2.7.3 臨床的有効性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 対象患者及び選択・除外基準 5
2.7.3.1.2 用法・用量及び投与期間 8
2.7.3.1.3 解析対象集団 8
2.7.3.1.4 有効性評価項目 8
2.7.3.1.5 試験デザイン 9
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.3.2.1 後期第II相／第III相試験（ONO-1101-30 試験）・・・添付資料 5.3.5.2-1 9
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.3.3.1 試験対象集団 10
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 26
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 31
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 34
2.7.3.4.1 本剤の用法・用量（案）を設定した根拠 34
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 40
2.7.3.6 付録 40
2.7.3.7 参考文献 40

表

表 2.7.3.1-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約（ONO-1101-30 試験） 6
表 2.7.3.1-2 対象患者，選択基準，除外基準（ONO-1101-30 試験） 7
表 2.7.3.1-3 有効性評価項目（ONO-1101-30 試験） 9
表 2.7.3.3-1 人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1101-30 試験） 12
表 2.7.3.3-2 前治療（ONO-1101-30 試験） 16
表 2.7.3.3-3 併用治療（ONO-1101-30 試験） 17
表 2.7.3.3-4 解析対象集団の除外理由（ONO-1101-30 試験） 22
表 2.7.3.3-5 治験中止理由の内訳（ONO-1101-30 試験） 23
表 2.7.3.3-6 治験薬投与中止理由の内訳（ONO-1101-30 試験） 24
表 2.7.3.3-7 治験薬投与中止例及び治験薬投与中止理由（ONO-1101-30 試験） 25
表 2.7.3.3-8 治験中止例及び治験中止理由（ONO-1101-30 試験） 26

表 2.7.3.3-9　有効性評価期間（48 時間）における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率（ONO-1101-30 試験）.....27
表 2.7.3.3-10　用量設定期間終了 6，12，24 時間後における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率（ONO-1101-30 試験）.....28
表 2.7.3.3-11　血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数（ONO-1101-30 試験）.....29
表 2.7.3.3-12　血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の単位時間当たりの発作回数（ONO-1101-30 試験）.....30
表 2.7.3.3-13　治験薬投与開始 30 日後の被験者の転帰（ONO-1101-30 試験）.....31
表 2.7.3.3-14　有効性評価期間（48 時間）における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率に対するサブグループ解析結果（ONO-1101-30 試験）.....33
表 2.7.3.4-1　国内臨床研究概要一覧.....36
表 2.7.3.4-2　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-1101-30 試験）.....38

図

図 2.7.3.3-1　血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-1101-30 試験）.....27

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容又は名称（英語）	内容又は名称（日本語）
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
BNP	Brain Natriuretic Peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
CI	Confidence Interval	信頼区間
CRT-D	Cardiac Resynchronization Therapy - Defibrillator	両心室ペーシング機能付植込み型除細動器
ENR	Enrolled Set	本登録集団
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator	植込み型除細動器
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction	左室駆出率
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
SAF	Safety Set	安全性評価項目における解析対象集団
SD	Standard Deviation	標準偏差
TdP	Torsades de pointes	トルサード　ド　ポアント
VF	Ventricular Fibrillation	心室細動
VT	Ventricular Tachycardia	心室頻拍
hANP	human Atrial Natriuretic Peptide	ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド

2.7.3.1 背景及び概観

ONO-1101（以下，本剤）の臨床的有効性は，心室性不整脈患者を対象とした後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（ONO-1101-30 試験）の 1 試験のみで評価した．本治験の要約を表 2.7.3.1-1，本治験の対象患者，選択基準，除外基準を表 2.7.3.1-2 に示した．

2.7.3.1.1 対象患者及び選択・除外基準

ONO-1101-30 試験は「再発性の心室性不整脈患者」を対象とした．

原則として，患者本人から同意取得するため，同意取得時の年齢の下限を 20 歳と設定した．また，本剤は既承認の効能・効果（「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」及び「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」）の適応において，既に多くの高齢者に安全に使用されていること，心室性不整脈は高齢者に多いことが報告されていること，及び市販後の使用成績調査から 65 歳以上の副作用発現症例率は 65 歳未満と比べ有意な差はないことが確認されていることから，年齢上限は規定しなかった．さらに，Ⅲ群抗不整脈薬無効例に対する本剤の再発抑制効果を評価するために，不整脈薬物治療に関するガイドラインに準じて適切に治療［アミオダロン塩酸塩（経口，静注），ニフェカラント塩酸塩（静注）又はソタロール塩酸塩（経口）の投与］されているにもかかわらず，同意取得前 24 時間以内に血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の再発が確認されている患者を選択した．

適切に有効性評価を行うため，虚血に起因する一時的な心室頻拍又は心室細動発作を発現した患者を除外する目的で，経皮的冠動脈形成術時の再灌流による一時的な心室頻拍又は心室細動を発現した患者及び冠動脈の閉塞又は冠動脈の狭窄後の一時的な心室頻拍若しくは心室細動を発現した患者を除外した．また，薬効評価が適切に行えない状態の患者を除外する目的で，手術中の患者を除外した．さらに，副次評価項目にて治験薬投与開始 30 日後の被験者の転帰を評価する上で，対象疾患以外の原因により治験期間中に死亡する危険性が高い患者を除外する目的で，心臓疾患以外の原因により治験期間中に死亡する危険性の高い患者，補助人工心臓の植込み患者及び進行性の悪性新生物を有する患者を除外した．

表 2.7.3.1-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約（ONO-1101-30 試験）

試験名 （試験番号）	試験 報告書 添付場所	施設数 ---------- 被験者数	試験 期間	試験の目的 ---------- 試験デザイン	投与期間	用法・用量	対象患者	主要評価項目
後期第Ⅱ相 ／第Ⅲ相試験 （ONO-1101-30）	5.3.5.2-1	9 施設 ---------- 29 名 （SAF）	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	有効性及び安全性の検討 ---------- 多施設共同非盲検非対照試験	用量設定期間： 1 時間 有効性評価期間： 48 時間 任意投与期間： 投与開始 120 時間（5 日間）後まで継続投与可能	1 μg/kg/min で静脈内持続投与を開始し，用量設定期間中に原則 10 μg/kg/min まで増量 有効性評価期間及び任意投与期間中に 40 μg/kg/min まで増量可	再発性の心室性不整脈患者	有効性評価期間（48 時間）における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率

表 2.7.3.1-2　対象患者，選択基準，除外基準（ONO-1101-30 試験）

対象患者	再発性の心室性不整脈患者
選択基準	下記のすべての基準を満たす患者を選択した． 1.　年齢：20 歳以上（同意取得時） 2.　性別：不問 3.　入院・外来の別：入院（治験薬投与時） 4.　以下のいずれかの抗不整脈薬（静注・経口）が投与されているにもかかわらず，同意取得※前 24 時間以内に血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の再発が確認されている患者．ただし，経口剤の抗不整脈薬に関しては，各薬剤の添付文書に従った最大維持用量あるいは最大忍容用量を同一用法・用量で 1 カ月以上投与している患者に限る． ・　アミオダロン塩酸塩 ・　ニフェカラント塩酸塩 ・　ソタロール塩酸塩
	血行動態不安定な心室頻拍の定義 「収縮期血圧が 80 mmHg 未満」若しくは「不整脈の停止に非薬物治療が必要と判断するショック様な臨床的兆候を有する」
	※血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の再発が確認される前に同意取得した患者については，再発後に同意継続の意思確認を必ず行い，その日時を当該被験者の同意取得の起点とした．
除外基準	下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した． 1.　経皮的冠動脈形成術時の再灌流による一時的な心室頻拍あるいは心室細動を発現した患者，冠動脈の閉塞，又は冠動脈の狭窄後の一時的な心室頻拍あるいは心室細動を発現した患者 2.　心原性ショックの患者，あるいは昇圧療法を実施しても収縮期血圧が 90 mmHg 未満の患者（ただし，心室頻拍あるいは心室細動に起因するものは除く） 3.　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 4.　房室ブロック（Ⅱ度以上），洞不全症候群などの徐脈性不整脈患者（ただし，一時的あるいは永久的ペースメーカ治療を適切に施している場合は除く） 5.　肺動脈性肺高血圧症による右心不全のある患者 6.　未治療の褐色細胞腫の患者 7.　手術中の患者 8.　心臓疾患以外の原因により，治験期間中に死亡する危険性の高い患者 9.　補助人工心臓の植込み患者 10.　進行性の悪性新生物を有する患者 11.　重篤なアレルギー既往のある患者 12.　妊娠中，授乳中並びに妊娠している可能性のある患者，又は治験期間中に妊娠を希望している患者 13.　他のすべての未承認薬の投与（臨床研究による投与や，未承認の配合薬，新剤形薬も含む）終了後から治験薬投与開始までに 4 カ月を経過していない患者 14.　過去にランジオロール塩酸塩を投与されたことがある患者 15.　対象疾患の発症あるいは悪化により同意能力を欠く状態となる前から，認知症の合併などにより既に同意能力を欠く状態であると判断される患者 16.　その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者

2.7.3.1.2 用法・用量及び投与期間

治験薬 1 バイアル（150 mg）につき，生理食塩液 50 mL に溶解し，治験薬溶解液（薬液濃度 3 mg/mL）を調製した．調製した治験薬溶解液は，シリンジポンプを用いて，1 μg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始し，用量設定期間中に原則 10 μg/kg/min まで増量することとした．治験薬は，必須投与期間 49 時間［用量設定期間（1 時間）＋有効性評価期間（48 時間）］に引き続き，投与開始 120 時間（5 日間）後まで継続投与可能とした．有効性評価期間中に血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動が再発し，忍容性が認められる場合，40 μg/kg/min まで増量を可とした．なお，任意投与期間における最大投与量も 40 μg/kg/min までとした．

2.7.3.1.3 解析対象集団

ONO-1101-30 試験の有効性評価項目における主たる解析対象集団は Full Analysis Set（FAS）とした．なお，FAS は表 2.7.3.1-2 に示した選択基準の 4 を満たし，用量設定期間完了後の有効性データが一つでも存在し，血行動態不安定な心室頻拍／心室細動の再発なく用量設定期間を完了し，有効性評価期間に入った被験者の集団とした．

2.7.3.1.4 有効性評価項目

ONO-1101-30 試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1-3 に示した．

有効性の主要評価項目は，本剤の血行動態不安定な心室頻拍／心室細動の発作再発抑制効果を検討するために設定した．なお，本剤の有効性評価期間は，Miwa らの報告 [1] において，再発性の心室性不整脈に対する本剤の平均投与期間が 29±31 時間であったことを考慮し，発作を抑制できたと判断可能な期間として，他の抗不整脈薬の臨床試験 [2] でも設定された 48 時間とした．

有効性の副次評価項目 1 は，血行動態不安定な心室頻拍／心室細動の発作再発例に対する本剤の効果を検討するために設定した．本治験の対象患者は心室頻拍や心室細動などの危険な不整脈が頻発する病態である Electrical storm の状態にあるため，比較的短期間に発作を繰り返す患者が多い．有効性評価期間中に発作を再発した被験者においても，本剤の臨床的意義である Electrical storm の状態を脱却しつつあることを確認するため，経時的な発作の頻度を評価する目的で設定した．

有効性の副次評価項目 2 は，対象疾患が致死性不整脈であり，本剤による治療介入が被験者の転帰に及ぼす影響を検討するために設定した．なお，Miwa らの報告 [1] では，死亡率は 40.5%（17/42 名）であり，生存患者の平均入院期間は 30±38 日であることから，評価期間として治験薬投与開始 30 日後を設定した．

表 2.7.3.1-3　有効性評価項目（ONO-1101-30 試験）

主要評価項目	有効性評価期間（48 時間）における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率 ＜血行動態不安定な心室頻拍の定義＞ 「収縮期血圧が 80 mmHg 未満」若しくは「不整脈の停止に非薬物治療が必要と判断するショック様な臨床的兆候を有する」
副次評価項目	1.　血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数 2.　治験薬投与開始 30 日後の被験者の転帰

2.7.3.1.5　　試験デザイン

ONO-1101-30 試験は，多施設共同非盲検非対照試験とした．

対象疾患は生命に危険のある心室性不整脈で難治性かつ緊急治療を要する状態であること，及び本治験は既存薬が無効又は忍容性のない患者を対象とすることから，対照薬を設定せずに本剤群のみとした．また，本治験の目標被験者数を集積し，本剤の有効性及び安全性を効率よく評価し，得られた結果を一般化するために多施設共同試験とした．

なお，本治験の対象患者であるⅢ群抗不整脈薬の無効例に本剤を投与しなかった場合の経過を直接確認した臨床研究はないが，アミオダロン塩酸塩の国内臨床試験成績[2)]より，本治験の対象疾患に本剤を投与しなかった場合，他の治療薬の選択肢がないため有効率は 0%に近いと推定された．一方，アミオダロン塩酸塩の海外臨床試験成績[3) 4)]を参考にすると，有効率の群間差 8～16%が臨床的に意義のある差と考えられた．本治験で閾値有効率を 20%と設定し，既存のⅢ群抗不整脈薬の無効例に対する本剤の有効性を検討することで，本剤の臨床的意義が確認できると考えた．

2.7.3.2　　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　　後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（ONO-1101-30 試験）・・・添付資料 5.3.5.2-1

本治験は，心室性不整脈に対する本剤の有効性及び安全性について，再発性の心室性不整脈患者を対象とした多施設共同非盲検非対照試験により検討した．

有効性の主要評価項目は，本剤の心室頻拍／心室細動の再発抑制効果を検討する目的で，有効性評価期間（48 時間）における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率とした．また，副次評価項目は，心室頻拍／心室細動の発作再発例に対する本剤の有効性を検討する目的で，血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数，さらに本剤の治療介入が被験者の転帰に与える影響を検討する目的で本剤投与開始 30 日後の被験者の転帰とした．

有効性の主要評価項目である有効性評価期間（48 時間）における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率は 77.78%（21/27 名）であった．

副次評価項目である血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数は，投与期間の経過とともに減少がみられた．しかし，発作再発例 6 名のうち，5 名は治験薬投与中止例であり，本剤投与を継続することによる心室性不整脈の再発減少効果は評価できなかった．

同様に副次評価項目とした本剤投与開始 30 日後の被験者の転帰は，生存が 26/27 名（96.3%），死亡が 1/27 名（3.7%）であった．

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.1.1 対象患者及び選択・除外基準に示したように，ONO-1101-30 試験では，アミオダロン塩酸塩，ニフェカラント塩酸塩又はソタロール塩酸塩のいずれかの抗不整脈薬（静注・経口）が投与されているにもかかわらず，同意取得前 24 時間以内に血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の再発が確認されている患者を対象とした．

2.7.3.3.1.1 試験対象集団の人口統計学性特性及びその他の特性

ONO-1101-30 試験の SAF 29 名の人口統計学的変数及びベースラインの特性を表 2.7.3.3-1，前治療を表 2.7.3.3-2，併用治療を表 2.7.3.3-3 に示した．

性別は，男性 23 名（79.3%），女性 6 名（20.7%）であった．同意取得時の年齢の平均値±標準偏差は 67.4±9.6 歳であり，65 歳未満が 9 名（31.0%），65 歳以上が 20 名（69.0%）であった．体重の平均値±標準偏差は 60.88±10.73 kg であった．

登録時の診断名（不整脈の種類）は，血行動態不安定な心室頻拍が 25 名（86.2%），心室細動が 2 名（6.9%），血行動態不安定な心室頻拍かつ心室細動が 2 名（6.9%）であった．

基礎心疾患は 27 名（93.1%）で合併しており，基礎心疾患の種類の内訳は，心不全が 26 名（96.3%）と最も多く，次いで高血圧症及びその他の心疾患が各 17 名（63.0%），陳旧性心筋梗塞が 13 名（48.1%），拡張型心筋症が各 6 名（22.2%），狭心症が 4 名（14.8%），弁膜症が 3 名（11.1%），並びに肥大型心筋症及び急性心筋梗塞が各 2 名（7.4%）であった．21 名（72.4%）の被験者が植込み型除細動器（ICD；Implantable Cardioverter Defibrillator）（両心室ペーシング機能付植込み型除細動器［CRT-D；Cardiac Resynchronization Therapy – Defibrillator）を含む］を装着していた．

ニューヨーク心臓協会（NYHA；New York Heart Association）心機能分類は，Ⅰ度が 4 名（13.8%），Ⅱ度が 13 名（44.8%），Ⅲ度が 8 名（27.6%）及びⅣ度が 4 名（13.8%）であった．左室駆出率（LVEF；Left Ventricular Ejection Fraction）の平均値±標準偏差は 30.47±15.56%であり，25%未満が 11 名（37.9%），25%以上 50%未満が 14 名（48.3%），50%以上が 4 名（13.8%）であった．任意項目であった脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP；Brain

Natriuretic Peptide）は 26 名で測定され，平均値±標準偏差は 731.8±848.6 pg/mL であり，100 pg/mL 未満が 6 名（23.1%），100 pg/mL 以上 200 pg/mL 未満が 2 名（7.7%），200 pg/mL 以上が 18 名（69.2%）であった．

Ⅲ群抗不整脈薬は SAF の 29 名すべてに前治療及び併用治療として使用された．使用されたⅢ群抗不整脈薬の剤形は，経口剤のみが 14 名（48.3%），注射剤のみが 13 名（44.8%），経口剤及び注射剤の両方が 2 名（6.9%）であった．Ⅲ群抗不整脈薬の種類は，アミオダロン塩酸塩（経口剤）が 13 名（44.8%），アミオダロン塩酸塩（注射剤）が 11 名（37.9%），ソタロール塩酸塩（経口剤）が 5 名（17.2%），ニフェカラント塩酸塩（注射剤）が 4 名（13.8%），であった．また，必須投与期間（用量設定期間＋有効性評価期間）中も 29 名すべてで継続使用された．

経口 β 遮断薬は前治療及び併用治療として，それぞれ 21 名（72.4%）に使用され，必須投与期間中は 21 名，任意投与期間中は 16 名に使用された．

カテコラミン製剤は前治療として 5 名（17.2%）に，併用治療として 3 名（10.3%）に使用され，必須投与期間中は 3 名，任意投与期間中は 1 名に使用された．

表 2.7.3.3-1　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n （%）
性別	
男性	23 (79.3)
女性	6 (20.7)
年齢（歳）	
< 65	9 (31.0)
>= 65	20 (69.0)
Mean (SD)	67.4 (9.6)
Median	68.0
Min - Max	46 - 83
体重（kg）	
< 59	14 (48.3)
>= 59	15 (51.7)
Mean (SD)	60.88 (10.73)
Median	59.10
Min - Max	39.9 - 87.0
診断名（不整脈の種類）	
血行動態不安定な心室頻拍	25 (86.2)
心室細動	2 (6.9)
血行動態不安定な心室頻拍かつ心室細動	2 (6.9)
心血管系疾患の既往歴	
無	5 (17.2)
有	24 (82.8)
基礎心疾患の有無	
無	2 (6.9)
有	27 (93.1)

表 2.7.3.3-1　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1101-30 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n （%）
基礎心疾患の種類	
急性心筋梗塞	2 (7.4)
陳旧性心筋梗塞	13 (48.1)
狭心症	4 (14.8)
拡張型心筋症	6 (22.2)
肥大型心筋症	2 (7.4)
弁膜症	3 (11.1)
心不全	26 (96.3)
高血圧症	17 (63.0)
その他心疾患	17 (63.0)
合併症	
無	0 (0.0)
有	29 (100.0)
ICD装着	
無	8 (27.6)
有	21 (72.4)
NYHA心機能分類	
Ⅰ度	4 (13.8)
Ⅱ度	13 (44.8)
Ⅲ度	8 (27.6)
Ⅳ度	4 (13.8)
左室駆出率（LVEF）（%）	
< 25	11 (37.9)
25 -< 50	14 (48.3)
>= 50	4 (13.8)
Mean (SD)	30.47 (15.56)
Median	26.00
Min - Max	11.5 - 66.6

表 2.7.3.3-1　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1101-30 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n （%）
心拍数（回／分）	
< 70	8 (27.6)
70 -< 90	15 (51.7)
>= 90	6 (20.7)
Mean (SD)	74.8 (11.0)
Median	71.0
Min - Max	60 - 96
収縮期血圧（mmHg）	
< 90	1 (3.4)
90 -< 120	19 (65.5)
>= 120	9 (31.0)
Mean (SD)	107.4 (19.1)
Median	99.0
Min - Max	80 - 151
拡張期血圧（mmHg）	
< 60	13 (44.8)
60 -< 80	13 (44.8)
>= 80	3 (10.3)
Mean (SD)	62.3 (11.1)
Median	60.0
Min - Max	43 - 84
平均血圧[a)]（mmHg）	
< 65	4 (13.8)
65 -< 90	18 (62.1)
>= 90	7 (24.1)
Mean (SD)	77.3 (13.2)
Median	71.7
Min - Max	60 - 102

a）平均血圧＝拡張期血圧＋（収縮期血圧－拡張期血圧）／3

表 2.7.3.3-1　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1101-30 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n （%）
BNP（pg/mL）	
< 100	6 (23.1)
100 -< 200	2 (7.7)
>= 200	18 (69.2)
欠測	3
Mean (SD)	731.8 (848.6)
Median	396.8
Min - Max	44 - 3095

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.1-6］

表 2.7.3.3-2　前治療（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n （%）
前治療	
経口β遮断薬	21 (72.4)
静注用β遮断薬	0 (0.0)
Ⅰ群抗不整脈薬	6 (20.7)
Ⅱ群抗不整脈薬	21 (72.4)
Ⅲ群抗不整脈薬	29 (100.0)
Ⅳ群抗不整脈薬	2 (6.9)
カテコラミン製剤	5 (17.2)
hANP	1 (3.4)
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	13 (44.8)
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬	2 (6.9)
ARB・Ca拮抗剤配合剤	0 (0.0)
ARB・利尿剤配合剤	0 (0.0)
利尿薬	21 (72.4)
抗アルドステロン薬	18 (62.1)
硝酸薬	5 (17.2)
PDEⅢ阻害薬	5 (17.2)
ジゴキシン	2 (6.9)
補助循環装置	2 (6.9)
カテーテルアブレーション	0 (0.0)
電気的除細動	18 (62.1)
冠動脈血行再建術	2 (6.9)
ペースメーカ治療	18 (62.1)
ICD・CRT-D植込み	19 (65.5)
ICD・CRT-D設定変更	1 (3.4)
前治療（Ⅲ群抗不整脈薬）の剤形	
経口剤のみ	14 (48.3)
注射剤のみ	13 (44.8)
経口剤及び注射剤の両方	2 (6.9)
前治療（Ⅲ群抗不整脈薬）の種類	
アミオダロン塩酸塩（注射剤）	11 (37.9)
アミオダロン塩酸塩（経口剤）	13 (44.8)
ニフェカラント塩酸塩（注射剤）	4 (13.8)
ソタロール塩酸塩（経口剤）	5 (17.2)

前治療は，治験薬投与開始前に使用した薬剤及び処置とする．
引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.1-7］

表 2.7.3.3-3　併用治療（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n / N （%）
併用治療	
経口 β 遮断薬	21 / 29 (72.4)
治験薬投与開始0～49時間未満	21 / 21 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	16 / 21 (76.2)
静注用 β 遮断薬	0 / 29 (0.0)
治験薬投与開始0～49時間未満	0 / 0 (-)
治験薬投与開始49時間以降	0 / 0 (-)
Ⅰ群抗不整脈薬	3 / 29 (10.3)
治験薬投与開始0～49時間未満	3 / 3 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	1 / 3 (33.3)
Ⅱ群抗不整脈薬	21 / 29 (72.4)
治験薬投与開始0～49時間未満	21 / 21 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	16 / 21 (76.2)
Ⅲ群抗不整脈薬	29 / 29 (100.0)
治験薬投与開始0～49時間未満	29 / 29 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	21 / 29 (72.4)
Ⅳ群抗不整脈薬	0 / 29 (0.0)
治験薬投与開始0～49時間未満	0 / 0 (-)
治験薬投与開始49時間以降	0 / 0 (-)
カテコラミン製剤	3 / 29 (10.3)
治験薬投与開始0～49時間未満	3 / 3 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	1 / 3 (33.3)
hANP	2 / 29 (6.9)
治験薬投与開始0～49時間未満	2 / 2 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	1 / 2 (50.0)

併用治療は，治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後のすべての観察が終了するまでに使用した薬剤及び処置とする．

表 2.7.3.3-3　併用治療（ONO-1101-30 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n / N （%）
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	12 / 29 (41.4)
治験薬投与開始0～49時間未満	12 / 12 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	10 / 12 (83.3)
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬	3 / 29 (10.3)
治験薬投与開始0～49時間未満	3 / 3 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	3 / 3 (100.0)
ARB・Ca拮抗剤配合剤	0 / 29 (0.0)
治験薬投与開始0～49時間未満	0 / 0 (-)
治験薬投与開始49時間以降	0 / 0 (-)
ARB・利尿剤配合剤	0 / 29 (0.0)
治験薬投与開始0～49時間未満	0 / 0 (-)
治験薬投与開始49時間以降	0 / 0 (-)
利尿薬	22 / 29 (75.9)
治験薬投与開始0～49時間未満	22 / 22 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	17 / 22 (77.3)
抗アルドステロン薬	19 / 29 (65.5)
治験薬投与開始0～49時間未満	19 / 19 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	16 / 19 (84.2)
硝酸薬	5 / 29 (17.2)
治験薬投与開始0～49時間未満	5 / 5 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	3 / 5 (60.0)
PDEⅢ阻害薬	5 / 29 (17.2)
治験薬投与開始0～49時間未満	5 / 5 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	3 / 5 (60.0)

併用治療は，治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後のすべての観察が終了するまでに使用した薬剤及び処置とする．

表 2.7.3.3-3　併用治療（ONO-1101-30 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n / N （%）
ジゴキシン	1 / 29 (　3.4)
治験薬投与開始0～49時間未満	1 / 1 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	1 / 1 (100.0)
補助循環装置	0 / 29 (　0.0)
治験薬投与開始0～49時間未満	0 / 0 (-)
治験薬投与開始49時間以降	0 / 0 (-)
カテーテルアブレーション	0 / 29 (　0.0)
治験薬投与開始0～49時間未満	0 / 0 (-)
治験薬投与開始49時間以降	0 / 0 (-)
電気的除細動	0 / 29 (　0.0)
治験薬投与開始0～49時間未満	0 / 0 (-)
治験薬投与開始49時間以降	0 / 0 (-)
冠動脈血行再建術	0 / 29 (　0.0)
治験薬投与開始0～49時間未満	0 / 0 (-)
治験薬投与開始49時間以降	0 / 0 (-)
ペースメーカ治療	0 / 29 (　0.0)
治験薬投与開始0～49時間未満	0 / 0 (-)
治験薬投与開始49時間以降	0 / 0 (-)
ICD・CRT-D植込み	0 / 29 (　0.0)
治験薬投与開始0～49時間未満	0 / 0 (-)
治験薬投与開始49時間以降	0 / 0 (-)
ICD・CRT-D設定変更	0 / 29 (　0.0)
治験薬投与開始0～49時間未満	0 / 0 (-)
治験薬投与開始49時間以降	0 / 0 (-)

併用治療は，治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後のすべての観察が終了するまでに使用した薬剤及び処置とする．

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.1-8］

2.7.3.3.1.2 主たる有効性の評価対象となった試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差異

ONO-1101-30 試験では 2.7.3.1.1 対象患者及び選択・除外基準に示したように，適切に有効性評価を行うため，虚血に起因する一時的な心室頻拍又は心室細動発作を発現した患者を除外する目的で，経皮的冠動脈形成術時の再灌流による一時的な心室頻拍又は心室細動を発現した患者及び冠動脈の閉塞又は冠動脈の狭窄後の一時的な心室頻拍若しくは心室細動を発現した患者を除外した．しかし，心臓突然死の原因の約 3 割は虚血性心疾患における致死性不整脈とされる [5]．特に急性心筋梗塞の発症直後には心室細動及び心室頻拍を生じやすい．ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン（2013 年改訂版）において，再発性，難治性の血行動態不安定な心室頻拍や多形性持続性心室頻拍への対応として，「静注 β 遮断薬（ランジオロール）を投与する（保険適応外）．心機能低下患者には使用を控えるか，減量を考慮する．」と推奨されている [6]．したがって，心室細動，血行動態不安定な心室頻拍に対する効能・効果の承認取得後には，急性心筋梗塞に伴う再発性，難治性の心室細動，血行動態不安定な心室頻拍に対しても，本剤が使用される可能性がある．

手術中は循環動態を調節する薬剤を多く使用しており，薬効評価が適切に行えない状態のため，ONO-1101-30 試験では手術中の患者を除外したが，心室細動，血行動態不安定な心室頻拍に対する効能・効果の承認取得後には，手術時又は手術後に発生する再発性，難治性の心室細動又は血行動態不安定な心室頻拍に対して，本剤の使用が予想される．

ONO-1101-30 試験では，副次評価項目にて治験薬投与開始 30 日後の被験者の転帰を評価する上で，対象疾患以外の原因により治験期間中に死亡する危険性が高い患者を除外する目的で，心臓疾患以外の原因により治験期間中に死亡する危険性の高い患者，補助人工心臓の植込み患者及び進行性の悪性新生物を有する患者を除外した．しかし，これらは本剤の有効性や安全性に影響する要因ではないため，心室細動，血行動態不安定な心室頻拍に対するの効能・効果の承認取得後には，これらの患者に心室細動又は血行動態不安定な心室頻拍が発生した際に，本剤が使用される可能性がある．

ONO-1101-30 試験では，不整脈薬物治療に関するガイドライン [7] に準じて適切に治療されているにもかかわらず再発が認められた血行動態不安定な心室頻拍又は心室細動の患者を対象とするために，Ⅲ群抗不整脈薬の無効例を対象としたが，心室性不整脈に対するⅢ群抗不整脈薬と本剤の作用機序は異なること，対象疾患の重篤性及び本剤使用の緊急性を考慮すると，本剤の心室細動，血行動態不安定な心室頻拍に対する効能・効果の承認取得後には，Ⅲ群抗不整脈薬の効果を確認することなく，本剤及びⅢ群抗不整脈薬の両剤が同時投与されるか，又は本剤が先に投与される可能性がある．

ONO-1101-30 試験では，本剤の再発抑制効果を評価するため，洞調律へ復帰した後，本剤の投与を開始した．一方で，Ⅲ群抗不整脈薬無効例を対象とした本剤の国内臨床研究では，Electrical storm 中に本剤を投与し，有効性評価項目として心室性不整脈の停止効果を評価しており，発作停止率は 79%（33/42 名）と報告されている[1)]．対象疾患の重篤性及び本剤使用の緊急性を考慮すると，本剤の心室細動，血行動態不安定な心室頻拍に対する効能・効果の承認取得後には，洞調律に復帰する前の血行動態不安定な心室頻拍又は心室細動に本剤が使用される可能性がある．

2.7.3.3.1.3 試験の中止・脱落理由の内訳

ONO-1101-30 試験における解析対象集団の除外理由を表 2.7.3.3-4 に示した．

本治験では 39 名が登録され，このうち未投与例の 10 名が安全性解析対象集団である SAF から除外された．未投与の理由は，選択基準に合致せずが 7 名，除外基準に抵触が 3 名であった．有効性評価項目における主たる解析集団である FAS は 27 名であり，SAF のうち用量設定期間発作例の 2 名が FAS から除外された．有効性評価項目における副次的な解析対象集団である modified FAS は 29 名であり，SAF のうち modified FAS 不採用例はなかった．PPS は 14 名であり，PPS 除外例は不適格例が 2 名，必須投与期間未完了例が 5 名及び処置違反例が 11 名であった．

治験中止理由の内訳及び治験薬投与中止の理由をそれぞれ表 2.7.3.3-5 及び表 2.7.3.3-6 に示した．また，個々の被験者の治験薬投与中止例及び治験薬投与中止理由を表 2.7.3.3-7 に，個々の被験者の治験中止例及び治験中止理由を表 2.7.3.3-8 に示した．

必須投与期間の投与完了例は 22 名であった．治験薬投与中止例は 7 名であり，治験薬投与中止理由は，有害事象の発現が 3 名及びその他，治験薬の投与が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断したが 5 名であった．

治験完了例は 25 名であった．治験中止例は 4 名であり，治験中止理由はすべて，その他，治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したためであった．

表 2.7.3.3-4　解析対象集団の除外理由（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：ENR

	ONO-1101
ENR	39
SAF	29
SAF除外例	10
未投与例	10
modified FAS	29
modified FAS除外例	0
GCP不遵守例	0
主要登録基準不適格例	0
有効性評価項目未観察例	0
FAS	27
FAS除外例	2
GCP不遵守例	0
主要登録基準不適格例	0
有効性評価項目未観察例	0
用量設定期間未完了例	0
用量設定期間発作例	2
PPS	14
PPS除外例	13
不適格例	2
必須投与期間未完了例	5
処置違反例	11
主要評価不完備例	0

各解析対象集団からの除外理由について，1被験者が複数の除外理由に該当する場合がある．

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.1-1］

表 2.7.3.3-5　治験中止理由の内訳（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n / N （%）
治験完了例	25 / 29 (86.2)
治験中止例	4 / 29 (13.8)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	2 / 29 (6.9)
任意投与期間	0 / 20 (0.0)
後観察期間	2 / 29 (6.9)
被験者又は代諾者より治験中止の申出があった	0 / 29 (0.0)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	0 / 29 (0.0)
任意投与期間	0 / 20 (0.0)
後観察期間	0 / 29 (0.0)
その他，治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した	4 / 29 (13.8)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	2 / 29 (6.9)
任意投与期間	0 / 20 (0.0)
後観察期間	2 / 29 (6.9)

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.1-3］

表 2.7.3.3-6　治験薬投与中止理由の内訳（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n / N （%）
投与完了例	22 / 29 (75.9)
投与中止例	7 / 29 (24.1)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	7 / 29 (24.1)
被験者又は代諾者より治験薬の投与中止の申出があった	0 / 29 (0.0)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	0 / 29 (0.0)
被験者の選択基準を満たしていないことが判明した	0 / 29 (0.0)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	0 / 29 (0.0)
被験者の除外基準に抵触していることが判明した	0 / 29 (0.0)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	0 / 29 (0.0)
治験薬との因果関係の有無にかかわらず下記①～⑤の有害事象発現のため，治験薬の投与が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断した	3 / 29 (10.3)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	3 / 29 (10.3)
①使用（併用）禁止薬又は使用（併用）禁止療法を要する原疾患の悪化	1 / 29 (3.4)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	1 / 29 (3.4)
②使用（併用）禁止薬又は使用（併用）禁止療法を要する他の不整脈の発現	0 / 29 (0.0)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	0 / 29 (0.0)

中止理由について，1被験者が複数の中止理由に該当する場合がある．

表 2.7.3.3-6　治験薬投与中止理由の内訳（ONO-1101-30 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n / N （%）
③低血圧の発現（目安として収縮期血圧が80mmHg未満を認めた場合）	1 / 29 (3.4)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	1 / 29 (3.4)
④徐脈の発現（目安として心拍数60回／分未満を認めた場合）	0 / 29 (0.0)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	0 / 29 (0.0)
⑤その他の有害事象の発現	2 / 29 (6.9)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	2 / 29 (6.9)
その他，治験薬の投与が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断した	5 / 29 (17.2)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	5 / 29 (17.2)

中止理由について，1被験者が複数の中止理由に該当する場合がある．

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.1-2］

表 2.7.3.3-7　治験薬投与中止例及び治験薬投与中止理由（ONO-1101-30 試験）

被験者番号	治験薬投与中止理由
001003-01	有害事象の発現（心不全），その他（有効性が認められないため）
002002-01	その他（血圧低下，ショック状態のため）
002003-01	有害事象の発現（脳出血）
002006-01	その他（投与中に心室頻拍があり，除細動後も血圧低値が遷延したため）
003003-01	有害事象の発現（血圧低下）
005003-01	その他（VT/VF の再発が頻回に生じたため）
006001-01	その他（併用禁止薬を投与する必要があったため）

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 10.1-4］

表 2.7.3.3-8　治験中止例及び治験中止理由（ONO-1101-30 試験）

被験者番号	治験中止理由
002002-01	その他（死亡のため）
002003-01	その他［有害事象の発現による（脳出血による予後不良のため）］
005003-01	その他（VT/VF の再発が頻回に生じたため）
006001-01	その他（死亡のため）

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 10.1-5］

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率（解析対象集団：FAS）

ONO-1101-30 試験の有効性の主要評価項目である有効性評価期間（48 時間）における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率（解析対象集団：FAS）を表 2.7.3.3-9 に示した．有効性評価期間中における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率は 77.78%（21/27 名）であり，95%信頼区間の下限は，閾値有効率 20%を上回った［95%信頼区間（57.09，89.34）］．また，血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（解析対象集団：FAS）を図 2.7.3.3-1 に示した．

用量設定期間終了 6，12，24 時間後における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率（解析対象集団：FAS）を表 2.7.3.3-10 に示した．用量設定期間終了 6，12，24 時間後の血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率は，それぞれ 88.89%（24/27 名），85.19%（23/27 名），85.19%（23/27 名）であった．

表 2.7.3.3-9　有効性評価期間（48 時間）における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：FAS

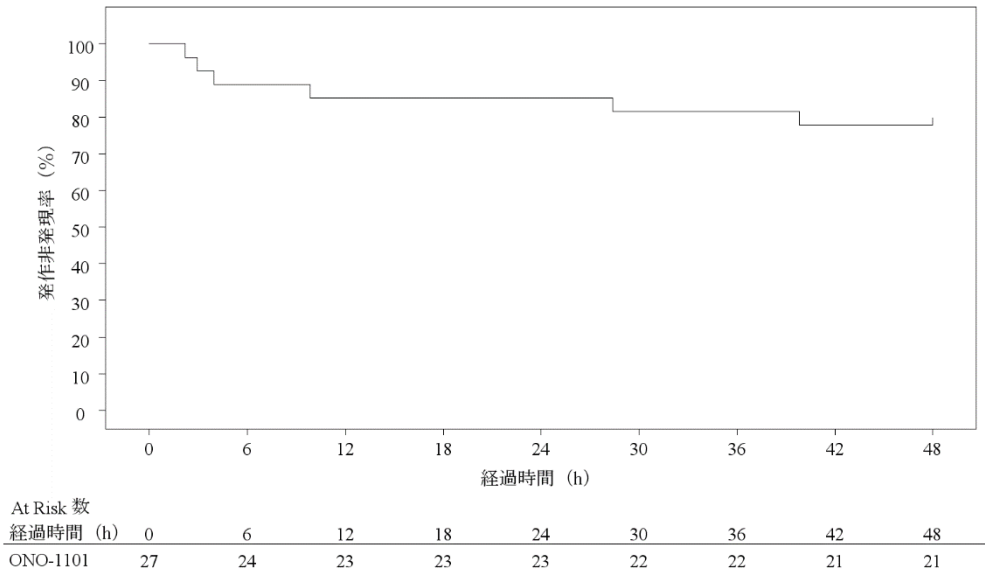
	ONO-1101 N = 27 n （%）
血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作発現者数（イベント数）	6 (22.2)
打切り数[a)]	21 (77.8)
死亡	0 (0.0)
治験中止	0 (0.0)
治験薬投与期間中に、血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作が発現していない	21 (100.0)
発作非発現率 [95%CI][b)]	77.78 [57.09, 89.34]

起点は用量設定期間終了時とした.
打切り数内訳の割合は，打切り数を分母として計算した.
a）「死亡」，「治験中止」及び「治験薬投与期間中に，血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作が発現していない」を打切りとした.
b）Kaplan-Meier法を用いて推定した.

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.2-1］

図 2.7.3.3-1　血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：FAS



引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.2-1］

表 2.7.3.3-10　用量設定期間終了 6，12，24 時間後における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 N = 27
用量設定期間終了6時間後	
発作非発現率 [95%CI][a)]	88.89 [69.39, 96.27]
用量設定期間終了12時間後	
発作非発現率 [95%CI][a)]	85.19 [65.20, 94.17]
用量設定期間終了24時間後	
発作非発現率 [95%CI][a)]	85.19 [65.20, 94.17]

a）Kaplan-Meier法を用いて推定した.

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.2-2］

2.7.3.3.2.2　　血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数

血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数（解析対象集団：FAS かつ発作再発例）を表 2.7.3.3-11 に示した．有効性評価期間（用量設定期間終了後 0～48 時間）を通じての血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数の平均値±標準偏差は 9.3±7.9 回であった．用量設定期間終了後 0～12 時間，12～24 時間，24～36 時間及び 36～48 時間の発作回数の平均値±標準偏差は，それぞれ 4.5±6.9 回，2.8±4.7 回，2.5±1.9 回及び 1.3±1.5 回であった.

血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の単位時間当たりの発作回数（解析対象集団：FAS かつ発作再発例）を表 2.7.3.3-12 に示した．有効性評価期間（用量設定期間終了後 0～48 時間）を通じての血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の単位時間当たりの発作回数の平均値±標準偏差は 0.33±0.33 回／時間であった．用量設定期間終了後 0～12 時間，12～24 時間，24～36 時間及び 36～48 時間における単位時間当たりの発作回数の平均値±標準偏差は，それぞれ 0.38±0.57 回／時間，0.51±1.00 回／時間，0.21±0.16 回／時間及び 0.12±0.14 回／時間であった．血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数は経時的に減少した．しかし，発作再発例 6 名のうち 5 名は血圧低下や有効性が認められない等の理由で治験薬の投与を中止しており，本剤投与を継続することによる心室性不整脈の再発減少効果は評価できなかった.

表 2.7.3.3-11　血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：FAS かつ発作再発例

項目	ONO-1101 N = 6 n （%）
発作回数（回）	
用量設定期間終了後 0 - 12時間	
n	6
Mean (SD)	4.5 (6.9)
Median	2.0
Min - Max	0 - 18
用量設定期間終了後 12 < - 24時間	
n	5
Mean (SD)	2.8 (4.7)
Median	1.0
Min - Max	0 - 11
用量設定期間終了後 24 < - 36時間	
n	4
Mean (SD)	2.5 (1.9)
Median	3.0
Min - Max	0 - 4
用量設定期間終了後 36 < - 48時間	
n	4
Mean (SD)	1.3 (1.5)
Median	1.0
Min - Max	0 - 3
用量設定期間終了後 0 - 48時間	
n	6
Mean (SD)	9.3 (7.9)
Median	8.0
Min - Max	1 - 21

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.2-8］

表 2.7.3.3-12　血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の単位時間当たりの発作回数（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：FAS かつ発作再発例

項目	ONO-1101 N = 6 n （%）
単位時間あたり発作回数（回／h）	
用量設定期間終了後 0 - 12時間	
n	6
Mean (SD)	0.38 (0.57)
Median	0.20
Min - Max	0.0 - 1.5
用量設定期間終了後 12 < - 24時間	
n	5
Mean (SD)	0.51 (1.00)
Median	0.08
Min - Max	0.0 - 2.3
用量設定期間終了後 24 < - 36時間	
n	4
Mean (SD)	0.21 (0.16)
Median	0.25
Min - Max	0.0 - 0.3
用量設定期間終了後 36 < - 48時間	
n	4
Mean (SD)	0.12 (0.14)
Median	0.09
Min - Max	0.0 - 0.3
用量設定期間終了後 0 - 48時間	
n	6
Mean (SD)	0.33 (0.33)
Median	0.19
Min - Max	0.0 - 1.0

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.2-9］

2.7.3.3.2.3 治験薬投与開始 30 日後の被験者の転帰

治験薬投与開始 30 日後の被験者の転帰（解析対象集団：FAS）を表 2.7.3.3-13 に示した．治験薬投与開始30日後の被験者の転帰は，生存が26/27名（96.3%），死亡が1/27名（3.7%）であった．

表 2.7.3.3-13 治験薬投与開始 30 日後の被験者の転帰（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 N = 27 n （%）
生存	26 (96.3)
死亡	1 (3.7)
転帰不明	0 (0.0)

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.2-10］

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

有効性評価期間（48時間）における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率に対するサブグループ解析結果（解析対象集団：FAS）を表 2.7.3.3-14 に示した．

男性の発作非発現率は 77.27%，女性の発作非発現率は 80.00%であった．年齢が 65 歳未満の被験者の発作非発現率は 75.00%，65 歳以上の被験者の発作非発現率は 78.95%であった．

診断名（不整脈の種類）が血行動態不安定な心室頻拍（心室細動の併発例を含まない）の被験者の発作非発現率は 80.00%，心室細動（血行動態不安定な心室頻拍併発例を含む）の被験者の発作非発現率は50.00%であった．

虚血性心疾患「無」の被験者の発作非発現率は 69.23%，「有」の被験者の発作非発現率は85.71%であった．

ICD 装着「無」の被験者の発作非発現率は 83.33%，「有」の被験者の発作非発現率は76.19%であった．

NYHA 心機能分類のⅠ度の被験者の発作非発現率は 75.00%，Ⅱ度の被験者の発作非発現率は 84.62%，Ⅲ度の被験者の発作非発現率は 75.00%，Ⅳ度の被験者の発作非発現率は50.00%であった．

左室駆出率が 25%未満の被験者の発作非発現率は80.00%，25%以上 50%未満の被験者の発作非発現率は71.43%，50%以上の被験者の発作非発現率は100%であった．

2.7.3 臨床的有効性
ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

経口β遮断薬の前治療「無」の被験者の発作非発現率は 83.33%，「有」の被験者の発作非発現率は 76.19%であった.

前治療で使用したⅢ群抗不整脈薬の剤形が経口剤のみの被験者の発作非発現率は 78.57%，注射剤のみ及び経口剤・注射剤の両剤の被験者の発作非発現率は 76.92%であった.

サブグループ解析結果では，有効性に影響を与えると考えられる因子はなかった.

表 2.7.3.3-14　有効性評価期間（48 時間）における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率に対するサブグループ解析結果（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 N = 27 発作非発現率 [95%CI][a)]
性別	
男性	77.27 [53.74, 89.85]
女性	80.00 [20.38, 96.92]
年齢（歳）	
< 65	75.00 [31.48, 93.09]
>= 65	78.95 [53.19, 91.53]
診断名（不整脈の種類）	
血行動態不安定な心室頻拍[b)]	80.00 [58.44, 91.15]
心室細動[c)]	50.00 [0.60, 91.04]
虚血性心疾患	
無	69.23 [37.34, 87.18]
有	85.71 [53.94, 96.22]
ICD装着	
無	83.33 [27.31, 97.47]
有	76.19 [51.94, 89.33]
NYHA心機能分類	
Ⅰ度	75.00 [12.79, 96.05]
Ⅱ度	84.62 [51.22, 95.91]
Ⅲ度	75.00 [31.48, 93.09]
Ⅳ度	50.00 [0.60, 91.04]
左室駆出率（LVEF）（%）	
< 25	80.00 [40.87, 94.59]
25 -< 50	71.43 [40.63, 88.19]
>= 50	100.00 [100.00, 100.00]

a）Kaplan-Meier法を用いて推定した.
b）心室細動併発例を除く.
c）血行動態不安定な心室頻拍併発例を含む.

表 2.7.3.3-14　有効性評価期間（48 時間）における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率に対するサブグループ解析結果（ONO-1101-30 試験）（続き）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 N = 27 発作非発現率 [95%CI][a)]
経口 β 遮断薬（前治療[d)]）	
無	83.33 [27.31, 97.47]
有	76.19 [51.94, 89.33]
Ⅲ群抗不整脈薬（前治療[d)]）の剤形	
経口剤のみ	78.57 [47.25, 92.54]
注射剤のみ及び経口剤・注射剤の両剤	76.92 [44.21, 91.91]

a）Kaplan-Meier法を用いて推定した.
d）治験薬投与開始前に使用した薬剤及び処置とする.

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.2-11］

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　本剤の用法・用量（案）を設定した根拠

本剤の用法・用量（案）は，ONO-1101-30 試験の結果を踏まえ，「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．」と設定した．この用法・用量（案）は心室性不整脈を対象として実施された本剤の国内臨床研究に関する公表論文をもとに設定し，ONO-1101-30 試験で有効性が確認され，安全性についても大きな問題はない結果が得られたことから設定した.

1）　国内臨床研究

表 2.7.3.4-1 に示す国内臨床研究に関する公表論文の調査結果より，再発性の心室性不整脈に対する本剤の臨床推奨用量幅を 1～10 μg/kg/min，治験薬投与中に再発が認められた場合の救済的な増量の最大用量を 40 μg/kg/min に設定できると判断した.

国内臨床研究に関する公表論文をもとに設定した用法・用量（案）の設定根拠の概要を以下に示した.

1. 国内臨床研究において，Ⅲ群抗不整脈薬（アミオダロン塩酸塩，ニフェカラント塩酸塩）を投与したにもかかわらず再発する心室性不整脈に対して，本剤 1～

80μg/kg/min の静脈内持続投与は有効かつ安全であったと報告されている（表 2.7.3.4-1 参照）．ただし，Miwa らの報告[1)]では，本剤の平均投与量は 7.5±12.2μg/kg/min であり，有効例 33 名中 28 名の本剤の維持投与量は 5μg/kg/min であった．

2. Miwa らの報告[1)]及びアミオダロン塩酸塩の国内臨床試験[2)]の患者背景から，対象患者の約半数が心筋梗塞などの冠動脈疾患を有し，その心機能の程度は，中等度の心機能低下例から心機能良好例と想定される．そのため，心機能低下例への安全性を考慮し，開始用量は心機能低下例に対する本剤の既承認用量の 1μg/kg/min とした．同様に，心機能低下例に対する本剤の既承認用量は 1～10μg/kg/min であるため，臨床推奨用量幅の最大用量は 10μg/kg/min とした．なお，国内臨床研究において，患者の心機能の程度を示す左室駆出率は概ね 50%以下であり，左室駆出率が不明な患者でもうっ血性心不全であることから，再発性の心室性不整脈の多くは心機能低下例である．
3. 国内臨床研究の Miwa らの報告[1)]において，心室性不整脈の再発が止まらなかった患者で本剤を 10μg/kg/min を超えて増量し，再発を抑制できたことが報告されている．一方，対象疾患は異なるが，本剤の既承認用量にて再審査が終了し，日本人で安全性が確認されている最大維持用量は 40μg/kg/min である．以上より，救済的な増量の最大用量を 40μg/kg/min とした．

表 2.7.3.4-1　国内臨床研究概要一覧

No	文献名	対象／被験者数	年齢／性別	投与量（μg/kg/min）／併用薬	有効性	安全性	出典
1	Effects of Landiolol, an Ultra-Short-Acting β_1-Selective Blocker, on Electrical Storm Refractory to Class Ⅲ Antiarrhythmic Drugs	Electrical Storm／LVEF：39±15% 42 名	65±16 歳／男性 31 名，女性 11 名	2.5～80 開始：2.5 平均：7.5±12.2／ アミオダロン塩酸塩 ニフェカラント塩酸塩	79%（33/42 名）で Electrical Storm が停止した．血圧に影響することなく，心拍数を有意に低下させた（P＜0.0001）	有効例において，有害事象による本剤の投与中止例はなかった．血圧に影響することはなく，心拍数を有意に低下させた．有効例 33 名のうち，25 名が生存．無効例 9 名はいずれも不整脈により死亡した．	Circ J. 2010;74:856-63.[1)]
2	重症虚血性心不全に対する低用量ランジオロールの使用経験	Electrical Storm／LVEF：29% 1 名	76 歳／男性	開始：0.5 維持：2～5／ アミオダロン塩酸塩 ニフェカラント塩酸塩 カルベジロール	全身状態改善後，再び鎮静を解除した際，TdP，VF を認めた．これは自然に停止したが，気管切開部より出血多量，創処置後に VF となり，360 J での除細動で洞調律に復帰した．再発予防としてニフェカラント塩酸塩 20 mg 静注，一時減量していたランジオロール塩酸塩を増量（2→5γ）し，VF の出現はなくなった．	虚血性心不全患者で血行動態を破綻させる上室性・心室性不整脈に対してランジオロール塩酸塩を使用し，血圧低下などの合併症をきたすことなく，心拍数をコントロールし心不全を改善することができた．	新薬と臨牀. 2010；59：135-42.[8)]
3	脳塞栓発症経過中に QT 延長を伴う electrical storm を生じ，その原因として，たこつぼ心筋症が疑われた 1 例	Electrical Storm／うっ血性心不全 1 名	76 歳／女性	3.5／ リドカイン アミオダロン塩酸塩	入院 18 日目：投与開始 30 分後には，それまで頻発していた心房性期外収縮及び心室性期外収縮はみられなくなった．入院 19 日目：3 回にわたり TdP が出現し，いずれも血行動態の破綻を来したため電気的除細動を 150 J で施行した．プロポフォール持続投与を開始し，それ以後，心室頻拍は出現していない．	記載なし	呼吸と循環. 2011；59：1247-52.[9)]
4	Electrical Storm による心原性ショックに対し低用量ランジオロール塩酸塩が奏効した心筋梗塞の若年例	Electrical Storm／LVEF：36% 1 名	28 歳／男性	5→8／ アミオダロン塩酸塩 ニフェカラント塩酸塩 プロプラノロール塩酸塩	体血圧が低下することなく VT は消失し，経皮的心肺補助の再々挿入が回避できた．	体血圧の低下なし	J Cardiol Jpn Ed. 2012;7:226-32.[10)]
5	Becker 型筋ジストロフィーによる二次性心筋症の難治性不整脈に対しアミオダロン，ランジオロールの併用療法が有効であった 1 例	Electrical Storm／LVEF：17% 1 名（ICD 植込み患者）	39 歳／男性	1→1.5→2／ アミオダロン塩酸塩	心室頻拍，心室細動による ICD 作動を認めたため，そのつど 1.5→2 μg/kg/min と増量した．以降は ICD の作動を認めず，ランジオロール塩酸塩は漸減を経て中止した．	記載なし	Prog.Med. 2010;30:711-5.[11)]

2） ONO-1101-30 試験の用法・用量

治験薬 1 バイアル（150 mg）につき，生理食塩液 50 mL に溶解し，治験薬溶解液（薬液濃度 3 mg/mL）を調製した．調製した治験薬溶解液は，シリンジポンプを用いて，1 μg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始し，用量設定期間中に原則 10 μg/kg/min まで増量した．治験薬は，必須投与期間 49 時間［用量設定期間（1 時間）＋有効性評価期間（48 時間）］に引き続き，投与開始 120 時間（5 日間）後まで継続投与可能とした．有効性評価期間中に血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動が再発し，忍容性が認められる場合，40 μg/kg/min まで増量を可とした．なお，任意投与期間における最大投与量も 40 μg/kg/min までとした．

3） ONO-1101-30 試験の結果

ONO-1101-30 試験においては，15/29 名（51.7%）の被験者が虚血性心疾患を有し，左室駆出率 25%未満が 11/29 名（37.9%），左室駆出率 25%以上 50%未満が 14/29 名（48.3%）であった．本治験における本剤の曝露及び投与状況を表 2.7.3.4-2 に示した．以下に各投与量の平均値±標準偏差（最小値～最大値）を示した．本剤の用量設定期間終了時の投与量は 9.5±3.5 μg/kg/min（3～24 μg/kg/min），有効性評価期間終了時の投与量は 8.0±7.7 μg/kg/min（1～41 μg/kg/min），治験薬投与開始から有効性評価期間終了時までの平均投与量は 8.47±5.20 μg/kg/min（1.2～24.8 μg/kg/min），最大投与量は 11.8±6.7 μg/kg/min（5～41 μg/kg/min）であった．

主要評価項目である有効性評価期間（48 時間）における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率は 77.78%（21/27 名）であり，本剤の心室性不整脈に対する有効性を示す良好な成績であった（表 2.7.3.3-9）．一方，安全性に関しては，有害事象発現率は 72.4%（21/29 名），副作用発現率は 34.5%（10/29 名）であった．副作用の詳細は，血圧低下（低血圧を含む）6/29 名（20.7%），徐脈 1/29 名（3.4%），心不全 1/29 名（3.4%），胸部不快感 1/29 名（3.4%），悪心 1/29 名（3.4%），肝機能検査値上昇 1/29 名（3.4%）であった．主な副作用である血圧低下並びに心不全及び徐脈に関しては，本剤の投与を減量又は中止することで，いずれも軽快・回復した．胸部不快感は投与終了後の発現であり，経過観察により回復した．悪心は本剤を減量することなく投与継続中に軽快した．肝機能検査値上昇は本剤の投与終了後に回復した［2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象］．

表 2.7.3.4-2　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n （%）
投与量（μg/kg/min）[a)]（用量設定期間終了時）[b)]	
< 10	6 (20.7)
10	22 (75.9)
> 10	1 (3.4)
Mean (SD)	9.5 (3.5)
Median	10.0
Min - Max	3 - 24
投与量（μg/kg/min）[a)]（有効性評価期間終了時）[c)]	
< 10	18 (62.1)
10	8 (27.6)
> 10	3 (10.3)
Mean (SD)	8.0 (7.7)
Median	7.0
Min - Max	1 - 41
平均投与量（μg/kg/min）[d)]（治験薬投与開始から用量設定期間終了時[b)]まで）	
n	29
Mean (SD)	4.34 (1.68)
Median	4.22
Min - Max	2.3 - 9.2
平均投与量（μg/kg/min）[d)]（治験薬投与開始から有効性評価期間終了時[c)]まで）	
n	29
Mean (SD)	8.47 (5.20)
Median	7.26
Min - Max	1.2 - 24.8

a）投与量（μg/kg/min）＝（1000×薬液濃度（mg/mL）×投与速度（mL/h））／（60×体重（kg））
b）治験薬投与開始1時間後
c）治験薬投与開始49時間後又は治験薬投与終了時のいずれか早い時点
d）平均投与量＝（各投与量×各投与量の投与時間）の和／総投与時間
※各投与量の投与時間＝各投与量の投与終了時間－各投与量の投与開始時間

表 2.7.3.4-2　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-1101-30 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n （%）
最大投与量（μg/kg/min）[e]	
< 10	2 (6.9)
10	23 (79.3)
> 10	4 (13.8)
Mean (SD)	11.8 (6.7)
Median	10.0
Min - Max	5 - 41
総投与時間（h）[f]	
< 49	7 (24.1)
>= 49	22 (75.9)
Mean (SD)	63.46 (30.89)
Median	53.72
Min - Max	1.3 - 117.5

e）治験薬投与期間中における最大の投与量とする．
f）総投与時間＝治験薬投与終了時間－治験薬投与開始時間

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.1-5］

以上より，Ⅲ群抗不整脈無効の生命に危険のある難治性かつ緊急性のある心室性不整脈に対し，本剤を 1μg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始し，投与中は心拍数，血圧を測定しながら 1～10μg/kg/min の用量で適宜調節し，再発時には最大 40μg/kg/min まで増量可能な用法・用量は，有効かつ安全であると判断した．副作用が発現した場合においても，本剤の中止又は減量などで対応可能であることから，本剤の用法・用量（案）として，「ランジオロール塩酸塩として，1μg/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 1～10μg/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 40μg/kg/min まで増量できる．」を設定した．

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の「〈共通〉（2）手術後，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．」については，手術後や心機能低下例の使用と同様に心室性不整脈の使用における本剤の減量又は投与中止の基準の目安を提示する目的で設定した．「〈共通〉（4）手術時，手術後，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．」については，効能・効果により用法・用量が

異なることを注意喚起する目的で設定した．「〈共通〉（5）本剤投与に際しては，下記の体重別静脈内持続投与速度表を参考にすること．」については，本剤の調製方法について情報提供する目的で，生命に危険のある不整脈に本剤を投与する際の体重別静脈内持続投与速度表を追加した．「〈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〉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（臨床試験では、10μg/kg/min まで増量し、再発例では最大 40μg/kg/min まで増量可とされた。また、投与中の用量に応じて、原則 1～10μg/kg/min の範囲で増減することとされた．」については，本申請の対象患者では，心機能低下例と同様に慎重な用量調整が必要であることから，国内臨床試験の用量調整の規定を踏まえて設定した．

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

本剤は，再発性の心室性不整脈患者に対して，経口剤で対応が困難な急性期の発作抑制を目的とした薬剤として開発しており，急性期に発作抑制が確認された場合，引き続き，発作抑制が必要な患者は経口剤へ切り替えるため，本剤が長期投与されるケースは想定していない．したがって，効果の持続，耐薬性に関する検討は行っていない．

2.7.3.6 付録

該当資料なし

2.7.3.7 参考文献

1） Miwa Y, Ikeda T, Mera H, Miyakoshi M, Hoshida K, Yanagisawa R, et al. Effects of Landiolol, an Ultra-Short-Acting β1-Selective Blocker, on Electrical Storm Refractory to Class Ⅲ Antiarrhythmic Drugs. Circ J. 2010;74:856-63.

2） Katoh T, Ogawa S, Yamaguchi I, Kasanuki H, Hayakawa H. Efficacy and safety of intravenous amiodarone infusion in Japanese patients with hemodynamically compromised ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. J Arrhythmia. 2007;23:131-9.

3） Scheinman MM, Levine JH, Cannom DS, Friehling T, Kopelman HA, Chilson DA, et al. Dose-ranging study of intravenous amiodarone in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. The Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. Circulation. 1995;92:3264-72.

4） Kowey PR, Levine JH, Herre JM, Pacifico A, Lindsay BD, Plumb VJ, et al. Randomized, double-blind comparison of intravenous amiodarone and bretylium in the treatment of patients with

recurrent, hemodynamically destabilizing ventricular tachycardia or fibrillation. The Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. Circulation. 1995;92:3255-63.

5） 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2009 年度合同研究班報告）心臓突然死の予知と予防法のガイドライン（2010 年改訂版）．日本循環器学会 2010 年.

6） 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2012 年度合同研究班報告）ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン（2013 年改訂版）．日本循環器学会 2013 年.

7） 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008 年度合同研究班報告）不整脈薬物治療に関するガイドライン（2009 年改訂版）．日本循環器学会 2009 年.

8） 岡田基，八巻多，相沢圭，木村文昭，数野圭，鈴木昭広，ほか．重症虚血性心不全に対する低用量ランジオロールの使用経験．新薬と臨牀．2010;59:135-42.

9） 竹内庸浩，堀松徹雄，増田重樹，藤田幸一，高田昌紀，西堀祥晴，ほか．脳塞栓発症経過中に QT 延長を伴う electrical storm を生じ，その原因として，たこつぼ心筋症が疑われた 1 例．呼吸と循環．2011;59:1247-52.

10） 南澤匡俊，相澤万象，伊澤淳，矢口智規，佐藤俊夫，三枝達也，ほか．Electrical Storm による心原性ショックに対し低用量ランジオロール塩酸塩が奏効した心筋梗塞の若年例．J Cardiol Jpn Ed. 2012;7:226-32.

11） 福岡裕人，丹野郁，小貫龍也，土至田勉，箕浦慶乃，河村光晴，ほか．Becker 型筋ジストロフィーによる二次性心筋症の難治性不整脈に対しアミオダロン，ランジオロールの併用療法が有効であった 1 例．Prog. Med. 2010;30(suppl.1):711-5.

2.7.4 臨床的安全性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 5
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 8
2.7.4.2 有害事象 9
2.7.4.2.1 有害事象の解析 9
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 10
2.7.4.2.1.2 死亡 18
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 21
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 23
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 26
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 27
2.7.4.3 臨床検査値の評価 28
2.7.4.3.1 治験期間を通しての臨床検査値 28
2.7.4.3.2 個々の臨床的に重要な異常 28
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 28
2.7.4.4.1 心拍数 28
2.7.4.4.2 血圧 28
2.7.4.4.3 心電図パラメータ（PR 間隔，RR 間隔，QRS 幅，ST 部分，QT 時間，QTc） 29
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 29
2.7.4.5.1 内因性要因 29
2.7.4.5.2 外因性要因 29
2.7.4.5.3 薬物相互作用 30
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 30
2.7.4.5.5 過量投与 31
2.7.4.5.6 薬物乱用 31
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 31
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 31
2.7.4.6 市販後データ 32
2.7.4.6.1 安全性定期報告書 32
2.7.4.6.2 副作用一覧 33

2.7.4.7　付録 38

表

表 2.7.4.1-1　安全性評価試験のデザイン（ONO-1101-30 試験） 5
表 2.7.4.1-2　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-1101-30 試験） 7
表 2.7.4.2-1　有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-1101-30 試験） 10
表 2.7.4.2-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験） 11
表 2.7.4.2-3　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験） 14
表 2.7.4.2-4　死亡に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験） 19
表 2.7.4.2-5　死亡例の有害事象の一覧（ONO-1101-30 試験） 20
表 2.7.4.2-6　重篤な有害事象及び副作用の SOC･PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験） 21
表 2.7.4.2-7　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（ONO-1101-30 試験） 22
表 2.7.4.2-8　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC･PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験） 24
表 2.7.4.2-9　投与中止に至った有害事象の一覧（ONO-1101-30 試験） 25
表 2.7.4.2-10　特定の有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-1101-30 試験） 26
表 2.7.4.2-11　有害事象及び副作用の SOC 別発現頻度（ONO-1101-30 試験） 27
表 2.7.4.6-1　副作用一覧（手術時の頻脈性不整脈） 34
表 2.7.4.6-2　副作用一覧（手術後の頻脈性不整脈） 35
表 2.7.4.6-3　副作用一覧（心機能低下例における頻脈性不整脈） 36
表 2.7.4.6-4　副作用一覧（コンピューター断層撮影による冠動脈造影における高心拍数時の冠動脈描出能の改善） 37
表 2.7.4.7-1　一般臨床検査の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験） 38
表 2.7.4.7-2　一般臨床検査の異常値の頻度分布（ONO-1101-30 試験） 62
表 2.7.4.7-3　心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験） 66
表 2.7.4.7-4　12 誘導心電図の各評価時期の要約（ONO-1101-30 試験） 78
表 2.7.4.7-5　有害事象及び副作用の発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-1101-30 試験） 95

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容又は名称（英語）	内容又は名称（日本語）
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT（GPT）	Alanine Aminotransferase (Glutamic Pyruvic Transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AST（GOT）	Aspartate Aminotransferase (Glutamic Oxaloacetic Transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
BNP	Brain Natriuretic Peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BUN	Blood Urea Nitrogen	尿素窒素
CK（CPK）	Creatine Kinase（Creatine PhosphoKinase）	クレアチンキナーゼ（クレアチンホスホキナーゼ）
CRT-D	Cardiac Resynchronization Therapy - Defibrillator	両心室ペーシング機能付植込み型除細動器
γ-GTP	γ-Glutamyl Transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator	植込み型除細動器
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction	左室駆出率
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PT	Preferred Term	基本語
SAF	Safety Set	安全性評価項目における解析対象集団
SD	Standard Deviation	標準偏差
SOC	System Organ Class	器官別大分類

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

ONO-1101（以下，本剤）の安全性は，再発性の心室性不整脈患者を対象とした後期第II相／第III相試験（ONO-1101-30 試験）の 1 試験のみで評価した．ONO-1101-30 試験のデザインを表 2.7.4.1-1 に示した．本治験では安全性解析対象集団（SAF）を，治験薬が投与された被験者の集団と定義した．

表 2.7.4.1-1 安全性評価試験のデザイン（ONO-1101-30 試験）

簡略化した試験名（試験番号）	試験の種類	本剤投与量	被験者数	対象患者
後期第II相／第III相試験（ONO-1101-30）	非盲検非対照試験	1μg/kg/min で静脈内持続投与を開始し，用量設定期間中に原則 10μg/kg/min まで増量 有効性評価期間及び任意投与期間中に 40μg/kg/min まで増量可	29（SAF）	再発性の心室性不整脈患者

ONO-1101-30 試験では安全性評価項目として，有害事象及び副作用，一般臨床検査（血液，生化学），心拍数，血圧並びに 12 誘導心電図を評価した．有害事象は，治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48 時間のすべての観察が終了するまでに発現したものを調査対象とした．有害事象の集計にあたり，医師から報告された有害事象名は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver.20.1 を用いて読み替えた．

治験薬との因果関係は以下の 5 段階で判定し，因果関係が否定できない 1）～3）と判定された有害事象又は因果関係が不明な有害事象を「副作用」として取り扱うこととした．

1）明らかに関連あり
2）多分関連あり
3）関連ないともいえない
4）関連ありそうにない
5）関連なし

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

ONO-1101-30 試験では 39 名が登録され，このうち未投与例の 10 名が安全性解析対象集団である SAF から除外された．

治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.4.1-2 に示した．各投与量及び総投与時間は平均値±標準偏差を示した．

用量設定期間終了時の投与量は 9.5±3.5μg/kg/min であり，10μg/kg/min 未満の被験者は 6/29 名（20.7%），治験実施計画書の規定どおり 10μg/kg/min に増量された被験者は 22/29

名（75.9%），10μg/kg/min を超えた被験者は 1/29 名（3.4%）であった．有効性評価期間終了時の投与量は 8.0±7.7μg/kg/min であり，10μg/kg/min 未満の被験者は 18/29 名（62.1%），10μg/kg/min の被験者は 8/29 名（27.6%），10μg/kg/min を超えた被験者は 3/29 名（10.3%）であった．治験薬投与開始から用量設定期間終了時までの平均投与量は 4.34±1.68μg/kg/min であり，治験薬投与開始から有効性評価期間終了時までの平均投与量は 8.47±5.20μg/kg/min であった．最大投与量は 11.8±6.7μg/kg/min であり，10μg/kg/min 未満の被験者は 2/29 名（6.9%），10μg/kg/min の被験者は 23/29 名（79.3%），10μg/kg/min を超えた被験者は 4/29 名（13.8%）であった．総投与時間は，63.46±30.89 時間であり，49 時間未満が 7/29 名（24.1%），49 時間以上が 22/29 名（75.9%）であった．

表 2.7.4.1-2　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n （%）
投与量（μg/kg/min）[a)]（用量設定期間終了時）[b)]	
< 10	6 (20.7)
10	22 (75.9)
> 10	1 (3.4)
Mean (SD)	9.5 (3.5)
Median	10.0
Min - Max	3 - 24
投与量（μg/kg/min）[a)]（有効性評価期間終了時）[c)]	
< 10	18 (62.1)
10	8 (27.6)
> 10	3 (10.3)
Mean (SD)	8.0 (7.7)
Median	7.0
Min - Max	1 - 41
平均投与量（μg/kg/min）[d)]（治験薬投与開始から用量設定期間終了時[b)]まで）	
n	29
Mean (SD)	4.34 (1.68)
Median	4.22
Min - Max	2.3 - 9.2
平均投与量（μg/kg/min）[d)]（治験薬投与開始から有効性評価期間終了時[c)]まで）	
n	29
Mean (SD)	8.47 (5.20)
Median	7.26
Min - Max	1.2 - 24.8

a）投与量（μg/kg/min）＝（1000×薬液濃度（mg/mL）×投与速度（mL/h））／（60×体重（kg））
b）治験薬投与開始1時間後
c）治験薬投与開始49時間後又は治験薬投与終了時のいずれか早い時点
d）平均投与量＝（各投与量×各投与量の投与時間）の和／総投与時間
※各投与量の投与時間＝各投与量の投与終了時間－各投与量の投与開始時間

表 2.7.4.1-2　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-1101-30 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n （%）
最大投与量（μg/kg/min）[e]	
< 10	2 (6.9)
10	23 (79.3)
> 10	4 (13.8)
Mean (SD)	11.8 (6.7)
Median	10.0
Min - Max	5 - 41
総投与時間（h）[f]	
< 49	7 (24.1)
>= 49	22 (75.9)
Mean (SD)	63.46 (30.89)
Median	53.72
Min - Max	1.3 - 117.5

e）治験薬投与期間中における最大の投与量とする．
f）総投与時間＝治験薬投与終了時間－治験薬投与開始時間

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.1-5］

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

ONO-1101-30 試験の人口統計学的変数及びベースラインの特性を［2.7.3.3.1.1 治験対象集団の人口統計学性特性及びその他の特性］に詳細に示すとともに，下記に要約した．

性別は，男性 23 名（79.3%），女性 6 名（20.7%）であった．同意取得時の年齢の平均値±標準偏差は 67.4±9.6 歳であり，65 歳未満が 9 名（31.0%），65 歳以上が 20 名（69.0%）であった．体重の平均値±標準偏差は 60.88±10.73 kg であった．

登録時の診断名（不整脈の種類）は，血行動態不安定な心室頻拍が 25 名（86.2%），心室細動が 2 名（6.9%），血行動態不安定な心室頻拍かつ心室細動が 2 名（6.9%）であった．

基礎心疾患は 27 名（93.1%）で合併しており，基礎心疾患の種類の内訳は，心不全が 26 名（96.3%）と最も多く，次いで高血圧症及びその他の心疾患が各 17 名（63.0%），陳旧性心筋梗塞が 13 名（48.1%），拡張型心筋症が 6 名（22.2%），狭心症が 4 名（14.8%），弁膜症が 3 名（11.1%），並びに肥大型心筋症及び急性心筋梗塞が各 2 名（7.4%）であった．21 名（72.4%）の被験者が植込み型除細動器（ICD；Implantable Cardioverter Defibrillator）［両心室ペーシング機能付植込み型除細動器（CRT-D；Cardiac Resynchronization Therapy – Defibrillator）を含む］を装着していた．

ニューヨーク心臓協会（NYHA；New York Heart Association）心機能分類は，I度が 4 名（13.8%），II度が 13 名（44.8%），III度が 8 名（27.6%）及びIV度が 4 名（13.8%）であった．左室駆出率（LVEF；Left Ventricular Ejection Fraction）の平均値±標準偏差は 30.47±15.56%であり，25%未満が 11 名（37.9%），25%以上 50%未満が 14 名（48.3%），50%以上が 4 名（13.8%）であった．任意項目であった脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP；Brain Natriuretic Peptide）は 26 名で測定され，平均値±標準偏差は 731.8±848.6 pg/mL であり，100 pg/mL 未満が 6 名（23.1%），100 pg/mL 以上 200 pg/mL 未満が 2 名（7.7%），200 pg/mL 以上が 18 名（69.2%）であった．

III群抗不整脈薬は SAF の 29 名すべてに前治療及び併用治療として使用された．使用されたIII群抗不整脈薬の剤形は，経口剤のみが 14 名（48.3%），注射剤のみが 13 名（44.8%），経口剤及び注射剤の両方が 2 名（6.9%）であった．III群抗不整脈薬の種類は，アミオダロン塩酸塩（経口剤）が 13 名（44.8%），アミオダロン塩酸塩（注射剤）が 11 名（37.9%），ソタロール塩酸塩（経口剤）が 5 名（17.2%），ニフェカラント塩酸塩（注射剤）が 4 名（13.8%），であった．また，必須投与期間中も 29 名すべてで継続使用された．

経口 β 遮断薬は前治療及び併用治療として，それぞれ 21 名（72.4%）に使用され，必須投与期間中は 21 名，任意投与期間中は 16 名に使用された．

カテコラミン製剤は前治療として 5 名（17.2%）に，併用治療として 3 名（10.3%）に使用され，必須投与期間中は 3 名，任意投与期間中は 1 名に使用された．

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

ONO-1101-30 試験の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-1 に，死亡例の有害事象の一覧を表 2.7.4.2-5 に示した．

治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48 時間後のすべての観察が終了するまでに，有害事象は 21/29 名（72.4%）に認められた．このうち，治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は 10/29 名（34.5%）に認められた．

治験期間中（治験薬投与開始から治験薬投与開始 30 日後まで）に，3 名の死亡例が認められた．このうち 2 名は重篤な有害事象（心筋梗塞及び脳出血）と判断され，1 名は原疾患である心室細動の自然経過の範囲内の死亡と判断された．2 名の重篤な有害事象はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された．死亡に至った 2 名を除いて，重篤な有害事象は認められなかった．

投与中止に至った有害事象は 4/29 名（13.8%）に認められ，このうち 2/29 名（6.9%）は副作用であった．

表 2.7.4.2-1　有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n （%）
有害事象発現者数	21 (72.4)
重篤な有害事象発現者数	2 (　6.9)
投与中止に至った有害事象発現者数	4 (13.8)
死亡に至った有害事象発現者数	2 (　6.9)
副作用発現者数	10 (34.5)
重篤な副作用発現者数	0 (　0.0)
投与中止に至った副作用発現者数	2 (　6.9)
死亡に至った副作用発現者数	0 (　0.0)

治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した.
発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には1名として集計を行った.

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3.1-1］

2.7.4.2.1.1　　比較的よく見られる有害事象

ONO-1101-30 試験の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-2 に示した.

2 名以上に認められた有害事象は，血圧低下 5/29 名（17.2%），低血圧 2/29 名（6.9%），肝機能異常 2/29 名（6.9%）及び便秘 2/29 名（6.9%）であった．血圧低下 5 名のうち，2 名が中等度，3 名が軽度であり，いずれも副作用と判断された．低血圧 2 名はいずれも軽度であり，1 名は低アルブミン血症による影響として本剤との因果関係は否定されたが，1 名は副作用と判断された．血圧低下及び低血圧を認めた 7 名中 1 名は治験薬の投与を中止し，6 名は治験薬を減量した.

副作用は，血圧低下 5/29 名（17.2%），低血圧 1/29 名（3.4%），徐脈 1/29 名（3.4%），心不全 1/29 名（3.4%），悪心 1/29 名（3.4%），胸部不快感 1/29 名（3.4%）及び肝機能検査値上昇 1/29 名（3.4%）であった.

表 2.7.4.2-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

SOC PT	ONO-1101 N = 29 有害事象 n （%）	 副作用 n （%）
全体	21 (72.4)	10 (34.5)
心臓障害	4 (13.8)	2 (6.9)
徐脈	1 (3.4)	1 (3.4)
心不全	1 (3.4)	1 (3.4)
低心拍出量症候群	1 (3.4)	
心筋梗塞	1 (3.4)	
胃腸障害	3 (10.3)	1 (3.4)
便秘	2 (6.9)	
口腔内出血	1 (3.4)	
悪心	1 (3.4)	1 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (10.3)	1 (3.4)
胸部不快感	1 (3.4)	1 (3.4)
疼痛	1 (3.4)	
発熱	1 (3.4)	
肝胆道系障害	2 (6.9)	
肝機能異常	2 (6.9)	
感染症および寄生虫症	2 (6.9)	
結膜炎	1 (3.4)	
性器カンジダ症	1 (3.4)	
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.4)	
熱傷	1 (3.4)	
臨床検査	6 (20.7)	6 (20.7)
血圧低下	5 (17.2)	5 (17.2)
肝機能検査値上昇	1 (3.4)	1 (3.4)

MedDRA ver 20.1J
治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した.
発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には1名として集計を行った.

表 2.7.4.2-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29	
SOC	有害事象	副作用
PT	n （%）	n （%）
代謝および栄養障害	1 (3.4)	
低カリウム血症	1 (3.4)	
神経系障害	1 (3.4)	
脳出血	1 (3.4)	
腎および尿路障害	1 (3.4)	
血尿	1 (3.4)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.4)	
鼻出血	1 (3.4)	
皮膚および皮下組織障害	3 (10.3)	
接触皮膚炎	1 (3.4)	
紅斑	1 (3.4)	
そう痒症	1 (3.4)	
血管障害	4 (13.8)	1 (3.4)
低血圧	2 (6.9)	1 (3.4)
静脈炎	1 (3.4)	
血管炎	1 (3.4)	

MedDRA ver 20.1J
治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した．
発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には1名として集計を行った．

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3.1-2］

ONO-1101-30 試験の程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-3 に示した．

有害事象の程度は，軽度 15/29 名（51.7%），中等度 4/29 名（13.8%），高度 2/29 名（6.9%）であった．

高度の有害事象が認められた 2 名は死亡例（心筋梗塞，脳出血）であり，いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された．中等度の有害事象が認められた 4 名は心不全が 1 名，低カリウム血症が 1 名，血圧低下及び低心拍出量症候群が 1 名，徐脈及び血圧低下が 1 名で

あり，このうち副作用は 3 名に認められ，その内訳は心不全が 1 名，血圧低下が 1 名，徐脈及び血圧低下が 1 名であった．心不全は投与中止により軽快し，血圧低下の 1 件は治験薬投与終了後に回復した．もう 1 件の血圧低下及び徐脈は減量により投与継続された後に軽快した．軽度の有害事象が認められた 15 名のうち，副作用は 7 名に認められ，その内訳は血圧低下が 3 名，低血圧が 1 名，悪心が 1 名，胸部不快感が 1 名，肝機能検査値上昇が 1 名であった．血圧低下及び低血圧の 4 名は治験薬の減量により投与継続又は投与中止された後に軽快・回復した．悪心の 1 名は治験薬の減量なく投与継続により軽快した．胸部不快感の 1 名は治験薬投与終了 2 日後の発現であり，その後，当日中に回復した．肝機能検査値上昇の 1 名は，治験薬の投与終了後に回復した．

表 2.7.4.2-3　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	ONO-1101 N = 29 有害事象 n （%）	 副作用 n （%）
全体	21 (72.4)	10 (34.5)
軽度	15 (51.7)	7 (24.1)
中等度	4 (13.8)	3 (10.3)
高度	2 (6.9)	
心臓障害	4 (13.8)	2 (6.9)
中等度	3 (10.3)	2 (6.9)
高度	1 (3.4)	
徐脈	1 (3.4)	1 (3.4)
中等度	1 (3.4)	1 (3.4)
心不全	1 (3.4)	1 (3.4)
中等度	1 (3.4)	1 (3.4)
低心拍出量症候群	1 (3.4)	
中等度	1 (3.4)	
心筋梗塞	1 (3.4)	
高度	1 (3.4)	
胃腸障害	3 (10.3)	1 (3.4)
軽度	3 (10.3)	1 (3.4)
便秘	2 (6.9)	
軽度	2 (6.9)	
口腔内出血	1 (3.4)	

MedDRA ver 20.1J
治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した．
発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には1名として集計を行った．
程度別に発現した被験者数を集計する場合，同じ有害事象が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した．

表 2.7.4.2-3　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験）

（続き 1）

解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	ONO-1101 N = 29 有害事象 n （%）	 副作用 n （%）
軽度	1 (3.4)	
悪心	1 (3.4)	1 (3.4)
軽度	1 (3.4)	1 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (10.3)	1 (3.4)
軽度	3 (10.3)	1 (3.4)
胸部不快感	1 (3.4)	1 (3.4)
軽度	1 (3.4)	1 (3.4)
疼痛	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
発熱	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
肝胆道系障害	2 (6.9)	
軽度	2 (6.9)	
肝機能異常	2 (6.9)	
軽度	2 (6.9)	
感染症および寄生虫症	2 (6.9)	
軽度	2 (6.9)	
結膜炎	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	

MedDRA ver 20.1J
治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した．
発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には1名として集計を行った．
程度別に発現した被験者数を集計する場合，同じ有害事象が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した．

表 2.7.4.2-3　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験）

（続き 2）

解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	ONO-1101 N = 29 有害事象 n （%）	 副作用 n （%）
性器カンジダ症	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
熱傷	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
臨床検査	6 (20.7)	6 (20.7)
軽度	4 (13.8)	4 (13.8)
中等度	2 (6.9)	2 (6.9)
血圧低下	5 (17.2)	5 (17.2)
軽度	3 (10.3)	3 (10.3)
中等度	2 (6.9)	2 (6.9)
肝機能検査値上昇	1 (3.4)	1 (3.4)
軽度	1 (3.4)	1 (3.4)
代謝および栄養障害	1 (3.4)	
中等度	1 (3.4)	
低カリウム血症	1 (3.4)	
中等度	1 (3.4)	
神経系障害	1 (3.4)	
高度	1 (3.4)	

MedDRA ver 20.1J
治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した．
発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には1名として集計を行った．
程度別に発現した被験者数を集計する場合，同じ有害事象が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した．

表 2.7.4.2-3　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験）

（続き 3）

解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	ONO-1101 N = 29 有害事象 n （%）	 副作用 n （%）
脳出血	1 (3.4)	
高度	1 (3.4)	
腎および尿路障害	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
血尿	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
鼻出血	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
皮膚および皮下組織障害	3 (10.3)	
軽度	3 (10.3)	
接触皮膚炎	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
紅斑	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
そう痒症	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
血管障害	4 (13.8)	1 (3.4)

MedDRA ver 20.1J
治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した．
発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には1名として集計を行った．
程度別に発現した被験者数を集計する場合，同じ有害事象が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した．

表 2.7.4.2-3　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験）（続き 4）

解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	ONO-1101 N = 29 有害事象 n （%）	 副作用 n （%）
軽度	4 (13.8)	1 (3.4)
低血圧	2 (6.9)	1 (3.4)
軽度	2 (6.9)	1 (3.4)
静脈炎	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
血管炎	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	

MedDRA ver 20.1J
治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した．
発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には1名として集計を行った．
程度別に発現した被験者数を集計する場合，同じ有害事象が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した．

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3.1-3］

2.7.4.2.1.2　死亡

ONO-1101-30 試験の死亡に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-4 に示した．また，死亡例の有害事象の一覧を表 2.7.4.2-5 に示した．

治験期間中に死亡は 3 名に認められた．このうち 2 名は重篤な有害事象（心筋梗塞及び脳出血）と判断され，1 名は原疾患である心室細動の自然経過の範囲内の死亡と判断された．2 名の重篤な有害事象は，いずれも治験担当医師により下記のとおり治験薬との因果関係は否定された．1 名は心筋梗塞による死亡であり，急性心筋梗塞による心室頻拍，心室細動によって循環動態が安定しなかったことに加えて，治験薬投与前から腎不全や敗血症，播種性血管内凝固が合併しており，本事象が生じたと考えられた．1 名は脳出血による死亡であり，治験薬投与前から人工心肺，持続透析施行が必要である重症状態であるために生じたものと考えられた．

表 2.7.4.2-4　死亡に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29	
SOC	有害事象	副作用
PT	n （%）	n （%）
全体	2 (6.9)	0 (0.0)
心臓障害	1 (3.4)	
心筋梗塞	1 (3.4)	
神経系障害	1 (3.4)	
脳出血	1 (3.4)	

MedDRA ver 20.1J
治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した．
発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には1名として集計を行った．

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3.2-2］

表 2.7.4.2-5　死亡例の有害事象の一覧（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

被験者識別コード	年齢（歳）[a]/性別	死因 死亡日時	有害事象名(医師記載名) [MedDRA PT]	重篤度[b]	程度	治験薬の投与継続の判断	治験薬以外の処置	治験薬との因果関係	治験薬投与開始日時	有害事象発現日時	経過 経過観察日時
002002-01	6■/M	心筋梗塞 20■/02/03 14:34	心筋梗塞の悪化 [心筋梗塞]	重篤[1]	高度	中止	アドレナリン注 ボスミン 心マッサージ	関連なし	20■/02/01 14:25	20■/02/03 07:11	死亡 20■/02/03 14:34
002003-01	5■/F	脳出血 20■/04/21 15:43	脳出血 [脳出血]	重篤[1]	高度	中止	無	関連なし	20■/04/13 20:09	20■/04/15 15:17	死亡 20■/04/21 15:43
006001-01	8■/M	心室性不整脈 20■/12/02 17:00	-	-	-	-	-	-	20■/12/02 14:10	-	-

性別（F：女性，M：男性）
MedDRA ver 20.1J
a）同意取得時点の年齢
b）1：死に至るもの，2：生命を脅かすもの，3：治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの，4：永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの，5：先天異常を来すもの，6：その他，医学的に重要な状態と判断される事象

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 16.2.7-08］

年はすべて、治験薬投与開始日時と 同年

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

ONO-1101-30 試験の重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-6 に，重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4.2-7 に示した．

本治験において，2.7.4.2.1.2 死亡に示した 2 名のほか，重篤な有害事象は認められなかった．

表 2.7.4.2-6 重篤な有害事象及び副作用の SOC･PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29	
SOC	有害事象	副作用
PT	n （%）	n （%）
全体	2 (6.9)	0 (0.0)
心臓障害	1 (3.4)	
心筋梗塞	1 (3.4)	
神経系障害	1 (3.4)	
脳出血	1 (3.4)	

MedDRA ver 20.1J
治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した．
発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には1名として集計を行った．

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3.2-3］

表 2.7.4.2-7　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

被験者識別コード	年齢（歳）[a]/性別	有害事象名(医師記載名)[MedDRA PT]	重篤度[b]	程度	発現時の投与量（μg/kg/min）	治験薬の投与継続の判断	治験薬以外の処置	治験薬との因果関係	治験薬投与開始日時	発現日時	経過経過観察日時
002002-01	6[redacted]/M	心筋梗塞の悪化 [心筋梗塞]	重篤[1]	高度	1	中止	アドレナリン注 ボスミン 心マッサージ	関連なし	20[redacted]/02/01 14:25	20[redacted]/02/03 07:11	死亡 20[redacted]/02/03 14:34
002003-01	5[redacted]/F	脳出血 [脳出血]	重篤[1]	高度	5	中止	無	関連なし	20[redacted]/04/13 20:09	20[redacted]/04/15 15:17	死亡 20[redacted]/04/21 15:43

性別（F：女性，M：男性）
MedDRA ver 20.1J
a）同意取得時点の年齢
b）1：死に至るもの，2：生命を脅かすもの，3：治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの，4：永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの，5：先天異常を来すもの，6：その他，医学的に重要な状態と判断される事象

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 16.2.7-02］

年はすべて、治験薬投与開始日時と同年

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

ONO-1101-30 試験のその他の重要な有害事象として，投与中止に至った有害事象，並びに本剤はβ遮断薬であることから，特定の有害事象として心拍数の減少に伴う有害事象（徐脈，洞性徐脈，徐脈性不整脈）及び血圧低下に伴う有害事象（血圧低下，低血圧，拡張期血圧低下及び収縮期血圧低下）を検討した．

投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-8 に，重篤な有害事象を除く投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2-9 に示した．投与中止に至った有害事象は 4/29 名（13.8%）に認められた．内訳は，心不全，心筋梗塞，血圧低下及び脳出血が各 1/29 名（3.4%）であり，心不全及び血圧低下は副作用と判断された．

特定の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-10 に示した．特定の有害事象は，血圧低下 5/29 名（17.2%），低血圧 2/29 名（6.9%）及び徐脈 1/29 名（3.4%）であった．血圧低下 5 名のうち，2 名が中等度，3 名が軽度であり，いずれも副作用と判断された．また，低血圧 2 名はいずれも軽度であり，1 名は副作用と判断されたが，1 名は低アルブミン血症による影響として本剤との因果関係は否定された．徐脈の 1 名は中等度であり，副作用と判断された．

特定の有害事象はいずれも治験薬の減量又は中止及びその他の処置により回復又は軽快した．

表 2.7.4.2-8　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC･PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

SOC PT	ONO-1101 N = 29 有害事象 n （%）	 副作用 n （%）
全体	4 (13.8)	2 (6.9)
心臓障害	2 (6.9)	1 (3.4)
心不全	1 (3.4)	1 (3.4)
心筋梗塞	1 (3.4)	
臨床検査	1 (3.4)	1 (3.4)
血圧低下	1 (3.4)	1 (3.4)
神経系障害	1 (3.4)	
脳出血	1 (3.4)	

MedDRA ver 20.1J
治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した．
発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には1名として集計を行った．

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3.2-4］

表 2.7.4.2-9　投与中止に至った有害事象の一覧（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

被験者識別コード	年齢（歳）[a]/性別	有害事象名(医師記載名)[MedDRA PT]	重篤度[b]	程度	治験薬の投与継続の判断	治験薬以外の処置	治験薬との因果関係	治験薬投与開始日時	発現日時	経過 経過観察日時
001003-01	7[redacted]/M	心不全増悪 [心不全]	非重篤	中等度	中止	ドブポン注03% ハンプ ラシックス 酸素	多分関連あり	20[redacted]/05/18 18:40	20[redacted]/05/18 20:00	軽快 20[redacted]/06/02
003003-01	6[redacted]/F	血圧低下 [血圧低下]	非重篤	軽度	中止	-	多分関連あり	20[redacted]/02/03 13:00	20[redacted]/02/03 18:39	回復 20[redacted]/02/05 17:23

性別（F：女性，M：男性）
MedDRA ver 20.1J
a）同意取得時点の年齢
b）1：死に至るもの，2：生命を脅かすもの，3：治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの，4：永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの，5：先天異常を来すもの，6：その他，医学的に重要な状態と判断される事象

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 16.2.7-03］

年はすべて、治験薬投与開始日時と同年

表 2.7.4.2-10　特定の有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29	
	有害事象	副作用
カテゴリ	n （%）	n （%）
全体	7 (24.1)	6 (20.7)
徐脈	1 (3.4)	1 (3.4)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)
徐脈性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧低下	5 (17.2)	5 (17.2)
低血圧	2 (6.9)	1 (3.4)
拡張期血圧低下	0 (0.0)	0 (0.0)
収縮期血圧低下	0 (0.0)	0 (0.0)

治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した．
発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には1名として集計を行った．

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3.2-5］

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

ONO-1101-30 試験の有害事象及び副作用の SOC 別発現頻度を表 2.7.4.2-11 に示した．

SOC 別で最も発現頻度の高い有害事象は「臨床検査」であり，6/29 名（20.7%）に認められた．SOC 別で 2 名以上に認められたその他の有害事象は，「心臓障害」及び「血管障害」が各 4/29 名（13.8%），「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「皮膚および皮下組織障害」が各 3/29 名（10.3%），「肝胆道系障害」及び「感染症および寄生虫症」が各 2/29 名（6.9%）であった．

SOC 別で発現頻度が最も高かった副作用は「臨床検査」であり，6/29 名（20.7%）に認められた．その他，SOC 別で 2 名以上に認められた副作用は，「心臓障害」2/29 名（6.9%）のみであった．

表 2.7.4.2-11　有害事象及び副作用の SOC 別発現頻度（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

SOC	ONO-1101 N = 29	
	有害事象	副作用
	n （%）	n （%）
全体	21 (72.4)	10 (34.5)
心臓障害	4 (13.8)	2 (6.9)
胃腸障害	3 (10.3)	1 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (10.3)	1 (3.4)
肝胆道系障害	2 (6.9)	
感染症および寄生虫症	2 (6.9)	
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.4)	
臨床検査	6 (20.7)	6 (20.7)
代謝および栄養障害	1 (3.4)	
神経系障害	1 (3.4)	
腎および尿路障害	1 (3.4)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.4)	
皮膚および皮下組織障害	3 (10.3)	
血管障害	4 (13.8)	1 (3.4)

MedDRA ver 20.1J
治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した．
発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には1名として集計を行った．

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3.1-2 より改変］

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

ONO-1101-30 試験の死亡及びその他の重篤な有害事象の詳細については，2.7.6 個々の試験のまとめに記述した．

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 治験期間を通しての臨床検査値

ONO-1101-30 試験の臨床検査値の推移（血液学的検査，血液生化学的検査）を表 2.7.4.7-1 に示した．また，臨床検査値異常値の発現頻度を表 2.7.4.7-2 に示した．

治験薬投与前から治験薬投与終了（中止）48 時間後までの臨床検査値の推移において，投与前値に比較して投与後に臨床検査値の軽微な変動が散見されたが，臨床的に特筆すべき変化は認められなかった．

2.7.4.3.2 個々の臨床的に重要な異常

ONO-1101-30 試験において，臨床検査値異常による有害事象は，肝機能検査値上昇が 1/29 名（3.4%）に認められた．

肝機能検査値上昇が認められた 1 名（被験者識別コード：003007-01）は，治験薬投与開始 42 時間 26 分後の規定外検査で，AST，ALT，ALP 及びγ-GTP がそれぞれ 37 IU/L（施設基準値：13～33 IU/L），39 IU/L（施設基準値：6～30 IU/L），668 IU/L（施設基準値：115～359 IU/L）及び 194 IU/L（施設基準値：6～46 IU/L）と施設基準値を超えた．治験薬投与終了（中止）48 時間後の検査で，AST 及び ALT は 25 IU/L 及び 30 IU/L まで低下したが，ALP 及びγ-GTP は 557 IU/L 及び 156 IU/L と高値であった．治験担当医師より，治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判定された．

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 心拍数

ONO-1101-30 試験における心拍数の要約統計量を表 2.7.4.7-3 に示した．

心拍数は，治験薬投与期間中に大きな変動は認められなかった．心拍数の減少に伴う有害事象は，徐脈が 1/29 名（3.4%）に認められた．徐脈の 1 名は中等度であり，副作用と判断された．

2.7.4.4.2 血圧

ONO-1101-30 試験における収縮期血圧，拡張期血圧及び平均血圧の要約統計量を表 2.7.4.7-3 に示した．

収縮期血圧，拡張期血圧，平均血圧に大きな変動は認められなかった．血圧低下に伴う有害事象は，血圧低下が 5/29 名（17.2%）及び低血圧が 2/29 名（6.9%）に認められた．血圧低下 5 名のうち，2 名が中等度，3 名が軽度であり，いずれも副作用と判断された．また，

低血圧 2 名はいずれも軽度であり，1 名は副作用と判断されたが，1 名は低アルブミン血症による影響として本剤との因果関係は否定された．

2.7.4.4.3 心電図パラメータ（PR 間隔，RR 間隔，QRS 幅，ST 部分，QT 時間，QTc）

ONO-1101-30 試験における 12 誘導心電図の要約統計量を表 2.7.4.7-4 に示した．PR 間隔，RR 間隔，QRS 幅，ST 部分，QT 時間及び QTc のいずれにおいても，異常値を示す項目が認められたものの，原疾患の心室性不整脈のため，投与前値の時点で異常値であるものが多く，安全性上問題となる変化は認められなかった．心電図パラメータの異常による有害事象は認められなかった．

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

ONO-1101-30 試験における被験者の内因性要因［性別，年齢，診断名（不整脈の種類），虚血性心疾患の有無，NYHA 心機能分類，LVEF］及び外因性要因［ICD 装着の有無，前治療（経口 β 遮断薬の有無），前治療（III群抗不整脈薬の剤形）］について，有害事象及び副作用の発現頻度に対するサブグループ解析を表 2.7.4.7-5 に示した．

いずれのサブグループにおいても，有害事象の発現率は同程度であった．副作用の発現率は数値上偏りのあるサブグループはあったものの，全体での副作用の発現頻度が低く，内因性要因及び外因性要因が安全性に与える影響を評価することは困難であると考えた．

2.7.4.5.1 内因性要因

ONO-1101-30 試験において，有害事象及び副作用の発現状況は，性別，年齢，診断名（不整脈の種類），NYHA 心機能分類又は LVEF により明らかな違いは認められなかった．なお，虚血性心疾患の有無別の有害事象の発現率は，虚血性心疾患無が 92.9%（13/14 名），虚血性心疾患有が 53.3%（8/15 名）であり，うち副作用の発現率はそれぞれ 57.1%（8/14 名），13.3%（2/15 名）であった．虚血性心疾患有の有害事象及び副作用の発現率が高くなる傾向は認められなかった．

2.7.4.5.2 外因性要因

ONO-1101-30 試験において，有害事象及び副作用の発現状況は，ICD 装着の有無，前治療の経口 β 遮断薬の有無又は前治療のIII群抗不整脈薬の剤形により明らかな違いは認められなかった．詳細は 2.7.4.5.3 薬物相互作用に記載した．

2.7.4.5.3 薬物相互作用

ONO-1101-30 試験においては，III群抗不整脈薬のアミオダロン塩酸塩，ニフェカラント塩酸塩及びソタロール塩酸塩，並びに経口 β 遮断薬のカルベジロール及びビソプロロールフマル酸塩に関しては，治験薬投与開始から治験薬投与開始 49 時間後のすべての観察が終了するまで新たな使用や用法・用量の変更は行わないことで，併用可能とした．

経口 β 遮断薬の前治療有無別の有害事象の発現率は，前治療有が 71.4%（15/21 名），前治療無が 75.0%（6/8 名）であり，うち副作用発現率はそれぞれ 42.9%（9/21 名），12.5%（1/8 名）であった．本剤による有害事象及び副作用の発現状況に経口 β 遮断薬の前治療に起因すると考えられる変化は認められなかった．

III群抗不整脈薬のアミオダロン塩酸塩，ニフェカラント塩酸塩及びソタロール塩酸塩は，SAF の 29 名全被験者に前治療として使用された．III群抗不整脈薬の剤形別では，有害事象発現率は経口剤のみが 71.4%（10/14 名），注射剤のみ及び経口剤・注射剤の両剤が 73.3%（11/15 名），副作用発現率は経口剤のみが 35.7%（5/14 名），注射剤のみ及び経口剤・注射剤の両剤が 33.3%（5/15 名）であり，前治療のIII群抗不整脈薬の剤形に起因すると考えられる変化は認められなかった．

以上，ONO-1101-30 試験において，新たな薬物相互作用に関する懸念は認められなかった．

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

ONO-1101-30 試験において，妊娠中，授乳中及び妊娠している可能性のある患者は除外しており，妊娠及び授乳中の女性を対象とした試験は実施していない．なお，妊娠ラットに ^{14}C-ONO-1101 を 1 mg/kg を急速静脈内投与したとき，胎児への移行はわずかに検出されたが，ラットとウサギの生殖発生毒性試験において催奇形性は認められなかった．

また，製造販売後の調査において，「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」（以下，手術時）の使用成績調査，手術時の心房粗動に関する特定使用成績調査，「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」（以下，手術後）の特定使用成績調査及び「コンピューター断層撮影による冠動脈造影における高心拍数時の冠動脈描出能の改善」の使用成績調査のいずれの調査においても妊産婦の使用症例は収集されなかった．

以上，本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立されていないことから，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すべきであると考えられる．

2.7.4.5.5 過量投与

健康成人において，本剤の単回静脈内持続投与（60 分間）により 1～80μg/kg/min の投与量範囲で忍容性が確認されている．さらに，健康成人において，80μg/kg/min の 1 日 2 回（朝，夕）60 分間の反復静脈内持続投与でも忍容性が確認されている．いずれの投与量においても，血中薬物濃度は投与開始後約 15 分で定常状態に達し，投与量に比例した血中薬物濃度推移を示した．血中消失半減期は 40μg/kg/min で 3.96±0.46 分，80μg/kg/min で 3.80±0.26 分であった．また，反復静脈内持続投与の結果からも薬物の蓄積性は認められていない．

過量投与された場合には本剤の投与を中止し，一般的な治療及びモニタリングを実施すべきであることから，添付文書の過量投与の項において，「過度の血圧低下又は過度の徐脈をきたした場合は，直ちに本剤の投与を中止すること．更に，必要に応じて下記等の適切な処置を行うこと．血圧低下：輸液の投与や吸入麻酔剤の濃度を下げる等の処置を行う．更に，必要に応じて，昇圧剤を投与するが，交感神経刺激剤を用いる場合はα刺激作用が優位に発現することによる過度の昇圧に注意して投与すること．徐脈：アトロピンを投与し，更に必要に応じてβ_1刺激薬（ドブタミン等）や輸液等を投与する．」を記載しており，継続して注意喚起することとした．

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物乱用に関する基礎及び臨床検討は実施していない．

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に関する基礎及び臨床検討は実施していない．

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する基礎及び臨床検討は実施していない．また，再発性の心室性不整脈患者を対象としたONO-1101-30試験において参考となるような安全性情報は報告されていない．

なお，国内で市販されている既存のβ遮断薬（プロプラノロール塩酸塩，アテノロール，ビソプロロールフマル酸塩，カルベジロールなど）は，添付文書の「重要な基本的注意」に「めまい，ふらつきがあらわれることがあるので，本剤投与中の患者（特に投与初期）には，自動車の運転等危険を伴う機械の作業に注意させること」と記載されている．

一方，本剤でも副作用として「血圧低下」が認められ，それに伴うめまい，ふらつきが発現する可能性は否定できないが，本剤は入院治療下で使用される注射剤であることから，本剤投与中に自動車運転や機械操作を行うことはない．また，血中消失半減期は約 4 分と短く，

投与終了あるいは中止することにより，本剤の効果は速やかに消失することから，自動車運転及び機械操作に対する影響はないと考えた．

2.7.4.6 市販後データ

本剤は，注射用オノアクト 50（以下，オノアクト）として，2002 年 7 月 5 日に「手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：心房細動，心房粗動，洞性頻脈」の効能・効果で承認され，2010 年 7 月 4 日に再審査期間を終了し，2011 年 12 月 21 日に再審査結果が公示された．2006 年 10 月 20 日に「手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：心房細動，心房粗動，洞性頻脈」の効能・効果が追加され，2010 年 10 月 19 日に再審査期間を終了し，2013 年 9 月 26 日に再審査結果が公示された．2013 年 11 月 22 日に「心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：心房細動，心房粗動」の効能・効果が追加され，2015 年 3 月 26 日に，小児用量設定の治験実施により，再審査期間は承認後 7 年 9 カ月と延長された．2014 年 7 月 25 日に「オノアクト点滴静注用 50 mg」と販売名を変更し，2015 年 2 月 10 日に新たに高含量製剤である「オノアクト点滴静注用 150 mg」の剤形追加が承認された．

また，本剤は，コアベータ静注用 12.5 mg（以下，コアベータ）として 2011 年 7 月 1 日に「コンピューター断層撮影による冠動脈造影における高心拍数時の冠動脈描出能の改善」の効能・効果で承認され，2015 年 6 月 30 日に再審査期間を終了し，2016 年 9 月 30 日に再審査結果が公示された．

以下に，オノアクト（手術時，手術後及び心機能低下例）及びコアベータの製造販売後の安全性の要約を記した．

2.7.4.6.1 安全性定期報告書

再審査対象医薬品の安全性定期報告制度に基づき，安全性定期報告書を作成・提出している．オノアクトの第 12 回「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」，第 7 回「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」及び第 6 回「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」並びにコアベータの第 8 回「コンピューター断層撮影による冠動脈造影における高心拍数時の冠動脈描出能の改善」の安全性定期報告書を［5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書］に添付した．

2.7.4.6.2 副作用一覧

オノアクトの「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」及び「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」並びにコアベータの「コンピューター断層撮影による冠動脈造影における高心拍数時の冠動脈描出能の改善」の承認時及び市販後から 2018 年 4 月 30 日までに収集した副作用一覧を表 2.7.4.6-1～表 2.7.4.6-4 に示した．なお，市販後に入手した安全性情報は，臨床試験で確立した安全性プロファイルと一致しており，市販後の情報に基づいて特定された新たな安全性に関する懸念はなかった．

表 2.7.4.6-1　副作用一覧（手術時の頻脈性不整脈）

時期	承認時	製造販売後調査	合計	自発報告	総合計	重篤*
調査症例数	513	650	1163	.	.	.
副作用などの発現症例数	80	47	127	83	210	54
副作用などの発現件数	96	52	148	103	251	71
副作用などの発現症例率	15.59	7.23	10.92	.	.	.
副作用の種類	副作用発現件数(%)			副作用発現件数		
代謝および栄養障害	-	-	-	1例	1例	-
高カリウム血症	-	-	-	1	1	-
神経系障害	1例(0.19)	-	1例(0.09)	-	1例	-
頭痛	1(0.19)	-	1(0.09)	-	1	-
心臓障害	3例(0.58)	8例(1.23)	11例(0.95)	42例	53例	36例
冠動脈攣縮	-	-	-	1	1	1
心房細動	-	-	-	1	1	-
完全房室ブロック	-	-	-	3	3	2
第一度房室ブロック	-	-	-	1	1	-
第二度房室ブロック	-	-	-	1	1	1
徐脈	3(0.58)	5(0.77)	8(0.69)	7	15	4
心停止	-	-	-	19	19	19
心不全	-	-	-	4	4	4
左室不全	-	-	-	1	1	1
結節性調律	-	-	-	1	1	-
洞停止	-	1(0.15)	1(0.09)	2	3	3
洞性徐脈	-	-	-	1	1	1
上室性期外収縮	-	1(0.15)	1(0.09)	-	1	-
心室性期外収縮	-	1(0.15)	1(0.09)	1	2	1
心室細動	-	-	-	2	2	2
心室性頻脈	-	-	-	2	2	2
ストレス心筋症	-	-	-	1	1	1
血管障害	37例(7.21)	7例(1.08)	44例(3.78)	7例	51例	4例
循環虚脱	-	-	-	1	1	-
低血圧	37(7.21)	7(1.08)	44(3.78)	3	47	2
ショック	1(0.19)	-	1(0.09)	1	2	1
出血性ショック	-	-	-	1	1	-
出血	-	-	-	1	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2例(0.39)	1例(0.15)	3例(0.26)	6例	9例	4例
喘息	1(0.19)	-	1(0.09)	1	2	1
気管支痙攣	-	1(0.15)	1(0.09)	-	1	-
低酸素症	1(0.19)	-	1(0.09)	-	1	-
肺水腫	-	-	-	3	3	3
喘鳴	-	-	-	2	2	-
胃腸障害	1例(0.19)	1例(0.15)	2例(0.17)	4例	6例	1例
腹部不快感	1(0.19)	-	1(0.09)	-	1	-
消化管壊死	-	-	-	1	1	1
悪心	-	-	-	3	3	-
口腔内分泌物	-	1(0.15)	1(0.09)	-	1	-
肝胆道系障害	-	3例(0.46)	3例(0.26)	-	3例	-
肝機能異常	-	3(0.46)	3(0.26)	-	3	-
皮膚および皮下組織障害	1例(0.19)	1例(0.15)	2例(0.17)	3例	5例	-
冷汗	1(0.19)	1(0.15)	2(0.17)	-	2	-
多汗症	-	-	-	1	1	-
蕁麻疹	-	-	-	1	1	-
全身紅斑	-	-	-	1	1	-
腎および尿路障害	1例(0.19)	-	1例(0.09)	-	1例	-
乏尿	1(0.19)	-	1(0.09)	-	1	-
先天性、家族性および遺伝性障害	-	-	-	1例	1例	1例
左室流出路閉塞	-	-	-	1	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1例(0.19)	-	1例(0.09)	1例	2例	1例
胸痛	1(0.19)	-	1(0.09)	-	1	-
多臓器機能不全症候群	-	-	-	1	1	1
臨床検査	40例(7.80)	29例(4.46)	69例(5.93)	31例	100例	17例
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(0.78)	-	4(0.34)	-	4	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(0.58)	4(0.62)	7(0.60)	-	7	-
血中ビリルビン増加	3(0.58)	2(0.31)	5(0.43)	-	5	-
血中コレステロール減少	1(0.19)	-	1(0.09)	-	1	-
血中乳酸脱水素酵素増加	2(0.39)	1(0.15)	3(0.26)	-	3	-
血圧低下	23(4.48)	22(3.38)	45(3.87)	27	72	13
収縮期血圧低下	-	-	-	1	1	1
血中尿素減少	1(0.19)	-	1(0.09)	-	1	-
心電図ＱＲＳ群延長	-	1(0.15)	1(0.09)	-	1	-
心電図ＳＴ部分下降	2(0.39)	-	2(0.17)	-	2	-
心電図Ｔ波逆転	1(0.19)	-	1(0.09)	-	1	-
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.19)	-	1(0.09)	-	1	-
心拍数減少	-	-	-	1	1	1
血小板数減少	1(0.19)	1(0.15)	2(0.17)	-	2	-
総蛋白減少	1(0.19)	-	1(0.09)	-	1	-
肺動脈圧上昇	1(0.19)	-	1(0.09)	2	3	2
赤血球数減少	1(0.19)	-	1(0.09)	-	1	-
肺血管抵抗減少	-	-	-	1	1	1
白血球数増加	2(0.39)	-	2(0.17)	-	2	-
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.19)	-	1(0.09)	-	1	-

副作用の種類はMedDRA/J Ver.21.0を用いて分類し、器官別大分類（SOC)、副作用（PT)を使用した。
*：製造販売後調査および自発報告で集計した。

表 2.7.4.6-2　副作用一覧（手術後の頻脈性不整脈）

時期	承認時	製造販売後調査	合計	自発報告	総合計	重篤*
調査症例数	239	607	846	.	.	.
副作用などの発現症例数	66	54	120	52	170	47
副作用などの発現件数	100	58	158	75	233	68
副作用などの発現症例率	27.62	8.9	14.18	.	.	.
副作用の種類	副作用発現件数(%)			副作用発現件数		
代謝および栄養障害	-	1例(0.16)	1例(0.12)	1例	2例	1例
高血糖	-	1(0.16)	1(0.12)	-	1	-
代謝性アシドーシス	-	-	-	1	1	1
神経系障害	-	-	-	2例	2例	1例
ジスキネジア	-	-	-	1	1	-
低酸素性虚血性脳症	-	-	-	1	1	1
心臓障害	3例(1.26)	7例(1.15)	10例(1.18)	23例	33例	22例
上室性不整脈	1(0.42)	-	1(0.12)	-	1	-
冠動脈攣縮	-	-	-	2	2	2
心房細動	-	1(0.16)	1(0.12)	-	1	-
房室ブロック	-	-	-	2	2	1
完全房室ブロック	-	-	-	1	1	1
第二度房室ブロック	-	-	-	2	2	1
徐脈	-	4(0.66)	4(0.47)	8	12	8
右脚ブロック	1(0.42)	-	1(0.12)	-	1	-
心停止	1(0.42)	1(0.16)	2(0.24)	5	7	6
心不全	-	-	-	2	2	1
伝導障害	-	-	-	1	1	1
上室性期外収縮	-	-	-	1	1	-
トルサード ド ポアント	-	-	-	2	2	2
心室性期外収縮	-	-	-	1	1	1
心室細動	-	-	-	1	1	1
心室性頻脈	-	1(0.16)	1(0.12)	-	1	1
心室壁運動低下	-	-	-	1	1	1
ストレス心筋症	-	-	-	1	1	1
洞結節機能不全	-	-	-	1	1	1
血管障害	10例(4.18)	3例(0.49)	13例(1.54)	7例	20例	7例
低血圧	10(4.18)	3(0.49)	13(1.54)	3	16	3
ショック	-	-	-	4	4	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2例(0.84)	1例(0.16)	3例(0.35)	2例	5例	1例
喘息	-	1(0.16)	1(0.12)	-	1	1
低酸素症	1(0.42)	-	1(0.12)	-	1	-
呼吸障害	1(0.42)	-	1(0.12)	-	1	-
喘鳴	-	-	-	2	2	-
肝胆道系障害	-	3例(0.49)	3例(0.35)	1例	4例	1例
肝機能異常	-	2(0.33)	2(0.24)	-	2	-
高ビリルビン血症	-	1(0.16)	1(0.12)	-	1	-
薬物性肝障害	-	-	-	1	1	1
先天性、家族性および遺伝性障害	-	-	-	2例	2例	1例
左室流出路閉塞	-	-	-	2	2	1
臨床検査	55例(23.01)	41例(6.75)	96例(11.35)	22例	118例	21例
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7(2.93)	2(0.33)	9(1.06)	1	10	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6(2.51)	1(0.16)	7(0.83)	1	8	1
血中アルブミン減少	1(0.42)	-	1(0.12)	-	1	-
血中ビリルビン増加	8(3.35)	2(0.33)	10(1.18)	-	10	-
血中クロール減少	1(0.42)	-	1(0.12)	-	1	-
血中コレステロール増加	1(0.42)	-	1(0.12)	-	1	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.42)	-	1(0.12)	-	1	-
血中クレアチニン減少	1(0.42)	-	1(0.12)	-	1	-
血中クレアチニン増加	2(0.84)	-	2(0.24)	-	2	-
血中ブドウ糖減少	-	-	-	1	1	-
血中乳酸脱水素酵素増加	4(1.67)	2(0.33)	6(0.71)	-	6	-
血圧低下	28(11.72)	34(5.60)	62(7.33)	14	76	18
血中尿素増加	3(1.26)	-	3(0.35)	-	3	-
血中尿酸増加	2(0.84)	-	2(0.24)	-	2	-
心拍出量低下	1(0.42)	-	1(0.12)	1	2	-
心電図ＱＲＳ群延長	-	-	-	1	1	-
心電図ＱＴ延長	-	-	-	2	2	2
心電図Ｔ波逆転	-	-	-	1	1	-
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7(2.93)	-	7(0.83)	-	7	-
尿中ブドウ糖陽性	1(0.42)	-	1(0.12)	-	1	-
ヘマトクリット減少	1(0.42)	-	1(0.12)	-	1	-
心拍数減少	-	-	-	3	3	1
血小板数減少	2(0.84)	1(0.16)	3(0.35)	-	3	-
総蛋白減少	1(0.42)	-	1(0.12)	-	1	-
白血球数増加	1(0.42)	-	1(0.12)	-	1	-
心電図異常Ｐ波	-	-	-	1	1	1
駆出率減少	-	-	-	1	1	1
血小板数増加	-	1(0.16)	1(0.12)	-	1	-
尿中蛋白陽性	1(0.42)	-	1(0.12)	-	1	-
血中アルカリホスファターゼ増加	5(2.09)	-	5(0.59)	1	6	1
尿量減少	-	-	-	1	1	1

副作用の種類はMedDRA/J Ver.21.0を用いて分類し、器官別大分類（SOC）、副作用（PT)を使用した。
*：製造販売後調査および自発報告で集計した。

表 2.7.4.6-3　副作用一覧（心機能低下例における頻脈性不整脈）

時期	承認時	自発報告	総合計	重篤*
調査症例数	93	.	.	.
副作用などの発現症例数	8	25	33	16
副作用などの発現件数	10	29	39	18
副作用などの発現症例率	8.6	.	.	.
副作用の種類	副作用発現件数(%)	副作用発現件数		
心臓障害	-	8例	8例	8例
冠動脈攣縮	-	1	1	1
完全房室ブロック	-	1	1	1
徐脈	-	1	1	1
心停止	-	1	1	1
心不全	-	1	1	1
心原性ショック	-	1	1	1
低心拍出量症候群	-	1	1	1
心室性頻脈	-	1	1	1
ストレス心筋症	-	1	1	1
血管障害	1例(1.08)	5例	6例	2例
低血圧	1(1.08)	4	5	1
ショック	-	1	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1例(1.08)	1例	2例	1例
喘息	1(1.08)	-	1	-
呼吸停止	-	1	1	1
皮膚および皮下組織障害	-	1例	1例	1例
皮膚壊死	-	1	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1例(1.08)	3例	4例	-
注射部位疼痛	-	1	1	-
発熱	1(1.08)	-	1	-
注入部位血管外漏出	-	1	1	-
投与部位腫脹	-	1	1	-
投与部位硬結	-	1	1	-
臨床検査	6例(6.45)	9例	15例	5例
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(1.08)	-	1	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.08)	-	1	-
血圧低下	2(2.15)	7	9	4
血圧上昇	-	1	1	-
収縮期血圧低下	1(1.08)	-	1	-
Ｃ－反応性蛋白増加	1(1.08)	-	1	-
心拍出量低下	-	1	1	1
呼吸音異常	1(1.08)	-	1	-

副作用の種類はMedDRA/J Ver.21.0を用いて分類し、器官別大分類（SOC)、副作用（PT)を使用した。
＊ ：自発報告で集計した。

表 2.7.4.6-4　副作用一覧（コンピューター断層撮影による冠動脈造影における高心拍数時の冠動脈描出能の改善）

時期	承認時	製造販売後調査	合計	自発報告	総合計	重篤*
調査症例数	377	3768	4145	.	.	.
副作用などの発現症例数	20	33	53	13	66	3
副作用などの発現件数	27	35	62	18	80	5
副作用などの発現症例率	5.31	0.88	1.28	.	.	.
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)					
神経系障害	-	4例(0.11)	4例(0.10)	1例	5例	-
浮動性めまい	-	1(0.03)	1(0.02)	1	2	-
頭痛	-	3(0.08)	3(0.07)	-	3	-
心臓障害	-	6例(0.16)	6例(0.14)	7例	13例	2例
不整脈	-	-	-	1	1	-
心房細動	-	1(0.03)	1(0.02)	-	1	-
房室ブロック	-	-	-	1	1	-
第二度房室ブロック	-	-	-	1	1	-
徐脈	-	3(0.08)	3(0.07)	1	4	1
期外収縮	-	-	-	2	2	-
動悸	-	1(0.03)	1(0.02)	-	1	-
プリンツメタル狭心症	-	-	-	1	1	-
洞停止	-	-	-	1	1	1
洞性徐脈	-	1(0.03)	1(0.02)	-	1	-
血管障害	-	2例(0.05)	2例(0.05)	1例	3例	-
低血圧	-	2(0.05)	2(0.05)	1	3	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1例(0.27)	2例(0.05)	3例(0.07)	1例	4例	1例
鼻閉	1(0.27)	-	1(0.02)	-	1	-
肺水腫	-	-	-	1	1	1
くしゃみ	1(0.27)	-	1(0.02)	-	1	-
咽喉刺激感	-	1(0.03)	1(0.02)	-	1	-
口腔咽頭不快感	-	1(0.03)	1(0.02)	-	1	-
胃腸障害	1例(0.27)	5例(0.13)	6例(0.14)	1例	7例	-
悪心	1(0.27)	4(0.11)	5(0.12)	1	6	-
嘔吐	-	1(0.03)	1(0.02)	-	1	-
皮膚および皮下組織障害	4例(1.06)	5例(0.13)	9例(0.22)	1例	10例	-
冷汗	-	-	-	1	1	-
薬疹	-	1(0.03)	1(0.02)	-	1	-
湿疹	1(0.27)	-	1(0.02)	-	1	-
発疹	2(0.53)	3(0.08)	5(0.12)	-	5	-
蕁麻疹	1(0.27)	1(0.03)	2(0.05)	-	2	-
腎および尿路障害	-	1例(0.03)	1例(0.02)	-	1例	-
腎機能障害	-	1(0.03)	1(0.02)	-	1	-
一般・全身障害および投与部位の状態	-	2例(0.05)	2例(0.05)	-	2例	-
異常感	-	1(0.03)	1(0.02)	-	1	-
倦怠感	-	1(0.03)	1(0.02)	-	1	-
臨床検査	16例(4.24)	8例(0.21)	24例(0.58)	4例	28例	1例
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3(0.80)	-	3(0.07)	-	3	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(0.53)	-	2(0.05)	-	2	-
血中アルブミン減少	1(0.27)	-	1(0.02)	-	1	-
血中ビリルビン増加	2(0.53)	-	2(0.05)	-	2	-
血中クレアチニン増加	1(0.27)	-	1(0.02)	-	1	-
血中カリウム増加	1(0.27)	-	1(0.02)	-	1	-
血圧低下	4(1.06)	8(0.21)	12(0.29)	3	15	-
収縮期血圧低下	-	-	-	1	1	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.27)	-	1(0.02)	-	1	-
血小板数減少	1(0.27)	-	1(0.02)	-	1	-
総蛋白減少	1(0.27)	-	1(0.02)	-	1	-
肺血管抵抗減少	-	-	-	1	1	1
白血球数増加	2(0.53)	-	2(0.05)	-	2	-
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.27)	-	1(0.02)	-	1	-

副作用の種類はMedDRA/J Ver.21.0を用いて分類し、器官別大分類（SOC)、副作用（PT)を使用した。
*：製造販売後調査および自発報告で集計した。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 一般臨床検査の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
赤血球数（$\times 10^4/\mu L$）	
実測値	
治験薬投与前	
n	26
Mean (SD)	389.3 (56.9)
Median	394.0
Min - Max	284 - 537
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	390.3 (60.7)
Median	394.5
Min - Max	268 - 500
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	393.1 (64.9)
Median	392.5
Min - Max	281 - 527
変化量	
治験薬投与終了（中止）時	
n	24
Mean (SD)	-6.0 (23.9)
Median	-4.5
Min - Max	-49 - 40
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	23
Mean (SD)	0.0 (22.6)
Median	-6.0
Min - Max	-41 - 46

表 2.7.4.7-1　一般臨床検査の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
ヘモグロビン（g/dL）	
実測値	
治験薬投与前	
n	26
Mean (SD)	12.18 (1.81)
Median	12.55
Min - Max	8.6 - 15.7
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	12.15 (1.89)
Median	12.60
Min - Max	8.2 - 14.9
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	12.18 (2.07)
Median	12.60
Min - Max	8.5 - 15.8
変化量	
治験薬投与終了（中止）時	
n	24
Mean (SD)	-0.18 (0.70)
Median	-0.10
Min - Max	-1.4 - 1.2
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	23
Mean (SD)	0.03 (0.74)
Median	-0.10
Min - Max	-1.3 - 1.6

表 2.7.4.7-1　一般臨床検査の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
ヘマトクリット値（%）	
実測値	
治験薬投与前	
n	26
Mean (SD)	36.20 (5.49)
Median	37.40
Min - Max	24.8 - 47.2
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	36.38 (5.58)
Median	37.70
Min - Max	24.7 - 45.6
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	36.65 (6.26)
Median	37.60
Min - Max	25.8 - 47.9
変化量	
治験薬投与終了（中止）時	
n	24
Mean (SD)	-0.28 (2.06)
Median	-0.30
Min - Max	-4.1 - 3.9
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	23
Mean (SD)	0.46 (2.18)
Median	0.10
Min - Max	-3.9 - 4.6

表 2.7.4.7-1　一般臨床検査の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
血小板数（$\times 10^4/\mu L$）	
実測値	
治験薬投与前	
n	26
Mean (SD)	17.40 (6.61)
Median	15.70
Min - Max	4.1 - 32.0
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	18.38 (6.11)
Median	18.15
Min - Max	6.1 - 26.6
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	19.24 (6.63)
Median	20.40
Min - Max	3.4 - 33.6
変化量	
治験薬投与終了（中止）時	
n	24
Mean (SD)	-0.34 (3.82)
Median	0.10
Min - Max	-9.1 - 9.4
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	23
Mean (SD)	0.00 (4.60)
Median	1.00
Min - Max	-14.6 - 5.4

表 2.7.4.7-1　一般臨床検査の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 4）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
白血球数（$\times 10^3/\mu L$）	
実測値	
治験薬投与前	
n	26
Mean (SD)	8.5 (3.9)
Median	6.9
Min - Max	5 - 22
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	7.4 (3.1)
Median	6.7
Min - Max	4 - 19
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	7.1 (2.3)
Median	6.4
Min - Max	5 - 17
変化量	
治験薬投与終了（中止）時	
n	24
Mean (SD)	-1.0 (2.0)
Median	-0.8
Min - Max	-7 - 2
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	23
Mean (SD)	-1.3 (2.5)
Median	-0.7
Min - Max	-7 - 2

表 2.7.4.7-1　一般臨床検査の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 5）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
総蛋白（g/dL）	
実測値	
治験薬投与前	
n	26
Mean (SD)	6.40 (0.58)
Median	6.50
Min - Max	5.2 - 7.3
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	6.28 (0.61)
Median	6.35
Min - Max	5.0 - 7.4
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	6.50 (0.67)
Median	6.45
Min - Max	5.3 - 7.8
変化量	
治験薬投与終了（中止）時	
n	24
Mean (SD)	-0.08 (0.52)
Median	-0.15
Min - Max	-0.9 - 1.7
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	23
Mean (SD)	0.11 (0.44)
Median	0.20
Min - Max	-0.9 - 0.9

表 2.7.4.7-1　一般臨床検査の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 6）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
アルブミン（g/dL）	
実測値	
治験薬投与前	
n	26
Mean (SD)	3.38 (0.54)
Median	3.40
Min - Max	2.1 - 4.4
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	3.31 (0.55)
Median	3.30
Min - Max	2.1 - 4.1
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	3.42 (0.51)
Median	3.50
Min - Max	2.3 - 4.2
変化量	
治験薬投与終了（中止）時	
n	24
Mean (SD)	-0.08 (0.30)
Median	-0.10
Min - Max	-0.6 - 0.7
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	23
Mean (SD)	0.02 (0.31)
Median	0.10
Min - Max	-0.8 - 0.5

表 2.7.4.7-1　一般臨床検査の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 7）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
総ビリルビン（mg/dL）	
実測値	
治験薬投与前	
n	26
Mean (SD)	1.09 (0.96)
Median	0.90
Min - Max	0.3 - 4.7
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	0.83 (0.80)
Median	0.80
Min - Max	0.3 - 4.5
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	0.88 (0.82)
Median	0.75
Min - Max	0.3 - 4.7
変化量	
治験薬投与終了（中止）時	
n	24
Mean (SD)	-0.16 (0.24)
Median	-0.10
Min - Max	-0.7 - 0.4
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	23
Mean (SD)	-0.10 (0.29)
Median	-0.10
Min - Max	-0.7 - 0.5

表 2.7.4.7-1　一般臨床検査の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 8）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
AST（GOT）（IU/L）	
実測値	
治験薬投与前	
n	27
Mean (SD)	121.5 (402.0)
Median	26.0
Min - Max	12 - 2111
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	37.0 (31.1)
Median	27.5
Min - Max	11 - 159
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	31.5 (13.6)
Median	31.0
Min - Max	11 - 65
変化量	
治験薬投与終了（中止）時	
n	25
Mean (SD)	-6.6 (60.0)
Median	-1.0
Min - Max	-198 - 129
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	24
Mean (SD)	-12.3 (57.3)
Median	1.5
Min - Max	-209 - 30

表 2.7.4.7-1　一般臨床検査の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 9）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
ALT（GPT）（IU/L）	
実測値	
治験薬投与前	
n	27
Mean (SD)	109.1 (396.9)
Median	19.0
Min - Max	4 - 2083
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	33.7 (32.3)
Median	22.5
Min - Max	4 - 117
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	32.9 (24.5)
Median	25.0
Min - Max	6 - 88
変化量	
治験薬投与終了（中止）時	
n	25
Mean (SD)	1.2 (30.1)
Median	2.0
Min - Max	-89 - 85
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	24
Mean (SD)	0.6 (35.8)
Median	4.0
Min - Max	-119 - 56

表 2.7.4.7-1　一般臨床検査の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 10）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
γ-GTP（IU/L）	
実測値	
治験薬投与前	
n	27
Mean (SD)	80.1 (93.6)
Median	50.0
Min - Max	13 - 395
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	69.0 (66.5)
Median	42.5
Min - Max	14 - 263
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	66.3 (63.4)
Median	39.0
Min - Max	16 - 285
変化量	
治験薬投与終了（中止）時	
n	24
Mean (SD)	4.1 (29.7)
Median	1.0
Min - Max	-56 - 109
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	24
Mean (SD)	1.2 (26.7)
Median	-0.5
Min - Max	-74 - 83

表 2.7.4.7-1　一般臨床検査の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 11）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
ALP（IU/L）	
実測値	
治験薬投与前	
n	27
Mean (SD)	248.7 (122.6)
Median	231.0
Min - Max	103 - 625
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	269.2 (138.7)
Median	242.0
Min - Max	134 - 690
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	269.6 (116.2)
Median	251.5
Min - Max	123 - 557
変化量	
治験薬投与終了（中止）時	
n	24
Mean (SD)	26.5 (67.9)
Median	11.5
Min - Max	-51 - 279
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	24
Mean (SD)	20.0 (61.9)
Median	10.5
Min - Max	-68 - 228

表 2.7.4.7-1　一般臨床検査の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 12）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
LDH（IU/L）	
実測値	
治験薬投与前	
n	27
Mean (SD)	418.2 (818.3)
Median	223.0
Min - Max	127 - 4464
治験薬投与終了（中止）時	
n	25
Mean (SD)	240.6 (121.6)
Median	203.0
Min - Max	142 - 736
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	24
Mean (SD)	238.4 (136.9)
Median	220.5
Min - Max	141 - 842
変化量	
治験薬投与終了（中止）時	
n	25
Mean (SD)	-15.7 (61.4)
Median	-9.0
Min - Max	-195 - 158
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	23
Mean (SD)	-15.5 (65.3)
Median	-6.0
Min - Max	-203 - 97

表 2.7.4.7-1　一般臨床検査の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 13）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
CK（CPK）（IU/L）	
実測値	
治験薬投与前	
n	28
Mean (SD)	396.2 (1120.7)
Median	82.5
Min - Max	22 - 5795
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	140.8 (280.9)
Median	58.5
Min - Max	11 - 1143
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	131.2 (326.0)
Median	55.0
Min - Max	10 - 1697
変化量	
治験薬投与終了（中止）時	
n	25
Mean (SD)	-52.0 (177.1)
Median	-14.0
Min - Max	-825 - 199
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	25
Mean (SD)	-59.3 (342.1)
Median	-16.0
Min - Max	-1489 - 753

表 2.7.4.7-1　一般臨床検査の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 14）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
クレアチニン（mg/dL）	
実測値	
治験薬投与前	
n	26
Mean (SD)	1.462 (1.073)
Median	1.215
Min - Max	0.55 - 4.85
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	1.360 (0.885)
Median	1.270
Min - Max	0.57 - 5.30
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	1.371 (0.779)
Median	1.185
Min - Max	0.65 - 4.72
変化量	
治験薬投与終了（中止）時	
n	24
Mean (SD)	0.047 (0.181)
Median	-0.010
Min - Max	-0.20 - 0.45
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	23
Mean (SD)	0.059 (0.185)
Median	0.030
Min - Max	-0.25 - 0.42

表 2.7.4.7-1　一般臨床検査の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 15）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
BUN（mg/dL）	
実測値	
治験薬投与前	
n	27
Mean (SD)	25.19 (14.12)
Median	21.50
Min - Max	7.8 - 68.0
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	22.93 (13.38)
Median	17.75
Min - Max	10.0 - 74.0
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	24.38 (13.81)
Median	18.95
Min - Max	10.0 - 69.0
変化量	
治験薬投与終了（中止）時	
n	24
Mean (SD)	-0.15 (5.80)
Median	-0.95
Min - Max	-10.7 - 17.0
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	24
Mean (SD)	0.72 (7.82)
Median	-1.00
Min - Max	-11.5 - 23.0

表 2.7.4.7-1　一般臨床検査の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 16）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
トリグリセライド（mg/dL）	
実測値	
治験薬投与前	
n	27
Mean (SD)	102.4 (42.2)
Median	97.0
Min - Max	37 - 167
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	116.7 (53.5)
Median	112.0
Min - Max	34 - 242
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	101.6 (39.1)
Median	101.5
Min - Max	30 - 202
変化量	
治験薬投与終了（中止）時	
n	24
Mean (SD)	15.4 (43.8)
Median	12.5
Min - Max	-41 - 145
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	24
Mean (SD)	-0.1 (38.9)
Median	-14.5
Min - Max	-69 - 107

表 2.7.4.7-1　一般臨床検査の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 17）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
総コレステロール（mg/dL）	
実測値	
治験薬投与前	
n	27
Mean (SD)	151.9 (38.4)
Median	150.0
Min - Max	77 - 274
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	149.9 (39.8)
Median	147.0
Min - Max	96 - 259
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	155.3 (38.1)
Median	152.5
Min - Max	90 - 277
変化量	
治験薬投与終了（中止）時	
n	24
Mean (SD)	-0.8 (22.3)
Median	-3.5
Min - Max	-44 - 63
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	24
Mean (SD)	3.5 (20.2)
Median	3.5
Min - Max	-30 - 75

表 2.7.4.7-1　一般臨床検査の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 18）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
Na（mEq/L）	
実測値	
治験薬投与前	
n	27
Mean (SD)	137.3 (4.6)
Median	138.0
Min - Max	125 - 146
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	138.6 (7.5)
Median	138.0
Min - Max	126 - 170
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	139.9 (12.5)
Median	138.5
Min - Max	126 - 197
変化量	
治験薬投与終了（中止）時	
n	25
Mean (SD)	1.2 (5.3)
Median	1.0
Min - Max	-6 - 24
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	24
Mean (SD)	3.1 (10.5)
Median	1.5
Min - Max	-3 - 52

表 2.7.4.7-1　一般臨床検査の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 19）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
K（mEq/L）	
実測値	
治験薬投与前	
n	27
Mean (SD)	4.31 (0.53)
Median	4.30
Min - Max	3.2 - 5.6
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	4.32 (0.48)
Median	4.40
Min - Max	3.0 - 5.1
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	4.30 (0.42)
Median	4.30
Min - Max	3.3 - 5.2
変化量	
治験薬投与終了（中止）時	
n	25
Mean (SD)	0.04 (0.55)
Median	0.00
Min - Max	-1.1 - 1.1
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	24
Mean (SD)	-0.01 (0.61)
Median	-0.05
Min - Max	-1.2 - 0.9

表 2.7.4.7-1　一般臨床検査の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 20）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
Cl（mEq/L）	
実測値	
治験薬投与前	
n	27
Mean (SD)	101.8 (5.2)
Median	104.0
Min - Max	86 - 109
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	104.4 (7.8)
Median	104.0
Min - Max	88 - 136
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	104.0 (12.8)
Median	102.5
Min - Max	88 - 164
変化量	
治験薬投与終了（中止）時	
n	25
Mean (SD)	2.4 (7.7)
Median	1.0
Min - Max	-5 - 37
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	24
Mean (SD)	2.5 (13.5)
Median	0.0
Min - Max	-7 - 64

表 2.7.4.7-1　一般臨床検査の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 21）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
Ca（mEq/L）	
実測値	
治験薬投与前	
n	28
Mean (SD)	4.22 (0.36)
Median	4.26
Min - Max	3.5 - 5.0
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	4.28 (0.32)
Median	4.26
Min - Max	3.8 - 5.1
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	4.43 (0.27)
Median	4.43
Min - Max	3.9 - 5.2
変化量	
治験薬投与終了（中止）時	
n	25
Mean (SD)	0.05 (0.38)
Median	0.05
Min - Max	-0.5 - 1.6
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	25
Mean (SD)	0.19 (0.37)
Median	0.15
Min - Max	-0.3 - 1.7

表 2.7.4.7-1　一般臨床検査の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 22）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
Mg（mEq/L）	
実測値	
治験薬投与前	
n	27
Mean (SD)	1.83 (0.38)
Median	1.73
Min - Max	1.0 - 2.5
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	1.70 (0.20)
Median	1.70
Min - Max	1.3 - 2.1
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	1.80 (0.24)
Median	1.80
Min - Max	1.3 - 2.5
変化量	
治験薬投与終了（中止）時	
n	24
Mean (SD)	-0.10 (0.33)
Median	-0.08
Min - Max	-0.9 - 0.5
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	24
Mean (SD)	0.01 (0.37)
Median	0.04
Min - Max	-0.9 - 1.1

表 2.7.4.7-1　一般臨床検査の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 23）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
血糖（mg/dL）	
実測値	
治験薬投与前	
n	27
Mean (SD)	140.9 (61.4)
Median	120.0
Min - Max	89 - 347
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	141.2 (73.9)
Median	118.5
Min - Max	91 - 419
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	120.5 (42.2)
Median	112.0
Min - Max	71 - 254
変化量	
治験薬投与終了（中止）時	
n	24
Mean (SD)	11.9 (36.6)
Median	5.0
Min - Max	-40 - 125
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	24
Mean (SD)	-12.3 (30.1)
Median	-19.0
Min - Max	-73 - 49

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3.4-1］

表 2.7.4.7-2　一般臨床検査の異常値の頻度分布（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n / N （%）
赤血球数（×10^4/μL）	
治験薬投与前	19 / 26 (73.1)
治験薬投与終了（中止）時	15 / 26 (57.7)
治験薬投与終了（中止）48時間後時	17 / 26 (65.4)
ヘモグロビン（g/dL）	
治験薬投与前	21 / 26 (80.8)
治験薬投与終了（中止）時	19 / 26 (73.1)
治験薬投与終了（中止）48時間後時	21 / 26 (80.8)
ヘマトクリット値（%）	
治験薬投与前	17 / 26 (65.4)
治験薬投与終了（中止）時	15 / 26 (57.7)
治験薬投与終了（中止）48時間後時	16 / 26 (61.5)
血小板数（×10^4/μL）	
治験薬投与前	13 / 26 (50.0)
治験薬投与終了（中止）時	10 / 26 (38.5)
治験薬投与終了（中止）48時間後時	10 / 26 (38.5)
白血球数（×10^3/μL）	
治験薬投与前	9 / 26 (34.6)
治験薬投与終了（中止）時	8 / 26 (30.8)
治験薬投与終了（中止）48時間後時	3 / 26 (11.5)
総蛋白（g/dL）	
治験薬投与前	17 / 26 (65.4)
治験薬投与終了（中止）時	19 / 26 (73.1)
治験薬投与終了（中止）48時間後時	15 / 26 (57.7)
アルブミン（g/dL）	
治験薬投与前	20 / 26 (76.9)
治験薬投与終了（中止）時	23 / 26 (88.5)
治験薬投与終了（中止）48時間後時	21 / 26 (80.8)

表 2.7.4.7-2　一般臨床検査の異常値の頻度分布（ONO-1101-30 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n / N （%）
総ビリルビン（mg/dL）	
治験薬投与前	3 / 26 (11.5)
治験薬投与終了（中止）時	1 / 26 (3.8)
治験薬投与終了（中止）48時間後時	3 / 26 (11.5)
AST（GOT）（IU/L）	
治験薬投与前	11 / 27 (40.7)
治験薬投与終了（中止）時	13 / 26 (50.0)
治験薬投与終了（中止）48時間後時	12 / 26 (46.2)
ALT（GPT）（IU/L）	
治験薬投与前	6 / 27 (22.2)
治験薬投与終了（中止）時	10 / 26 (38.5)
治験薬投与終了（中止）48時間後時	10 / 26 (38.5)
γ-GTP（IU/L）	
治験薬投与前	14 / 27 (51.9)
治験薬投与終了（中止）時	14 / 26 (53.8)
治験薬投与終了（中止）48時間後時	11 / 26 (42.3)
ALP（IU/L）	
治験薬投与前	4 / 27 (14.8)
治験薬投与終了（中止）時	4 / 26 (15.4)
治験薬投与終了（中止）48時間後時	5 / 26 (19.2)
LDH（IU/L）	
治験薬投与前	14 / 27 (51.9)
治験薬投与終了（中止）時	8 / 25 (32.0)
治験薬投与終了（中止）48時間後時	10 / 24 (41.7)
CK（CPK）（IU/L）	
治験薬投与前	11 / 28 (39.3)
治験薬投与終了（中止）時	14 / 26 (53.8)
治験薬投与終了（中止）48時間後時	15 / 26 (57.7)

表 2.7.4.7-2　一般臨床検査の異常値の頻度分布（ONO-1101-30 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n / N （%）
クレアチニン（mg/dL）	
治験薬投与前	17 / 26 (65.4)
治験薬投与終了（中止）時	18 / 26 (69.2)
治験薬投与終了（中止）48時間後時	18 / 26 (69.2)
BUN（mg/dL）	
治験薬投与前	15 / 27 (55.6)
治験薬投与終了（中止）時	11 / 26 (42.3)
治験薬投与終了（中止）48時間後時	11 / 26 (42.3)
トリグリセライド（mg/dL）	
治験薬投与前	8 / 27 (29.6)
治験薬投与終了（中止）時	7 / 26 (26.9)
治験薬投与終了（中止）48時間後時	1 / 26 (3.8)
総コレステロール（mg/dL）	
治験薬投与前	6 / 27 (22.2)
治験薬投与終了（中止）時	8 / 26 (30.8)
治験薬投与終了（中止）48時間後時	5 / 26 (19.2)
Na（mEq/L）	
治験薬投与前	8 / 27 (29.6)
治験薬投与終了（中止）時	7 / 26 (26.9)
治験薬投与終了（中止）48時間後時	6 / 26 (23.1)
K（mEq/L）	
治験薬投与前	5 / 27 (18.5)
治験薬投与終了（中止）時	4 / 26 (15.4)
治験薬投与終了（中止）48時間後時	3 / 26 (11.5)
Cl（mEq/L）	
治験薬投与前	7 / 27 (25.9)
治験薬投与終了（中止）時	5 / 26 (19.2)
治験薬投与終了（中止）48時間後時	4 / 26 (15.4)

表 2.7.4.7-2　一般臨床検査の異常値の頻度分布（ONO-1101-30 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n / N （%）
Ca（mEq/L）	
治験薬投与前	16 / 28 (57.1)
治験薬投与終了（中止）時	13 / 26 (50.0)
治験薬投与終了（中止）48時間後時	7 / 26 (26.9)
Mg（mEq/L）	
治験薬投与前	7 / 27 (25.9)
治験薬投与終了（中止）時	4 / 26 (15.4)
治験薬投与終了（中止）48時間後時	3 / 26 (11.5)
血糖（mg/dL）	
治験薬投与前	17 / 27 (63.0)
治験薬投与終了（中止）時	15 / 26 (57.7)
治験薬投与終了（中止）48時間後時	15 / 26 (57.7)

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3.4-2］

表 2.7.4.7-3　心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
心拍数（回／分）	
実測値	
治験薬投与前	
n	28
Mean (SD)	74.6 (11.1)
Median	70.5
Min - Max	60 - 96
治験薬投与開始1時間後	
n	28
Mean (SD)	72.5 (11.2)
Median	70.0
Min - Max	60 - 92
治験薬投与開始49時間後	
n	24
Mean (SD)	73.0 (20.7)
Median	68.0
Min - Max	52 - 153
治験薬投与開始72時間後	
n	11
Mean (SD)	66.4 (10.4)
Median	62.0
Min - Max	56 - 90
治験薬投与開始96時間後	
n	5
Mean (SD)	67.6 (13.6)
Median	63.0
Min - Max	55 - 90

表 2.7.4.7-3　心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始120時間後	
n	3
Mean (SD)	59.3 (1.2)
Median	60.0
Min - Max	58 - 60
治験薬投与終了（中止）時	
n	27
Mean (SD)	69.9 (10.7)
Median	70.0
Min - Max	50 - 90
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	25
Mean (SD)	70.5 (10.6)
Median	69.0
Min - Max	56 - 95
変化量	
治験薬投与開始1時間後	
n	27
Mean (SD)	-2.9 (6.9)
Median	0.0
Min - Max	-32 - 3
治験薬投与開始49時間後	
n	24
Mean (SD)	-1.0 (19.0)
Median	-1.0
Min - Max	-21 - 83

表 2.7.4.7-3　心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始72時間後	
n	11
Mean (SD)	-4.2 (6.0)
Median	0.0
Min - Max	-16 - 2
治験薬投与開始96時間後	
n	5
Mean (SD)	-5.8 (7.0)
Median	-5.0
Min - Max	-17 - 0
治験薬投与開始120時間後	
n	3
Mean (SD)	-9.7 (4.5)
Median	-10.0
Min - Max	-14 - -5
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	-3.5 (9.0)
Median	-2.0
Min - Max	-21 - 20
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	25
Mean (SD)	-2.8 (8.6)
Median	-2.0
Min - Max	-21 - 11

表 2.7.4.7-3　心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
収縮期血圧値（mmHg）	
実測値	
治験薬投与前	
n	29
Mean (SD)	107.4 (19.1)
Median	99.0
Min - Max	80 - 151
治験薬投与開始1時間後	
n	28
Mean (SD)	100.5 (23.6)
Median	93.5
Min - Max	67 - 183
治験薬投与開始49時間後	
n	25
Mean (SD)	96.1 (18.7)
Median	96.0
Min - Max	48 - 140
治験薬投与開始72時間後	
n	11
Mean (SD)	97.5 (13.0)
Median	93.0
Min - Max	76 - 120
治験薬投与開始96時間後	
n	5
Mean (SD)	107.2 (11.7)
Median	107.0
Min - Max	91 - 124

表 2.7.4.7-3　心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 4）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始120時間後	
n	3
Mean (SD)	108.7 (9.9)
Median	104.0
Min - Max	102 - 120
治験薬投与終了（中止）時	
n	27
Mean (SD)	98.1 (18.1)
Median	94.0
Min - Max	72 - 145
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	100.3 (17.7)
Median	97.5
Min - Max	68 - 150
変化量	
治験薬投与開始1時間後	
n	28
Mean (SD)	-7.3 (17.0)
Median	-7.5
Min - Max	-44 - 32
治験薬投与開始49時間後	
n	25
Mean (SD)	-12.0 (20.4)
Median	-10.0
Min - Max	-62 - 16

表 2.7.4.7-3　心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 5）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始72時間後	
n	11
Mean (SD)	-13.5 (16.9)
Median	-10.0
Min - Max	-47 - 10
治験薬投与開始96時間後	
n	5
Mean (SD)	-9.8 (16.4)
Median	-12.0
Min - Max	-33 - 11
治験薬投与開始120時間後	
n	3
Mean (SD)	-15.7 (20.8)
Median	-20.0
Min - Max	-34 - 7
治験薬投与終了（中止）時	
n	27
Mean (SD)	-9.4 (14.5)
Median	-11.0
Min - Max	-51 - 16
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	-7.3 (22.1)
Median	-6.0
Min - Max	-83 - 23

表 2.7.4.7-3　心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 6）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
拡張期血圧値（mmHg）	
実測値	
治験薬投与前	
n	29
Mean (SD)	62.3 (11.1)
Median	60.0
Min - Max	43 - 84
治験薬投与開始1時間後	
n	28
Mean (SD)	60.3 (13.7)
Median	59.5
Min - Max	41 - 106
治験薬投与開始49時間後	
n	25
Mean (SD)	56.9 (9.7)
Median	58.0
Min - Max	35 - 78
治験薬投与開始72時間後	
n	11
Mean (SD)	55.5 (6.7)
Median	55.0
Min - Max	44 - 66
治験薬投与開始96時間後	
n	5
Mean (SD)	60.4 (7.5)
Median	60.0
Min - Max	52 - 72

表 2.7.4.7-3　心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 7）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始120時間後	
n	3
Mean (SD)	66.0 (11.4)
Median	61.0
Min - Max	58 - 79
治験薬投与終了（中止）時	
n	27
Mean (SD)	57.4 (6.9)
Median	56.0
Min - Max	45 - 78
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	56.9 (9.1)
Median	57.5
Min - Max	31 - 70
変化量	
治験薬投与開始1時間後	
n	28
Mean (SD)	-2.3 (11.6)
Median	-1.5
Min - Max	-34 - 22
治験薬投与開始49時間後	
n	25
Mean (SD)	-5.8 (13.4)
Median	-4.0
Min - Max	-31 - 23

表 2.7.4.7-3　心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 8）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始72時間後	
n	11
Mean (SD)	-7.5 (12.2)
Median	-6.0
Min - Max	-31 - 16
治験薬投与開始96時間後	
n	5
Mean (SD)	-6.2 (18.1)
Median	-4.0
Min - Max	-27 - 19
治験薬投与開始120時間後	
n	3
Mean (SD)	0.0 (16.4)
Median	-4.0
Min - Max	-14 - 18
治験薬投与終了（中止）時	
n	27
Mean (SD)	-4.5 (10.9)
Median	-4.0
Min - Max	-27 - 25
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	-5.0 (12.6)
Median	-2.5
Min - Max	-43 - 11

表 2.7.4.7-3　心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 9）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
平均血圧[a)]（mmHg）	
実測値	
治験薬投与前	
n	29
Mean (SD)	77.3 (13.2)
Median	71.7
Min - Max	60 - 102
治験薬投与開始1時間後	
n	28
Mean (SD)	73.7 (15.3)
Median	69.0
Min - Max	54 - 119
治験薬投与開始49時間後	
n	25
Mean (SD)	69.9 (12.0)
Median	70.7
Min - Max	39 - 99
治験薬投与開始72時間後	
n	11
Mean (SD)	69.5 (8.1)
Median	69.3
Min - Max	56 - 81
治験薬投与開始96時間後	
n	5
Mean (SD)	76.0 (5.1)
Median	76.0
Min - Max	70 - 84

a）平均血圧 ＝ 拡張期血圧 ＋ （収縮期血圧 － 拡張期血圧） ／ 3

表 2.7.4.7-3　心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 10）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始120時間後	
n	3
Mean (SD)	80.2 (10.8)
Median	74.7
Min - Max	73 - 93
治験薬投与終了（中止）時	
n	27
Mean (SD)	71.0 (9.7)
Median	68.7
Min - Max	57 - 100
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	71.4 (10.9)
Median	72.7
Min - Max	43 - 97
変化量	
治験薬投与開始1時間後	
n	28
Mean (SD)	-4.0 (12.0)
Median	-2.3
Min - Max	-37 - 18
治験薬投与開始49時間後	
n	25
Mean (SD)	-7.8 (15.2)
Median	-3.3
Min - Max	-41 - 21

表 2.7.4.7-3　心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 11）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始72時間後	
n	11
Mean (SD)	-9.5 (13.0)
Median	-7.3
Min - Max	-36 - 9
治験薬投与開始96時間後	
n	5
Mean (SD)	-7.4 (17.2)
Median	-3.3
Min - Max	-29 - 16
治験薬投与開始120時間後	
n	3
Mean (SD)	-5.2 (17.9)
Median	-9.3
Min - Max	-21 - 14
治験薬投与終了（中止）時	
n	27
Mean (SD)	-6.1 (11.2)
Median	-6.7
Min - Max	-34 - 19
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	-5.8 (14.9)
Median	-3.7
Min - Max	-56 - 13

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3.5-1］

表 2.7.4.7-4　12 誘導心電図の各評価時期の要約（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

検査項目（単位）	ONO-1101
PR間隔（s）	
実測値	
治験薬投与開始前	
n	26
Mean (SD)	0.1977 (0.0731)
Median	0.1675
Min - Max	0.103 - 0.400
治験薬投与開始1時間後	
n	23
Mean (SD)	0.2094 (0.0637)
Median	0.1920
Min - Max	0.108 - 0.320
治験薬投与開始49時間後	
n	22
Mean (SD)	0.1805 (0.0658)
Median	0.1655
Min - Max	0.094 - 0.320
治験薬投与開始72時間後	
n	11
Mean (SD)	0.2100 (0.0734)
Median	0.1800
Min - Max	0.120 - 0.316
治験薬投与開始96時間後	
n	5
Mean (SD)	0.2280 (0.1195)
Median	0.1720
Min - Max	0.106 - 0.400
治験薬投与開始120時間後	
n	1
Mean (SD)	0.3120 (-)
Median	0.3120
Min - Max	0.312 - 0.312

表 2.7.4.7-4　12 誘導心電図の各評価時期の要約（ONO-1101-30 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

検査項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	0.2106 (0.0736)
Median	0.1820
Min - Max	0.120 - 0.400
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	24
Mean (SD)	0.1906 (0.0714)
Median	0.1690
Min - Max	0.100 - 0.400
RR間隔（s）	
実測値	
治験薬投与開始前	
n	25
Mean (SD)	0.8863 (0.2115)
Median	0.8700
Min - Max	0.640 - 1.500
治験薬投与開始1時間後	
n	23
Mean (SD)	0.8720 (0.1452)
Median	0.9230
Min - Max	0.640 - 1.105
治験薬投与開始49時間後	
n	22
Mean (SD)	0.8851 (0.2168)
Median	0.9180
Min - Max	0.378 - 1.333
治験薬投与開始72時間後	
n	11
Mean (SD)	0.9143 (0.1488)
Median	0.9700
Min - Max	0.640 - 1.090

表 2.7.4.7-4　12 誘導心電図の各評価時期の要約（ONO-1101-30 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

検査項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始96時間後	
n	5
Mean (SD)	0.9170 (0.1756)
Median	1.0000
Min - Max	0.640 - 1.088
治験薬投与開始120時間後	
n	1
Mean (SD)	1.0000 (-)
Median	1.0000
Min - Max	1.000 - 1.000
治験薬投与終了（中止）時	
n	25
Mean (SD)	0.8894 (0.1300)
Median	0.8960
Min - Max	0.640 - 1.122
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	24
Mean (SD)	0.8660 (0.1509)
Median	0.8650
Min - Max	0.453 - 1.094
QRS幅（s）	
実測値	
治験薬投与開始前	
n	28
Mean (SD)	0.1268 (0.0328)
Median	0.1260
Min - Max	0.063 - 0.207
治験薬投与開始1時間後	
n	26
Mean (SD)	0.1215 (0.0298)
Median	0.1240
Min - Max	0.074 - 0.206

表 2.7.4.7-4　12 誘導心電図の各評価時期の要約（ONO-1101-30 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

検査項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始49時間後	
n	24
Mean (SD)	0.1306 (0.0390)
Median	0.1330
Min - Max	0.047 - 0.222
治験薬投与開始72時間後	
n	11
Mean (SD)	0.1422 (0.0469)
Median	0.1400
Min - Max	0.076 - 0.254
治験薬投与開始96時間後	
n	5
Mean (SD)	0.1368 (0.0365)
Median	0.1400
Min - Max	0.076 - 0.168
治験薬投与開始120時間後	
n	1
Mean (SD)	0.1240 (-)
Median	0.1240
Min - Max	0.124 - 0.124
治験薬投与終了（中止）時	
n	27
Mean (SD)	0.1262 (0.0399)
Median	0.1240
Min - Max	0.058 - 0.253
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	0.1267 (0.0438)
Median	0.1240
Min - Max	0.037 - 0.248

表 2.7.4.7-4　12 誘導心電図の各評価時期の要約（ONO-1101-30 試験）（続き 4）

解析対象集団：SAF

検査項目（単位）	ONO-1101
QT時間（s）	
実測値	
治験薬投与開始前	
<=0.450	16 (57.1)
>0.450-0.480	6 (21.4)
>0.480-0.500	4 (14.3)
>0.500	2 (7.1)
n	28
Mean (SD)	0.4404 (0.0455)
Median	0.4260
Min - Max	0.358 - 0.520
治験薬投与開始1時間後	
<=0.450	14 (53.8)
>0.450-0.480	7 (26.9)
>0.480-0.500	4 (15.4)
>0.500	1 (3.8)
n	26
Mean (SD)	0.4418 (0.0586)
Median	0.4480
Min - Max	0.276 - 0.554
治験薬投与開始49時間後	
<=0.450	14 (58.3)
>0.450-0.480	3 (12.5)
>0.480-0.500	5 (20.8)
>0.500	2 (8.3)
n	24
Mean (SD)	0.4307 (0.0776)
Median	0.4440
Min - Max	0.178 - 0.514
治験薬投与開始72時間後	
<=0.450	3 (27.3)
>0.450-0.480	3 (27.3)
>0.480-0.500	2 (18.2)
>0.500	3 (27.3)
n	11
Mean (SD)	0.4802 (0.0610)
Median	0.4800
Min - Max	0.352 - 0.568

表 2.7.4.7-4　12 誘導心電図の各評価時期の要約（ONO-1101-30 試験）（続き 5）

解析対象集団：SAF

検査項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始96時間後	
<=0.450	3 (60.0)
>0.450-0.480	1 (20.0)
>0.480-0.500	1 (20.0)
>0.500	0 (0.0)
n	5
Mean (SD)	0.4536 (0.0304)
Median	0.4480
Min - Max	0.424 - 0.490
治験薬投与開始120時間後	
<=0.450	0 (0.0)
>0.450-0.480	0 (0.0)
>0.480-0.500	1 (100.0)
>0.500	0 (0.0)
n	1
Mean (SD)	0.4860 (-)
Median	0.4860
Min - Max	0.486 - 0.486
治験薬投与終了（中止）時	
<=0.450	16 (59.3)
>0.450-0.480	4 (14.8)
>0.480-0.500	4 (14.8)
>0.500	3 (11.1)
n	27
Mean (SD)	0.4444 (0.0539)
Median	0.4380
Min - Max	0.322 - 0.560
治験薬投与終了（中止）48時間後	
<=0.450	14 (53.8)
>0.450-0.480	4 (15.4)
>0.480-0.500	3 (11.5)
>0.500	5 (19.2)
n	26
Mean (SD)	0.4437 (0.0534)
Median	0.4400
Min - Max	0.316 - 0.522

表 2.7.4.7-4　12 誘導心電図の各評価時期の要約（ONO-1101-30 試験）（続き 6）

解析対象集団：SAF

検査項目（単位）	ONO-1101
変化量	
治験薬投与開始1時間後	
<=0.030	21 (84.0)
>0.030-0.060	1 (4.0)
>0.060	3 (12.0)
n	25
Mean (SD)	0.0059 (0.0535)
Median	0.0000
Min - Max	-0.129 - 0.152
治験薬投与開始49時間後	
<=0.030	19 (82.6)
>0.030-0.060	3 (13.0)
>0.060	1 (4.3)
n	23
Mean (SD)	-0.0149 (0.0726)
Median	0.0000
Min - Max	-0.294 - 0.108
治験薬投与開始72時間後	
<=0.030	7 (63.6)
>0.030-0.060	2 (18.2)
>0.060	2 (18.2)
n	11
Mean (SD)	0.0198 (0.0613)
Median	0.0000
Min - Max	-0.046 - 0.166
治験薬投与開始96時間後	
<=0.030	4 (80.0)
>0.030-0.060	0 (0.0)
>0.060	1 (20.0)
n	5
Mean (SD)	0.0040 (0.0380)
Median	-0.0020
Min - Max	-0.032 - 0.066

表 2.7.4.7-4　12 誘導心電図の各評価時期の要約（ONO-1101-30 試験）（続き 7）

解析対象集団：SAF

検査項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始120時間後	
<=0.030	1 (100.0)
>0.030-0.060	0 (0.0)
>0.060	0 (0.0)
n	1
Mean (SD)	0.0060 (-)
Median	0.0060
Min - Max	0.006 - 0.006
治験薬投与終了（中止）時	
<=0.030	20 (76.9)
>0.030-0.060	3 (11.5)
>0.060	3 (11.5)
n	26
Mean (SD)	0.0030 (0.0489)
Median	0.0000
Min - Max	-0.072 - 0.164
治験薬投与終了（中止）48時間後	
<=0.030	19 (76.0)
>0.030-0.060	6 (24.0)
>0.060	0 (0.0)
n	25
Mean (SD)	0.0006 (0.0479)
Median	0.0070
Min - Max	-0.156 - 0.054
QTcB（s）	
実測値	
治験薬投与開始前	
<=0.450	8 (32.0)
>0.450-0.480	7 (28.0)
>0.480-0.500	4 (16.0)
>0.500	6 (24.0)
n	25
Mean (SD)	0.4740 (0.0415)
Median	0.4692
Min - Max	0.395 - 0.567

表 2.7.4.7-4　12 誘導心電図の各評価時期の要約（ONO-1101-30 試験）（続き 8）

解析対象集団：SAF

検査項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始1時間後	
<=0.450	4 (17.4)
>0.450-0.480	8 (34.8)
>0.480-0.500	6 (26.1)
>0.500	5 (21.7)
n	23
Mean (SD)	0.4806 (0.0544)
Median	0.4782
Min - Max	0.318 - 0.590
治験薬投与開始49時間後	
<=0.450	7 (31.8)
>0.450-0.480	6 (27.3)
>0.480-0.500	4 (18.2)
>0.500	5 (22.7)
n	22
Mean (SD)	0.4617 (0.0593)
Median	0.4735
Min - Max	0.290 - 0.546
治験薬投与開始72時間後	
<=0.450	2 (18.2)
>0.450-0.480	1 (9.1)
>0.480-0.500	2 (18.2)
>0.500	6 (54.5)
n	11
Mean (SD)	0.5035 (0.0440)
Median	0.5185
Min - Max	0.431 - 0.555
治験薬投与開始96時間後	
<=0.450	2 (40.0)
>0.450-0.480	1 (20.0)
>0.480-0.500	0 (0.0)
>0.500	2 (40.0)
n	5
Mean (SD)	0.4791 (0.0526)
Median	0.4800
Min - Max	0.408 - 0.530

表 2.7.4.7-4　12 誘導心電図の各評価時期の要約（ONO-1101-30 試験）（続き 9）

解析対象集団：SAF

検査項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始120時間後	
<=0.450	0 (0.0)
>0.450-0.480	0 (0.0)
>0.480-0.500	1 (100.0)
>0.500	0 (0.0)
n	1
Mean (SD)	0.4860 (-)
Median	0.4860
Min - Max	0.486 - 0.486
治験薬投与終了（中止）時	
<=0.450	7 (28.0)
>0.450-0.480	11 (44.0)
>0.480-0.500	2 (8.0)
>0.500	5 (20.0)
n	25
Mean (SD)	0.4662 (0.0489)
Median	0.4630
Min - Max	0.348 - 0.567
治験薬投与終了（中止）48時間後	
<=0.450	6 (25.0)
>0.450-0.480	8 (33.3)
>0.480-0.500	1 (4.2)
>0.500	9 (37.5)
n	24
Mean (SD)	0.4787 (0.0500)
Median	0.4678
Min - Max	0.392 - 0.567
変化量	
治験薬投与開始1時間後	
<=0.030	18 (81.8)
>0.030-0.060	0 (0.0)
>0.060	4 (18.2)
n	22
Mean (SD)	0.0083 (0.0574)
Median	0.0000
Min - Max	-0.150 - 0.143

表 2.7.4.7-4　12 誘導心電図の各評価時期の要約（ONO-1101-30 試験）（続き 10）

解析対象集団：SAF

検査項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始49時間後	
<=0.030	19 (90.5)
>0.030-0.060	2 (9.5)
>0.060	0 (0.0)
n	21
Mean (SD)	-0.0110 (0.0375)
Median	-0.0037
Min - Max	-0.105 - 0.049
治験薬投与開始72時間後	
<=0.030	7 (63.6)
>0.030-0.060	1 (9.1)
>0.060	3 (27.3)
n	11
Mean (SD)	0.0186 (0.0618)
Median	0.0000
Min - Max	-0.057 - 0.147
治験薬投与開始96時間後	
<=0.030	3 (60.0)
>0.030-0.060	0 (0.0)
>0.060	2 (40.0)
n	5
Mean (SD)	0.0225 (0.0512)
Median	-0.0022
Min - Max	-0.032 - 0.083
治験薬投与開始120時間後	
<=0.030	1 (100.0)
>0.030-0.060	0 (0.0)
>0.060	0 (0.0)
n	1
Mean (SD)	0.0060 (-)
Median	0.0060
Min - Max	0.006 - 0.006

表 2.7.4.7-4　12 誘導心電図の各評価時期の要約（ONO-1101-30 試験）（続き 11）

解析対象集団：SAF

検査項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与終了（中止）時	
<=0.030	19 (79.2)
>0.030-0.060	2 (8.3)
>0.060	3 (12.5)
n	24
Mean (SD)	-0.0054 (0.0464)
Median	0.0000
Min - Max	-0.090 - 0.078
治験薬投与終了（中止）48時間後	
<=0.030	17 (73.9)
>0.030-0.060	4 (17.4)
>0.060	2 (8.7)
n	23
Mean (SD)	0.0053 (0.0345)
Median	0.0000
Min - Max	-0.047 - 0.075
QTcF（s）	
実測値	
治験薬投与開始前	
<=0.450	11 (44.0)
>0.450-0.480	5 (20.0)
>0.480-0.500	6 (24.0)
>0.500	3 (12.0)
n	25
Mean (SD)	0.4624 (0.0375)
Median	0.4571
Min - Max	0.409 - 0.551
治験薬投与開始1時間後	
<=0.450	7 (30.4)
>0.450-0.480	6 (26.1)
>0.480-0.500	7 (30.4)
>0.500	3 (13.0)
n	23
Mean (SD)	0.4686 (0.0514)
Median	0.4727
Min - Max	0.303 - 0.566

表 2.7.4.7-4　12 誘導心電図の各評価時期の要約（ONO-1101-30 試験）（続き 12）

解析対象集団：SAF

検査項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始49時間後	
<=0.450	9 (40.9)
>0.450-0.480	5 (22.7)
>0.480-0.500	5 (22.7)
>0.500	3 (13.6)
n	22
Mean (SD)	0.4513 (0.0645)
Median	0.4599
Min - Max	0.246 - 0.530
治験薬投与開始72時間後	
<=0.450	2 (18.2)
>0.450-0.480	1 (9.1)
>0.480-0.500	3 (27.3)
>0.500	5 (45.5)
n	11
Mean (SD)	0.4952 (0.0469)
Median	0.5000
Min - Max	0.404 - 0.552
治験薬投与開始96時間後	
<=0.450	2 (40.0)
>0.450-0.480	1 (20.0)
>0.480-0.500	1 (20.0)
>0.500	1 (20.0)
n	5
Mean (SD)	0.4700 (0.0396)
Median	0.4800
Min - Max	0.414 - 0.516
治験薬投与開始120時間後	
<=0.450	0 (0.0)
>0.450-0.480	0 (0.0)
>0.480-0.500	1 (100.0)
>0.500	0 (0.0)
n	1
Mean (SD)	0.4860 (-)
Median	0.4860
Min - Max	0.486 - 0.486

表 2.7.4.7-4　12 誘導心電図の各評価時期の要約（ONO-1101-30 試験）（続き 13）

解析対象集団：SAF

検査項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与終了（中止）時	
<=0.450	13 (52.0)
>0.450-0.480	5 (20.0)
>0.480-0.500	5 (20.0)
>0.500	2 (8.0)
n	25
Mean (SD)	0.4562 (0.0463)
Median	0.4483
Min - Max	0.339 - 0.551
治験薬投与終了（中止）48時間後	
<=0.450	10 (41.7)
>0.450-0.480	5 (20.8)
>0.480-0.500	3 (12.5)
>0.500	6 (25.0)
n	24
Mean (SD)	0.4659 (0.0480)
Median	0.4594
Min - Max	0.390 - 0.551
変化量	
治験薬投与開始1時間後	
<=0.030	18 (81.8)
>0.030-0.060	1 (4.5)
>0.060	3 (13.6)
n	22
Mean (SD)	0.0089 (0.0547)
Median	0.0001
Min - Max	-0.143 - 0.132
治験薬投与開始49時間後	
<=0.030	18 (85.7)
>0.030-0.060	3 (14.3)
>0.060	0 (0.0)
n	21
Mean (SD)	-0.0115 (0.0477)
Median	-0.0044
Min - Max	-0.173 - 0.045

表 2.7.4.7-4　12 誘導心電図の各評価時期の要約（ONO-1101-30 試験）（続き 14）

解析対象集団：SAF

検査項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始72時間後	
<=0.030	7 (63.6)
>0.030-0.060	1 (9.1)
>0.060	3 (27.3)
n	11
Mean (SD)	0.0193 (0.0582)
Median	0.0000
Min - Max	-0.053 - 0.115
治験薬投与開始96時間後	
<=0.030	3 (60.0)
>0.030-0.060	1 (20.0)
>0.060	1 (20.0)
n	5
Mean (SD)	0.0167 (0.0430)
Median	-0.0021
Min - Max	-0.032 - 0.077
治験薬投与開始120時間後	
<=0.030	1 (100.0)
>0.030-0.060	0 (0.0)
>0.060	0 (0.0)
n	1
Mean (SD)	0.0060 (-)
Median	0.0060
Min - Max	0.006 - 0.006
治験薬投与終了（中止）時	
<=0.030	20 (83.3)
>0.030-0.060	2 (8.3)
>0.060	2 (8.3)
n	24
Mean (SD)	-0.0050 (0.0388)
Median	0.0000
Min - Max	-0.076 - 0.072

表 2.7.4.7-4　12 誘導心電図の各評価時期の要約（ONO-1101-30 試験）（続き 15）

解析対象集団：SAF

検査項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与終了（中止）48時間後	
<=0.030	18 (78.3)
>0.030-0.060	4 (17.4)
>0.060	1 (4.3)
n	23
Mean (SD)	0.0030 (0.0290)
Median	0.0000
Min - Max	-0.046 - 0.060
ST部分（mV）	
実測値	
治験薬投与開始前	
n	25
Mean (SD)	0.078 (0.210)
Median	0.000
Min - Max	-0.05 - 1.00
治験薬投与開始1時間後	
n	23
Mean (SD)	0.065 (0.226)
Median	0.000
Min - Max	-0.23 - 1.00
治験薬投与開始49時間後	
n	22
Mean (SD)	0.061 (0.221)
Median	0.000
Min - Max	-0.10 - 1.00
治験薬投与開始72時間後	
n	11
Mean (SD)	0.120 (0.300)
Median	0.000
Min - Max	-0.05 - 1.00
治験薬投与開始96時間後	
n	5
Mean (SD)	-0.016 (0.023)
Median	0.000
Min - Max	-0.05 - 0.00

表 2.7.4.7-4　12 誘導心電図の各評価時期の要約（ONO-1101-30 試験）（続き 16）

解析対象集団：SAF

検査項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始120時間後	
n	1
Mean (SD)	0.000 (-)
Median	0.000
Min - Max	0.00 - 0.00
治験薬投与終了（中止）時	
n	24
Mean (SD)	0.074 (0.213)
Median	0.000
Min - Max	-0.05 - 1.00
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	23
Mean (SD)	0.078 (0.218)
Median	0.005
Min - Max	-0.10 - 1.00

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3.5-2］

表 2.7.4.7-5　有害事象及び副作用の発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29	
	有害事象 n / N （%）	副作用 n / N （%）
性別		
男性	16 / 23 (69.6)	7 / 23 (30.4)
女性	5 / 6 (83.3)	3 / 6 (50.0)
年齢（歳）		
< 65	8 / 9 (88.9)	6 / 9 (66.7)
>= 65	13 / 20 (65.0)	4 / 20 (20.0)
診断名（不整脈の種類）		
血行動態不安定な心室頻拍[a)]	18 / 25 (72.0)	10 / 25 (40.0)
心室細動[b)]	3 / 4 (75.0)	0 / 4 (0.0)
虚血性心疾患		
無	13 / 14 (92.9)	8 / 14 (57.1)
有	8 / 15 (53.3)	2 / 15 (13.3)
ICD装着		
無	6 / 8 (75.0)	2 / 8 (25.0)
有	15 / 21 (71.4)	8 / 21 (38.1)
NYHA心機能分類		
Ⅰ度	4 / 4 (100.0)	2 / 4 (50.0)
Ⅱ度	9 / 13 (69.2)	4 / 13 (30.8)
Ⅲ度	5 / 8 (62.5)	4 / 8 (50.0)
Ⅳ度	3 / 4 (75.0)	0 / 4 (0.0)
左室駆出率（LVEF）（%）		
< 25	8 / 11 (72.7)	4 / 11 (36.4)
25 -< 50	10 / 14 (71.4)	5 / 14 (35.7)
>= 50	3 / 4 (75.0)	1 / 4 (25.0)

a）心室細動併発例を除く.
b）血行動態不安定な心室頻拍併発例を含む.

表 2.7.4.7-5　有害事象及び副作用の発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-1101-30 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29	
	有害事象 n / N （%）	副作用 n / N （%）
経口 β 遮断薬（前治療[c)]）		
無	6 / 8 (75.0)	1 / 8 (12.5)
有	15 / 21 (71.4)	9 / 21 (42.9)
Ⅲ群抗不整脈薬（前治療[c)]）の剤形		
経口剤のみ	10 / 14 (71.4)	5 / 14 (35.7)
注射剤のみ及び経口剤・注射剤の両剤	11 / 15 (73.3)	5 / 15 (33.3)

c）治験薬投与開始前に使用した薬剤及び処置とする.

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3.1-4］

2.7.5 参考文献

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.5.1　2.7.3 臨床的有効性の参考文献 3
2.7.5.2　2.7.4 臨床的安全性の参考文献 3

2.7.5.1　　2.7.3 臨床的有効性の参考文献

［2.7.3.7］に示した.

2.7.5.2　　2.7.4 臨床的安全性の参考文献

該当なし

2.7.6 個々の試験のまとめ

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1　ONO-1101　後期第II相／第III相試験　心室性不整脈に対する多施設共同非盲検非対照試験（ONO-1101-30）（評価資料） 7

表

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 6
表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-1101-30） 7
表 2.7.6.1-2　治験スケジュール（ONO-1101-30） 11
表 2.7.6.1-3　解析対象集団の除外理由（ONO-1101-30 試験） 13
表 2.7.6.1-4　治験中止理由の内訳（ONO-1101-30 試験） 14
表 2.7.6.1-5　治験薬投与中止理由の内訳（ONO-1101-30 試験） 15
表 2.7.6.1-6　治験薬投与中止例及び治験薬投与中止理由（ONO-1101-30 試験） 16
表 2.7.6.1-7　治験中止例及び治験中止理由（ONO-1101-30 試験） 17
表 2.7.6.1-8　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1101-30 試験） 18
表 2.7.6.1-9　前治療（ONO-1101-30 試験） 22
表 2.7.6.1-10　併用治療（ONO-1101-30 試験） 23
表 2.7.6.1-11　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-1101-30 試験） 27
表 2.7.6.1-12　有効性評価期間（48 時間）における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率（ONO-1101-30 試験） 29
表 2.7.6.1-13　用量設定期間終了 6，12，24 時間後における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率（ONO-1101-30 試験） 30
表 2.7.6.1-14　血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数（ONO-1101-30 試験） 32
表 2.7.6.1-15　血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の単位時間当たりの発作回数（ONO-1101-30 試験） 33
表 2.7.6.1-16　治験薬投与開始 30 日後の被験者の転帰（ONO-1101-30 試験） 34
表 2.7.6.1-17　有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-1101-30 試験） 35
表 2.7.6.1-18　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験） 37
表 2.7.6.1-19　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験） 40
表 2.7.6.1-20　死亡に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験） 45

表 2.7.6.1-21　死亡例の有害事象の一覧（ONO-1101-30 試験）.....46
表 2.7.6.1-22　重篤な有害事象及び副作用の SOC･PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験）.....47
表 2.7.6.1-23　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（ONO-1101-30 試験）.....48
表 2.7.6.1-24　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC･PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験）.....50
表 2.7.6.1-25　投与中止に至った有害事象の一覧（ONO-1101-30 試験）.....51
表 2.7.6.1-26　特定の有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-1101-30 試験）.....52
表 2.7.6.1-27　心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）.....57

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容又は名称（英語）	内容又は名称（日本語）
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BNP	Brain Natriuretic Peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
CCU	Coronary Care Unit	冠動脈疾患集中治療室
CI	Confidence Interval	信頼区間
CRT-D	Cardiac Resynchronization Therapy - Defibrillator	両心室ペーシング機能付埋込型除細動器
ENR	Enrolled Set	本登録集団
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
IABP	Intra Aortic Balloon Pumping	大動脈内バルーンパンピング
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator	植込み型除細動器
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction	左室駆出率
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PCPS	Percutaneous Cardiopulmonary Support	経皮的心肺補助装置
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Preferred Term	基本語
SAF	Safety Set	安全性評価項目における解析対象集団
SD	Standard Deviation	標準偏差
SOC	System Organ Class	器官別大分類
VF	Ventricular Fibrillation	心室細動
VT	Ventricular Tachycardia	心室頻拍
hANP	human Atrial Natriuretic Peptide	ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド

2.7.6　　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
後期第Ⅱ相／ 第Ⅲ相試験 （評価資料）	ONO-1101-30	5.3.5.2-1	有効性，安全性	29 名（SAF）	多施設共同 非盲検 非対照	被験薬：ONO-1101 投与方法：1 μg/kg/min で投与開始し，用量設定期間中に原則 10 μg/kg/min まで増量する．有効性評価期間中は 40 μg/kg/min まで増量を可とし，任意投与期間における最大投与量も 40 μg/kg/min までとする． 投与経路：静脈内持続投与	再発性の心室性 不整脈患者	用量設定期間： 1 時間 有効性評価期間： 48 時間 任意投与期間： 投与開始 120 時間（5 日間）後まで継続投与可能	完了 完全な報告書

2.7.6 個々の試験のまとめ
ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

2.7.6.1 ONO-1101 後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験 心室性不整脈に対する多施設共同非盲検非対照試験（ONO-1101-30）（評価資料）

2.7.6.1.1 試験方法の概要

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（ONO-1101-30）

項目	内容
治験の標題	ONO-1101 後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験 心室性不整脈に対する多施設共同非盲検非対照試験
治験実施計画書番号	ONO-1101-30
治験実施医療機関	東邦大学医療センター大森病院，他 9 医療機関
公表文献	なし
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（第 1 被験者の同意取得日）～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）
開発フェーズ	後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験
目的	有効性の主要評価項目を有効性評価期間（48 時間）における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率とし，ONO-1101 の再発性の心室性不整脈に対する有効性及び安全性について，多施設共同非盲検非対照試験により検討する．
試験デザイン	多施設共同，非盲検，非対照試験
治験方法	Ⅲ群抗不整脈薬が投与されているにもかかわらず，血行動態不安定な心室頻拍*あるいは心室細動の再発が確認された患者に対し，24 時間以内に文書による同意を取得し，必要な諸検査終了後，速やかに本剤の投与を開始した．治験薬投与開始前に血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動が発現した場合は，原則，直ちに電気的除細動などを行い，洞調律へ復帰した後，本剤の投与を開始した． 有効性評価期間で血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作が認められない被験者（有効例）は，治験薬投与開始 49 時間後のすべての観察終了以降で，経口 β 遮断薬への切替えを考慮することとした．また，任意投与期間中に血行動態が安定し，治験担当医師の判断で血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作が認められなくなった場合（目安として，最終発作から 24 時間以上の間，再発が認められていないなど）は，経口 β 遮断薬への切替えを考慮することとした． *血行動態不安定な心室頻拍の定義 「収縮期血圧が 80 mmHg 未満」若しくは「不整脈の停止に非薬物治療が必要と判断するショック様な臨床的兆候を有する」
被験者数	計画時：30 名 解析時： 登録された被験者（ENR）：39 名 安全性解析対象集団（SAF）：29 名 主たる有効性解析対象集団（FAS）：27 名
対象	再発性の心室性不整脈患者
選択基準	下記のすべての基準を満たす患者を選択した． 1. 年齢：20 歳以上（同意取得時） 2. 性別：不問 3. 入院・外来の別：入院（治験薬投与時） 4. 以下のいずれかの抗不整脈薬（静注・経口）が投与されているにもかかわらず，同意取得※前 24 時間以内に血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の再発が確認されている患者．ただし，経口剤の抗不整脈薬に関しては，各薬剤の添付文書に従った最大維持用量あるいは最大忍容用量を同一用法・用量で 1 カ月以上投与している患者に限る． ・ アミオダロン塩酸塩 ・ ニフェカラント塩酸塩 ・ ソタロール塩酸塩

2.7.6 個々の試験のまとめ
ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

項目	内容
	※血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の再発が確認される前に同意取得した患者については，再発後に同意継続の意思確認を必ず行い，その日時を当該被験者の同意取得の起点とした．
除外基準	下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した． 1. 経皮的冠動脈形成術時の再灌流による一時的な心室頻拍あるいは心室細動を発現した患者，冠動脈の閉塞，又は冠動脈の狭窄後の一時的な心室頻拍あるいは心室細動を発現した患者 2. 心原性ショックの患者，あるいは昇圧療法を実施しても収縮期血圧が90 mmHg 未満の患者（ただし，心室頻拍あるいは心室細動に起因するものは除く） 3. 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 4. 房室ブロック（Ⅱ度以上），洞不全症候群などの徐脈性不整脈患者（ただし，一時的あるいは永久的ペースメーカ治療を適切に施している場合は除く） 5. 肺動脈性肺高血圧症による右心不全のある患者 6. 未治療の褐色細胞腫の患者 7. 手術中の患者 8. 心臓疾患以外の原因により，治験期間中に死亡する危険性の高い患者 9. 補助人工心臓の植込み患者 10. 進行性の悪性新生物を有する患者 11. 重篤なアレルギー既往のある患者 12. 妊娠中，授乳中並びに妊娠している可能性のある患者，又は治験期間中に妊娠を希望している患者 13. 他のすべての未承認薬の投与（臨床研究による投与や，未承認の配合薬，新剤形薬も含む）終了後から治験薬投与開始までに 4 カ月を経過していない患者 14. 過去にランジオロール塩酸塩を投与されたことがある患者 15. 対象疾患の発症あるいは悪化により同意能力を欠く状態となる前から，認知症の合併などにより既に同意能力を欠く状態であると判断される患者 16. その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	被験薬： ONO-1101［一般名（JAN）：ランジオロール塩酸塩］ 用量，投与方法： 治験薬 1 バイアル（150 mg）につき，生理食塩液 50 mL に溶解し，治験薬溶解液（薬液濃度 3 mg/mL）を調製した．調製した治験薬溶解液は，シリンジポンプを用いて，1 μg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始し，用量設定期間中に原則 10 μg/kg/min まで増量することとした．有効性評価期間中は10 μg/kg/min を超えない範囲で適宜調整することとしたが，血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動が再発し，忍容性が認められる場合，40 μg/kg/min まで増量を可とし，任意投与期間の最大投与量も 40 μg/kg/min までとした． ロット番号： [redacted]
治験期間	必須投与期間 49 時間［用量設定期間（1 時間）＋有効性評価期間（48 時間）］に引き続き，任意投与期間として投与開始 120 時間（5 日間）後まで継続投与可能
併用療法	1）使用（併用）禁止薬 以下の 1.の薬剤（局所作用を期待した点眼薬及び外用薬は除く）は，治験薬投与開始から治験薬投与開始 49 時間後のすべての観察が終了するまで併用禁止とした．2.の薬剤は，治験薬投与開始から治験期間中のすべての観察が終了するまで併用禁止とした．ただし，原疾患の悪化や他の不整脈の発現などにより，治験の継続が困難な場合には速やかに治験を中止し，以下の薬剤で適切な処置を行うこととした． 1. 下記の抗不整脈薬 Ⅰ群抗不整脈薬

2.7.6 個々の試験のまとめ
ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

項目	内容
	Ⅱ群抗不整脈薬（すべてのβ遮断薬） Ⅳ群抗不整脈薬 2. 他のすべての治験薬 2）使用（併用）禁止療法 以下の療法は，治験薬投与開始から治験薬投与開始 49 時間後のすべての観察が終了するまで併用禁止とした．ただし，原疾患の悪化や他の不整脈の発現などにより，治験の継続が困難な場合には速やかに治験を中止し，以下の療法で適切な処置を行うこととした． 1. カテーテルアブレーション 2. 新たな植込み型除細動器（ICD；Implantable Cardioverter Defibrillator）の装着及び既存の ICD の設定変更 3. 冠動脈血行再建術 3）制限される治療法 Ⅲ群抗不整脈薬のアミオダロン塩酸塩，ニフェカラント塩酸塩及びソタロール塩酸塩，並びに経口β遮断薬のカルベジロール及びビソプロロールフマル酸塩（基礎疾患のうち慢性心不全及び心室性不整脈の基礎治療薬としての併用は可）に関しては，治験薬投与開始から治験薬投与開始 49 時間後のすべての観察が終了するまで新たな使用や用法・用量の変更は行わないこととした．さらに，治験薬投与開始前より，昇圧療法のために使用している交感神経作動薬に関しては，治験薬投与開始から治験薬投与開始 49 時間後のすべての観察が終了するまで新たな使用や用法・用量の変更は行わないこととした．ただし，原疾患の悪化や他の不整脈の発現などにより，治験の継続が困難な場合には速やかに治験を中止し，上記の使用制限にかかわらず，適切な処置を行うこととした．
評価基準	観察・検査は表 2.7.6.1-2 に示す治験スケジュールに従い，実施した． 有効性の評価項目 主要評価項目 有効性評価期間（48 時間）における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率 副次評価項目 1. 血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数 2. 治験薬投与開始 30 日後の被験者の転帰 安全性の評価項目 1. 有害事象及び副作用 2. 一般臨床検査（血液，生化学） 3. 心拍数，血圧 4. 12 誘導心電図
統計的手法	解析対象集団 安全性評価項目における解析対象集団は，Safety Set（SAF）とした． 有効性評価項目における主たる解析対象集団は，Full Analysis Set（FAS）とした．また，副次的に以下の集団での解析も行った． ・Per Protocol Set（PPS） ・modified FAS 有効性の主要な解析 1）解析項目 有効性評価期間（48 時間）における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率 2）解析方法 Kaplan-Meier 法を用いて，用量設定期間終了時（治験薬投与開始 1 時間後）から有効性評価期間終了時（治験薬投与開始 49 時間後）の発作非発現率及びその両側 95%信頼区間を算出した．また，発作非発現率の Kaplan-Meier 曲線を描いた．なお，Kaplan-Meier 法を用いた信頼区間の算出には，二重対数変換を利用した Greenwood の公式を用いた． 有効性の副次的な解析 1）解析項目 （1）血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数

2.7.6 個々の試験のまとめ
ランジオロール塩酸塩（心室性不整脈）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>（2）治験薬投与開始 30 日後の被験者の転帰

2）解析方法
（1）血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数及び単位時間当たりの発作回数について，要約統計量を算出した．
（2）治験薬投与開始 30 日後の被験者の転帰について，頻度分布を算出した．
安全性の解析
1）全体の有害事象，副作用
有害事象・副作用発現者数，重篤な有害事象・副作用発現者数，投与中止に至った有害事象・副作用発現者数，及び死亡に至った有害事象・副作用発現者数について集計を行った．
2）有害事象の分類（自覚症状，他覚所見及び臨床検査値異常変動）
（1）有害事象，副作用の SOC 別，PT 別の発現頻度について集計を行った．
（2）有害事象，副作用の SOC 別，PT 別の発現頻度について，程度別の集計を行った．
（3）特定の有害事象，副作用の発現頻度について集計を行った．
（4）投与中止に至った有害事象，副作用の SOC 別，PT 別の発現頻度について集計を行った．
（5）重篤な有害事象，副作用の SOC 別，PT 別の発現頻度について集計を行った．
（6）死亡に至った有害事象，副作用の SOC 別，PT 別の発現頻度について集計を行った．
3）死亡者数
頻度集計を行った．
4）一般臨床検査
（1）臨床検査値のうち連続量の項目は各評価時期における要約統計量（実測値及びベースラインからの変化量）を算出し，順序尺度の項目は頻度分布を算出した．
（2）各評価時期における臨床検査値の異常値の頻度分布を算出した．
5）心拍数，血圧
各評価時期における要約統計量（実測値及びベースラインからの変化量）を算出した．
6）12 誘導心電図
（1）心電図パラメータ（PR 間隔，RR 間隔，QRS 幅，QT 時間，QTc 及び ST 部分）は，各評価時期における要約統計量及び頻度分布（頻度分布は QT 時間及び QTc のみ）を算出した．QT 時間及び QTc は以下のように分類した．また，QT 時間及び QTc については，各評価時点における変化量の要約統計量及び頻度分布を算出した．
<table>
<tr><th>項目</th><th>分類</th></tr>
<tr><td>QT 時間，QTc（s）
（実測値）</td><td><=0.450，>0.450 – 0.480,
>0.480 – 0.500，>0.500</td></tr>
<tr><td>QT 時間，QTc（s）
（変化量）</td><td><=0.030，>0.030 – 0.060，>0.060</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.1-2　治験スケジュール（ONO-1101-30）

時期 / 項目	治験薬投与前	治験薬投与期間					治験薬投与終了（中止）時 又は 治験中止時	後観察期間	
		必須投与期間（49 時間）		任意投与期間				治験薬投与終了（中止）48 時間後	治験薬投与開始 30 日後
		用量設定期間	有効性評価期間						
		1 時間後	49 時間後	72 時間後	96 時間後	120 時間後			
文書同意取得	X								
被験者登録	X								
患者背景	X								
NYHA 心機能分類[注 1)]	X								
左室駆出率（LVEF）[注 1)]	X								
12 誘導心電図	X	X	X	X	X	X	X	X	
治験薬の投与		X----------X							
他剤の投与状況	X----------X								
心拍数・血圧	X	X	X	X	X	X	X	X	
生体モニター[注 2)]（モニター心電図・血圧）	X----------X								
一般臨床検査（血液・生化学）	X						X	X	
転帰[注 3)]									X
有害事象		X----------X							

注 1）：採用幅；治験薬投与-30 日～0 日（治験薬投与前最新のデータ）
注 2）：治験薬投与期間中は心電図モニターで血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作の有無を確認し，発作が認められた場合はモニター心電図記録を保存した．
注 3）：治験薬投与開始 30 日目以降に，速やかに治験薬投与開始 30 日後の被験者の転帰を確認した．

2.7.6.1.2　　治験対象被験者

1）　被験者の内訳

ONO-1101-30 試験における解析対象集団の除外理由を表 2.7.6.1-3 に示した．

本治験では 39 名が登録され，このうち未投与例の 10 名が安全性解析対象集団である SAF から除外された．未投与の理由は，選択基準に合致せずが 7 名，除外基準に抵触が 3 名であった．有効性評価項目における主たる解析集団である FAS は 27 名であり，SAF のうち用量設定期間発作例の 2 名が FAS から除外された．有効性評価項目における副次的な解析集団である modified FAS は 29 名であり，SAF のうち modified FAS 不採用例はなかった．PPS は 14 名であり，PPS 除外例は不適格例が 2 名，必須投与期間未完了例が 5 名及び処置違反例が 11 名であった．

治験中止理由の内訳及び治験薬投与中止の理由をそれぞれ表 2.7.6.1-4 及び表 2.7.6.1-5 に示した．また，個々の被験者の治験薬投与中止例及び治験薬投与中止理由を表 2.7.6.1-6 に，個々の被験者の治験中止例及び治験中止理由を表 2.7.6.1-7 に示した．

必須投与期間（用量設定期間＋有効性評価期間）投与完了例は 22 名であった．治験薬投与中止例は 7 名であり，治験薬投与中止理由は，有害事象の発現が 3 名及びその他，治験薬の投与が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断したが 5 名であった．

治験完了例は 25 名であった．治験中止例は 4 名であり，治験中止理由はすべて，その他，治験の継続が適当ではないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したためであった．

表 2.7.6.1-3　解析対象集団の除外理由（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：ENR

	ONO-1101
ENR	39
SAF	29
SAF除外例	10
未投与例	10
modified FAS	29
modified FAS除外例	0
GCP不遵守例	0
主要登録基準不適格例	0
有効性評価項目未観察例	0
FAS	27
FAS除外例	2
GCP不遵守例	0
主要登録基準不適格例	0
有効性評価項目未観察例	0
用量設定期間未完了例	0
用量設定期間発作例	2
PPS	14
PPS除外例	13
不適格例	2
必須投与期間未完了例	5
処置違反例	11
主要評価不完備例	0

各解析対象集団からの除外理由について，1被験者が複数の除外理由に該当する場合がある．

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.1-1］

表 2.7.6.1-4　治験中止理由の内訳（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n / N （%）
治験完了例	25 / 29 (86.2)
治験中止例	4 / 29 (13.8)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	2 / 29 (6.9)
任意投与期間	0 / 20 (0.0)
後観察期間	2 / 29 (6.9)
被験者又は代諾者より治験中止の申出があった	0 / 29 (0.0)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	0 / 29 (0.0)
任意投与期間	0 / 20 (0.0)
後観察期間	0 / 29 (0.0)
その他，治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した	4 / 29 (13.8)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	2 / 29 (6.9)
任意投与期間	0 / 20 (0.0)
後観察期間	2 / 29 (6.9)

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.1-3］

表 2.7.6.1-5　治験薬投与中止理由の内訳（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n / N （%）
投与完了例	22 / 29 (75.9)
投与中止例	7 / 29 (24.1)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	7 / 29 (24.1)
被験者又は代諾者より治験薬の投与中止の申出があった	0 / 29 (0.0)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	0 / 29 (0.0)
被験者の選択基準を満たしていないことが判明した	0 / 29 (0.0)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	0 / 29 (0.0)
被験者の除外基準に抵触していることが判明した	0 / 29 (0.0)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	0 / 29 (0.0)
治験薬との因果関係の有無にかかわらず下記①～⑤の有害事象発現のため，治験薬の投与が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断した	3 / 29 (10.3)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	3 / 29 (10.3)
①使用（併用）禁止薬又は使用（併用）禁止療法を要する原疾患の悪化	1 / 29 (3.4)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	1 / 29 (3.4)
②使用（併用）禁止薬又は使用（併用）禁止療法を要する他の不整脈の発現	0 / 29 (0.0)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	0 / 29 (0.0)

中止理由について，1被験者が複数の中止理由に該当する場合がある．

表 2.7.6.1-5　治験薬投与中止理由の内訳（ONO-1101-30 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n / N （%）
③低血圧の発現（目安として収縮期血圧が80mmHg未満を認めた場合）	1 / 29 (3.4)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	1 / 29 (3.4)
④徐脈の発現（目安として心拍数60回／分未満を認めた場合）	0 / 29 (0.0)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	0 / 29 (0.0)
⑤その他の有害事象の発現	2 / 29 (6.9)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	2 / 29 (6.9)
その他，治験薬の投与が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断した	5 / 29 (17.2)
用量設定期間	0 / 29 (0.0)
有効性評価期間	5 / 29 (17.2)

中止理由について，1被験者が複数の中止理由に該当する場合がある．

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.1-2］

表 2.7.6.1-6　治験薬投与中止例及び治験薬投与中止理由（ONO-1101-30 試験）

被験者番号	治験薬投与中止理由
001003-01	有害事象の発現（心不全），その他（有効性が認められないため）
002002-01	その他（血圧低下，ショック状態のため）
002003-01	有害事象の発現（脳出血）
002006-01	その他（投与中に心室頻拍があり，除細動後も血圧低値が遷延したため）
003003-01	有害事象の発現（血圧低下）
005003-01	その他（VT/VF の再発が頻回に生じたため）
006001-01	その他（併用禁止薬を投与する必要があったため）

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 10.1-4］

表 2.7.6.1-7　治験中止例及び治験中止理由（ONO-1101-30 試験）

被験者番号	治験中止理由
002002-01	その他（死亡のため）
002003-01	その他［有害事象の発現による（脳出血による予後不良のため）］
005003-01	その他（VT/VF の再発が頻回に生じたため）
006001-01	その他（死亡のため）

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 10.1-5］

2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

ONO-1101-30 試験の SAF 29 名の人口統計学的変数及びベースラインの特性を表 2.7.6.1-8，前治療を表 2.7.6.1-9，併用治療を表 2.7.6.1-10 に示した．

性別は，男性 23 名（79.3%），女性 6 名（20.7%）であった．同意取得時の年齢の平均値±標準偏差は 67.4±9.6 歳であり，65 歳未満が 9 名（31.0%），65 歳以上が 20 名（69.0%）であった．体重の平均値±標準偏差は 60.88±10.73 kg であった．

登録時の診断名（不整脈の種類）は，血行動態不安定な心室頻拍が 25 名（86.2%），心室細動が 2 名（6.9%），血行動態不安定な心室頻拍かつ心室細動が 2 名（6.9%）であった．

基礎心疾患は 27 名（93.1%）で合併しており，基礎心疾患の種類の内訳は，心不全が 26 名（96.3%）と最も多く，次いで高血圧症及びその他の心疾患が各 17 名（63.0%），陳旧性心筋梗塞が 13 名（48.1%），拡張型心筋症が 6 名（22.2%），狭心症が 4 名（14.8%），弁膜症が 3 名（11.1%），並びに肥大型心筋症及び急性心筋梗塞が各 2 名（7.4%）であった．21 名（72.4%）の被験者が ICD（CRT-D を含む）を装着していた．

NYHA 心機能分類は，Ⅰ度が 4 名（13.8%），Ⅱ度が 13 名（44.8%），Ⅲ度が 8 名（27.6%）及びⅣ度が 4 名（13.8%）であった．LVEF の平均値±標準偏差は 30.47±15.56%であり，25%未満が 11 名（37.9%），25%以上 50%未満が 14 名（48.3%），50%以上が 4 名（13.8%）であった．任意項目であった BNP は 26 名で測定され，平均値±標準偏差は 731.8±848.6 pg/mL であり，100 pg/mL 未満が 6 名（23.1%），100 pg/mL 以上 200 pg/mL 未満が 2 名（7.7%），200 pg/mL 以上が 18 名（69.2%）であった．

Ⅲ群抗不整脈薬は SAF の 29 名すべてに前治療及び併用治療として使用された．使用されたⅢ群抗不整脈薬の剤形は，経口剤のみが 14 名（48.3%），注射剤のみが 13 名（44.8%），経口剤及び注射剤の両方が 2 名（6.9%）であった．Ⅲ群抗不整脈薬の種類は，アミオダロン塩酸塩（経口剤）が 13 名（44.8%），アミオダロン塩酸塩（注射剤）が 11 名（37.9%），ソタロール塩酸塩（経口剤）が 5 名（17.2%），ニフェカラント塩酸塩（注射剤）が 4 名（13.8%），であった．また，必須投与期間中も 29 名すべてで継続使用された．

経口 β 遮断薬は前治療及び併用治療として，それぞれ 21 名（72.4%）に使用され，必須投与期間中は 21 名，任意投与期間中は 16 名に使用された．

カテコラミン製剤は前治療として 5 名（17.2%）に，併用治療として 3 名（10.3%）に使用され，必須投与期間中は 3 名，任意投与期間中は 1 名に使用された．

表 2.7.6.1-8　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n （%）
性別	
男性	23 (79.3)
女性	6 (20.7)
年齢（歳）	
< 65	9 (31.0)
>= 65	20 (69.0)
Mean (SD)	67.4 (9.6)
Median	68.0
Min - Max	46 - 83
体重（kg）	
< 59	14 (48.3)
>= 59	15 (51.7)
Mean (SD)	60.88 (10.73)
Median	59.10
Min - Max	39.9 - 87.0
診断名（不整脈の種類）	
血行動態不安定な心室頻拍	25 (86.2)
心室細動	2 (6.9)
血行動態不安定な心室頻拍かつ心室細動	2 (6.9)
心血管系疾患の既往歴	
無	5 (17.2)
有	24 (82.8)
基礎心疾患の有無	
無	2 (6.9)
有	27 (93.1)

表 2.7.6.1-8　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1101-30 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n （%）
基礎心疾患の種類	
急性心筋梗塞	2 (7.4)
陳旧性心筋梗塞	13 (48.1)
狭心症	4 (14.8)
拡張型心筋症	6 (22.2)
肥大型心筋症	2 (7.4)
弁膜症	3 (11.1)
心不全	26 (96.3)
高血圧症	17 (63.0)
その他心疾患	17 (63.0)
合併症	
無	0 (0.0)
有	29 (100.0)
ICD装着	
無	8 (27.6)
有	21 (72.4)
NYHA心機能分類	
Ⅰ度	4 (13.8)
Ⅱ度	13 (44.8)
Ⅲ度	8 (27.6)
Ⅳ度	4 (13.8)
左室駆出率（LVEF）（%）	
< 25	11 (37.9)
25 -< 50	14 (48.3)
>= 50	4 (13.8)
Mean (SD)	30.47 (15.56)
Median	26.00
Min - Max	11.5 - 66.6

表 2.7.6.1-8　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1101-30 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n （%）
心拍数（回／分）	
< 70	8 (27.6)
70 -< 90	15 (51.7)
>= 90	6 (20.7)
Mean (SD)	74.8 (11.0)
Median	71.0
Min - Max	60 - 96
収縮期血圧（mmHg）	
< 90	1 (3.4)
90 -< 120	19 (65.5)
>= 120	9 (31.0)
Mean (SD)	107.4 (19.1)
Median	99.0
Min - Max	80 - 151
拡張期血圧（mmHg）	
< 60	13 (44.8)
60 -< 80	13 (44.8)
>= 80	3 (10.3)
Mean (SD)	62.3 (11.1)
Median	60.0
Min - Max	43 - 84
平均血圧[a)]（mmHg）	
< 65	4 (13.8)
65 -< 90	18 (62.1)
>= 90	7 (24.1)
Mean (SD)	77.3 (13.2)
Median	71.7
Min - Max	60 - 102

a）平均血圧＝拡張期血圧＋（収縮期血圧－拡張期血圧）／3

表 2.7.6.1-8　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1101-30 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n （%）
BNP（pg/mL）	
< 100	6 (23.1)
100 -< 200	2 (7.7)
>= 200	18 (69.2)
欠測	3
Mean (SD)	731.8 (848.6)
Median	396.8
Min - Max	44 - 3095

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.1-6］

表 2.7.6.1-9　前治療（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n （%）
前治療	
経口β遮断薬	21 (72.4)
静注用β遮断薬	0 (0.0)
Ⅰ群抗不整脈薬	6 (20.7)
Ⅱ群抗不整脈薬	21 (72.4)
Ⅲ群抗不整脈薬	29 (100.0)
Ⅳ群抗不整脈薬	2 (6.9)
カテコラミン製剤	5 (17.2)
hANP	1 (3.4)
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	13 (44.8)
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬	2 (6.9)
ARB・Ca拮抗剤配合剤	0 (0.0)
ARB・利尿剤配合剤	0 (0.0)
利尿薬	21 (72.4)
抗アルドステロン薬	18 (62.1)
硝酸薬	5 (17.2)
PDEⅢ阻害薬	5 (17.2)
ジゴキシン	2 (6.9)
補助循環装置	2 (6.9)
カテーテルアブレーション	0 (0.0)
電気的除細動	18 (62.1)
冠動脈血行再建術	2 (6.9)
ペースメーカ治療	18 (62.1)
ICD・CRT-D植込み	19 (65.5)
ICD・CRT-D設定変更	1 (3.4)
前治療（Ⅲ群抗不整脈薬）の剤形	
経口剤のみ	14 (48.3)
注射剤のみ	13 (44.8)
経口剤及び注射剤の両方	2 (6.9)
前治療（Ⅲ群抗不整脈薬）の種類	
アミオダロン塩酸塩（注射剤）	11 (37.9)
アミオダロン塩酸塩（経口剤）	13 (44.8)
ニフェカラント塩酸塩（注射剤）	4 (13.8)
ソタロール塩酸塩（経口剤）	5 (17.2)

前治療は，治験薬投与開始前に使用した薬剤及び処置とする．

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.1-7］

表 2.7.6.1-10　併用治療（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n / N （%）
併用治療	
経口 β 遮断薬	21 / 29 (72.4)
治験薬投与開始0～49時間未満	21 / 21 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	16 / 21 (76.2)
静注用 β 遮断薬	0 / 29 (0.0)
治験薬投与開始0～49時間未満	0 / 0 (-)
治験薬投与開始49時間以降	0 / 0 (-)
Ⅰ群抗不整脈薬	3 / 29 (10.3)
治験薬投与開始0～49時間未満	3 / 3 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	1 / 3 (33.3)
Ⅱ群抗不整脈薬	21 / 29 (72.4)
治験薬投与開始0～49時間未満	21 / 21 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	16 / 21 (76.2)
Ⅲ群抗不整脈薬	29 / 29 (100.0)
治験薬投与開始0～49時間未満	29 / 29 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	21 / 29 (72.4)
Ⅳ群抗不整脈薬	0 / 29 (0.0)
治験薬投与開始0～49時間未満	0 / 0 (-)
治験薬投与開始49時間以降	0 / 0 (-)
カテコラミン製剤	3 / 29 (10.3)
治験薬投与開始0～49時間未満	3 / 3 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	1 / 3 (33.3)
hANP	2 / 29 (6.9)
治験薬投与開始0～49時間未満	2 / 2 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	1 / 2 (50.0)

併用治療は，治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後のすべての観察が終了するまでに使用した薬剤及び処置とする．

表 2.7.6.1-10　併用治療（ONO-1101-30 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n / N （%）
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	12 / 29 (41.4)
治験薬投与開始0～49時間未満	12 / 12 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	10 / 12 (83.3)
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬	3 / 29 (10.3)
治験薬投与開始0～49時間未満	3 / 3 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	3 / 3 (100.0)
ARB・Ca拮抗剤配合剤	0 / 29 (0.0)
治験薬投与開始0～49時間未満	0 / 0 (-)
治験薬投与開始49時間以降	0 / 0 (-)
ARB・利尿剤配合剤	0 / 29 (0.0)
治験薬投与開始0～49時間未満	0 / 0 (-)
治験薬投与開始49時間以降	0 / 0 (-)
利尿薬	22 / 29 (75.9)
治験薬投与開始0～49時間未満	22 / 22 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	17 / 22 (77.3)
抗アルドステロン薬	19 / 29 (65.5)
治験薬投与開始0～49時間未満	19 / 19 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	16 / 19 (84.2)
硝酸薬	5 / 29 (17.2)
治験薬投与開始0～49時間未満	5 / 5 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	3 / 5 (60.0)
PDEⅢ阻害薬	5 / 29 (17.2)
治験薬投与開始0～49時間未満	5 / 5 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	3 / 5 (60.0)

併用治療は，治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後のすべての観察が終了するまでに使用した薬剤及び処置とする．

表 2.7.6.1-10　併用治療（ONO-1101-30 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n / N （%）
ジゴキシン	1 / 29 (3.4)
治験薬投与開始0～49時間未満	1 / 1 (100.0)
治験薬投与開始49時間以降	1 / 1 (100.0)
補助循環装置	0 / 29 (0.0)
治験薬投与開始0～49時間未満	0 / 0 (-)
治験薬投与開始49時間以降	0 / 0 (-)
カテーテルアブレーション	0 / 29 (0.0)
治験薬投与開始0～49時間未満	0 / 0 (-)
治験薬投与開始49時間以降	0 / 0 (-)
電気的除細動	0 / 29 (0.0)
治験薬投与開始0～49時間未満	0 / 0 (-)
治験薬投与開始49時間以降	0 / 0 (-)
冠動脈血行再建術	0 / 29 (0.0)
治験薬投与開始0～49時間未満	0 / 0 (-)
治験薬投与開始49時間以降	0 / 0 (-)
ペースメーカ治療	0 / 29 (0.0)
治験薬投与開始0～49時間未満	0 / 0 (-)
治験薬投与開始49時間以降	0 / 0 (-)
ICD・CRT-D植込み	0 / 29 (0.0)
治験薬投与開始0～49時間未満	0 / 0 (-)
治験薬投与開始49時間以降	0 / 0 (-)
ICD・CRT-D設定変更	0 / 29 (0.0)
治験薬投与開始0～49時間未満	0 / 0 (-)
治験薬投与開始49時間以降	0 / 0 (-)

併用治療は，治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後のすべての観察が終了するまでに使用した薬剤及び処置とする．

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.1-8］

3） 治験薬の投与状況

ONO-1101-30 試験では 39 名が登録され，このうち未投与例の 10 名が安全性解析対象集団である SAF から除外された．

治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.6.1-11 に示した．各投与量及び総投与時間は平均値±標準偏差を示した．

用量設定期間終了時の投与量は 9.5±3.5μg/kg/min であり，10μg/kg/min 未満の被験者は 6/29 名（20.3%），治験実施計画書の規定どおり 10μg/kg/min に増量された被験者は 22/29 名（75.9%），10μg/kg/min を超えた被験者は 1/29 名（3.4%）であった．有効性評価期間終了時の投与量は 8.0±7.7μg/kg/min であり，10μg/kg/min 未満の被験者は 18/29 名（62.1%），10μg/kg/min の被験者は 8/29 名（27.6%），10μg/kg/min を超えた被験者は 3/29 名（10.3%）であった．治験薬投与開始から用量設定期間終了時までの平均投与量は 4.34±1.68μg/kg/min であり，治験薬投与開始から有効性評価期間終了時までの平均投与量は 8.47±5.20μg/kg/min であった．最大投与量は 11.8±6.7μg/kg/min であり，10μg/kg/min 未満の被験者は 2/29 名（6.9%），10μg/kg/min の被験者は 23/29 名（79.3%），10μg/kg/min を超えた被験者は 4/29 名（13.8%）であった．総投与時間は，63.46±30.89 時間であり，49 時間未満が 7/29 名（24.1%），49 時間以上が 22/29 名（75.9%）であった．

表 2.7.6.1-11　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n （%）
投与量（μg/kg/min）[a)]（用量設定期間終了時）[b)]	
< 10	6 (20.7)
10	22 (75.9)
> 10	1 (3.4)
Mean (SD)	9.5 (3.5)
Median	10.0
Min - Max	3 - 24
投与量（μg/kg/min）[a)]（有効性評価期間終了時）[c)]	
< 10	18 (62.1)
10	8 (27.6)
> 10	3 (10.3)
Mean (SD)	8.0 (7.7)
Median	7.0
Min - Max	1 - 41
平均投与量（μg/kg/min）[d)]（治験薬投与開始から用量設定期間終了時[b)]まで）	
n	29
Mean (SD)	4.34 (1.68)
Median	4.22
Min - Max	2.3 - 9.2
平均投与量（μg/kg/min）[d)]（治験薬投与開始から有効性評価期間終了時[c)]まで）	
n	29
Mean (SD)	8.47 (5.20)
Median	7.26
Min - Max	1.2 - 24.8

a）投与量（μg/kg/min）＝（1000×薬液濃度（mg/mL）×投与速度（mL/h））／（60×体重（kg））
b）治験薬投与開始1時間後
c）治験薬投与開始49時間後又は治験薬投与終了時のいずれか早い時点
d）平均投与量＝（各投与量×各投与量の投与時間）の和／総投与時間
※各投与量の投与時間＝各投与量の投与終了時間－各投与量の投与開始時間

表 2.7.6.1-11　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-1101-30 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n （%）
最大投与量（μg/kg/min）[e]	
< 10	2 (6.9)
10	23 (79.3)
> 10	4 (13.8)
Mean (SD)	11.8 (6.7)
Median	10.0
Min - Max	5 - 41
総投与時間（h）[f]	
< 49	7 (24.1)
>= 49	22 (75.9)
Mean (SD)	63.46 (30.89)
Median	53.72
Min - Max	1.3 - 117.5

e）治験薬投与期間中における最大の投与量とする．
f）総投与時間＝治験薬投与終了時間－治験薬投与開始時間

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.1-5］

2.7.6.1.3　有効性の結果

1）　血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率（解析対象集団：FAS）

ONO-1101-30 試験の有効性の主要評価項目である有効性評価期間（48 時間）における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率（解析対象集団：FAS）を表 2.7.6.1-12 に示した．有効性評価期間中における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率は 77.78%（21/27 名）であり，95%信頼区間の下限は，閾値有効率 20%を上回った［95%信頼区間（57.09，89.34）］．また，血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（解析対象集団：FAS）を図 2.7.6.1-1 に示した．

用量設定期間終了 6，12，24 時間後における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率（解析対象集団：FAS）を表 2.7.6.1-13 に示した．用量設定期間終了 6，12，24 時間後の血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率は，それぞれ 88.89%（24/27 名），85.19%（23/27 名），85.19%（23/27 名）であった．

表 2.7.6.1-12　有効性評価期間（48 時間）における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：FAS

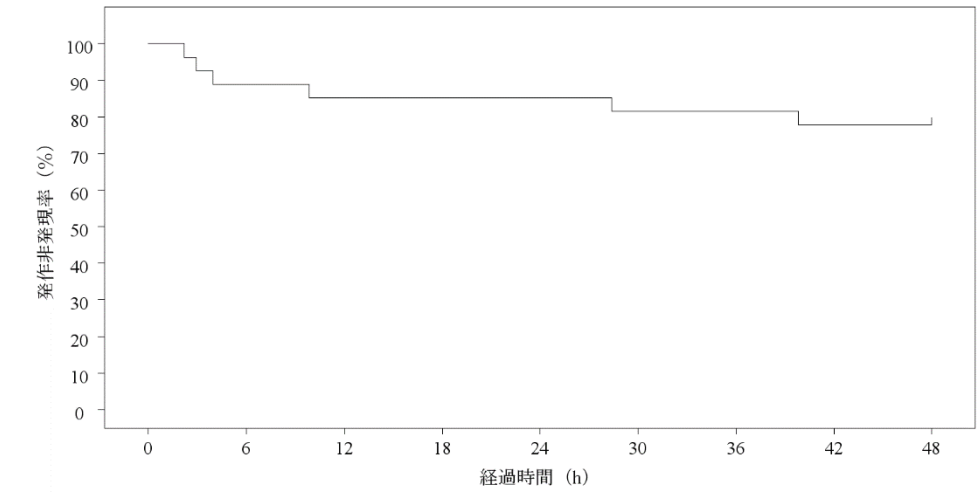
	ONO-1101 N = 27 n （%）
血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作発現者数（イベント数）	6 (22.2)
打切り数[a)]	21 (77.8)
死亡	0 (0.0)
治験中止	0 (0.0)
治験薬投与期間中に、血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作が発現していない	21 (100.0)
発作非発現率 [95%CI][b)]	77.78 [57.09, 89.34]

起点は用量設定期間終了時とした.
打切り数内訳の割合は，打切り数を分母として計算した.
a）「死亡」，「治験中止」及び「治験薬投与期間中に，血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作が発現していない」を打切りとした.
b）Kaplan-Meier法を用いて推定した.

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.2-1］

図 2.7.6.1-1　血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：FAS



At Risk 数 経過時間（h）	0	6	12	18	24	30	36	42	48
ONO-1101	27	24	23	23	23	22	22	21	21

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：図 14.2-1］

表 2.7.6.1-13　用量設定期間終了 6，12，24 時間後における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 N = 27
用量設定期間終了6時間後	
発作非発現率 [95%CI][a)]	88.89 [69.39, 96.27]
用量設定期間終了12時間後	
発作非発現率 [95%CI][a)]	85.19 [65.20, 94.17]
用量設定期間終了24時間後	
発作非発現率 [95%CI][a)]	85.19 [65.20, 94.17]

a）Kaplan-Meier法を用いて推定した.

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.2-3］

2）　血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数

血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数（解析対象集団：FAS かつ発作再発例）を表 2.7.6.1-14 に示した．有効性評価期間（用量設定期間終了後 0～48 時間）を通じての血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数の平均値±標準偏差は 9.3±7.9 回であった．用量設定期間終了後 0～12 時間，12～24 時間，24～36 時間及び 36～48 時間の発作回数の平均値±標準偏差は，それぞれ 4.5±6.9 回，2.8±4.7 回，2.5±1.9 回及び 1.3±1.5 回であった．

血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の単位時間当たりの発作回数（解析対象集団：FAS かつ発作再発例）を表 2.7.6.1-15 に示した．有効性評価期間（用量設定期間終了後 0～48 時間）を通じての血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の単位時間当たりの発作回数の平均値±標準偏差は 0.33±0.33 回／時間であった．用量設定期間終了後 0～12 時間，12～24 時間，24～36 時間及び 36～48 時間における単位時間当たりの発作回数の平均値±標準偏差は，それぞれ 0.38±0.57 回／時間，0.51±1.00 回／時間，0.21±0.16 回／時間及び 0.12±0.14 回／時間であった．血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数は経時的に減少した．しかし，発作再発例 6 名のうち 5 名は血圧低下や有効性が認められないため等の理由で治験薬の投与を中止しており，本剤投与を継続することによる心室性不整脈の再発減少効果は評価できなかった．

表 2.7.6.1-14　血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：FAS かつ発作再発例

項目	ONO-1101 N = 6 n （%）
発作回数（回）	
用量設定期間終了後 0 - 12時間	
n	6
Mean (SD)	4.5 (6.9)
Median	2.0
Min - Max	0 - 18
用量設定期間終了後 12 < - 24時間	
n	5
Mean (SD)	2.8 (4.7)
Median	1.0
Min - Max	0 - 11
用量設定期間終了後 24 < - 36時間	
n	4
Mean (SD)	2.5 (1.9)
Median	3.0
Min - Max	0 - 4
用量設定期間終了後 36 < - 48時間	
n	4
Mean (SD)	1.3 (1.5)
Median	1.0
Min - Max	0 - 3
用量設定期間終了後 0 - 48時間	
n	6
Mean (SD)	9.3 (7.9)
Median	8.0
Min - Max	1 - 21

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.2-8］

表 2.7.6.1-15　血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の単位時間当たりの発作回数（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：FAS かつ発作再発例

項目	ONO-1101 N = 6 n （%）
単位時間あたり発作回数（回／h）	
用量設定期間終了後 0 - 12時間	
n	6
Mean (SD)	0.38 (0.57)
Median	0.20
Min - Max	0.0 - 1.5
用量設定期間終了後 12 < - 24時間	
n	5
Mean (SD)	0.51 (1.00)
Median	0.08
Min - Max	0.0 - 2.3
用量設定期間終了後 24 < - 36時間	
n	4
Mean (SD)	0.21 (0.16)
Median	0.25
Min - Max	0.0 - 0.3
用量設定期間終了後 36 < - 48時間	
n	4
Mean (SD)	0.12 (0.14)
Median	0.09
Min - Max	0.0 - 0.3
用量設定期間終了後 0 - 48時間	
n	6
Mean (SD)	0.33 (0.33)
Median	0.19
Min - Max	0.0 - 1.0

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.2-9］

3） 治験薬投与開始 30 日後の被験者の転帰

治験薬投与開始 30 日後の被験者の転帰（解析対象集団：FAS）を表 2.7.6.1-16 に示した．治験薬投与開始30日後の被験者の転帰は，生存が26/27名（96.3%），死亡が1/27名（3.7%）であった．

表 2.7.6.1-16 治験薬投与開始 30 日後の被験者の転帰（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 N = 27 n （%）
生存	26 (96.3)
死亡	1 (3.7)
転帰不明	0 (0.0)

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.2-10］

2.7.6.1.4 安全性の結果

1） 有害事象

有害事象は，治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後のすべての観察が終了するまでに発現したものを調査対象とした．有害事象の集計にあたり，医師から報告された有害事象名はICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver.20.1を用いて読み替えた．

治験薬との因果関係は以下の5段階で判定し，因果関係が否定できない1）～3）と判定された有害事象又は因果関係が不明な有害事象を「副作用」として取り扱うこととした．

1）明らかに関連あり
2）多分関連あり
3）関連ないともいえない
4）関連ありそうにない
5）関連なし

（1） 有害事象の要約

ONO-1101-30 試験の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.1-17 に，死亡例の有害事象一覧を表 2.7.6.1-21 に示した．

治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後のすべての観察が終了するまでに，有害事象は 21/29 名（72.4%）に認められた．このうち，治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は 10/29 名（34.5%）に認められた．

治験期間中（治験薬投与開始から治験薬投与開始 30 日後まで）に，3 名の死亡例が認められた．このうち 2 名は重篤な有害事象（心筋梗塞及び脳出血）と判断され，1 名は原疾患である心室細動の自然経過の範囲内の死亡と判断された．2 名の重篤な有害事象はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された．死亡に至った 2 名を除いて，重篤な有害事象は認められなかった．

投与中止に至った有害事象は 4/29 名（13.8%）に認められ，このうち 2/29 名（6.9%）は副作用であった．

表 2.7.6.1-17　有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29 n （%）
有害事象発現者数	21 (72.4)
重篤な有害事象発現者数	2 (6.9)
投与中止に至った有害事象発現者数	4 (13.8)
死亡に至った有害事象発現者数	2 (6.9)
副作用発現者数	10 (34.5)
重篤な副作用発現者数	0 (0.0)
投与中止に至った副作用発現者数	2 (6.9)
死亡に至った副作用発現者数	0 (0.0)

治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した．
発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には1名として集計を行った．

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3.1-1］

（2）　有害事象の分析

ONO-1101-30 試験の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.1-18 に示した．

2 名以上に認められた有害事象は，血圧低下 5/29 名（17.2%），低血圧 2/29 名（6.9%），肝機能異常 2/29 名（6.9%）及び便秘 2/29 名（6.9%）であった．血圧低下 5 名のうち，2 名

が中等度，3 名が軽度であり，いずれも副作用と判断された．低血圧 2 名はいずれも軽度であり，1 名は低アルブミン血症による影響として本剤との因果関係は否定されたが，1 名は副作用と判断された．血圧低下及び低血圧を認めた 7 名中 1 名は治験薬の投与を中止し，6 名は治験薬を減量した．

副作用は，血圧低下 5/29 名（17.2%），低血圧 1/29 名（3.4%），徐脈 1/29 名（3.4%），心不全 1/29 名（3.4%），悪心 1/29 名（3.4%），胸部不快感 1/29 名（3.4%）及び肝機能検査値上昇 1/29 名（3.4%）であった．

表 2.7.6.1-18　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29	
SOC	有害事象	副作用
PT	n （%）	n （%）
全体	21 (72.4)	10 (34.5)
心臓障害	4 (13.8)	2 (6.9)
徐脈	1 (3.4)	1 (3.4)
心不全	1 (3.4)	1 (3.4)
低心拍出量症候群	1 (3.4)	
心筋梗塞	1 (3.4)	
胃腸障害	3 (10.3)	1 (3.4)
便秘	2 (6.9)	
口腔内出血	1 (3.4)	
悪心	1 (3.4)	1 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (10.3)	1 (3.4)
胸部不快感	1 (3.4)	1 (3.4)
疼痛	1 (3.4)	
発熱	1 (3.4)	
肝胆道系障害	2 (6.9)	
肝機能異常	2 (6.9)	
感染症および寄生虫症	2 (6.9)	
結膜炎	1 (3.4)	
性器カンジダ症	1 (3.4)	
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.4)	
熱傷	1 (3.4)	
臨床検査	6 (20.7)	6 (20.7)
血圧低下	5 (17.2)	5 (17.2)
肝機能検査値上昇	1 (3.4)	1 (3.4)

MedDRA ver 20.1J
治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した.
発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には1名として集計を行った.

表 2.7.6.1-18　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

SOC PT	ONO-1101 N = 29 有害事象 n （%）	 副作用 n （%）
代謝および栄養障害	1 (3.4)	
低カリウム血症	1 (3.4)	
神経系障害	1 (3.4)	
脳出血	1 (3.4)	
腎および尿路障害	1 (3.4)	
血尿	1 (3.4)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.4)	
鼻出血	1 (3.4)	
皮膚および皮下組織障害	3 (10.3)	
接触皮膚炎	1 (3.4)	
紅斑	1 (3.4)	
そう痒症	1 (3.4)	
血管障害	4 (13.8)	1 (3.4)
低血圧	2 (6.9)	1 (3.4)
静脈炎	1 (3.4)	
血管炎	1 (3.4)	

MedDRA ver 20.1J
治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した.
発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には1名として集計を行った.

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3.1-2］

ONO-1101-30 試験の程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.1-19 に示した．有害事象の程度は，軽度 15/29 名（51.7%），中等度 4/29 名（13.8%），高度 2/29 名（6.9%）であった．

高度の有害事象が認められた 2 名は死亡例（心筋梗塞，脳出血）であり，いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された．中等度の有害事象が認められた 4 名は心不全が 1 名，低カリウム血症が 1 名，血圧低下及び低心拍出量症候群が 1 名，徐脈及び血圧低下が 1 名であり，このうち副作用は 3 名に認められ，その内訳は心不全が 1 名，血圧低下が 1 名，徐脈及び血圧低下が 1 名であった．心不全は投与中止により軽快し，血圧低下の 1 件は治験薬投与終了後に回復した．もう 1 件の血圧低下及び徐脈は減量により投与継続された後に軽快した．軽度の有害事象が認められた 15 名のうち，副作用は 7 名に認められ，その内訳は血圧低下が 3 名，低血圧が 1 名，悪心が 1 名，胸部不快感が 1 名，肝機能検査値上昇が 1 名であった．血圧低下及び低血圧の 4 名は治験薬の減量により投与継続又は投与中止された後に軽快・回復した．悪心の 1 名は治験薬の減量なく投与継続により軽快した．胸部不快感の 1 名は治験薬投与終了 2 日後の発現であり，その後，当日中に回復した．肝機能検査値上昇の 1 名は，治験薬の投与終了後に回復した．

表 2.7.6.1-19　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	ONO-1101 N = 29 有害事象 n （%）	 副作用 n （%）
全体	21 (72.4)	10 (34.5)
軽度	15 (51.7)	7 (24.1)
中等度	4 (13.8)	3 (10.3)
高度	2 (6.9)	
心臓障害	4 (13.8)	2 (6.9)
中等度	3 (10.3)	2 (6.9)
高度	1 (3.4)	
徐脈	1 (3.4)	1 (3.4)
中等度	1 (3.4)	1 (3.4)
心不全	1 (3.4)	1 (3.4)
中等度	1 (3.4)	1 (3.4)
低心拍出量症候群	1 (3.4)	
中等度	1 (3.4)	
心筋梗塞	1 (3.4)	
高度	1 (3.4)	
胃腸障害	3 (10.3)	1 (3.4)
軽度	3 (10.3)	1 (3.4)
便秘	2 (6.9)	
軽度	2 (6.9)	
口腔内出血	1 (3.4)	

MedDRA ver 20.1J
治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した．
発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には1名として集計を行った．
程度別に発現した被験者数を集計する場合，同じ有害事象が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した．

表 2.7.6.1-19　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験）

（続き 1）

解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	ONO-1101 N = 29 有害事象 n （%）	 副作用 n （%）
軽度	1 (3.4)	
悪心	1 (3.4)	1 (3.4)
軽度	1 (3.4)	1 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (10.3)	1 (3.4)
軽度	3 (10.3)	1 (3.4)
胸部不快感	1 (3.4)	1 (3.4)
軽度	1 (3.4)	1 (3.4)
疼痛	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
発熱	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
肝胆道系障害	2 (6.9)	
軽度	2 (6.9)	
肝機能異常	2 (6.9)	
軽度	2 (6.9)	
感染症および寄生虫症	2 (6.9)	
軽度	2 (6.9)	
結膜炎	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	

MedDRA ver 20.1J
治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した．
発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には1名として集計を行った．
程度別に発現した被験者数を集計する場合，同じ有害事象が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した．

表 2.7.6.1-19　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験）

（続き 2）

解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	ONO-1101 N = 29 有害事象 n （%）	 副作用 n （%）
性器カンジダ症	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
熱傷	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
臨床検査	6 (20.7)	6 (20.7)
軽度	4 (13.8)	4 (13.8)
中等度	2 (6.9)	2 (6.9)
血圧低下	5 (17.2)	5 (17.2)
軽度	3 (10.3)	3 (10.3)
中等度	2 (6.9)	2 (6.9)
肝機能検査値上昇	1 (3.4)	1 (3.4)
軽度	1 (3.4)	1 (3.4)
代謝および栄養障害	1 (3.4)	
中等度	1 (3.4)	
低カリウム血症	1 (3.4)	
中等度	1 (3.4)	
神経系障害	1 (3.4)	
高度	1 (3.4)	

MedDRA ver 20.1J
治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した．
発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には1名として集計を行った．
程度別に発現した被験者数を集計する場合，同じ有害事象が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した．

表 2.7.6.1-19　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験）

（続き 3）

解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	ONO-1101 N = 29 有害事象 n （%）	 副作用 n （%）
脳出血	1 (3.4)	
高度	1 (3.4)	
腎および尿路障害	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
血尿	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
鼻出血	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
皮膚および皮下組織障害	3 (10.3)	
軽度	3 (10.3)	
接触皮膚炎	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
紅斑	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
そう痒症	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
血管障害	4 (13.8)	1 (3.4)

MedDRA ver 20.1J
治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した．
発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には1名として集計を行った．
程度別に発現した被験者数を集計する場合，同じ有害事象が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した．

表 2.7.6.1-19　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験）（続き 4）

解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	ONO-1101 N = 29 有害事象 n （%）	 副作用 n （%）
軽度	4 (13.8)	1 (3.4)
低血圧	2 (6.9)	1 (3.4)
軽度	2 (6.9)	1 (3.4)
静脈炎	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	
血管炎	1 (3.4)	
軽度	1 (3.4)	

MedDRA ver 20.1J
治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した．
発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には1名として集計を行った．
程度別に発現した被験者数を集計する場合，同じ有害事象が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した．

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3.1-3］

2）　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1）　死亡

ONO-1101-30 試験の死亡に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.1-20 に示した．また，死亡例の有害事象の一覧を表 2.7.6.1-21 に示した．

治験期間中に死亡は 3 名に認められた．このうち 2 名は重篤な有害事象（心筋梗塞及び脳出血）と判断され，1 名は原疾患である心室細動の自然経過の範囲内の死亡と判断された．2 名の重篤な有害事象は，いずれも治験担当医師により下記のとおり治験薬との因果関係は否定された．1 名は心筋梗塞による死亡であり，急性心筋梗塞による心室頻拍，心室細動によって循環動態が安定しなかったことに加えて，治験薬投与前から腎不全や敗血症，播種性血管内凝固が合併しており，本事象が生じたと考えられた．1 名は脳出血による死亡であり，治験薬投与前から人工心肺，持続透析施行が必要である重症状態であるために生じたものと考えられた．

表 2.7.6.1-20　死亡に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29	
SOC	有害事象	副作用
PT	n （%）	n （%）
全体	2 (6.9)	0 (0.0)
心臓障害	1 (3.4)	
心筋梗塞	1 (3.4)	
神経系障害	1 (3.4)	
脳出血	1 (3.4)	

MedDRA ver 20.1J
治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した.
発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には1名として集計を行った.

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3.2-2］

表 2.7.6.1-21　死亡例の有害事象の一覧（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

被験者識別コード	年齢（歳）[a]/性別	死因 死亡日時	有害事象名(医師記載名) [MedDRA PT]	重篤度[b]	程度	治験薬の投与継続の判断	治験薬以外の処置	治験薬との因果関係	治験薬投与開始日時	有害事象発現日時	経過 経過観察日時
002002-01	6[redacted]/M	心筋梗塞 20[redacted]/02/03 14:34	心筋梗塞の悪化 [心筋梗塞]	重篤[1]	高度	中止	アドレナリン注 ボスミン 心マッサージ	関連なし	20[redacted]/02/01 14:25	20[redacted]/02/03 07:11	死亡 20[redacted]/02/03 14:34
002003-01	5[redacted]/F	脳出血 20[redacted]/04/21 15:43	脳出血 [脳出血]	重篤[1]	高度	中止	無	関連なし	20[redacted]/04/13 20:09	20[redacted]/04/15 15:17	死亡 20[redacted]/04/21 15:43
006001-01	8[redacted]/M	心室性不整脈 20[redacted]/12/02 17:00	-	-	-	-	-	-	20[redacted]/12/02 14:10	-	-

性別（F：女性，M：男性）
MedDRA ver 20.1J
a）同意取得時点の年齢
b）1：死に至るもの，2：生命を脅かすもの，3：治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの，4：永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの，5：先天異常を来すもの，6：その他，医学的に重要な状態と判断される事象

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 16.2.7-08］

年はすべて、治験薬投与開始日時と同年

（2） その他の重篤な有害事象

ONO-1101-30 試験の重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.1-22 に，重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.1-23 に示した．本治験において，本項（1）死亡に示した 2 名のほか，重篤な有害事象は認められなかった．

表 2.7.6.1-22 重篤な有害事象及び副作用の SOC･PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29	
SOC	有害事象	副作用
PT	n （%）	n （%）
全体	2 (6.9)	0 (0.0)
心臓障害	1 (3.4)	
心筋梗塞	1 (3.4)	
神経系障害	1 (3.4)	
脳出血	1 (3.4)	

MedDRA ver 20.1J
治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した．
発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には1名として集計を行った．

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3.2-3］

表 2.7.6.1-23　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（ONO-1101-30 試験）

被験者識別コード	年齢（歳）[a]/性別	有害事象名(医師記載名)[MedDRA PT]	重篤度[b]	程度	発現時の投与量（μg/kg/min）	治験薬の投与継続の判断	治験薬以外の処置	治験薬との因果関係	治験薬投与開始日時	発現日時	経過経過観察日時
002002-01	6[redacted]/M	心筋梗塞の悪化 [心筋梗塞]	重篤[1]	高度	1	中止	アドレナリン注 ボスミン 心マッサージ	関連なし	20[redacted]/02/01 14:25	20[redacted]/02/03 07:11	死亡 20[redacted]/02/03 14:34
002003-01	5[redacted]/F	脳出血 [脳出血]	重篤[1]	高度	5	中止	無	関連なし	20[redacted]/04/13 20:09	20[redacted]/04/15 15:17	死亡 20[redacted]/04/21 15:43

性別（F：女性，M：男性）
MedDRA ver 20.1J
a）同意取得時点の年齢
b）1：死に至るもの，2：生命を脅かすもの，3：治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの，4：永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの，5：先天異常を来すもの，6：その他，医学的に重要な状態と判断される事象

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 16.2.7-02］

年はすべて、治験薬投与開始日時と同年

（3） 他の重要な有害事象

ONO-1101-30 試験のその他の重要な有害事象として，投与中止に至った有害事象，並びに本剤はβ遮断薬であることから，特定の有害事象として心拍数の減少に伴う有害事象（徐脈，洞性徐脈，徐脈性不整脈）及び血圧低下に伴う有害事象（血圧低下，低血圧，拡張期血圧低下及び収縮期血圧低下）を検討した．

投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.1-24 に，重篤な有害事象を除く投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.1-25 に示した．投与中止に至った有害事象は 4/29 名（13.8%）に認められた．内訳は，心不全，心筋梗塞，血圧低下及び脳出血が各 1/29 名（3.4%）であり，心不全及び血圧低下は副作用と判断された．

特定の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.1-26 に示した．特定の有害事象は，血圧低下 5/29 名（17.2%），低血圧 2/29 名（6.9%）及び徐脈 1/29 名（3.4%）であった．血圧低下 5 名のうち，2 名が中等度，3 名が軽度であり，いずれも副作用と判断された．また，低血圧 2 名はいずれも軽度であり，1 名は副作用と判断されたが，1 名は低アルブミン血症による影響として本剤との因果関係は否定された．徐脈の 1 名は中等度であり，副作用と判断された．

特定の有害事象はいずれも治験薬の減量又は中止及びその他の処置により回復又は軽快した．

表 2.7.6.1-24　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC･PT 別発現頻度（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29	
SOC	有害事象	副作用
PT	n （%）	n （%）
全体	4 (13.8)	2 (6.9)
心臓障害	2 (6.9)	1 (3.4)
心不全	1 (3.4)	1 (3.4)
心筋梗塞	1 (3.4)	
臨床検査	1 (3.4)	1 (3.4)
血圧低下	1 (3.4)	1 (3.4)
神経系障害	1 (3.4)	
脳出血	1 (3.4)	

MedDRA ver 20.1J
治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した.
発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には1名として集計を行った.

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3.2-4］

表 2.7.6.1-25　投与中止に至った有害事象の一覧（ONO-1101-30 試験）

被験者識別コード	年齢（歳）[a] /性別	有害事象名(医師記載名)［MedDRA PT］	重篤度[b]	程度	治験薬の投与継続の判断	治験薬以外の処置	治験薬との因果関係	治験薬投与開始日時	発現日時	経過 経過観察日時
001003-01	7[redacted]/M	心不全増悪 ［心不全］	非重篤	中等度	中止	ドブポン注03% ハンプ ラシックス 酸素	多分関連あり	20[redacted]/05/18 18:40	20[redacted]/05/18 20:00	軽快 20[redacted]/06/02
003003-01	6[redacted]/F	血圧低下 ［血圧低下］	非重篤	軽度	中止	-	多分関連あり	20[redacted]/02/03 13:00	20[redacted]/02/03 18:39	回復 20[redacted]/02/05 17:23

性別（F：女性，M：男性）
MedDRA ver 20.1J
a）同意取得時点の年齢
b）1：死に至るもの，2：生命を脅かすもの，3：治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの，4：永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの，5：先天異常を来すもの，6：その他，医学的に重要な状態と判断される事象

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 16.2.7-03］

年はすべて、治験薬投与開始日時と同年

表 2.7.6.1-26　特定の有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 29	
	有害事象	副作用
カテゴリ	n （%）	n （%）
全体	7 (24.1)	6 (20.7)
徐脈	1 (3.4)	1 (3.4)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)
徐脈性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧低下	5 (17.2)	5 (17.2)
低血圧	2 (6.9)	1 (3.4)
拡張期血圧低下	0 (0.0)	0 (0.0)
収縮期血圧低下	0 (0.0)	0 (0.0)

治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48時間後までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した．
発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には1名として集計を行った．

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3.2-5］

3）　死亡の叙述

治験期間中に死亡に至った 3 名の叙述を以下に記載した．

重篤な有害事象の事象名は医師記載名及び MedDRA PT で記載し，重篤な有害事象発現の経緯並びに治験責任医師又は分担医師のコメントは，重篤な有害事象に関する報告書の記載に準じた．

・被験者識別コード：002002-01

有害事象名：心筋梗塞（医師記載名：心筋梗塞の悪化）［男性，6[redacted]歳，合併症：急性心筋梗塞，陳旧性脳梗塞，腎不全，脂質異常症，播種性血管内凝固，敗血症，低左心機能，多臓器不全，便秘，重症心不全，ショック，低血圧］

本剤の投与期間は 47 時間 35 分（20[redacted]年 2 月 1 日 14 時 25 分～2 月 3 日 14 時 00 分）であった．

本被験者は治験薬投与開始前の 1 月 26 日に背部痛を自覚し，1 月 27 日に症状が増強したため救急搬送された．救急隊到着時の脈拍数は 20～30 回/分，血圧は測定不可であり，徐脈，ショックを認めた．来院時の心電図でⅡ，Ⅲ，aＶF 誘導にて ST 上昇を認め，冠動脈造影に

て右冠動脈# 2 に 100%狭窄を認めたため，冠動脈ステントを 3 本挿入した．徐脈であるため，体外式ペースメーカを挿入し，CCU 入室となった．CCU 入室後の 1 月 28 日，血圧低下に対してノルアドレナリン投与，腎不全（急性腎機能障害）に対して持続血液透析濾過療法，播種性血管内凝固に対してリコモジュリン投与及び新鮮凍結血漿による輸血を行った．その後，1 月 30 日に心機能低下（LVEF：46%）が認められた．

1 月 31 日 14 時に心室頻拍，心室細動が生じたため電気的除細動を実施し洞調律に復した後，アミオダロンの投与を開始した．しかし，翌日の 2 月 1 日 9 時 56 分に再度心室頻拍，心室細動を認めたため，電気的除細動で洞調律に復した後，鎮静剤（ミダゾラム）投与，気管内挿管，体外式ペースメーカを挿入した．その後，14 時 25 分より治験薬の投与を開始した．治験薬投与開始後，10μg/kg/min へ増量後に血圧低下が認められたため，投与量を減量しつつ治験薬投与を継続した．投与開始日の最終維持用量は 1μg/kg/min であり，投与 2 日目（2 月 2 日），投与 3 日目（2 月 3 日）と同用量で維持していた．しかし，投与 3 日目（2 月 3 日）の 7 時 13 分，18 分に心室頻拍を認めたため，電気的除細動を施行した．その後 7 時 19 分に突然無脈性電気活動となり，心臓マッサージを施行し，同時にアドレナリンを数分ごとに投与し心拍再開した．また，持続投与していたノルアドレナリンを増量した．しかし，その後も無脈性電気活動の状態となり，血圧が安定しないためアドレナリンを持続投与開始し，収縮期血圧 60～70 mmHg となった．その後もアドレナリン増量，ノルアドレナリンの継続投与を行いつつ治験薬を継続投与したが血行動態は安定せず，13 時 30 分には血圧 33/21 mmHg となり，13 時 39 分にはペーシングは行われているものの脈拍数は 0 回/分となり，14 時 34 分に死亡を確認した．剖検所見として，主病変は急性心筋梗塞であり，心臓の縦隔～後壁にかけて出血斑，心尖部に全周性出血斑及び血栓を認めた．

本被験者は「治験薬投与前に発症した急性心筋梗塞による心室頻拍，心室細動によって循環動態が安定しなかったことに加えて，治験薬投与前から腎不全や敗血症，播種性血管内凝固などが合併しており，本事象が発現したと考えられる」とし，治験薬との「因果関係なし」と治験担当医師により判断された．

・被験者識別コード：002003-01

有害事象名：脳出血（医師記載名：脳出血）［女性，5[redacted]歳，合併症：心筋炎の疑い，回転性めまい，突発性難聴，不安障害，ショック状態，貧血］

本剤の投与期間は 45 時間 51 分（20[redacted]年 4 月 13 日 20 時 09 分～4 月 15 日 18 時 00 分）であった．

本被験者は治験薬投与開始前の 4 月 13 日 9 時に，めまい及び呼吸困難を主訴に外来受診し，体動困難となっていたため救急外来に移動した．心電図上に心室頻拍を認め，電気的除

細動，心臓マッサージを施行するも心室頻拍が持続するため経皮的心肺補助装置（PCPS）を挿入及び大動脈内バルーンパンピング（IABP）を施行し，補助循環開始後に CCU にて管理となった．14 時 30 分より持続血液浄化療法を開始した．20 時 09 分より 1 μg/kg/min にて治験薬を投与開始し，公比約 2 倍で増量し，20 時 18 分に 10 μg/kg/min まで増量の後，継続した．4 月 14 日 21 時から対光反射消失を認め，4 月 15 日に瞳孔散大を認めたため緊急 CT 検査を施行したところ，脳実質出血を呈し，脳ヘルニアの状態となり，角膜反射消失も認めたことから救命不可能と判断された．家族同意のもと，積極的治療は行わず，自然経過で様子をみていくこととなったため，担当医の判断により本治験を中止し，18 時 00 分に治験薬投与を中止した．4 月 21 日 PCPS 内の凝固により PCPS 継続が困難となり，家族同意のもと 13 時 50 分に PCPS 及び IABP を停止した．15 時 26 分に心拍数 100 回/分台の心室頻拍を認め，15 時 35 分に心静止となり，15 時 43 分に死亡を確認した．

本被験者は「人工心肺及び持続透析の施行が必要である重症状態であるために起こった脳出血の可能性が高く，今回の治験薬との因果関係は否定的である」と治験担当医師により判断された．

・被験者識別コード：006001-01（非有害事象例）

有害事象名：なし［男性，8[redacted] 歳，合併症：急性心筋梗塞，高血圧症，慢性心不全，QT 延長症候群，2 型糖尿病，慢性アルコール肝炎，心室瘤，腎機能障害，低カリウム血症，低心拍出症候群］

本剤の投与期間は 1 時間 16 分（20[redacted] 年 12 月 2 日 14 時 10 分～12 月 2 日 15 時 26 分）であった．

治験薬投与開始前日の 12 月 1 日 8 時 00 分に心室性不整脈による電気的除細動及び心マッサージ，8 時 14 分に自動体外式除細動が施行され，治験薬投与開始日の 12 月 2 日 2 時 00 分に心室細動を発症し，9 回の自動体外式除細動，2 回の電気的除細動，心マッサージ及びアミオダロン注射薬の投与，同日 2 時 30 分～3 時 30 分にアミオダロンの持続静脈内投与，同日 10 時 00 分～12 時 00 分まで心室細動により 27 回の電気的除細動，自動体外式除細動及び心マッサージ，3 時 30 分～13 時 00 分までアミオダロン持続静脈内投与を実施した．同日 14 時 10 分に治験薬を投与開始したところ，14 時 15 分，14 時 17 分，14 時 18 分と頻回の心室細動発作を生じ，14 時 15 分～15 時 30 分まで 115 回の電気的除細動，14 時 41 分～15 時 30 分まで心マッサージを実施し，15 時 26 分に制限される治療法であるニフェカラントを新たに投与するため，治験薬の投与を中止した．治験薬投与中止及びニフェカラント投与後も血行動態は安定せず，同日 17 時 00 分に心室細動により死亡した．

本被験者は治験担当医師により「本事象及び死亡は臨床症状から想定される自然経過の範囲内であり，有害事象と判断しない」とされた．

4） 臨床検査値

（1） 治験期間を通しての臨床検査値

治験薬投与前から治験薬投与終了（中止）48 時間後までの臨床検査値の推移において，投与前値に比較して投与後に臨床検査値の軽微な変動が散見されたが，臨床的に特筆すべき変化は認められなかった．

（2） 個々の臨床的に重要な異常

ONO-1101-30 試験において，臨床検査値異常値による有害事象は，肝機能検査値上昇が 1/29 名（3.4%）に認められた．

肝機能検査値上昇が認められた 1 名（被験者識別コード：003007-01）は，治験薬投与開始 42 時間 26 分後の規定外検査で，AST，ALT，ALP 及びγ-GTP がそれぞれ 37 IU/L（施設基準値：13～33 IU/L），39 IU/L 施設基準値：6～30 IU/L），668 IU/L（施設基準値：115～359 IU/L）及び 194 IU/L（施設基準値：6～46 IU/L）と施設基準値を超えた．治験薬投与終了（中止）後 48 時間後の検査で，AST 及び ALT は 25 IU/L 及び 30 IU/L まで低下したが，ALP 及びγ-GTP は 557 IU/L 及び 156 IU/L と高値であった．治験担当医師により，治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判定された．

5） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） 心拍数

ONO-1101-30 試験における心拍数の要約統計量を表 2.7.6.1-27 に示した．心拍数は，治験薬投与期間中に大きな変動は認められなかった．心拍数の減少に伴う有害事象は，徐脈が 1/29 名（3.4%）に認められた．徐脈の 1 名は中等度であり，副作用と判断された．

（2） 血圧

ONO-1101-30 試験における収縮期血圧，拡張期血圧及び平均血圧の要約統計量を表 2.7.6.1-27 に示した．収縮期血圧，拡張期血圧，平均血圧に大きな変動は認められなかった．血圧低下に伴う有害事象は血圧低下が 5/29 名（17.2%）及び低血圧が 2/29 名（6.9%）に認められた．血圧低下 5 名のうち，2 名が中等度，3 名が軽度であり，いずれも副作用と判断された．また，低血圧 2 名はいずれも軽度であり，1 名は副作用と判断されたが，1 名は低アルブミン血症による影響として本剤との因果関係は否定された．

（3） 心電図パラメータ（PR 間隔，RR 間隔，QRS 幅，ST 部分，QT 時間，QTc）

PR 間隔，RR 間隔，QRS 幅，ST 部分，QT 時間及び QTc のいずれにおいても，異常値を示す項目が認められたものの，原疾患の心室性不整脈のため，投与前値の時点で異常値であるものが多く，安全性上問題となる変化は認められなかった．心電図パラメータの異常による有害事象は認められなかった．

2.7.6.1.5 結論

Ⅲ群抗不整脈薬無効の再発性の血行動態不安定な心室頻拍及び心室細動の患者に対し，本剤を低用量から漸増投与することにより，再発を抑制できることが確認された．安全性については，本剤の主な副作用は血圧低下（低血圧含む）であり，高度な事象ではなく，本剤の投与を減量若しくは中止するなどの対応で回復又は軽快したことから，臨床上問題となる事象ではないことが確認され，本剤の安全性が確認された．

以上より，本剤は短時間作用型 β_1 選択的遮断薬として，用量調節性に優れ，再発性の血行動態不安定な心室頻拍及び心室細動に対して，低用量から漸増投与し，適正用量で維持・調節を行うことで，再発を抑制できることが明らかとなった．また，従来から使用されているⅢ群抗不整脈薬（アミオダロン，ニフェカラント）無効で治療の選択肢がない致死的な心室性不整脈患者に対して，本剤が新たな治療の選択肢に成り得る薬剤であることが示された．

2.7.6.1.6 付録

表 2.7.6.1-27 心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
心拍数（回／分）	
実測値	
治験薬投与前	
n	28
Mean (SD)	74.6 (11.1)
Median	70.5
Min - Max	60 - 96
治験薬投与開始1時間後	
n	28
Mean (SD)	72.5 (11.2)
Median	70.0
Min - Max	60 - 92
治験薬投与開始49時間後	
n	24
Mean (SD)	73.0 (20.7)
Median	68.0
Min - Max	52 - 153
治験薬投与開始72時間後	
n	11
Mean (SD)	66.4 (10.4)
Median	62.0
Min - Max	56 - 90
治験薬投与開始96時間後	
n	5
Mean (SD)	67.6 (13.6)
Median	63.0
Min - Max	55 - 90

表 2.7.6.1-27　心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始120時間後	
n	3
Mean (SD)	59.3 (1.2)
Median	60.0
Min - Max	58 - 60
治験薬投与終了（中止）時	
n	27
Mean (SD)	69.9 (10.7)
Median	70.0
Min - Max	50 - 90
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	25
Mean (SD)	70.5 (10.6)
Median	69.0
Min - Max	56 - 95
変化量	
治験薬投与開始1時間後	
n	27
Mean (SD)	-2.9 (6.9)
Median	0.0
Min - Max	-32 - 3
治験薬投与開始49時間後	
n	24
Mean (SD)	-1.0 (19.0)
Median	-1.0
Min - Max	-21 - 83

表 2.7.6.1-27　心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始72時間後	
n	11
Mean (SD)	-4.2 (6.0)
Median	0.0
Min - Max	-16 - 2
治験薬投与開始96時間後	
n	5
Mean (SD)	-5.8 (7.0)
Median	-5.0
Min - Max	-17 - 0
治験薬投与開始120時間後	
n	3
Mean (SD)	-9.7 (4.5)
Median	-10.0
Min - Max	-14 - -5
治験薬投与終了（中止）時	
n	26
Mean (SD)	-3.5 (9.0)
Median	-2.0
Min - Max	-21 - 20
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	25
Mean (SD)	-2.8 (8.6)
Median	-2.0
Min - Max	-21 - 11

表 2.7.6.1-27　心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
収縮期血圧値（mmHg）	
実測値	
治験薬投与前	
n	29
Mean (SD)	107.4 (19.1)
Median	99.0
Min - Max	80 - 151
治験薬投与開始1時間後	
n	28
Mean (SD)	100.5 (23.6)
Median	93.5
Min - Max	67 - 183
治験薬投与開始49時間後	
n	25
Mean (SD)	96.1 (18.7)
Median	96.0
Min - Max	48 - 140
治験薬投与開始72時間後	
n	11
Mean (SD)	97.5 (13.0)
Median	93.0
Min - Max	76 - 120
治験薬投与開始96時間後	
n	5
Mean (SD)	107.2 (11.7)
Median	107.0
Min - Max	91 - 124

表 2.7.6.1-27　心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 4）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始120時間後	
n	3
Mean (SD)	108.7 (9.9)
Median	104.0
Min - Max	102 - 120
治験薬投与終了（中止）時	
n	27
Mean (SD)	98.1 (18.1)
Median	94.0
Min - Max	72 - 145
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	100.3 (17.7)
Median	97.5
Min - Max	68 - 150
変化量	
治験薬投与開始1時間後	
n	28
Mean (SD)	-7.3 (17.0)
Median	-7.5
Min - Max	-44 - 32
治験薬投与開始49時間後	
n	25
Mean (SD)	-12.0 (20.4)
Median	-10.0
Min - Max	-62 - 16

表 2.7.6.1-27　心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 5）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始72時間後	
n	11
Mean (SD)	-13.5 (16.9)
Median	-10.0
Min - Max	-47 - 10
治験薬投与開始96時間後	
n	5
Mean (SD)	-9.8 (16.4)
Median	-12.0
Min - Max	-33 - 11
治験薬投与開始120時間後	
n	3
Mean (SD)	-15.7 (20.8)
Median	-20.0
Min - Max	-34 - 7
治験薬投与終了（中止）時	
n	27
Mean (SD)	-9.4 (14.5)
Median	-11.0
Min - Max	-51 - 16
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	-7.3 (22.1)
Median	-6.0
Min - Max	-83 - 23

表 2.7.6.1-27　心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 6）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
拡張期血圧値（mmHg）	
実測値	
治験薬投与前	
n	29
Mean (SD)	62.3 (11.1)
Median	60.0
Min - Max	43 - 84
治験薬投与開始1時間後	
n	28
Mean (SD)	60.3 (13.7)
Median	59.5
Min - Max	41 - 106
治験薬投与開始49時間後	
n	25
Mean (SD)	56.9 (9.7)
Median	58.0
Min - Max	35 - 78
治験薬投与開始72時間後	
n	11
Mean (SD)	55.5 (6.7)
Median	55.0
Min - Max	44 - 66
治験薬投与開始96時間後	
n	5
Mean (SD)	60.4 (7.5)
Median	60.0
Min - Max	52 - 72

表 2.7.6.1-27　心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 7）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始120時間後	
n	3
Mean (SD)	66.0 (11.4)
Median	61.0
Min - Max	58 - 79
治験薬投与終了（中止）時	
n	27
Mean (SD)	57.4 (6.9)
Median	56.0
Min - Max	45 - 78
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	56.9 (9.1)
Median	57.5
Min - Max	31 - 70
変化量	
治験薬投与開始1時間後	
n	28
Mean (SD)	-2.3 (11.6)
Median	-1.5
Min - Max	-34 - 22
治験薬投与開始49時間後	
n	25
Mean (SD)	-5.8 (13.4)
Median	-4.0
Min - Max	-31 - 23

表 2.7.6.1-27　心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 8）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始72時間後	
n	11
Mean (SD)	-7.5 (12.2)
Median	-6.0
Min - Max	-31 - 16
治験薬投与開始96時間後	
n	5
Mean (SD)	-6.2 (18.1)
Median	-4.0
Min - Max	-27 - 19
治験薬投与開始120時間後	
n	3
Mean (SD)	0.0 (16.4)
Median	-4.0
Min - Max	-14 - 18
治験薬投与終了（中止）時	
n	27
Mean (SD)	-4.5 (10.9)
Median	-4.0
Min - Max	-27 - 25
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	-5.0 (12.6)
Median	-2.5
Min - Max	-43 - 11

表 2.7.6.1-27　心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 9）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
平均血圧[a)]（mmHg）	
実測値	
治験薬投与前	
n	29
Mean (SD)	77.3 (13.2)
Median	71.7
Min - Max	60 - 102
治験薬投与開始1時間後	
n	28
Mean (SD)	73.7 (15.3)
Median	69.0
Min - Max	54 - 119
治験薬投与開始49時間後	
n	25
Mean (SD)	69.9 (12.0)
Median	70.7
Min - Max	39 - 99
治験薬投与開始72時間後	
n	11
Mean (SD)	69.5 (8.1)
Median	69.3
Min - Max	56 - 81
治験薬投与開始96時間後	
n	5
Mean (SD)	76.0 (5.1)
Median	76.0
Min - Max	70 - 84

a）平均血圧 ＝ 拡張期血圧 ＋ （収縮期血圧 － 拡張期血圧） ／ 3

表 2.7.6.1-27　心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 10）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始120時間後	
n	3
Mean (SD)	80.2 (10.8)
Median	74.7
Min - Max	73 - 93
治験薬投与終了（中止）時	
n	27
Mean (SD)	71.0 (9.7)
Median	68.7
Min - Max	57 - 100
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	71.4 (10.9)
Median	72.7
Min - Max	43 - 97
変化量	
治験薬投与開始1時間後	
n	28
Mean (SD)	-4.0 (12.0)
Median	-2.3
Min - Max	-37 - 18
治験薬投与開始49時間後	
n	25
Mean (SD)	-7.8 (15.2)
Median	-3.3
Min - Max	-41 - 21

表 2.7.6.1-27　心拍数及び血圧値の実測値及び変化量（ONO-1101-30 試験）（続き 11）

解析対象集団：SAF

項目（単位）	ONO-1101
治験薬投与開始72時間後	
n	11
Mean (SD)	-9.5 (13.0)
Median	-7.3
Min - Max	-36 - 9
治験薬投与開始96時間後	
n	5
Mean (SD)	-7.4 (17.2)
Median	-3.3
Min - Max	-29 - 16
治験薬投与開始120時間後	
n	3
Mean (SD)	-5.2 (17.9)
Median	-9.3
Min - Max	-21 - 14
治験薬投与終了（中止）時	
n	27
Mean (SD)	-6.1 (11.2)
Median	-6.7
Min - Max	-34 - 19
治験薬投与終了（中止）48時間後	
n	26
Mean (SD)	-5.8 (14.9)
Median	-3.7
Min - Max	-56 - 13

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3.5-1］