

再審査報告書

令和4年8月23日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	① オノアクト点滴静注用 50 mg* ② オノアクト点滴静注用 150 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	<p>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</p> <p>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</p> <p>3. <u>心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：</u> <u>心房細動、心房粗動</u></p> <p>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</p> <p>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</p>
承認の 用法・用量	<p><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。</p> <p><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。</p> <p><<u>心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：</u> <u>心房細動、心房粗動</u>> <u>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。</u></p> <p><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。</p> <p><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。</p>

承認年月日	1. 平成14年7月5日 ① 平成26年7月25日（販売名変更*） ② 平成27年2月10日（剤形追加） 2. 平成18年10月20日（効能・効果及び用法・用量の追加） ① 平成26年7月25日（販売名変更*） ② 平成27年2月10日（剤形追加） 3. <u>平成25年11月22日（効能・効果及び用法・用量の追加）</u> ① <u>平成26年7月25日（販売名変更*）</u> ② <u>平成27年2月10日（剤形追加）</u> 4. ①② 平成31年3月26日***（効能・効果及び用法・用量の追加） 5. ①② 令和2年6月29日（効能・効果及び用法・用量の追加）
再審査期間	1. 8年 2. 4年 3. <u>平成25年11月22日～令和3年8月21日**</u> 4. 10年 5. 4年
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。***
備考	* オノアクト点滴静注用 50 mg は、医療事故防止に係る販売名変更に伴う代替新規申請により、平成26年7月25日付で「注射用オノアクト50」から変更された。 **小児の用量設定に関する治験を実施する必要があると認められ、承認事項一部変更承認時に4年とされた再審査期間は、令和3年8月21日まで延長された（平成27年3月26日付け薬食審査発0326第8号）。 ***承認事項一部変更承認時に医薬品リスク管理計画に係る承認条件が付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、カテゴリー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（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

オノアクト点滴静注用 50 mg 及び同点滴静注用 150 mg（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期予後に関する調査）	
目的	日常診療下において、本剤の副作用（有害事象）の発現状況を把握するとともに、以下の事項に留意する。 1) 心抑制作用に伴う副作用（有害事象）の発現状況（発現頻度、種類、程度等） 2) 併用薬剤の使用状況及び循環作動薬等との薬物相互作用 さらに、本剤使用終了後の中長期的な予後に関して、本剤使用開始 180 日後までの情報を収集する。
調査方法	連続調査方式
対象患者	心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動の患者
実施期間	平成 26 年 6 月～平成 29 年 5 月
目標症例数	800 例（安全性解析対象として 500 例）
観察期間	本剤使用開始前日から本剤使用中 7 日後まで ・有害事象：本剤使用開始直後から本剤使用中 48 時間後まで ・本剤使用患者の予後：本剤使用開始 180 日後まで
実施施設数	189 施設
収集症例数	1,122 例
安全性解析対象症例数	1,121 例
有効性解析対象症例数	888 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査

安全性解析対象 1,121 例のうち、63 例に副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 2 例以上）は表 2 のとおりであった。副作用発現割合は 5.6%（63/1,121 例）であり、承認時までの国内臨床試験（後期第 II 相／第 III 相試験）における副作用発現割合 8.6%（8/93 例）より高くなかった。

表 2 特定使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))
感染症および寄生虫症	2 (0.2)
肺炎	2 (0.2)
心臓障害	27 (2.4)
徐脈	7 (0.6)
心不全	6 (0.5)

	急性心不全	2	(0.2)
	うっ血性心不全	2	(0.2)
	心肺停止	2	(0.2)
	心原性ショック	2	(0.2)
	心室性頻脈	2	(0.2)
血管障害		7	(0.6)
	低血圧	6	(0.5)
臨床検査		28	(2.5)
	血圧低下	24	(2.1)

MedDRA/J version 20.1

本剤使用終了後の中長期的な予後に関して、「30日後予後」、「90日後予後」、「180日後予後」及び「最終予後¹⁾」の再入院率²⁾はそれぞれ5.5% (37/671例)、10.5% (75/713例)、13.4% (76/569例)及び10.2% (90/883例)であり、再入院の理由はいずれでも心不全が多かった。また、生存状況（死亡症例の割合）は「30日後予後」で7.4% (75/1,019例)、「90日後予後」で6.0% (49/816例)、「180日後予後」で3.2% (22/693例)、「最終予後」で14.1% (146/1,032例)であった。本邦の心不全患者を対象とした大規模疫学研究（JCARE-CARD）において、退院後2.4年（追跡期間平均値）の心不全増悪による再入院率は35.5%であり、退院後1年及び退院後2.4年（追跡期間平均値）の全死亡率はそれぞれ7.3%及び21.2%であったことが報告されている（Circ J 2009; 73: 2084-90）。本調査とは患者背景や観察期間が異なることから直接比較はできないが、JCARE-CARD等の疫学研究結果を踏まえると、急性期における本剤の一時的な使用が、その後の病態等に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用³⁾のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は48例56件、予測できない重篤な副作用は35例46件、予測できない非重篤な副作用は20例22件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数2件以上収集された副作用は表3のとおりであった。心不全については転帰が死亡であったために予測できない副作用としたが、いずれの症例についても本剤との関連性は不明確であった。注入部位血管外漏出については、いずれも臨床経過や併用薬等の詳細情報が得られなかった症例であり、本剤との関連性は評価困難であった。その他のいずれの副作用に関しても、本剤との関連性が不明確であることから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	52	68	35	46	20	22

¹⁾ 30日後予後、90日後予後、180日後予後のうち、予後の確認が最も新しいもの。

²⁾ 再入院「有」の患者の割合。

³⁾ 再審査期間中に入手した情報のうち、今回の再審査対象の効能・効果「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」の患者（左記に関して不明となる症例及び適応外使用の情報を含む）における副作用。

感染症および寄生虫症	5	5	5	5	0	0
肺炎	3	3	3	3	0	0
心臓障害	18	18	14	14	4	4
心不全	6	6	6	6	0	0
心室性頻脈	3	3	2	2	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	7	5	5	2	2
呼吸困難	2	2	1	1	1	1
呼吸停止	2	2	2	2	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10	11	3	3	7	8
注入部位血管外漏出	4	4	0	0	4	4
多臓器機能不全症候群	2	2	2	2	0	0
臨床検査	11	12	5	6	6	6
尿量減少	2	2	1	1	1	1

MedDRA/J version 24.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査

安全性解析対象症例 1,121 例中、本剤の「使用直前」、「使用中直後」、「使用中 30 分後」及び「使用中 7 日後」のすべての時点の心拍数が測定されている 545 例の心拍数の推移は表 4 のとおりであった。

表 4 心拍数の推移

	時期	平均値±標準偏差	最小値	最大値
心拍数	使用直前	137.2±23.8	51	220
	使用中直後	91.7±24.0	38	182
	使用中 30 分後	91.6±22.7	30	159
	使用中 7 日後	80.5±17.8	44	160

有効性解析対象症例における頻脈改善度⁴⁾は、「改善」が 77.5% (688/888 例)、「不変」が 21.4% (190/888 例)、「悪化」が 1.1% (10/888 例)であった。承認時までの国内臨床試験（後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験）では、本剤投与開始 1 時間後、3 時間後、12 時間後及び本剤投与終了（中止）時における本剤投与直前の心拍数に対して 20%以上の徐拍化を認めた被験者の割合は、それぞれ 26.8% (22/82 例)、51.6% (33/64 例)、72.3% (34/47 例) 及び 53.9% (41/76 例) であり、試験デザインや評価方法が異なることから直接的な比較は困難であるものの、本調査結果に特段の問題はないと考える。

⁴⁾ 頻脈改善度

- ・改善：20%以上の徐拍化
- ・悪化：10%以上の脈拍数の増加
- ・不変：“改善”若しくは“悪化”以外
- ・徐拍化（%）は本剤使用直前と本剤使用中直後の心拍数より算出する。

$$\text{徐拍化（\%）} = \left(\frac{\text{「本剤使用直前心拍数」} - \text{「本剤使用中直後心拍数」}}{\text{「本剤使用直前心拍数」}} \right) \times 100$$

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

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していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上