

オノアクト点滴静注用 50mg
オノアクト点滴静注用 150mg
に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及びマスキング箇所の責任は、
小野薬品工業株式会社に帰属するものである。

小野薬品工業株式会社

再審査資料概要

オノアクト点滴静注用 50 mg

オノアクト点滴静注用 150 mg

小野薬品工業株式会社

略語一覧

略語	省略していない語（英）	省略していない語（日）
AUC	Area under the curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	時間 0 から無限大時間までの AUC
CHO-K1	Chinese hamster ovary-k1 cell	-
C _{60min}	-	投与 60 分後の全血中濃度
CL _{tot}	-	全身クリアランス
C _{max}	Maximum drug concentration	最高血中濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフ
ISA	intrinsic sympathomimetic activity	内因性交感神経刺激作用
K _i	-	阻害定数
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MSA	membrane stabilizing activity	膜安定化作用
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PT	Preferred Term	基本語
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
RMP	Risk-management plan	医薬品リスク管理計画
SK-N-MC	Human Neuroblastoma cell line	-
SOC	System organ class	器官別大分類
T _{1/2}	-	血中半減期
T _{max}	time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration	最高血漿（血清／血液）中薬物濃度到達時間
V _d	-	分布容積

目 次

1	資料概要	1
1.1	再審査申請品目の概要	1
1.2	承認時の状況	2
1.2.1	作用機序及び薬効薬理	2
1.2.2	薬物動態	10
1.2.3	臨床試験成績の概要	14
1.2.4	承認条件	16
1.3	承認から再審査申請に至るまでの経緯	16
1.3.1	承認事項の一部変更、剤形追加の経緯	16
1.3.2	使用上の注意の改訂の経緯	19
1.3.3	医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯	19
1.3.4	国内における使用状況	23
1.3.5	外国における承認、販売状況	24
1.4	安全性に関する検討	25
1.4.1	副作用・感染症発現状況	25
1.4.2	追加の医薬品安全性監視計画の実施結果	37
1.4.3	安全性に関する措置	39
1.4.4	安全性に関する研究報告	39
1.4.5	特定の背景を有する患者への投与に関する情報	39
1.4.6	追加のリスク最小化計画の実施結果	41
1.4.7	その他の安全性に関する事項	41
1.4.8	安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察	42
1.5	有効性に関する検討	45
1.5.1	有効性に関する調査・試験の実施結果	45
1.5.2	有効性に関する措置	46
1.5.3	有効性に関する研究報告	46
1.5.4	その他の有効性に関する事項	46
1.5.5	有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察	47
1.6	総合評価	49
1.6.1	用法及び用量、効能又は効果の変更の要否	49
1.6.2	承認条件の見直しの要否	49
1.6.3	添付文書等記載事項の改訂の要否	49
1.6.4	医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否	49
1.7	引用文献の一覧	53

1 資料概要

1.1 再審査申請品目の概要

再審査申請品目の概要については別紙様式 1 に記載のとおり。

1.2 承認時の状況

1.2.1 作用機序及び薬効薬理

1.2.1.1 作用機序

主に心臓に存在する 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アドレナリン及びアドレナリンによる心拍数増加作用に拮抗することで抗不整脈作用を発現する。

1.2.1.2 薬理作用

1.2.1.2.1 薬効を裏付ける試験

1) β_1 受容体選択性

①ランジオロール塩酸塩の β_1 及び β_2 受容体に対する K_i 値は、それぞれ 62.1 及び 1890 nM である (*in vitro*)。 ¹⁾

Ki 値 (nM)			β_1 選択性	
β_1 (強制発現 CHO-K1 細胞)	β_2 (強制発現 CHO-K1 細胞)	β_3 (SK-N-MC 神経芽細胞)	β_2/β_1	β_3/β_1
62.1 ± 10.0	1890 ± 80	19400 ± 3000	30.4	312

平均値 ± 標準誤差 (n=3) β_1 選択性: K_i 値の比より算出

②ランジオロール塩酸塩の β_1 (摘出心房筋) 遮断作用及び β_2 (気管平滑筋) 遮断作用の pA_2 値は、それぞれ 6.31 及び 3.91 である (*in vitro*)。 ²⁾

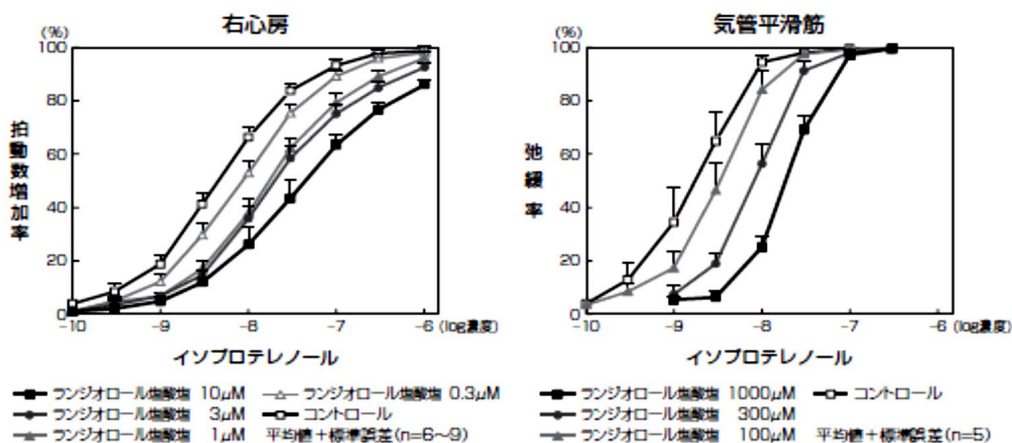


図 1.2.1-1 β 遮断作用 (*in vitro*)

作用濃度		β_1 選択性 (β_2/β_1)
β_1 (右心房、n=24)	β_2 (気管平滑筋、n=15)	
0.490 μ M ($pA_2=6.31$)	123 μ M ($pA_2=3.91$)	251

β_1 選択性: 作用濃度の比より算出

③ランジオロール塩酸塩の α_1 及び α_2 受容体に対する K_i 値は、それぞれ 81.5 及び 180.1 μ M であり、 α 受容体にはほとんど作用しない (*in vitro*)。 ²⁾

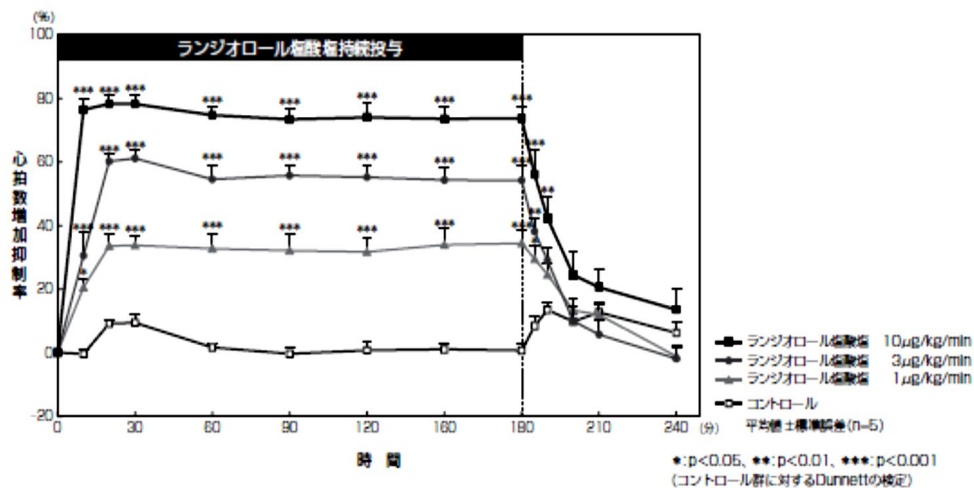
表 1.2.1-1 各種受容体に対する Ki 値 (in vitro)

受容体	Ki 値 (μM)	受容体	Ki 値 (μM)
アドレナリン作動性 α ₁ 受容体	81.5 ± 11.9	ムスカリン作動性 M ₃ 受容体	>1000
アドレナリン作動性 α ₂ 受容体	180.1 ± 37.2	ニコチン受容体	>1000
セロトニン 5-HT ₁ 受容体	>1000	ドパミン D ₁ 受容体	>1000
セロトニン 5-HT ₂ 受容体	112.9 ± 31.4	ドパミン D ₂ 受容体	429.0 ± 20.3
ムスカリン作動性 M ₁ 受容体	42.7 ± 12.9	カルシウムチャネル (T、L 混合)	>1000
ムスカリン作動性 M ₂ 受容体	40.7 ± 6.1	ナトリウムチャネル (site 1)	>1000

平均値 ± 標準誤差 (n=3)

2) β 遮断作用の持続性

イソプロテレノール投与による心拍数増加に対して、ランジオロール塩酸塩は 1~10 μg/kg/min で心拍数増加抑制作用を示し、投与中止後の抑制作用の消失半減期は 11 分から 18 分である (イヌ)。一方、同モデルにおいてプロプラノロール塩酸塩の抑制作用の消失半減期は 60 分以上である。²⁾



投与量 (μg/kg/min)	心拍数増加抑制率 (%)	作用消失半減期 (min)
1	34.4 ± 4.1	18.0 ± 3.4
3	54.3 ± 4.5	10.9 ± 1.8
10	73.8 ± 4.1	14.4 ± 4.3

抑制率はランジオロール塩酸塩投与開始 180 分後の値

3) 不整脈に対する作用

交感神経電気刺激誘発頻脈及びイソプロテレノール誘発頻脈、ハロセン・アドレナリン誘発の不整脈あるいはアコニチン誘発不整脈に対して、ランジオロール塩酸塩は用量に応じて抑制作用を示す (イヌ)。³⁾

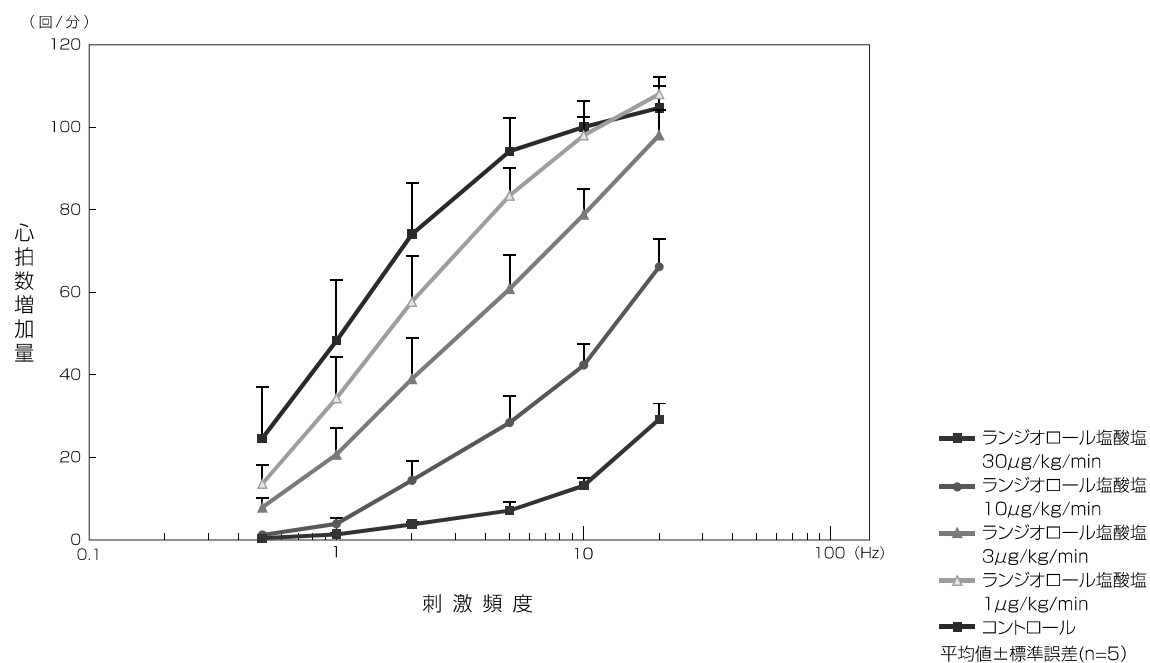


図 1.2.1-2 電気刺激誘発頻脈モデル (イヌ)

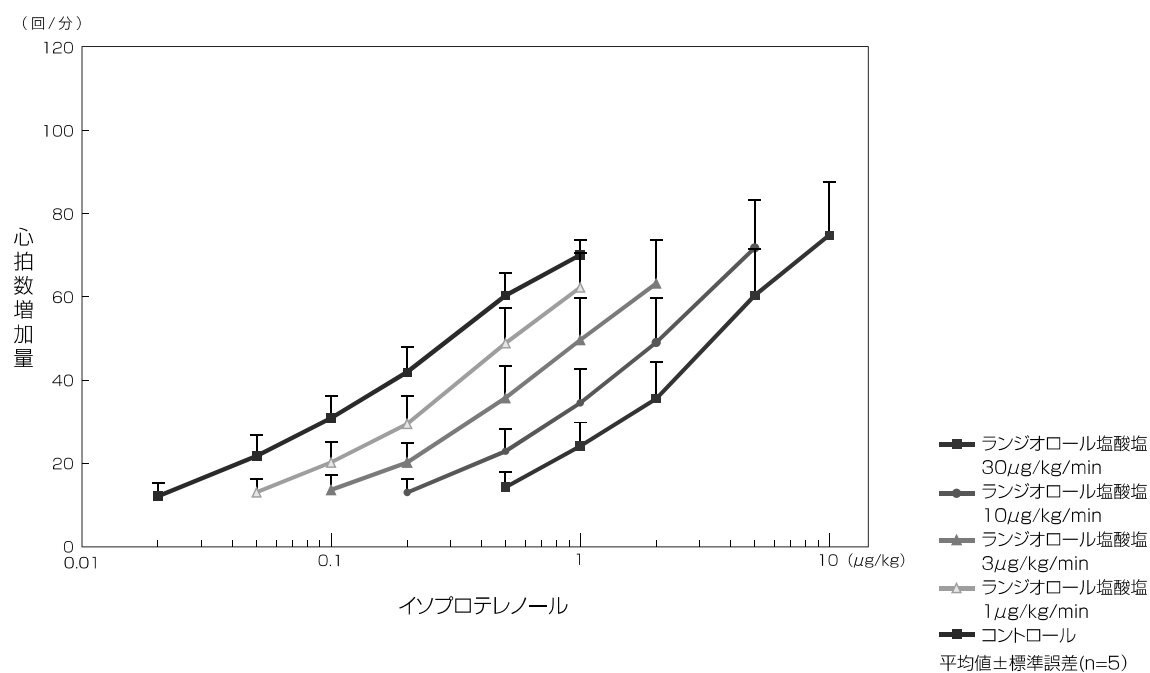


図 1.2.1-3 イソプロテレノール誘発頻脈モデル (イヌ)

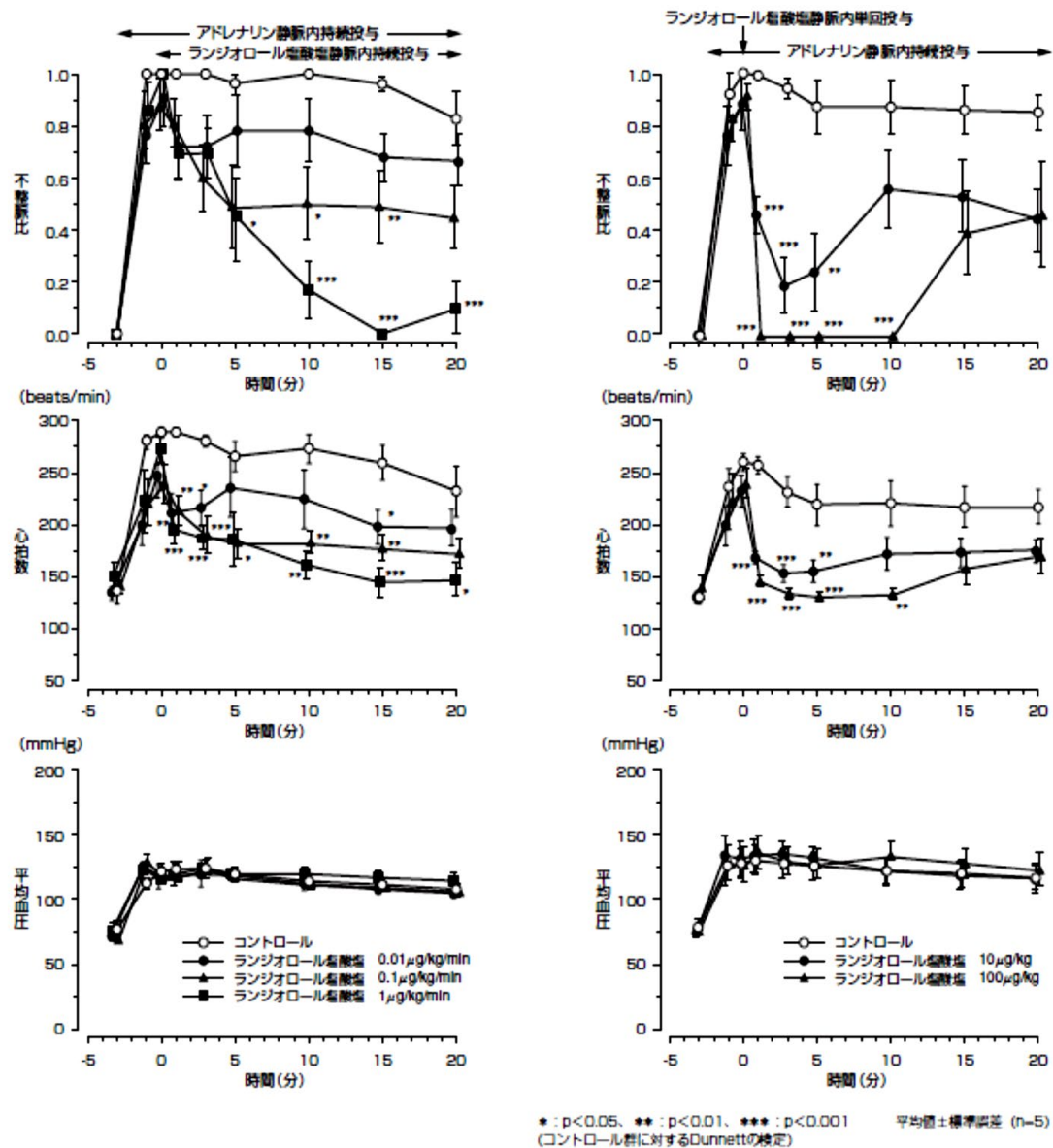


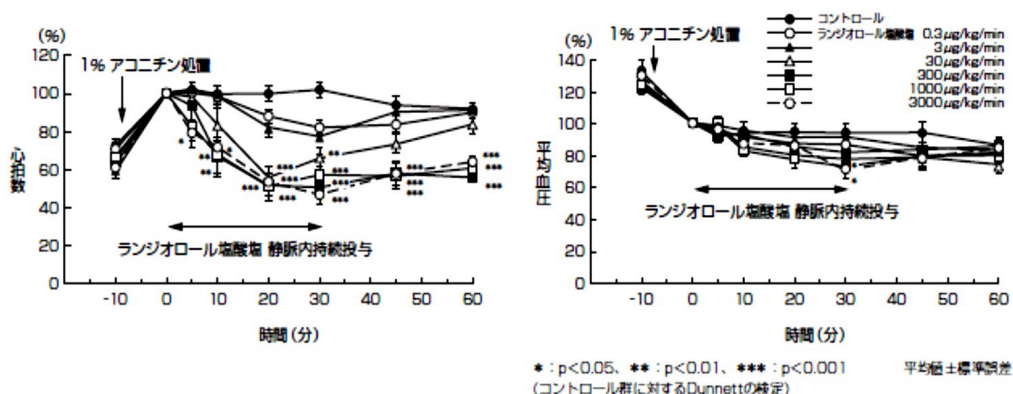
図 1.2.1-4 ハロセン・アドレナリン誘発不整脈モデル（イヌ）

表 1.2.1-2 アコニチン誘発心房性不整脈モデル（イヌ）

処置	心拍数改善例	心電図改善例	死亡例
コントロール	1/8	0/8	0/8
ランジオロール塩酸塩 0.3 µg/kg/min	2/5	0/5	0/5
3 µg/kg/min	4/5*	1/5	0/5
30 µg/kg/min	5/5**	1/5	0/5
300 µg/kg/min	8/8***	1/8	0/8
1000 µg/kg/min	8/8***	4/8*	0/8
3000 µg/kg/min	7/7**	6/7**	1/8

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ 、*** : $p < 0.001$
 (コントロール群に対する Fisher の直接確率法による検定)

心拍数が 20%以上減少した個体を心拍数改善例とし、房室伝導が 1 : 1 に回復した個体を心電図改善例とした。心拍数改善例及び心電図改善例は有効例数／生存例数で示す。死亡例は死亡数／実験例数で示す。



4) 頻脈時の心拍出量減少に対する作用

アドレナリン投与による頻脈と低心拍出量に対して、ランジオロール塩酸塩は心拍数を減少させることにより、心拍出量の減少を改善する。この作用は、拍動時間が長くなることで一回拍出量が増加するためであると考えられるが、過量投与した場合には逆に心拍出量を減少させる可能性がある（イヌ）。⁴⁾

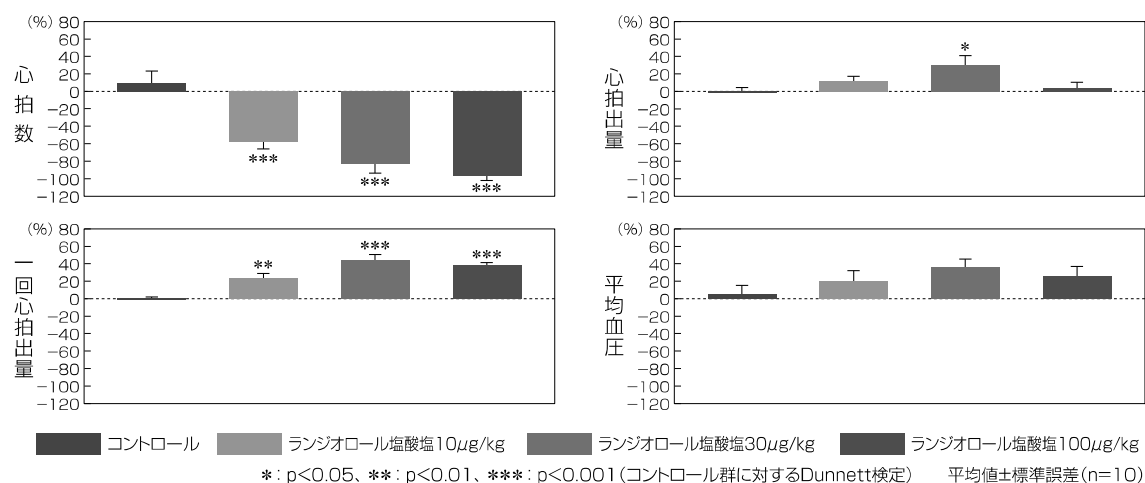
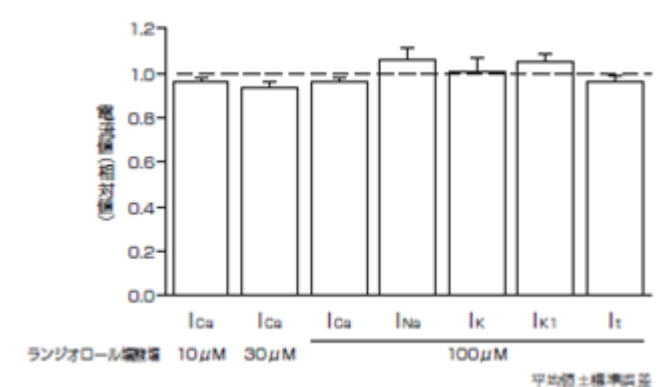


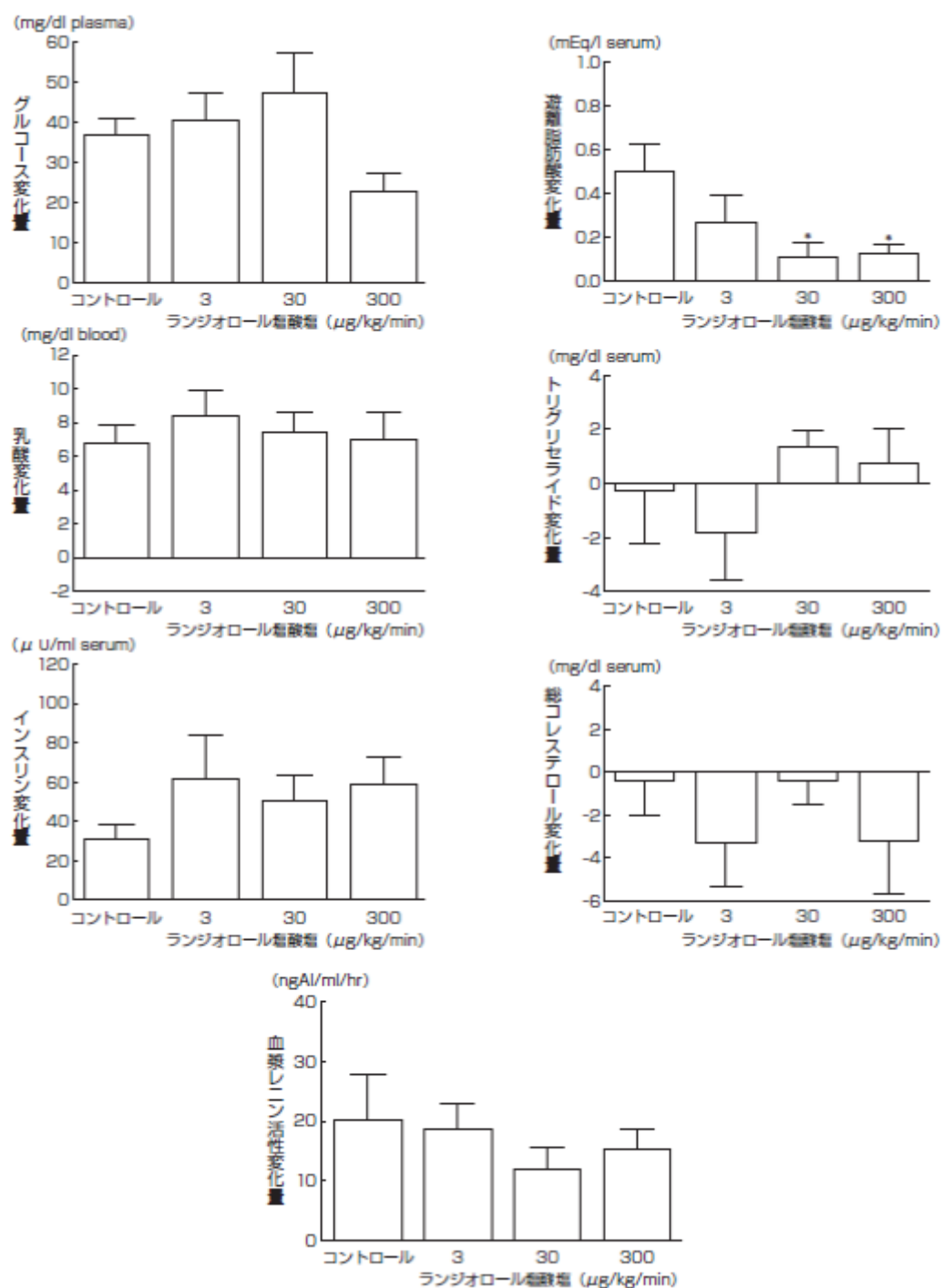
図 1.2.1-5 アドレナリン誘発心拍出量減少モデル（イヌ）

5) その他の作用

①膜安定化作用（MSA：membrane stabilizing activity）及び内因性交感神経刺激作用（ISA：intrinsic sympathomimetic activity）は認められない（*in vitro*）。^{2,5)}



②イソプロテレノール処置によるレニン分泌及び糖代謝の亢進に対して有意な変化を及ぼさない。一方、プロプラノロール塩酸塩はイソプロテレノール処置によるレニン分泌及び糖代謝の亢進を有意に抑制する（イヌ）。⁶⁾



* : $p < 0.05$ (コントロール群に対するDunnnett検定) 平均値±標準誤差 (n=5)

6) 薬力学的薬物相互作用

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、カルシウム拮抗剤及び麻酔剤との併用によって、ランジオロール塩酸塩の心拍数減少、PR 間隔延長、平均血圧低下のいずれかが相乗的に増強される（イヌ）。⁷⁾

併用薬 (単位、投与経路) 用量		心拍数減少作用		PR 時間延長作用		血圧降下作用	
		ランジオロール塩酸塩 (μg/kg、i.v.)					
		30	100	30	100	30	100
ドパミン (μg/kg/min、i.v.)	0.3	—	減弱	—	—	—	—
	5	—	—	—	—	—	—
ドブタミン (μg/kg/min、i.v.)	0.5	—	—	—	—	—	—
	5	—	減弱	減弱	減弱	—	—
アムリノン ^{a)} (μg/kg/min、i.v.)	5	—	減弱	—	—	—	—
	50	減弱	減弱	減弱	減弱	—	—
ジゴキシシン (μg/kg、i.v.)	10	—	—	—	相乗	—	—
	40	—	—	相加	相加	減弱	—
ジソピラミド (mg/kg、i.v.)	0.1	—	—	—	—	—	—
	1	相加	相加	相乗	相乗	—	—
ベラパミル (μg/kg/min、i.v.)	0.3	—	—	—	—	—	—
	10	—	—	相乗	相乗	相加	相乗
ジルチアゼム (μg/kg/min、i.v.)	1	—	—	—	—	—	—
	10	相乗	—	相加	相乗	—	相加
ニカルジピン ^{a)} (μg/kg/min、i.v.)	0.03	—	—	—	—	—	—
	0.3	減弱	減弱	減弱	—	相加	相加
PGE ₁ (ng/kg/min、i.v.)	10	減弱	減弱	—	—	—	—
	200	減弱	—	—	—	相加	相加
ニトログリセリン (μg/kg/min、i.v.)	0.1	—	—	—	—	—	—
	1	—	—	—	減弱	相加	相加
プロプラノロール (μg/kg、i.v.)	3	—	—	—	—	—	—
	30	—	—	—	—	—	—
ワルファリン (mg/kg、i.v.)	0.15	—	—	—	—	—	—
	1.5	—	—	—	—	—	—
モルヒネ (μg/kg、i.v.)	10	—	—	—	—	—	—
	100 ^{b)}	—	—	—	—	相乗	相乗
ミダゾラム ^{a)} (μg/kg/min、i.v.)	0.5	—	—	—	—	相加	相加
	5 ^{b)}	相加	—	相加	—	相乗	相加
イソフルラン増量 (%、吸入)	2→3	相加	相加	—	相乗	相加	相乗
	2→4	相加	相加	相乗	相乗	相乗	相乗

表中の—は、変化がないことを示す。

a) : アムリノン、ニカルジピン及びミダゾラムは、静脈内持続投与では定常に達するまでに時間を要することがわかったため、静脈内持続投与の前に単回急速静脈内投与を行った（アムリノン；5、50 μg/kg/min 投与前にそれぞれ 50、500 μg/kg、i.v.、ニカルジピン；0.03、0.3 μg/kg/min 投与前にそれぞれ 0.3、3 μg/kg、i.v.、ミダゾラム；0.5、5 μg/kg/min 投与前にそれぞれ 30、100 μg/kg、i.v.）。

b) : モルヒネ及びミダゾラムの高用量は、いずれも単独で血圧を過剰に低下させる用量を設定した（通常臨床で用いられている投与量を超えた過剰投与用量と想定）。

併用薬 (単位、投与経路) 用量		心拍数減少作用		PR 時間延長作用		QTc 間隔延長作用		血圧降下作用	
		ランジオロール塩酸塩 (μg/kg、i.v.)							
		30	100	30	100	30	100	30	100
エナラプリル (mg/kg、i.v.)	0.01	—	—	—	—			—	—
	1	—	—	—	—			相加	相加
カンレノ酸 (mg/kg、i.v.)	2	—	—	—	—			—	—
	8	—	—	—	—			—	—
フロセミド (μ g/kg/min、i.v.)	1	—	—	—	—			—	—
	10	—	—	—	—			—	—
カルペリチド (μ g/kg/min、i.v.)	0.01	—	—	—	—			—	—
	0.1	—	—	—	—			相加	相加
アミオダロン (mg/kg、i.v.)	1	—	—	—	—	—	—	—	—
	10	相加	相加	相乗	相加	—	—	—	相乗
ニフェカレント (mg/kg/min、i.v.)	0.01	—	—	—	—	相加	相加	—	—
	0.1	相加	相加	—	—	—	相加	相乗	相加

表中の—は変化がないことを、斜線は未評価を示す。

1.2.2 薬物動態

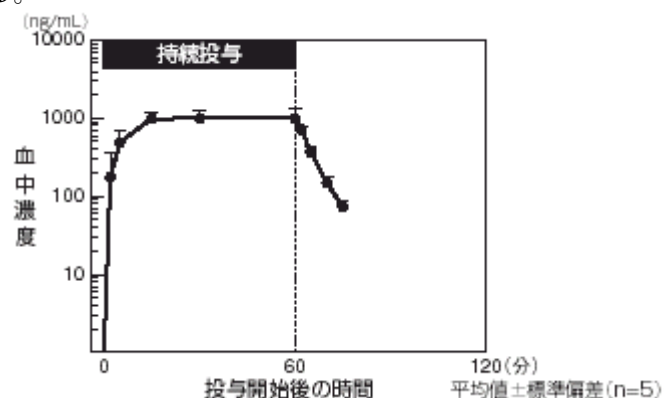
1.2.2.1 血中濃度

1) 臨床試験で確認された血中濃度

①60 分間静脈内持続投与（健康成人）

健康成人 5 例に 0.04 mg/kg/min で 60 分間静脈内持続投与すると、全血中濃度は投与開始約 15 分後で定常に達し、投与 60 分後の全血中濃度 ($C_{60\text{min}}$) は 1008 ng/mL を示し、AUC は $59.34 \mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ である。投与終了後の血中半減期 ($T_{1/2}$) は 3.96 分であり、全身クリアランス (CL_{tot}) は 41.8 mL/min/kg、分布容積 (V_d) は 242 mL/kg である。⁸⁾

$C_{60\text{min}}$ (ng/mL)	1008 ± 303
$AUC_{0-\infty}$ (μg・min/mL)	59.34 ± 12.49
$T_{1/2}$ (min)	3.96 ± 0.46
CL_{tot} (mL/min/kg)	41.8 ± 8.3
V_d (mL/kg)	242 ± 67



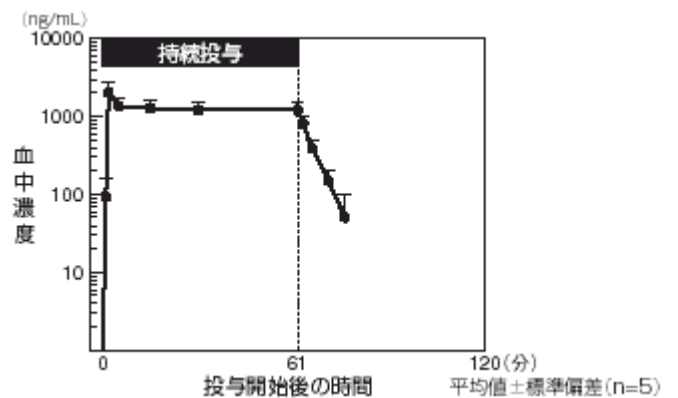
(注) 本剤の未変化体及び主要代謝物の血中濃度を HPLC 法で測定した。

②1 分間+60 分間静脈内持続投与（健康成人）

健康成人 5 例に 0.25 mg/kg/min で 1 分間投与後、0.04 mg/kg/min で 60 分間静脈内持続投与すると、全血中濃度は投与 2 分後で最高に達し、その全血中濃度 (C_{max}) は 2008 ng/mL を示すが、その後全血中濃度は低下し、投与開始 5 分後にほぼ定常濃度となり、投与 61 分後の全血中濃度

($C_{61\text{min}}$) は 1237 ng/mL である。AUC は $82.43 \mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ 、投与終了後の血中半減期 ($T_{1/2}$) は 3.47 分である。⁸⁾

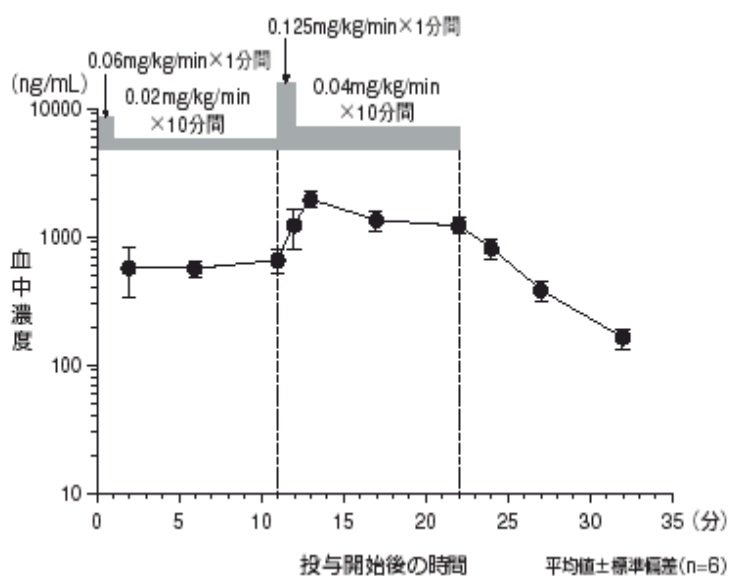
T_{max} (min)	2
C_{max} (ng/mL)	2008 ± 798
$C_{61\text{min}}$ (ng/mL)	1237 ± 329
$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$)	82.43 ± 23.52
$T_{1/2}$ (min)	3.47 ± 0.44



③2 用量（1 分間+10 分間静脈内持続投与）漸増投与（健康成人）

健康成人 6 例に 0.06 mg/kg/min で 1 分間投与後、 0.02 mg/kg/min で 10 分間静脈内持続投与し、さらに用量を切り替えて 0.125 mg/kg/min で 1 分間投与後、 0.04 mg/kg/min で 10 分間静脈内持続投与すると、全血中濃度は投与開始 2 分後で速やかに定常に達し、用量切り替えの 2 分後（投与開始 13 分後）に C_{max} に達した後、速やかに定常に達した。⁹⁾

$C_{\max(0-11\text{min})}$ (ng/mL)	704 ± 119
$T_{\max(0-11\text{min})}$ (min)	3.5 ± 3.7
$C_{\max(12-22\text{min})}$ (ng/mL)	1990 ± 280
$T_{\max(12-22\text{min})}$ (min)	13 ± 0
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$)	27.8 ± 3.4
$C_{11\text{min}}$ (ng/mL)	655 ± 136
$T_{1/2}$ (min)	3.5 ± 0.3
$C_{22\text{min}}$ (ng/mL)	1270 ± 160



1.2.2.2 吸収

該当しない

1.2.2.3 分布

該当資料なし

1) 血漿蛋白結合率

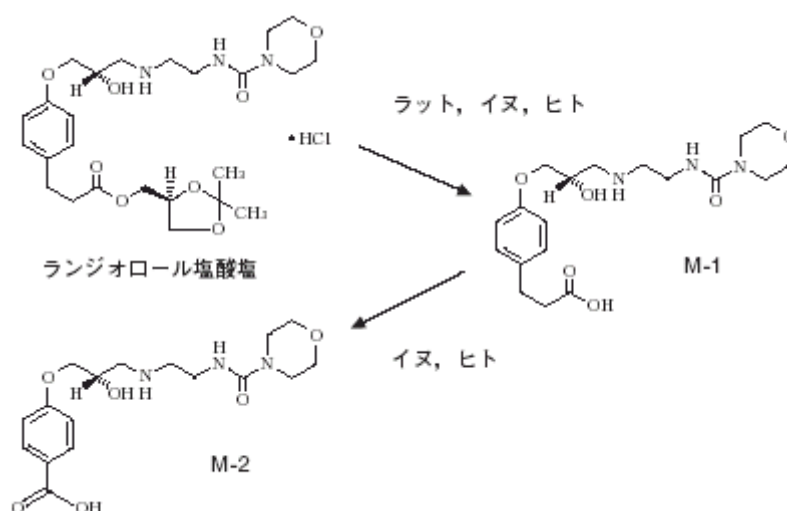
本剤 0.1～50 $\mu\text{g/mL}$ の *in vitro* における蛋白結合率（限外濾過法）は、ヒト血清に対して 1.5～7.0%、ヒト血清アルブミンには 2.4～11.0%であった。

また、ラットに ^{14}C -ラジオロール塩酸塩を急速静脈内投与後 30 分及び 1 時間における血清蛋白結合率は、それぞれ 15.1 及び 15.9%であった。¹⁰⁾

1.2.2.4 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

本剤はヒト肝臓及び血漿中で加水分解され、速やかに代謝される。肝代謝クリアランスは肝血流が律速と考えられ、全身クリアランスの約半分を占める。また、*in vitro* の血漿中代謝半減期は 4.1 分であり、血漿中での代謝の寄与も大きく、ヒトにおいては肝臓が約 50%、血漿が約 50%寄与していると考えられる。



2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

ヒト肝臓における主代謝酵素はカルボキシエステラーゼ、ヒト血漿中における主代謝酵素は擬コリンエステラーゼであると推定された。¹⁰⁾

3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物 M-1（カルボン酸体）及び M-2（安息香酸体）の β_1 遮断活性は未変化体の約 1/200 以下であり、 β_2 遮断活性は約 1/10 以下であった。¹¹⁾

1.2.2.5 排泄

1) 排泄部位及び経路

主排泄経路は尿中である。⁸⁾

2) 排泄率

健康成人 5 例に本剤を 0.04 mg/kg/min で 60 分間投与すると、投与 24 時間後までに未変化体と代謝物合わせて 99.3%が尿中に排泄された。⁸⁾

3) 排泄速度

主排泄経路は尿中であり、健康成人例に本剤を 0.04 mg/kg/min で 60 分間投与すると、投与 4 時間後までに未変化体は 8.7%、代謝物 M-1（カルボン酸体）として 54.4%、M-2（安息香酸体）として 11.5%が排泄され、投与 24 時間後までに未変化体、M-1 と M-2 と合わせて 99.3%が尿中に排泄された。本剤は投与後速やかに尿中に排泄され、主要代謝物はカルボン酸体である。⁸⁾

1.2.2.6 薬物相互作用

該当しない

1.2.3 臨床試験成績の概要

心機能低下例における頻脈性不整脈を対象とした臨床試験の一覧を表 1.2.3-1 に示す。

実施した臨床試験は、後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（ONO-1101-29）の 1 試験であった。

表 1.2.3-1 臨床試験一覧

区分	試験の種類	国内外の区分	試験番号	試験の目的／試験デザイン	投与群／投与期間	登録者数	対象患者・被験者
評価	後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験	国内	ONO-1101-29	有効性及び安全性の検討ジゴキシンに対する優越性の検証／単盲検、無作為化、実薬対照	ONO-1101 群、ジゴキシン群／最低 2 時間、最大 72 時間	214 名	心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動・粗動）患者

1.2.3.1 有効性の結果

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%以上の徐拍化かつ心拍数 110 回／分未満を認めた被験者（目標達成被験者）について、目標達成被験者の割合は ONO-1101 群 48.0%、ジゴキシン群 13.9%であり、ONO-1101 群はジゴキシン群と比較して有意に高かった。

副次評価項目である「各時点の心拍数」、「治験薬投与開始 30 分後、1 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の割合」、「各時点の治験薬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の割合」、「各時点の心拍数が閾値（100 回／分、110 回／分）未満を認めた被験者の割合（ただし、心拍数 110 回／分未満の評価は治験薬投与開始 2 時間後までとする。）」、「各時点の洞調律の有無」、「洞調律に復するまでの時間」及び「各時点の自覚症状及び他覚所見（動悸、胸痛、めまい、呼吸困難及び浮腫）」については、以下に記載する。

1) 各時点の心拍数

ONO-1101 群はジゴキシン群と比較して、治験薬投与開始 1 時間後から有意な心拍数の減少を認め、この徐拍効果は治験薬投与開始 2 時間後においてもジゴキシン群と比較して有意であった。

2) 治験薬投与開始 30 分後、1 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の割合

目標達成被験者の割合において、ONO-1101 群はジゴキシン群と比較して、治験薬投与開始 30 分後は有意な差が認められなかったが、治験薬投与開始 1 時間後は有意に高かった。

3) 各時点の治験薬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の割合

ONO-1101 群はジゴキシン群と比較して、20%以上の徐拍化を認めた被験者の割合が治験薬投与開始 1 時間後及び 2 時間後において有意に高かった。

4) 各時点の心拍数が閾値（100 回／分、110 回／分）未満を認めた被験者の割合（ただし、心拍数 110 回／分未満の評価は治験薬投与開始 2 時間後までとする）

ONO-1101 群はジゴキシン群と比較して、心拍数が 110 回／分未満となった被験者の割合が、治験薬投与開始 1 時間後及び 2 時間後において有意に高かった。また、ONO-1101 群はジゴキシン群と比較して、心拍数が 100 回／分未満となった被験者の割合が、治験薬投与開始 2 時間後において有意に高かった。

5) 各時点の洞調律の有無

治験薬投与開始 2 時間後において洞調律を認めた（心電図上に P 波を認めた）被験者の割合は、ONO-1101 群で 2.2%（2/89 名）、ジゴキシン群で 1.9%（2/105 名）であった。

6) 洞調律に復するまでの時間

洞調律に復した被験者は、ONO-1101 群で 17/90 名（18.9%）、ジゴキシン群で 17/107 名（15.9%）であった。

7) 各時点の自覚症状及び他覚所見（動悸、胸痛、めまい、呼吸困難及び浮腫）

自覚症状又は他覚所見を有する被験者の割合は、ONO-1101 群とジゴキシン群で同程度であったが、いずれの群も経時的に自覚症状又は他覚所見がある被験者の割合は低下した。

1.2.3.2 安全性の結果

治験期間中に認められた有害事象の発現率は ONO-1101 群 32.3%（30/93 名）、ジゴキシン群 32.7%（35/107 名）、副作用の発現率は ONO-1101 群 8.6%（8/93 名）、ジゴキシン群 0.9%（1/107 名）であった。死亡例は ONO-1101 群で 1 名認められたが、治験薬との因果関係を「関連ありそうにない」と判断された。重篤な有害事象は、ONO-1101 群で 2 名〔うっ血性心不全（死亡例）、塞栓性脳卒中が各 1 名〕、ジゴキシン群で 3 名（洞停止、尿崩症、肺炎球菌性肺炎が各 1 名）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。有害事象による投与中止例は、ONO-1101 群で 3 名に認められ、そのうちの 2 名は治験薬との因果関係が否定されなかった。ジゴキシン群では、有害事象による投与中止例は認められなかった。なお、治験薬投与開始 2 時間後までに認められた有害事象の発現率は、ONO-1101 群 8.6%（8/93 名）、ジゴキシン群 1.9%（2/107 名）、副作用の発現率は ONO-1101 群 5.4%（5/93 名）、ジゴキシン群 0.9%（1/107 名）であった。治験薬投与開始 2 時間後までに死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は ONO-1101 群で 1 名（塞栓性脳卒中）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。有害事象による投与中止例は ONO-1101 群で 3 名に認められ、そのうちの 2 名は治験薬との因果関係が否定されなかった。ジゴキシン群では、重篤な有害事象及び有害事象による投与中止例は認められなかった。

その他の重要な有害事象として、投与中止の原因となった有害事象、高度の有害事象並びに本剤はβ遮断剤であることから、心機能抑制に伴う有害事象として血圧低下（収縮期血圧低下及び低血圧を含む）を検討した。

後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（ONO-1101-29）において、有害事象による投与中止例は ONO-1101 群で3名〔塞栓性脳卒中（重篤な有害事象）、血圧低下、喘息が各1名〕に認められ、そのうち2名（血圧低下及び喘息）は治験薬との因果関係が否定されなかった。血圧低下の重症度は中等度であり、本剤の投与中止により消失したことから、本剤との因果関係は「多分関連あり」と判定された。喘息の重症度は軽度であり、本剤の投与を中止したうえで他の薬剤による処置により消失したことから、本剤との因果関係は「関連ないともいえない」と判定された。なお、ジゴキシン群では、有害事象による投与中止例は認められなかった。

重症度が高度と判定された有害事象として、ONO-1101 群ではうっ血性心不全及び塞栓性脳卒中（各1名）、ジゴキシン群では尿崩症及び血中ナトリウム増加（1名）が認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

血圧低下（収縮期血圧低下及び低血圧を含む）は、ONO-1101 群で7名（7.5%）、ジゴキシン群で4名（3.7%）に認められ、ONO-1101 群の4名（4.3%）及びジゴキシン群の2名（1.9%）は中等度であり、残りの血圧低下はいずれも軽度であった。ONO-1101 群で認められた血圧低下（収縮期血圧低下及び低血圧を含む）に重度の事象はなく、いずれも本剤の減量若しくは投与中止、又は本剤の投与を継続したまま他の薬剤の処置により消失した。

なお、承認時までの副作用・感染症の発現状況については、別紙様式2に示したとおりである。

1.2.4 承認条件

今回の再審査対象である効能又は効果に対する承認条件はなかった。

なお、本剤は再審査期間を新たに指定された2019年3月26日の承認事項の一部変更承認時に、新たに医薬品リスク管理計画の策定及び実施が承認条件に付された品目である。

1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯

1.3.1.1 承認事項の一部変更

以下の承認事項の一部変更を行った。

1. 初回承認

申請年月日：1997年8月11日

承認年月日：2002年7月5日

再審査期間：8年：2002年7月5日～2010年7月4日（再審査終了）

効能又は効果：手術時の下記の高頻性不整脈に対する緊急処置：

心房細動、心房粗動、洞性頻脈

用法及び用量：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. 効能又は効果、用法及び用量の追加

申請年月日：2003 年 11 月 4 日

承認年月日：2006 年 10 月 20 日

再審査期間：4 年：2006 年 10 月 20 日～2010 年 10 月 19 日（再審査終了）

効能又は効果：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

用法及び用量：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. 効能又は効果、用法及び用量の追加

申請年月日：2013 年 2 月 20 日

承認年月日：2013 年 11 月 22 日

再審査期間：7 年 9 カ月：2013 年 11 月 22 日～2021 年 8 月 21 日 [「医薬品再審査期間延長通知書（平成 27 年 3 月 26 日付）」により、小児集団における使用経験の情報を集積するため、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、再審査期間が延長された。]

効能又は効果：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

用法及び用量：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 1～10 µg/kg/min の用量で適宜調節する。

4. 効能又は効果、用法及び用量の追加

申請年月日：2018 年 7 月 30 日

承認年月日：2019 年 3 月 26 日

再審査期間：10 年：2019 年 3 月 26 日～2029 年 3 月 25 日（希少疾病用医薬品指定による設定）

効能又は効果：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

用法及び用量：ランジオロール塩酸塩として、1 $\mu\text{g/kg/min}$ 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 $\mu\text{g/kg/min}$ 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 $\mu\text{g/kg/min}$ まで増量できる。

5. 効能又は効果、用法及び用量の追加

申請年月日：2019 年 8 月 8 日

承認年月日：2020 年 6 月 29 日

再審査期間：4 年：2020 年 6 月 29 日～2024 年 6 月 28 日

効能又は効果：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

用法及び用量：ランジオロール塩酸塩として、1 $\mu\text{g/kg/min}$ 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 $\mu\text{g/kg/min}$ を超えないこと。

1.3.1.2 剤形追加

① 販売名：注射用オノアクト 50

剤形：凍結乾燥注射剤（バイアル）

申請年月日：1997 年 8 月 11 日

承認年月日：2002 年 7 月 5 日（初回承認）

販売名変更に伴い 2015 年 10 月 20 日に承認整理された。

② 販売名：オノアクト点滴静注用 50 mg

剤形：凍結乾燥注射剤（バイアル）

申請年月日：2014 年 2 月 12 日

承認年月日：2014 年 7 月 25 日（販売名変更）

「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号）に基づき、「注射用オノアクト 50」を「オノアクト点滴静注用 50 mg」に変更申請し、医薬品製造販売承認を取得した。

③ 販売名：オノアクト点滴静注用 150 mg

剤形：凍結乾燥注射剤（バイアル）

申請年月日：2014 年 2 月 28 日

承認年月日：2015 年 2 月 10 日（剤形追加）

1.3.2 使用上の注意の改訂の経緯

使用上の注意の改訂の経緯については別紙様式 3 に示したとおりである。

1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

今回の再審査対象である効能又は効果については、「医薬品リスク管理計画の策定について（平成 24 年 4 月 26 日付薬食審査発 0426 第 2 号・薬食安発 0426 第 1 号二課長通知）」に示された医薬品リスク管理計画（以下、RMP）策定が必要な時点（平成 25 年 4 月 1 日以降に承認申請又は製造販売後に新たな安全性の懸念が判明した場合）より前に活動を開始していたが、「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」の効能又は効果の追加承認時の 2019 年 4 月に RMP を作成したため、別紙様式 4 には 2019 年 4 月以降の RMP の実施状況を示す。また、再審査期間中の RMP の変更の経緯を表 1.3.3-1 に示す。

表 1.3.3-1 RMP の変更の経緯 (1/2)

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2019 年 4 月	—	—	初版作成
2019 年 12 月	追加の医薬品安全性監視活動	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）	市販直後調査の終了
		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）	一般使用成績調査の開始
		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）	一般使用成績調査の実施計画書、実施要綱、登録票及び調査票の変更
	追加のリスク最小化活動	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）	市販直後調査の終了
2020 年 7 月	追加の医薬品安全性監視活動	市販直後調査（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）	市販直後調査の追加
		一般使用成績調査（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）	一般使用成績調査の追加
		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）	一般使用成績調査の調査票の変更
	追加のリスク最小化活動	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：心房細動、心房粗動、洞性頻脈）	市販直後調査の追加
		医療従事者向け資材（適正使用ガイド）（敗血症に伴う頻脈性不整脈）の作成・提供	医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・提供の追加
2020 年 10 月	追加の医薬品安全性監視活動	一般使用成績調査（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）	一般使用成績調査の実施計画書、実施要綱及び調査票の変更

表 1.3.3-1 RMP の変更の経緯 (2/2)

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2021 年 3 月	追加の医薬品安全性 監視活動	市販直後調査（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）	市販直後調査の終了
		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）	特定使用成績調査の終了
		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）	一般使用成績調査の調査 実施期間及び患者登録期 間の延長
		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）	一般使用成績調査の実施 計画書、実施要綱及び調 査票の変更
		一般使用成績調査（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）	一般使用成績調査の開始
		一般使用成績調査（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）	一般使用成績調査の調査 票の変更
	有効性に関する調 査・試験	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）	特定使用成績調査の終了
	追加のリスク最小化 活動	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：心房細動、心房粗 動、洞性頻脈）	市販直後調査の終了

1.3.3.1 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要は以下のとおりである。

特定使用成績調査は、「医薬品リスク管理計画の策定について（平成 24 年 4 月 26 日付薬食審査発 0426 第 2 号・薬食安発 0426 第 1 号二課長通知）」に示された RMP 策定が必要な時点より前に開始していた調査である。

1.3.3.1.1 使用成績調査

1.3.3.1.1.1 一般使用成績調査

一般使用成績調査は実施していない。

1.3.3.1.1.2 特定使用成績調査

特定使用成績調査は、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こととした。

- 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ことを目的として、2014 年 6 月 1 日～2017 年 5 月 31 日に調査予定症例数を 800 例、解析対象症例数を 500 例の収集目標とし、連続調査方式にて調査を実施した。

なお、本調査の概要は、別紙様式 5 に示したとおりである。

1.3.3.1.1.3 使用成績比較調査

使用成績比較調査は実施していない。

1.3.3.1.2 製造販売後データベース調査

製造販売後データベース調査は実施していないため、別紙様式 6 は作成していない。

1.3.3.1.3 製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験は実施していないため、別紙様式 7 は作成していない。

1.3.3.2 追加のリスク最小化計画の概要

再審査の対象となる効能又は効果（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）は、「医薬品リスク管理計画の策定について（平成 24 年 4 月 26 日付薬食審査発 0426 第 2 号・薬食安発 0426 第 1 号二課長通知）」に示された RMP 策定が必要な時点より前に開始した活動のみであり、2019 年 4 月の本剤の RMP の策定後は本再審査の対象ではない効能又は効果における追加のリスク最小化活動のみ実施しているため、該当しない。

1.3.4 国内における使用状況

1.3.4.1 出荷数量の推移

出荷数量を表 1.3.4-1 に示す。

表 1.3.4-1 出荷数量

	オノアクト点滴静注用 50 mg (バイアル)		オノアクト点滴静注用 150 mg (バイアル)		原体換算 (kg)	
期間 1						
期間 2						
期間 3						
期間 4						
期間 5						
期間 6						
期間 7						
期間 8						
期間 9						
期間 10						
期間 11						
期間 12						
期間 13						
合 計						

※各期間の集計期間は以下のとおりである。

	集計期間
期間 1	2013.11.22 ～ 2013.12.31
期間 2	2014.1.1 ～ 2014.6.30
期間 3	2014.7.1 ～ 2014.12.31
期間 4	2015.1.1 ～ 2015.6.30
期間 5	2015.7.1 ～ 2016.6.30
期間 6	2016.7.1 ～ 2017.6.30
期間 7	2017.7.1 ～ 2018.6.30
期間 8	2018.7.1 ～ 2019.6.30
期間 9	2019.7.1 ～ 2019.12.31
期間 10	2020.1.1 ～ 2020.6.30
期間 11	2020.7.1 ～ 2020.12.31
期間 12	2021.1.1 ～ 2021.6.30
期間 13	2021.7.1 ～ 2021.8.21

1.3.4.2 推定患者数及びその算出根拠

再審査期間中の推定使用患者数は以下のとおりである。

[REDACTED]

1.3.5 外国における承認、販売状況

本剤は国内のみで承認、販売している。

1.4 安全性に関する検討

本再審査申請資料で示す有害事象名は「ICH 国際医薬用語集日本語版（以下、MedDRA/J）ver. 24.0」の基本語（以下、PT）に基づいて記載した。

なお、同一症例に複数回数発現した同一 PT の有害事象は、1 例 1 件として集計した。ただし、同一症例の同一 PT で、重篤性や新規性が異なり別々に集計する場合は、それぞれ 1 件として集計し、重篤性が異なるが重篤性別に集計しない場合は 1 件として集計した。なお、有害事象名を MedDRA/J の下層語（LLT）によりコーディングした結果が、同一の PT に集約される事象は同一の有害事象とした。

また、同一症例で複数の事象が発現し、その事象が別々の器官別大分類（以下、SOC）に属する場合、SOC ごとに症例数又は件数を集計した。

1.4.1 副作用・感染症発現状況

再審査の対象となる効能又は効果（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）の患者における副作用・感染症発現状況を以下に記載した。

1.4.1.1 副作用・感染症の発現症例収集状況

再審査期間中に 138 例 177 件の副作用情報を収集した。

再審査期間中に収集した副作用の発現状況を、重篤と非重篤に分けて表 1.4.1-1 に示す。再審査期間中に収集した副作用において構成比の高い SOC 項目は、心臓障害（32.77%）、臨床検査（32.20%）、血管障害（11.30%）、一般・全身障害および投与部位の状態（6.78%）の順であった。また、重篤な副作用 75 例 102 件のうち構成比の高い SOC 項目は、心臓障害（46.08%）、臨床検査（21.57%）、血管障害（5.88%）の順であった。

再審査期間中に感染症症例報告の対象となる症例の収集はなかった。

表 1.4.1-1 再審査期間中に収集した SOC 別副作用発現状況

SOC	総計		重篤		非重篤	
	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)
感染症および寄生虫症	5	2.82	5	4.90	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	0.56	1	0.98	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	1	0.56	1	0.98	0	0
代謝および栄養障害	5	2.82	4	3.92	1	1.33
精神障害	0	0	0	0	0	0
神経系障害	2	1.13	2	1.96	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0
心臓障害	58	32.77	47	46.08	11	14.67
血管障害	20	11.30	6	5.88	14	18.67
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	3.95	5	4.90	2	2.67
胃腸障害	2	1.13	2	1.96	0	0
肝胆道系障害	5	2.82	2	1.96	3	4.00
皮膚および皮下組織障害	2	1.13	1	0.98	1	1.33
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12	6.78	4	3.92	8	10.67
臨床検査	57	32.20	22	21.57	35	46.67
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0.00
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0.00
社会環境	0	0	0	0	0	0.00
製品の問題	0	0	0	0	0	0.00
総計	177	100.00	102	100.00	75	100.00

MedDRA/J version (24.0)

注) 同一症例において同一 PT の副作用が複数回発現した場合の件数は、各 PT を 1 件として計算した。

注) 同一症例において同一 PT の副作用が異なる重篤性で複数回発現した場合は「重篤」として計算した。

注) 「総数」は「重篤」と「非重篤」の和とした。

注) 再審査期間満了までに入手した情報を集計した。重篤性、因果関係は企業判定を用いた。

注) 「総計」は件数の和とした。

1.4.1.2 使用上の注意から予測できない副作用・感染症

再審査期間中に収集された使用上の注意から予測できない副作用は 52 例 68 件あった。その一覧を別紙様式 9 に示す。このうち重篤な副作用は 35 例 46 件、非重篤な副作用は 20 例 22 件であった。

主な使用上の注意から予測できない副作用は心不全及び急性心不全が合わせて7例7件（いずれも転帰死亡例）、呼吸停止、呼吸困難及び呼吸不全が合わせて5例5件（重篤症例4例4件を含む）、注入部位血管外漏出が4例4件（いずれも非重篤症例）、肺炎が3例3件（いずれも転帰死亡例）、肝障害、肝酵素上昇及び肝機能異常が合わせて3例3件（転帰死亡例1例を含む重篤症例3例3件）及び心室性頻脈が3例3件（重篤症例2例2件を含む）であった。

なお、2021年7月4日までに収集した使用上の注意から予測できない非重篤な副作用については、別途、医薬品未知・非重篤副作用定期報告にて報告済みである。

3件以上収集された使用上の注意から予測できない重篤な副作用及び使用上の注意から予測できない非重篤な副作用の再審査期間中の集積状況を踏まえて検討した結果を以下に述べる。

1) 心不全、急性心不全

表 1.4.1-2 に示すとおり 7 例 7 件を収集した。心不全については既に「使用上の注意」の「重大な副作用」に記載して注意喚起を行っているが、これらの症例の転帰は死亡であるため、使用上の注意から予測できない事象として検討した。

症例の詳細は、「[1.4.1.3.3 転帰死亡例](#)」に示す。いずれも本剤との関連性は不明確であることから、現時点で「使用上の注意」の「重大な副作用」において致命的な転帰に関する記載は不要と判断した。

表 1.4.1-2 再審査期間中に収集した心不全、急性心不全の症例

番号	性別	年齢	原疾患	合併症	副作用名 (PT)	発現までの日数	転帰	併用薬
1	女性	71歳	心房細動	心房細動、高血圧	心不全	■	死亡	メインテート
2	男性	81歳	心房細動	大動脈弁狭窄、高血圧	急性心不全	■	死亡	-
3	女性	81歳	心房細動	高尿酸血症、慢性心不全、蜂巣炎、敗血症	心不全	■	死亡	メロベン、アルブミン、ヘパリン Ca、ハンプ、ラシックス、イノパン、アミオダロン塩酸塩
4	男性	71歳	心房細動	慢性心不全、心房粗動、高血圧、脳血管発作、出血性脳梗塞、良性前立腺肥大症	心不全	■	死亡	ビソプロロール、フロセミド、アルダクトン A
5	男性	81歳	心房細動	慢性心不全、心筋梗塞、心房細動、高血圧、糖尿病、肺炎	心不全	■	死亡	バイアスピリン、プラビックス、ランソプラゾール、クレストール、ラシックス、ヒューマリン R、ドルミカム、ノルアドレナリン、マスキュレート、ゾシン、ザイボックス
6	男性	81歳	心房細動	慢性心不全、心筋梗塞、肺炎	心不全	■	死亡	ノルアドレナリン、バイアスピリン、プラビックス、ランソプラゾール、カコージン、ゾシン、ザイボックス
7	男性	81歳	心房細動	慢性心不全、心房細動、僧帽弁閉鎖不全症、高血圧、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患	心不全	■	死亡	メインテート、フロセミド、ハンプ、ドパミン、アドレナリン、アムロジピン

副作用の種類等は MedDRA/J ver.24.0 を用いて分類した。

2) 呼吸停止、呼吸困難、呼吸不全

表 1.4.1-3 に示すとおり 4 例 4 件を収集した。これらの症例の転帰は死亡 2 例、回復 1 例、軽快 1 例であった。

転帰が死亡の 2 例のうち 1 例（症例 2）は、心筋梗塞の発症後、心不全が悪化し、肺炎を併発していることから、原疾患の自然経過である可能性が高く、本剤と死亡事象との関連性は低いと考えられる。もう 1 例（症例 3）は、本剤の投与終了から ■ 日後に死亡が確認され、本剤の半減期が短いことを考慮すると、本剤と死亡事象との関連性は低いと考えられる。これら転帰が死亡の症例の詳細は「[1.4.1.3.3 転帰死亡例](#)」に示す。

症例 1

合併症として気管支肺炎、慢性心不全、胃瘻、急性循環不全があり、頻脈をジギタリス製剤でコントロールしていた。■/分の心拍数となったため本剤を使用し、■/分まで心拍数が減少したが、約 ■ 時間後に呼吸停止状態を確認した。心肺蘇生術を実施し、本剤は中止した。ジギタリス製剤の中毒の可能性を踏まえて測定したところ、■ μg/mL で中毒状態であった。呼吸停止は回復した。

本剤投与前より患者の呼吸状態が悪く、痰による気道閉塞が影響した可能性もあるが、本剤及び併用薬が関与した可能性が考えられ、関連性を否定することはできない。

なお、本剤とジギタリス製剤との併用は既に「使用上の注意」の「相互作用」の「併用注意」の項に記載されている。

症例 4

心機能低下例における頻脈性不整脈に対して本剤投与後数時間で呼吸困難が出現した。本剤中止により速やかに症状は改善した。

心機能に関する情報が不足しているが、本剤による心不全の悪化の影響が考えられ、本剤と事象との関連性を否定することはできない。

いずれも本剤と事象との関連性は不明確であることから、現時点で「使用上の注意」の「重大な副作用」への追記は不要と判断した。

表 1.4.1-3 再審査期間中に収集した呼吸停止、呼吸困難、呼吸不全の症例

番号	性別	年齢	原疾患	合併症	副作用名 (PT)	発現までの日数	転帰	併用薬
1	女性	81歳	頻脈性不整脈	肺炎、慢性心不全、脳梗塞、胃瘻、循環虚脱	呼吸停止	■	回復	ジゴキシン、プレドバ
2	男性	81歳	心房細動	慢性心不全、心筋梗塞、肺炎	呼吸不全	■	死亡	ノルアドレナリン、バイアスピリン、プラビックス、ランソプラゾール、カコージン、ゾシン、ザイボックス
3	男性	61歳	頻脈	高血圧、前立腺癌	呼吸停止	■	死亡	カルベジロール、フロセミド、ニカルジピン塩酸塩、ザイティガ
4	男性	81歳	心房細動	-	呼吸困難	■	軽快	-

副作用の種類等は MedDRA/J ver.24.0 を用いて分類した。

3) 肺炎

表 1.4.1-4 に示すとおり 3 例 3 件を収集した。これらの症例の転帰は死亡 3 例であった。

症例の詳細は「1.4.1.3.3 転帰死亡例」に示す。いずれも本剤と事象との関連性は不明確であることから、現時点で「使用上の注意」の「重大な副作用」への追記は不要と判断した。

表 1.4.1-4 再審査期間中に収集した肺炎の症例

番号	性別	年齢	原疾患	合併症	副作用名 (PT)	発現までの日数	転帰	併用薬
1	男性	71歳	洞性頻脈	腎障害、褥瘡性潰瘍	肺炎	■	死亡	ナファモスタット、ヘパリンカルシウム、ゾシン、ザイボックス、バンコマイシン、モダシン
2	男性	71歳	心房細動	慢性心不全、心房粗動、高血圧、脳血管発作、出血性脳梗塞、良性前立腺肥大症	肺炎	■	死亡	ビソプロロール、フロセミド、アルダクトン A

3	男性	8歳	心房細動	慢性心不全、心筋梗塞、心房細動、高血圧、糖尿病、肺炎	肺炎		死亡	バイアスピリン、プラビックス、ランソプラゾール、クレストール、ラシックス、ヒューマリンR、ドルミカム、ノルアドレナリン、マスキュレート、ゾシン、ザイボックス
---	----	----	------	----------------------------	----	--	----	--

副作用の種類等は MedDRA/J ver.24.0 を用いて分類した。

4) 肝障害関連

表 1.4.1-5 に示すとおり 3 例 3 件を収集した。これらの症例の転帰は死亡 1 例、回復 1 例、軽快 1 例であった。

転帰が死亡の 1 例（症例 3）は、本剤投与に肝機能障害が発現しており、本剤との関連性を否定することはできないが、患者背景による心不全の悪化に伴ううっ血性肝障害の可能性も考えられ、本剤と死亡事象との関連性は低いと考えられる。症例の詳細は「1.4.1.3.3 転帰死亡例」に示す。

症例 1

頻脈性心房細動を伴ったうっ血性心不全に対して本剤を開始し、の血液検査で肝酵素の上昇を指摘され、急性肝障害を認めた。本剤の投与を終了し、終了から 日後に肝酵素は改善した。

併用薬やうっ血性心不全に伴ううっ血の影響で発現した可能性も考えられるが、本剤投与後に発現したことから、本剤と事象との関連性を否定することはできない。

症例 2

心不全を伴う上室性頻拍に対する本剤使用開始から 日後に肝酵素上昇が出現し、に投与を終了した。その後、肝酵素上昇は軽快した。

併用薬の影響や心不全に伴う肝酵素上昇（うっ血肝など）の可能性も考えられるが、であったことから、本剤と事象との関連性を否定することはできない。

いずれも本剤と事象との関連性は不明確であることから、現時点で「使用上の注意」の「重大な副作用」への追記は不要と判断した。

表 1.4.1-5 再審査期間中に収集した肝障害関連の症例

番号	性別	年齢	原疾患	合併症	副作用名 (PT)	発現までの日数	転帰	併用薬
1	女性	8歳	心房細動	インフルエンザ、糖尿病	肝障害		回復	ラビアクタ、ハンプ、ロセフィン、ラシックス、リスパダール
2	男性	7歳	上室性頻脈	タバコ使用者	肝酵素上昇		軽快	アミオダロン塩酸塩、ヘパリンナトリウム、メトホルミン塩酸塩、グリメピリド OD、アトルバスタチン OD、ファモチジン D、ピソプロロールフマル酸

								塩、スーグラ、エナラ プリル、スピロノラ クトン、カマ
3	女性	71歳	心房細動	肺の悪性新生物、誤嚥 性肺炎、末梢血管塞栓 症、動脈硬化症、静脈 硬化症、非タバコ使用 者	肝機能異常		死亡	タゾビペ、生食、エレ ジェクト、ヘパリンナ トリウム、イントラリ ポス 20%、フルカ リック 2号

副作用の種類等は MedDRA/J ver.24.0 を用いて分類した。

5) 注入部位血管外漏出

非重篤副作用として 4 例 4 件を収集した。いずれも医療機関からの問い合わせにより収集した情報であり、うち 1 例（症例 1）は皮膚壊死（重篤）が認められているものの、本剤を含む複数の薬剤が投与されており、本剤と事象との関連性は評価困難である。残りの 3 例については、臨床経過や併用薬等の詳細情報が不足しており、本剤と事象との関連性は評価困難である。なお、添付文書の「14.1 薬剤調製時の注意」項において非臨床における本剤の毒性・刺激性試験のデータを基に、10mg/mL を超える濃度で点滴すると、局所反応や皮膚壊死が発現するおそれがある旨を注意喚起しているが、臨床における本剤と皮膚刺激との関連性は不明確である。

以上より、本事象の集積症例数も踏まえ、現時点で「使用上の注意」の改訂は不要と判断した。

1.4.1.3 重篤な副作用

1.4.1.3.1 使用上の注意から予測できる重篤な副作用

再審査期間中に収集された使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 48 例 56 件であった。

収集件数が多かった副作用は、血圧低下が 13 例 13 件、徐脈及び心不全が各 7 例 7 件、心停止及びショックが各 4 例 4 件、心原性ショックが 3 例 3 件であった。

1.4.1.3.2 使用上の注意から予測できない重篤な副作用

使用上の注意から予測できない重篤な副作用の詳細は、「1.4.1.2 使用上の注意から予測できない副作用・感染症」に示す。

1.4.1.3.3 転帰死亡例

再審査期間中に収集した副作用の転帰が死亡と判定された症例は 17 例 23 件であった。発現状況を表 1.4.1-6 に示す。

表 1.4.1-6 転帰死亡の副作用症例

番号	性別	年齢	原疾患	合併症	副作用名 (PT)
1	女性	71歳	心房細動	心房細動、高血圧	心不全
2	男性	71歳	洞性頻脈	腎障害、褥瘡性潰瘍	肺炎
3	男性	91歳	心房細動	慢性心不全、心房細動、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患、肺炎、うっ血性肝障害	血圧低下
4	男性	61歳	心房細動	慢性心不全、うっ血性心筋症、高血圧、慢性腎臓病	徐脈
5	男性	81歳	心房細動	大動脈弁狭窄、高血圧	急性心不全
6	女性	81歳	心房細動	高尿酸血症、慢性心不全、蜂巣炎、敗血症	心不全 多臓器機能不全症候群
7	男性	71歳	心房細動	慢性心不全、心房粗動、高血圧、脳血管発作、出血性脳梗塞、良性前立腺肥大症	心不全 肺炎
8	男性	81歳	心房細動	慢性心不全、心筋梗塞、心房細動、高血圧、糖尿病、肺炎	心不全 肺炎
9	男性	81歳	心房細動	慢性心不全、心筋梗塞、肺炎	心不全 呼吸不全
10	女性	81歳	心房細動	慢性心不全	悪液質 肺の悪性新生物
11	男性	61歳	頻脈	高血圧、前立腺癌	呼吸停止
12	女性	71歳	心房細動	慢性心不全、心房細動、細菌性肺炎	感染性胸水
13	男性	81歳	心房細動	心房細動、脳血管発作、肺気腫	死亡
14	男性	81歳	心房細動	慢性心不全、心房細動、僧帽弁閉鎖不全症、高血圧、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患	心不全
15	女性	80歳代	心房細動	-	間質性肺疾患
16	男性	61歳	慢性心不全	肺炎、無気肺	多臓器機能不全症候群 感染
17	女性	71歳	心房細動	肺の悪性新生物、誤嚥性肺炎、末梢血管塞栓症、動脈硬化症、静脈硬化症、非タバコ使用者	肝機能異常

副作用の種類は MedDRA/J ver.24.0 を用いて分類した。

症例 1

患者は心機能低下例における心房細動に対して本剤が投与され、効果が得られたことから■■■に投与を終了し、本剤終了■■■日後に心不全により死亡した。

本剤終了■■■日後に発現していることから、本剤と死亡事象との関連性は低いと考えられる。

症例 2

患者は心機能の低下を伴う洞性頻脈に対して本剤が投与され、効果が得られたことから投与を終了した。■■■日後に酸素化が悪化し、胸部レントゲンで広範な浸潤影を認め、肺炎と診断され、肺炎により死亡した。

酸素化悪化時に口腔内に嘔吐物が貯留していたことから誤嚥性肺炎の可能性が考えられる。本剤による薬剤性肺炎の可能性は完全には否定できないものの、肺炎の詳細が不明であり、本剤の半減期が短いことを考慮すると、本剤と死亡事象との関連性は低いと考えられる。

症例 3

患者は合併症として非代償性慢性心不全、慢性心房細動、肺炎があった。肺炎の増悪から心房細動の心拍数が増加したことに対して本剤の投与を開始したところ、約 〇時間 〇分後に血圧低下（〇台）を認めたため、本剤を中止したところ、血圧は 〇分で 〇から 〇に上昇した。血圧の上昇は一過性だった。本剤中止 〇日後に重症肺炎のコントロール不良により、全身状態の改善なく、肺炎により死亡した。

本剤投与後に血圧が低下し、投与中止から間もなく血圧が上昇していることから、本剤が血圧低下に関与した可能性は否定できないが、全身状態が悪く、血圧低下は患者背景が関与した可能性も考えられる。死亡は合併症の肺炎によるものと考えられ、本剤と死亡事象との関連性は低いと考えられる。

症例 4

患者は拡張型心筋症及び慢性腎不全の患者であり、心不全悪化に伴う頻脈性心房細動に対して本剤の投与を開始し、〇分後から徐脈傾向が認められた。その 〇分後に致死性不整脈が出現し、本剤を中止したが、中止直後から徐脈が持続し、〇死亡した。

徐脈の発現は本剤が関与した可能性は否定できないが、本剤中止後も徐脈が遷延したことから、原疾患の悪化の可能性も考えられる。本剤中止直前の致死的不整脈の詳細が不明のため、本剤と死亡事象との関連性は評価困難である。

症例 5

患者は合併症として大動脈弁狭窄及び高血圧があり、〇を装着していた。低左心機能（LVEF 〇%）を伴う高度大動脈弁狭窄症の頻脈性心房細動発症に対して本剤の投与を開始した。その後に急性心不全を発症したため、本剤を中止したが、死亡した。

本剤投与後の発現のため本剤との関連性は否定することはできないが、原疾患の悪化により心不全が急性増悪した可能性も考えられ、本剤と死亡事象との関連性は評価困難である。

症例 6

患者は非代償性慢性心不全及び蜂窩織炎を有し、敗血症を併発していたが、頻脈性心房細動を発症したため本剤の投与を開始した。〇施行後に血圧が低下し、心原性ショックとなったため、本剤を中止した。中止から 〇日後に心不全、敗血症による多臓器不全により死亡した。

本剤の中止■には血圧は上昇し、心原性ショックからの回復が認められており、その後の心不全、多臓器不全については、本剤が関与した可能性は低いと考えられる。

症例 7

患者は非代償性慢性心不全を伴う頻脈性心房細動に対して本剤の投与を開始したところ、開始■日目に心不全に肺炎を合併し、死亡した。

肺炎の併発が心不全増悪に関与した可能性が高いと考えられるが、肺炎の詳細が不明であり、本剤と死亡事象との関連性は評価困難である。

症例 8

患者は虚血性心筋症による心停止後に■を施行した。■を施行後、心不全は一旦改善したが、誤嚥性肺炎を発症後に呼吸不全が進行し、心不全も悪化していた。NYHA 心機能分類は■度とされ、肺うっ血が認められた。その■に頻脈性心房細動が出現したため本剤の投与を開始し、投与開始から■日目に心不全及び肺炎の悪化を認め、■、死亡した。

本剤投与前から心不全及び肺炎による呼吸不全はいずれも重症であり、患者背景が関与していると考えられることから、本剤と死亡事象との関連性は低いと考えられる。

症例 9

患者は合併症として三枝病変を伴う非代償性慢性心不全があった。誤嚥性肺炎を発症し、呼吸不全が進行、心不全も併発、頻脈性心房細動が出現したため、本剤の投与を開始した。投与開始から■日目に呼吸不全、心不全が悪化し、■に死亡した。

本剤投与開始時、誤嚥性肺炎と心不全の併発により呼吸状態の悪化がみられており、さらに心不全が悪化することが予想される状況であったと考えられ、本剤の使用が少量であることから、呼吸不全、心不全の悪化に本剤が関与した可能性は低いと判断する。肺炎が心不全悪化の要因である可能性が高いと考えられる。

心筋梗塞の発症後、心不全が悪化し、肺炎を併発していることから、原疾患の自然経過である可能性が高く、本剤と死亡事象との関連性は低いと考えられる。

症例 10

患者は非代償性慢性心不全に伴い発症した頻脈性心房細動に対して本剤の投与を開始し、■分後に効果が得られたことから投与を終了した。心不全で入院中に肺結節を指摘され、本剤投与終了■日後に CT で肺癌が疑われ、本剤投与終了■日後に肺癌の疑い及び悪液質の進行により死亡した。

経過から本剤が投与された時点で既に肺癌があった可能性が高く、原疾患の自然経過により悪液質が発現した可能性が高いことから、本剤と死亡事象との関連性は低いと考えられる。

症例 11

心機能低下例における頻脈に対して本剤の投与を開始し、効果が得られたことから████に投与を終了した。患者はその後退院し、本剤の投与終了から████日後に死亡が確認された。

本剤の半減期が短いことを考慮すると、本剤と死亡事象との関連性は低いと考えられる。

症例 12

患者は合併症として非代償性慢性心不全、慢性心房細動、細菌性肺炎があった。心機能低下例における心房細動に対して本剤の投与を開始し、████に投与を中止した。本剤投与中止████日後に心不全を認め、████日後に感染性胸水により死亡した。

細菌性肺炎を合併していたことから、患者背景が関与した可能性が考えられ、本剤と死亡事象との関連性は低いと考えられる。

症例 13

患者は心機能低下例における頻脈性心房細動に対して本剤の投与を開始し、中止と再開を繰り返し、████日目に本剤投与を終了した。本剤投与終了から████日後に退院、本剤投与終了から████日後に他院で死亡した。

本症例は死因が不明であるが、本剤の半減期が短いことを考慮すると、本剤と死亡事象との関連性は低いと考えられる。

症例 14

患者は心不全を伴う頻脈性心房細動に対して本剤の投与を開始し、████日後に効果が得られたことから本剤を終了、その████日後に頻拍が続きレートコントロールが困難な状況となり、心不全により死亡した。

本剤中止時には心不全は改善していたと考えられ、その後、循環状態が悪化した可能性が高く、本剤と死亡事象との関連性は低いと考えられる。

症例 15

患者は心機能低下例における頻脈性不整脈に対して本剤の投与開始後に間質性肺炎を発症し、その後死亡した。

併用薬が関与した可能性もあるが、経過情報が不足しており、本剤と死亡事象との関連性は評価困難である。

症例 16

患者は肺炎を契機に心不全が増悪して入院し、発作性の心房頻拍に対して本剤の投与を開始したが、感染症の増悪と多臓器不全の進行を来し、本剤投与終了から約████カ月以上経過後に死亡した。

本剤開始前から肺炎に対する治療に難渋しており、本剤が感染症の悪化に関与した可能性は非常に低いと考えられる。死亡の約 1 カ月以上前に投与終了しており、本剤と死亡事象との関連性は非常に低いと考えられる。

症例 17

患者は合併症として左下葉肺癌、誤嚥性肺炎、下肢塞栓性動脈硬化症、深部静脈硬化症があった。心機能低下症例の頻脈性心房細動に対して本剤の投与を開始した後に著明な肝機能障害が出現し、誤嚥性肺炎（左下葉肺癌が起因）及び肝機能障害により死亡した。

本剤投与後に肝機能障害が発現しており、本剤との関連性を否定することはできないが、患者背景による心不全の悪化に伴ううっ血性肝障害の可能性も考えられ、本剤と死亡事象との関連性は低いと考えられる。

1.4.1.4 安全性検討事項

1.4.1.4.1 重要な特定されたリスク

RMP にショック（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を重要な特定されたリスクとして設定している。

再審査期間中に収集した重要な特定されたリスクに関連すると考えられる重篤な副作用のショック（過度の血圧低下）は 30 例 31 件、心停止、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈は 26 例 28 件及び心不全は 24 例 25 件であった。死亡例は 9 例に認められ、内訳は、ショック（過度の血圧低下）は 1 例、心停止、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈は 1 例及び心不全は 7 例であった。

転帰死亡例の検討結果は「[1.4.1.3.3 転帰死亡例](#)」に示す。

重要な特定されたリスクに関連すると考えられる副作用について、再審査期間中の収集状況からは特段の懸念事項は認められなかった。

1.4.1.4.2 重要な潜在的リスク

今回の再審査対象の効能又は効果（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）において RMP に重要な潜在的リスクは設定していない。

1.4.1.4.3 重要な不足情報

今回の再審査対象の効能又は効果（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）において RMP に重要な不足情報は設定していない。

1.4.1.5 医薬品医療機器総合機構へ報告した副作用・感染症症例

再審査期間中に入手した情報であり、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）へ報告した副作用は 75 例 102 件で、感染症症例の報告はなかった。内訳は別紙様式 10 に示したとおりである。なお、別紙様式 11 は副作用・感染症報告を電子的に行っていることから添付していない。

1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

追加の医薬品安全性監視計画の実施結果は以下のとおりである。

なお、特定使用成績調査は、「医薬品リスク管理計画の策定について（平成 24 年 4 月 26 日付 薬食審査発 0426 第 2 号・薬食安発 0426 第 1 号二課長通知）」に示された RMP 策定が必要な時点より前に開始していた調査である。

1.4.2.1 使用成績調査

1.4.2.1.1 一般使用成績調査

一般使用成績調査は実施しなかった。

1.4.2.1.2 特定使用成績調査

安全性解析対象症例 1121 例における副作用の発現割合は 5.62%（63/1121 例）であり、重篤な副作用の発現割合は 2.50%（28/1121 例）であった。

発現件数が多かった副作用（5 件以上）は、「血圧低下」24 件、「徐脈」7 件、「心不全」及び「低血圧」6 件であったが、これらの副作用はすべて添付文書の「重大な副作用」の項に記載済みの事象であった。

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況は、別紙様式 15 に示したとおりである。なお、本調査は RMP 策定が必要な時点より前に開始していた調査のため、別紙様式 12 は作成していない。

1.4.2.1.2.1 患者背景要因別の副作用発現割合

患者背景要因別の副作用発現割合を検討した結果、副作用発現割合に統計学的な有意差が認められた要因は本剤の一時的中断及び再開の有無、再開時使用速度、使用時間、総曝露量、経口 β 遮断薬への切替え、本剤投与前後の経口 β 遮断薬の有無、収縮期血圧であった。統計学的な有意差が認められた項目について副作用の発現状況を検討した結果、特記すべき副作用の発現は認められなかった。

1.4.2.1.2.2 調査確認事項

本調査では、「循環器作動薬との薬物相互作用」、「本剤使用終了後の予後の状況の確認」、「腎疾患及び呼吸器疾患に関連する有害事象の発現状況」及び「非代償性心不全の患者における安全性」について確認した。

1.4.2.1.2.2.1 循環器作動薬との薬物相互作用

循環器作動薬の有無別の副作用発現割合は、「無」が 11.36%（5/44 例）、「有」が 5.39%（58/1077 例）であり、群間で副作用発現割合に統計学的な有意差は認められなかった。また、

循環器作動薬「有」の58例の副作用（5件以上）の内訳は、「血圧低下」21件、「徐脈」、「心不全」及び「低血圧」が各6件であった。

前述の副作用は使用上の注意に記載の事象であり、また、その他に認められた事象では、特に発現頻度が高い事象や特徴的に集積された事象は認められなかった。

1.4.2.1.2.2.2 本剤使用終了後の予後の状況の確認

本剤使用終了後の予後観察期間における状況（転帰）においては、「退院の有無」に関して、退院「有」の患者割合が退院「無（継続入院中+不明）」の患者割合を上回った。「再入院の有無」は再入院率（再入院「有」）を算出した。再入院率の「30日後予後」は5.51%（37/671例）、「90日後予後」は10.52%（75/713例）、「180日後予後」は13.36%（76/569例）、「最終予後」は10.19%（90/883例）であり、再入院の理由はいずれの群も「心不全」が多かった。生存状況（生存）の「30日後予後」は92.05%（938/1019例）、「90日後予後」は92.65%（756/816例）、「180日後予後」は93.94%（651/693例）、「最終予後」は82.95%（856/1032例）であり、生存状況（死亡）は「30日後予後」は7.36%（75/1019例）、「90日後予後」は6.00%（49/816例）、「180日後予後」は3.17%（22/693例）、「最終予後」は14.15%（146/1032例）であった。

心機能に関する検査（NYHA心機能分類）については、「本剤使用開始前直近」ではNYHA心機能分類Ⅲ度、Ⅳ度が多い傾向がみられたが、「30日後予後」、「90日後予後」、「180日後予後」、「最終予後」においてはⅠ度、Ⅱ度が多くなる傾向がみられた。

本剤に対する医師の印象については、いずれの予後観察期間においても本剤に対する印象で「悪影響」と考える医師は少なかった。

上記、「本剤使用終了後の予後観察期間における状況（転帰）」、「心機能に関する検査（NYHA心機能分類）」及び「本剤に対する医師の印象」に関して、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ことが確認された。

1.4.2.1.2.2.3 腎疾患及び呼吸器疾患に関連する有害事象の発現状況

腎疾患及び呼吸器疾患に関連する有害事象の発現状況については、腎疾患に関連する有害事象発現割合は0.36%（4/1121例）であった。有害事象の内訳は、「尿量減少」2件、「腎不全」及び「腎梗塞」が各1件であった。なお、前述の有害事象は因果関係が認められていない事象である。

呼吸器疾患に関連する有害事象の発現状況については、有害事象発現割合は1.96%（22/1121例）であった。本調査において発現件数が多かった呼吸器疾患に関連する有害事象（5件以上）は「肺炎」11件であった。本調査において発現した有害事象「肺炎」11件のうち、2件は因果関係が認められ、残りの9件は因果関係が否定された。その他に認められた事象では、特に発現頻度が高い事象や特徴的に集積された事象は認められなかった。また、審査報告書で指摘されていた「喘息」については、本調査では発現は認められなかった。

1.4.2.1.2.2.4 非代償性心不全の患者における安全性

非代償性心不全の患者における安全性において、心不全の病態別（代償性・非代償性）の副作用発現割合は「代償性」が 2.42%（7/289 例）、「非代償性」が 8.08%（32/396 例）であり、群間で副作用発現割合に統計学的な有意差が認められた（ $p=0.0013$ ）。非代償性心不全合併「有」の方が「無」より多く、かつ発現件数が多かった副作用（5 件以上）は「心不全」及び「低血圧」各 5 件であった。

前述の副作用は使用上の注意に記載の事象であり、また、その他に認められた事象では、特に発現頻度が高い事象や特徴的に集積された事象は認められなかった。

1.4.2.1.3 使用成績比較調査

使用成績比較調査は実施しなかった。

1.4.2.2 製造販売後データベース調査

製造販売後データベース調査は実施しなかった。

1.4.2.3 製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験は実施しなかった。

1.4.3 安全性に関する措置

1.4.3.1 国内の措置に関する事項

再審査期間中に、緊急安全性情報、安全性速報、安全性に起因する回収及び出荷停止等の安全性に関する重大な措置はとられなかった。

1.4.3.2 外国の措置に関する事項

再審査期間中に PMDA に報告した外国措置報告はなかった。

1.4.4 安全性に関する研究報告

再審査期間中に PMDA に報告した安全性に関する研究報告はなかった。

1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

1.4.5.1 小児

特定使用成績調査の安全性解析対象症例 1121 例中、3 例（0.27%）が 15 歳未満の小児に対する使用例であった。使用された 3 例について副作用の発現は認められなかった。

1.4.5.2 高齢者（65 歳以上）

特定使用成績調査の安全性解析対象症例 1121 例中、854 例（76.18%）が 65 歳以上の高齢者に対する使用例であった。

年齢別（65 歳未満・65 歳以上）の副作用発現割合は、「65 歳未満」5.99%（16/267 例）、「65 歳以上」5.50%（47/854 例）であり、統計学的な有意差は認められなかった（ $p=0.7615$ ）。

高齢者（65 歳以上）で特記すべき副作用の発現は認められなかったことから、追加の対応は不要と考える。

1.4.5.3 妊産婦及び授乳婦

特定使用成績調査において、妊産婦及び授乳婦に対する使用例は収集されなかった。

1.4.5.4 腎機能障害を有する患者

特定使用成績調査の安全性解析対象症例 1121 例中、240 例（21.41%）が腎機能障害を有する患者の使用例であった。

腎機能障害有無別の副作用発現割合は、腎機能障害「有」群 6.25%（15/240 例）、腎機能障害「無」群 5.44%（47/864 例）であり、統計学的な有意差は認められなかった（ $p=0.6351$ ）。

腎機能障害を有する症例で特記すべき副作用の発現は認められなかったことから、追加の対応は不要と考える。

1.4.5.5 肝機能障害を有する患者

特定使用成績調査の安全性解析対象症例 1121 例中、73 例（6.51%）が肝機能障害を有する患者の使用例であった。

肝機能障害有無別の副作用発現割合は、肝機能障害「有」群 6.85%（5/73 例）、肝機能障害「無」群 5.44%（56/1030 例）であり、統計学的な有意差は認められなかった（ $p=0.5930$ ）。

肝機能障害を有する症例で特記すべき副作用の発現は認められなかったことから、追加の対応は不要と考える。

1.4.5.6 経口 β 遮断薬の前治療や本剤投与後の切替えが行われた患者

特定使用成績調査において、経口 β 遮断薬への切替え有無別の副作用発現割合は「無」が 11.16%（27/242 例）、「有」が 4.10%（36/879 例）であり、群間で副作用発現割合に統計学的な有意差が認められた（ $p=0.0001$ ）。

経口 β 遮断薬への切替え「無」群が「有」群より副作用発現割合が高くなった理由は不明であったことから、経口 β 遮断薬への切替えの有無と本調査で統計学的な有意差が認められた使用時間、総曝露量、収縮期血圧とのクロス集計を実施した。その結果、使用時間、総曝露量、収縮期血圧の各要因において、経口 β 遮断薬への切替え「無」群が「有」群よりも副作用発現割合が高い患者割合が相対的に高いことから、統計学的に有意差が認められたと考えられる。

また、本剤投与前後の経口β遮断薬の有無別の副作用発現割合は『本剤開始前「有」⇒本剤開始後「無」』が15.38% (2/13例)、『本剤開始前「無」⇒本剤開始後「無」』が10.92% (25/229例)、『本剤開始前「有」⇒本剤開始後「有」』が4.13% (14/339例)、『本剤開始前「無」⇒本剤開始後「有」』が4.07% (22/540例)であり、群間で副作用発現割合に統計学的な有意差が認められた ($p=0.0007$)。

本剤開始前の経口β遮断薬の有無にかかわらず、本剤開始後「無」群の副作用発現割合がいずれも高かった。本要因の副作用発現割合が高くなった理由は不明であるが、前述で示したとおり、経口β遮断薬への切り替え有無別において、本剤開始後「無」群が「有」群よりも統計学的に有意に副作用発現割合が高かったことが影響している可能性が考えられる。

以上のことから、本項目について追加の対応は不要と考える。

1.4.5.7 非代償性心不全の患者

特定使用成績調査の安全性解析対象症例1121例中、心不全の病態別（代償性・非代償性）の副作用発現割合は「代償性」が2.42% (7/289例)、「非代償性」が8.08% (32/396例)であり、群間で副作用発現割合に統計学的な有意差が認められた ($p=0.0013$)。非代償性心不全合併「有」の方が「無」より多く、かつ発現件数が多かった副作用（5件以上）は「心不全」及び「低血圧」各5件であった。

非代償性心不全の患者で特に発現頻度が高い事象や特徴的に集積された事象は認められなかったことから、本項目は安全性に関する新たな知見はないと考えられるため、追加の対応は不要と考える。

1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果

追加のリスク最小化活動は実施しなかった。

1.4.7 その他の安全性に関する事項

1.4.7.1 定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）／定期的安全性最新報告（PSUR）

本剤は国内のみで承認、販売しているため、PBRERは作成していない。

1.4.7.2 過量投与

再審査期間中に過量投与が報告された症例は41例であるが、過量投与によると考えられる重篤な副作用はなかった。

1.4.7.3 薬物相互作用

再審査期間中に薬物相互作用が報告された症例は1例1件であった。

患者は心機能低下を伴う心房細動に対して本剤を投与後、心房細動停止時に■秒以上の long pause が出現した。洞不全症候群がもともと存在していた可能性があるが、本剤及び併用していたβ遮断剤が関与した可能性が考えられる。

本剤と他のβ遮断剤との併用は既に「使用上の注意」の「相互作用」の「併用注意」の項に「交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤」を記載しており、現時点で「使用上の注意」の改訂等の追加の措置は不要と判断した。

1.4.7.4 製品処方過誤、投薬過誤、誤った投与速度

再審査期間中に製品処方過誤、投薬過誤、誤った投与速度が38例報告されたが、上記によると考えられる重篤な副作用はなかった。また、薬物乱用に該当する事象の収集はなかった。

1.4.7.5 本剤使用終了後の中長期的な予後

特定使用成績調査において、本剤使用終了後の予後観察期間における状況（転帰）の「退院の有無」では、退院「有」の患者割合が退院「無（継続入院中+不明）」の患者割合を上回った。

「再入院の有無」は再入院率（再入院「有」）を算出した。「30日後予後」は5.51%（37/671例）、「90日後予後」は10.52%（75/713例）、「180日後予後」は13.36%（76/569例）、「最終予後」は10.19%（90/883例）であり、再入院の理由はいずれの群も「心不全」が多かった。生存状況（生存）は「30日後予後」は92.05%（938/1019例）、「90日後予後」は92.65%（756/816例）、「180日後予後」は93.94%（651/693例）、「最終予後」は82.95%（856/1032例）であり、生存状況（死亡）は「30日後予後」は7.36%（75/1019例）、「90日後予後」は6.00%（49/816例）、「180日後予後」は3.17%（22/693例）、「最終予後」は14.15%（146/1032例）であった。

心機能に関する検査（NYHA心機能分類）については、「本剤使用開始前直近」ではNYHA心機能分類Ⅲ度、Ⅳ度が多い傾向がみられたが、「30日後予後」、「90日後予後」、「180日後予後」、「最終予後」においてはⅠ度、Ⅱ度が多くなる傾向がみられた。

1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

副作用・感染症発現状況に関して、再審査期間中に138例177件の副作用情報を収集した。構成比の高いSOC項目は、心臓障害（32.77%）、臨床検査（32.20%）、血管障害（11.30%）、一般・全身障害および投与部位の状態（6.78%）の順であった。また、重篤な副作用75例102件のうち構成比の高いSOC項目は、心臓障害（46.08%）、臨床検査（21.57%）、血管障害（5.88%）の順であった。再審査期間中に収集した使用上の注意から予測できない副作用52例68件について、症例内容、本剤との関連性、副作用の集積症例数等を踏まえ、「使用上の注意」の改訂等の新たな安全確保措置の必要性を検討した結果、現時点では「使用上の注意」への記載等の安全確保措置は行わず、今後も類似の症例に留意し情報収集に努めることとした。

安全性検討事項に関して、再審査期間中に収集した重要な特定されたリスクに関連すると考えられる重篤な副作用のショック（過度の血圧低下）は30例31件、心停止、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈は26例28件及び心不全は24例25件であった。死亡例は9例に認められ、内訳は、ショック（過度の血圧低下）は1例、心停止、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈は1例及び心不全は7例であった。重要な特定されたリスクに関連すると考えられる重篤な副作用について、再審査期間中の収集状況からは特段の懸念事項は認められなかった。

安全性に関する措置について、国内における緊急安全性情報、安全性速報、安全性に起因する回収及び出荷停止等の安全性に関する重大な措置を行っていない。外国における安全性に関する措置報告はなかった。

安全性に関する研究報告はなかった。

特定使用成績調査において、高齢者（65歳以上）の副作用発現割合は非高齢者の副作用発現割合より低く、統計学的な有意差は認められなかった。腎機能障害、肝機能障害を有する患者の副作用発現割合においては、腎機能障害、肝機能障害を有さない患者の副作用発現割合より高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。経口β遮断薬への切替え有無別の副作用発現割合は「無」の副作用発現割合が「有」の副作用発現割合より高く統計学的な有意差が認められたが、経口β遮断薬への切替えの有無と本調査で統計学的な有意差が認められた使用時間、総曝露量、収縮期血圧の各要因とのクロス集計において、経口β遮断薬への切替え「無」群が「有」群よりも副作用発現割合が高い患者割合が相対的に高い結果であったことが影響したと考える。また、本剤投与前後の経口β遮断薬の有無別の副作用発現割合は『本剤開始前「有」⇒本剤開始後「無」』、『本剤開始前「無」⇒本剤開始後「無」』、『本剤開始前「有」⇒本剤開始後「有」』、『本剤開始前「無」⇒本剤開始後「有」』の各群間において統計学的な有意差が認められたが、前述で示したとおり、経口β遮断薬への切替え有無別において、本剤開始後「無」群が「有」群よりも統計学的に有意に副作用発現割合が高かったことが影響している可能性が考えられる。心不全の病態別（代償性・非代償性）の副作用発現割合は、「非代償性」の副作用発現割合が「代償性」の副作用発現割合より高く統計学的な有意差が認められたが、非代償性心不全の患者で特に発現頻度が高い事象や特徴的に集積された事象は認められなかった。なお、小児については副作用の発現はなく、妊婦への使用例はなかった。以上のことから、特別な背景を有する患者への投与に関して新たな安全確保措置は不要と判断した。

過量投与について、再審査期間中に41例の情報を収集した。過量投与によると考えられる重篤な副作用はなく、新たな安全確保措置は不要と判断した。

薬物相互作用について、再審査期間中に1例の情報を収集した。症例内容から既知の相互作用によるものと考えられ、現時点で「使用上の注意」の改訂等の追加の措置は不要と判断した。

再審査期間中に製品処方過誤、投薬過誤、誤った投与速度が報告された症例は38例あるが、上記によると考えられる重篤な副作用はなく、懸念事項は認められなかった。また、薬物乱用に該当する事象の収集はなかった。

本剤使用終了後の予後観察期間における状況（転帰）では、いずれの群も退院「有」の患者割合が退院「無（継続入院中+不明）」の患者割合を上回った。「再入院の有無」では、「180日後予後」の割合が「30日後予後」、「90日後予後」、「最終予後」より高く、再入院の理由はいずれの群も「心不全」が多かった。生存状況（生存）の割合は、「180日後予後」が「30日後予後」、「90日後予後」、「最終予後」より高く、生存状況（死亡）の割合は、「最終予後」が「30日後予後」、「90日後予後」、「180日後予後」より高かった。心機能に関する検査（NYHA心機能分類）については、「本剤使用開始前直近」ではNYHA心機能分類Ⅲ度、Ⅳ度が多い傾向がみられたが、「30日後予後」、「90日後予後」、「180日後予後」、「最終予後」においてはⅠ度、Ⅱ度が多く

なる傾向がみられた。本剤に対する医師の印象については、いずれの予後観察期間においても本剤に対する印象で「悪影響」と考える医師は少なかった。以上のことから、「本剤使用終了後の予後観察期間における状況（転帰）」、「心機能に関する検査（NYHA 心機能分類）」及び「本剤に対する医師の印象」に関して、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ことが確認された。

以上の検討を総合的に判断した結果、これまでに本剤の安全確保措置は適切に実施されていることから、現時点では「使用上の注意」への記載、安全性検討事項の追加、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の追加等の安全確保措置は行わず、今後も類似の症例に留意し情報収集に努めることが適切と判断した。

1.5 有効性に関する検討

1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果

1.5.1.1 使用成績調査

1.5.1.1.1 一般使用成績調査

一般使用成績調査は実施しなかった。

1.5.1.1.2 特定使用成績調査

安全性解析対象症例 1121 例より有効性解析対象除外症例 233 例〔①頻脈改善度が不明の症例 175 例、②適応外使用症例 71 例（①と②は 13 例重複）〕を除いた 888 例を有効性解析対象症例とした。

なお、本調査は RMP 策定が必要な時点より前に開始していた調査である。

1.5.1.1.2.1 有効性解析対象症例における頻脈改善度

本調査における頻脈改善度については、以下と定義した。

- ・ 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。

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

有効性解析対象症例 888 例における頻脈改善度は「改善」77.48%（688/888 例）、「不変」21.40%（190/888 例）、「悪化」1.13%（10/888 例）であった。

1.5.1.1.2.2 背景要因別頻脈改善度「改善」の患者割合

有効性解析対象症例 888 例について、患者背景要因別の頻脈改善度「改善」を検討した結果、統計学的な有意差が認められた要因は使用理由、開始時使用速度、投与速度幅最大値、心拍数（使用開始時）であった。統計学的に有意差が認められた項目について検討した結果、特徴的な傾向は認められなかった。

1.5.1.1.3 使用成績比較調査

使用成績比較調査は実施しなかった。

1.5.1.2 製造販売後データベース調査

製造販売後データベース調査は実施しなかった。

1.5.1.3 製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験は実施しなかった。

1.5.2 有効性に関する措置

1.5.2.1 国内の措置に関する事項

再審査期間中に有効性に対して回収、販売中止等の安全確保措置はとられなかった。

1.5.2.2 外国の措置に関する事項

再審査期間中に PMDA に報告した外国措置報告はなかった。

1.5.3 有効性に関する研究報告

再審査期間中に、PMDA に報告した有効性に関する研究報告はなかった。

1.5.4 その他の有効性に関する事項

1.5.4.1 本剤使用終了後の中長期的な予後

特定使用成績調査において、本剤使用終了後の予後観察期間における状況（転帰）の「退院の有無」ではいずれの群も退院「有」の患者割合が退院「無（継続入院中+不明）」の患者割合を上回った。「再入院の有無」は再入院率（再入院「有」）を算出した。「30 日後予後」は 5.51%（37/671 例）、「90 日後予後」は 10.52%（75/713 例）、「180 日後予後」は 13.36%（76/569 例）、「最終予後」は 10.19%（90/883 例）であり、再入院の理由はいずれの群も「心不全」が多かった。生存状況（生存）は「30 日後予後」は 92.05%（938/1019 例）、「90 日後予後」は 92.65%（756/816 例）、「180 日後予後」は 93.94%（651/693 例）、「最終予後」は 82.95%（856/1032 例）であり、生存状況（死亡）は「30 日後予後」は 7.36%（75/1019 例）、「90 日後予後」は 6.00%（49/816 例）、「180 日後予後」は 3.17%（22/693 例）、「最終予後」は 14.15%（146/1032 例）であった。

心機能に関する検査（NYHA 心機能分類）については、「本剤使用開始前直近」では NYHA 心機能分類Ⅲ度、Ⅳ度が多い傾向がみられたが、「30 日後予後」、「90 日後予後」、「180 日後予後」、「最終予後」においてはⅠ度、Ⅱ度が多くなる傾向がみられた。

1.5.4.2 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

1.5.4.2.1 小児

特定使用成績調査の有効性解析対象症例 888 例中、2 例（0.23%）が 15 歳未満の小児に対する使用例であった。

小児患者の有効割合は 50.00%（1/2 例）であり、15 歳以上の患者の有効割合 77.54%（687/886 例）と比較して有意な差は認められなかった（ $p=0.9331$ ）。

1.5.4.2.2 高齢者（65歳以上）

特定使用成績調査の有効性解析対象症例 888 例中、686 例（77.25%）が 65 歳以上の高齢者に対する使用例であった。65 歳以上の高齢者の有効割合は 77.55%（532/686 例）であり、65 歳未満の患者の有効割合 77.23%（156/202 例）と比較して有意な差は認められなかった（ $p=0.9993$ ）。

1.5.4.2.3 妊産婦及び授乳婦

妊産婦及び授乳婦に対する使用例は収集されなかった。

1.5.4.2.4 腎機能障害を有する患者

特定使用成績調査の有効性解析対象症例 888 例中、190 例（21.40%）が腎機能障害を有する患者に対する使用例であった。腎機能障害「有」患者の有効割合は 75.79%（144/190 例）であり、腎機能障害「無」患者の有効割合 77.96%（534/685 例）と比較して有意な差は認められなかった（ $p=0.5930$ ）。

1.5.4.2.5 肝機能障害を有する患者

特定使用成績調査の有効性解析対象症例 888 例中、59 例（6.64%）が肝機能障害を有する患者に対する使用例であった。肝機能障害「有」患者の有効割合は 79.66%（47/59 例）であり、肝機能障害「無」患者の有効割合 77.33%（631/816 例）と比較して有意な差は認められなかった（ $p=0.8004$ ）。

1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

有効性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するために、1.5.1.1.2.2 項に示す患者背景要因別に頻脈改善度を検討したところ、以下の項目について有意差が認められた。有意差が認められた項目について見解を示す。

有効性解析対象症例 888 例について、患者背景要因別の頻脈改善度「改善」を検討した結果、統計学的な有意差が認められた要因は使用理由、開始時使用速度、投与速度幅最大値、心拍数（使用開始時）であったが、特徴的な傾向は認められなかった。また、特定の背景を有する患者として、小児、高齢者（65 歳以上）、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者について検討を行ったところ、有意差が認められた項目はなかった。なお、妊婦への使用例はなかった。

本剤使用終了後の予後の状況について、患者の予後〔転帰、心機能に関する検査（NYHA 心機能分類）、本剤に対する医師の印象〕を確認したが、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ことが確認された。

有効性に関する措置について、再審査期間中に有効性に対して回収、販売中止等の安全確保措置は実施されていない。

有効性に関する研究報告について、再審査期間中に PMDA に報告した有効性に関する研究報告はなかった。

以上の結果より有効性に関する新たな検討事項はなかった。そのため、有効性に関する検討事項及び有効性に関する調査・試験の追加は不要と判断した。

1.6 総合評価

再審査期間中に実施した特定使用成績調査、副作用・感染症自発報告、研究報告の調査結果を踏まえて、本剤の安全性、有効性及び品質に関して総合的に検討した結果を以下に示す。

1.6.1 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

再審査申請時点における本剤の安全性及び有効性の検討から、用法及び用量、効能又は効果の変更は不要と判断した。

1.6.2 承認条件の見直しの要否

該当なし

1.6.3 添付文書等記載事項の改訂の要否

再審査申請時点では、本剤の安全性及び有効性の検討から、添付文書等記載事項の改訂は不要と判断した。

1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

再審査申請時点における本剤の安全性及び有効性の検討から、有効性に関する検討事項である「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」に対する特定使用成績調査（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）は終了と判断した。また、安全性検討事項の設定理由に特定使用成績調査（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）の副作用発現状況を追加する。

変更部分を表 1.6.4-1 に示す。

表 1.6.4-1 RMP 変更の新旧対照表

1.1 安全性検討事項		
重要な特定されたリスク		
	変更後	変更前
ショック（過度の 血圧低下）	重要な特定されたリスクとした理由： 手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置を 対象とした国内臨床試験（513 例）におい て、副作用としてショックが 0.19% （1/513 例）、血圧低下が 4.48%（23/513 例）及び低血圧が 7.21%（37/513 例）報告 されている。さらに手術時の頻脈性不整脈 に対する緊急処置を対象とした製造販売後 調査（650 例）において、副作用として血 圧低下が 3.38%（22/650 例）及び低血圧が 1.08%（7/650 例）報告されている。 手術後の循環動態監視下における頻脈性不 整脈に対する緊急処置を対象とした国内臨 床試験（239 例）において、副作用として 血圧低下が 11.72%（28/239 例）及び低血 圧が 4.18%（10/239 例）報告されている。	重要な特定されたリスクとした理由： 手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置を 対象とした国内臨床試験（513 例）におい て、副作用としてショックが 0.19% （1/513 例）、血圧低下が 4.48%（23/513 例）及び低血圧が 7.21%（37/513 例）報告 されている。さらに製造販売後調査（650 例）において、副作用として血圧低下が 3.38%（22/650 例）及び低血圧が 1.08% （7/650 例）報告されている。 手術後の循環動態監視下における頻脈性不 整脈に対する緊急処置を対象とした国内臨 床試験（239 例）において、副作用として 血圧低下が 11.72%（28/239 例）及び低血 圧が 4.18%（10/239 例）報告されている。 さらに製造販売後調査（607 例）におい

	さらに手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置を対象とした製造販売後調査（607例）において、副作用として血圧低下が5.60%（34/607例）及び低血圧が0.49%（3/607例）報告されている。 心機能低下例における頻脈性不整脈を対象とした国内臨床試験（93例）において、副作用として血圧低下が2.15%（2/93例）及び低血圧が1.08%（1/93例）報告されている。さらに心機能低下例における頻脈性不整脈を対象とした製造販売後調査（1121例）において、副作用として心肺停止が0.18%（2/1121例）、心原性ショックが0.18%（2/1121例）、心室性頻脈が0.18%（2/1121例）、低血圧が0.54%（6/1121例）、ショックが0.09%（1/1121例）、血圧低下が2.14%（24/1121例）報告されている。 生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合を対象とした国内臨床試験（29例）において、副作用として血圧低下が17.24%（5/29例）及び低血圧が3.45%（1/29例）報告されている。 敗血症に伴う頻脈性不整脈を対象とした国内臨床試験（77例）において、副作用として血圧低下が6.49%（5/77例）及び低血圧が1.30%（1/77例）報告されている。 臨床試験又は市販後において、副作用としてショック、血圧低下及び低血圧が報告されており、死亡例を含む重篤な例も複数報告されている。本剤のβ_1受容体遮断作用からもその発現が懸念され、発現した場合に重篤な転帰を辿る可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。	て、副作用として血圧低下が5.60%（34/607例）及び低血圧が0.49%（3/607例）報告されている。 心機能低下例における頻脈性不整脈を対象とした国内臨床試験（93例）において、副作用として血圧低下が2.15%（2/93例）及び低血圧が1.08%（1/93例）報告されている。 生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合を対象とした国内臨床試験（29例）において、副作用として血圧低下が17.24%（5/29例）及び低血圧が3.45%（1/29例）報告されている。 敗血症に伴う頻脈性不整脈を対象とした国内臨床試験（77例）において、副作用として血圧低下が6.49%（5/77例）及び低血圧が1.30%（1/77例）報告されている。 臨床試験又は市販後において、副作用としてショック、血圧低下及び低血圧が報告されており、死亡例を含む重篤な例も複数報告されている。本剤のβ_1受容体遮断作用からもその発現が懸念され、発現した場合に重篤な転帰を辿る可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。
心停止、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈	重要な特定されたリスクとした理由： 手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置を対象とした国内臨床試験（513例）において、副作用として徐脈が0.58%（3/513例）報告されている。さらに手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置を対象とした製造販売後調査（650例）において、副作用として徐脈が0.77%（5/650例）及び洞停止が0.15%（1/650例）報告されている。 手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置を対象とした国内臨床試験（239例）において、副作用として心停止が0.42%（1/239例）及び右脚ブロックが0.42%（1/239例）報告されている。さらに手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置を対象とした製造販売後調査（607例）において、副作用として心停止が0.16%（1/607例）及び徐脈が0.66%（4/607例）報告されている。 心機能低下例における頻脈性不整脈を対象とした製造販売後調査（1121例）におい	重要な特定されたリスクとした理由： 手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置を対象とした国内臨床試験（513例）において、副作用として徐脈が0.58%（3/513例）報告されている。さらに製造販売後調査（650例）において、副作用として徐脈が0.77%（5/650例）及び洞停止が0.15%（1/650例）報告されている。 手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置を対象とした国内臨床試験（239例）において、副作用として心停止が0.42%（1/239例）及び右脚ブロックが0.42%（1/239例）報告されている。さらに製造販売後調査（607例）において、副作用として心停止が0.16%（1/607例）及び徐脈が0.66%（4/607例）報告されている。 生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合を対象とした国内臨床試験（29例）において、副作用として徐脈が3.45%（1/29例）報告されている。

	て、副作用として徐脈が 0.62% (7/1121 例)、心肺停止が 0.18% (2/1121 例)、心原性ショックが 0.18% (2/1121 例)、洞停止が 0.09% (1/1121 例)、心室性頻脈が 0.18% (2/1121 例)、ショックが 0.09% (1/1121 例)、心電図変化が 0.09% (1/1121 例) 報告されている。 生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合を対象とした国内臨床試験 (29 例) において、副作用として徐脈が 3.45% (1/29 例) 報告されている。 敗血症に伴う頻脈性不整脈を対象とした国内臨床試験 (77 例) において、副作用として心停止が 1.30% (1/77 例)、徐脈が 2.60% (2/77 例) 及び心拍数減少が 1.30% (1/77 例) 報告されている。 臨床試験又は市販後において、副作用として心停止、完全房室ブロック、右脚ブロック、洞停止、徐脈が報告されており、死亡例を含む重篤な例も複数報告されている。 本剤の β_1 受容体遮断作用からもその発現が懸念され、発現した場合に重篤な転帰を辿る可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。	敗血症に伴う頻脈性不整脈を対象とした国内臨床試験 (77 例) において、副作用として心停止が 1.30% (1/77 例)、徐脈が 2.60% (2/77 例) 及び心拍数減少が 1.30% (1/77 例) 報告されている。 臨床試験又は市販後において、副作用として心停止、完全房室ブロック、右脚ブロック、洞停止、徐脈が報告されており、死亡例を含む重篤な例も複数報告されている。 本剤の β_1 受容体遮断作用からもその発現が懸念され、発現した場合に重篤な転帰を辿る可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。
心不全	重要な特定されたリスクとした理由： 手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置を対象とした国内臨床試験 (239 例) において、副作用として心拍出量低下が 0.42% (1/239 例) 報告されている。 <u>心機能低下例における頻脈性不整脈を対象とした製造販売後調査 (1121 例) において、副作用として心不全が 0.54% (6/1121 例)、急性心不全が 0.18% (2/1121 例)、慢性心不全が 0.09% (1/1121 例)、うっ血性心不全が 0.18% (2/1121 例)、心原性ショックが 0.18% (2/1121 例)、低心拍出量症候群が 0.09% (1/1121 例) 報告されている。</u> 生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合を対象とした国内臨床試験 (29 例) において、副作用として心不全が 3.45% (1/29 例) 報告されている。 敗血症に伴う頻脈性不整脈を対象とした国内臨床試験 (77 例) において、副作用として駆出率減少が 1.30% (1/77 例) 報告されている。 臨床試験又は市販後において、副作用として心不全等が報告されており、死亡例を含む重篤な例も複数報告されている。本剤の β_1 受容体遮断作用からもその発現が懸念され、発現した場合に重篤な転帰を辿る可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。	重要な特定されたリスクとした理由： 手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置を対象とした国内臨床試験 (239 例) において、副作用として心拍出量低下が 0.42% (1/239 例) 報告されている。 生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合を対象とした国内臨床試験 (29 例) において、副作用として心不全が 3.45% (1/29 例) 報告されている。 敗血症に伴う頻脈性不整脈を対象とした国内臨床試験 (77 例) において、副作用として駆出率減少が 1.30% (1/77 例) 報告されている。 臨床試験又は市販後において、副作用として心不全等が報告されており、死亡例を含む重篤な例も複数報告されている。本剤の β_1 受容体遮断作用からもその発現が懸念され、発現した場合に重篤な転帰を辿る可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。
1.2 有効性に関する検討事項		
	変更後	変更前

	該当なし	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 有効性に関する調査・試験の名称： 1. 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）
--	------	---

_：追加箇所

1.7 引用文献の一覧

- 1) 小野薬品工業社内資料 (β 受容体に対する K_i 値)
- 2) 代谷 務ほか：基礎と臨床, 31(9) : 2913, 1997
- 3) 代谷 務ほか：基礎と臨床, 31(9) : 2925, 1997
- 4) 小野薬品工業社内資料 (頻脈時の心拍出量減少改善作用)
- 5) K. Muraki, et al. J.Pharmacol.Exp.Ther., 278(2) : 555, 1996 (PMID : 8768704)
- 6) 代谷 務ほか：基礎と臨床, 31(9) : 2967, 1997
- 7) 小野薬品工業社内資料 (薬力学的薬物相互作用)
- 8) 中島 光好ほか：臨床医薬, 16(10) : 1531, 2000
- 9) M.Murakami, et al. Drug Metab.Pharmacokinet., 20(5) : 337, 2005 (PMID : 16272751)
- 10) 恒川 健ほか：薬物動態, 12(1) : 31, 1997
- 11) 小野薬品工業社内資料 (代謝物の薬理活性)

別紙様式 1

再審査申請品目の概要

承認番号	① 22600AMX00879000 ② 22700AMX00168000
承認年月日	1.2.3. ①2014 年 7 月 25 日 1.2.3. ②2015 年 2 月 10 日 4. ①②2019 年 3 月 26 日 5. ①②2020 年 6 月 29 日
薬効分類	872123
再審査期間	1.2. : 再審査終了 3. 7 年 9 カ月 (2013 年 11 月 22 日～2021 年 8 月 21 日) 4. 10 年 (2019 年 3 月 26 日～2029 年 3 月 25 日) 5. 4 年 (2020 年 6 月 29 日～2024 年 6 月 28 日)
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
含量及び剤形	1. オノアクト点滴静注用 50 mg : 1 バイアル中にランジオロール塩酸塩として 50 mg を含有する凍結乾燥注射剤 2. オノアクト点滴静注用 150 mg : 1 バイアル中にランジオロール塩酸塩として 150 mg を含有する凍結乾燥注射剤
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。
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. <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> 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
薬価収載年月日	オノアクト点滴静注用 50 mg：2014 年 11 月 28 日（販売名変更） オノアクト点滴静注用 150 mg：2015 年 5 月 29 日（剤形追加）
発売年月日	オノアクト点滴静注用 50 mg：2014 年 12 月 1 日（販売名変更による） オノアクト点滴静注用 150 mg：2015 年 5 月 29 日（剤形追加による）
承認事項の一部変更承認年月日及びその事項	2019 年 3 月 26 日：「用法及び用量」及び「効能又は効果」の追加 2020 年 6 月 29 日：「用法及び用量」及び「効能又は効果」の追加

備考	本剤の旧販売名は「注射用オノアクト 50」であり、旧販売名での効能又は効果、用法及び用量の承認日は 2013 年 11 月 22 日、再審査期間は <u>2013 年 11 月 22 日～2021 年 8 月 21 日</u> である。なお、「注射用オノアクト 50」は 2015 年 10 月 20 日に承認整理された。 本剤は、2019 年 3 月 26 日の承認事項の一部変更承認時に、新たに医薬品リスク管理計画書の策定及び実施が承認条件に付された品目である。 製造販売後調査等担当者： 小野薬品工業株式会社 信頼性保証本部 ファーマコヴィジランス部 製造販売後調査室 [REDACTED] 連絡先（電話）： [REDACTED]（ダイヤルイン） （FAX）： [REDACTED] 信頼性保証本部 ファーマコヴィジランス部 安全管理統括室 PV 薬事課： [REDACTED] 連絡先（電話）： [REDACTED]（ダイヤルイン） （FAX）： [REDACTED]
----	--

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況
(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)

調査・試験名：後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験（ONO-1101-29）

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	93
副作用等の発現症例数	8
副作用等の発現割合	8.60%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
血管障害	1例 (1.08%)
低血圧	1 (1.08%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1例 (1.08%)
喘息	1 (1.08%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1例 (1.08%)
発熱	1 (1.08%)
臨床検査	6例 (6.45%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.08%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.08%)
血圧低下	2 (2.15%)
収縮期血圧低下	1 (1.08%)
C－反応性蛋白増加	1 (1.08%)
呼吸音異常	1 (1.08%)

MedDRA/J version (15.1)

使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2015 年 3 月	相互作用の項より「アジマリン」を削除 適用上の注意の項の文言追記 (2) 調製方法： 本剤は、ランジオロール塩酸塩 50 mg を 5 mL 以上、<u>ランジオロール塩酸塩 150 mg を 15 mL 以上の生理食塩液等で溶解する。</u>	自主改訂（「オノアクト点滴静注用 150 mg」の製造販売承認に伴う改訂）
2019 年 3 月	効能・効果の項の文言追記 <u>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：</u> <u>心室細動、血行動態不安定な心室頻拍</u> 効能・効果に関連する使用上の注意の項の文言改訂 <u>〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、心機能低下例における頻脈性不整脈〉</u> 本剤は、予防的には使用しないこと。 <u>〈生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合〉</u> <u>(1) 本剤は、難治性の心室細動又は血行動態不安定な心室頻拍の再発抑制に使用すること。</u> <u>(2) 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。</u> <u>〈心機能低下例における頻脈性不整脈又は生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合〉</u> 心機能低下例又は生命に危険のある不整脈の使用においては、ICU、CCU 及びそれに準じた全身管理が可能な施設において、心不全又は生命に危険のある不整脈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、心不全が悪化するおそれがあるため、経皮的酸素飽和度をモニターする等、心不全の増悪に留意すること。心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、ホスホジエステラーゼ阻害薬の投与や大動脈バルーンパンピング、経皮的心肺補助装置を施行する等、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の共通の項（1）、（2）及び心機能低下例又は生命に危険のある不整脈の項（1）参照） 用法・用量の項の文言追記 <u>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：</u> <u>心室細動、血行動態不安定な心室頻拍</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。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。</u>	自主改訂（効能・効果、用法・用量の一部変更承認に伴う改訂）

改訂年月	改訂内容	改訂理由																														
	用法・用量に関連する使用上の注意の項の文言改訂及び体重別静脈内持続投与速度表の追記 （共通） (2) 手術後、<u>心機能低下例及び生命に危険のある不整脈の使用においては、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。</u> (4) 手術時、手術後、<u>心機能低下例及び生命に危険のある不整脈の用法・用量がそれぞれ異なることに留意すること。</u> （心機能低下例における頻脈性不整脈） 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（「臨床成績」の 3. 心機能低下例における頻脈性不整脈の項（1）参照）。 （生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合） <u>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（「臨床成績」の 4. 生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合の項参照）。</u> （生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合） <u>本剤 50 mg を 50 mL に溶解した場合</u> <table><tr><th rowspan="3">投与量 体重</th><th colspan="3">用法・用量</th></tr><tr><th>投与開始時</th><th>適宜調整</th><th>最大用量</th></tr><tr><th>1 µg/kg/min</th><th>1～10 µg/kg/min</th><th>40 µg/kg/min</th></tr><tr><td>30 kg</td><td>1.8 mL/時</td><td>1.8～18.0 mL/時</td><td>72.0 mL/時</td></tr><tr><td>40 kg</td><td>2.4 mL/時</td><td>2.4～24.0 mL/時</td><td>96.0 mL/時</td></tr><tr><td>50 kg</td><td>3.0 mL/時</td><td>3.0～30.0 mL/時</td><td>120.0 mL/時</td></tr><tr><td>60 kg</td><td>3.6 mL/時</td><td>3.6～36.0 mL/時</td><td>144.0 mL/時</td></tr><tr><td>70 kg</td><td>4.2 mL/時</td><td>4.2～42.0 mL/時</td><td>168.0 mL/時</td></tr></table>	投与量 体重	用法・用量			投与開始時	適宜調整	最大用量	1 µg/kg/min	1～10 µg/kg/min	40 µg/kg/min	30 kg	1.8 mL/時	1.8～18.0 mL/時	72.0 mL/時	40 kg	2.4 mL/時	2.4～24.0 mL/時	96.0 mL/時	50 kg	3.0 mL/時	3.0～30.0 mL/時	120.0 mL/時	60 kg	3.6 mL/時	3.6～36.0 mL/時	144.0 mL/時	70 kg	4.2 mL/時	4.2～42.0 mL/時	168.0 mL/時	
投与量 体重	用法・用量																															
	投与開始時		適宜調整	最大用量																												
	1 µg/kg/min	1～10 µg/kg/min	40 µg/kg/min																													
30 kg	1.8 mL/時	1.8～18.0 mL/時	72.0 mL/時																													
40 kg	2.4 mL/時	2.4～24.0 mL/時	96.0 mL/時																													
50 kg	3.0 mL/時	3.0～30.0 mL/時	120.0 mL/時																													
60 kg	3.6 mL/時	3.6～36.0 mL/時	144.0 mL/時																													
70 kg	4.2 mL/時	4.2～42.0 mL/時	168.0 mL/時																													
	慎重投与の項の文言改訂 （心機能低下例における頻脈性不整脈又は生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合）																															
	重要な基本的注意の項の文言改訂 （心機能低下例における頻脈性不整脈又は生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合） (2) 患者の状態を十分観察し、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。また、<u>心機能低下例では 10 µg/kg/min の速度まで本剤を増量しても目標とする心拍数の低下が得られない場合、又は生命に危険のある不整脈では 40 µg/kg/min の速度まで本剤を増量しても発作の抑制効果が得られない場合は、本剤投与を中止し、適切な処置を行うこと。</u>																															
	副作用の項の文言改訂 （生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合） <u>承認時の臨床試験において 29 名中 10 名（34.5%）に 11 件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。副作用の内訳は、低血圧・血圧低下 6 名（20.7%）、徐脈 1 名（3.4%）、心不全 1 名（3.4%）、胸部不快感 1 名（3.4%）、悪心 1 名（3.4%）、肝機能検査値上昇 1 名（3.4%）であった。（承認時）</u>																															

改訂年月	改訂内容	改訂理由
	重大な副作用の項の発現頻度変更 2) 心停止、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈 心停止 (0.09%)、完全房室ブロック (頻度不明*)、洞停止 (0.05%)、高度徐脈 (0.09%) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 心不全 心不全の急激な増悪があらわれるおそれがある (0.05%) ので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	
2020 年 6 月	2. 禁忌の項の文言改訂 (効能共通) 2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者 (ただし、敗血症に起因する代謝性アシドーシスは除く) [アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。] (手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、敗血症に伴う頻脈性不整脈) 2.7 うっ血性心不全のある患者 [心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。] 4. 効能又は効果の項の効能又は効果の文言追記 ○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 5. 効能又は効果に関連する注意の項の文言改訂 (手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、心機能低下例における頻脈性不整脈、敗血症に伴う頻脈性不整脈) 5.1 本剤は、予防的には使用しないこと。 (敗血症に伴う頻脈性不整脈) 5.7 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、カテコラミン等の循環作動薬の投与) 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。 5.8 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。[8.1、8.2、8.12 参照] 5.9 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。[8.12、9.1.8 参照] 5.10 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。 6. 用法及び用量の項の文言追記 (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。	自主改訂 (効能又は効果、用法及び用量の一部変更承認に伴う改訂)

改訂年月	改訂内容	改訂理由																						
	7. 用法及び用量に関連する注意の項の文言改訂及び体重別静脈内持続投与速度表の追記 〈効能共通〉 7.3 手術時、手術後、心機能低下例、生命に危険のある不整脈及び敗血症に伴う頻脈性不整脈の用法及び用量がそれぞれ異なることに留意すること。 7.4.5 敗血症に伴う頻脈性不整脈本剤 50 mg を 50 mL に溶解した場合 <table border="1"> <tr> <th rowspan="3">投与量 体重</th><th colspan="2">用法及び用量</th></tr> <tr> <th>投与開始時</th><th>最大用量</th></tr> <tr> <th>1 µg/kg/min</th><th>20 µg/kg/min</th></tr> <tr> <td>30 kg</td><td>1.8 mL/時</td><td>36.0 mL/時</td></tr> <tr> <td>40 kg</td><td>2.4 mL/時</td><td>48.0 mL/時</td></tr> <tr> <td>50 kg</td><td>3.0 mL/時</td><td>60.0 mL/時</td></tr> <tr> <td>60 kg</td><td>3.6 mL/時</td><td>72.0 mL/時</td></tr> <tr> <td>70 kg</td><td>4.2 mL/時</td><td>84.0 mL/時</td></tr> </table> 〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、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を要する場合、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉 7.5 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。 〈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を要する場合、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉 7.7 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。[17.1.6-17.1.8 参照] 〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉 7.8 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。[17.1.8 参照] 8. 重要な基本的注意の項の文言改訂 〈効能共通〉 8.1 心電図による監視、血圧の測定等、心機能をモニターしながら投与すること。血圧低下又は徐脈を認めた場合等は減量あるいは投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行うこと。また、PQ 時間が過度に延長した場合、投与を中止すること。[5.3、5.4、5.8、13.1 参照] 8.2 心筋虚血のリスクのある患者では、心拍数減少の有益性が血圧低下の危険性を上回ると判断された場合にのみ適用を考慮すること。[5.4、5.8 参照] 〈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を要する場合、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉 8.12 本剤の投与により心不全が悪化するおそれがあり、重篤な状態に陥るおそれがあるため、心不全の悪化に常に注意すること。[5.4、5.7、5.8、5.9、9.1.8、11.1.3 参照] 8.13 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。また、〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉では 10 µg/kg/min の速度まで、〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉では 20 µg/kg/min の速度まで本剤を増量しても目標とする心拍数の低下が得られない場合、又は〈生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合〉では 40 µg/kg/min の速度まで本剤を増量しても発作の抑制効果が得られない場合は、本剤投与を中止し、適切な処置を行うこと。さらに、〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉では、本剤投与中も感染	投与量 体重	用法及び用量		投与開始時	最大用量	1 µg/kg/min	20 µg/kg/min	30 kg	1.8 mL/時	36.0 mL/時	40 kg	2.4 mL/時	48.0 mL/時	50 kg	3.0 mL/時	60.0 mL/時	60 kg	3.6 mL/時	72.0 mL/時	70 kg	4.2 mL/時	84.0 mL/時	
投与量 体重	用法及び用量																							
	投与開始時		最大用量																					
	1 µg/kg/min	20 µg/kg/min																						
30 kg	1.8 mL/時	36.0 mL/時																						
40 kg	2.4 mL/時	48.0 mL/時																						
50 kg	3.0 mL/時	60.0 mL/時																						
60 kg	3.6 mL/時	72.0 mL/時																						
70 kg	4.2 mL/時	84.0 mL/時																						

改訂年月	改訂内容	改訂理由
	<u>症管理及び呼吸・循環管理などの敗血症に対する適切な治療を実施した上で、本剤の継続投与の必要性を検討すること。</u> <u>〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉</u> <u>8.15 洞性頻脈に対して本剤を投与する場合は、心筋虚血や心不全等の発生及びその悪化のおそれのある患者における頻脈処置の必要性を十分考慮し、患者の基礎疾患、合併症の内容等の事前の患者情報を精査した上で、頻脈の治療が必要とされる場合にのみ適用を考慮すること。</u> 9. 特定の背景を有する患者に関する注意の項の文言改訂 <u>〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉</u> 9.1.8 左室収縮機能障害のある患者 心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。<u>[5.9、8.12 参照]</u> <u>〈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を要する場合、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉</u> 9.1.9 非代償性心不全の患者 代償性心不全の患者よりも、心不全が増悪するおそれがあり、重篤な状態に陥るおそれがさらにある。<u>[11.1.3 参照]</u> 11. 副作用の項の発現頻度変更 11.1 重大な副作用 11.1.2 心停止（<u>0.2%</u>）、完全房室ブロック（頻度不明）、洞停止（頻度不明）、高度徐脈（頻度不明）	

別紙様式 4

医薬品リスク管理計画の実施状況

再審査申請時の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
・ <u>ショック（過度の血圧低下）</u> ・ <u>心停止、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈</u> ・ <u>心不全</u>	・ <u>該当なし</u>	・ 10 µg/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		
・ <u>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</u>		

再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 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：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）*</u> ・ 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：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）*</u>	・ 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：心房細動、心房粗動、洞性頻脈） ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）（敗血症に伴う頻脈性不整脈）の作成・提供

*：「医薬品リスク管理計画の策定について（平成 24 年 4 月 26 日付薬食審査発 0426 第 2 号・薬食安発 0426 第 1 号二課長通知）」に示された RMP が必要な時点より前に開始していた調査である。

別紙様式 5

使用成績調査の概要

調査の名称：オノアクト®特定使用成績調査 長期予後に関する調査 心機能低下例における頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動	
目的	日常診療下において、オノアクト（以下、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。 - 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） - 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。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	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（医薬品リスク管理計画策定以前より開始）
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、心房粗動の患者とする。
実施期間	調査期間：2014 年 6 月 1 日～2017 年 5 月 31 日（3 年間） 登録期間：2014 年 6 月 1 日～2016 年 5 月 31 日（2 年間）
目標症例数	800 例（解析対象症例数：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	209 施設
収集症例数	1122 例
安全性解析対象症例数	1121 例
有効性解析対象症例数	888 例
備考	調査の詳細な報告書：添付資料 2.5 実施計画書の変更： 2014 年 11 月 25 日：オノアクト点滴静注用 50 mg 承認による当該調査対象医薬品の追加 2015 年 4 月 10 日：オノアクト点滴静注用 150 mg 承認による当該調査対象医薬品の追加

別紙様式 6 製造販売後データベース調査の概要

製造販売後データベース調査は実施していないため添付しない。

別紙様式 7 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験は実施していないため添付しない。

別紙様式 8 追加のリスク最小化活動の概要

該当事項なし

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

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
感染症および寄生虫症	5	5	5	5	-	-
感染	1	1	1	1	-	-
肺炎	3	3	3	3	-	-
感染性胸水	1	1	1	1	-	-
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1	1	1	-	-
肺の悪性新生物	1	1	1	1	-	-
内分泌障害	1	1	1	1	-	-
甲状腺中毒クリーゼ	1	1	1	1	-	-
代謝および栄養障害	5	5	4	4	1	1
悪液質	1	1	1	1	-	-
脱水	1	1	1	1	-	-
低血糖	1	1	1	1	-	-
低カリウム血症	1	1	-	-	1	1
食欲減退	1	1	1	1	-	-
神経系障害	2	2	2	2	-	-
意識消失	1	1	1	1	-	-
可逆性脳血管収縮症候群	1	1	1	1	-	-
心臓障害	18	18	14	14	4	4
冠動脈攣縮	1	1	1	1	-	-
心房細動	1	1	1	1	-	-
徐脈	1	1	1	1	-	-
心不全	6	6	6	6	-	-
急性心不全	1	1	1	1	-	-
心筋症	1	1	1	1	-	-
心筋梗塞	1	1	-	-	1	1
頻脈	1	1	-	-	1	1
心室性期外収縮	1	1	-	-	1	1
心室性頻脈	3	3	2	2	1	1
ストレス心筋症	1	1	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
間質性肺疾患	1	1	1	1	-	-
胸水	1	1	-	-	1	1
呼吸停止	2	2	2	2	-	-
呼吸不全	1	1	1	1	-	-
胃腸障害	2	2	2	2	-	-
下痢	1	1	1	1	-	-
胃腸障害	1	1	1	1	-	-
肝胆道系障害	2	2	2	2	-	-
肝機能異常	1	1	1	1	-	-
肝障害	1	1	1	1	-	-
皮膚および皮下組織障害	2	2	1	1	1	1
薬疹	1	1	-	-	1	1
皮膚壊死	1	1	1	1	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	10	11	3	3	7	8
死亡	1	1	1	1	-	-
注射部位疼痛	1	1	-	-	1	1
注射部位変色	1	1	-	-	1	1
注入部位血管外漏出	4	4	-	-	4	4
投与部位腫脹	1	1	-	-	1	1
投与部位硬結	1	1	-	-	1	1
多臓器機能不全症候群	2	2	2	2	-	-

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
臨床検査	11	12	5	6	6	6
血中カテコールアミン増加	1	1	-	-	1	1
血中乳酸増加	1	1	-	-	1	1
血圧低下	1	1	1	1	-	-
血圧上昇	1	1	-	-	1	1
血中尿酸増加	1	1	1	1	-	-
心電図T波逆転	1	1	1	1	-	-
心拍数増加	1	1	-	-	1	1
心電図異常P波	1	1	1	1	-	-
尿量減少	2	2	1	1	1	1
肝酵素上昇	1	1	1	1	-	-
心電図変化	1	1	-	-	1	1

MedDRA/J version (24.0)

- 注) 同一症例において同一SOCの副作用・感染症が複数回発現した場合の例数は、1例として計算した。
- 注) 同一症例において同一PTの副作用・感染症が複数回発現した場合の件数は、1件として計算した。
 なお、SOCの件数は、SOCに属するPTの件数の和とした。
- 注) 同一症例において同一PTの副作用・感染症が異なる重篤性で複数回発現した場合は「重篤」として計算した。
 なお、SOCの例数は、同一症例において同一SOCに属する異なるPTが異なる重篤性で複数回発現した場合、「重篤」、「非重篤」それぞれ1例として計算した。
- 注) 「総数」の件数は「重篤」と「非重篤」の和とした。

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数													
	2013年11月22日 ～ 2014年1月4日	2014年1月5日 ～ 2014年7月4日	2014年7月5日 ～ 2015年1月4日	2015年1月5日 ～ 2015年7月4日	2015年7月5日 ～ 2016年7月4日	2016年7月5日 ～ 2017年7月4日	2017年7月5日 ～ 2018年7月4日	2018年7月5日 ～ 2019年7月4日	2019年7月5日 ～ 2020年1月4日	2020年1月5日 ～ 2020年7月4日	2020年7月5日 ～ 2021年1月4日	2021年1月5日 ～ 2021年7月4日	2021年7月5日 ～ 2021年8月21日	再審査期間中の 合計
感染症および寄生虫症	-	-	-	-	1例	2例	1例	-	-	-	-	1例	-	5例
感染	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
肺炎	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	-	-	3
感染性胸水	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	-	-	-	-	-	1例	-	-	-	-	-	-	-	1例
肺の悪性新生物	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
内分泌障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1例	1例
甲状腺中毒クリーゼ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
代謝および栄養障害	-	-	-	-	1例	3例	-	-	-	-	-	-	-	4例
悪液質	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
脱水	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
低血糖	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
食欲減退	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
神経系障害	-	-	-	-	-	-	-	2例	-	-	-	-	-	2例
意識消失	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
可逆性脳血管収縮症候群	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
心臓障害	-	1例	-	-	10例	19例	4例	5例	3例	-	-	1例	-	43例
冠動脈攣縮	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
心房細動	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
完全房室ブロック	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	2
徐脈	-	1	-	-	4	-	-	1	2	-	-	-	-	8
心停止	-	-	-	-	1	-	-	3	-	-	-	-	-	4
心不全	-	-	-	-	2	9	2	-	-	-	-	-	-	13
急性心不全	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	2
慢性心不全	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
うっ血性心不全	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	2
心肺停止	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	2
心原性ショック	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	-	-	3
心筋症	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
低心拍出量症候群	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	2
洞停止	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	2
心室性頻脈	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	2
ストレス心筋症	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
血管障害	-	-	1例	-	1例	1例	1例	1例	1例	-	-	-	-	6例
低血圧	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	2
ショック	-	-	1	-	-	-	1	1	1	-	-	-	-	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	-	-	1例	-	2例	-	1例	-	-	-	1例	-	5例
呼吸困難	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
間質性肺疾患	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
呼吸停止	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	2
呼吸不全	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
胃腸障害	-	-	-	-	-	1例	-	1例	-	-	-	-	-	2例
下痢	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
胃腸障害	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
肝胆道系障害	-	-	-	-	-	-	-	1例	-	-	-	1例	-	2例
肝機能異常	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
肝障害	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
皮膚および皮下組織障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1例	-	-	-	1例
皮膚壊死	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	-	-	1例	1例	1例	-	-	-	-	1例	-	4例
死亡	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
薬物相互作用	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
多臓器機能不全症候群	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	2

副作用等の種類		副作用・感染症の症例報告を行った症例数													再審査期間中の 合計
		2013年11月22日 ～ 2014年1月4日	2014年1月5日 ～ 2014年7月4日	2014年7月5日 ～ 2015年1月4日	2015年1月5日 ～ 2015年7月4日	2015年7月5日 ～ 2016年7月4日	2016年7月5日 ～ 2017年7月4日	2017年7月5日 ～ 2018年7月4日	2018年7月5日 ～ 2019年7月4日	2019年7月5日 ～ 2020年1月4日	2020年1月5日 ～ 2020年7月4日	2020年7月5日 ～ 2021年1月4日	2021年1月5日 ～ 2021年7月4日	2021年7月5日 ～ 2021年8月21日	
臨床検査		-	1例	-	1例	6例	4例	-	3例	-	-	-	3例	-	18例
血圧低下		-	1	-	1	4	4	-	2	-	-	-	2	-	14
血中尿酸増加		-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
心拍出量低下		-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
心電図T波逆転		-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
心電図異常P波		-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
駆出率減少		-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	2
尿量減少		-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
肝酵素上昇		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
出荷数量	バイアル(50mg)	■ ¹⁾	■ ²⁾	■ ³⁾	■ ⁴⁾	■ ⁵⁾	■ ⁶⁾	■ ⁷⁾	■ ⁸⁾	■ ⁹⁾	■ ¹⁰⁾	■ ¹¹⁾	■ ¹²⁾	■ ¹³⁾	/
	バイアル(150mg)	-	-	-	■ ⁴⁾	■ ⁵⁾	■ ⁶⁾	■ ⁷⁾	■ ⁸⁾	■ ⁹⁾	■ ¹⁰⁾	■ ¹¹⁾	■ ¹²⁾	■ ¹³⁾	
	原体換算 (kg)	■ ¹⁾	■ ²⁾	■ ³⁾	■ ⁴⁾	■ ⁵⁾	■ ⁶⁾	■ ⁷⁾	■ ⁸⁾	■ ⁹⁾	■ ¹⁰⁾	■ ¹¹⁾	■ ¹²⁾	■ ¹³⁾	

MedDRA/J version (24.0)

- 1) 2013.11.22～2013.12.31までの期間における出荷数量
2) 2014.1.1～2014.6.30までの期間における出荷数量
3) 2014.7.1～2014.12.31までの期間における出荷数量
4) 2015.1.1～2015.6.30までの期間における出荷数量
5) 2015.7.1～2016.6.30までの期間における出荷数量
6) 2016.7.1～2017.6.30までの期間における出荷数量
7) 2017.7.1～2018.6.30までの期間における出荷数量
8) 2018.7.1～2019.6.30までの期間における出荷数量
9) 2019.7.1～2019.12.31までの期間における出荷数量
10) 2020.1.1～2020.6.30までの期間における出荷数量
11) 2020.7.1～2020.12.31までの期間における出荷数量
12) 2021.1.1～2021.6.30までの期間における出荷数量
13) 2021.7.1～2021.8.21までの期間における出荷数量

別紙様式 12 追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

該当事項なし

別紙様式 13 外国措置報告の状況

該当事項なし

別紙様式 14 研究報告の状況

該当事項なし

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：特定使用成績調査〔長期予後に関する調査〕 (32-501)

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	1121
副作用等の発現症例数	63
副作用等の発現割合	5.62%
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例 (0.18%)
肺炎	2 (0.18%)
代謝および栄養障害	3例 (0.27%)
低血糖	1 (0.09%)
低カリウム血症	1 (0.09%)
食欲減退	1 (0.09%)
心臓障害	27例 (2.41%)
徐脈	7 (0.62%)
心不全	6 (0.54%)
急性心不全	2 (0.18%)
慢性心不全	1 (0.09%)
うっ血性心不全	2 (0.18%)
心肺停止	2 (0.18%)
心原性ショック	2 (0.18%)
低心拍出量症候群	1 (0.09%)
心筋梗塞	1 (0.09%)
洞停止	1 (0.09%)
心室性期外収縮	1 (0.09%)
心室性頻脈	2 (0.18%)
血管障害	7例 (0.62%)
低血圧	6 (0.54%)
ショック	1 (0.09%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3例 (0.27%)
呼吸困難	1 (0.09%)
胸水	1 (0.09%)
呼吸不全	1 (0.09%)
胃腸障害	1例 (0.09%)
下痢	1 (0.09%)
肝胆道系障害	2例 (0.18%)
肝機能異常	1 (0.09%)
肝障害	1 (0.09%)
臨床検査	28例 (2.50%)
血圧低下	24 (2.14%)
血中尿酸増加	1 (0.09%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.09%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.09%)
肝酵素上昇	1 (0.09%)
心電図変化	1 (0.09%)

MedDRA/J version (20.1)