

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 —

添付文書改訂のお知らせ

2022年8月

製造販売

ONO 小野薬品工業株式会社

お問い合わせ先：くすり相談室

電話 0120-626-190

受付時間 9:00～17:00

(土日・祝日・会社休日を除く)

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

短時間作用型 β_1 選択的遮断剤

注射用ランジオロール塩酸塩

オノアクト[®]点滴静注用 50mg
オノアクト[®]点滴静注用 150mg

ONOACT[®] for I. V. Infusion

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

このたび、標記製品の「小児の心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：上室頻拍、心房細動、心房粗動」の効能又は効果が追加承認されました。それに伴い、[4. 効能又は効果]、[5. 効能又は効果に関連する注意]、[6. 用法及び用量]、[7. 用法及び用量に関連する注意]、[8. 重要な基本的注意]、[9. 特定の背景を有する患者に関する注意]、[16. 薬物動態]、[17. 臨床成績]、[18. 薬効薬理]及び[23. 主要文献]を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、新しい添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。改訂後の電子化された添付文書につきましては、以下、ホームページに掲載されます。

・PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)

・医療関係者向け製品ホームページ (<https://www.ononavi1717.jp>)

なお、使用上の注意の改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「医薬品安全対策情報 DRUG SAFETY UPDATE (DSU)」No.311 (2022年9月発行予定)にも掲載されます。

1. 改訂内容 (____ : 追記又は変更、==== : 削除)

改訂後	改訂前
2022年8月改訂	2020年6月改訂
4. 効能又は効果	4. 効能又は効果
<成人>	
○手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置： 心房細動、心房粗動、洞性頻脈	○手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置： 心房細動、心房粗動、洞性頻脈
○手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置： 心房細動、心房粗動、洞性頻脈	○手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置： 心房細動、心房粗動、洞性頻脈
○心機能低下例における下記の頻脈性不整脈： 心房細動、心房粗動	○心機能低下例における下記の頻脈性不整脈： 心房細動、心房粗動
○生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合： 心室細動、血行動態不安定な心室頻拍	○生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合： 心室細動、血行動態不安定な心室頻拍
○敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈： 心房細動、心房粗動、洞性頻脈	○敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈： 心房細動、心房粗動、洞性頻脈
<小児>	
○心機能低下例における下記の頻脈性不整脈： 上室頻拍、心房細動、心房粗動	←追加

※次頁へ続く

改訂後	改訂前
5. 効能又は効果に関連する注意 〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉 5.1 省略(変更なし) 〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉 5.2 省略(変更なし) 〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉 5.3 省略(変更なし) 〈成人の心機能低下例における頻脈性不整脈、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合〉 5.4 省略(変更なし) 〈小児の心機能低下例における頻脈性不整脈〉 <u>5.5 ICU及びそれに準じた全身管理が可能な施設において、小児の心不全及び不整脈に対する治療の経験が十分にある医師のもとで、適切な対象患者を選択するとともに、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等、適切な処置を行うこと。</u> [8.1、8.2、8.12参照] 〈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〉 5.6～5.7 省略(番号繰り下げ) 〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉 5.8～5.11 省略(番号繰り下げ) 6. 用法及び用量 〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉 省略(変更なし) 〈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〉 省略(変更なし) 〈成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈〉 省略(変更なし) 〈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〉 省略(変更なし)	5. 効能又は効果に関連する注意 〈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 省略 〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉 5.2 省略 〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉 5.3 省略 〈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〉 5.4 省略 ⇐追加 〈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〉 5.5～5.6 省略 〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉 5.7～5.10 省略 6. 用法及び用量 〈手術時の手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〉 省略 〈手術後の循環動態監視下における手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〉 省略 〈心機能低下例における手記の頻脈性不整脈＝心房細動、心房粗動〉 省略 〈生命に危険のある手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〉 省略

※次頁へ続く

改訂後	改訂前																																																																																				
〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉 省略(変更なし) 7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉 7.1 ～ 7.4.2 省略(変更なし) 7.4.3 成人の心機能低下例における頻脈性不整脈 7.4.4 ～ 7.4.5 省略(変更なし) 7.4.6 小児の心機能低下例における頻脈性不整脈 体重に応じ薬液濃度を調整する。 (1) 本剤の投与速度を 0.5 ～ 5mL/ 時とする場合 <table><tr><th rowspan="2">投与量 体重</th><th colspan="2">用法及び用量</th><th rowspan="2">薬液濃度 (mg/mL)</th></tr><tr><th>投与開始時 1μg/kg/min</th><th>適宜調整 1～10μg/kg/min</th></tr><tr><td>2.5kg</td><td>0.5mL/時</td><td>0.5～5mL/時</td><td>0.3</td></tr><tr><td>5kg</td><td>0.5mL/時</td><td>0.5～5mL/時</td><td>0.6</td></tr><tr><td>10kg</td><td>0.5mL/時</td><td>0.5～5mL/時</td><td>1.2</td></tr><tr><td>20kg</td><td>0.5mL/時</td><td>0.5～5mL/時</td><td>2.4</td></tr><tr><td>30kg</td><td>0.5mL/時</td><td>0.5～5mL/時</td><td>3.6</td></tr><tr><td>40kg</td><td>0.5mL/時</td><td>0.5～5mL/時</td><td>4.8</td></tr><tr><td>50kg</td><td>0.5mL/時</td><td>0.5～5mL/時</td><td>6</td></tr><tr><td>60kg</td><td>0.5mL/時</td><td>0.5～5mL/時</td><td>7.2</td></tr><tr><td>70kg</td><td>0.5mL/時</td><td>0.5～5mL/時</td><td>8.4</td></tr></table> (2) 本剤の投与速度を 1 ～ 10mL/ 時とする場合 <table><tr><th rowspan="2">投与量 体重</th><th colspan="2">用法及び用量</th><th rowspan="2">薬液濃度 (mg/mL)</th></tr><tr><th>投与開始時 1μg/kg/min</th><th>適宜調整 1～10μg/kg/min</th></tr><tr><td>2.5kg</td><td>1mL/時</td><td>1～10mL/時</td><td>0.15</td></tr><tr><td>5kg</td><td>1mL/時</td><td>1～10mL/時</td><td>0.3</td></tr><tr><td>10kg</td><td>1mL/時</td><td>1～10mL/時</td><td>0.6</td></tr><tr><td>20kg</td><td>1mL/時</td><td>1～10mL/時</td><td>1.2</td></tr><tr><td>30kg</td><td>1mL/時</td><td>1～10mL/時</td><td>1.8</td></tr><tr><td>40kg</td><td>1mL/時</td><td>1～10mL/時</td><td>2.4</td></tr><tr><td>50kg</td><td>1mL/時</td><td>1～10mL/時</td><td>3</td></tr><tr><td>60kg</td><td>1mL/時</td><td>1～10mL/時</td><td>3.6</td></tr><tr><td>70kg</td><td>1mL/時</td><td>1～10mL/時</td><td>4.2</td></tr></table> 〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合、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（成人では収縮期血圧 90mmHgを、小児では収縮期血圧が投与直前値から 20%以上の低下を目安とする）あるいは過度の心拍数減少（成人では心拍数60	投与量 体重	用法及び用量		薬液濃度 (mg/mL)	投与開始時 1 μ g/kg/min	適宜調整 1～10 μ g/kg/min	2.5kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	0.3	5kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	0.6	10kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	1.2	20kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	2.4	30kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	3.6	40kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	4.8	50kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	6	60kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	7.2	70kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	8.4	投与量 体重	用法及び用量		薬液濃度 (mg/mL)	投与開始時 1 μ g/kg/min	適宜調整 1～10 μ g/kg/min	2.5kg	1mL/時	1～10mL/時	0.15	5kg	1mL/時	1～10mL/時	0.3	10kg	1mL/時	1～10mL/時	0.6	20kg	1mL/時	1～10mL/時	1.2	30kg	1mL/時	1～10mL/時	1.8	40kg	1mL/時	1～10mL/時	2.4	50kg	1mL/時	1～10mL/時	3	60kg	1mL/時	1～10mL/時	3.6	70kg	1mL/時	1～10mL/時	4.2	〈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〉 省略 7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉 7.1 ～ 7.4.2 省略 7.4.3 心機能低下例における頻脈性不整脈 7.4.4 ～ 7.4.5 省略 ⇐追加 〈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 90mmHg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。
投与量 体重		用法及び用量			薬液濃度 (mg/mL)																																																																																
	投与開始時 1 μ g/kg/min	適宜調整 1～10 μ g/kg/min																																																																																			
2.5kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	0.3																																																																																		
5kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	0.6																																																																																		
10kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	1.2																																																																																		
20kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	2.4																																																																																		
30kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	3.6																																																																																		
40kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	4.8																																																																																		
50kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	6																																																																																		
60kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	7.2																																																																																		
70kg	0.5mL/時	0.5～5mL/時	8.4																																																																																		
投与量 体重	用法及び用量		薬液濃度 (mg/mL)																																																																																		
	投与開始時 1 μ g/kg/min	適宜調整 1～10 μ g/kg/min																																																																																			
2.5kg	1mL/時	1～10mL/時	0.15																																																																																		
5kg	1mL/時	1～10mL/時	0.3																																																																																		
10kg	1mL/時	1～10mL/時	0.6																																																																																		
20kg	1mL/時	1～10mL/時	1.2																																																																																		
30kg	1mL/時	1～10mL/時	1.8																																																																																		
40kg	1mL/時	1～10mL/時	2.4																																																																																		
50kg	1mL/時	1～10mL/時	3																																																																																		
60kg	1mL/時	1～10mL/時	3.6																																																																																		
70kg	1mL/時	1～10mL/時	4.2																																																																																		

※次頁へ続く

改訂後	改訂前
回/分を、小児では生後3ヵ月以上2歳未満は心拍数75回/分を、2歳以上は心拍数60回/分を目安とする)が生じた場合は、減量するか投与を中止すること。 〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉 7.6 省略(変更なし) 〈成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合、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。 [17.1.6-17.1.9 参照] 〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉 7.8 省略(変更なし)	〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉 7.6 省略 〈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 省略
8. 重要な基本的注意 〈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。[5.3-5.5、5.9、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、5.5、5.9 参照] 8.3～8.5 省略(変更なし) 〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉 8.6～8.9 省略(変更なし) 〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉 8.10 省略(変更なし) 〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉 8.11 省略(変更なし) 〈成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合、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、5.5、5.9、5.10、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、〈成人及び小児の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	8. 重要な基本的注意 〈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] 8.3～8.5 省略 〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉 8.6～8.9 省略 〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉 8.10 省略 〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉 8.11 省略 〈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

※次頁へ続く

改訂後	改訂前
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。 8.14 省略(変更なし) 〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉 8.15 省略(変更なし) 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 〈効能共通〉 9.1.1 ～ 9.1.7 省略(変更なし) 〈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〉 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。^[5.10、8.12 参照] 〈成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉 9.1.9 ～ 9.6 省略(変更なし) 9.7 小児等 〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉 低出生体重児、新生児及び3ヵ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。 〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、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〉 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 9.8 高齢者 省略(変更なし) 16. 薬物動態 16.1 省略(変更なし) 16.3 分布 ヒト血清・・・(中略)・・・である (<i>in vitro</i>、限外ろ過法)。³⁾	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。 8.14 省略 〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉 8.15 省略 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 〈効能共通〉 9.1.1 ～ 9.1.7 省略 〈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〉 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。^[5.9、8.12 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〉 9.1.9 ～ 9.6 省略 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 9.8 高齢者 省略 16. 薬物動態 16.1 省略 16.3 分布 ヒト血清・・・(中略)・・・である (<i>in vitro</i>、限外ろ過法)。⁴⁾

※次頁へ続く

改訂後	改訂前						
16.4 代謝 本剤は・・・(中略)・・・推定された。³⁾ また、本剤・・・(中略)・・・示さなかった(<i>in vitro</i>)。⁴⁾ [9.1.4、9.3.1 参照] 16.5 排泄 省略(変更なし) 16.6 特定の背景を有する患者 16.6.1 肝障害患者 肝障害患者 6 例・・・(中略)・・・示された。⁵⁾ [9.3.1 参照] 表(省略[変更なし]) 16.6.2 小児 小児の心機能低下例に伴う頻脈性不整脈患者 21 例に本剤を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血中濃度の平均値は 150ng/mL、全身クリアランス (CLtot) の平均値は 56.4mL/min/kg であった。⁶⁾ <table><tr><td></td><td><u>血中濃度</u> (ng/mL)</td><td><u>CLtot</u> (mL/min/kg)</td></tr><tr><td><u>平均値±標準偏差</u></td><td><u>150±94.1</u></td><td><u>56.4±39.8</u></td></tr></table>		<u>血中濃度</u> (ng/mL)	<u>CLtot</u> (mL/min/kg)	<u>平均値±標準偏差</u>	<u>150±94.1</u>	<u>56.4±39.8</u>	16.4 代謝 本剤は・・・(中略)・・・推定された。⁴⁾ また、本剤・・・(中略)・・・示さなかった(<i>in vitro</i>)。⁵⁾ [9.1.4、9.3.1 参照] 16.5 排泄 省略 16.6 特定の背景を有する患者 16.6.1 肝障害患者 肝障害患者 6 例・・・(中略)・・・示された。³⁾ [9.3.1 参照] 表(省略) ←追加
	<u>血中濃度</u> (ng/mL)	<u>CLtot</u> (mL/min/kg)					
<u>平均値±標準偏差</u>	<u>150±94.1</u>	<u>56.4±39.8</u>					
17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉 17.1.1 国内第Ⅲ相試験 プラセボを対照とした・・・(中略)・・・消失した。^{7,8)} [8.5 参照] 17.1.2 国内臨床試験 二重盲検比較試験・・・(中略)・・・されている。^{7～10)} 17.1.3 国内第Ⅲ相試験 本剤を・・・(中略)・・・認められていない。¹⁰⁾ 主な副作用は、低血圧であった。[7.6 参照] 〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉 17.1.4 国内第Ⅲ相試験 プラセボを対照とした・・・(中略)・・・確認された。¹¹⁾ 安全性評価対象 98 例中、主な副作用は、低血圧 11 例(11.2%)であった。 17.1.5 国内臨床試験 二重盲検比較試験・・・(中略)・・・であった。^{11～13)} なお、後期第Ⅱ相試験¹³⁾及び第Ⅲ相二重盲検比較試験¹¹⁾は手術後7日以内で実施されている。[8.4 参照]	17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉 17.1.1 国内第Ⅲ相試験 プラセボを対照とした・・・(中略)・・・消失した。^{6,7)} [8.5 参照] 17.1.2 国内臨床試験 二重盲検比較試験・・・(中略)・・・されている。^{6～9)} 17.1.3 国内第Ⅲ相試験 本剤・・・(中略)・・・認められていない。⁹⁾ 主な副作用は、低血圧であった。[7.6 参照] 〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉 17.1.4 国内第Ⅲ相試験 プラセボを対照とした・・・(中略)・・・確認された。¹⁰⁾ 安全性評価対象 98 例中、主な副作用は、低血圧 11 例(11.2%)であった。 17.1.5 国内臨床試験 二重盲検比較試験・・・(中略)・・・であった。^{10～12)} なお、後期第Ⅱ相試験¹²⁾及び第Ⅲ相二重盲検比較試験¹⁰⁾は手術後7日以内で実施されている。[8.4 参照]						

※次頁へ続く

改訂後	改訂前
〈成人の心機能低下例における頻脈性不整脈〉 17.1.6 国内後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験 20歳以上の非周術期の心機能低下例における頻脈性不整脈(心房細動・粗動)を対象に、ジゴキシンを対照とした単盲検比較試験を実施した。治療薬投与前のNYHA心機能分類がⅢ度又はⅣ度、かつ左心室駆出率が25～50%の患者が対象とされた。主要評価項目である治療薬投与開始2時間後における治療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、本剤群は目標達成率を増加させた。また、安全性評価対象93例中8例(8.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、血圧低下・収縮期血圧低下・低血圧4例(4.3%)であった。なお、本剤は1μg/kg/minにて静脈内持続投与を開始し、原則1μg/kg/minの増減幅で適宜調節し、最大投与量として10μg/kg/minを超えないこととした。¹⁴⁾ 表(省略[変更なし]) 上記試験において、・・・(中略)・・・示した。¹⁴⁾ [7.7 参照] 表(省略[変更なし]) 〈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〉 17.1.7 国内後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験 クラスⅢ抗不整脈剤・・・(中略)・・・示した。¹⁵⁾ [5.7、7.7 参照] 表(省略[変更なし]) 〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉 17.1.8 国内後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験 敗血症に伴う・・・(中略)・・・とした。¹⁶⁾[7.7、7.8 参照] 表(省略[変更なし]) 副次評価項目・・・(中略)・・・であった。¹⁶⁾ 〈小児の心機能低下例における頻脈性不整脈〉 17.1.9 国内後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験 3ヵ月～15歳未満の先天性心疾患の術後及び非周術期の心機能低下例における頻脈性不整脈(上室頻拍、心房細動、心房粗動)を対象に非盲検非対照試験を実施した。治療薬投与前のNYHA心機能分類又はRoss心機能分類がⅢ度又はⅣ度で、 ①不整脈発作前の体心室駆出率が25～50%の	〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉 17.1.6 国内後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験 心機能低下例における頻脈性不整脈(心房細動・粗動)を対象に、ジゴキシンを対照とした単盲検比較試験を実施した。主要評価項目である治療薬投与開始2時間後における治療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、本剤群は目標達成率を増加させた。また、安全性評価対象93例中8例(8.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、血圧低下・収縮期血圧低下・低血圧4例(4.3%)であった。なお、本剤は1μg/kg/minにて静脈内持続投与を開始し、原則1μg/kg/minの増減幅で適宜調節し、最大投与量として10μg/kg/minを超えないこととした。¹³⁾ 表(省略) 上記試験において、・・・(中略)・・・示した。¹³⁾ [7.7 参照] 表(省略) 〈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〉 17.1.7 国内後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験 クラスⅢ抗不整脈剤・・・(中略)・・・示した。¹⁴⁾ [5.6、7.7 参照] 表(省略) 〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉 17.1.8 国内後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験 敗血症に伴う・・・(中略)・・・とした。¹⁵⁾[7.7、7.8 参照] 表(省略[変更なし]) 副次評価項目・・・(中略)・・・であった。¹⁵⁾ ←追加

※次頁へ続く

改訂後		改訂前																
患者、又は②不整脈発作前の心機能・循環維持に静注の強心薬を投与している、若しくは補助循環装置の管理下の患者が対象とされた。組み入れられた25例全例が上室頻拍であり、上室頻拍の内訳は、心房頻拍9例、不適切洞頻脈*8例、接合部異所性頻拍6例、房室結節リエントリー頻拍1例、接合部異所性頻拍及び房室結節リエントリー頻拍の併発1例であった。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割合(目標達成被験者の割合)は48.0%(12/25例)であり、点推定値は事前に規定した閾値有効率38.0%を上回った。また、各年齢層で同様の結果であった。安全性評価対象25例中6例(24.0%)に副作用が認められた。副作用は血圧低下・低血圧5例(20.0%)及び末梢冷感1例(4.0%)であった。なお、本剤は1μg/kg/minにて静脈内持続投与を開始し、原則1μg/kg/minの増減幅で適宜調節し、最大投与量として10μg/kg/minを超えないこととした。⁶⁾ [7.7参照] *:不適切洞頻脈は、洞性頻脈との識別のため、鎮静剤投与や体温管理等を実施しても頻脈が持続する場合とした。																		
		←追加																
	<table><tr><th></th><th>全体 (N=25)</th><th>3ヵ月以上 1歳未満 (N=9)</th><th>1歳以上 7歳未満 (N=13)</th><th>7歳以上 15歳未満 (N=3)</th></tr><tr><td>目標達成 被験者割合 n(%)</td><td>12 (48.0)</td><td>4 (44.4)</td><td>6 (46.2)</td><td>2 (66.7)</td></tr><tr><td>95% 信頼区間 (正規近似)</td><td>[28.4, 67.6]</td><td>[12.0, 76.9]</td><td>[19.1, 73.3]</td><td>[13.3, 100]</td></tr></table>		全体 (N=25)	3ヵ月以上 1歳未満 (N=9)	1歳以上 7歳未満 (N=13)	7歳以上 15歳未満 (N=3)	目標達成 被験者割合 n(%)	12 (48.0)	4 (44.4)	6 (46.2)	2 (66.7)	95% 信頼区間 (正規近似)	[28.4, 67.6]	[12.0, 76.9]	[19.1, 73.3]	[13.3, 100]		
	全体 (N=25)	3ヵ月以上 1歳未満 (N=9)	1歳以上 7歳未満 (N=13)	7歳以上 15歳未満 (N=3)														
目標達成 被験者割合 n(%)	12 (48.0)	4 (44.4)	6 (46.2)	2 (66.7)														
95% 信頼区間 (正規近似)	[28.4, 67.6]	[12.0, 76.9]	[19.1, 73.3]	[13.3, 100]														
副次評価項目である各時点の心拍数及び洞調律への復帰において、本剤は投与後速やかな効果を示した。⁶⁾																		
	<table><tr><th></th><th>投与直前</th><th>30分後</th><th>1時間後</th><th>2時間後</th></tr><tr><td>心拍数 (回/分)^{a)}</td><td>158.0 ±19.0</td><td>147.5 ±24.8</td><td>136.0 ±24.5</td><td>130.3 ±24.1</td></tr><tr><td>洞調律 復帰率^{b)}</td><td>—</td><td>20.0% (3/15例)</td><td>31.3% (5/16例)</td><td>40.0% (6/15例)</td></tr></table>		投与直前	30分後	1時間後	2時間後	心拍数 (回/分) ^{a)}	158.0 ±19.0	147.5 ±24.8	136.0 ±24.5	130.3 ±24.1	洞調律 復帰率 ^{b)}	—	20.0% (3/15例)	31.3% (5/16例)	40.0% (6/15例)		
	投与直前	30分後	1時間後	2時間後														
心拍数 (回/分) ^{a)}	158.0 ±19.0	147.5 ±24.8	136.0 ±24.5	130.3 ±24.1														
洞調律 復帰率 ^{b)}	—	20.0% (3/15例)	31.3% (5/16例)	40.0% (6/15例)														
a) 平均値 ± 標準偏差 b) 治験薬投与直前の時点で洞調律無の被験者を対象とした。																		

※次頁へ続く

改訂後	改訂前
18. 薬効薬理 18.2 薬理作用 18.2.1 β_1 受容体選択性 (1) ランジオロール塩酸塩の… (中略)…である (<i>in vitro</i>)。¹⁷⁾ (2) ランジオロール塩酸塩の… (中略)…である (<i>in vitro</i>)。¹⁸⁾ (3) ランジオロール塩酸塩の… (中略)…しない (<i>in vitro</i>)。¹⁸⁾ 18.2.2 β 遮断作用の持続性 イソプロテレノール投与… (中略)…消失半減期は60分以上である。¹⁸⁾ 18.2.3 不整脈に対する作用 交感神経電気刺激誘発… (中略)…抑制作用を示す(イヌ)。¹⁹⁾ 18.2.4 頻脈時の心拍出量減少に対する作用 アドレナリン投与… (中略)…可能性がある (イヌ)。²⁰⁾ 18.2.5 その他の作用 (1) 膜安定化作用… (中略)…は認められない (<i>in vitro</i>)。^{18,21)} (2) イソプロテレノール処置… (中略)…抑制する (イヌ)。²²⁾ 18.2.6 薬力学的薬物相互作用 ジギタリス製剤、… (中略)…相乗的に増強される(イヌ)。²³⁾ [10.2 参照] 23. 主要文献 1)～2) 省略(変更なし) 3) 恒川 健ほか：薬物動態, 1997；12：31-41 4) 中出 進ほか：CYP分子種への影響(社内資料) 5) 高畑武功ほか：Drugs R D, 6：2005；385-394 6) 小野薬品工業：〈小児の心機能低下例における頻脈性不整脈〉後期第Ⅱ/Ⅲ相試験 (社内資料；2022年8月24日承認、CTD 2.7.6.1) 7)～15) 省略(番号繰り下げ) 16) 垣花泰之ほか：Lancet Respir. Med., 2020；8：863-872 17)～23) 省略(番号繰り下げ)	18. 薬効薬理 18.2 薬理作用 18.2.1 β_1 受容体選択性 (1) ランジオロール塩酸塩の… (中略)…である (<i>in vitro</i>)。¹⁶⁾ (2) ランジオロール塩酸塩の… (中略)…である (<i>in vitro</i>)。¹⁷⁾ (3) ランジオロール塩酸塩の… (中略)…しない (<i>in vitro</i>)。¹⁷⁾ 18.2.2 β 遮断作用の持続性 イソプロテレノール投与… (中略)…消失半減期は60分以上である。¹⁷⁾ 18.2.3 不整脈に対する作用 交感神経電気刺激誘発… (中略)…抑制作用を示す(イヌ)。¹⁸⁾ 18.2.4 頻脈時の心拍出量減少に対する作用 アドレナリン投与… (中略)…可能性がある (イヌ)。¹⁹⁾ 18.2.5 その他の作用 (1) 膜安定化作用… (中略)…は認められない (<i>in vitro</i>)。^{17,20)} (2) イソプロテレノール処置… (中略)…抑制する (イヌ)。²¹⁾ 18.2.6 薬力学的薬物相互作用 ジギタリス製剤、… (中略)…相乗的に増強される(イヌ)。²²⁾ [10.2 参照] 23. 主要文献 1)～2) 省略 3) 高畑武功ほか：Drugs R D, 6：2005；385-394 4) 恒川 健ほか：薬物動態, 1997；12：31-41 5) 中出 進ほか：CYP分子種への影響(社内資料) 6)～14) 省略 15) 小野薬品工業：〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉後期第Ⅱ/Ⅲ相試験 (社内資料；2020年6月29日承認、CTD 2.7.6.1) 16)～22) 省略

2. 改訂理由

本剤において「小児の心機能低下例における頻脈性不整脈：上室頻拍、心房細動、心房粗動」の効能又は効果の追加承認を2022年8月に取得しました。〔4. 効能又は効果〕及び〔6. 用法及び用量〕を追加したことに伴い、以下の項目を改訂しました。

《5. 効能又は効果に関連する注意 改訂理由》

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈、敗血症に伴う頻脈性不整脈〉

5.1において、小児の心機能低下例においても成人の心機能低下例における頻脈性不整脈と同様の注意が必要と考えられたことから、「成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈」として小児に対する注意を追加しました。

〈小児の心機能低下例における頻脈性不整脈〉

5.5について、成人の注意喚起とは区別し、本剤を小児に使用する際の注意喚起を新たに記載しました。本剤を使用する際の医療施設、使用する医師及び心拍数、血圧の管理について明確にするとともに、治験の投与対象であった心機能低下例の定義等をご確認いただき、心不全が悪化するリスク並びに悪化した際の注意を喚起するため、記載しました。

《6. 用法及び用量 改訂理由》

「新記載要領に基づく添付文書等の作成の留意点(Q&A)について」のQA25を踏まえ、用法及び用量の記載を、既承認の適応の記載も合わせて簡略化し、成人及び小児の記載をまとめました。

《7. 用法及び用量に関連する注意 改訂理由》

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

7.5について、安全性を考慮し投与速度を低下させる具体的な目安として、小児では血圧の正常値は年齢ごとに異なるため、投与直前値から20%以上の低下を目安としました。過度の心拍数減少については、心拍数の正常値の下限を参考に目安値を設定しました。

《9. 特定の背景を有する患者に関する注意 改訂理由》

9.7について、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈患者を対象としたONO-1101-31試験では低出生体重児、新生児及び3ヵ月未満の乳児は対象としていなかったため記載しました。

また、〔7. 用法及び用量に関連する注意〕、〔8. 重要な基本的注意〕、〔9. 特定の背景を有する患者に関する注意〕、〔16. 薬物動態〕、〔17. 臨床成績〕、〔18. 薬効薬理〕及び〔23. 主要文献〕の項において、今回の効能追加に伴う注意事項を追記するとともに、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈を対象にした臨床試験成績に基づき、記載を整備しました。