

再審査報告書

平成 28 年 8 月 2 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	コアベータ静注用 12.5 mg
有 効 成 分 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
承 認 の 効 能 ・ 効 果	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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	ランジオロール塩酸塩として、1 回 0.125 mg/kg を 1 分間で静脈内投与する。
承 認 年 月 日	平成 23 年 7 月 1 日
再 審 査 期 間	4 年間

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、コアベータ静注用 12.5 mg（以下、「本剤」）の製造販売後の副作用の発生状況を把握し、主に安全性に影響を与えられとされる要因について解析を行い、造影剤及び添付文書に併用注意の記載がある薬剤との相互作用及び腎・肝機能障害患者等の特別な背景を有する患者の安全性に関しても検討することを目的として、観察期間を本剤使用開始日から使用開始後 3 日以内とし、予定調査症例数 3,300 例、平成 24 年 5 月から平成 26 年 10 月までの調査期間で連続調査方式にて実施され、200 施設から 3,772 例が収集された。

なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 副作用発現状況

収集された 3,772 例から、4 例（調査の連続性を担保できない症例 3 例及び本剤を使用していない症例 1 例）を除外した 3,768 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 0.9%（33/3,768 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 5.3%（20/377 例）に比べて高くなかった。2 件以上発現した副作用は、血圧低下 8 件、悪心 4 件、頭痛、徐脈及び発疹 各 3 件、低血圧 2 件であった。重篤な副作用は徐脈 1 件であり、転帰は回復であった。なお、安全性解析対象除外症例 4 例に副作用は認められなかった。

2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢¹⁾、体重、妊娠の有無（女性のみ）、授乳の有無（女性のみ）、合併症の有無及び各合併症（腎疾患、肝疾患、心疾患、心房細動、呼吸器疾患、気管支喘息、その他）の有無、既往歴の有無、冠動脈 CT の撮影状況（列数：16、32、64、128、256、320 及びその他）、本剤の使用量（mg/kg）（0.125 未満、0.125、0.125 超 0.250 未満及び 0.250 以上）、本剤の使用時間（1 分未満、1 分及び 1 分超）、本剤使用開始日時（冠動脈 CT 撮影前から使用、撮影と同時及びその他）、本剤過量投与の有無、他剤使用の有無、造影剤使用の有無、本剤使用開始直前の心拍数（回/分）（70 未満、70～80 未満、80～90 以下及び 90 超）、本剤使用開始直前の収縮期血圧（mmHg）（120 未満、120～140 未満及び 140 以上）及

¹⁾ 20 歳未満、20 歳～30 歳未満（同様に 80 歳までは 10 歳区切り）、80 歳以上の 8 区分での集計と、15 歳未満、15 歳～65 歳未満、65 歳以上の 3 区分での集計と、15 歳未満と 15 歳以上の 2 区分での集計と 65 歳未満と 65 歳以上の 2 区分での集計を実施した。

び本剤使用開始直前の拡張期血圧 (mmHg) (70 未満、70～90 未満及び 90 以上) が検討され、各因子について副作用発現率及びその 95%信頼区間が算出された。その結果、副作用発現率が安全性解析対象症例全体の副作用発現率と比較して高く、95%信頼区間が安全性解析対象症例全体の [0.60, 1.23] と重なりがなかったのは、冠動脈 CT の撮影状況「列数 256」の区分であり、申請者は以下のように説明した。

冠動脈 CT の撮影状況「列数 256」の区分における副作用発現率は 6.9% (7/102 例)、その 95%信頼区間は [2.80, 13.63] であった。当該区分で認められた副作用は血圧低下 7 例であり、いずれも非重篤 (転帰は回復) であった。安全性解析対象症例 3,768 例の CT 列数の分布は、64 列に 2,667 例 (70.8%)、320 列に 529 例 (14.0%) と 2 区分合計で 84.8%と偏在しており、CT 列数と副作用発現率に一定の傾向は認められなかったことから、「列数 256」の区分で副作用発現率が高くなった理由は不明であったが、発現した副作用の内容からは、特に問題は認められないと考えた。

2-1-3 重点調査項目

本調査では、造影剤及び添付文書上併用に注意すべき薬剤との相互作用並びに腎・肝機能障害患者の安全性の 2 点が重点調査項目に設定された。腎・肝機能障害患者の安全性については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項で後述する。造影剤及び添付文書上併用に注意すべき薬剤との相互作用について、申請者は以下のように説明した。

造影剤は 3,754 例 (99.6%) に使用されていた。造影剤の薬剤別に副作用発現率とその 95%信頼区間を検討したが、いずれの造影剤についても副作用発現率の 95%信頼区間は安全性解析対象症例全体の 95%信頼区間と重なりがあったことから、造影剤との相互作用の観点で特に問題は認められないと考えた。また、本剤の添付文書に併用注意の記載がある薬剤 (「交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤」、「血糖降下剤」、「カルシウム拮抗剤」、「ジギタリス製剤」、「クラス I 抗不整脈剤」、「クラス III 抗不整脈剤」、「クロニジン」、「交感神経刺激剤」、「コリンエステラーゼ阻害剤」) のうち、使用症例がない薬剤 (「交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤」及び「クロニジン」) を除いた薬剤別に副作用発現率とその 95%信頼区間を検討したが、いずれの薬剤についても副作用発現率の 95%信頼区間は安全性解析対象症例全体の 95%信頼区間と重なりがあったことから、特に問題となる薬剤は認められないと考えた。

以上より、申請者は、本剤の安全性について、現時点で新たな対応が必要と考えられる問題点は認められていないと説明し、医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) はこれを了承した。

2-2 有効性

2-2-1 有効性評価

安全性解析対象症例 3,768 例から、62 例 (画像での診断能が判定不能の症例 60 例、本剤の使用状況が不明の症例 2 例) を除外した 3,706 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性は、撮影された画像での診断能について「有効」、「有効でない」及び「判定不能」で評価された。「有効」と評価された症例の割合 (以下、「有効率」) は 93.6% (3,467/3,706 例) であり、「有効でない」と評価された症例の割合は 6.4% (239/3,706 例) であった。なお、承認時の有効性評価は冠動脈 CT における冠動脈描出能 (冠動脈狭窄の程度が診断可能な被験者の割合) で評価しており、単純に比較はできないが、診断可能な被験者の割合は 68.2% (75/110 例) であった。

有効性解析対象症例 3,706 例のうち、本剤使用開始直前及び冠動脈 CT 撮影時の心拍数デー

タが得られている 3,618 例の心拍数の推移を検討したところ、本剤使用開始直前及び冠動脈 CT 撮影時の心拍数の平均値±標準偏差はそれぞれ 76.3±10.2 回/分及び 65.1±8.8 回/分であり、心拍数の減少が認められた。申請者は、通常、冠動脈 CT 撮影時に求められる心拍数は「70 回/分未満」であるが、冠動脈 CT 撮影時心拍数が 70 回/分未満の症例の割合は、73.4% (2,669/3,635 例) であったと説明した。

2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性に影響を及ぼす背景因子と同様の因子が検討され、各因子について、有効率及びその 95%信頼区間が算出された。その結果について、申請者は以下のように説明した。

有効率の 95%信頼区間が、有効性解析対象症例全体の [92.71, 94.32] と重なりがなかった背景因子はなく、特に問題となるような背景因子は認められないと考えた。なお、背景因子別の有効率が 90%未満だったのは、本剤使用開始直前の心拍数が「90 回/分超」区分のみで、有効率は 89.5% (273/305 例) であった。冠動脈 CT 撮影時心拍数が 70 回/分未満の症例の割合は、有効性解析対象全症例では 73.4% (2,669/3,635 例) であったのに対し、本剤使用開始直前の心拍数が「90 回/分超」区分の症例では 24.0% (72/300 例) であり、当該区分の症例では心拍数が 70 回/分未満に低下しにくいため、有効率が比較的低くなったと考える。

以上より、申請者は、本剤の有効性について、現時点で特段の対応が必要な問題点は認められていないと考えたと説明し、機構はこれを了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、心機能障害を有する患者、心拍数 90 回/分を超える患者及び心房細動を有する患者）については、使用成績調査において収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について、申請者は以下のように説明した。なお、妊産婦の症例は収集されなかった。

小児（15 歳未満）：安全性及び有効性解析対象症例として 1 例収集された。当該症例において副作用は認められず、撮影された画像に対する診断能は「有効」と評価された。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 2,287 例収集された。高齢者における副作用発現率は 0.9% (21/2,287 例)、非高齢者（65 歳未満）の副作用発現率は 0.8% (12/1,481 例) であった。有効性解析対象症例として 2,252 例収集された。高齢者における有効率は 93.7% (2,109/2,252 例)、非高齢者の有効率は 93.4% (1,358/1,454 例) であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 150 例収集されたが、副作用は認められなかった。有効性解析対象症例として 147 例収集された。腎機能障害「有」の患者における有効率は 93.2% (137/147 例)、腎機能障害「無」の患者における有効率は 93.6% (3,298/3,525 例) であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 126 例収集された。肝機能障害「有」の患者における副作用発現率は 0.8% (1/126 例)、肝機能障害「無」の患者における副作用発現率は 0.9% (32/3,608 例) であった。有効性解析対象症例として 122 例収集された。肝機能障害「有」の患者における有効率は 91.0% (111/122 例)、肝機能障害「無」の患者における有効率は 93.6% (3,324/3,550 例) であった。

心機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 1,574 例収集された。心機能障害「有」の患者における副作用発現率は 0.9% (14/1,574 例)、心機能障害「無」の患者における副作用

発現率は0.9% (19/2,160例)であった。有効性解析対象症例として1,543例収集された。心機能障害「有」の患者における有効率は92.7% (1,431/1,543例)、心機能障害「無」の患者における有効率は94.1% (2,004/2,129例)であった。

心拍数90回/分を超える患者：安全性解析対象症例として、本剤使用開始直前の心拍数が90回/分を超える症例は310例収集され、2例に2件の副作用(異常感及び浮動性めまい各1件)が発現したが、いずれも非重篤な副作用で転帰は回復であり、発現した副作用の種類からは、特に新たな対応が必要となるような事象は認められなかった。有効性解析対象症例として305例収集された。「2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子」の項で先述したとおり、当該症例では、冠動脈CT撮影時に求められる「70回/分未満」に至らない症例が多く、有効率が比較的低いが、有効率は89.5% (273/305例)であり、特段の対応は不要と考える。

心房細動を有する患者：心房細動又は心房粗動を合併した症例は、安全性解析対象症例として221例収集され、3例に4件の副作用(心房細動、頭痛、徐脈及び低血圧各1件)が発現したが、いずれも非重篤な副作用で転帰は回復であり、発現した副作用の種類からは、特に新たな対応が必要となるような事象は認められなかった。有効性解析対象症例として210例収集された。心房細動又は心房粗動の合併「有」の患者における有効率は90.0% (189/210例)、合併「無」の患者における有効率は93.8% (3,246/3,462例)であった。

以上より、申請者は特別な背景を有する患者(小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、心機能障害を有する患者、心拍数90回/分を超える患者及び心房細動を有する患者)における本剤の有効性及び安全性について、現時点で新たな対応が必要な問題点は認められなかったと説明し、機構はこれを了承した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集され、機構に報告された重篤な副作用は2例4件(使用成績調査1例1件、自発報告1例3件)であり、いずれも再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用であった。これらについて申請者は以下のように説明した。

使用成績調査において収集された重篤な副作用は、43歳の男性患者に発現した徐脈であり、転帰は回復であった。本剤投与直前に一過性に心拍数が上昇したため、本剤を通常用量の1.2倍量投与(過量投与)した症例で、冠動脈造影中に心電図にて完全房室ブロックが認められ、高度徐脈が発現したが、すぐに回復した。造影剤により徐脈が発現した可能性が考えられるが、一過性の高度徐脈であったことから、薬剤注入ルートに残っていた本剤が、後から注入された造影剤により急速に押し出され、本剤の薬効が急激に発現した可能性も考えられる。

自発報告により収集された重篤な副作用は、生後5カ月の女児に発現した収縮期血圧低下、肺水腫及び肺血管抵抗減少各1件であり、転帰はいずれも回復であった。ファロー四徴症及び低酸素血症を合併症として有しており、Blalock-Taussig シェント術変法(以下、「mBTS」)実施前のCT検査時に人工呼吸管理下にて本剤(投与量不明)が投与されたが、低酸素発作が頻発し、急速輸液や昇圧剤の投与が必要であった。CT検査後、手術が開始され、術中に収縮期血圧低下(血圧はすぐに回復)及び肺水腫が発現し、術後に肺気腫の治療が行われた。報告医より、本剤との因果関係は不明で、本剤以外の要因として術前より持続投与していたランジオロール塩酸塩(オノアクト点滴静注用)の影響が考えられること、mBTS後の肺水腫はまれではあるが起こりえる合併症であり、今回の肺水腫は肺血流量の急激な増加によるものと考えられるが、その原因として、吸入酸素濃度や薬剤による肺血管抵抗の変化、太すぎる人工血管等が考えられることが報告された。mBTSの術式から肺血流量が増加し、肺水腫が発現したと考えられることから、本剤との関連性

は高くないと考える。

以上より、未知の重篤な副作用は、いずれも集積症例が少なく本剤との関連性が不明確であるため、現時点では安全確保措置は不要と判断した。

再審査期間中に収集された未知の副作用（重篤な副作用を除く）は 18 例 19 件であり、徐脈及び頭痛 各 3 件、期外収縮 2 件、浮動性めまい、心房細動、房室ブロック、第二度房室ブロック、動悸、洞性徐脈、咽喉刺激感、口腔咽頭不快感、嘔吐、異常感及び倦怠感 各 1 件であった。これらについて申請者は以下のように説明した。徐脈 3 例 3 件及び洞性徐脈 1 例 1 件のうち、徐脈を発現した 2 例及び洞性徐脈を発現した 1 例は併用薬による可能性が考えられ、本剤との関連性は高くないと判断した。頭痛を発現した 3 例 3 件は、いずれも造影剤等の影響が考えられ、本剤との関連性は高くないと考えた。期外収縮を発現した 2 例 2 件のうち 1 例は、狭心症を合併し、弁膜症、左心室肥大等の既往があったことから、心室及び心房期外収縮を既に合併していた可能性があり、造影剤の影響も考えられた。以上より、本剤との関連性が明確な症例が限られているため、現時点では添付文書の「使用上の注意」の項に追記の必要性はないと判断したが、今後も引き続き情報収集及び検討を継続する。

なお、再審査期間中に感染症報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中に、本剤の相互作用によると考えられる副作用は報告されていない。

5. 重大な措置、海外からの情報

平成 28 年 6 月現在、本邦以外に本剤が承認、販売されている国はない。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施されていない。

6. 研究報告

再審査期間中に、機構へ報告された研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ 1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上