不整脈発作直前の心拍数データが存在する被験者のみを対象とした不整脈発作直前の心拍数以下となった被験者の割合（解析対象集団：FAS）を［表 2.7.3.3-13］に示した。不整脈発作直前の安静時心拍数以下となった被験者の割合は、治験薬投与開始 30 分後で 30.8%（4/13 例）、1 時間後で 50.0%（7/14 例）、2 時間後で 69.2%（9/13 例）であり、半数以上の被験者が治験薬投与開始 2 時間後に不整脈発作前の安静時心拍数へ復帰した。

2.5.4.2.6 薬剤の用量と心拍数との関係

治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与量ごとの主要評価項目を達成した被験者の割合を［表 2.7.3.3-14］に、治験薬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時点における治験薬の投与量の頻度分布を［表 2.7.3.3-15］に示した。本治験における用法及び用量は、1 μg/kg/min にて静脈内持続投与を開始し、その後徐拍効果に応じて用量調節することとしており、本剤の投与量と有効性評価項目の達成割合に明確な関係は認められなかった。

治験薬開始用量の投与前後における心拍数の要約を［表 2.7.3.3-16］に示した。開始用量 1 μg/kg/min の投与前及び投与後の心拍数（平均値±標準偏差）は、それぞれ 159.4±21.5 回／分、155.0±26.9 回／分であり、開始用量 1 μg/kg/min の投与前と投与後の心拍数は同程度であった。

2.5.4.3 有効性のまとめ

生後 3 カ月以上 15 歳未満の小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）患者を対象とした ONO-1101-31 試験により本剤の有効性を検討し、以下の結果を得た。

主要評価項目である治験薬投与開始 2 時間後における治験薬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の割合は 48.0%（12/25 例）であり、事前に規定していた閾値有効率 38.0%を上回った。

治験薬投与後の心拍数（平均値±標準偏差）の推移は、治験薬投与直前が 158.0±19.0 回／分、治験薬投与開始 30 分後が 147.5±24.8 回／分、1 時間後が 136.0±24.5 回／分、2 時間後が 130.3±24.1 回／分であり、治験薬投与開始後速やかな心拍数減少効果を示した。

主要評価項目の達成率及び心拍数の推移に年齢区分による違いは認められなかった。

洞調律に復した被験者の割合は、治験薬投与開始 30 分後で 20.0%（3/15 例）、1 時間後で 31.3%（5/16 例）、2 時間後で 40.0%（6/15 例）であり、治験薬投与開始 2 時間後までに速やかな洞調律復帰が認められた。

治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律に復した被験者割合は、治験薬投与開始 30 分後で 16.7%（4/24 例）、1 時間後で 28.0%（7/25 例）、2 時間後で 50.0%（12/24 例）であり、半数の被験者が治験薬投与開始 2 時間後に治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成又は洞調律への復帰を認めた。

不整脈発作直前の安静時心拍数以下となった被験者の割合は、治験薬投与開始 30 分後で 30.8%（4/13 例）、1 時間後で 50.0%（7/14 例）、2 時間後で 69.2%（9/13 例）であり、半数以上の被験者が治験薬投与開始 2 時間後に不整脈発作前の安静時心拍数へ復帰した。

2.5.5 安全性の概括評価

生後 3 カ月以上 15 歳未満の小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）患者に対する本剤の安全性は、ONO-1101-31 試験により評価した。本治験では安全性評価項目として、有害事象（副作用を含む）の発現率及びその内容、一般臨床検査、血圧、経皮的酸素飽和度、12 誘導心電図、体心室駆出率、胸部 X 線による心胸郭比、ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類／Ross 心機能分類及び腎機能検査（クレアチニ

ン、尿素窒素［BUN］）を評価した。有害事象は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の全ての観察が終了するまでに発生したものを調査対象とした。有害事象の集計にあたり、医師から報告された有害事象名は医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 24.0 を用いて読み替えた。

また、参考として、成人の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動・粗動）を対象とした後期第II相／第III相試験（ONO-1101-29 試験）（既提出資料）の成績と比較した。

なお、ONO-1101-29 試験の成績は「敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈」の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請の提出資料（eCTD 受付番号 [redacted]）の、「1.13.1.2.2-4 第 2 部に相当する資料（心機能低下例における頻脈性不整脈）」に含まれる。

2.5.5.1 対象となった患者集団の特性

ONO-1101-31 試験の Safety Set（SAF）25 例の人口統計学的変数及びベースラインの特性を［表 2.7.3.3-1］に示した。

性別は、男性 15 例（60.0%）及び女性 10 例（40.0%）であった。同意取得時の年齢（平均値±標準偏差）は、2.2±3.4 歳であり、生後 3 カ月以上 1 歳未満が 9 例（36.0%）、1 歳以上 7 歳未満が 13 例（52.0%）、7 歳以上 15 歳未満が 3 例（12.0%）であった。体重（平均値±標準偏差）は、11.80±10.63 kg であった。

基礎心疾患の有無は、無が 0 例、有が 25 例（100.0%）であり、4 例（16.0%）以上の基礎心疾患の内訳は、両大血管右室起始症が 8 例（32.0%）、心室中隔欠損症が 7 例（28.0%）、肺動脈閉鎖が 5 例（20.0%）、先天性肺動脈狭窄症、内臓逆位症及び単心室が各 4 例（16.0%）であった（複数該当例を含む）。

登録時の診断名（不整脈の種類）は、上室頻拍が 25 例（100.0%）であり、心房細動及び心房粗動は登録されなかった。上室頻拍の内訳は、心房頻拍が 9 例（36.0%）、不適切洞頻脈が 8 例（32.0%）、JET が 6 例（24.0%）、房室結節リエントリー頻拍、並びに JET 及び房室結節リエントリー頻拍の併発例が各 1 例（4.0%）であった。不整脈発現のタイミングは、先天性心疾患の手術後 7 日以内が 20 例（80.0%）、その他が 5 例（20.0%）であった。

治験薬投与前の NYHA 心機能分類／Ross 心機能分類は、III度が 15 例（60.0%）、IV度が 10 例（40.0%）であった。

治験薬投与直前の心拍数は、140 回／分未満が 5 例（20.0%）、140 回／分以上 160 回／分未満が 7 例（28.0%）、160 回／分以上が 13 例（52.0%）であり、平均値±標準偏差は、158.0±19.0 回／分であった。治験薬投与直前の体心室駆出率は、40.0%未満が 1 例（4.0%）、40.0%以上 50.0%未満が 12 例（48.0%）、50.0%以上が 12 例（48.0%）であり、平均値±標準

偏差は、54.18±12.22%であった。治験薬投与直前の収縮期血圧（平均値±標準偏差）は、85.0±15.2 mmHg、拡張期血圧（平均値±標準偏差）は、51.8±7.9 mmHg、平均血圧（平均値±標準偏差）は、62.9±9.0 mmHg であった。

前治療を［表 2.7.3.3-2］、併用治療を［表 2.7.3.3-3］に示した。

前治療は、交感神経作動薬は 20 例（80.0%）、利尿薬は 16 例（64.0%）、ホスホジエステラーゼ（PDE）阻害剤は 13 例（52.0%）、冠血管拡張剤、抗アルドステロン薬及び硝酸薬は各 7 例（28.0%）、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド（hANP）及び補助循環装置は各 4 例（16.0%）、ペースメーカ治療は 3 例（12.0%）、カテーテルアブレーション及び経口 β 遮断剤は各 2 例（8.0%）の被験者で使用された。

治験薬投与 2 時間後までに開始された併用治療は、鎮静薬は 22 例（88.0%）、交感神経作動薬は 19 例（76.0%）、PDE 阻害薬は 13 例（52.0%）、利尿薬は 12 例（48.0%）、抗アルドステロン薬は 5 例（20.0%）、硝酸薬は 4 例（16.0%）、hANP は 3 例（12.0%）、ペースメーカ治療及び補助循環装置は各 1 例（4.0%）の被験者で併用された。治験薬投与 2 時間後までに開始された鎮静薬は、デクスメデトミジンが 17 例（68.0%）、ミダゾラムが 13 例（52.0%）であった。

2.5.5.2 全般的な曝露状況

ONO-1101-31 試験では 30 例が登録され、このうち治験薬が投与された 25 例を SAF とした。

治験薬の投与量の分布及び要約統計量を［表 2.7.4.1-3］、治験薬の平均投与量の分布及び要約統計量を［5.3.5.2-1　表 14.1-6］及び［5.3.5.2-1　表 14.1-7］、治験薬の最大投与量の分布及び要約統計量を［5.3.5.2-1　表 14.1-8］、治験薬の最頻投与量の分布及び要約統計量を［5.3.5.2-1　表 14.1-9］、治験薬の累積投与量の要約統計量を［5.3.5.2-1　表 14.1-10］、治験薬の投与時間、最大投与量到達時間の分布及び要約統計量を［5.3.5.2-1　表 14.1-11］に示した。各投与量及び時間は平均値±標準偏差を示す。本剤の投与開始 2 時間後の投与量は全体が 7.6±3.2 μg/kg/min、生後 3 カ月以上 1 歳未満が 7.9±3.4 μg/kg/min、1 歳以上 7 歳未満が 7.2±3.3 μg/kg/min、7 歳以上 15 歳未満が 8.7±3.2 μg/kg/min であった。投与開始 2 時間後までの平均投与量は全体が 4.62±1.84 μg/kg/min、生後 3 カ月以上 1 歳未満が 4.86±1.78 μg/kg/min、1 歳以上 7 歳未満が 4.12±1.81 μg/kg/min、7 歳以上 15 歳未満が 6.07±1.72 μg/kg/min であった。治験薬投与期間中の最大投与量は全体が 7.8±3.2 μg/kg/min、生後 3 カ月以上 1 歳未満が 7.9±3.4 μg/kg/min、1 歳以上 7 歳未満が 7.5±3.2 μg/kg/min、7 歳以上 15 歳未満が 8.7±3.2 μg/kg/min であった。最頻投与量は全体が 5.8±3.6 μg/kg/min、生後 3 カ月以上 1 歳未満が

5.9±3.3 μg/kg/min、1 歳以上 7 歳未満が 5.2±3.7 μg/kg/min、7 歳以上 15 歳未満が 7.7±4.9 μg/kg/min であった。

投与時間は全体が 22.40±23.96 時間、生後 3 カ月以上 1 歳未満が 18.18±20.84 時間、1 歳以上 7 歳未満が 28.59±27.17 時間、7 歳以上 15 歳未満が 8.21±9.74 時間であった。最大投与量到達時間は全体が 1.23±0.67 時間、生後 3 カ月以上 1 歳未満が 1.19±0.63 時間、1 歳以上 7 歳未満が 1.32±0.77 時間、7 歳以上 15 歳未満が 0.99±0.41 時間であり、全体で 96.0%の被験者が投与開始 2 時間後までに最大投与量まで増量されていた。

2.5.5.3 安全性の結果

2.5.5.3.1 安全性の結果の要約

ONO-1101-31 試験の有害事象及び副作用の発現頻度を［表 2.7.4.2-1］に示した。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の全ての観察が終了するまでに、有害事象は 25 例中 10 例（40.0%）に認められた。このうち、副作用は 6 例（24.0%）に認められた。

治験薬投与開始 2 時間後までの有害事象及び副作用の発現頻度を［表 2.7.4.2-2］に示した。治験薬投与開始から治験薬投与開始 2 時間後までに、有害事象は 25 例中 7 例（28.0%）に認められた。このうち、副作用は 5 例（20.0%）に認められた。多くの有害事象が治験薬投与開始 2 時間後までに認められた。

投与中止に至った有害事象は 1 例（4.0%）に認められ、当該事象（血圧低下）は副作用と判定された。

重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

なお、ONO-1101-29 試験の ONO-1101 群では、治験期間中に有害事象は 93 例中 30 例（32.3%）、副作用は 93 例中 8 例（8.6%）に、治験薬投与開始 2 時間後までに有害事象は 93 例中 8 例（8.6%）、副作用は 93 例中 5 例（5.4%）に認められた［eCTD 受付番号 [redacted] 1.13.1.2.2-4 第 2 部に相当する資料（心機能低下例における頻脈性不整脈）参照］。

また、ONO-1101-31 試験では、先天性心疾患の手術後 7 日以内の被験者が 80%を占めており、ONO-1101-29 試験の対象集団よりも心機能が低下していると考えられる。そのため、ONO-1101-29 試験の中でより心機能が低下した集団である最終観察時の左室駆出率が 50%以下の被験者とも結果を比較検討した。ONO-1101-29 試験の最終観察時の左室駆出率で層別した有害事象及び副作用の発現頻度を［表 2.7.4.2-3］に示した。最終観察時の左室駆出率が 50%以下の被験者では、ONO-1101 群の有害事象は 21/65 例（32.3%）、副作用は 7/65 例（10.8%）に認められた。ONO-1101-31 試験の有害事象及び副作用の発現頻度は、ONO-

1101-29 試験の全体及び最終観察時の左室駆出率が 50%以下の被験者の集団の結果と同程度と考えられた。

2.5.5.3.2 比較的発現頻度の高かった有害事象

ONO-1101-31 試験の有害事象及び副作用の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別発現頻度を［表 2.7.4.2-4］に示した。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の全ての観察が終了するまでに、2 例以上に認められた有害事象は、25 例中、血圧低下が 4 例（16.0%）、発熱、低血圧及び落ち着きのなさが各 2 例（8.0%）であった。このうち、副作用は、25 例中、血圧低下が 3 例（12.0%）、低血圧が 2 例（8.0%）で認められた。

治験薬投与開始 2 時間後までの有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を［表 2.7.4.2-5］に示した。治験薬投与開始から治験薬投与開始 2 時間後までに、2 例以上に認められた有害事象は、25 例中、血圧低下が 3 例（12.0%）、低血圧が 2 例（8.0%）であり、いずれの事象も副作用と判定された。

年齢別有害事象の SOC・PT 別発現頻度を［表 2.7.4.2-6］、年齢別副作用の SOC・PT 別発現頻度を［表 2.7.4.2-7］に示した。生後 3 カ月以上 1 歳未満では、9 例中、有害事象は 2 例（22.2%）に認められ、いずれの事象も因果関係は否定された。有害事象の内訳は、発熱が 2 例（22.2%）、蕁麻疹が 1 例（11.1%）であった。1 歳以上 7 歳未満では、13 例中、有害事象は 6 例（46.2%）、副作用は 4 例（30.8%）に認められた。有害事象の内訳は、13 例中、血圧低下が 4 例（30.8%）、落ち着きのなさが 2 例（15.4%）、血中尿素増加、穿刺部位腫脹、チアノーゼ、末梢冷感、胸水、呼吸不全、呼吸補助筋の動員、紅斑及び鎮静合併症が各 1 例（7.7%）であった。副作用の内訳は、13 例中、血圧低下が 3 例（23.1%）、末梢冷感が 1 例（7.7%）であった。7 歳以上 15 歳未満では、3 例中、有害事象は 2 例（66.7%）に認められ、いずれの事象も副作用と判定された。副作用の内訳は、低血圧が 2 例（66.7%）であった。

程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を［表 2.7.4.2-8］に示した。有害事象の程度は、25 例中、軽度が 7 例（28.0%）、中等度が 3 例（12.0%）であり、高度な有害事象は認められなかった。副作用の程度は、25 例中、軽度が 3 例（12.0%）、中等度が 3 例（12.0%）であった。

2.5.5.3.3 死亡

ONO-1101-31 試験において、死亡した被験者は認められなかった。

2.5.5.3.4　　重篤な有害事象

ONO-1101-31 試験において、重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.5　　その他の重要な有害事象

ONO-1101-31 試験のその他の重要な有害事象として、投与中止に至った有害事象、並びに本剤はβ遮断薬であることから、特定の有害事象として、血圧低下、徐脈、心不全に関する有害事象を検討した。

投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を［表 2.7.4.2-9］に、投与中止に至った有害事象の一覧を［表 2.7.4.2-10］に示した。投与中止に至った有害事象は、25 例中 1 例に血圧低下が認められ、当該事象は治験薬との因果関係が否定されなかった。

特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を［表 2.7.4.2-11］に示した。血圧低下に関する有害事象（血圧低下及び低血圧）は 25 例中 6 例（24.0%）、副作用は 25 例中 5 例（20.0%）に認められた。血圧低下の副作用の程度は、3 例が軽度、2 例が中等度であり、高度の事象は認められていない。中等度の 2 例のうち 1 例は治験薬の投与中止及びペーシングの処置により、もう 1 例は輸液の処置により回復した。軽度の 3 例は治験薬の投与継続中に処置なく回復した。

徐脈及び心不全に関する有害事象は認められなかった。

なお、ONO-1101-29 試験の ONO-1101 群において、血圧低下に関する有害事象は 93 例中 7 例（7.5%）に認められ、その程度は軽度が 4 例、中等度が 4 例であった。また、最終観察時の左室駆出率が 50%以下の被験者における ONO-1101 群の血圧低下（収縮期血圧低下及び血圧低下を含む）の有害事象は 5/65 例（7.7%）で認められ、その程度は軽度が 3 例、中等度が 2 例であった。ONO-1101-31 試験で ONO-1101-29 試験と比較して血圧低下に関する有害事象の発現率が高かったが、血圧低下の重症度は同程度であり、本剤の減量若しくは中止、又は適切な処置により回復すると考えられることから、小児において安全性上のリスクが増大することはないと考えられた。

2.5.5.4　　安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

ONO-1101-31 試験における有害事象の発現頻度に対して、内因性要因（性別、年齢、NYHA 心機能分類／Ross 心機能分類、治験薬投与直前の心拍数、治験薬投与直前の収縮期血圧、治験薬投与直前の体心室駆出率）及び外因性要因（前治療［交感神経作動薬］）を層別因子としたサブグループ解析を実施した。有害事象の発現頻度に対するサブグループ解析を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.21］に示した。

2.5.5.4.1 内因性要因

各年齢区分の有害事象の発現率は、生後 3 カ月以上 1 歳未満が 2/9 例（22.2%）、1 歳以上 7 歳未満が 6/13 例（46.2%）、7 歳以上 15 歳未満が 2/3 例（66.7%）であった。7 歳以上 15 歳未満の年齢区分で有害事象及び副作用の発現率がいずれも 66.7%（2/3 例）と高かったが、7 歳以上 15 歳未満の被験者数は 3 例と少なく、年齢区分の違いが安全性に与える影響を評価することは困難と考えた。年齢区分以外の内因性要因の各サブグループでも有害事象又は副作用発現率に偏りはあるものの、被験者数が限られることから、上記の背景因子が有害事象の発現に与える影響を評価することは困難と考えた。

2.5.5.4.2 外因性要因

ONO-1101-31 試験において、有害事象の発現状況は、前治療の交感神経作動薬の有無による明らかな違いは認められなかった。詳細は［2.7.4.5.3　薬物相互作用］に記載した。

2.5.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.5.1 心拍数

ONO-1101-31 試験では、心拍数の推移を有効性の副次評価項目として評価しており、心拍数の推移を 2.5.4.2.2　心拍数に示した。心拍数に関する有害事象は認められなかった。

2.5.5.5.2 血圧

ONO-1101-31 試験における収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧及び最低血圧の要約統計量を［表 2.7.4.4-1］に示した。全体、生後 3 カ月以上 1 歳未満、及び 1 歳以上 7 歳未満の区分では、治験薬投与開始から治験薬投与終了 48 時間後までを通じて、収縮期血圧及び拡張期血圧に大きな変動は認められなかった。7 歳以上 15 歳未満では、収縮期血圧（平均値±標準偏差）は治験薬投与開始前が 102.3±5.9 mmHg、治験薬投与開始 2 時間後が 85.7±4.7 mmHg であり低下が認められたものの、治験薬終了 48 時間後では 99.7±5.7 mmHg であり、治験薬投与開始前と同程度であった。

血圧低下に関する有害事象についての詳細は［2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象］に示した。

2.5.5.5.3 経皮的酸素飽和度

ONO-1101-31 試験における経皮的酸素飽和度の要約統計量を［表 2.7.4.4-1］に示した。経皮的酸素飽和度に大きな変動は認められなかった。

2.5.5.5.4 12 誘導心電図

ONO-1101-31 試験における 12 誘導心電図の要約統計量を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.16］に示した。RR 間隔は、徐拍効果に伴って延長した。徐拍効果に伴って QT 時間は延長したが、QTcB 及び QTcF は安全性上問題となる変化は認められなかった。ST 部分には安全性上問題となる変化は認められなかった。

心電図パラメータに関する有害事象は認められなかった。

2.5.5.5.5 体心室駆出率

ONO-1101-31 試験における体心室駆出率の要約統計量を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.17］に示した。治験薬投与前値からの悪化は認められず、心不全に関する有害事象は認められなかった。

2.5.5.5.6 胸部 X 線による心胸郭比

ONO-1101-31 試験における胸部 X 線による心胸郭比の要約統計量を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.18］に示した。治験薬投与前値からの明らかな変化は認められなかった。

2.5.5.5.7 NYHA 心機能分類／Ross 心機能分類

ONO-1101-31 試験における NYHA 心機能分類／Ross 心機能分類の評価時点ごとの頻度分布を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.19］に示した。治験薬投与開始前の NYHA 心機能分類／Ross 心機能分類は、III度が 60.0%（15/25 例）、IV度が 40.0%（10/25 例）であった。治療後の NYHA 心機能分類／Ross 心機能分類は、治験薬投与終了（中止）48 時間後又は治験中止時で、I度が 8.3%（2/24 例）、II度が 16.7%（4/24 例）、III度が 41.7%（10/24 例）、IV度が 33.3%（8/24 例）であり、III度及びIV度の被験者割合が減少し、治験薬投与前からの悪化は認められなかった。

2.5.5.5.8 腎機能検査（クレアチニン、BUN）

ONO-1101-31 試験における腎機能検査の推移を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.13］、腎機能検査の異常値の発現頻度を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.14］に示した。クレアチニン及び BUN について、治験薬投与前からの悪化は認められなかった。腎機能検査に関する有害事象として血中尿素増加が 25 例中 1 例（4.0%）で認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

小児の心機能低下例における頻脈性不整脈で問題となる上室性不整脈の種類は、心房細動、心房粗動及び上室頻拍であり[1) 2)]、特に上室頻拍は、最も高頻度に認められる[3)]。これらの頻脈性不整脈が持続すると血行動態が悪化することから、直ちに頻脈性不整脈に対する治療が必要となる[4)]。特に、先天性心疾患の開心術後では重篤で致命的となる[2)]。

2.5.6.1.2 現行の治療

心機能低下例における頻脈性不整脈に対する治療は、成人では、種々の薬物治療に加え、カテーテルアブレーションや植込み型除細動器などの非薬物治療の発達により、多くの頻脈性不整脈で根治又はコントロールが可能となっている。一方、小児では、解剖学的に外科的なアプローチが困難な場合が多いため、薬物治療が重要かつ主たる治療手段となっている[1)]。

頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）の治療には、非薬物治療として除細動器による電気的除細動、カテーテルアブレーション及びペースメーカ治療、薬物治療としてβ遮断薬、Caチャネル遮断薬、ジゴキシン、Naチャネル遮断薬及びKチャネル遮断薬などがある[1)]。心房細動、心房粗動及び上室頻拍に対するガイドライン上の治療方針は、上室頻拍のみに迷走神経緊張処置及びATP静注剤が使用される以外は、基本的に全て同じである。血行動態が破綻している場合は、薬物治療よりも電気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を目的とした薬物治療が行われる。国内で小児患者に対する用法・用量が添付文書に記載されている抗不整脈薬はプロプラノロール（経口剤）[5)]、ジギタリス製剤（注射剤、経口剤）[6) ~9)]、フレカイニド（経口剤）[10)]及びベラパミル（静注剤、経口剤）[11) 12)]である。ただし、ジギタリス製剤以外の薬剤はいずれも「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できる薬剤はジギタリス製剤のみである。しかし、静注用のジギタリス製剤は効果発現が遅いため、急性期の小児の心機能低下例における頻脈性不整脈の治療においてほとんど使用されておらず、現状ではATP静注剤、アミオダロン静注剤及び本剤が使用されている。以上、国内では小児での適応が承認されている静注用の抗不整脈薬は少なく、この中に本剤と同じ作用機序をもつ静注用の抗不整脈薬はない。

2.5.6.2 ベネフィット

1） 小児の心機能低下例における頻脈性不整脈の心拍数調節に有用である

小児の心機能低下例における頻脈性不整脈に対し本剤を投与した結果、主要評価項目である治験薬投与開始 2 時間後における治験薬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の割合は 48.0%（12/25 例）であり、事前に規定した閾値有効率 38%を上回った。本結果は成人の心機能低下例における頻脈性不整脈を対象とした後期第II相／第III相試験（以下、ONO-1101-29 試験）の主要評価項目達成率 48.8%と同程度の結果であった。

副次評価項目である心拍数の平均値±標準偏差は、［表 2.7.3.3-8］に示すとおり、治験薬投与前、治験薬投与 30 分後、1 時間後、2 時間後で経時的に低下しており、本剤の速やかな徐拍効果が確認された。

治験薬投与直前値から 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者の本剤の投与量は 1～10 μg/kg/min であり（［表 2.7.3.3-15］参照）、小児においても低用量から増量することで過度に心機能を抑制することなく、患者の状態に応じて、投与量の調節が可能であった。

これらの結果から、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈患者において、本剤は心拍数調節に有用であると考えられる。

2） 小児の心機能低下例における頻脈性不整脈の洞調律復帰に有用である

副次評価項目である洞調律への復帰を認めた被験者の割合は治験薬投与開始 2 時間後において、40%（6/15 例）であり、本剤の速やかな洞調律復帰効果が確認された。なお、ONO-1101-29 試験における治験薬投与開始 2 時間後に洞調律への復帰を認めた被験者の割合は 2.2%（2/89 例）であった。ONO-1101-29 試験の対象となった不整脈は心房細動及び心房粗動であり、リエントリーが不整脈の主な発生メカニズムであることから[1)]、本剤は、心拍数低下効果は認められたものの、洞調律への復帰効果は低かったと考えられる。一方、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈で問題となる上室性不整脈の種類は、心房細動、心房粗動及び上室頻拍であり[1) 2)]、特に上室頻拍は、最も高頻度に認められる[3)]。上室頻拍の発生メカニズムは異常自動能亢進が主であるものが多く[1)]、交感神経を抑制する本剤が洞調律への復帰に寄与した可能性が高い。また、国内臨床研究報告においても、本剤の心拍数の低下効果だけなく洞調律への復帰効果も多く報告されている[13)～38)]。

以上、本剤は小児の心機能低下例における頻脈性不整脈の心拍数低下作用のみならず、洞調律復帰にも有用であることが示され、治療選択肢の限られる小児の心機能低下例の頻脈性不整脈の有用な治療薬となると考えられる。

2.5.6.3 リスク

＜β遮断作用による心機能抑制に注意する必要がある。＞

β_1 選択的遮断薬である本剤は、その作用機序から、β 遮断作用による心機能抑制（陰性変力作用）のリスクを有する。

以下に、ONO-1101-31 試験の結果を踏まえたリスクに対する対応を記載する。

2.5.6.3.1 血圧低下

ONO-1101-31 試験における血圧低下（低血圧を含む）の有害事象発現率は、24.0%（6/25 例）であった。治験中に認められた 6 例の血圧低下のうち、1 例が本剤との因果関係が否定され、5 例が副作用と判断された。副作用の血圧低下 5 例の程度は、3 例が軽度、2 例が中等度であった。中等度の 2 例のうち 1 例は本剤の投与中止及びペーシングの処置で、1 例は輸液の処置で回復し、軽度の 3 例は治験薬投与継続中に処置なしで回復した。（2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象）。

本剤はβ遮断薬であり血圧低下のリスクが考えられるが、本剤は血中消失半減期が約 4 分の短時間作用型 β_1 遮断薬であり、本剤の減量若しくは投与中止により、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られる。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られる。したがって、添付文書の〈用法及び用量に関連する注意〉にて、血圧低下に対する注意喚起をすることとした。

2.5.6.3.2 徐脈

ONO-1101-31 試験における徐脈に関する有害事象は認められなかった。（2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象）。ただし、本剤は β_1 選択的遮断薬であり、心拍数の減少は主作用である。本剤は血中消失半減期が約 4 分の短時間作用型 β_1 遮断薬であり、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、添付文書の〈用法及び用量に関連する注意〉にて、徐脈に対する注意喚起をすることとした。

2.5.6.3.3 心不全

ONO-1101-31 試験における心不全に関する有害事象は認められなかった。（2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象）。心機能低下例における頻脈性不整脈を対象とした ONO-1101-29 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、作用機序の 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、循環不全を悪化させるリスクが考えられる。したがって、本剤を小児の心機能低下例における頻脈性不整脈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、心不全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少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並びに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＜効能又は効果に関連する注意＞にて、心不全の増悪に注意喚起をすることとした。

＜小児特有の有害事象は認められなかった＞

小児の心機能低下例を対象とし国内で実施した臨床試験の有害事象は、成人を対象とした既承認の効能・効果における副作用情報と同様であり、小児特有の安全性の懸念はないと考えられた。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

ONO-1101-31 試験において、本剤は、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈の患者の速やかな心拍数調節に有用であった。また、例数は限られるものの洞調律復帰に対する有効性も示された。主な有害事象である血圧低下（低血圧を含む）の程度は軽度又は中等度であり、本剤の中止、適切な処置、又は処置なしで回復したことから、経時的にモニタリングを行うことで、対処可能と考えられた。

以上の結果より、本剤は小児の心機能低下例の頻脈性不整脈に有効性を示すとともに、安全かつ忍容であると考えられる。したがって、本剤が適応となる小児の心機能低下例の頻脈性不整脈では治療選択肢が限られている状況を鑑み、本剤は早期に医療現場に提供する意義のある薬剤と考える。

2.5.7 参考文献

1） 住友　直方, 岩本　眞理, 牛ノ濱　大也, ほか. 小児不整脈の診断・治療ガイドライン. 日本小児循環器学会雑誌 2010;Suppl:1-62.
2） 長嶋　正實, 住友　直方, 牛ノ濱　大也, 前野　泰樹. 小児不整脈（改訂第 2 版）. 診断と治療社.

3） Paul T, Bertram H, Bökenkamp R, Hausdorf G. Supraventricular tachycardia in infants, children and adolescents: diagnosis, and pharmacological and interventional therapy. Paediatr Drugs 2000;2:171-81.
4） Rao PS, Najjar HN. Congestive cardiomyopathy due to chronic tachycardia: resolution of cardiomyopathy with antiarrhythmic drugs. Int J Cardiol 1987;17:216-20.
5） インデラル®錠 10 mg（プロプラノロール塩酸塩錠）添付文書.
6） ジゴシン®注 0.25 mg（日本薬局方ジゴキシン注射液）添付文書.
7） ジゴシン®錠 0.125 mg／0.25 mg（日本薬局方ジゴキシン錠）添付文書.
8） ラニラピッド®錠 0.05 mg／0.1 mg（メチルジゴキシン錠）添付文書.
9） ジギラノゲン注 0.4 mg（デスラノシド注射液）添付文書.
10） タンボコール®錠 50 mg／100 mg（フレカイニド酢酸塩錠）添付文書.
11） ワソラン®静注 5 mg（ベラパミル塩酸塩注射液）添付文書.
12） ワソラン®錠 40 mg（ベラパミル塩酸塩錠）添付文書.
13） 林　潤, 吉村　幸浩, 内田　徹郎, 前川　慶之, 貞弘　光章. 小児心臓手術の周術期頻脈性不整脈に対する塩酸ランジオロールの使用経験. 心臓 2013;45:1531-7.
14） 齋木　宏文, 先崎　秀明. 先天性心疾患術後接合部性頻拍に対する低用量ランジオロールの使用経験. Therapeutic Research 2012;33:1634-8.
15） 藤本　一途, 喜瀬　広亮, 藤井　隆成, ほか. 周術期心房頻拍に対してデクスメデトミジン塩酸塩が有用であった 2 乳幼児例. 日本小児循環器学会雑誌 2013;29:262-7.
16） 木村　献, 市村　卓也, 福永　真之介, 石川　雄一, 茶堂　宏, 岩井　崇. 急性心筋炎による心房粗動に対してランジオロールの低用量持続投与が有効であった 1 例. 日本小児科学会雑誌 2012;116:1627.
17） 長谷川　広樹, 前田　正信, 村山　弘臣, 八神　啓. 小児開心術後の頻脈に対するランジオロール投与についての検討. 日本心臓血管外科学会雑誌 2012;41:s533.
18） 林　潤, 吉村　幸浩, 内田　徹郎, ほか. 小児心臓手術の周術期頻脈性不整脈に対する塩酸ランジオロールの使用経験. 日本小児循環器学会雑誌 2011;27:s321.
19） 徳永　千穂, 平松　祐司, 阿部　正一, ほか. 不整脈に対する治療法の選択　薬物療法と非薬物療法　乳幼児先天性心疾患に合併した頻脈性不整脈および洞性頻脈に対する超短時間作用型 β 遮断薬:塩酸ランジオロールの効果. 日本小児循環器学会雑誌 2011;27:s153.
20） Maehata Y, Nishigaki K, Kawahira Y, Yanase G, Sugita R. The efficacy of landiolol against junctional ectopic tachycardia after pediatric cardiac surgery: A novel treatment of ultra-short-

acting beta-adrenergic blocker in congenital heart disease: report of two cases. Progress in Medicine 2011;31:601-4.

21）佐多　荘司郎, 平井　克樹, 蔵田　洋文, ほか. 短時間作用型β1 選択的遮断薬（landiolol）とホスホジエステラーゼ III 阻害薬（milrinone）の併用療法　肺高血圧の観点からの再考. Progress in Medicine 2010;30:2251-6.

22）柳　貞光, 関根　佳織, 岩岡　亜理, ほか. 塩酸ランジオロールの小児に対する有用性. 日本小児循環器学会雑誌 2010;26:s391.

23）柳瀬　豪, 杉田　亮, 前畠　慶人, ほか. 術後 junctional ectopic tachycardia（JET）の検討. 日本小児循環器学会雑誌 2010;26:s353.

24）吉田　雄一, 横山　晋也, 長阪　重雄, ほか. 先天性心疾患周術期の頻脈性不整脈に対する塩酸ランジオロールの使用経験. 日本小児循環器学会雑誌 2010;26:s283.

25）Mitsuse T, Miyamoto C, Masuda K, Hashiguchi A. Efficacy of landiolol in pediatric cardiac surgery. Cardiovascular Anesthesia 2009;13:104.

26）大塚　洋司, 多賀　直行, 岡田　修, 竹内　護. 先天性心疾患術後の頻脈性不整脈に対する塩酸ランジオロールの使用経験. 日本臨床麻酔学会誌 2009;29:S329.

27）渡辺　まみ江, 城尾　邦隆, 大野　拓郎, 弓削　哲二, 熊本　愛子, 岸本　小百合. 短時間作用型 β1-blocker・塩酸ランジオロールの使用経験. 日本小児循環器学会雑誌 2009;25:735.

28）徳永　千穂, 金子　佳永, 松原　宗明, 金本　真也, 平松　祐司, 榊原　謙. 小児開心術後急性期頻脈性不整脈に対する超短時間作用型β遮断薬・塩酸ランジオロールの使用経験. 日本小児循環器学会雑誌 2009;25:734-5.

29）徳永　千穂, 平松　祐司, 阿部　正一, 金本　真也, 高橋　実穂, 堀米　仁志. 小児開心術後頻脈性不整脈に対する超短時間作用型 β 遮断薬　塩酸ランジオロールの使用経験. 日本小児循環器学会雑誌 2009;25: 681-6.

30）渡辺　弘, 高橋　昌, 白石　修一, ほか. Fontan 術後の上室性頻脈に対する超短時間作用型βブロッカー塩酸ランジオロールの使用経験. 日本小児循環器学会雑誌 2009;25:525.

31）久保　尚美, 高木　純一, 近藤　恭平, 大塚　珠美. 予後不良な経過をたどった Noonan 症候群を有する多源性心房頻拍の 2 乳児例. 日本小児循環器学会雑誌 2009;25:465.

32）熊本　崇, 渡辺　まみ江, 大野　拓郎, ほか. Junctional ectopic tachycardia（JET）12 例の検討　治療の変遷を中心に. 日本小児循環器学会雑誌 2009;25:434.

33）徳永　千穂, 松原　宗明, 金子　佳永, ほか. 乳幼児先天性心疾患に合併した上室性頻脈性不整脈に対する超短時間作用型 β 遮断薬　塩酸ランジオロールの有用性. 日本小児循環器学会雑誌 2009;25:432.

34）岩本　洋一, 先崎　秀明, 岡田　尚子, ほか. 塩酸ランジオロール（オノアクト）を使用した 3 例. 日本小児循環器学会雑誌 2008;24:478.

35）徳永　千穂, 金子　佳永, 今井　章人, ほか. 小児開心術後急性期頻脈性不整脈に対する超短時間作用型 β 遮断薬　塩酸ランジオロールの使用経験. 日本小児循環器学会雑誌 2008;24:294.

36）Tokunaga C, Hiramatsu Y, Kanemoto S, et al. Effects of landiolol hydrochloride on intractable tachyarrhythmia after pediatric cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2013;95:1685-8.

37）Saiki H, Nakagawa R, Ishido H, Masutani S, Senzaki H. Landiolol hydrochloride infusion for treatment of junctional ectopic tachycardia in post-operative paediatric patients with congenital heart defect. Europace 2013;15:1298-303.

38）Hasegawa T, Oshima Y, Maruo A, Matsuhisa H, Kadowaki T, Noda R. Landiolol for junctional ectopic tachycardia refractory to amiodarone after pediatric cardiac surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2013;61:350-2.

39）循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2006-2007 年度合同研究班報告）　心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008 年改訂版）. 日本循環器学会 2008 年.

40）Nagai R, Kinugawa K, Inoue H, et al. Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction: comparison of the ultra-short-acting β1-selective blocker landiolol with digoxin (J-Land Study). Circ J 2013;77:908-16.

41）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）心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版）. 日本循環器学会 2013 年.

42）日本循環器学会／日本不整脈心電学会合同ガイドライン　不整脈薬物治療ガイドライン（2020 年改訂版）. 日本循環器学会 2020 年.

43）インデラル®注射液 2 mg（プロプラノロール塩酸塩注射剤）添付文書.

44）ブレビブロック®注 100 mg（エスモロール塩酸塩製剤）添付文書.

45）オノアクト®点滴静注用 50 mg／150 mg（注射用ランジオロール塩酸塩）添付文書.

46）Gray RJ, Bateman TM, Czer LS, Conklin CM, Matloff JM. Esmolol: a new ultrashort-acting beta-adrenergic blocking agent for rapid control of heart rate in postoperative supraventricular tachyarrhythmias. J Am Coll Cardiol 1985;5:1451-6.