2.5 臨床に関する概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 薬理学的分類 5
2.5.1.2 敗血症に伴う頻脈性不整脈の臨床的／病態生理学的側面 5
2.5.1.3 治療の現状とその問題点 5
2.5.1.4 治験実施の科学的背景 6
2.5.1.5 敗血症に伴う頻脈性不整脈における本剤の臨床的位置付けについて 7
2.5.1.6 臨床開発計画について 7
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 8
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 8
2.5.4 有効性の概括評価 9
2.5.4.1 有効性評価項目 11
2.5.4.2 有効性を裏付ける試験の結果の概要 11
2.5.4.2.1 登録 24 時間後における心拍数を 60～94 回／分に調節できた被験者割合（主要評価項目） 11
2.5.4.2.2 心拍数の推移 12
2.5.4.2.3 20%以上の徐拍化を認めた被験者割合 12
2.5.4.2.4 登録後 96 時間にわたり心拍数を 60～94 回／分に調節できた被験者割合 12
2.5.4.2.5 新たな不整脈を発現した被験者割合 12
2.5.4.2.6 登録 28 日後の死亡率 13
2.5.4.2.7 評価間の関係 13
2.5.4.2.8 その他の有効性の副次評価項目 14
2.5.4.3 有効性のまとめ 14
2.5.5 安全性の概括評価 14
2.5.5.1 対象となった患者集団の特性 15
2.5.5.2 全般的な曝露状況 16
2.5.5.3 安全性の結果 17
2.5.5.3.1 安全性の結果の要約 17
2.5.5.3.2 比較的発現頻度の高かった有害事象 17
2.5.5.3.3 死亡 18
2.5.5.3.4 重篤な有害事象 19
2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象 19

2.5.5.4 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 20
2.5.5.4.1 内因性要因 20
2.5.5.4.2 外因性要因 20
2.5.5.5 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 20
2.5.5.5.1 心拍数 20
2.5.5.5.2 血圧、体温（深部温） 21
2.5.5.5.3 12 誘導心電図 21
2.5.5.5.4 左室駆出率（LVEF） 21
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 21
2.5.6.1 治療の背景 21
2.5.6.1.1 疾患又は症状 21
2.5.6.1.2 現行の治療 22
2.5.6.2 ベネフィット 22
2.5.6.3 リスク 23
2.5.6.3.1 血圧低下 24
2.5.6.3.2 徐脈 24
2.5.6.3.3 心不全 24
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 25
2.5.7 参考文献 25

表

表 2.5.4-1 有効性を裏付ける試験 10
表 2.5.4-2 有効性評価項目（ONO-1101-32 試験） 11

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）
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation	－
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
CK-MB	Creatine Kinase MB	クレアチンキナーゼ-MB
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation	播種性血管内凝固症候群
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HCO_3^-	Bicarbonate ion	重炭酸イオン
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICS	Informed Consent Set	同意を取得した被験者の集団
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
J-SSCG	The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock	日本版敗血症診療ガイドライン
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction	左室駆出率
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
$PaCO_2$	Partial pressure of arterial carbon dioxide	動脈血二酸化炭素分圧
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
pH	Power of hydrogen	水素イオン指数
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
RCT	Randomized Controlled Trial	無作為化比較試験
SAF	Safety Set	安全性評価項目における解析対象集団
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment	－

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

ランジオロール塩酸塩（以下、本剤）は、小野薬品工業株式会社が創製した短時間作用型β_1遮断薬である。

本剤は、「注射用オノアクト 50」として、2002 年 7 月に「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・効果で承認を取得し、2006 年 10 月に「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、2013 年 11 月に「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、2019 年 3 月に「生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍」の効能・効果を追加した。また、2011 年 7 月に「コアベータ静注用 12.5 mg」として、「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・効果で承認を取得した。なお、「注射用オノアクト 50」は 2014 年 7 月に「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。

2.5.1.2 敗血症に伴う頻脈性不整脈の臨床的／病態生理学的側面

敗血症は、感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる状態と定義され[1) 2)]、敗血症による致死率は先進国でも高く、国内の疫学調査ではその死亡率は 23.4～40.7%である[3) ~7)]。敗血症患者では、交感神経の亢進や炎症性サイトカインの上昇が原因で、頻脈性不整脈となることがある[8) 9)]。敗血症は少なくとも 1 つの臓器障害を有する重症疾患であり、過剰な交感神経の亢進はその臓器障害を促進し、特に心臓で顕著である[10) ~12)]。頻脈及び心房細動の発症は、敗血症を含む重症疾患における独立した予後因子であることが報告されている[13) ~20)]。これらの報告から、1）敗血症患者の ICU 入室時の概ね 100 回／分を超える頻脈は、予後を悪化させる因子であること[13) ~17)]、2）発症から 24 時間後の心拍数が 95 回／分未満である患者、及び心拍数の減少が大きい患者では予後が良いこと[13)]が示唆されている。

2.5.1.3 治療の現状とその問題点

頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、洞性頻脈）の治療には、非薬物治療と薬物治療がある。非薬物治療には、除細動器による電気的除細動、カテーテルアブレーション及びペースメーカ治療などがあり、薬物治療にはβ遮断薬、Ca チャネル遮断薬、ジギタリス製剤、Na チャネル遮断薬及び K チャネル遮断薬などがある[21) 22)]。敗血症では、心機能低下及び腎

不全が高頻度で併発する[23)~25)]。本剤以外の静注のβ遮断薬、Caチャネル遮断薬、Naチャネル遮断薬はいずれも「うっ血性心不全のある患者」に禁忌であり、心機能低下例に使用できる静注剤は本剤、ジギタリス製剤及びKチャネル遮断薬のみである。しかし、ジギタリス製剤は、高カテコラミン血症を呈している場合には効果が小さいこと、腎不全併発によるジギタリス中毒の懸念があることから使用しにくい[21) 26)]。敗血症に伴う頻脈性不整脈に対して、静注のKチャネル遮断薬のアミオダロンの使用が報告されているが[27)]、静注のアミオダロンは上室性の不整脈に対して添付文書上の効能・効果を持たない。また、敗血症に伴う頻脈性不整脈は循環動態が不安定であり、常に全身をモニタリングし、薬剤用量を患者の状態に合わせて厳密にコントロールする必要があるため、経口剤は使用しにくい。以上、既存の治療薬にはそれぞれ課題があり、心機能低下や腎不全の合併の有無にかかわらず幅広く使用できる薬剤が求められており、現状の治療環境は十分とは言えない状況である。

2.5.1.4 治験実施の科学的背景

敗血症と交感神経の亢進との関係についての主な報告として、敗血症患者に対するカテコラミンの投与は有害事象の発現や患者の転帰悪化に関係し[12)]、β遮断薬の長期服用患者では非服用者と比較して敗血症の転帰が良好であり[28)]、頻脈を呈する敗血症患者に対するβ遮断薬投与による末梢循環・血行動態の改善が示唆されている[29)]。

また、敗血症に伴う頻脈患者154名を対象にしたβ_1遮断薬エスモロールの臨床研究の結果、エスモロールは敗血症患者の心拍数を95回／分未満に調節することで28日後の死亡率を改善させることが報告された[30)]。その後、他の研究グループからも、敗血症に伴う頻脈患者90名を対象とした単施設非盲検無作為化試験で、エスモロール及び強心薬であるPDEⅢ阻害剤のミルリノンを併用した群は、コントロール群及びミルリノン単剤群と比較して、心拍数を95回／分未満に調節することで28日後の死亡率を改善することが報告されている[31)]。これらの報告を受け、日本版敗血症診療ガイドライン（2016年版）[1)]では「敗血症性ショックに対するβブロッカーの有用性に関しては、Morelliらの超短時間作用型βブロッカーの有用性を検討したRCT[30)]と、超短時間作用型βブロッカー＋PDEⅢ阻害薬の併用効果を検討したWangらのRCT[31)]があり、どちらもβブロッカーの使用により死亡率低下が認められ、rate controlにとどまらない作用の可能性が示唆されている。しかし、敗血症性ショックに対するβブロッカーの有用性に関するエビデンスは未だ少なくcontroversialである。」と記載されている。

また、敗血症に伴う頻脈に対するエスモロールのメタ解析では、エスモロールは平均血圧に影響せずに心拍数を有意に低下させ、死亡率を有意に減少させることが報告されている[32) 33)]。さらに、米国の拡大処方データベースから、敗血症に心房細動を合併し、静注用抗不

整脈薬で治療した入院患者の死亡のリスクを薬剤間で比較した結果、他の抗不整脈薬（ジゴキシン、Ca チャネル遮断薬、アミオダロン）と比較して、β遮断薬を静注した患者は入院中の死亡率が有意に低かった[27]。

以上のことから、敗血症に併発する過剰な頻脈は予後を悪化させる要因であり、敗血症時の頻脈に対するβ遮断薬での心拍数調節治療により敗血症患者の予後を改善させることが示唆されている。

2.5.1.5　敗血症に伴う頻脈性不整脈における本剤の臨床的位置付けについて

現在、本邦では静注用β遮断薬として、プロプラノロール[34]、エスモロール[35]及び本剤[36]の3剤が上市されている。プロプラノロールは消失半減期約 2.3 時間であり、調節性に劣るため、過度の血圧低下などを引き起こす危惧がある。エスモロールは消失半減期約 9 分であり本剤同様に調節性に優れるものの、血圧低下の副作用を発現しやすいと報告されている[37]。敗血症では、心機能低下が高頻度で併発するが[23)25)]、プロプラノロール及びエスモロールは添付文書上、「うっ血性心不全の患者」は禁忌とされており[34)35)]、心機能低下例に対して使用しづらいのが現状である。一方、本剤は、心不全の悪化には十分に留意する必要はあるものの、他の注射用β遮断薬と比べ比較的陰性変力作用が弱く、かつ消失半減期約 4 分で調節性に優れるとの考えから、2013 年に「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・効果で承認されており、うっ血性心不全などの心機能低下例に対しても投与可能な静注用β_1選択的遮断薬となっている[36]。このような背景もあり、国内臨床研究[38)~56)]では、敗血症に伴う頻脈性不整脈患者に対する本剤の臨床的有用性が複数報告されている。

以上、本剤は心拍数調節治療薬として、敗血症に伴う頻脈性不整脈においても幅広く安全に使用できるβ遮断薬であると考えた。

2.5.1.6　臨床開発計画について

臨床試験開始に先立ち、独立行政法人　医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）[redacted]相談（オーファン以外）を実施した（［1.13.2 [redacted]相談（オーファン以外）平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日　薬機審長発第[redacted]号］参照）。本相談において、「[redacted]における[redacted]が有用である可能性は否定しないものの、現時点で得られている[redacted]は[redacted]であること、[redacted]による[redacted]や[redacted]の懸念もあることから、[redacted]における[redacted]について、[redacted]とは判断できない。したがって、[redacted]の一つである本薬の[redacted]において

も、[redacted]、[redacted]における本薬投与の臨床的な意義（有用性）が臨床試験において示されることが原則である。」こと、及び「[redacted]に関する指標を[redacted]とし、[redacted]等、[redacted]指標及び本薬の臨床的な意義の評価に有用と考えられる[redacted]とした[redacted]を実施し[redacted]、[redacted]や本薬の[redacted]に関する[redacted]も含めた結果から、総合的に本薬の有用性を説明することも一案と考える。また、上述のように、本薬の[redacted]に基づく副作用の懸念があることから、[redacted]に際しては、本薬の許容可能な安全性が示されることも必要である。」との意見を総合機構から得た。その後、[redacted]（[redacted]、[redacted]、[redacted]）を対象とした本剤の[redacted]試験（以下[redacted]試験）を実施し、本試験成績を基に、今般、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うに至った。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請において、生物薬剤学に関する新たな情報はない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤は、健康成人を対象として、最大 0.5 mg/kg/min で 1 分間投与後、0.08 mg/kg/min で 60 分間静脈内持続投与したときの薬物動態が評価されており（［1.13.1.2.2-1］ p326～331）、本申請の効能・効果における用法・用量（1 μg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始し、最大用量は 20 μg/kg/min を超えないこと）の範囲での薬物動態が既に確認されている。本薬の消失半減期は約 4 分であり、投与終了後速やかに血中から消失することが確認されている。

また、本申請の効能・効果における用法・用量は、既存の効能・効果である「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」及び「生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍」と同様、低用量から投与を開始し、投与中は心拍数、血圧を測定し、過度な徐拍化や血圧低下に注意して適宜調節する投与法であり、最大用量（20 μg/kg/min）は「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「生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍」の用法・用量の最大維持投与量（40 μg/kg/min）の半分である。

さらに、本申請の効能・効果の対象患者において、既存の効能・効果の対象患者と比較して、薬物動態に影響を与えると考えられる新たな背景因子や併用薬等はないと考えた。

以上より、新たな臨床薬理試験を実施する必要はないと判断した。

2.5.4 有効性の概括評価

敗血症に伴う頻脈性不整脈患者に対する本剤の臨床的有効性は、ONO-1101-32 試験の 1 試験のみで評価した。本試験の概要を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1　有効性を裏付ける試験

試験のフェーズ	治験実施計画書番号	対象	試験の目的	試験デザイン	投与群	投与期間	用法・用量	被験者数
後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験	ONO-1101-32	敗血症に伴う頻脈性不整脈患者	有効性及び安全性の検討	多施設共同 非盲検 無作為化 並行群間比較	ONO-1101 群 無治療群	最短 96 時間 最長 168 時間	1 μ g/kg/min 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 20 μ g/kg/min を超えない用量で適宜調節する。	151 名（登録者数）

2.5.4.1 有効性評価項目

ONO-1101-32 試験の有効性評価項目を表 2.5.4-2 に示した。

敗血症患者では、交感神経の亢進や炎症性サイトカインの上昇が原因で、頻脈性不整脈となることがある [8) 9)]。また、頻脈性不整脈の併発は、敗血症の慢性期の死亡率を上昇させる因子として知られている [13) ~20)]。頻脈の長時間の持続は、心拡大と心機能の低下を生じ、敗血症時の血行動態を更に悪化させる原因とされている [57) 58)]。血行動態悪化は、更なる交感神経の亢進を引き起こすことから、この悪循環を断ち切るために頻脈性不整脈の治療が必要である。本剤の頻脈性不整脈における心拍数減少効果は、国内の治療ガイドライン [21) 59)]、国内の臨床試験 [60)]、国内臨床報告（使用成績調査及び国内臨床研究報告）[61)] などで既に示されているため、頻脈性不整脈を対象とした臨床試験の一般的な指標である心拍数が適切に調節されることを評価するために、主要評価項目として「登録 24 時間後における心拍数を 60～94 回／分に調節できた被験者割合」を設定した。

その他、副次評価項目として、心保護作用、敗血症の病態、予後などを評価するための項目を設定した。

表 2.5.4-2 有効性評価項目（ONO-1101-32 試験）

主要評価項目	登録 24 時間後における心拍数を 60～94 回／分に調節できた被験者割合
副次評価項目	1. 心拍数の推移 2. 20%以上の徐拍化を認めた被験者割合 3. 登録後 96 時間にわたり心拍数を 60～94 回／分に調節できた被験者割合 4. 新たな不整脈*を発現した被験者割合 5. 心筋傷害マーカー（CK-MB、トロポニン I 及び BNP） 6. 動脈血乳酸値 7. 血液ガス分析 8. カテコラミンの投与量 9. 水分バランス 10. 腎臓に対する影響（eGFR） 11. 入院期間、ICU 在室期間 12. 登録後 28 日間の人工呼吸器の非装着日数 13. SOFA スコア 14. 28 日後の死亡率 * 新たな不整脈とは、同意取得から登録前までの時点で発現していた頻脈性不整脈とは異なる種類の不整脈で、新たな治療を要する又は 5 分以上持続する不整脈とする（例：洞性頻脈から心房細動、洞性頻脈から発作性上室頻拍、心房細動から心室性不整脈など。なお、同種の不整脈からの増悪は該当しない）。

2.5.4.2 有効性を裏付ける試験の結果の概要

2.5.4.2.1 登録 24 時間後における心拍数を 60～94 回／分に調節できた被験者割合（主要評価項目）

有効性の主要評価項目である登録 24 時間後における心拍数を 60～94 回／分に調節できた被験者割合（解析対象集団：FAS）を［表 2.7.3.3-6］に示した。登録 24 時間後における心拍

数を 60～94 回／分に調節できた被験者割合は、ONO-1101 群 54.7%（41/75 名）、無治療群 33.3%（25/75 名）であり、無治療群と比較して ONO-1101 群で有意に高かった（Mantel-Haenszel 検定：p=0.0031）。

副次的な解析として、被験者割合の比較を Fisher の直接確率検定で行った結果を［5.3.5.1-1　表 14.2-2］に示した。登録 24 時間後における心拍数を 60～94 回／分に調節できた被験者割合（解析対象集団：FAS）は、主要な解析の結果と同様、無治療群と比較して ONO-1101 群で有意に高かった（Fisher の直接確率検定：p=0.0133）。

また、同様の解析を PPS にて実施した結果を［5.3.5.1-1　表 14.2-3 及び表 14.2-4］に示した。PPS での結果は、FAS での結果と同様に無治療群と比較して ONO-1101 群で有意に高かった（Mantel-Haenszel 検定：p<0.0001、Fisher の直接確率検定：p=0.0007）。

2.5.4.2.2　心拍数の推移

心拍数の要約（解析対象集団：FAS）を［表 2.7.3.3-7］に、心拍数の推移図を［図 2.7.3.3-1］に示した。ベースラインの心拍数（平均値±標準偏差）は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ、117.1±14.5 bpm 及び 117.6±13.4 bpm、登録 24 時間後の心拍数は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ、94.7±18.2 bpm 及び 99.5±19.0 bpm であった。登録 24 時間後から登録 96 時間後までのいずれの時点においても、ONO-1101 群は無治療群と比較し、心拍数は低値で推移していた。

2.5.4.2.3　20%以上の徐拍化を認めた被験者割合

20%以上の徐拍化を認めた被験者割合（解析対象集団：FAS）を［表 2.7.3.3-8］に示した。登録 24 時間後から登録 96 時間後までのいずれの時点においても、ONO-1101 群は無治療群と比較し、20%以上の徐拍化を認めた被験者割合は高かった。

2.5.4.2.4　登録後 96 時間にわたり心拍数を 60～94 回／分に調節できた被験者割合

登録後 96 時間にわたり心拍数を 60～94 回／分に調節できた被験者割合（解析対象集団：FAS）を［表 2.7.3.3-9］に示した。登録後 96 時間にわたり心拍数を 60～94 回／分に調節できた被験者割合は、ONO-1101 群 41.5%（27/65 名）、無治療群 21.2%（14/66 名）であり、無治療群と比較して ONO-1101 群で有意に高かった（Fisher の直接確率検定：p=0.0146）。

2.5.4.2.5　新たな不整脈を発現した被験者割合

登録 168 時間後までに新たな不整脈を発現した被験者の要約（解析対象集団：FAS）を［表 2.7.3.3-10］に、登録 168 時間後までの新たな不整脈の発現率の Kaplan-Meier 曲線を［図

2.7.3.3-2］に示した。登録168時間後までに新たな不整脈を発現した被験者は、ONO-1101群及び無治療群でそれぞれ9.3%（7/75名）及び25.3%（19/75名）であり、無治療群と比較してONO-1101群で有意に低かった（log-rank検定：p=0.0149）［Cox比例ハザードモデルによるハザード比（95%信頼区間）：0.357（0.150～0.849）］。また、Kaplan-Meier 法を用いて推定した新たな不整脈の発現率は、ONO-1101群で9.9%、無治療群で26.3%であった。

新たな不整脈の種類の内訳は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ、上室性不整脈が 5名（6.7%）及び12名（16.0%）、心室性不整脈が2名（2.7%）及び6名（8.0%）、その他の不整脈が 2 名（2.7%）及び 3 名（4.0%）であった。最も多く発現した新たな不整脈は心房細動で、ONO-1101群及び無治療群で4名（5.3%）及び11名（14.7%）に発現した。

2.5.4.2.6 登録28日後の死亡率

登録28日後の死亡率の要約（解析対象集団：FAS）を［表2.7.3.3-11］に、登録28日後の死亡率のKaplan-Meier曲線（解析対象集団：FAS）を［図2.7.3.3-3］に示した。登録28日後の死亡率は、ONO-1101群で12.0%（9/75名）、無治療群で20.0%（15/75名）であり、無治療群と比較してONO-1101群で数値上低かった（log-rank検定、p=0.2205）［Cox比例ハザードモデルによるハザード比（95%信頼区間）：0.599（0.262～1.370）］。また、Kaplan-Meier法を用いて推定した登録28日後の死亡率は、ONO-1101群で13.0%、無治療群で20.4%であった。

2.5.4.2.7 評価間の関係

主要評価項目の達成（登録24時間後の心拍数を60～94回／分に調節）の有無及び新たな不整脈の発現の有無別の登録28日後の死亡の要約を［表2.7.3.3-12］に示した。

主要評価項目を達成した被験者の登録 28 日後までに死亡するリスク比（95%信頼区間）は、非達成例と比較して全体で0.39（0.16～0.92）、ONO-1101 群で 0.34（0.09～1.25）、無治療群で0.50（0.16～1.61）であり、全体及び各群で一貫して低かった。

一方、登録 168 時間後までに新たな不整脈を発現した被験者の登録 28 日後までに死亡するリスク比（95%信頼区間）は、非発現例と比較して全体で 4.13（2.11～8.08）、ONO-1101群で 5.25（1.74～15.84）、無治療群で 3.43（1.45～8.12）であり、全体及び各群で一貫して高かった。

敗血症に伴う頻脈性不整脈患者において、主要評価項目の達成（登録 24 時間後の心拍数を60～94回／分に調節）は登録28日後の死亡率減少に関与していること、及び新たな不整脈の発現は登録28日後の死亡率増加に関与していることが示唆された。

2.5.4.2.8 その他の有効性の副次評価項目

ONO-1101-32 試験で評価したその他の有効性の副次評価項目の結果は、［5.3.5.1-1 11.4.1.2.7～11.4.1.2.15］に示した。いずれの評価項目の結果も、ONO-1101 群と無治療群の両群間に差は認められなかった。

2.5.4.3 有効性のまとめ

敗血症に伴う頻脈性不整脈を対象とした ONO-1101-32 試験により本剤の有効性を検討し、以下の結果を得た。

主要評価項目である登録 24 時間後における心拍数を 60～94 回／分に調節できた被験者割合は、ONO-1101 群 54.7%、無治療群 33.3%であり、無治療群と比較して ONO-1101 群で有意に高かった。

登録後 96 時間にわたり心拍数を 60～94 回／分に調節できた被験者割合は、ONO-1101 群 41.5%、無治療群 21.2%であり、無治療群と比較して ONO-1101 群で有意に高かった。

心拍数は、無治療群と比較して ONO-1101 群で 24 時間後、48 時間後、72 時間後、96 時間後のすべての時点で低値を示した。

登録 168 時間後までに新たな不整脈を発現した被験者割合は、ONO-1101 群 9.3%、無治療群 25.3%であり、無治療群と比較して ONO-1101 群で有意に低かった。

登録 28 日後の死亡率は、ONO-1101 群 12.0%、無治療群で 20.0%であり、無治療群と比較して ONO-1101 投与群で低値であったが、有意な差は認められなかった。

主要評価項目を達成（登録 24 時間後の心拍数を 60～94 回／分に調節）した場合、達成しなかった場合に比ベリスク比（95%信頼区間）は 0.39（0.16～0.92）であり、主要評価項目の達成は登録 28 日後の死亡率減少に関与していた。また、登録 168 時間後までに新たな不整脈を発現した場合、発現しなかった場合に比ベリスク比（95%信頼区間）は 4.13（2.11～8.08）であり、登録 168 時間後までの新たな不整脈の発現は登録 28 日後の死亡率増加に関与していた。

その他の副次評価項目では群間に有意な差は認められなかった。

2.5.5 安全性の概括評価

敗血症に伴う頻脈性不整脈患者に対する本剤の安全性は、ONO-1101-32 試験の 1 試験のみで評価した。本試験では安全性評価項目として、有害事象（副作用を含む）の発現率及びその内容、血圧、体温（深部温）、12 誘導心電図、心エコーによる心機能検査（LVEF）及び一般臨床検査（血液学、生化学）を評価した。有害事象は、被験者の登録（0 時間）から登録 168 時間後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. 22.0 を用いて読み替えた。

2.5.5.1 対象となった患者集団の特性

ONO-1101-32 試験の SAF 151 名における性別は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ、男性 52 名（68.4%）及び 38 名（50.7%）であった。同意取得時の年齢（平均値±標準偏差）は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ 67.8±13.8 歳及び 66.4±15.2 歳であり、70 歳未満が 37 名（48.7%）及び 36 名（48.0%）、70 歳以上が 39 名（51.3%）及び 39 名（52.0%）であった。体重（平均値±標準偏差）は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ 59.16±16.05 kg 及び 59.88±13.31 kg であった。

登録時の診断名（不整脈の種類）は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ、心房細動が 17 名（22.4%）及び 12 名（16.0%）、洞性頻脈が 58 名（76.3%）及び 63 名（84.0%）並びに心房細動・心房粗動併発が 1 名（1.3%）及び 0 名であった。

原疾患である敗血症以外に、いずれかの群で 20%以上に認められた特定の合併症は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ、敗血性ショックが 69 名（90.8%）及び 68 名（90.7%）、急性腎障害が 44 名（57.9%）及び 54 名（72.0%）、播種性血管内凝固症候群（DIC）が 24 名（31.6%）及び 22 名（29.3%）、糖尿病が 19 名（25.0%）及び 27 名（36.0%）、急性呼吸窮迫症候群が 19 名（25.0%）及び 12 名（16.0%）、脂質異常症が 15 名（19.7%）及び 19 名（25.3%）であった。感染部位は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ、呼吸器が 22 名（28.9%）及び 23 名（30.7%）、腹部が 18 名（23.7%）及び 16 名（21.3%）、尿路が 9 名（11.8%）及び 15 名（20.0%）等であった。直近の手術歴は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ、無が 58 名（76.3%）及び 60 名（80.0%）、有が 18 名（23.7%）及び 15 名（20.0%）であった。

登録時の心拍数は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ、120 bpm 未満が 43 名（58.9%）及び 46 名（61.3%）、120 bpm 以上が 30 名（41.1%）及び 29 名（38.7%）であり、平均値±標準偏差は、117.4±14.7 bpm 及び 117.6±13.4 bpm であった。登録時の LVEF は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ、50%未満が 28 名（37.3%）及び 25 名（33.3%）、50%以上が 47 名（62.7%）及び 50 名（66.7%）であり、平均値±標準偏差は、54.01±14.47%及び 56.24±16.35%であった。登録時の収縮期血圧（平均値±標準偏差）は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ 121.1±22.9 mmHg 及び 117.4±21.4 mmHg、拡張期血圧（平均値±標準偏差）は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ 65.6±14.5 mmHg 及び 64.0±14.4 mmHg、平均血圧（平均値±標準偏差）は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ 84.1±14.5 mmHg 及び 81.8±15.3 mmHg であった。登録時の動脈血乳酸値は、ONO-1101 群及び無治療群でそれ

ぞれ、2 mmol/L未満が29名（38.2%）及び30名（40.0%）、2 mmol/L以上が47名（61.8%）及び45名（60.0%）であり、平均値±標準偏差は、3.28±2.47 mmol/L及び3.17±2.81 mmol/Lであった。登録時の動脈血 pH は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ、pH<7.35 が 28 名（36.8%）及び 19 名（25.3%）、pH≧7.35 が 48 名（63.2%）及び 56 名（74.7%）であり、平均値±標準偏差は、7.370±0.100 及び 7.395±0.079 であった。代謝性アシドーシス（pH<7.4 かつ重炭酸イオン<24 mmol/L）[62] は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ、該当が 32 名（42.1%）及び 31 名（41.3%）、非該当が 44 名（57.9%）及び 44 名（58.7%）であった。呼吸性アシドーシス（pH<7.4 かつ動脈血二酸化炭素分圧>45 mmHg）[62] は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ、該当が 17 名（22.4%）及び 4 名（5.3%）、非該当が 59 名（77.6%）及び 71 名（94.7%）であった。

登録時の SOFA スコア（合計）の平均値±標準偏差は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ 10.0±3.1 及び 10.1±3.0 であった。APACHE II スコア（平均値±標準偏差）は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ 23.1±8.9 及び 22.2±8.6 であった。eGFR（平均値±標準偏差）は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ 48.9 ± 32.4 mL/min/1.73m^2 及び 38.6±29.0 mL/min/1.73m^2 であった。

前治療（登録前）において、ONO-1101 群及び無治療群で、Ⅱ群抗不整脈薬はそれぞれ 0 名及び 1 名（1.3%）、Ⅲ群抗不整脈薬はそれぞれ 1 名（1.3%）及び 2 名（2.7%）の被験者で使用された。前治療のカテコラミン製剤は、すべての被験者で使用された。最も多く使用されたカテコラミン製剤はノルアドレナリンで、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ 73 名（96.1%）及び 71 名（94.7%）、次に多く使用されたカテコラミン製剤はドブタミンで、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ 16 名（21.1%）及び 14 名（18.7%）の被験者で使用された。前治療で最も多く使用された鎮静薬はデクスメデトミジンで、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ 27 名（35.5%）及び 21 名（28.0%）、次に多く使用された鎮静薬はプロポフォールで、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ 23 名（30.3%）及び 15 名（20.0%）の被験者で使用された。前治療で人工呼吸器を使用した被験者は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ 57 名（75.0%）及び 44 名（58.7%）であり、血液浄化療法を実施した被験者は ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ 23 名（30.3%）及び 24 名（32.0%）であった。前治療において治療群間に大きな違いはないと考えられた（［表 2.7.3.3-1～表 2.7.3.3-2］参照）。

2.5.5.2 全般的な曝露状況

ONO-1101-32 試験では 173 名から同意を取得し（ICS）、このうち登録された 151 名をすべて SAF とした。登録された被験者は、76 名が ONO-1101 群に、75 名が無治療群に割り付けられた。また、無治療群に割り付けられたが ONO-1101 が誤って投与された被験者 1 名

（被験者識別コード：3254001）は、試験開始時の計画通り、安全性の解析では ONO-1101 群として、安全性の解析以外では無治療群として取り扱ったため、安全性解析対象集団は、ONO-1101 群が 77 名、無治療群が 74 名であった。

ONO-1101 群の治験薬の曝露及び投与状況を［表 2.7.4.1-2］に示した。各投与量及び時間は平均値±標準偏差を示す。

登録から治験薬投与開始までの時間は、1.08±0.58 時間であり、登録後速やかに治験薬の投与が開始されていた。本剤の登録 24 時間後の投与量は 5.85±5.59 μg/kg/min、登録 96 時間後の投与量は 4.10±5.44 μg/kg/min、平均投与量は 4.15±4.35 μg/kg/min、最大投与量は 6.96±6.26 μg/kg/min であった。

総投与時間は 94.49±43.49 時間であり、累積投与量は 1526.2±2110.4 mg であった。必須投与期間は登録 96 時間までであるが、登録 96 時間以降も治験薬を投与した被験者は 32 名（42.1%）であり、その理由は、「十分な有効性及び安全性を示しているため」が 24 名（75.0%）、「経口剤等へ切り替える期間が必要なため」が 7 名（21.9%）、「代替する治療法がないため」が 1 名（3.1%）であった。

無治療群に割り付けられた 1 名の被験者（被験者識別コード：3254001）で誤って ONO-1101 が投与された。

2.5.5.3 安全性の結果

2.5.5.3.1 安全性の結果の要約

ONO-1101-32 試験の有害事象及び副作用の発現頻度を［表 2.7.4.2-1］に示した。

被験者の登録から登録 168 時間後までに、有害事象は ONO-1101 群 77 名中 49 名（63.6%）、無治療群 74 名中 44 名（59.5%）に認められた。このうち、副作用（治験薬との因果関係が「関連あり」と評価された有害事象）は ONO-1101 群で 12 名（15.6%）に認められた。

重篤な有害事象は、ONO-1101 群で 9 名（11.7%）、無治療群で 8 名（10.8%）に認められ、このうち重篤な副作用は、ONO-1101 群で 5 名（6.5%）に認められた。

投与中止に至った有害事象は ONO-1101 群で 9 名（11.7%）に認められ、このうち副作用は 6 名（7.8%）であった。

死亡に至った有害事象は ONO-1101 群で 1 名（1.3%）、無治療群で 7 名（9.5%）に認められ、治験薬との因果関係は「関連なし」とされた。

2.5.5.3.2 比較的発現頻度の高かった有害事象

ONO-1101-32 試験で発現率が 2%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を［表 2.7.4.2-2］に示した。

いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、ONO-1101 群の 77 名中及び無治療群の 74 名中それぞれ、血圧低下が 7 名（9.1%）及び 0 名、譫妄が 7 名（9.1%）及び 3 名（4.1%）、便秘が 5 名（6.5%）及び 3 名（4.1%）、下痢が 5 名（6.5%）及び 2 名（2.7%）、低カリウム血症が 5 名（6.5%）及び 1 名（1.4%）、接触皮膚炎が 4 名（5.2%）及び 4 名（5.4%）、心房細動が 3 名（3.9%）及び 4 名（5.4%）、不眠症が 2 名（2.6%）及び 5 名（6.8%）であった。

副作用は、ONO-1101 群の 77 名中、血圧低下 5 名（6.5%）、徐脈 2 名（2.6%）並びに低血圧、心拍数減少、心停止、駆出率減少、肝機能異常及び肝損傷各 1 名（1.3%）で認められた。

なお、ONO-1101 群で無治療群と比較して 5%以上発現頻度の高かった有害事象は、血圧低下（低血圧含む）、譫妄、低カリウム血症であった。血圧低下（低血圧含む）については、2.5.5.3.5　その他の重要な有害事象に詳細を記載した。ONO-1101 群で認められた譫妄は、1 名が中等度、6 名が軽度であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。無治療群で認められた譫妄は、1 名が中等度、2 名が軽度であった。また、ONO-1101 群で認められた低カリウム血症は、1 名が中等度、4 名が軽度であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。無治療群で認められた低カリウム血症 1 名は、軽度であった。臨床検査異常値の発現頻度［5.3.5.1-1　表 14.3.4-2］において、検査項目「K（カリウム）」の低値の発現頻度は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ、ベースラインで 21/77 名（27.3%）及び 16/74 名（21.6%）、登録 96 時間後で 18/68 名（26.5%）及び 24/64 名（37.5%）であり、治療群間で明らかな差は認められなかった。

2.5.5.3.3　死亡

ONO-1101-32 試験において、登録 28 日後までに死亡した被験者の死亡理由の一覧を［表 2.7.4.2-4 及び表 2.7.4.2-5］に示した。登録 28 日後までに、死亡は ONO-1101 群 9 名、無治療群 15 名に認められた。ONO-1101 群での死亡 9 名の死亡理由はいずれも合併症である敗血症又は敗血症性ショックに関連した死因であった。

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 2.7.4.2-6］に示した。

死亡に至った有害事象は、ONO-1101 群 77 名中 1 名（1.3%）、無治療群 74 名中 7 名（9.5%）に認められた。死亡に至った有害事象の内訳は、ONO-1101 群では敗血症性ショックが 1 名（1.3%）、無治療群では敗血症性ショックが 2 名（2.7%）並びに急性心筋梗塞、多臓器機能不全症候群、腸壊疽、リンパ腫及び急性呼吸窮迫症候群が各 1 名（1.4%）であった。死亡に至った副作用は認められなかった。

2.5.5.3.4 重篤な有害事象

ONO-1101-32 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 2.7.4.2-7］に示した。重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）は、ONO-1101 群 77 名中 9 名（11.7%）、無治療群74名中8名（10.8%）に認められた。重篤な有害事象を発現したONO-1101 群の 9 名のうち、登録 28 日後までの生存状況は、生存 6 名、死亡 1 名及び転帰不明 2 名であり、無治療群の 8 名のうち、登録 28 日後までの生存状況は、生存 1 名及び死亡 7 名であった。死亡に至っていない重篤な有害事象の内訳は、ONO-1101 群では血圧低下が 3 名（3.9%）並びに心停止、心肺停止、上部消化管出血、心拍数減少、駆出率減少及びショックが各1名（1.3%）、無治療群では腹腔内出血が1名（1.4%）であった。重篤な副作用は、ONO-1101 群 77 名中 5 名（6.5%）に認められた。内訳は、血圧低下が 3 名（3.9%）並びに心停止、心拍数減少及び駆出率減少が各 1 名（1.3%）であり、いずれも治験薬の減量、中止又はその他の処置により回復又は軽快した。

2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象

ONO-1101-32 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血圧低下に関する有害事象（血圧低下、低血圧、敗血症性ショック、ショック）、徐脈に関する有害事象（徐脈、心停止、心肺停止、心拍数減少、無脈性電気活動）及び心不全に関する有害事象（心不全、駆出率減少）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、投与中止に至った有害事象の一覧を［表 2.7.4.7-4］に示した。投与中止に至った有害事象は、ONO-1101 群 77 名中 9 名（11.7%）に認められた。内訳は、血圧低下が 3 名（3.9%）並びに心停止、無脈性電気活動、敗血症性ショック、心拍数減少、駆出率減少、低血圧及びショックが各 1 名（1.3%）であった。血圧低下（3 名）並びに心停止、心拍数減少、駆出率減少及び低血圧（各 1 名）は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、低血圧及び無脈性電気活動以外は重篤な有害事象であった。低血圧（被験者識別コード：3224009）は、他の原因（敗血症性ショック、多臓器不全、細菌性肺炎）により被験者が死亡したため最終時点で未回復であり、敗血症性ショック（被験者識別コード：3240016）は本事象により被験者が死亡した。その他はいずれも治験薬の投与中止及びその他の処置により回復又は軽快した。

特定の有害事象の発現状況を［表 2.7.4.2-9］に示した。

血圧低下に関する有害事象は ONO-1101 群 77 名中 11 名（14.3%）、無治療群 74 名中 2 名（2.7%）、副作用は ONO-1101 群 77 名中 6 名（7.8%）に認められた。ONO-1101 群の副作

用が認められた6名のうち、低血圧の1名（被験者識別コード：3224009）は非重篤であり、登録時より合併症として存在した敗血症性ショック、多臓器不全、細菌性肺炎により死亡したため、最終観察時の経過は未回復であった。副作用とされた 6 名中 3 名は重篤な有害事象（血圧低下）であったが、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。

徐脈に関する有害事象は ONO-1101 群 77 名中 6 名（7.8%）に認められ、無治療群では認められなかった。副作用は ONO-1101 群 77 名中 4 名（5.2%）に認められた。副作用とされた 4 名中 2 名の事象は重篤な有害事象（心停止、心拍数減少）であった。ONO-1101 群の 6 名に認められた徐脈に関する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。

心不全に関する有害事象は ONO-1101 群 77 名中 2 名（2.6%）、無治療群 74 名中 1 名（1.4%）、副作用は ONO-1101 群 77 名中 1 名（1.3%）に認められた。副作用とされた 1 名は重篤な有害事象（駆出率減少）であった。ONO-1101 群の 2 名に認められた心不全に関する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。

2.5.5.4 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

2.5.5.4.1 内因性要因

ONO-1101-32 試験において、有害事象の発現状況は、性別、年齢、心拍数、診断名、左室駆出率、収縮期血圧、感染部位、敗血症性ショックの合併、急性腎障害の合併、急性呼吸窮迫症候群の合併、血中 pH、SOFA 合計、APACHE II スコア、eGFR、pH < 7.4 かつ HCO_3^- < 24 mmol/L の該当有無、pH < 7.4 かつ $PaCO_2$ > 45 mmHg の該当有無による明らかな違いは認められなかった（［5.3.5.1-1　図 14.3.2-1］参照）。

2.5.5.4.2 外因性要因

ONO-1101-32 試験において、有害事象の発現状況は、登録 24 時間前から登録 96 時間後までの血液浄化療法、登録 24 時間前から登録 96 時間後までのデクスメデトミジン投与による明らかな違いは認められなかった。（［5.3.5.1-1　図 14.3.2-1］参照）。

2.5.5.5 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

2.5.5.5.1 心拍数

ONO-1101-32 試験では、心拍数の推移を有効性の副次評価項目として評価しており、心拍数の推移は 2.5.4.2.2　心拍数の推移に示した。また、心拍数減少に関連する有害事象についての詳細は 2.5.5.3.5　その他の重要な有害事象に示した。

2.5.5.5.2 血圧、体温（深部温）

ONO-1101-32 試験における血圧、体温（深部温）の要約統計量を［表 2.7.4.4-1］に、収縮期血圧及び拡張期血圧の推移図を［図 2.7.4.4-1］に、平均血圧の推移図を［図 2.7.4.4-2］に、体温の推移図を［図 2.7.4.4-3］に示した。血圧及び体温（深部温）に大きな変動は認められなかった。血圧低下に関する有害事象についての詳細は 2.5.5.3.5　その他の重要な有害事象に示した。体温上昇に関する有害事象は、発熱が ONO-1101 群 77 名中 1 名（1.3%）、無治療群 74 名中 1 名（1.4%）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.5.3 12 誘導心電図

ONO-1101-32 試験における 12 誘導心電図の要約を［5.3.5.1-1　表 14.3.5-2］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、原疾患の頻脈性不整脈のため、投与前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副作用は認められなかった。

2.5.5.5.4 左室駆出率（LVEF）

左室駆出率（LVEF）の要約を［5.3.5.1-1　表 14.3.5-3］に示した。ONO-1101 群及び無治療群のいずれにおいても、問題となる変化は認められなかった。なお、心不全に関する有害事象についての詳細は 2.5.5.3.5　その他の重要な有害事象に示した。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

敗血症は、感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる状態と定義される[1) 2)]。敗血症は少なくとも 1 つの臓器障害を有する重症疾患であり、過剰な交感神経の亢進はその臓器障害を促進し、特に心臓で顕著であり[10)~12)]、交感神経の亢進や炎症性サイトカインの上昇が原因で、頻脈性不整脈となることがある[8) 9)]。頻脈及び心房細動の発症は、敗血症を含む重症疾患における独立した予後因子であることが報告されている[13)~20)]。また、敗血症時の新たな心房細動の発現は、ICU 死亡、院内死亡及び院内脳梗塞発症のリスクをいずれも上昇させると報告されている[20)]。

2.5.6.1.2 現行の治療

敗血症に伴う頻脈性不整脈の治療は、通常の頻脈性不整脈と同様に非薬物治療と薬物治療がある。非薬物治療には、除細動器による電気的除細動、カテーテルアブレーション及びペースメーカ治療などがあり、薬物治療にはβ遮断薬、Ca チャネル遮断薬、ジギタリス製剤、Na チャネル遮断薬及び K チャネル遮断薬などがある[21) 22)]。

敗血症患者の多くは、心不全（心機能低下）及び腎不全を合併する[23) ~25)]。本剤以外の静注のβ遮断薬、Ca チャネル遮断薬、Na チャネル遮断薬はいずれも「うっ血性心不全のある患者」に禁忌であり、心機能低下例に使用できる静注剤は本剤、ジギタリス製剤、K チャネル遮断薬のみである。しかし、ジギタリス製剤は、高カテコラミン血症を呈している場合には効果が小さいこと、腎不全併発によるジギタリス中毒の懸念があることから使用しにくい[21) 26)]。敗血症に伴う頻脈性不整脈に対して、静注の K チャネル遮断薬のアミオダロンの使用が報告されているが[27)]、静注のアミオダロンは上室性の不整脈に対して添付文書上の効能・効果を持たない。また、敗血症に伴う頻脈性不整脈は循環動態が不安定であり、常に全身をモニタリングし、薬剤用量を患者の状態に合わせて厳密にコントロールする必要があるため、経口剤は使用しにくい。以上、既存の治療薬にはそれぞれ課題があり、心機能低下や腎不全の合併の有無にかかわらず幅広く使用できる薬剤が求められており、現状の治療環境は十分とは言えない状況である。

2.5.6.2 ベネフィット

ONO-1101-32 試験において、日本版敗血症診療ガイドライン（J-SSCG2016）[1)] に準じて適切に治療されているにもかかわらず心拍数調節治療が必要な、敗血症に伴う頻脈性不整脈の患者に対し、本剤を投与した結果、主要評価項目である登録 24 時間後における心拍数を 60～94 回／分に調節できた被験者割合（解析対象集団：FAS）は ONO-1101 群 54.7%（41/75 名）、無治療群 33.3%（25/75 名）であり、無治療群と比較して ONO-1101 群で有意に高かった（Mantel-Haenszel 検定：p=0.0031）（［表 2.7.3.3-6］参照）。また、登録 168 時間後までに新たな不整脈を発現した被験者の割合（解析対象集団：FAS）は、ONO-1101 群 9.3%（7/75 名）、無治療群 25.3%（19/75 名）であり、無治療群と比較して ONO-1101 群で有意に低かった（log-rank 検定：p=0.0149）［Cox 比例ハザードモデルによるハザード比（95%信頼区間）：0.357（0.150～0.849）］（［表 2.7.3.3-10］参照）。さらに、登録 28 日後の被験者の死亡率（解析対象集団：FAS）は、ONO-1101 群 12.0%（9/75 名）、無治療群 20.0%（15/75 名）であり、無治療群と比較して ONO-1101 群で数値上低かった（log-rank 検定、p=0.2205）［Cox 比例ハザードモデルによるハザード比（95%信頼区間）：0.599（0.262～1.370）］（［表 2.7.3.3-11］参照）。

さらに、敗血症に伴う頻脈性不整脈における心拍数の減少及び新規合併症の発現が転帰に及ぼす影響を検討するため、主要評価項目の達成（登録 24 時間後における心拍数を 60～94 回／分に調節）の有無別、新たな不整脈発現の有無別における登録 28 日後の死亡について評価間の関係を［表 2.7.3.3-12］に示した。

主要評価項目を達成した被験者の登録 28 日後までに死亡するリスク比（95%信頼区間）は、非達成例と比較して全体で 0.39（0.16～0.92）、ONO-1101 群で 0.34（0.09～1.25）、無治療群で 0.50（0.16～1.61）であり、全体及び各群で一貫して低かった。一方、登録 168 時間後までに新たな不整脈を発現した被験者の登録 28 日後までに死亡するリスク比（95%信頼区間）は、非発現例と比較して全体で 4.13（2.11～8.08）、ONO-1101 群で 5.25（1.74～15.84）、無治療群で 3.43（1.45～8.12）であり、全体及び各群で一貫して高かった。これらのことから、敗血症に伴う頻脈性不整脈患者において、主要評価項目の達成（登録 24 時間後の心拍数を 60～94 回／分に調節）は登録 28 日後の死亡率減少に関与していること、及び新たな不整脈の発現は登録 28 日後の死亡率増加に関与していることが示唆された。これらのことから、敗血症に伴う頻脈において、ONO-1101 を用いて心拍数を 60～94 回／分に調節すること、並びに新たな不整脈の発現を抑制することは、死亡率の減少につながる可能性があると推察する。

敗血症は少なくとも 1 つの臓器障害を有する重症疾患であり、過剰な交感神経の亢進はその臓器障害を促進し、特に心臓で顕著であり [10)～12)]、交感神経の亢進や炎症性サイトカインの上昇が原因で、頻脈性不整脈となることがある [8) 9)]。頻脈及び心房細動の発症は、敗血症を含む重症疾患における独立した予後因子であることが報告されており [13)～20)]、敗血症に伴う頻脈性不整脈の抑制は、これらのリスクを軽減することに繋がる。また、本邦で敗血症に伴う頻脈性不整脈に対して効能・効果を有し、かつ治療ガイドラインに使用が推奨されている静脈内投与可能な抗不整脈薬はない。

以上、本剤は敗血症に伴う頻脈性不整脈に対して心拍数低下作用のみならず、敗血症の予後因子である新たな不整脈の発現を抑制することで、生命予後を改善する傾向を示した。本剤は敗血症に伴う頻脈性不整脈に対し心拍数調節作用をもつ抗不整脈薬として有用な薬剤であると考える。

2.5.6.3 リスク

β_1 選択的遮断薬である本剤は、その作用機序から、β 遮断作用による心機能抑制（陰性変力作用）のリスクを有する。また、敗血症に伴う頻脈性不整脈患者では、心機能が低下した患者が多い。

以下に、ONO-1101-32 試験の結果を踏まえたリスクに対する対応を記載する。

2.5.6.3.1 血圧低下

ONO-1101-32 試験における血圧低下に関する有害事象（血圧低下、低血圧、ショック、敗血症性ショック、ショック）は、ONO-1101 群 77 名中 11 名（14.3%）、無治療群 74 名中 2 名（2.7%）、副作用は ONO-1101 群 77 名中 6 名（7.8%）に認められた。ONO-1101 群で副作用とされた 6 名中 3 名は重篤な有害事象であったが、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。また、重篤な有害事象であった 3 名の血圧低下は、ONO-1101 の投与開始約 2 時間以内（投与量 1～2 μg/kg/min）に認められた（2.5.5.3.5　その他の重要な有害事象）。

本剤はβ遮断薬であり血圧低下のリスクが考えられるが、本剤は血中消失半減期が約 4 分の短時間作用型 β_1 遮断薬であり、本剤の減量若しくは投与中止により、β遮断作用が遷延することなく、低下した血圧の回復が期待できると考えられる。また、投与開始時及び増量時に適切なモニタリングを実施することにより、重篤な血圧低下のリスクを軽減できると考えられる。したがって、添付文書の〈用法及び用量に関連する注意〉にて注意喚起することとした。

2.5.6.3.2 徐脈

ONO-1101-32 試験における徐脈に関する有害事象（徐脈、心停止、心肺停止、心拍数減少、無脈性電気活動）は、ONO-1101 群 77 名中 6 名（7.8%）に認められ、無治療群では認められなかった。副作用は ONO-1101 群 77 名中 4 名（5.2%）に認められた。副作用とされた 4 名中 2 名は重篤な有害事象（心停止、心拍数減少）であったが、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。（2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象）。

本剤は β_1 選択的遮断薬であり、心拍数の減少は主作用となる。本剤は血中消失半減期が約 4 分の短時間作用型 β_1 遮断薬であり、適切な用量調節により対処が可能であると考えられる。したがって、添付文書の〈用法及び用量に関連する注意〉にて注意喚起することとした。

2.5.6.3.3 心不全

ONO-1101-32 試験における心不全に関する有害事象（心不全、駆出率減少）は、ONO-1101 群 77 名中 2 名（2.6%）、無治療群 74 名中 1 名（1.4%）、副作用は ONO-1101 群 77 名中 1 名（1.3%）に認められた。副作用とされた 1 名は重篤な有害事象（駆出率減少）であったが、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。（2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象）。心機能低下例における頻脈性不整脈を対象とした後

期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（ONO-1101-29 試験）により、本剤の有効性及び安全性が確認されているものの、作用機序のβ遮断作用により、期待される頻脈性不整脈抑制効果以上に心機能抑制による血圧低下等が認められた場合には、循環不全を悪化させるリスクが考えられる。したがって、本剤を敗血症性頻脈患者に投与する際には、ICU、CCU 及びそれに準じた全身管理が可能な施設において、敗血症治療の経験が豊富な医師が使用することが心不全に至るリスクの最少化に繋がると考える。また、本剤投与により循環不全が悪化するリスク並びに循環不全が悪化した際の注意喚起が必要と考え、添付文書の＜効能又は効果に関連する注意＞にて注意喚起することとした。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

ONO-1101-32 試験において、本剤は、敗血症に伴う頻脈性不整脈の患者の心拍数調節が可能であった。また、新たな不整脈の発現割合は ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ 9.3%（7/75 名）及び 25.3%（19/75 名）であり、無治療群と比較して ONO-1101 群で有意に低かった（Log-rank 検定：p=0.0149）［Cox 比例ハザードモデルによるハザード比（95%信頼区間）：0.357（0.150～0.849）］。さらに、登録 28 日後の死亡率は ONO-1101 群で 12.0%（9/75 名）、無治療群で 20.0%（15/75 名）であり、無治療群と比較して ONO-1101 群で数値上低かった（log-rank 検定、p=0.2205）［Cox 比例ハザードモデルによるハザード比（95%信頼区間）：0.599（0.262～1.370）］。主な副作用である血圧低下（低血圧を含む）については、本剤の減量又は中止により、軽快又は回復することから、経時的にモニタリングを行うことで、対処可能と考えられた。

以上、本剤は敗血症に伴う頻脈性不整脈に対して心拍数低下作用のみならず、敗血症の予後因子である新たな不整脈の発現を抑制することで、生命予後を改善する傾向を示した。また、安全性についても重大な懸念を生じさせるものではないと考えられる。さらに、本剤が適応となる敗血症に伴う頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、洞性頻脈）に対し有用な薬剤であり、治療の選択肢が限られている状況を鑑み、本剤は早期に医療現場に提供する意義のある薬剤と考える。

2.5.7 参考文献

1） 日本集中治療医学会と日本救急医学会合同（日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会）日本版敗血症診療ガイドライン 2016（J-SSCG2016）.

2） Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:801-10.

3） Hayakawa M, Saito S, Uchino S, Yamakawa K, Kudo D, Iizuka Y, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of severe sepsis of 3195 ICU-treated adult patients throughout Japan during 2011-2013. J Intensive Care. 2016;4:44.

4） Ogura H, Gando S, Saitoh D, Takeyama N, Kushimoto S, Fujishima S, et al. Epidemiology of severe sepsis in Japanese intensive care units: a prospective multicenter study. J Infect Chemother. 2014;20:157-62.

5） Fujishima S, Gando S, Saitoh D, Mayumi T, Kushimoto S, Shiraishi S, et al. A multicenter, prospective evaluation of quality of care and mortality in Japan based on the Surviving Sepsis Campaign guidelines. J Infect Chemother. 2014;20:115-20.

6） 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会．日本集中治療医学会第 1 回 Sepsis Registry 調査　2007 年の重症敗血症および敗血症性ショックの診療結果報告．日集中医誌．2013;20:329-34.

7） Abe T, Ogura H, Shiraishi A, Kushimoto S, Saitoh D, Fujishima S, et al. Characteristics, management, and in-hospital mortality among patients with severe sepsis in intensive care units in Japan: the FORECAST study. Crit Care. 2018;22:322.

8） 畠山　登, 青木　優太, 木下　浩之, 寺前　洋生, 松田　直之, 山崎　光章. 全身性炎症反応症候群（SIRS）と頻脈性不整脈，その治療戦略．日臨麻会誌. 2010;30:765-70.

9） 松田　直之. 敗血症の病態生理. 救急医学. 2015;39:136-48.

10） Singer M. Catecholamine treatment for shock--equally good or bad? Lancet. 2007;370:636-7.

11） Dünser MW, Hasibeder WR. Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. J Intensive Care Med. 2009;24:293-316.

12） Schmittinger CA, Torgersen C, Luckner G, Schröder DC, Lorenz I, Dünser MW. Adverse cardiac events during catecholamine vasopressor therapy: a prospective observational study. Intensive Care Med. 2012;38:950-8.

13） Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, Alling DW, Parrillo JE. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. Crit Care Med. 1987;15:923-9.

14） Hayase N, Yamamoto M, Asada T, Isshiki R, Yahagi N, Doi K. Association of Heart Rate with N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Septic Patients: A Prospective Observational Cohort Study. Shock. 2016;46:642-8.

15） Leibovici L, Gafter-Gvili A, Paul M, Almanasreh N, Tacconelli E, Andreassen S, et al. Relative tachycardia in patients with sepsis: an independent risk factor for mortality. QJM. 2007;100:629-34.

16） Hoke RS, Müller-Werdan U, Lautenschläger C, Werdan K, Ebelt H. Heart rate as an independent risk factor in patients with multiple organ dysfunction: a prospective, observational study. Clin Res Cardiol. 2012;101:139-47.

17） Sander O, Welters ID, Foëx P, Sear JW. Impact of prolonged elevated heart rate on incidence of major cardiac events in critically ill patients with a high risk of cardiac complications. Crit Care Med. 2005;33:81-8.

18） Walkey AJ, Hammill BG, Curtis LH, Benjamin EJ. Long-term outcomes following development of new-onset atrial fibrillation during sepsis. Chest. 2014;146:1187-95.

19） Walkey AJ, Wiener RS, Ghobrial JM, Curtis LH, Benjamin EJ. Incident stroke and mortality associated with new-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with severe sepsis. JAMA. 2011;306:2248-54.

20） Kuipers S, Klein Klouwenberg PM, Cremer OL. Incidence, risk factors and outcomes of new-onset atrial fibrillation in patients with sepsis: a systematic review. Crit Care. 2014;18:688.

21） 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）心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版）．日本循環器学会 2013 年.

22） 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.

23） Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. Ann Intensive Care. 2011;1:6.

24） Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2:431-9.

25） Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. Ann Intern Med. 1984;100:483-90.

26） 日本循環器学会／日本 TDM 学会合同ガイドライン（2013-2014 年度合同研究班報告）循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドライン．日本循環器学会 2015 年.

27） Walkey AJ, Evans SR, Winter MR, Benjamin EJ. Practice Patterns and Outcomes of Treatments for Atrial Fibrillation During Sepsis: A Propensity-Matched Cohort Study. Chest. 2016;149:74-83.

28） Macchia A, Romero M, Comignani PD, Mariani J, D'Ettorre A, Prini N, et al. Previous prescription of β-blockers is associated with reduced mortality among patients hospitalized in intensive care units for sepsis. Crit Care Med. 2012;40:2768-72.

29） Morelli A, Donati A, Ertmer C, Rehberg S, Kampmeier T, Orecchioni A, et al. Microvascular effects of heart rate control with esmolol in patients with septic shock: a pilot study. Crit Care Med. 2013;41:2162-8.

30） Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock. JAMA. 2013;310:1683-91.

31） Wang Z, Wu Q, Nie X, Guo J, Yang C. Combination therapy with milrinone and esmolol for heart protection in patients with severe sepsis: a prospective, randomized trial. Clin Drug Investig. 2015;35:707-16.

32） Liu P, Wu Q, Tang Y, Zhou Z, Feng M. The influence of esmolol on septic shock and sepsis: A meta-analysis of randomized controlled studies. Am J Emerg Med. 2018;36:470-4.

33） Lee YR, Seth MS, Soney D, Dai H. Benefits of Beta-Blockade in Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review. Clin Drug Investig. 2019;39:429-40.

34） インデラル®注射液 2 mg（プロプラノロール塩酸塩注射剤）添付文書.

35） ブレビブロック®注 100 mg（エスモロール塩酸塩製剤）添付文書.

36） オノアクト®点滴静注用 50 mg／150 mg（注射用ランジオロール塩酸塩）添付文書.

37） Gray RJ, Bateman TM, Czer LS, Conklin CM, Matloff JM. Esmolol: a new ultrashort-acting beta-adrenergic blocking agent for rapid control of heart rate in postoperative supraventricular tachyarrhythmias. J Am Coll Cardiol. 1985;5:1451-6.

38） 與那覇　哲, 田村　隆二, 小田　信子, 丸田　豊明, 新福　玄二, 山下　幸貴, ほか. 敗血症におけるランジオロールの有用性. 日集中医誌. 2011;18:308.

39） 平山　敬浩, 別府　賢, 上野　博司, 中嶋　康文, 松山　広樹, 柴崎　雅志, ほか. 敗血症性ショックを伴う発作性心房細動に塩酸ランジオロールを投与し，洞調律に戻った一症例. 日救急医会誌. 2008;19:694.

40） 大藤　純, 乾　大資, 山口　治隆, 中瀧　恵実子, 今中　秀光, 西村　匡. 冠動脈バイパス術後縦隔炎に伴う発作性心房細動のコントロールに塩酸ランジオロールが有効であった一症例. 日集中医誌. 2008;15:569-70.

41） 横山　健, 干野　あ, 重松　美沙子, 濱岡　早枝子, 長谷川　完, 上村　亮介, ほか. 当院 ICU での非心臓・大血管術後症例における landiolol の使用状況. 第 89 回北海道医学大会集中治療分科会／日本集中治療医学会第 18 回北海道地方会. 2009;0000:20.

42） 小鹿　雅博, 柴田　繁啓, 高橋　学, 遠藤　重厚. 術後敗血症性ショック症例における塩酸ランジオロールの検討. 日救急医会誌. 2009;20:500.

43）御園生　与志, 矢島　聡, 森締　浩, 武田　純三. 敗血症患者に対する塩酸ランジオロール投与の効果と安全性. 日集中医誌. 2010;17:357.

44）太田　権守, 赤松　哲也, 田村　栄稔. 穿孔性腹膜炎の術中循環管理にβ遮断薬を使用した 1 例. 日集中医誌. 2010;17:368.

45）Yoshida Y, Hongo T, Sakamoto A, Ogawa R. Successful management of tachycardiac atrial fibrillation in a septic patient with landiolol. Anesth Analg. 2005;100:294.

46）大石　悠理, 川西　進, 佐々木　彩, 小林　浩之, 實金　健, 時岡　宏明. 難治性の発作性心房細動に塩酸ランジオロールが有効であった非手術患者 2 症例. J anesth. 2008;22(suppl):1.

47）辻田　靖之, 牛塲　彩, 大内　政嗣, 早藤　清行, 大槻　秀樹, 山根　哲信, ほか. 敗血症時の頻脈性心房細動に対するランジオロールの効果. 第 57 回日本集中治療医学会近畿地方会プログラム抄録集. 2012;53.

48）佐々木　英昭, 今泉　均, 升田　好樹, 巽　博臣, 後藤　京子, 吉田　真一郎. 集中治療領域におけるランジオロールの使用の現状と展望. ICU と CCU. 2012;36:671-6.

49）三浦　梢, 越後　憲之. 敗血症の患者にラリンジアルマスク挿入の刺激が加わったことによる頻脈性心房細動に対し，二度の除細動で改善せず低容量のランジオロールが著効を示した症例. 神奈川医学会雑誌. 2013;40:302.

50）大石　悠理, 奥　格, 川上　直哉, 篠井　尚子, 三枝　秀幸, 進　吉彰, ほか. 敗血症患者における頻脈性不整脈の検討(症例報告). 日集中医誌. 2014;21:341-5.

51）山下　和範, 長谷　敦子, 田崎　修, 原　哲也. 当センターにおけるランジオロール塩酸塩の使用経験. 蘇生. 2014;33:177.

52）Okajima M, Takamura M, Taniguchi T. Landiolol, an ultra-short-acting β1-blocker, is useful for managing supraventricular tachyarrhythmias in sepsis. World J Crit Care Med. 2015;4:251-7.

53）Oka H, Sugimoto M, Azuma H. Efficacy of landiolol for the treatment of junctional ectopic tachycardia resulting from sepsis. Cardiol Young. 2016;26:183-7.

54）辻田　靖之, 宮武　秀光, 山根　哲信, 藤井　恵美, 清水　淳次, 園田 寛道, ほか. 敗血症性ショックに合併した頻脈性心房細動に対してミルリノンとランジオロールの併用が有効であった一例. 日集中医誌. 2016;23 Suppl:804.

55）木井　菜摘, 佐藤　昌太, 東口　隆, 巽　博臣, 升田　好樹. 敗血症患者の頻脈性不整脈に対するランジオロールの使用経験. 日集中医誌. 2016;23 Suppl:422.

56）御室　総一郎, 土井　松幸, 佐藤　重仁. 敗血症性 DIC における塩酸ランジオロールの影響. 日集中医誌. 2015; 22 Suppl: DP86-2.

57） Khasnis A, Jongnarangsin K, Abela G, Veerareddy S, Reddy V, Thakur R. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of literature. Pacing Clin Electrophysiol. 2005;28:710-21.

58） Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. Crit Care Med. 2007;35:1599-608.

59） 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版. 日本麻酔科学会 2016 年. 275-6.

60） Nagai R, Kinugawa K, Inoue H, Atarashi H, Seino Y, Yamashita T, et al. Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction: comparison of the ultra-short-acting β1-selective blocker landiolol with digoxin (J-Land Study). Circ J. 2013;77:908-16.

61） オノアクト®点滴静注用 50 mg／150 mg（ランジオロール塩酸塩）インタビューフォーム.

62） ICU 実践ハンドブック改訂版　病態ごとの治療・管理の進め方（第 2 版） 羊土社 2019 年.