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 9
2.7.3.1.3 解析対象集団 9
2.7.3.1.4 有効性評価項目 9
2.7.3.1.5 試験デザイン 11
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.3.2.1 後期第II相／第III相試験（ONO-1101-32 試験）・・・添付資料 5.3.5.1-1 11
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.3.3.1 試験対象集団 12
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 30
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 42
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 43
2.7.3.4.1 本剤の用法及び用量（案）を設定した根拠 43
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 55
2.7.3.6 付録 55
2.7.3.7 参考文献 55

表

表 2.7.3.1-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約（ONO-1101-32 試験） 7
表 2.7.3.1-2 対象患者、選択基準、除外基準（ONO-1101-32 試験） 8
表 2.7.3.1-3 有効性評価項目（ONO-1101-32 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-1101-32 試験） 16
表 2.7.3.3-2 前治療及び併用治療（ONO-1101-32 試験） 23
表 2.7.3.3-3 解析対象集団の除外理由（ONO-1101-32 試験） 28
表 2.7.3.3-4 登録後治験中止の理由（ONO-1101-32 試験） 29
表 2.7.3.3-5 治験薬投与中止の理由（ONO-1101-32 試験） 30
表 2.7.3.3-6 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（ONO-1101-32 試験） 31
表 2.7.3.3-7 心拍数の要約（ONO-1101-32 試験） 32
表 2.7.3.3-8 20%以上の徐拍化を認めた被験者割合（ONO-1101-32 試験） 34

表 2.7.3.3-9　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（ONO-1101-32 試験）.....34
表 2.7.3.3-10　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（ONO-1101-32 試験）.....36
表 2.7.3.3-11　登録 28 日後の死亡率（ONO-1101-32 試験）.....38
表 2.7.3.3-12　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（ONO-1101-32 試験）.....41
表 2.7.3.4-1　国内臨床研究概要一覧.....44
表 2.7.3.4-2　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-1101-32 試験）.....51

図

図 2.7.3.3-1　心拍数の推移図（ONO-1101-32 試験）.....33
図 2.7.3.3-2　登録 168 時間後までの新たな不整脈の発現率の Kaplan-Meier 曲線（ONO-1101-32 試験）.....37
図 2.7.3.3-3　登録 28 日後の死亡率の Kaplan-Meier 曲線（ONO-1101-32 試験）.....39

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	－
AUC	Area Under Curve	曲線下面積
BE	Base Excess	塩基余剰
BNP	Brain Natriuretic Peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
bpm	beats per minute	回／分
CI	Confidence Interval	信頼区間
CK-MB	Creatine Kinase MB	クレアチンキナーゼ-MB
CRRT	Continuous Renal Replacement Therapy	持続的腎代替療法
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation	播種性血管内凝固
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
F_IO_2	Fraction of Inspiratory Oxygen	吸入中酸素濃度
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HCO_3^-	Bicarbonate ion	重炭酸イオン
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
IPPV	Invasive Positive Pressure Ventilation	侵襲的陽圧換気
IRRT	Intermittent Renal Replacement Therapy	間欠的腎代替療法
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
Max	maximum	最大限、最大
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Min	minimum	最小限、最低限
NPPV	Noninvasive Positive Pressure Ventilation	非侵襲的陽圧換気
N.S.	Not significant	有意差なし
$PaCO_2$	Partial pressure of arterial carbon dioxide	動脈血二酸化炭素分圧
PaO_2	Partial pressure of arterial oxygen	動脈血酸素分圧
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
pH	Power of hydrogen	水素イオン指数
PMX-DHP	Direct Hemoperfusion using a Polymyxin B Immobilized Fiber	エンドトキシン吸着療法
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
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment	－

2.7.3 臨床的有効性
ランジオロール塩酸塩（敗血症に伴う頻脈性不整脈）

2.7.3.1 背景及び概観

ONO-1101（以下、本剤）の臨床的有効性は、敗血症に伴う頻脈性不整脈を対象とした後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（ONO-1101-32 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-1101-32 試験は「敗血症に伴う頻脈性不整脈」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。治験対象は緊急治療を要する患者であるため、入院患者を対象とした。

本剤による心拍数調節治療が必要な敗血症に伴う頻脈性不整脈を選択するため、日本版敗血症診療ガイドライン（J-SSCG2016）[1)] に準じて呼吸・輸液管理、抗菌薬及びカテコラミン投与などの治療をされている患者を選択するために、以下の基準を設定した。

1) 感染症が疑われる又は微生物学的診断で感染が確認されており、感染に対する抗菌薬治療がされている患者
2) SOFA スコアが合計 2 点以上急上昇した患者
3) カテコラミンの投与を要し、平均動脈圧が 65 mmHg 以上で 1 時間以上維持されている患者
4) 観血的動脈圧カテーテル及び中心静脈カテーテルを挿入されている患者

1）及び 2）は、Sepsis-3 の診断基準で定義された敗血症の患者を組み入れるために設定した。3）は、エスモロールの海外臨床研究 [2)] [3)] を参考に、カテコラミンの投与は必須とし、血圧が維持されている患者を組み入れるために設定した。4）は、薬効評価に適した均一な集団で有効性評価を行うために設定した。

徐拍化が必要とされる心房細動、心房粗動、洞性頻脈の患者を組み入れるため、カテコラミンの投与量を変更せずに、頻脈の指標である心拍数 100 回／分以上を 10 分間以上持続している心房細動、心房粗動、洞性頻脈のいずれか、又は併発を認める患者を選択した。

薬効評価に適切と考えられる全身状態の患者をエントリーするため、上記の選択基準を治験責任医師又は治験分担医師が満たすことを確認してから 24 時間以内、ICU に入室して 72 時間以内の患者を選択した。

β遮断薬投与禁忌の患者であることから、心原性ショック、糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシス、房室ブロック（Ⅱ度以上）又は洞不全症候群などの徐脈性不整脈、肺動脈性肺高血圧症による右心不全及び未治療の褐色細胞腫の患者は除外した。なお、本治験は敗血症性ショックを含む対象患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価するため、敗血症に起因するショック及びアシドーシスは対象とした。本剤の薬効評価に影響を及ぼす可能

性があることから、植込み型心臓ペースメーカ若しくは植込み型除細動器又はその両方がある患者を除外した。副次評価項目にて登録 28 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、「敗血症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」、「進行性の悪性新生物を有する患者」、「患者の家族若しくは本人のいずれか又は両方が積極的な治療を望んでいない患者」及び「ドレナージや手術などの根治的治療を拒否した患者」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-1101-32 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-1101-32）	5.3.5.1-1	54 施設 ---------- 151 名 （登録者数）	2018 年 1 月 16 日 ～ 2019 年 4 月 22 日	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	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。	敗血症に伴う頻脈性不整脈	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

表 2.7.3.1-2　対象患者、選択基準、除外基準（ONO-1101-32 試験）

対象患者	敗血症に伴う頻脈性不整脈
選択基準	登録時（1.は除く）に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 4. 以下の基準を満たす敗血症診療ガイドラインに準じた既存治療（呼吸・輸液管理含む）下にある敗血症患者 1）感染症が疑われる又は微生物学的診断で感染が確認されており、感染に対する抗菌薬治療がされている患者 2）SOFA スコアが合計 2 点以上急上昇した患者 3）カテコラミンの投与を要し、平均動脈圧が 65 mmHg 以上で 1 時間以上維持されている患者 4）観血的動脈圧カテーテル及び中心静脈カテーテルを挿入されている患者 5. カテコラミンの投与量を変更せずに 100 回／分以上の心拍数を 10 分間以上持続している心房細動、心房粗動、洞性頻脈のいずれか、又は併発を認める患者 6. 4.かつ 5.の選択基準を満たすことを治験責任医師又は治験分担医師が確認してから 24 時間以内の患者 7. ICU に入室して 72 時間以内の患者 4.及び 5.のカテコラミンについては、ドパミン、ドブタミン、アドレナリン及びノルアドレナリンとする。5.については、10 分間以上の間隔を設けた 2 時点（頻脈性不整脈発作後及び登録時）のモニター心電図記録で確認すること。
除外基準	登録時に下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した。 1. 下記の本治験薬の投与が禁忌の患者 1）心原性ショック（ただし、敗血症に起因するショックは除く） 2）糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシス（ただし、敗血症に起因するアシドーシスは除く） 3）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 4）肺動脈性肺高血圧症による右心不全 5）未治療の褐色細胞腫 2. 植込み型心臓ペースメーカ若しくは植込み型除細動器又はその両方がある患者 3. 敗血症以外の原因により、治験期間中に死亡する危険性の高い患者 4. 進行性の悪性新生物を有する患者 5. 患者の家族若しくは本人のいずれか又は両方が積極的な治療を望んでいない患者 6. ドレナージや手術などの根治的治療を拒否した患者 7. 登録前に禁止される治療を受けた患者 8. 総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上の患者 9. 重篤なアレルギー既往のある患者 10.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 11.他のすべての治験薬の投与（臨床研究による未承認薬投与、未承認の配合薬、新剤形薬も含む）終了後から登録前までに 120 日を経過していない患者 12.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 13.対象疾患の発症又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 14.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 なお、8.については、登録前に測定した最新の検査結果を用いて判断すること。

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 含有製剤）につき、原則、生理食塩液 50 mL に溶解し、ONO-1101 溶解液（薬液濃度 3 mg/mL）を調製した。調製した ONO-1101 溶解液は、シリンジポンプを用いて、登録後速やかに（原則、2 時間以内）1 μg/kg/min にて静脈内持続投与を開始した。その後、定められた手順に従い、適宜、用量調節した。ただし、最大投与量は 20 μg/kg/min を超えないこととした。必須投与期間は登録 96 時間後までとし、任意投与期間は登録 96 時間後から登録 168 時間後までとした。なお、登録 96 時間後のすべての観察（水分バランスの評価項目を除く）終了以降で血行動態が安定したと判断された場合は ONO-1101 の投与終了を検討し、個々の被験者の状態に応じて、経口又は経皮吸収型 β 遮断薬への移行を考慮することとした。

2.7.3.1.3 解析対象集団

ONO-1101-32 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、同意を取得し登録された被験者のうち、GCP 不遵守例（治験審査委員会で審査されていない、治験契約が締結されていない、又は適切なインフォームド・コンセントが得られていない被験者）ではなく、表 2.7.3.1-2 に示した選択基準の 4 及び 5 を満たす被験者の集団とした。

2.7.3.1.4 有効性評価項目

ONO-1101-32 試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1-3 に示した。

表 2.7.3.1-3 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）。

有効性の主要評価項目の設定根拠は以下のとおりである。

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[4) 5)]。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[6) ~13)]。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[14) 15)]。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[16) 17)]、国内の臨床試験[18)]、国内臨床報告（使用成績調査及び国内臨床研究報告）[19)]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設定した。

有効性の副次評価項目の設定根拠は以下のとおりである。

1.～3. 本剤の薬効である徐拍効果を確認するために設定した。

4. 敗血症患者では、8～23%の患者で新たに心房細動が発現し、新規発症の心房細動が敗血症の死亡率及び心血管系イベントの増加と関連していると報告されており[11) ~13)]、新たな不整脈を抑制することは臨床的意義があるため、本指標を評価することとした。

5. 心筋傷害マーカー（CK-MB、トロポニンI及びBNP）は、頻脈が持続することで心筋を傷害し、頻脈誘発型心筋症を呈するとされている[14) 15)]ために設定した。敗血症が悪化し、多臓器不全に陥ることを抑制することは臨床的意義があるため、本指標を評価することとした。

6.～7. 動脈血乳酸値は、敗血症が重篤化すると乳酸値が上昇し、アシドーシスを呈し、その後の予後を悪化させることが報告されている[20)]ために設定した。乳酸値の上昇を抑制することで予後の改善を期待できることから臨床的意義があり、本指標を評価することとした。

8. カテコラミンは、長期にわたる曝露により細胞内カルシウム過負荷、頻脈性不整脈、血管反応性低下及び細胞壊死による心筋障害を引き起こす。また、カテコラミンの他の有害作用として、インスリン抵抗性、血栓形成、免疫抑制、細菌増殖の促進等が報告されている[21) 22)]。更に血漿中カテコラミン量の高値、カテコラミン療法の薬剤数や期間は、敗血症患者の予後不良の独立したリスク因子である[23)]ため、本指標を評価することとした。

9. 水分バランスは、過剰輸液が敗血症患者の予後不良因子であること[24)]、急性呼吸促迫症候群患者の輸液におけるプラスバランスは死亡率を上昇させること[25)]が報告されているために設定した。循環動態を保つための水分必要量を抑制することで予後の改善を期待できることから、本指標を評価することとした。

10. 腎機能（eGFR）は、敗血症の予後の予測マーカーであり [26]、敗血症が悪化し、多臓器不全に陥ることを抑制することは臨床的意義があるため、本指標を評価することとした。
11.～12. 入院期間、ICU 在室期間及び人工呼吸器の使用期間は、医療経済学的な観点から重要である。敗血症に対する治療費を抑制できる治療は、医療財政の健全化に寄与する臨床的意義があるため、これらの指標を評価することとした。
13. SOFA スコアは、臓器障害の指標であり、敗血症の診断基準でもある。臓器障害の改善は臨床的意義があることから、本指標を評価することとした。また、鎮静薬投与下では意識のスコア（Glasgow Coma Scale）の評価ができないことから、他の臨床研究 [27] [28] を参考に意識のスコアのデータは収集するが、呼吸、循環、肝、腎、凝固の各項目スコアのみの評価とする（意識のスコア除く、呼吸、循環、肝、腎、凝固の各項目スコア 0～4 の合計、最大スコア 20）。
14. 対象は致死性の疾患であり、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。

2.7.3.1.5 試験デザイン

ONO-1101-32 試験は、無治療を対照とした多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験とした。

対象疾患は生命を脅かす状態にあり、安全に使用できる適切な対照薬がないこと、及び本剤の投与量は被験者の状態をモニタリングしながら適宜変更することから、プラセボを対照とした二重盲検にすることが現実的ではない。また、主要評価項目は客観的な指標である心拍数であり、盲検化及びプラセボ対照を設定せずとも評価可能である。本治験は治験薬投与群（以下、ONO-1101 群）と無治療群の 2 群とし、無治療を対照とした多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験とした。なお、安全性評価に関しても、本剤の薬理作用に基づく循環動態に対する影響は、血圧などの客観的な指標を中心に評価するため、対照薬又はプラセボを設定せずとも評価可能であると判断した。

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-1101-32 試験）・・・添付資料 5.3.5.1-1

本治験では、敗血症に伴う頻脈性不整脈に対する本剤の有効性及び安全性を、無治療を対照とした多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験により検証した。

有効性の主要評価項目は登録 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とし、副次評価項目は心拍数の推移、20%以上の徐拍化を認めた被験者割合、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、新たな不整脈を発現した被験者割合、心筋傷害マーカー（CK-MB、トロポニン I 及び BNP）、動脈血乳酸値、血液ガス分析、カテコラミンの投与量、水分バランス、腎臓に対する影響（eGFR）、入院期間、ICU 在室期間、登録後 28 日間の人工呼吸器の非装着日数、SOFA スコア及び登録 28 日後の死亡率とした。

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 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、新たな不整脈を発現した場合は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、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。

2.7.3.3 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-1101-32 試験では、敗血症診療ガイドラインに準じた既存治療（呼吸・輸液管理含む）下にある敗血症患者で、カテコラミンの投与量を変更せずに 100 回／分以上の心拍数を 10 分間以上持続している心房細動、心房粗動、洞性頻脈のいずれか、又は併発を認め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的特性及びその他の特性

ONO-1101-32 試験の SAF 151 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 に示した。

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）[29] 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）[29] 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。

前治療及び併用治療を表 2.7.3.3-2 に示した。

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（0%）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。

登録～登録 96 時間後までに、ONO-1101 群及び無治療群で、Ⅰ群抗不整脈薬はそれぞれ 4 名（5.3%）及び 5 名（6.7%）、Ⅱ群抗不整脈薬はそれぞれ 1 名（1.3%）及び 11 名（14.7%）、Ⅲ群抗不整脈薬はそれぞれ 3 名（3.9%）及び 7 名（9.3%）、Ⅳ群抗不整脈薬はそれぞれ 2 名（2.6%）及び 0 名、ジギタリス製剤はそれぞれ 2 名（2.6%）及び 1 名（1.3%）で併用された。最も多く併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 72 名（94.7%）及び 72 名（96.0%）の被験者で併用され、次に多く併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 27 名（35.5%）及び 18 名（24.0%）の被験者で併用された。登録～登録 96 時間後

までに最も多く併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 36 名（47.4%）及び 33 名（44.0%）、次に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 29 名（38.7%）の被験者で併用された。その他、登録～登録 96 時間後までにいずれかの群で 30%以上の被験者に併用された薬剤はバソプレシンであり、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ 34 名（44.7%）及び 35 名（46.7%）の被験者で併用された。登録～登録 96 時間後までに、人工呼吸器を併用した被験者は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ 57 名（75.0%）及び 51 名（68.0%）であり、血液浄化を使用した被験者は ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ 30 名（39.5%）及び 32 名（42.7%）であった。

登録 96 時間後以降にⅡ群抗不整脈薬（β遮断薬）を使用した被験者は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ 14 名（18.4%）及び 12 名（16.0%）であった。最も多く併用された経口又は経皮吸収型β遮断薬はビソプロロールの貼付剤であり、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ 11 名（14.5%）及び 4 名（5.3%）であった。

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-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

	全体 N = 151 n（%）	ONO-1101群 N = 76 n（%）	無治療群 N = 75 n（%）
性別			
男性	90 (59.6)	52 (68.4)	38 (50.7)
女性	61 (40.4)	24 (31.6)	37 (49.3)
年齢（歳）			
< 70	73 (48.3)	37 (48.7)	36 (48.0)
>= 70	78 (51.7)	39 (51.3)	39 (52.0)
Mean (SD)	67.1 (14.5)	67.8 (13.8)	66.4 (15.2)
Median	70.0	70.0	70.0
Min - Max	26 - 92	26 - 92	31 - 89
体重（kg）			
n	151	76	75
Mean (SD)	59.52 (14.71)	59.16 (16.05)	59.88 (13.31)
Median	57.80	57.73	58.30
Min - Max	31.0 - 116.9	31.0 - 116.9	33.1 - 108.5
体温（深部温）（℃）			
n	150	75	75
Mean (SD)	37.50 (1.19)	37.43 (1.20)	37.57 (1.19)
Median	37.50	37.50	37.50
Min - Max	33.5 - 40.8	33.5 - 39.9	34.7 - 40.8
診断名			
心房細動	29 (19.2)	17 (22.4)	12 (16.0)
心房粗動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性頻脈	121 (80.1)	58 (76.3)	63 (84.0)
心房細動・心房粗動併発	1 (0.7)	1 (1.3)	0 (0.0)
心血管系疾患の既往歴の有無			
無	147 (97.4)	73 (96.1)	74 (98.7)
有	4 (2.6)	3 (3.9)	1 (1.3)

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-1101-32 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

	全体 N = 151 n（%）	ONO-1101群 N = 76 n（%）	無治療群 N = 75 n（%）
基礎心疾患名			
心血管系疾患の既往歴			
心房細動	1 (0.7)	1 (1.3)	0 (0.0)
脳梗塞	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.3)
高血圧	2 (1.3)	2 (2.6)	0 (0.0)
心筋梗塞	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.3)
合併症			
慢性心房細動	13 (8.6)	8 (10.5)	5 (6.7)
狭心症	5 (3.3)	3 (3.9)	2 (2.7)
大動脈瘤	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.7)
大動脈弁狭窄	1 (0.7)	1 (1.3)	0 (0.0)
不整脈	1 (0.7)	1 (1.3)	0 (0.0)
心房細動	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.7)
心不全	5 (3.3)	3 (3.9)	2 (2.7)
慢性心不全	6 (4.0)	3 (3.9)	3 (4.0)
うっ血性心不全	1 (0.7)	1 (1.3)	0 (0.0)
心筋症	3 (2.0)	2 (2.6)	1 (1.3)
冠動脈疾患	1 (0.7)	1 (1.3)	0 (0.0)
高血圧	56 (37.1)	31 (40.8)	25 (33.3)
悪性心膜炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.3)
プリンツメタル狭心症	2 (1.3)	2 (2.6)	0 (0.0)
上室性期外収縮	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.3)
急性冠動脈症候群	1 (0.7)	1 (1.3)	0 (0.0)
ストレス心筋症	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.7)
心機能障害	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.3)
特定の合併症			
敗血症	151 (100.0)	76 (100.0)	75 (100.0)
敗血症性ショック	137 (90.7)	69 (90.8)	68 (90.7)
急性腎障害	98 (64.9)	44 (57.9)	54 (72.0)
急性呼吸窮迫症候群	31 (20.5)	19 (25.0)	12 (16.0)
熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷	8 (5.3)	5 (6.6)	3 (4.0)
播種性血管内凝固症候群（DIC）	46 (30.5)	24 (31.6)	22 (29.3)
脂質異常症	34 (22.5)	15 (19.7)	19 (25.3)
糖尿病	46 (30.5)	19 (25.0)	27 (36.0)

MedDRA ver 22.0J

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-1101-32 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

	全体 N = 151 n（%）	ONO-1101群 N = 76 n（%）	無治療群 N = 75 n（%）
感染部位			
呼吸器	45 (29.8)	22 (28.9)	23 (30.7)
腹部	34 (22.5)	18 (23.7)	16 (21.3)
カテーテル関連血流感染	4 (2.6)	1 (1.3)	3 (4.0)
尿路	24 (15.9)	9 (11.8)	15 (20.0)
骨	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)
関節	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚	12 (7.9)	8 (10.5)	4 (5.3)
不明	21 (13.9)	10 (13.2)	11 (14.7)
その他	9 (6.0)	7 (9.2)	2 (2.7)
直近の手術歴の有無			
無	118 (78.1)	58 (76.3)	60 (80.0)
有	33 (21.9)	18 (23.7)	15 (20.0)
ICU入室から登録までの時間（h）			
n	151	76	75
Mean (SD)	14.68 (12.99)	15.82 (13.37)	13.52 (12.57)
Median	11.10	12.74	8.70
Min - Max	0.6 - 62.8	1.6 - 62.8	0.6 - 50.1
心拍数（bpm）			
< 120	89 (60.1)	43 (58.9)	46 (61.3)
>= 120	59 (39.9)	30 (41.1)	29 (38.7)
欠測	3	3	0
Mean (SD)	117.5 (14.0)	117.4 (14.7)	117.6 (13.4)
Median	114.0	112.0	114.0
Min - Max	99 - 167	99 - 160	99 - 167
左室駆出率（LVEF）（%）			
< 50	53 (35.3)	28 (37.3)	25 (33.3)
>= 50	97 (64.7)	47 (62.7)	50 (66.7)
欠測	1	1	0
Mean (SD)	55.13 (15.43)	54.01 (14.47)	56.24 (16.35)
Median	55.90	55.30	56.20
Min - Max	12.5 - 89.6	19.2 - 83.9	12.5 - 89.6
収縮期血圧（mmHg）			
n	151	76	75
Mean (SD)	119.3 (22.2)	121.1 (22.9)	117.4 (21.4)
Median	115.0	118.0	114.0
Min - Max	85 - 202	87 - 202	85 - 169

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-1101-32 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

	全体 N = 151 n（%）	ONO-1101群 N = 76 n（%）	無治療群 N = 75 n（%）
拡張期血圧（mmHg）			
n	151	76	75
Mean (SD)	64.8 (14.5)	65.6 (14.5)	64.0 (14.4)
Median	62.0	63.0	60.0
Min - Max	40 - 131	40 - 131	40 - 112
平均血圧（mmHg） [a)]			
n	151	76	75
Mean (SD)	83.0 (14.9)	84.1 (14.5)	81.8 (15.3)
Median	80.0	82.5	77.0
Min - Max	65 - 132	65 - 132	65 - 120
動脈血乳酸値（mmol/L）			
< 2	59 (39.1)	29 (38.2)	30 (40.0)
>= 2	92 (60.9)	47 (61.8)	45 (60.0)
Mean (SD)	3.22 (2.64)	3.28 (2.47)	3.17 (2.81)
Median	2.30	2.45	2.20
Min - Max	0.4 - 19.0	0.4 - 13.6	0.7 - 19.0
動脈血酸素分圧（PaO_2）（mmHg）			
n	151	76	75
Mean (SD)	110.4 (49.5)	108.3 (49.7)	112.5 (49.5)
Median	95.3	95.9	95.2
Min - Max	48 - 409	48 - 409	53 - 294
動脈血二酸化炭素分圧（$PaCO_2$）（mmHg）			
n	151	76	75
Mean (SD)	36.9 (10.8)	39.0 (11.6)	34.7 (9.6)
Median	35.2	36.8	34.0
Min - Max	18 - 94	22 - 94	18 - 79
PaO_2/F_IO_2比（mmHg）			
n	151	76	75
Mean (SD)	285.7 (137.4)	275.6 (126.5)	296.0 (147.8)
Median	262.5	255.7	277.5
Min - Max	69 - 905	80 - 694	69 - 905
pH			
< 7.35	47 (31.1)	28 (36.8)	19 (25.3)
>= 7.35	104 (68.9)	48 (63.2)	56 (74.7)
Mean (SD)	7.383 (0.091)	7.370 (0.100)	7.395 (0.079)
Median	7.393	7.392	7.396
Min - Max	7.08 - 7.55	7.08 - 7.53	7.15 - 7.55

a）平均血圧は下記の式を用いて算出した。
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-1101-32 試験）（続き 4）

解析対象集団：SAF

	全体 N = 151 n（%）	ONO-1101群 N = 76 n（%）	無治療群 N = 75 n（%）
重炭酸イオン（HCO_3^-）（mmol/L）			
n	151	76	75
Mean (SD)	21.3 (4.5)	21.8 (4.2)	20.8 (4.7)
Median	21.2	22.1	20.5
Min - Max	10 - 36	10 - 36	12 - 36
塩基余剰（BE）（mmol/L）			
n	151	76	75
Mean (SD)	-3.0 (4.8)	-2.6 (5.0)	-3.5 (4.7)
Median	-2.9	-2.4	-3.9
Min - Max	-19 - 12	-19 - 12	-14 - 8
pH＜7.4かつ重炭酸イオン（HCO_3^-）＜24 mmol/L			
該当	63 (41.7)	32 (42.1)	31 (41.3)
非該当	88 (58.3)	44 (57.9)	44 (58.7)
pH＜7.4かつ動脈血二酸化炭素分圧（$PaCO_2$）＞45 mmHg			
該当	21 (13.9)	17 (22.4)	4 (5.3)
非該当	130 (86.1)	59 (77.6)	71 (94.7)
BNP（pg/mL）			
n	149	74	75
Mean (SD)	691.4 (1231.7)	776.1 (1124.3)	607.9 (1331.5)
Median	288.3	319.3	208.1
Min - Max	3 - 10641	17 - 5086	3 - 10641
CK-MB（U/L）			
n	148	74	74
Mean (SD)	32.3 (125.4)	44.8 (173.4)	19.8 (35.4)
Median	10.0	9.5	11.0
Min - Max	3 - 1378	3 - 1378	3 - 258
トロポニンI（ng/mL）			
n	149	75	74
Mean (SD)	25.764 (219.760)	3.799 (13.247)	48.026 (311.025)
Median	0.140	0.106	0.145
Min - Max	0.00 - 2634.40	0.01 - 103.00	0.00 - 2634.40

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-1101-32 試験）（続き 5）

解析対象集団：SAF

	全体 N = 151 n（%）	ONO-1101群 N = 76 n（%）	無治療群 N = 75 n（%）
SOFAスコア（合計）			
n	151	76	75
Mean (SD)	10.1 (3.0)	10.0 (3.1)	10.1 (3.0)
Median	10.0	10.0	10.0
Min - Max	2 - 20	2 - 18	4 - 20
呼吸のスコア			
n	151	76	75
Mean (SD)	1.9 (1.2)	1.9 (1.1)	2.0 (1.2)
Median	2.0	2.0	2.0
Min - Max	0 - 4	0 - 4	0 - 4
凝固のスコア			
n	151	76	75
Mean (SD)	1.2 (1.3)	1.3 (1.3)	1.1 (1.2)
Median	1.0	1.0	1.0
Min - Max	0 - 4	0 - 4	0 - 4
肝のスコア			
n	151	76	75
Mean (SD)	0.5 (0.7)	0.5 (0.8)	0.4 (0.7)
Median	0.0	0.0	0.0
Min - Max	0 - 2	0 - 2	0 - 2
循環のスコア			
n	151	76	75
Mean (SD)	3.5 (0.8)	3.5 (0.7)	3.5 (0.8)
Median	4.0	4.0	4.0
Min - Max	0 - 4	0 - 4	0 - 4
腎のスコア			
n	151	76	75
Mean (SD)	1.2 (1.2)	1.0 (1.1)	1.4 (1.2)
Median	1.0	1.0	1.0
Min - Max	0 - 4	0 - 4	0 - 4
意識のスコア			
n	151	76	75
Mean (SD)	1.7 (1.4)	1.8 (1.4)	1.6 (1.4)
Median	2.0	2.0	1.0
Min - Max	0 - 4	0 - 4	0 - 4

SOFAスコア（合計）は、呼吸、凝固、肝、循環、腎、意識の各項目スコア0～4の合計（最大スコア24）。

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-1101-32 試験）（続き 6）

解析対象集団：SAF

	全体 N = 151 n（%）	ONO-1101群 N = 76 n（%）	無治療群 N = 75 n（%）
APACHE IIスコア			
n	151	76	75
Mean (SD)	22.7 (8.7)	23.1 (8.9)	22.2 (8.6)
Median	21.0	22.0	21.0
Min - Max	4 - 45	6 - 43	4 - 45
eGFR（mL/min/1.73m^2）			
n	151	76	75
Mean (SD)	43.8 (31.1)	48.9 (32.4)	38.6 (29.0)
Median	33.3	40.8	29.7
Min - Max	3 - 173	7 - 173	3 - 145

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.1-7］

表 2.7.3.3-2　前治療及び併用治療（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

	全体	登録前		登録～登録96時間後[a)]まで		登録96時間以降	
		ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群	無治療群
	N = 151	N = 76	N = 75	N = 76	N = 75	N = 76	N = 75
	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
Ⅰ群抗不整脈薬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.3)	5 (6.7)	1 (1.3)	2 (2.7)
Ⅱ群抗不整脈薬[b)]	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	11 (14.7)	14 (18.4)	12 (16.0)
カルベジロール（経口剤）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
ビソプロロール（経口剤）	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.6)	3 (4.0)
ビソプロロール（貼付剤）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	11 (14.5)	4 (5.3)
その他β遮断薬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (13.3)	1 (1.3)	7 (9.3)
Ⅲ群抗不整脈薬	3 (2.0)	1 (1.3)	2 (2.7)	3 (3.9)	7 (9.3)	2 (2.6)	3 (4.0)
アミオダロン	3 (2.0)	1 (1.3)	2 (2.7)	3 (3.9)	7 (9.3)	2 (2.6)	3 (4.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ⅳ群抗不整脈薬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)
ジギタリス製剤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテコラミン製剤	151 (100.0)	76 (100.0)	75 (100.0)	76 (100.0)	74 (98.7)	29 (38.2)	25 (33.3)
ドパミン	14 (9.3)	7 (9.2)	7 (9.3)	7 (9.2)	3 (4.0)	3 (3.9)	1 (1.3)
ドブタミン	30 (19.9)	16 (21.1)	14 (18.7)	27 (35.5)	18 (24.0)	9 (11.8)	7 (9.3)
アドレナリン	19 (12.6)	12 (15.8)	7 (9.3)	19 (25.0)	13 (17.3)	1 (1.3)	3 (4.0)
ノルアドレナリン	144 (95.4)	73 (96.1)	71 (94.7)	72 (94.7)	72 (96.0)	24 (31.6)	20 (26.7)

a）登録96時間後は、登録96時間後のすべての観察（水分バランスの評価項目を除く）終了時又は治験中止時とした。
b）すべてのβ遮断薬とした。

表 2.7.3.3-2　前治療及び併用治療（ONO-1101-32 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

		登録前		登録～登録96時間後[a)]まで		登録96時間以降	
	全体	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群	無治療群
	N = 151	N = 76	N = 75	N = 76	N = 75	N = 76	N = 75
	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
バソプレシン	42 (27.8)	19 (25.0)	23 (30.7)	34 (44.7)	35 (46.7)	5 (6.6)	1 (1.3)
フェニレフリン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.9)	7 (9.3)	2 (2.6)	1 (1.3)
PDEⅢ阻害剤	3 (2.0)	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (3.9)	3 (4.0)	1 (1.3)	3 (4.0)
鎮静薬	86 (57.0)	47 (61.8)	39 (52.0)	58 (76.3)	54 (72.0)	36 (47.4)	32 (42.7)
デクスメデトミジン	48 (31.8)	27 (35.5)	21 (28.0)	27 (35.5)	29 (38.7)	21 (27.6)	21 (28.0)
プロポフォール	38 (25.2)	23 (30.3)	15 (20.0)	36 (47.4)	33 (44.0)	21 (27.6)	12 (16.0)
ミダゾラム	17 (11.3)	8 (10.5)	9 (12.0)	22 (28.9)	20 (26.7)	9 (11.8)	6 (8.0)
その他	6 (4.0)	4 (5.3)	2 (2.7)	8 (10.5)	6 (8.0)	6 (7.9)	4 (5.3)
人工呼吸器	101 (66.9)	57 (75.0)	44 (58.7)	57 (75.0)	51 (68.0)	37 (48.7)	31 (41.3)
侵襲的陽圧換気（IPPV）	92 (60.9)	53 (69.7)	39 (52.0)	53 (69.7)	46 (61.3)	33 (43.4)	29 (38.7)
非侵襲的陽圧換気（NPPV）	12 (7.9)	5 (6.6)	7 (9.3)	9 (11.8)	6 (8.0)	5 (6.6)	6 (8.0)
電気的除細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.3)	2 (2.7)	0 (0.0)	2 (2.7)
カテーテルアブレーション	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ペースメーカ治療	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
補助循環装置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)

a）登録96時間後は、登録96時間後のすべての観察（水分バランスの評価項目を除く）終了時又は治験中止時とした。
b）すべてのβ遮断薬とした。

表 2.7.3.3-2　前治療及び併用治療（ONO-1101-32 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

		登録前		登録～登録96時間後[a)]まで		登録96時間以降	
	全体	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群	無治療群
	N = 151	N = 76	N = 75	N = 76	N = 75	N = 76	N = 75
	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
血液浄化	47 (31.1)	23 (30.3)	24 (32.0)	30 (39.5)	32 (42.7)	17 (22.4)	15 (20.0)
持続的腎代替療法（CRRT）	33 (21.9)	15 (19.7)	18 (24.0)	27 (35.5)	27 (36.0)	17 (22.4)	15 (20.0)
間欠的腎代替療法（IRRT）	9 (6.0)	5 (6.6)	4 (5.3)	5 (6.6)	5 (6.7)	2 (2.6)	0 (0.0)
エンドトキシン吸着療法（PMX-DHP）	17 (11.3)	9 (11.8)	8 (10.7)	9 (11.8)	7 (9.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a）登録96時間後は、登録96時間後のすべての観察（水分バランスの評価項目を除く）終了時又は治験中止時とした。
b）すべての β 遮断薬とした。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：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-1101-32 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、薬効評価に適切と考えられる全身状態の患者をエントリーするために「ICU に入室して 72 時間以内の患者」を対象としたが、臨床現場では ICU に入室してから 72 時間以降の患者でも敗血症の炎症を誘引として頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、洞性頻脈）が引き起こされることがある。したがって、敗血症に伴う頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、洞性頻脈）に対する効能又は効果の承認取得後には、ICU 入室後 72 時間以降の患者に対しても、本剤が使用される可能性がある。

また、ONO-1101-32 試験では、副次評価項目にて登録 28 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、「敗血症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」、「進行性の悪性新生物を有する患者」、「患者の家族若しくは本人のいずれか又は両方が積極的な治療を望んでいない患者」及び「ドレナージや手術などの根治的治療を拒否した患者」を除外した。しかし、臨床現場では上記のような死亡の危険性が高い患者においても敗血症による炎症を誘因とする頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、洞性頻脈）が引き起こされることがある。したがって、敗血症に伴う頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、洞性頻脈）に対する効能又は効果の承認取得後には、死亡の危険性が高い患者においても循環動態の安定化のために本剤が使用される可能性がある。

さらに、ONO-1101-32 試験では、本剤の薬効評価に影響を及ぼす可能性があることから「植込み型心臓ペースメーカ若しくは植込み型除細動器又はその両方がある患者」を除外したが、植込み型除細動器の装着患者は心不全患者に多く、心房細動や心房粗動が併発すると心不全を悪化させる悪循環に陥るため、β遮断剤が用いられている。一方で、植込み型心臓ペースメーカを装着している患者では、その装着の主な理由は、本剤の禁忌である房室ブロック（Ⅱ度以上）、洞不全症候群などの徐脈性不整脈であり、これらの患者に本剤が使用される可能性は低いと考える。したがって、本剤の市販後には「植込み型除細動器がある患者」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-1101-32 試験における解析対象集団の除外理由を表 2.7.3.3-3 に示した。

本治験では 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。有効性評価項目における主たる解析集団であるFASは、ONO-1101群が75名、無治療群が75名であり、FAS除外例の内訳は、ONO-1101群では選択基準4に該当せず対象疾患外症例とされた被験者が1名（被験者識別コード：3203001）であった。有効性評価項目における副次的な解析対象集団であるPPSは、ONO-1101群が61名、無治療群が53名であり、PPS除外例の内訳は、ONO-1101群では処置違反例が10名、主要評価不完備例が4名及び不適格例が3名、無治療群では処置違反例が20名、不適格例が2名及びその他の取り扱いが1名（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）であった。

登録後に治験を中止した被験者の治験中止の理由を表2.7.3.3-4に示した。登録後治験中止例は、ONO-1101群16名、無治療群18名であり、登録後治験中止の理由は、ONO-1101群では「被験者が死亡した」が9名、「除外基準に抵触していることが判明した」が3名、「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」が2名並びに「被験者又はその代諾者より治験中止の申出があった」及び「選択基準を満たしていないことが判明した」が各1名、無治療群では「被験者が死亡した」が15名、「除外基準に抵触していることが判明した」が2名及び「被験者又はその代諾者より治験中止の申出があった」が1名であった。

ONO-1101群における、治験薬投与中止の理由を表2.7.3.3-5に示した。治験薬投与中止例は14名であり、治験薬投与中止の理由は、「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」が8名、「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」が3名、「被験者が死亡した」が2名及び「被験者又はその代諾者より治験中止の申出があった」が1名であった。

表 2.7.3.3-3　解析対象集団の除外理由（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：ICS

	ONO-1101群	無治療群	合計
ICS	-	-	173
SAF	76	75	151
SAF除外例	-	-	22
未登録例	-	-	22
FAS	75	75	150
FAS除外例	1	0	1
GCP不遵守例	0	0	0
対象疾患外症例	1	0	1
PPS	61	53	114
PPS除外例	14	22	36
不適格例	3	2	5
処置違反例	10	20	30
主要評価不完備例	4	0	4
その他の取り扱い	0	1	1

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。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者は安全性の解析においてONO-1101群として取り扱った。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.1-1］

表 2.7.3.3-4　登録後治験中止の理由（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 76 n（%）	無治療群 N = 75 n（%）
治験完了例	60 (78.9)	57 (76.0)
登録後治験中止例	16 (21.1)	18 (24.0)
登録後治験中止理由		
被験者又はその代諾者より治験中止の申出があった	1 (1.3)	1 (1.3)
選択基準を満たしていないことが判明した	1 (1.3)	0 (0.0)
除外基準に抵触していることが判明した	3 (3.9)	2 (2.7)
被験者が死亡した	9 (11.8)	15 (20.0)
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	2 (2.6)	0 (0.0)
治験中止時期		
登録から登録24時間後	8 (10.5)	3 (4.0)
登録24時間後から登録96時間後	1 (1.3)	7 (9.3)
登録96時間後から登録168時間後	1 (1.3)	2 (2.7)
登録168時間後から登録28日後	6 (7.9)	6 (8.0)

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.1-3］

表 2.7.3.3-5　治験薬投与中止の理由（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 76 n（%）
治験薬投与中止	14 (18.4)
治験薬投与中止理由	
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	1 (1.3)
治験薬との因果関係の有無にかかわらず下記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	8 (10.5)
低血圧の発現（目安として収縮期血圧が登録直前の値から20%以上の低下を認めた）	6 (7.9)
徐脈の発現（目安として心拍数60回／分以下）	1 (1.3)
その他の有害事象の発現	2 (2.6)
被験者が死亡した	2 (2.6)
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場合	3 (3.9)
治験薬投与中止時期	
登録から登録24時間後	10 (13.2)
登録24時間後から登録96時間後	3 (3.9)
登録96時間後から登録168時間後	0 (0.0)
登録168時間後から登録28日後	1 (1.3)

無治療群に割り付けられONO-1101が投与された被験者1名は、集計対象外とした。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.1-4］

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　有効性の主要評価項目

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）。

表 2.7.3.3-6　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（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101群 N = 75 n（%）	無治療群 N = 75 n（%）
達成割合	41 (54.7)	25 (33.3)
割合の差[a)]	23.1	
[95%CI][a) b)]	[7.1, 37.5]	
Mantel-Haenszel検定[a) c)]	p=0.0031　*	

a）同意取得時の年齢及び登録前心拍数（割付因子）により層別したMantel-Haenszel法を用いて推定した。
b）Newcombeスコアに基づく信頼区間
c）* : p<0.05、N.S. : p>=0.05

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.2-1］

2.7.3.3.2.2　有効性の副次評価項目

1）　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。

表 2.7.3.3-7　心拍数の要約（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：FAS

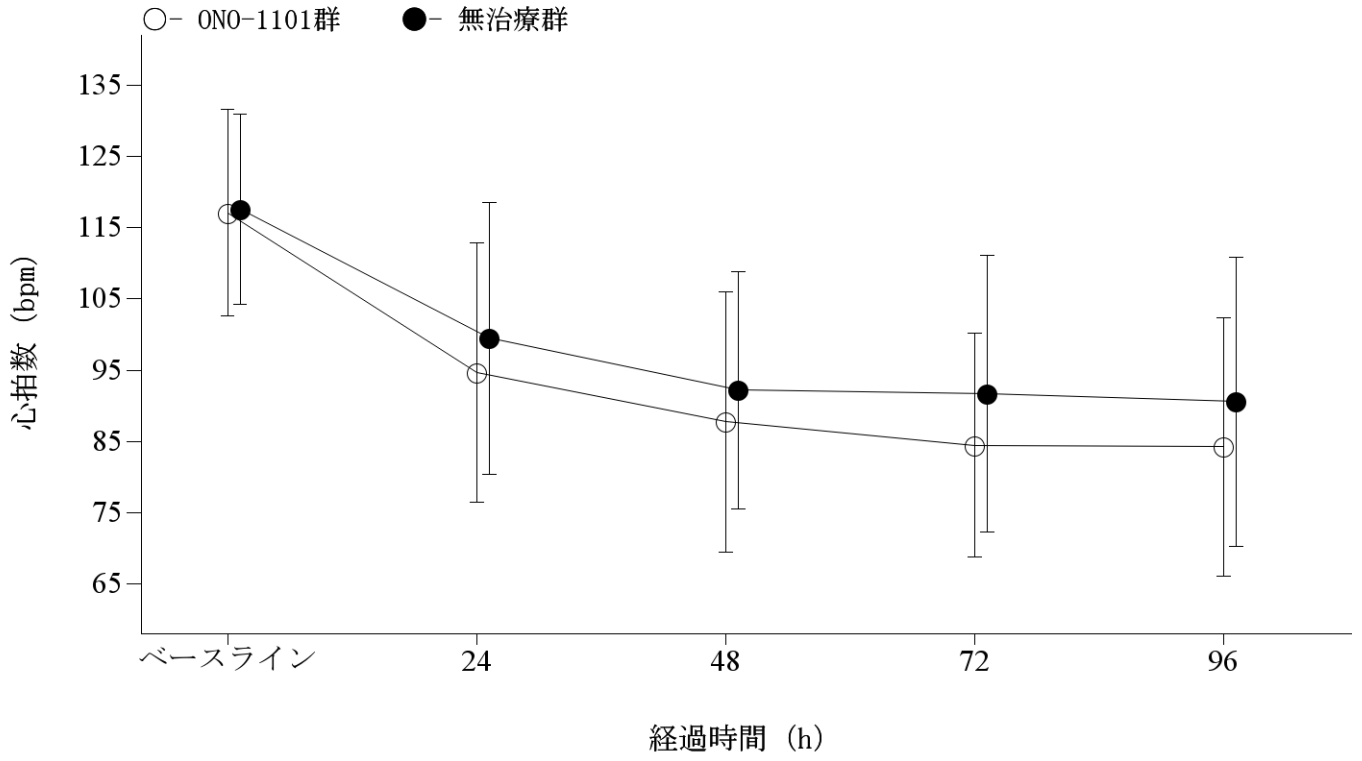
	ONO-1101群 N = 75			無治療群 N = 75		
	実測値	変化量	AUC	実測値	変化量	AUC
心拍数（bpm）						
ベースライン						
n	72			75		
Mean (SD)	117.1 (14.5)			117.6 (13.4)		
Median	111.5			114.0		
Min - Max	99 - 160			99 - 167		
登録24時間後						
n	69	67		72	72	
Mean (SD)	94.7 (18.2)	-22.7 (16.4)		99.5 (19.0)	-17.6 (20.3)	
Median	90.0	-21.0		99.0	-15.0	
Min - Max	63 - 147	-68 - 27		51 - 135	-83 - 24	
登録48時間後						
n	66	64		69	69	
Mean (SD)	87.8 (18.3)	-29.6 (20.1)		92.2 (16.6)	-24.5 (19.3)	
Median	85.5	-29.5		89.0	-27.0	
Min - Max	54 - 144	-98 - 12		63 - 129	-80 - 15	
登録72時間後						
n	66	64		68	68	
Mean (SD)	84.5 (15.7)	-32.7 (16.2)		91.7 (19.4)	-25.0 (22.0)	
Median	84.0	-30.0		88.0	-24.0	
Min - Max	57 - 128	-89 - 3		63 - 147	-98 - 33	
登録96時間後						
n	65	63	67	66	66	72
Mean (SD)	84.3 (18.1)	-32.2 (18.7)	-24.5 (14.2)	90.6 (20.3)	-26.2 (23.6)	-19.7 (15.8)
Median	84.0	-30.0	-22.9	90.0	-23.5	-19.7
Min - Max	48 - 158	-89 - 0	-68 - 6	57 - 147	-107 - 27	-79 - 15
Wilcoxon 順位和検定[a)]	p=0.0557	N.S.	p=0.1811 N.S.	p=0.0739	N.S.	

a）*：p<0.05、N.S.：p>=0.05

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.2-10］

図 2.7.3.3-1　心拍数の推移図（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：FAS



引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：図 14.2-1］

2） 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。

表 2.7.3.3-8 20%以上の徐拍化を認めた被験者割合（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101群 n / N （%）	無治療群 n / N （%）
登録24時間後	31 / 67 (46.3)	25 / 72 (34.7)
登録48時間後	39 / 64 (60.9)	41 / 69 (59.4)
登録72時間後	50 / 64 (78.1)	36 / 68 (52.9)
登録96時間後	43 / 63 (68.3)	36 / 66 (54.5)
登録96時間後の被験者割合に対するFisherの直接確率検定[a)]	p=0.1480 N.S.	

a） * : p<0.05、N.S. : p>=0.05

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.2-11］

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

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）。

表 2.7.3.3-9 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（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101群 N [a)] = 65 n（%）	無治療群 N [a)] = 66 n（%）
達成割合	27 (41.5)	14 (21.2)
Fisherの直接確率検定[b)]	p=0.0146 *	

a） 登録24、48、72及び96時間後の全ての測定値が観察された被験者数とした。
b） * : p<0.05、N.S. : p>=0.05

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.2-12］

4）　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。

表 2.7.3.3-10　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（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：FAS

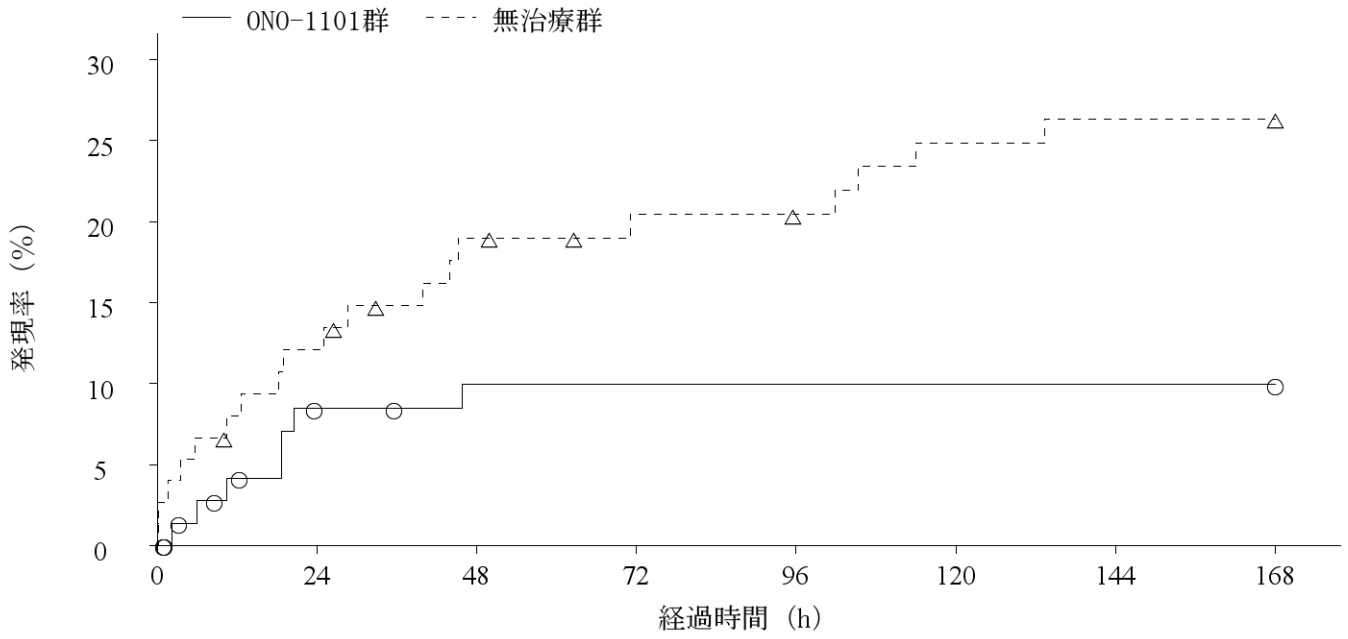
	ONO-1101群 N = 75 n（%）	無治療群 N = 75 n（%）
発現者数	7 (9.3)	19 (25.3)
新たな不整脈の種類の内訳[a)]		
上室性不整脈	5 (6.7)	12 (16.0)
心房細動	4 (5.3)	11 (14.7)
上室性頻脈	1 (1.3)	1 (1.3)
心房粗動	0 (0.0)	1 (1.3)
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (1.3)
心室性不整脈	2 (2.7)	6 (8.0)
心室性頻脈	1 (1.3)	2 (2.7)
心室性期外収縮	0 (0.0)	2 (2.7)
心室細動	1 (1.3)	1 (1.3)
心室性不整脈	0 (0.0)	1 (1.3)
その他	2 (2.7)	3 (4.0)
無脈性電気活動	1 (1.3)	1 (1.3)
房室ブロック	0 (0.0)	1 (1.3)
心停止	1 (1.3)	0 (0.0)
洞性徐脈	0 (0.0)	1 (1.3)
打切り数	68 (90.7)	56 (74.7)
Fisherの直接確率検定[b)]	p=0.0165 *	
log-rank検定[b)]	p=0.0149 *	
ハザード比[c)]	0.357	
[95%CI][c)]	[0.150, 0.849]	
発現率[d)]	9.9	26.3
[95%CI][d)]	[4.9, 19.7]	[17.7, 38.2]

MedDRA ver 22.0J
a）同一被験者で異なる種類の新たな不整脈が発現した場合は、事象ごとに集計した。
b）*：p<0.05、N.S.：p>=0.05
c）治療群を共変量としたCox比例ハザードモデルを用いて推定した。
d）Kaplan-Meier法を用いて推定した。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.2-13］

図 2.7.3.3-2　登録 168 時間後までの新たな不整脈の発現率の Kaplan-Meier 曲線（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：FAS



At risk 数

経過時間（h）	0	24	48	72	96	120	144	168
ONO-1101群	75	63	61	61	61	61	61	61
無治療群	75	65	58	55	54	51	50	50

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：図 14.2-2］

5） 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。

表 2.7.3.3-11 登録 28 日後の死亡率（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：FAS

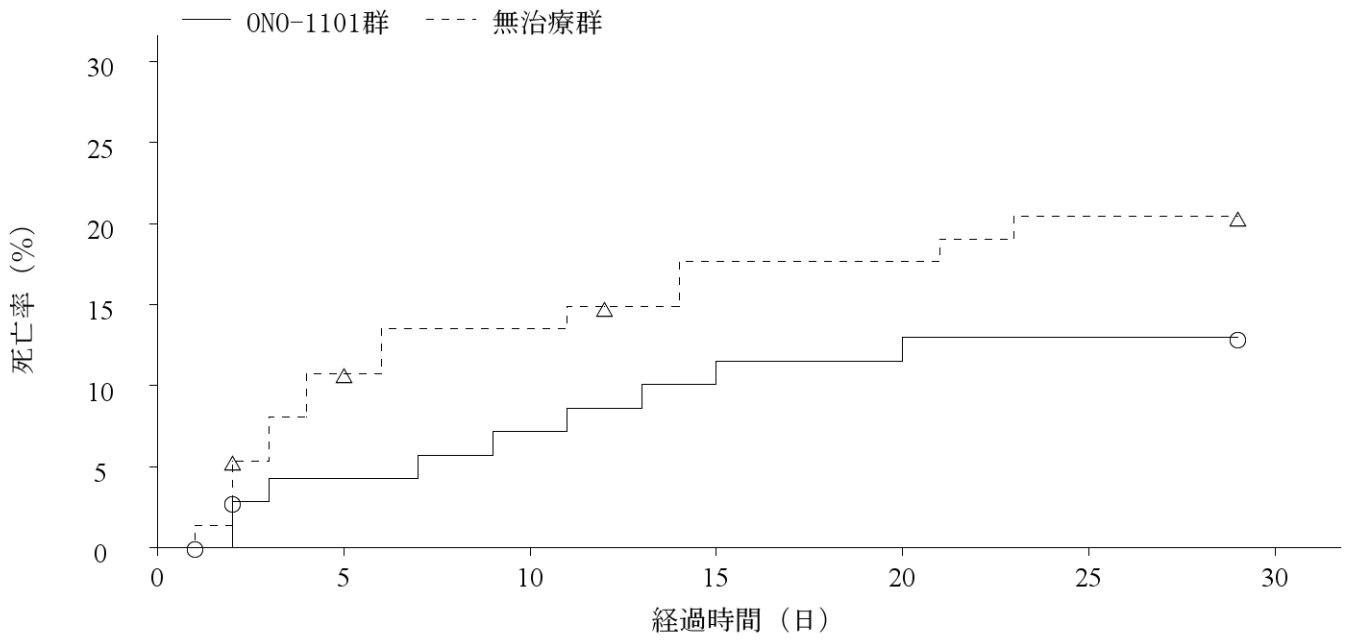
	ONO-1101群 N = 75 n（%）	無治療群 N = 75 n（%）
登録28日後の死亡数	9 (12.0)	15 (20.0)
死亡理由		
多臓器不全	4 (5.3)	4 (5.3)
難治性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	5 (6.7)	11 (14.7)
打切り数	66 (88.0)	60 (80.0)
log-rank検定[a)]	p=0.2205 N.S.	
ハザード比[b)]	0.599	
[95%CI][b)]	[0.262, 1.370]	
登録28日後の死亡率[c)]	13.0	20.4
[95%CI][c)]	[7.0, 23.4]	[12.9, 31.6]

a）* : p<0.05、N.S. : p>=0.05
b）治療群を共変量としたCox比例ハザードモデルを用いて推定した。
c）Kaplan-Meier法を用いて推定した。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.2-25］

図 2.7.3.3-3　登録 28 日後の死亡率の Kaplan-Meier 曲線（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：FAS



At risk 数

経過時間（日）	0	5	10	15	20	25	30
ONO-1101群	75	66	64	62	61	60	0
無治療群	75	66	63	59	59	57	0

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：図 14.2-3］

6） 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。

表 2.7.3.3-12　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（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：FAS

	全体		ONO-1101群		無治療群	
	死亡数 死亡率　（%）	リスク比 [95%CI]	死亡数 死亡率　（%）	リスク比 [95%CI]	死亡数 死亡率　（%）	リスク比 [95%CI]
主要評価項目の達成[a)]						
有	6 / 65 (9.2)	0.39 [0.16, 0.92]	3 / 41 (7.3)	0.34 [0.09, 1.25]	3 / 24 (12.5)	0.50 [0.16, 1.61]
無	18 / 76 (23.7)		6 / 28 (21.4)		12 / 48 (25.0)	
登録168時間後までに新たな不整脈を発現[b)]						
有	11 / 24 (45.8)	4.13 [2.11, 8.08]	3 / 6 (50.0)	5.25 [1.74, 15.84]	8 / 18 (44.4)	3.43 [1.45, 8.12]
無	13 / 117 (11.1)		6 / 63 (9.5)		7 / 54 (13.0)	

a）登録24時間後の心拍数のデータがあり、かつ登録28日後の生存状況のデータが転帰不明ではない被験者を集計対象とした。

b）登録28日後の生存状況のデータが転帰不明ではない被験者を集計対象とした。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.2-27］

7） 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 群と無治療群の治療群間に差は認められなかった。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

登録 24 時間後の心拍数を 60～94 回／分に調節できた被験者の割合、登録 168 時間後までに新たな不整脈を発現した被験者の割合及び登録 28 日後の死亡率に対して、内因性要因（性別、年齢、心拍数、診断名、LVEF、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 及び pH < 7.4 かつ $PaCO_2$ > 45 mmHg）及び外因性要因（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）を層別因子としたサブグループ解析を実施した。

登録 24 時間後の心拍数を 60～94 回／分に調節できた被験者の割合に対するサブグループ解析の結果を［5.3.5.1-1 図 14.2-4］に示した。内因性要因及び外因性要因の各因子のサブグループでは、いずれの群も登録 24 時間後の心拍数を 60～94 回／分に調節できた被験者の割合に明らかな違いは認められなかった。

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に対するサブグループ解析の結果を［5.3.5.1-1 図 14.2-5］に示した。内因性要因及び外因性要因の各因子のサブグループでは、いずれの群も新たな不整脈を発現した被験者の割合に明らかな違いは認められなかった。

登録 28 日後の死亡率に対するサブグループ解析の結果を［5.3.5.1-1 図 14.2-6］に示した。内因性要因及び外因性要因の各因子のサブグループでは、治療群間の登録 28 日後の死亡率に明らかな違いは認められなかった。

また、登録 24 時間後の心拍数を 60～94 回／分に調節できた確率の対数オッズを目的変数とし、治療群、割付因子（心拍数、年齢）、調整因子及び治療群と調整因子の交互作用項を説明変数とした logistic 回帰分析を行った結果を［5.3.5.1-1 表 14.2-8］に示した。敗血症性ショックの合併において有意な交互作用が認められたが、質的な交互作用ではなく、また、各サブグループに含まれる被験者数が少ないことが影響した可能性もあると考えられた。

以上より、上記の背景因子が有効性評価に与える明らかな影響は認められなかった。

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 本剤の用法及び用量（案）を設定した根拠

本剤の用法及び用量（案）は、ONO-1101-32 試験の結果を踏まえ、「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、維持量は適宜増減する。ただし、最大用量は 20μg/kg/min を超えないこと。」と設定した。この用法及び用量（案）は敗血症に伴う頻脈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-1101-32 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。

2.7.3.4.1.1 国内臨床研究

ONO-1101-32 試験の用法・用量の設定根拠として用いた国内臨床研究の一覧を表 2.7.3.4-1 に示す。

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 ／併用薬	有効性	安全性	出典
1	敗血症におけるランジオロールの有用性	敗血症／ 本剤群 29 名、 非投与群 38 名	記載なし	不明／不明	本剤は、有意に心拍数を減少させたが、20/29 名で 100 bpm 以上の頻脈が持続した。28 日後生存率に有意差は認められなかったが、重症例及び不整脈例では、本剤群で生存率が高い傾向がみられた。本剤投与開始後の新たな心房細動の発生はなかった。	記載なし	日集中医誌. 2011;18:308. [31]
2	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	敗血症性ショックに伴う発作性心房細動（食道がんに対し、食道抜去術、胸骨後胃管再建術）／1 名	71 歳／男性	125 μg/kg/時で 1 分間投与の後、 10 μg/kg/時で開始 ／リンゲル液、アルブミン製剤、ノルアドレナリン	本剤投与前の心拍数は 140～160 bpm で心房細動は持続した。その後、本剤投与により、心拍数 130～150 bpm と軽度低下した。投与開始 40 分後、突然心房細動から洞調律へ戻り、心拍数も 80 bpm となった。収縮期血圧も 100～120 mmHg と安定した。	血圧の低下は認めず	日救急医会誌. 2008;19:694.[32]
3	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	縦隔炎による敗血症、発作性心房細動（狭心症にて冠動脈バイパス術）／1 名	72 歳／男性	125 γ で 1 分間投与し、その後 10 γ で 3 日間、5 γ で 1 日間持続投与 ／ラナトシド C、ベラパミル、カルディオバージョン、ジルチアゼム	本剤を 125 γ で 1 分間投与し、その後 10 γ で持続投与したところ、10 分後には心拍数 100 bpm まで低下し、血圧 100/54 mmHg に上昇した。投与開始 20 分後には洞調律となった。	記載なし	日集中医誌. 2008;15:569-70. [33]
4	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	ICU に入床した非心臓・大血管術後／21 名（敗血症 11 名、急性心筋炎 2 名、急性心筋梗塞 2 名、多発外傷 2 名、甲状腺クリーゼ 1 名、その他 3 名）	記載なし	開始投与量は 10.1±12.7 γ、平均投与量 4.9±5.4 γ で、平均投与時間は 52.8±57.8 時間 ／不明	本剤投与 1 時間後の心拍数は、124.1±27.1 から 101.2±14.1 bpm と有意に低下した(p=0.0005)。本剤投与による洞調律化は、46.2%であった。	投与 1 時間後の収縮期血圧は、110.4±17.5 から 104.6±16.5 mmHg と有意に低下(p=0.042)したが臨床的に問題にはならなかった。	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. [34]

表 2.7.3.4-1　国内臨床研究概要一覧（続き 1）

No	文献名	対象／被験者数	年齢／性別	投与量 ／併用薬	有効性	安全性	出典
5	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	術後敗血症性ショック／3 名	52.3±2.1 歳 ／不明	不明 ／ドブタミン、ノルエピネフリン	本剤投与前の心拍数は、135.6±16.6 bpm、投与 12 時間後には、94.3±14.6 bpm にコントロール可能であった。平均動脈圧は低下を示さず一回拍出量は上昇する傾向にあった。投与前の尿量は 2.1±1.9 mL/kg/時、投与 12 時間後は 3.3±2.1 mL/kg/時と尿量の増加傾向を示した。	血圧を抑制せず	日救急医会誌. 2009;20:500.[35]
6	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	敗血症／22 名	記載なし	不明／不明	本剤投与 12 時間後に心拍数は 121±20 bpm から 85±14 bpm へ有意に減少した($p<0.0001$)。平均動脈圧、PaO_2/F_IO_2 比、中心静脈圧は有意な変化を認めなかった。一方、56%に生じた不整脈(10/18 名)は全症例で洞調律に復帰した($p=0.0003$)。	投与期間中の低血圧を 0.28 件／人日の割合で認めたが、対象薬剤が原因と考えられる事象は 2 件のみ	日集中医誌. 2010;17:357.[36]
7	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	敗血症（穿孔性腹膜炎）／1 名	60 歳／男性	不明／不明	本剤投与前の心拍数は、120 bpm であった。本剤持続投与を開始したところ、血圧の変動は殆ど認めず、心拍数を 80～90 bpm にコントロールでき、安定した循環動態を維持できた。	血圧の変動は殆ど認めず	日集中医誌. 2010;17:368.[37]
8	Successful management of tachycardiac atrial fibrillation in a septic patient with landiolol	敗血症（上腸管膜動脈閉塞による敗血症性腹膜炎）／1 名	75 歳／男性	5γで開始、15 分後に 2～3γで維持 ／不明	本剤投与前の心拍数は、150 bpm であった。本剤投与後 15 分で心拍数は 80 bpm 前後、肺動脈圧 30 mmHg と低下し安定した。収縮期血圧は 120 mmHg に上昇し安定した。	記載なし	Anesthesia and analgesia. 2005;100:294.[38]
9	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	難治性の発作性心房細動（敗血症性ショック）／1 名	52 歳／男性	2γで開始、第 7 病日、20γに増量 ／ノルアドレナリン、バソプレシン、ジゴキシン、ベラパミル、アデノシン	第 2 病日より本剤を、2γで投与開始したところ心拍数 110 bpm でコントロールされた。第 7 病日に、20γまで増量したところ、洞調律へ復帰した。	記載なし	Journal of anesthesia. 2008;22:1.[39]

表 2.7.3.4-1　国内臨床研究概要一覧（続き 2）

No	文献名	対象／被験者数	年齢／性別	投与量 ／併用薬	有効性	安全性	出典
10	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	研究 1 敗血症時の頻脈性発作性心房細動／10 名	記載なし	投与開始量 3.40±3.13γ、最高投与量は 7.50±4.93γ ／不明	心機能正常例では 5γ、心機能低下例では 1γ で開始。洞調律回復は 60%、 投与前後で 心拍数 157±17→92±15 bpm(p＜0.0001)、 収縮期血圧 118±24→107±28 mmHg(p=0.19)、 拡張期血圧 65±15→59±12 mmHg(p=0.05)、 心係数 3.72±1.08→2.76±0.22 L/min/m^2(p=0.15)、 1 回拍出係数 23.8±5.4→28.6±3.8 mL/beat/m^2(p=0.26) であった。	記載なし	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.[40]
		研究 2 過去 3 年間で敗血症時の頻脈性発作性心房細動／20 名	記載なし	不明／不明	投与後の心拍数減少量は、本剤がジゴキシン、シベンゾリンと比べて大きかった。本剤投与による除細動成功率は本剤 67%、ジゴキシン 29%、シベンゾリン 50%であった。	血圧の薬剤間の有意差は、認められなかった。	
11	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	敗血症時の発作性心房細動／1 名	記載なし	2γ で投与を開始し、2γ ずつ 6γ まで漸増 ／ドパミン製剤	本剤投与開始後に心拍数の減少がみられ始めた 6γ での投与量を維持したところ発作性心房細動は洞調律化し、心拍数は 100 bpm 程に落ち着き、血圧は上昇した。	記載なし	ICU と CCU. 2012;36:671-6.[41]
12	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	蜂窩織炎による敗血症／1 名	81 歳／女性	0.06 mg/kg をボーラス投与 ／フェンタニル、レミフェンタニル、ディプリバン、フェニレフリン、電気的除細動。	本剤投与前に心拍数 140～160 bpm の頻脈性心房細動をきたし、発作性上室性頻拍症へ移行した。除細動を行ったが改善しないため、本剤 0.06 mg/kg をボーラス投与した。その結果、心拍数は 60～80 bpm、血圧 80～120/35～60 mmHg となり、循環動態が安定した。	記載なし	神奈川医学会雑誌. 2013;40:302.[42]

表 2.7.3.4-1　国内臨床研究概要一覧（続き 3）

No	文献名	対象／被験者数	年齢／性別	投与量 ／併用薬	有効性	安全性	出典
13	敗血症患者における頻脈性不整脈の検討	敗血症／24 名	記載なし	初回投与量は 0.4～12.5γ ／不明	記載なし	記載なし	日集中医誌. 2014;21:341-5.[43]
14	当センターにおけるランジオロール塩酸塩の使用経験	救命救急センターに入院した患者（多発外傷、敗血症など）／28 名	平均年齢 70.5 歳 ／男女比 18：10	概ね 4γで投与 ／不明	頻脈時のリズムは、洞性：心房細動=17：11 であった。本剤は、概ね 4γで投与し、投与後に心拍数を減少させた。	収縮期血圧変動なし	蘇生. 2014;33:177.[44]
15	Landiolol, an ultra-short-acting β1-blocker, is useful for managing supraventricular tachyarrhythmias in sepsis	敗血症に伴う上室性頻脈性不整脈 ／本剤群 39 名、非投与群 22 名	70.7±12.3 歳	投与開始： 6.27±5.80γ 1 時間後： 6.12±4.72γ 8 時間後： 5.47±4.10γ 24 時間後： 4.17±4.28γ ／不明	本剤群では、非投与群と比較して顕著に心拍数を低下させた（投与 24 時間後に本剤群 145±14 bpm から 90±20 bpm、非投与群 136±21 bpm から 109±18 bpm、p＜0.05）。 投与後 1、8 及び 24 時間後の時点で、本剤群はコントロール群と比較して、洞調律へ復帰した割合も高かった。	循環動態（血圧、心係数）を悪化させなかった。	World J Crit Care Med. 2015;4:251-7.[45]
16	Efficacy of landiolol for the treatment of junctional ectopic tachycardia resulting from sepsis	敗血症／1 名	4 歳／女性	1～3γ ／アデノシン、フェニルレフリン、電気的除細動	心拍数が 190 bpm となり、発作性上室性不整脈の疑いでアデノシンが静注されたが、頻脈は持続した。異所性接合部頻拍に対しては本剤 1γの点滴静注を開始し、3γに増量した。1 時間以内に心拍数は 140 bpm となった。15 時間後、洞調律に復帰し、心拍数は 112 bpm となった。	収縮期血圧 79 mmHg の血圧低下を呈し、フェニレフリン投与を要した。	Cardiol Young. 2016;26:183-7.[46]

表 2.7.3.4-1　国内臨床研究概要一覧（続き 4）

No	文献名	対象／被験者数	年齢／性別	投与量 ／併用薬	有効性	安全性	出典
17	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	敗血症性ショックに伴う頻脈性心房細動／1 名	73 歳／女性	0.5～1γで投与を開始し、3γまで漸増 ／ノルアドレナリン、バソプレシン、ドブタミン、ミルリノン	ミルリノン併用下にて本剤 0.5γで再開し、血圧低下せず 3γまで増量した。心拍数 177 bpm から、2 時間後 153 bpm、4 時間後 143 bpm に改善した。翌日にはドブタミン中断、ノルアドレナリン減量し、心拍数 131 bpm に改善。翌々日にはノルアドレナリン中断、心拍数 99 bpm に改善。ICU 入室 6 日後抜管し、ICU を退出した。	0.5 又は 1γで投与を開始したが、血圧が低下し、投与中断。	日集中医誌. 2016;23 Suppl:804.[47]
18	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	敗血症性ショックに伴う頻脈性不整脈（洞性頻脈 6 名、心房細動 13 名）／19 名	記載なし	投与開始： 2.6±1.9γ ／ノルアドレナリン	投与前後で心拍数は有意に減少した（p＜0.0001）。心房細動 13 名のうち 11 名（84.6%）が洞調律に回復した。	投与前後で血圧に有意な変化は見られなかった（p＝0.1045）。使用を中止した症例はなかった。	日集中医誌. 2016;23 Suppl:422.[48]
19	敗血症性 DIC における塩酸ランジオロールの影響	敗血症性 DIC ／本剤群 10 名、非投与群 25 名	記載なし	記載なし	本剤の投与の有無で 28 日生存率について後ろ向きに評価した。28 日生存／死亡は、非投与群は生存 15 名／死亡 10 名、本剤群で生存 10 名／死亡 0 名であった（P=0.03）。	記載なし	日集中医誌. 2015;22 Suppl: DP86-2.[49]

2.7.3.4.1.2 ONO-1101-32 試験の用法・用量

治験薬 1 バイアル（150 mg 含有製剤）につき、原則、生理食塩液 50 mL に溶解し、ONO-1101 溶解液（薬液濃度 3 mg/mL）を調製した。調製した ONO-1101 溶解液は、シリンジポンプを用いて、登録後速やかに（原則、2 時間以内）1 μg/kg/min にて静脈内持続投与を開始した。その後、定められた投与手順に従い、適宜、用量調節した。ただし、最大投与量は 20 μg/kg/min を超えないこととした。必須投与期間は登録 96 時間後までとし、任意投与期間は登録 96 時間後から登録 168 時間後までとした。なお、登録 96 時間後のすべての観察（水分バランスの評価項目を除く）終了以降で血行動態が安定したと判断された場合は ONO-1101 の投与終了を検討し、個々の被験者の状態に応じて、経口又は経皮吸収型 β 遮断薬への移行を考慮することとした。

＜用法・用量及び投与期間の設定根拠＞

- 敗血症患者の約半数が、心機能の程度を示す左室駆出率 40%以下と報告されている [30]。中等度から軽度の心機能低下例が組み入れられることが想定されるため、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 1 μg/kg/min とした。
- 国内臨床研究 [31]~[49] において、本剤 1～20 μg/kg/min の静脈内持続投与は安全かつ有効であると複数報告されている。
- 必須投与期間は、敗血症に伴う頻脈性不整脈患者に対する本剤の国内臨床研究 [45] における投与期間（平均値±標準偏差）が 80.7±78.5 時間であったこと、及び敗血症患者の 28 日後の死亡率を改善したエスモロールの臨床研究 [2] の投与期間が 96 時間以上であったことから設定した。また、本剤は短時間作用型の注射剤であることから、漫然と継続投与するのではなく、個々の被験者の状態に応じて経口剤などによる治療に移行する必要がある。一方で、敗血症の治療期間中に β 遮断薬の投与を中断すると、90 日後の死亡率を上昇させることが示唆されている [50]。したがって、必須投与期間終了後のすべての観察（水分バランスの評価項目を除く）終了以降で、有効例及び任意投与期間中に血行動態が安定した被験者においては、経口又は経皮吸収型 β 遮断薬への移行を考慮するように規定した。

2.7.3.4.1.3 ONO-1101-32 試験の結果

ONO-1101-32 試験においては、90.7%（137/151 名）の被験者が敗血症性ショックを有し、左室駆出率は、50%未満が 35.3%（53/151 名）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±標準偏差を示す。本剤の登録 24

時間後の投与量は 5.85±5.59μg/kg/min、平均投与量は 4.15±4.35μg/kg/min、最大投与量は 6.96±6.26μg/kg/min であった。

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（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 時間後までの新たな不整脈の発現（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）。一方、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。副作用の内訳は、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%）であった（［表 2.7.6.1-17］参照）。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、重篤例においても本剤の投与を減量若しくは中止し、カテコラミンを投与するなどの対応で回復又は軽快したことから、臨床上対応可能な事象であることが確認され、本剤の安全性が確認された。

表 2.7.3.4-2　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 76 n（%）
登録24時間後投与量（μg/kg/min）[a)]	
0.0 -< 1.0	10 (15.6)
1.0 -< 5.0	27 (42.2)
5.0 -< 10.0	14 (21.9)
10.0 -< 15.0	6 (9.4)
15.0 -< 20.0	5 (7.8)
>= 20.0	2 (3.1)
n	64
Mean (SD)	5.85 (5.59)
Median	3.26
Min - Max	0.1 - 20.2
登録48時間後投与量（μg/kg/min）[a)]	
0.0 -< 1.0	14 (22.2)
1.0 -< 5.0	31 (49.2)
5.0 -< 10.0	9 (14.3)
10.0 -< 15.0	3 (4.8)
15.0 -< 20.0	4 (6.3)
>= 20.0	2 (3.2)
n	63
Mean (SD)	4.96 (5.63)
Median	3.00
Min - Max	0.0 - 20.2
登録72時間後投与量（μg/kg/min）[a)]	
0.0 -< 1.0	19 (30.2)
1.0 -< 5.0	30 (47.6)
5.0 -< 10.0	6 (9.5)
10.0 -< 15.0	3 (4.8)
15.0 -< 20.0	4 (6.3)
>= 20.0	1 (1.6)
n	63
Mean (SD)	4.12 (5.35)
Median	1.99
Min - Max	0.0 - 20.2

無治療群に割り付けられONO-1101が投与された被験者1名は、集計対象外とした。
最小値（Min）の「0.0」は「0.05未満」を示す。
a）投与量（μg/kg/min）＝（1000×薬液濃度（mg/mL）×投与速度（mL/h））／（60×体重（kg））

表 2.7.3.4-2　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-1101-32 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 76 n（%）
登録96時間後投与量（μg/kg/min）[a)]	
0.0 -< 1.0	18 (40.0)
1.0 -< 5.0	14 (31.1)
5.0 -< 10.0	7 (15.6)
10.0 -< 15.0	2 (4.4)
15.0 -< 20.0	3 (6.7)
>= 20.0	1 (2.2)
n	45
Mean (SD)	4.10 (5.44)
Median	1.51
Min - Max	0.0 - 20.2
登録120時間後投与量（μg/kg/min）[a)]	
n	16
Mean (SD)	5.65 (5.64)
Median	3.95
Min - Max	0.3 - 20.0
登録144時間後投与量（μg/kg/min）[a)]	
n	9
Mean (SD)	5.98 (6.59)
Median	3.29
Min - Max	1.0 - 20.0
登録168時間後投与量（μg/kg/min）[a)]	
n	2
Mean (SD)	2.59 (0.85)
Median	2.59
Min - Max	2.0 - 3.2

無治療群に割り付けられONO-1101が投与された被験者1名は、集計対象外とした。
最小値（Min）の「0.0」は「0.05未満」を示す。
a）投与量（μg/kg/min）＝（1000×薬液濃度（mg/mL）×投与速度（mL/h））／（60×体重（kg））

表 2.7.3.4-2　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-1101-32 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 76 n（%）
平均投与量（μg/kg/min）[b)]	
0.0 -< 1.0	10 (13.5)
1.0 -< 5.0	46 (62.2)
5.0 -< 10.0	9 (12.2)
10.0 -< 15.0	5 (6.8)
15.0 -< 20.0	4 (5.4)
>= 20.0	0 (0.0)
n	74
Mean (SD)	4.15 (4.35)
Median	2.37
Min - Max	0.2 - 19.5
最大投与量（μg/kg/min）[c)]	
n	74
Mean (SD)	6.96 (6.26)
Median	3.99
Min - Max	1.0 - 20.2
最大投与量に到達した時間（h）[c)]	
n	74
Mean (SD)	18.60 (25.34)
Median	7.53
Min - Max	0.2 - 129.2
最大投与量維持時間（h）[c)]	
n	74
Mean (SD)	32.97 (37.05)
Median	16.88
Min - Max	0.4 - 157.4
総投与時間（h）[d)]	
n	74
Mean (SD)	94.49 (43.49)
Median	95.50
Min - Max	0.7 - 196.7

無治療群に割り付けられONO-1101が投与された被験者1名は、集計対象外とした。
b）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
c）必須投与期間及び任意投与期間における最大の投与量とした。
d）総投与時間＝治験薬投与終了時間－治験薬投与開始時間

表 2.7.3.4-2　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-1101-32 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 76 n（%）
累積投与量（mg）	
n	74
Mean (SD)	1526.2 (2110.4)
Median	924.1
Min - Max	5 - 14029
登録から治験薬投与開始までの時間（h）	
n	74
Mean (SD)	1.08 (0.58)
Median	1.01
Min - Max	0.2 - 2.6
登録96時間以降投与	32 (42.1)
登録96時間以降投与した理由	
十分な有効性及び安全性を示しているため	24 (75.0)
代替する治療法がないため	1 (3.1)
経口剤等へ切り替える期間が必要なため	7 (21.9)
その他	0 (0.0)

無治療群に割り付けられONO-1101が投与された被験者1名は、集計対象外とした。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.1-6］

以上より、敗血症に伴う頻脈性不整脈に対し、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 20μg/kg/min を超えない用量で適宜増減する用法及び用量は、有効かつ安全であると判断した。また、副作用が発現した場合においても、本剤の投与を中止又は減量するなどで対応可能であることから、本剤の用法及び用量（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、維持量は適宜増減する。ただし、最大用量は 20μg/kg/min を超えないこと。」を設定した。

〈用法及び用量に関連する注意〉の「7.3 手術時、手術後、心機能低下例、生命に危険のある不整脈及び敗血症に伴う頻脈性不整脈の用法及び用量がそれぞれ異なることに留意すること。」については、効能又は効果により用法及び用量が異なることを注意喚起する目的で設定した。「7.4.5 敗血症に伴う頻脈性不整脈」（体重別静脈内持続投与速度表）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、敗血症に伴う頻脈性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。

「〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉7.5 本剤投与により血圧低下（収縮期血圧 90mmHg を目安とする）あるいは過度の心拍数減少（心拍数 60 回/分を目安とする）が生じた場合は、減量するか投与を中止すること。」については、手術後や心機能低下例の使用と同様に敗血症に伴う不整脈の使用における本剤の減量あるいは投与中止の基準の目安を提示する目的で設定した。「7.7 心拍数及び血圧等に十分に注意し、慎重に、狭い用量幅で用量を調節すること。」、「7.8 投与開始時及び増量時は、慎重かつ頻回に心拍数及び血圧をモニタリングすること。」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節が必要であることから、ONO-1101-32 試験の用量調節の規定を踏まえて設定した。また、ONO-1101-32 試験において、ONO-1101 の投与開始約 2 時間以内（投与量 1～2μg/kg/min）に重篤な副作用として、血圧低下 3 名、心停止 1 名、心拍数減少 1 名が認められた。本剤はβ1遮断薬であり、その作用機序から血圧低下及び徐脈の事象は注意する必要があるため、投与開始時及び増量時の注意喚起として設定した。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

本剤は、敗血症に伴う頻脈性不整脈に対して、経口剤で対応が困難な急性期の心拍数調節を目的とした薬剤として開発しており、急性期の血行動態が安定した場合、引き続き必要に応じて経口剤又は経皮吸収型β遮断薬へ切り替えるため、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） 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） 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.

3） 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.

4） 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. 日臨床会誌. 2010;30:765-70.

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

6） 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.

7） 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.

8） 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.

9） 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.

10） 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.

11） 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.

12） 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.

13） 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.

14） 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.

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

16） 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.

17） 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.

18） 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.

19） 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）インタビューフォーム.

20） Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. Crit Care Med. 2009;37:1670-7.

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

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

23） 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.

24） Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. Crit Care Med. 2011;39:259-65.

25） Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK, Bartlett RH. Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. J Intensive Care Med. 2009;24:35-46.

26） Peng Q, Zhang L, Ai Y, Zhang L. Epidemiology of acute kidney injury in intensive care septic patients based on the KDIGO guidelines. Chin Med J. 2014;127:1820-6.

27） Gordon AC, Perkins GD, Singer M, McAuley DF, Orme RM, Santhakumaran S, et al. Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis. N Engl J Med. 2016;375:1638-48.

28） Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. JAMA 2016;316:509-18.

29） 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.

30） 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.

31）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.

32）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.

33）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.

34）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.

35）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.

36）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.

37）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.

38）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.

39）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.

40）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.

41）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.

42）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.

43）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.

44）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.

45）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.

46）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.

47）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.

48）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.

49）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.

50）Fuchs C, Scheer C, Wauschkuhn S, Vollmer M, Rehberg S, Meissner K, et al. 90-day mortality of severe sepsis and septic shock is reduced by initiation of oral beta-blocker therapy and increased by discontinuation of a pre-existing beta-blocker treatment. Intensive Care Medicine Experimental. 2015;3(Suppl 1):A88.

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 6
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 10
2.7.4.2 有害事象 10
2.7.4.2.1 有害事象の解析 10
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 40
2.7.4.3 臨床検査値の評価 41
2.7.4.3.1 治験期間を通しての臨床検査値 41
2.7.4.3.2 個々の臨床的に重要な異常 41
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 41
2.7.4.4.1 心拍数 41
2.7.4.4.2 血圧、体温（深部温） 41
2.7.4.4.3 12 誘導心電図 49
2.7.4.4.4 左室駆出率（LVEF） 49
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 49
2.7.4.5.1 内因性要因 49
2.7.4.5.2 外因性要因 49
2.7.4.5.3 薬物相互作用 50
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 50
2.7.4.5.5 過量投与 51
2.7.4.5.6 薬物乱用 51
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 51
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 51
2.7.4.6 市販後データ 52
2.7.4.6.1 安全性定期報告書 52
2.7.4.6.2 副作用一覧 52
2.7.4.7 付録 59

表

表2.7.4.1-1 安全性評価試験のデザイン（ONO-1101-32試験） 5
表2.7.4.1-2 治験薬の曝露及び投与状況（ONO-1101-32試験） 7
表2.7.4.2-1 有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-1101-32試験） 11

表2.7.4.2-2　発現率が2%以上の有害事象及び副作用のPT別発現頻度（ONO-1101-32試験）.....13
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-1101-32試験）.....15
表2.7.4.2-4　登録28日後までに死亡した被験者の死亡理由の一覧（ONO-1101-32試験）（ONO-1101群）.....32
表2.7.4.2-5　登録28日後までに死亡した被験者の死亡理由の一覧（ONO-1101-32試験）（無治療群）.....32
表2.7.4.2-6　死亡に至った有害事象及び副作用のSOC・PT別発現頻度（ONO-1101-32試験）.....33
表2.7.4.2-7　重篤な有害事象及び副作用のSOC･PT別発現頻度（ONO-1101-32試験）.....35
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-1101-32試験）.....38
表2.7.4.2-9　特定の有害事象の発現状況（ONO-1101-32試験）.....39
表2.7.4.2-10　有害事象及び副作用のSOC別発現頻度（ONO-1101-32試験）.....40
表2.7.4.4-1　血圧、体温（深部温）の要約（ONO-1101-32試験）.....42
表2.7.4.6-1　副作用一覧（手術時の頻脈性不整脈）.....54
表2.7.4.6-2　副作用一覧（手術後の頻脈性不整脈）.....55
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）.....56
表2.7.4.6-4　副作用一覧（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）.....57
表2.7.4.6-5　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）.....58
表2.7.4.7-1　死亡した被験者の一覧（ONO-1101-32試験）.....60
表2.7.4.7-2　死亡例の有害事象の一覧（ONO-1101-32試験）.....63
表2.7.4.7-3　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（ONO-1101-32試験）.....73
表2.7.4.7-4　投与中止に至った有害事象の一覧（ONO-1101群のみ）（ONO-1101-32試験）.....86

図

図2.7.4.4-1　収縮期血圧及び拡張期血圧の推移図（ONO-1101-32試験）.....46
図2.7.4.4-2　平均血圧の推移図（ONO-1101-32試験）.....47
図2.7.4.4-3　体温（深部温）の推移図.....48

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）
AGML	Acute Gastric Mucosal Lesion	急性胃粘膜病変
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation	－
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	急性呼吸窮迫症候群
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation	播種性血管内凝固
eCRF	electronic Case Report Form	電子症例報告書
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
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction	左室駆出率
Max	maximum	最大限、最大
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Min	minimum	最小限、最低限
$PaCO_2$	Partial pressure of arterial carbon dioxide	動脈血二酸化炭素分圧
pH	Power of hydrogen	水素イオン指数
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
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment	－

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、敗血症に伴う頻脈性不整脈を対象とした後期第Ⅱ／第Ⅲ相試験（ONO-1101-32 試験）の 1 試験のみで評価した。ONO-1101-32 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、同意を取得した被験者のうち登録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-1101-32 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-1101-32）	多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験	1μg/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 20μg/kg/min を超えない用量で適宜調節する。	151 名（登録者数）	敗血症に伴う頻脈性不整脈

ONO-1101-32 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。

ONO-1101 群に発現した有害事象と治験薬との因果関係は、被験者の状態、既往歴、併用薬剤及び発症の時間的関係などを考慮し、次の 2 段階で判定することとした。また、1.の場合は、判定した根拠を eCRF のコメント欄に入力することとした。因果関係が 1.と判定されたものを「副作用」として取り扱った。

1. 関連あり
   治験薬の投与と有害事象の間には、妥当な因果関係が存在する。
2. 関連なし
   治験薬の投与と有害事象の間には、妥当な因果関係が存在しない。

なお、「妥当な因果関係が存在する」とは、確実性の大小にかかわらず、治験薬とその有害事象の間に因果関係があることを示す事実（証拠）や理由があることを指す。

2.7.4.1.2 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 時間後までであるが、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。

表 2.7.4.1-2　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 76 n（%）
登録24時間後投与量（μg/kg/min）[a)]	
0.0 -< 1.0	10 (15.6)
1.0 -< 5.0	27 (42.2)
5.0 -< 10.0	14 (21.9)
10.0 -< 15.0	6 (9.4)
15.0 -< 20.0	5 (7.8)
>= 20.0	2 (3.1)
n	64
Mean (SD)	5.85 (5.59)
Median	3.26
Min - Max	0.1 - 20.2
登録48時間後投与量（μg/kg/min）[a)]	
0.0 -< 1.0	14 (22.2)
1.0 -< 5.0	31 (49.2)
5.0 -< 10.0	9 (14.3)
10.0 -< 15.0	3 (4.8)
15.0 -< 20.0	4 (6.3)
>= 20.0	2 (3.2)
n	63
Mean (SD)	4.96 (5.63)
Median	3.00
Min - Max	0.0 - 20.2
登録72時間後投与量（μg/kg/min）[a)]	
0.0 -< 1.0	19 (30.2)
1.0 -< 5.0	30 (47.6)
5.0 -< 10.0	6 (9.5)
10.0 -< 15.0	3 (4.8)
15.0 -< 20.0	4 (6.3)
>= 20.0	1 (1.6)
n	63
Mean (SD)	4.12 (5.35)
Median	1.99
Min - Max	0.0 - 20.2

無治療群に割り付けられONO-1101が投与された被験者1名は、集計対象外とした。
最小値（Min）の「0.0」は「0.05未満」を示す。
a）投与量（μg/kg/min）＝（1000×薬液濃度（mg/mL）×投与速度（mL/h））／（60×体重（kg））

表 2.7.4.1-2　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-1101-32 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 76 n（%）
登録96時間後投与量（μg/kg/min）[a)]	
0.0 -< 1.0	18 (40.0)
1.0 -< 5.0	14 (31.1)
5.0 -< 10.0	7 (15.6)
10.0 -< 15.0	2 (4.4)
15.0 -< 20.0	3 (6.7)
>= 20.0	1 (2.2)
n	45
Mean (SD)	4.10 (5.44)
Median	1.51
Min - Max	0.0 - 20.2
登録120時間後投与量（μg/kg/min）[a)]	
n	16
Mean (SD)	5.65 (5.64)
Median	3.95
Min - Max	0.3 - 20.0
登録144時間後投与量（μg/kg/min）[a)]	
n	9
Mean (SD)	5.98 (6.59)
Median	3.29
Min - Max	1.0 - 20.0
登録168時間後投与量（μg/kg/min）[a)]	
n	2
Mean (SD)	2.59 (0.85)
Median	2.59
Min - Max	2.0 - 3.2

無治療群に割り付けられONO-1101が投与された被験者1名は、集計対象外とした。
最小値（Min）の「0.0」は「0.05未満」を示す。
a）投与量（μg/kg/min）＝（1000×薬液濃度（mg/mL）×投与速度（mL/h））／（60×体重（kg））

表 2.7.4.1-2　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-1101-32 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 76 n（%）
平均投与量（μg/kg/min）[b)]	
0.0 -< 1.0	10 (13.5)
1.0 -< 5.0	46 (62.2)
5.0 -< 10.0	9 (12.2)
10.0 -< 15.0	5 (6.8)
15.0 -< 20.0	4 (5.4)
>= 20.0	0 (0.0)
n	74
Mean (SD)	4.15 (4.35)
Median	2.37
Min - Max	0.2 - 19.5
最大投与量（μg/kg/min）[c)]	
n	74
Mean (SD)	6.96 (6.26)
Median	3.99
Min - Max	1.0 - 20.2
最大投与量に到達した時間（h）[c)]	
n	74
Mean (SD)	18.60 (25.34)
Median	7.53
Min - Max	0.2 - 129.2
最大投与量維持時間（h）[c)]	
n	74
Mean (SD)	32.97 (37.05)
Median	16.88
Min - Max	0.4 - 157.4
総投与時間（h）[d)]	
n	74
Mean (SD)	94.49 (43.49)
Median	95.50
Min - Max	0.7 - 196.7

無治療群に割り付けられONO-1101が投与された被験者1名は、集計対象外とした。
b）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
c）必須投与期間及び任意投与期間における最大の投与量とした。
d）総投与時間＝治験薬投与終了時間－治験薬投与開始時間

表 2.7.4.1-2　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-1101-32 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 76 n（%）
累積投与量（mg）	
n	74
Mean (SD)	1526.2 (2110.4)
Median	924.1
Min - Max	5 - 14029
登録から治験薬投与開始までの時間（h）	
n	74
Mean (SD)	1.08 (0.58)
Median	1.01
Min - Max	0.2 - 2.6
登録96時間以降投与	32 (42.1)
登録96時間以降投与した理由	
十分な有効性及び安全性を示しているため	24 (75.0)
代替する治療法がないため	1 (3.1)
経口剤等へ切り替える期間が必要なため	7 (21.9)
その他	0 (0.0)

無治療群に割り付けられONO-1101が投与された被験者1名は、集計対象外とした。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.1-6］

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-1101-32 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 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性］に示した。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

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。

表 2.7.4.2-1　有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 77 n（%）	無治療群 N = 74 n（%）
有害事象発現者数	49 (63.6)	44 (59.5)
重篤な有害事象発現者数	9 (11.7)	8 (10.8)
投与中止に至った有害事象発現者数	9 (11.7)	
死亡に至った有害事象発現者数	1 (　1.3)	7 (　9.5)
副作用発現者数	12 (15.6)	
重篤な副作用発現者数	5 (　6.5)	
投与中止に至った副作用発現者数	6 (　7.8)	
死亡に至った副作用発現者数	0 (　0.0)	

登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：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-1101-32 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、2.7.4.2.1.4　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。

表 2.7.4.2-2　発現率が 2%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
	N = 77	N = 74	N = 77
PT	n（%）	n（%）	n（%）
血圧低下	7 (9.1)		5 (6.5)
譫妄	7 (9.1)	3 (4.1)	
便秘	5 (6.5)	3 (4.1)	
下痢	5 (6.5)	2 (2.7)	
低カリウム血症	5 (6.5)	1 (1.4)	
接触皮膚炎	4 (5.2)	4 (5.4)	
心房細動	3 (3.9)	4 (5.4)	
徐脈	2 (2.6)		2 (2.6)
褥瘡性潰瘍	2 (2.6)	1 (1.4)	
播種性血管内凝固	2 (2.6)	1 (1.4)	
低リン酸血症	2 (2.6)	3 (4.1)	
低血圧	2 (2.6)		1 (1.3)
不眠症	2 (2.6)	5 (6.8)	
胸水	2 (2.6)	1 (1.4)	
敗血症性ショック	2 (2.6)	2 (2.7)	
皮膚剥脱	2 (2.6)	1 (1.4)	
貧血	1 (1.3)	2 (2.7)	
浮腫	1 (1.3)	2 (2.7)	
肺炎	1 (1.3)	2 (2.7)	
急性呼吸窮迫症候群		2 (2.7)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.4.2-2　発現率が 2%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
	N = 77	N = 74	N = 77
PT	n（%）	n（%）	n（%）
紅斑		3 (4.1)	
洞性頻脈		2 (2.7)	
心室性期外収縮		2 (2.7)	
心室性頻脈		2 (2.7)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.3.1-4］

ONO-1101-32 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、ONO-1101 群 77 名中及び無治療群 74 名中でそれぞれ、軽度が 18 名（23.4%）及び 20 名（27.0%）、中等度が 15 名（19.5%）及び 11 名（14.9%）、高度が 16 名（20.8%）及び 13 名（17.6%）であった。ONO-1101 群及び無治療群で、有害事象の程度に大きな違いはなかった。副作用の程度は、ONO-1101 群 77 名中、軽度が 4 名（5.2%）、中等度が 2 名（2.6%）、高度が 6 名（7.8%）であった。

いずれかの群で 2 名以上に認められた高度な有害事象は、ONO-1101 群 77 名中及び無治療群 74 名中でそれぞれ、心房細動が 1 名（1.3%）及び 3 名（4.1%）、敗血症性ショックが 1 名（1.3%）及び 2 名（2.7%）、血圧低下が 3 名（3.9%）及び 0 名、急性呼吸窮迫症候群が 0 名及び 2 名（2.7%）であった。高度な副作用は、ONO-1101 群 77 名中、血圧低下が 3 名（3.9%）並びに心停止、肝機能異常、心拍数減少及び低血圧が各 1 名（1.3%）であった。

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-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
全体	49 (63.6)	44 (59.5)	12 (15.6)
軽度	18 (23.4)	20 (27.0)	4 (5.2)
中等度	15 (19.5)	11 (14.9)	2 (2.6)
高度	16 (20.8)	13 (17.6)	6 (7.8)
血液およびリンパ系障害	3 (3.9)	4 (5.4)	
軽度	2 (2.6)	2 (2.7)	
中等度	1 (1.3)	2 (2.7)	
貧血	1 (1.3)	2 (2.7)	
軽度	1 (1.3)	1 (1.4)	
中等度		1 (1.4)	
播種性血管内凝固	2 (2.6)	1 (1.4)	
軽度	1 (1.3)		
中等度	1 (1.3)	1 (1.4)	
低プロトロンビン血症	1 (1.3)	1 (1.4)	
軽度	1 (1.3)	1 (1.4)	
血小板減少症	1 (1.3)		
中等度	1 (1.3)		
心臓障害	9 (11.7)	12 (16.2)	3 (3.9)
軽度	1 (1.3)	7 (9.5)	1 (1.3)

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

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-1101-32 試験）

（続き 1）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
中等度	3 (3.9)	1 (1.4)	1 (1.3)
高度	5 (6.5)	4 (5.4)	1 (1.3)
急性心筋梗塞		1 (1.4)	
高度		1 (1.4)	
心房細動	3 (3.9)	4 (5.4)	
軽度		1 (1.4)	
中等度	2 (2.6)		
高度	1 (1.3)	3 (4.1)	
徐脈	2 (2.6)		2 (2.6)
軽度	1 (1.3)		1 (1.3)
中等度	1 (1.3)		1 (1.3)
心停止	1 (1.3)		1 (1.3)
高度	1 (1.3)		1 (1.3)
心不全	1 (1.3)	1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
中等度	1 (1.3)		
心肺停止	1 (1.3)		
高度	1 (1.3)		
心筋炎		1 (1.4)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

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-1101-32 試験）

（続き 2）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
中等度		1 (1.4)	
洞性頻脈		2 (2.7)	
軽度		2 (2.7)	
上室性期外収縮		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
心室性不整脈		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
心室性期外収縮		2 (2.7)	
軽度		2 (2.7)	
心室細動	1 (1.3)		
高度	1 (1.3)		
心室性頻脈		2 (2.7)	
軽度		2 (2.7)	
頻脈性不整脈		1 (1.4)	
中等度		1 (1.4)	
急性冠動脈症候群		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
無脈性電気活動	1 (1.3)		
高度	1 (1.3)		

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

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-1101-32 試験）

（続き 3）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
ストレス心筋症	1 (1.3)	1 (1.4)	
中等度	1 (1.3)	1 (1.4)	
胃腸障害	15 (19.5)	12 (16.2)	
軽度	9 (11.7)	5 (6.8)	
中等度	3 (3.9)	6 (8.1)	
高度	3 (3.9)	1 (1.4)	
口角口唇炎		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
便秘	5 (6.5)	3 (4.1)	
軽度	4 (5.2)	1 (1.4)	
中等度	1 (1.3)	2 (2.7)	
下痢	5 (6.5)	2 (2.7)	
軽度	4 (5.2)	2 (2.7)	
中等度	1 (1.3)		
出血性十二指腸潰瘍		1 (1.4)	
中等度		1 (1.4)	
小腸炎		1 (1.4)	
中等度		1 (1.4)	
胃潰瘍	1 (1.3)	1 (1.4)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

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-1101-32 試験）

（続き 4）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
軽度	1 (1.3)		
中等度		1 (1.4)	
胃腸出血	1 (1.3)		
高度	1 (1.3)		
血便排泄		1 (1.4)	
中等度		1 (1.4)	
悪心		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
口内炎		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
上部消化管出血	1 (1.3)		
高度	1 (1.3)		
腹膜病変	1 (1.3)		
中等度	1 (1.3)		
胃粘膜病変	1 (1.3)		
高度	1 (1.3)		
腹腔内出血		1 (1.4)	
高度		1 (1.4)	
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (6.5)	4 (5.4)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

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-1101-32 試験）

（続き 5）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
軽度	4 (5.2)	2 (2.7)	
中等度	1 (1.3)	1 (1.4)	
高度		1 (1.4)	
注射部位紅斑	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		
浮腫	1 (1.3)	2 (2.7)	
軽度	1 (1.3)	2 (2.7)	
疼痛	1 (1.3)	1 (1.4)	
中等度	1 (1.3)	1 (1.4)	
発熱	1 (1.3)	1 (1.4)	
軽度	1 (1.3)	1 (1.4)	
カテーテル留置部位疼痛	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		
多臓器機能不全症候群		1 (1.4)	
高度		1 (1.4)	
肝胆道系障害	2 (2.6)	3 (4.1)	2 (2.6)
軽度	1 (1.3)		1 (1.3)
中等度		3 (4.1)	
高度	1 (1.3)		1 (1.3)

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

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-1101-32 試験）

（続き 6）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
肝機能異常	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.3)
中等度		1 (1.4)	
高度	1 (1.3)		1 (1.3)
肝障害		1 (1.4)	
中等度		1 (1.4)	
肝損傷	1 (1.3)		1 (1.3)
軽度	1 (1.3)		1 (1.3)
薬物性肝障害		1 (1.4)	
中等度		1 (1.4)	
感染症および寄生虫症	7 (9.1)	9 (12.2)	
軽度	5 (6.5)	5 (6.8)	
中等度	1 (1.3)	1 (1.4)	
高度	1 (1.3)	3 (4.1)	
蜂巣炎		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		
性器カンジダ症	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

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-1101-32 試験）

（続き 7）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
腸壊疽		1 (1.4)	
高度		1 (1.4)	
口腔カンジダ症	1 (1.3)	1 (1.4)	
軽度	1 (1.3)	1 (1.4)	
肺炎	1 (1.3)	2 (2.7)	
軽度	1 (1.3)	2 (2.7)	
術後創感染	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		
敗血症性ショック	2 (2.6)	2 (2.7)	
中等度	1 (1.3)		
高度	1 (1.3)	2 (2.7)	
皮膚カンジダ		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
クロストリジウム･ディフィシレ感染		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
感染性胸水		1 (1.4)	
中等度		1 (1.4)	
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.6)	2 (2.7)	
軽度	1 (1.3)	2 (2.7)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

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-1101-32 試験）

（続き 8）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
中等度	1 (1.3)		
フレイルチェスト	1 (1.3)		
中等度	1 (1.3)		
皮下血腫		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
耳部損傷		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
気管出血	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		
臨床検査	13 (16.9)	7 (9.5)	6 (7.8)
軽度	7 (9.1)	5 (6.8)	2 (2.6)
中等度	3 (3.9)	2 (2.7)	1 (1.3)
高度	3 (3.9)		3 (3.9)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (1.3)		
中等度	1 (1.3)		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.3)		
中等度	1 (1.3)		
血中マグネシウム減少	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

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-1101-32 試験）

（続き 9）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
血中カリウム減少	1 (1.3)	1 (1.4)	
軽度	1 (1.3)	1 (1.4)	
血圧低下	7 (9.1)		5 (6.5)
軽度	4 (5.2)		2 (2.6)
高度	3 (3.9)		3 (3.9)
血圧上昇		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
心電図ＱＴ延長	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
心拍数減少	1 (1.3)		1 (1.3)
高度	1 (1.3)		1 (1.3)
血中リン減少		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
アンチトロンビンＩＩＩ減少		1 (1.4)	
中等度		1 (1.4)	
駆出率減少	1 (1.3)		1 (1.3)
中等度	1 (1.3)		1 (1.3)

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

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-1101-32 試験）

（続き 10）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (1.3)	1 (1.4)	
軽度	1 (1.3)		
中等度		1 (1.4)	
血中アルカリホスファターゼ増加		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
便潜血	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		
膵酵素増加		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
肝機能検査値上昇		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
代謝および栄養障害	9 (11.7)	5 (6.8)	
軽度	7 (9.1)	4 (5.4)	
中等度	1 (1.3)	1 (1.4)	
高度	1 (1.3)		
耐糖能障害	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		
高血糖	1 (1.3)	1 (1.4)	
軽度	1 (1.3)	1 (1.4)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

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-1101-32 試験）

（続き 11）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
高カリウム血症	1 (1.3)	1 (1.4)	
軽度	1 (1.3)	1 (1.4)	
高ナトリウム血症	1 (1.3)		
高度	1 (1.3)		
低アルブミン血症		1 (1.4)	
中等度		1 (1.4)	
低カルシウム血症	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		
低カリウム血症	5 (6.5)	1 (1.4)	
軽度	4 (5.2)	1 (1.4)	
中等度	1 (1.3)		
低マグネシウム血症		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
低ナトリウム血症	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		
低リン酸血症	2 (2.6)	3 (4.1)	
軽度	2 (2.6)	3 (4.1)	
低亜鉛血症	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

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-1101-32 試験）（続き 12）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (1.4)	
高度		1 (1.4)	
リンパ腫		1 (1.4)	
高度		1 (1.4)	
神経系障害	1 (1.3)		
中等度	1 (1.3)		
脳梗塞	1 (1.3)		
中等度	1 (1.3)		
精神障害	9 (11.7)	10 (13.5)	
軽度	7 (9.1)	8 (10.8)	
中等度	2 (2.6)	2 (2.7)	
譫妄	7 (9.1)	3 (4.1)	
軽度	6 (7.8)	2 (2.7)	
中等度	1 (1.3)	1 (1.4)	
希死念慮を有するうつ病		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
不眠症	2 (2.6)	5 (6.8)	
軽度	1 (1.3)	4 (5.4)	
中等度	1 (1.3)	1 (1.4)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

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-1101-32 試験）（続き 13）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
落ち着きのなさ		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
腎および尿路障害	1 (1.3)	1 (1.4)	
中等度	1 (1.3)	1 (1.4)	
腎障害	1 (1.3)		
中等度	1 (1.3)		
急性腎障害		1 (1.4)	
中等度		1 (1.4)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (5.2)	4 (5.4)	
軽度	2 (2.6)		
中等度	1 (1.3)	1 (1.4)	
高度	1 (1.3)	3 (4.1)	
急性呼吸窮迫症候群		2 (2.7)	
高度		2 (2.7)	
無気肺		1 (1.4)	
中等度		1 (1.4)	
胸水	2 (2.6)	1 (1.4)	
軽度	2 (2.6)	1 (1.4)	
誤嚥性肺炎	1 (1.3)		

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

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-1101-32 試験）

（続き 14）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
中等度	1 (1.3)		
肺水腫		1 (1.4)	
高度		1 (1.4)	
呼吸抑制	1 (1.3)		
高度	1 (1.3)		
皮膚および皮下組織障害	8 (10.4)	12 (16.2)	
軽度	8 (10.4)	12 (16.2)	
水疱		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
褥瘡性潰瘍	2 (2.6)	1 (1.4)	
軽度	2 (2.6)	1 (1.4)	
接触皮膚炎	4 (5.2)	4 (5.4)	
軽度	4 (5.2)	4 (5.4)	
紅斑		3 (4.1)	
軽度		3 (4.1)	
発疹		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
紅斑性皮疹	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

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-1101-32 試験）
（続き 15）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
皮膚びらん	1 (1.3)	1 (1.4)	
軽度	1 (1.3)	1 (1.4)	
皮膚剥脱	2 (2.6)	1 (1.4)	
軽度	2 (2.6)	1 (1.4)	
皮膚潰瘍		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
血管障害	4 (5.2)	2 (2.7)	1 (1.3)
軽度	2 (2.6)	2 (2.7)	
中等度	1 (1.3)		
高度	1 (1.3)		1 (1.3)
低血圧	2 (2.6)		1 (1.3)
軽度	1 (1.3)		
高度	1 (1.3)		1 (1.3)
静脈炎	1 (1.3)	1 (1.4)	
軽度	1 (1.3)	1 (1.4)	
ショック	1 (1.3)		
中等度	1 (1.3)		
出血		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.3.1-3］

2.7.4.2.1.2 死亡

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、死亡した被験者の一覧を表 2.7.4.7-1 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。

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、死亡例の有害事象の一覧を表 2.7.4.7-2 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。

表 2.7.4.2-4　登録 28 日後までに死亡した被験者の死亡理由の一覧（ONO-1101-32 試験）（ONO-1101 群）

被験者識別コード	死亡理由（医師記載）	重篤な有害事象
3210002	敗血症	なし
3220002	多臓器不全	なし
3224007	多臓器不全	なし
3224009	敗血症性ショック、多臓器不全、細菌性肺炎	なし
3224010	多臓器不全、敗血症性ショック	なし
3238002	敗血症	なし
3240004	多臓器不全	なし
3240016	敗血症性ショック	敗血症性ショック（転帰：死亡）
3254002	多臓器不全	なし

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 12.3.1-1］

表 2.7.4.2-5　登録 28 日後までに死亡した被験者の死亡理由の一覧（ONO-1101-32 試験）（無治療群）

被験者識別コード	死亡理由（医師記載）	重篤な有害事象
3204001	敗血症性ショック	なし
3205005	悪性リンパ腫	リンパ腫（転帰：死亡）
3212001	蓄膿	なし
3219001	多臓器不全	なし
3222001	敗血症性ショック	敗血症性ショック（転帰：死亡）
3224001	多臓器不全	多臓器機能不全症候群（転帰：死亡）
3226001	誤嚥性肺炎	なし
3240005	多臓器不全	なし
3240009	急性心筋梗塞	急性心筋梗塞（転帰：死亡）
3240017	心不全	なし
3243002	多臓器不全	なし
3245014	腸壊疽	腸壊疽（転帰：死亡）
3246004	出血性ショック	なし
3247001	急性呼吸窮迫症候群（ARDS）の悪化	急性呼吸窮迫症候群（転帰：死亡）
3248001	敗血症性ショックの悪化	敗血症性ショック（転帰：死亡）

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 12.3.1-2］

表 2.7.4.2-6　死亡に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
SOC	N = 77	N = 74	N = 77
PT	n（%）	n（%）	n（%）
全体	1 (1.3)	7 (9.5)	
心臓障害		1 (1.4)	
急性心筋梗塞		1 (1.4)	
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (1.4)	
多臓器機能不全症候群		1 (1.4)	
感染症および寄生虫症	1 (1.3)	3 (4.1)	
腸壊疽		1 (1.4)	
敗血症性ショック	1 (1.3)	2 (2.7)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (1.4)	
リンパ腫		1 (1.4)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (1.4)	
急性呼吸窮迫症候群		1 (1.4)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.3.2-2］

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

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、重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4.7-3 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。

表 2.7.4.2-7　重篤な有害事象及び副作用の SOC･PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
SOC	N = 77	N = 74	N = 77
PT	n（%）	n（%）	n（%）
全体	9 (11.7)	8 (10.8)	5 (6.5)
心臓障害	2 (2.6)	1 (1.4)	1 (1.3)
急性心筋梗塞		1 (1.4)	
心停止	1 (1.3)		1 (1.3)
心肺停止	1 (1.3)		
胃腸障害	1 (1.3)	1 (1.4)	
上部消化管出血	1 (1.3)		
腹腔内出血		1 (1.4)	
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (1.4)	
多臓器機能不全症候群		1 (1.4)	
感染症および寄生虫症	1 (1.3)	3 (4.1)	
腸壊疽		1 (1.4)	
敗血症性ショック	1 (1.3)	2 (2.7)	
臨床検査	4 (5.2)		4 (5.2)
血圧低下	3 (3.9)		3 (3.9)
心拍数減少	1 (1.3)		1 (1.3)
駆出率減少	1 (1.3)		1 (1.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (1.4)	
リンパ腫		1 (1.4)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (1.4)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.4.2-7　重篤な有害事象及び副作用の SOC･PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
SOC	N = 77	N = 74	N = 77
PT	n（%）	n（%）	n（%）
急性呼吸窮迫症候群		1 (1.4)	
血管障害	1 (1.3)		
ショック	1 (1.3)		

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.3.2-1］

2.7.4.2.1.4　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。

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-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

	有害事象	副作用
	ONO-1101群	ONO-1101群
SOC	N = 77	N = 77
PT	n（%）	n（%）
全体	9 (11.7)	6 (7.8)
心臓障害	2 (2.6)	1 (1.3)
心停止	1 (1.3)	1 (1.3)
無脈性電気活動	1 (1.3)	
感染症および寄生虫症	1 (1.3)	
敗血症性ショック	1 (1.3)	
臨床検査	4 (5.2)	4 (5.2)
血圧低下	3 (3.9)	3 (3.9)
心拍数減少	1 (1.3)	1 (1.3)
駆出率減少	1 (1.3)	1 (1.3)
血管障害	2 (2.6)	1 (1.3)
低血圧	1 (1.3)	1 (1.3)
ショック	1 (1.3)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.3.2-3］

表 2.7.4.2-9　特定の有害事象の発現状況（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
	ONO-1101群 N = 77 n（%）	無治療群 N = 74 n（%）	ONO-1101群 N = 77 n（%）
全体	18 (23.4)	3 (4.1)	10 (13.0)
血圧低下に関する事象	11 (14.3)	2 (2.7)	6 (7.8)
血圧低下	7 (9.1)		5 (6.5)
低血圧	2 (2.6)		1 (1.3)
敗血症性ショック	2 (2.6)	2 (2.7)	
ショック	1 (1.3)		
徐脈に関する事象	6 (7.8)	0 (0.0)	4 (5.2)
徐脈	2 (2.6)		2 (2.6)
心停止	1 (1.3)		1 (1.3)
心肺停止	1 (1.3)		
心拍数減少	1 (1.3)		1 (1.3)
無脈性電気活動	1 (1.3)		
心不全に関する事象	2 (2.6)	1 (1.4)	1 (1.3)
心不全	1 (1.3)	1 (1.4)	
駆出率減少	1 (1.3)		1 (1.3)

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.3.2-4］

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

ONO-1101-32 試験の有害事象及び副作用の SOC 別発現頻度を表 2.7.4.2-10 に示した。

SOC 別で無治療群と比較して ONO-1101 群で発現率が高かった有害事象のカテゴリは、ONO-1101 群 77 名中及び無治療群 74 名中でそれぞれ、胃腸障害が 15 名（19.5%）及び 12 名（16.2%）、臨床検査が 13 名（16.9%）及び 7 名（9.5%）、代謝および栄養障害が 9 名（11.7%）及び 5 名（6.8%）、一般・全身障害および投与部位の状態が 5 名（6.5%）及び 4 名（5.4%）、血管障害が 4 名（5.2%）及び 2 名（2.7%）並びに神経系障害が 1 名（1.3%）及び 0 名であった。

SOC 別の副作用は、ONO-1101 群の 77 名中、臨床検査が 6 名（7.8%）、心臓障害が 3 名（3.9%）、肝胆道系障害が 2 名（2.6%）及び血管障害が 1 名（1.3%）に認められた。

表 2.7.4.2-10　有害事象及び副作用の SOC 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

SOC	有害事象 ONO-1101群 N = 77 n（%）	有害事象 無治療群 N = 74 n（%）	副作用 ONO-1101群 N = 77 n（%）
全体	49 (63.6)	44 (59.5)	12 (15.6)
血液およびリンパ系障害	3 (3.9)	4 (5.4)	
心臓障害	9 (11.7)	12 (16.2)	3 (3.9)
胃腸障害	15 (19.5)	12 (16.2)	
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (6.5)	4 (5.4)	
肝胆道系障害	2 (2.6)	3 (4.1)	2 (2.6)
感染症および寄生虫症	7 (9.1)	9 (12.2)	
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.6)	2 (2.7)	
臨床検査	13 (16.9)	7 (9.5)	6 (7.8)
代謝および栄養障害	9 (11.7)	5 (6.8)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (1.4)	
神経系障害	1 (1.3)		
精神障害	9 (11.7)	10 (13.5)	
腎および尿路障害	1 (1.3)	1 (1.4)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (5.2)	4 (5.4)	
皮膚および皮下組織障害	8 (10.4)	12 (16.2)	
血管障害	4 (5.2)	2 (2.7)	1 (1.3)

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：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-1101-32 試験の死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の詳細については、［5.3.5.1-1　12.3.2　死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述］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-1101-32 試験の臨床検査値の要約（定量値）（血液学的検査、血液生化学的検査）を［5.3.5.1-1　表 14.3.4-1］に示した。また、臨床検査値異常値の発現頻度を［5.3.5.1-1　表 14.3.4-2］に示した。

治験薬投与前から登録 96 時間後までの臨床検査値の推移において、投与前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、合併症である敗血症、敗血症性ショック等の病態進展に伴う変動であり、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

「臨床検査」（MedDRA SOC）に分類された有害事象は、ONO-1101 群 77 名中 13 名（16.9%）、無治療群 74 名中 7 名（9.5%）に認められた。また、「代謝および栄養障害」（MedDRA SOC）に分類された有害事象は、ONO-1101 群で 9 名（11.7%）、無治療群で 5 名（6.8%）に認められた。このうち、バイタルサインに関連する事象（血圧、心拍数、呼吸数、体温）、心電図に関連する事象又は心機能に関連する事象（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参照）以外で、いずれかの群で 2 名以上に認められた有害事象は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ、低カリウム血症が 5 名（6.5%）及び 1 名（1.4%）、低リン酸血症が 2 名（2.6%）及び 3 名（4.1%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

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-1101-32 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［2.7.3.3.2.2　有効性の副次評価項目　1）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 2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象に示した。

2.7.4.4.2 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 2.7.4.2.1.4　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。

表 2.7.4.4-1　血圧、体温（深部温）の要約（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 77		無治療群 N = 74	
	実測値	変化量	実測値	変化量
収縮期血圧（mmHg）				
ベースライン				
n	77		74	
Mean (SD)	121.2 (22.7)		117.2 (21.5)	
Median	118.0		113.0	
Min - Max	87 - 202		85 - 169	
登録24時間後				
n	71	71	71	71
Mean (SD)	113.5 (23.9)	-6.1 (28.1)	116.8 (25.2)	-0.1 (26.7)
Median	112.0	-3.0	115.0	2.0
Min - Max	63 - 168	-127 - 70	70 - 189	-76 - 75
登録48時間後				
n	68	68	68	68
Mean (SD)	120.6 (22.2)	0.6 (24.7)	117.7 (20.4)	0.7 (26.5)
Median	120.0	0.5	114.5	2.0
Min - Max	72 - 171	-66 - 71	82 - 175	-63 - 66
登録72時間後				
n	68	68	67	67
Mean (SD)	118.8 (21.0)	-1.3 (24.2)	123.4 (23.7)	6.3 (29.6)
Median	118.5	-2.0	126.0	12.0
Min - Max	68 - 164	-76 - 55	61 - 177	-53 - 65
登録96時間後				
n	68	68	65	65
Mean (SD)	126.6 (29.0)	6.6 (29.6)	128.0 (23.3)	10.7 (29.9)
Median	130.0	8.5	121.0	12.0
Min - Max	55 - 185	-47 - 81	85 - 183	-46 - 74

無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.4.4-1　血圧、体温（深部温）の要約（ONO-1101-32 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 77		無治療群 N = 74	
	実測値	変化量	実測値	変化量
拡張期血圧（mmHg）				
ベースライン				
n	77		74	
Mean (SD)	65.6 (14.4)		64.0 (14.5)	
Median	63.0		60.0	
Min - Max	40 - 131		40 - 112	
登録24時間後				
n	71	71	71	71
Mean (SD)	63.8 (15.8)	-1.5 (18.1)	63.6 (14.3)	-0.7 (15.2)
Median	62.0	-1.0	60.0	-1.0
Min - Max	40 - 133	-56 - 70	40 - 99	-43 - 35
登録48時間後				
n	68	68	68	68
Mean (SD)	64.7 (13.9)	-0.6 (14.7)	62.3 (12.4)	-1.3 (14.2)
Median	62.0	0.0	60.0	-0.5
Min - Max	35 - 101	-50 - 50	37 - 95	-43 - 29
登録72時間後				
n	68	68	67	67
Mean (SD)	63.2 (12.8)	-2.1 (14.5)	65.4 (14.2)	1.7 (16.5)
Median	60.0	-3.5	63.0	2.0
Min - Max	44 - 99	-43 - 40	40 - 103	-39 - 47
登録96時間後				
n	68	68	65	65
Mean (SD)	64.3 (13.4)	-0.9 (16.2)	66.0 (13.1)	2.3 (17.1)
Median	64.0	-1.0	66.0	5.0
Min - Max	33 - 95	-63 - 35	40 - 97	-51 - 34

無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.4.4-1　血圧、体温（深部温）の要約（ONO-1101-32 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 77		無治療群 N = 74	
	実測値	変化量	実測値	変化量
平均血圧（mmHg）[a]				
ベースライン				
n	77		74	
Mean (SD)	84.1 (14.4)		81.8 (15.4)	
Median	83.0		76.5	
Min - Max	65 - 132		65 - 120	
登録24時間後				
n	71	71	71	71
Mean (SD)	80.4 (15.5)	-3.0 (18.6)	81.4 (15.6)	-0.5 (17.1)
Median	79.0	0.0	81.0	0.0
Min - Max	48 - 133	-76 - 45	55 - 126	-54 - 41
登録48時間後				
n	68	68	68	68
Mean (SD)	83.3 (14.0)	-0.2 (14.5)	80.7 (12.7)	-0.7 (16.8)
Median	82.0	-0.5	79.0	0.5
Min - Max	56 - 115	-32 - 39	53 - 110	-40 - 34
登録72時間後				
n	68	68	67	67
Mean (SD)	81.7 (13.5)	-1.8 (15.2)	84.7 (14.8)	3.1 (18.8)
Median	80.0	-2.5	84.0	7.0
Min - Max	55 - 110	-43 - 38	47 - 125	-38 - 43
登録96時間後				
n	68	68	65	65
Mean (SD)	85.1 (16.6)	1.6 (18.4)	86.7 (14.0)	5.0 (19.7)
Median	85.0	3.0	84.0	8.0
Min - Max	40 - 116	-52 - 38	60 - 126	-48 - 41

a）平均血圧は下記の式を用いて算出した。

平均血圧 ＝ 拡張期血圧 ＋ （収縮期血圧 － 拡張期血圧） / 3

無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.4.4-1　血圧、体温（深部温）の要約（ONO-1101-32 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

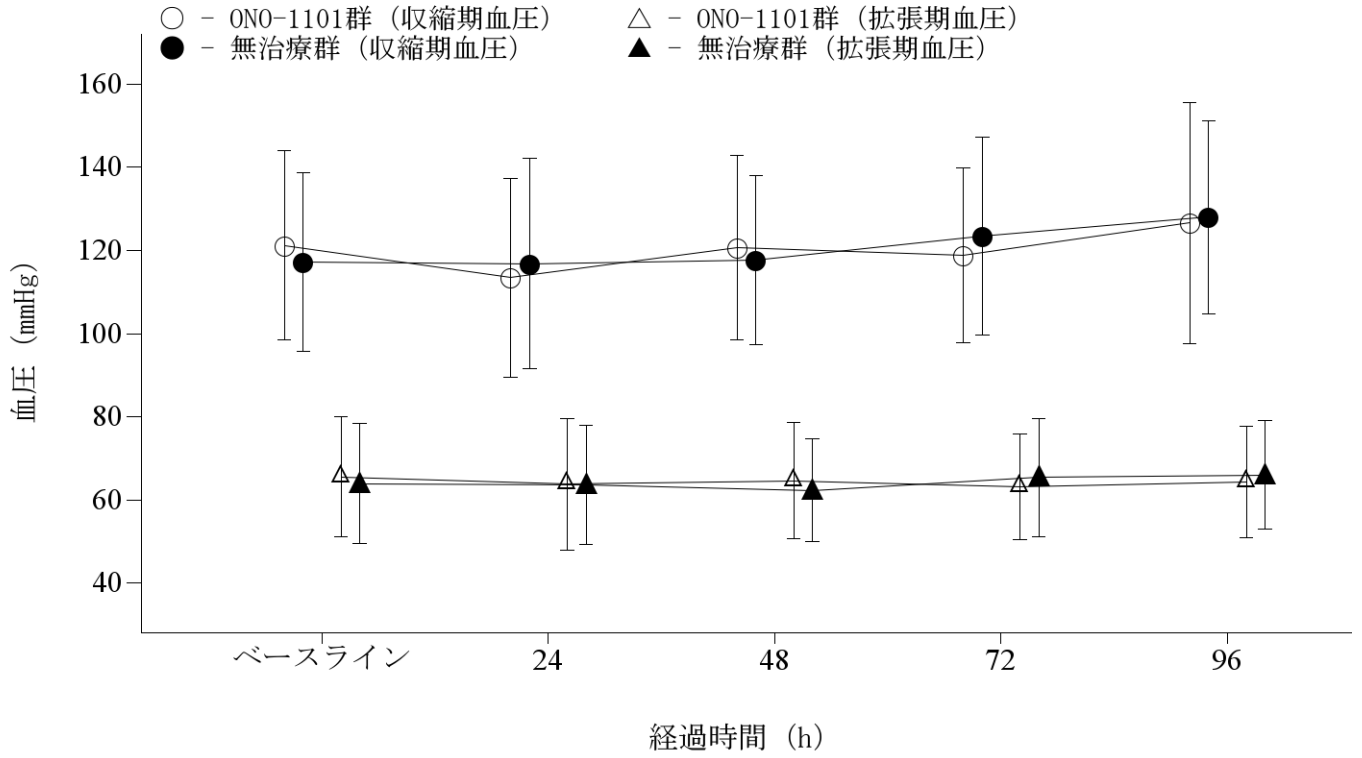
	ONO-1101群 N = 77		無治療群 N = 74	
	実測値	変化量	実測値	変化量
体温（深部温）（℃）				
ベースライン				
n	76		74	
Mean (SD)	37.45 (1.19)		37.56 (1.19)	
Median	37.50		37.50	
Min - Max	33.5 - 39.9		34.7 - 40.8	
登録24時間後				
n	71	71	71	71
Mean (SD)	37.47 (1.11)	-0.02 (1.15)	37.17 (0.96)	-0.31 (1.11)
Median	37.40	0.00	37.30	-0.20
Min - Max	34.2 - 39.8	-3.0 - 4.0	34.8 - 40.1	-3.8 - 3.1
登録48時間後				
n	68	68	68	68
Mean (SD)	37.11 (1.01)	-0.40 (1.28)	37.06 (0.93)	-0.45 (1.34)
Median	37.15	-0.65	37.00	-0.30
Min - Max	34.2 - 40.2	-3.1 - 3.2	34.6 - 39.4	-4.1 - 3.4
登録72時間後				
n	68	68	67	67
Mean (SD)	37.11 (0.79)	-0.40 (1.22)	37.12 (0.86)	-0.39 (1.30)
Median	37.10	-0.60	37.20	-0.30
Min - Max	35.7 - 39.2	-2.8 - 2.3	34.8 - 40.0	-4.2 - 2.9
登録96時間後				
n	68	68	64	64
Mean (SD)	37.12 (0.86)	-0.40 (1.19)	37.14 (0.76)	-0.39 (1.40)
Median	37.15	-0.50	37.20	-0.20
Min - Max	35.4 - 40.1	-2.9 - 2.8	34.9 - 39.3	-3.5 - 2.9

無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.3.5-1］

図 2.7.4.4-1　収縮期血圧及び拡張期血圧の推移図（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

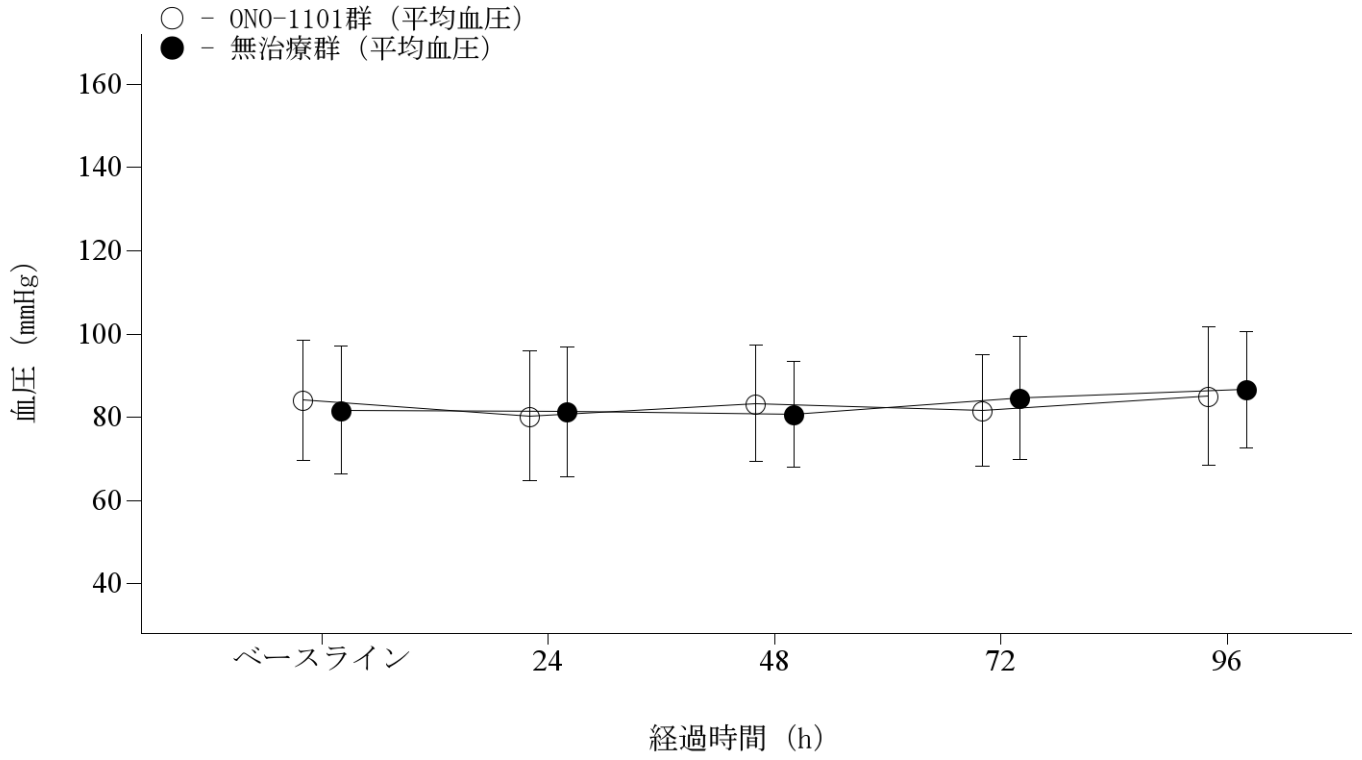


無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：図 14.3.5-1］

図 2.7.4.4-2　平均血圧の推移図（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

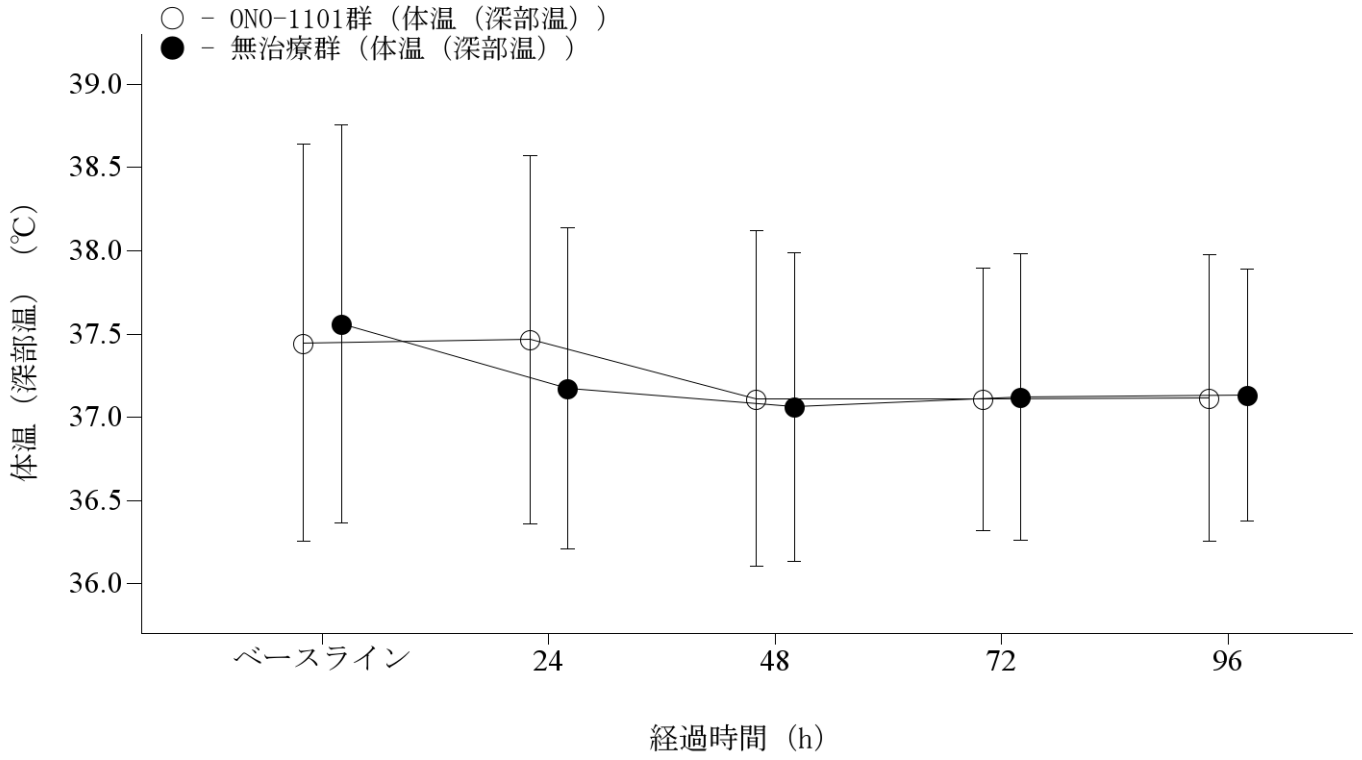


無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：図 14.3.5-2］

図 2.7.4.4-3　体温（深部温）の推移図

解析対象集団：SAF



無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：図 14.3.5-3］

2.7.4.4.3 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。

2.7.4.4.4 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 2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象に示した。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

ONO-1101-32 試験における有害事象の発現状況に対して、内因性要因（性別、年齢、心拍数、診断名、LVEF、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、pH < 7.4 かつ $PaCO_2$ > 45 mmHg）及び外因性要因（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）を層別因子としたサブグループ解析を実施した。有害事象の発現状況に対するサブグループ解析を［5.3.5.1-1　図 14.3.2-1］に示した。

2.7.4.5.1 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、LVEF、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。

2.7.4.5.2 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。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

鎮静薬であるデクスメデトミジンはα2受容体を介して交感神経を抑制し、血圧及び心拍数に作用することから、ONO-1101-32 試験における本剤の薬効評価及び安全性に影響を及ぼすと考えられた。そのため、デクスメデトミジンは、登録前のモニター心電図記録の評価開始時から登録 96 時間後のすべての観察（水分バランスの評価項目を除く）が終了するまで、新規使用及び登録前のモニター心電図記録の評価開始時の投与量を超える増量は原則不可とした。その結果、［5.3.5.1-1　図 14.2-4～図 14.2-6］［5.3.5.1-1　図 14.3.2-1］に示すとおり、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り有効性及び安全性に明らかな違いは認められず、デクスメデトミジンと本剤に薬物相互作用はないと考えられた。

また、ONO-1101-32 試験の対象は、敗血症診療ガイドラインに準じた既存治療（呼吸・輸液管理含む）下にあり、敗血症に伴う頻脈性不整脈患者であることから、［表 2.7.3.3-2］に示すとおり、カテコラミン製剤はすべての被験者で併用されており、その他、抗不整脈薬、鎮静薬など多数の薬剤が併用されていた。ONO-1101-32 試験においてこれらの個々の薬剤と本剤との薬物相互作用を考察することは困難であったが、本剤と他剤との薬物相互作用により重篤な有害事象を発現したと考えられる被験者は認められなかった。

以上、ONO-1101-32 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-1101-32 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、これまで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 で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、「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女性には、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。また、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、本剤の添付文書の過量投与の項において、現状の記載のとおり、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、敗血症に伴う頻脈性不整脈を対象とした ONO-1101-32 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。2019 年 3 月 26 日に「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・効果が追加され、再審査期間は承認後 10 年間とされた。

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、本剤の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 7 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」、「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」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 2019 年 6 月 9 日までに収集した副作用一覧を表 2.7.4.6-1～表 2.7.4.6-5 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	86	213	56
副作用などの発現件数	96	52	148	110	258	76
副作用などの発現症例率	15.59	7.23	10.92	.	.	.
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)					
血液およびリンパ系障害	-	-	-	2例	2例	1例
縦隔リンパ節腫脹	-	-	-	1	1	-
汎血球減少症	-	-	-	1	1	1
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)	43例	54例	37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
心肺停止	-	-	-	1	1	1
心原性ショック	-	-	-	1	1	1
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)	2例	3例	1例
胸痛	1(0.19)	-	1(0.09)	-	1	-
発熱	-	-	-	1	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)	32例	101例	18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)	28	73	14
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	-	-	-	2	2	2
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.22.0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	8.90	14.18	.	.	.
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)					
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.22.0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	製造販売後調査	合計	自発報告	総合計	重篤 *
調査症例数	93	1121	1214	.	.	.
副作用などの発現症例数	8	63	71	48	117	61
副作用などの発現件数	10	75	85	65	150	84
副作用などの発現症例率	8.6	5.62	5.85	.	.	.
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)					
感染症および寄生虫症	-	2例(0.18)	2例(0.16)	2例	4例	4例
肺炎	-	2(0.18)	2(0.16)	1	3	3
感染性胸水	-	-	-	1	1	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	-	-	1例	1例	1例
肺の悪性新生物	-	-	-	1	1	1
代謝および栄養障害	-	3例(0.27)	3例(0.25)	2例	5例	4例
悪液質	-	-	-	1	1	1
脱水	-	-	-	1	1	1
低血糖	-	1(0.09)	1(0.08)	-	1	1
低カリウム血症	-	1(0.09)	1(0.08)	-	1	-
食欲減退	-	1(0.09)	1(0.08)	-	1	1
神経系障害	-	-	-	2例	2例	2例
意識消失	-	-	-	1	1	1
可逆性脳血管収縮症候群	-	-	-	1	1	1
心臓障害	-	27例(2.41)	27例(2.22)	18例	44例	37例
冠動脈攣縮	-	-	-	1	1	1
心房細動	-	-	-	1	1	1
完全房室ブロック	-	-	-	2	2	2
徐脈	-	7(0.62)	7(0.58)	2	9	5
心停止	-	-	-	3	3	3
心不全	-	6(0.54)	6(0.49)	7	13	13
急性心不全	-	2(0.18)	2(0.16)	-	2	2
慢性心不全	-	1(0.09)	1(0.08)	-	1	1
うっ血性心不全	-	2(0.18)	2(0.16)	-	2	2
心肺停止	-	2(0.18)	2(0.16)	-	2	2
心原性ショック	-	2(0.18)	2(0.16)	1	3	3
心筋症	-	-	-	1	1	1
低心拍出量症候群	-	1(0.09)	1(0.08)	1	2	2
心筋梗塞	-	1(0.09)	1(0.08)	-	1	-
洞停止	-	1(0.09)	1(0.08)	-	1	-
心室性期外収縮	-	1(0.09)	1(0.08)	-	1	-
心室性頻脈	-	2(0.18)	2(0.16)	1	3	2
ストレス心筋症	-	-	-	1	1	1
血管障害	1例(1.08)	7例(0.62)	8例(0.66)	8例	16例	5例
低血圧	1(1.08)	6(0.54)	7(0.58)	6	13	2
ショック	-	1(0.09)	1(0.08)	2	3	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1例(1.08)	3例(0.27)	4例(0.33)	3例	7例	4例
喘息	1(1.08)	-	1(0.08)	-	1	-
呼吸困難	-	1(0.09)	1(0.08)	-	1	-
間質性肺疾患	-	-	-	1	1	1
胸水	-	1(0.09)	1(0.08)	-	1	-
呼吸停止	-	-	-	2	2	2
呼吸不全	-	1(0.09)	1(0.08)	-	1	1
胃腸障害	-	1例(0.09)	1例(0.08)	1例	2例	2例
下痢	-	1(0.09)	1(0.08)	-	1	1
胃腸障害	-	-	-	1	1	1
肝胆道系障害	-	2例(0.18)	2例(0.16)	2例	4例	1例
肝機能異常	-	1(0.09)	1(0.08)	2	3	-
肝障害	-	1(0.09)	1(0.08)	-	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1例(1.08)	-	1例(0.08)	6例	7例	3例
死亡	-	-	-	1	1	1
薬物相互作用	-	-	-	1	1	1
注射部位疼痛	-	-	-	1	1	-
発熱	1(1.08)	-	1(0.08)	-	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	-
多臓器機能不全症候群	-	-	-	1	1	1
臨床検査	6例(6.45)	28例(2.50)	34例(2.80)	13例	47例	15例
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(1.08)	-	1(0.08)	-	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(0.08)	-	1	-
血中カテコールアミン増加	-	-	-	1	1	-
血圧低下	2(2.15)	24(2.14)	26(2.14)	11	37	13
血圧上昇	-	-	-	1	1	-
収縮期血圧低下	1(1.08)	-	1(0.08)	-	1	-
血中尿酸増加	-	1(0.09)	1(0.08)	-	1	1
Ｃ－反応性蛋白増加	1(1.08)	-	1(0.08)	-	1	-
心拍出量低下	-	-	-	1	1	1
心電図Ｔ波逆転	-	-	-	1	1	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	1(0.09)	1(0.08)	-	1	-
駆出率減少	-	-	-	1	1	1
血中アルカリホスファターゼ増加	-	1(0.09)	1(0.08)	-	1	-
肝酵素上昇	-	1(0.09)	1(0.08)	-	1	-
心電図変化	-	1(0.09)	1(0.08)	-	1	-
呼吸音異常	1(1.08)	-	1(0.08)	-	1	-

副作用の種類はMedDRA/J Ver.22.0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 2.7.4.6-4　副作用一覧（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）

	承認時 N = 29
SOC 　PT	n （%）
全体	10 (34.5)
心臓障害	2 (6.9)
徐脈	1 (3.4)
心不全	1 (3.4)
胃腸障害	1 (3.4)
悪心	1 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.4)
胸部不快感	1 (3.4)
臨床検査	6 (20.7)
血圧低下	5 (17.2)
肝機能検査値上昇	1 (3.4)
血管障害	1 (3.4)
低血圧	1 (3.4)

副作用の種類はMedDRA/J　Ver.20.1を用いて分類し，器官別大分類（SOC），副作用（PT）を使用した.

表 2.7.4.6-5 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	14	67	4
副作用などの発現件数	27	35	62	19	81	6
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(%)					
免疫系障害	-	-	-	1例	1例	1例
アナフィラキシー反応	-	-	-	1	1	1
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.22.0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。

2.7.5 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
2.7.5.3 2.7.6 個々の試験のまとめの参考文献 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

2.7.5.3　　2.7.6 個々の試験のまとめの参考文献

［2.7.6.1.6］に示した.

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 6
2.7.6.1　ONO-1101　後期第II相／第III相試験　敗血症に伴う頻脈性不整脈に対する無治療を対照とした多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験（ONO-1101-32）（評価資料） 8

表

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 7
表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-1101-32 試験） 8
表 2.7.6.1-2　治験スケジュール（ONO-1101-32 試験） 14
表 2.7.6.1-3　解析対象集団の除外理由（ONO-1101-32 試験） 17
表 2.7.6.1-4　登録後治験中止の理由（ONO-1101-32 試験） 18
表 2.7.6.1-5　治験薬投与中止の理由（ONO-1101-32 試験） 19
表 2.7.6.1-6　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1101-32 試験） 23
表 2.7.6.1-7　前治療及び併用治療（ONO-1101-32 試験） 30
表 2.7.6.1-8　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-1101-32 試験） 34
表 2.7.6.1-9　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（ONO-1101-32 試験） 38
表 2.7.6.1-10　心拍数の要約（ONO-1101-32 試験） 39
表 2.7.6.1-11　20%以上の徐拍化を認めた被験者割合（ONO-1101-32 試験） 41
表 2.7.6.1-12　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（ONO-1101-32 試験） 41
表 2.7.6.1-13　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（ONO-1101-32 試験） 43
表 2.7.6.1-14　登録 28 日後の死亡率の要約（ONO-1101-32 試験） 45
表 2.7.6.1-15　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（ONO-1101-32 試験） 48
表 2.7.6.1-16　有害事象及び副作用の発現状況（ONO-1101-32 試験） 51
表 2.7.6.1-17　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験） 53
表 2.7.6.1-18　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験） 61

表 2.7.6.1-19　登録 28 日後までに死亡した被験者の死亡理由の一覧（ONO-1101 群）（ONO-1101-32 試験）.....77
表 2.7.6.1-20　登録 28 日後までに死亡した被験者の死亡理由の一覧（無治療群）（ONO-1101-32 試験）.....78
表 2.7.6.1-21　死亡に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）.....79
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-1101-32 試験）.....81
表 2.7.6.1-23　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-1101-32 試験）.....84
表 2.7.6.1-24　特定の有害事象の発現状況（ONO-1101-32 試験）.....85
表 2.7.6.1-25　血圧、体温（深部温）の要約（ONO-1101-32 試験）.....87

図

図 2.7.6.1-1　心拍数の推移図（ONO-1101-32 試験）.....40
図 2.7.6.1-2　登録 168 時間後までの新たな不整脈の発現率の Kaplan-Meier 曲線（ONO-1101-32 試験）.....44
図 2.7.6.1-3　登録 28 日後の死亡率の Kaplan-Meier 曲線（ONO-1101-32 試験）.....46
図 2.7.6.1-4　収縮期血圧及び拡張期血圧の推移図（ONO-1101-32 試験）.....91
図 2.7.6.1-5　平均血圧の推移図（ONO-1101-32 試験）.....92
図 2.7.6.1-6　体温（深部温）の推移図（ONO-1101-32 試験）.....93

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）
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation	－
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	急性呼吸窮迫症候群
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）
AUC	Area Under Curve	曲線下面積
BE	Base Excess	塩基余剰
BNP	Brain Natriuretic Peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
bpm	beats per minute	回／分
BUN	Blood Urea Nitrogen	尿素窒素
CI	Confidence Interval	信頼区間
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）
CK-MB	Creatine Kinase MB	クレアチンキナーゼ-MB
CRP	C-Reactive Protein	C 反応性蛋白
CRRT	Continuous Renal Replacement Therapy	持続的腎代替療法
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation	播種性血管内凝固
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
F_IO_2	Fraction of Inspiratory Oxygen	吸入中酸素濃度
γ-GTP	γ-Glutamyl Transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
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
IPPV	Invasive Positive Pressure Ventilation	侵襲的陽圧換気
IRRT	Intermittent Renal Replacement Therapy	間欠的腎代替療法
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction	左室駆出率
Max	maximum	最大限、最大
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Min	minimum	最小限、最低限
NPPV	Noninvasive Positive Pressure Ventilation	非侵襲的陽圧換気
$PaCO_2$	Partial pressure of arterial carbon dioxide	動脈血二酸化炭素分圧
PaO_2	Partial pressure of arterial oxygen	動脈血酸素分圧

2.7.6 個々の試験のまとめ
ランジオロール塩酸塩（敗血症に伴う頻脈性不整脈）

用語及び略号	内容又は名称（英語）	内容又は名称（日本語）
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
pH	Power of hydrogen	水素イオン指数
PMX-DHP	Direct Hemoperfusion using a Polymyxin B Immobilized Fiber	エンドトキシン吸着療法
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
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment	－
VFDs	Ventilator Free Days	人工呼吸器の非装着日数

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-1101-32	5.3.5.1-1	有効性、安全性	151 名 （登録者数）	無治療を対照とした多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験	被験薬：ONO-1101 投与方法：1μg/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 20μg/kg/min を超えない用量で適宜調節する。 投与経路：静脈内持続投与	敗血症に伴う頻脈性不整脈	最短 96 時間 最長 168 時間	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（敗血症に伴う頻脈性不整脈）

2.7.6.1 ONO-1101　後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験　敗血症に伴う頻脈性不整脈に対する無治療を対照とした多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験（ONO-1101-32）（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-1101-32 試験）

項目	内容
治験の標題	ONO-1101　後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験 敗血症に伴う頻脈性不整脈に対する無治療を対照とした多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験
治験実施計画書番号	ONO-1101-32
治験実施医療機関	札幌医科大学附属病院、他計 54 医療機関
公表文献	なし
治験期間	2018 年 1 月 16 日（第 1 被験者の同意取得日）～ 2019 年 4 月 22 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	敗血症に伴う頻脈性不整脈に対する ONO-1101 の有効性及び安全性を、無治療を対照とした多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験により検証する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化並行群間比較試験
治験方法	敗血症診療ガイドラインに準じた既存治療（呼吸・輸液管理含む）下にある敗血症患者で、カテコラミンの投与量を変更せずに 100 回／分以上の心拍数を 10 分間以上持続している心房細動、心房粗動、洞性頻脈のいずれか、又は併発を認める患者を、登録センターにより治験薬投与群（以下、ONO-1101 群）と無治療群の 2 群（目標各群 75 名）に無作為に割付けた。ONO-1101 群の被験者には登録後速やかに（原則、2 時間以内）1 μg/kg/min にて静脈内持続投与を開始した後、定められた手順に従い、適宜用量調節した。ただし、最大投与量は 20 μg/kg/min を超えないこととした。 必須投与期間は登録 96 時間後までとし、任意投与期間は登録 96 時間後から登録 168 時間後までとした。なお、登録 96 時間後のすべての観察（水分バランスの評価項目を除く）終了以降で血行動態が安定したと判断された場合は ONO-1101 の投与終了を検討し、個々の被験者の状態に応じて、経口又は経皮吸収型 β 遮断薬への移行を考慮することとした。
被験者数	計画時：各群 75 名　計 150 名 解析時： 登録された被験者集団（SAF）：ONO-1101 群 76 名、無治療群 75 名　計 151 名 主たる有効性解析対象集団（FAS）：ONO-1101 群 75 名、無治療群 75 名　計 150 名 安全性解析対象集団*：ONO-1101 群 77 名、無治療群 74 名　計 151 名 *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 群に、安全性の解析以外では無治療群として取り扱った。
対象	敗血症に伴う頻脈性不整脈
選択基準	登録時（1.は除く）に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 4. 以下の基準を満たす敗血症診療ガイドラインに準じた既存治療（呼吸・輸液管理含む）下にある敗血症患者 1）感染症が疑われる又は微生物学的診断で感染が確認されており、感染に対する抗菌薬治療がされている患者 2）SOFA スコアが合計 2 点以上急上昇した患者 3）カテコラミンの投与を要し、平均動脈圧が 65 mmHg 以上で 1 時間以上維持されている患者 4）観血的動脈圧カテーテル及び中心静脈カテーテルを挿入されている患者

2.7.6 個々の試験のまとめ
ランジオロール塩酸塩（敗血症に伴う頻脈性不整脈）

項目	内容
選択基準（続き）	5. カテコラミンの投与量を変更せずに 100 回／分以上の心拍数を 10 分間以上持続している心房細動、心房粗動、洞性頻脈のいずれか、又は併発を認める患者 6. 4.かつ 5.の選択基準を満たすことを治験責任医師又は治験分担医師が確認してから 24 時間以内の患者 7. ICU に入室して 72 時間以内の患者 4.及び 5.のカテコラミンについては、ドパミン、ドブタミン、アドレナリン及びノルアドレナリンとする。5.については、10 分間以上の間隔を設けた 2 時点（頻脈性不整脈発作後及び登録時）のモニター心電図記録で確認すること。
除外基準	登録時に下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した。 1. 下記の本治験薬の投与が禁忌の患者 1）心原性ショック（ただし、敗血症に起因するショックは除く） 2）糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシス（ただし、敗血症に起因するアシドーシスは除く） 3）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 4）肺動脈性肺高血圧症による右心不全 5）未治療の褐色細胞腫 2. 植込み型心臓ペースメーカ若しくは植込み型除細動器又はその両方がある患者 3. 敗血症以外の原因により、治験期間中に死亡する危険性の高い患者 4. 進行性の悪性新生物を有する患者 5. 患者の家族若しくは本人のいずれか又は両方が積極的な治療を望んでいない患者 6. ドレナージや手術などの根治的治療を拒否した患者 7. 登録前に禁止される治療を受けた患者 8. 総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上の患者 9. 重篤なアレルギー既往のある患者 10.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 11.他のすべての治験薬の投与（臨床研究による未承認薬投与、未承認の配合薬、新剤形薬も含む）終了後から登録前までに 120 日を経過していない患者 12.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 13.対象疾患の発症又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 14.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 なお、8.については、登録前に測定した最新の検査結果を用いて判断すること。
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 含有製剤）につき、原則、生理食塩液 50 mL に溶解し、ONO-1101 溶解液（薬液濃度 3 mg/mL）を調製した。調製した ONO-1101 溶解液は、シリンジポンプを用いて、登録後速やかに（原則、2 時間以内）1μg/kg/min にて静脈内持続投与を開始した。その後、定められた投与手順に従い、適宜、用量調節した。ただし、最大投与量は 20μg/kg/min を超えないこととした。 ロット番号：[redacted]
治験期間	必須投与期間：登録 96 時間後まで 任意投与期間：登録 96 時間後から登録 168 時間後まで
併用療法	1）使用（併用）禁止薬 以下の薬剤は、それぞれ下記に示す期間併用禁止とした。ただし、有害事象の発現など、以下の 1.の薬剤を使用する必要があると治験責任医師又は治験

2.7.6 個々の試験のまとめ
ランジオロール塩酸塩（敗血症に伴う頻脈性不整脈）

項目	内容
併用療法（続き）	分担医師が判断した場合はこの限りでないこととした。 1. 下記の抗不整脈薬（局所作用を期待した点眼薬及び外用薬は除く） Ⅱ群抗不整脈薬（すべてのβ遮断薬）、Ⅳ群抗不整脈薬、ジギタリス製剤 頻脈性不整脈発作時から登録 96 時間後のすべての観察（水分バランスの評価項目を除く）が終了するまで 2. 他のすべての治験薬 登録 120 日前から治験期間中のすべての観察が終了するまで 2）使用（併用）制限薬 デクスメデトミジンは、登録前のモニター心電図記録の評価開始時から登録 96 時間後のすべての観察（水分バランスの評価項目を除く）が終了するまで、新規使用及び登録前のモニター心電図記録の評価開始時の投与量を超える増量は不可とした。ただし、有害事象の発現など、デクスメデトミジンを新規使用又は登録前のモニター心電図記録の評価開始時の投与量を超えて増量する必要があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合はこの限りでないこととした。 3）使用（併用）禁止療法 以下の療法は、登録から登録 96 時間後のすべての観察（水分バランスの評価項目を除く）が終了するまで併用禁止とした。ただし、有害事象の発現など、以下の 1.～3.の療法を使用する必要があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合はこの限りでないこととした。 1. 除細動器による電気的除細動 2. カテーテルアブレーション 3. ペースメーカ治療
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 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）。 安全性の評価項目 1. 有害事象（副作用を含む）の発現率及びその内容 2. 血圧 3. 体温（深部温） 4. 12 誘導心電図 5. 心エコーによる心機能検査（LVEF） 6. 一般臨床検査（血液学、生化学）

2.7.6 個々の試験のまとめ
ランジオロール塩酸塩（敗血症に伴う頻脈性不整脈）

項目	内容
統計的手法	解析対象集団 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 Per Protocol Set（PPS）での解析も行った。 安全性評価項目における解析対象集団は、Safety Set（SAF）とした。 有効性の主要な解析 1）解析項目 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 2）解析方法 登録 24 時間後の心拍数を 60～94 回／分に調節できた被験者割合を ONO-1101 群と無治療群で比較した。その際、同意取得時の年齢及び登録前心拍数（割付因子）により層別した Mantel-Haenszel 検定を用いた。 有効性の副次的な解析 1）解析項目 （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 2）解析方法 （1）心拍数の推移について、登録（ベースライン）、登録 24、48、72 及び 96 時間後の心拍数、ベースラインからの変化量の要約統計量を測定時点及び治療群別に算出した。また、ベースラインから登録 96 時間までの変化量の AUC の要約統計量を治療群別に算出した。さらに、登録 96 時間後の測定値、変化量及び変化量の AUC に対して Wilcoxon 順位和検定を用いて治療群間の比較を行った。また、登録時からの測定値を縦軸に、登録からの経過時間（h）を横軸とした Mean±SD プロットを治療群別にプロットした。 （2）20%以上の徐拍化を認めた被験者割合について、登録 24、48、72 及び 96 時間後の心拍数が登録時から 20%以上徐拍化した被験者割合を測定時点及び治療群別に算出した。また、登録 96 時間後の被験者割合に対して Fisher の直接確率検定を用いて治療群間の比較を行った。 （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について、登録 24、48、72 及び 96 時間後のすべての時点で心拍数を 60～94 回／分に調節できた被験者割合を治療群別に算出した。また、Fisher の直接確率検定を用いて治療群間の比較を行った。 （4）新たな不整脈を発現した被験者割合について、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を治療群別に算出した。また、Fisher の直接確率検定を用いて治療群間の比較を行った。新たな不整脈の種類の頻度を治療群別に算出した。また、Kaplan-Meier 法を用いて、登録から登録 168 時間後までの新たな不整脈の発現率及びその両側 95%信頼区間を治療群別に算出した。また、新たな不整脈の発現率の Kaplan-Meier 曲線を治療群別に描いた。なお、Kaplan-Meier 法を用いた信頼区間の算出には、Greenwood の公式を用いた。更に、log-rank 検定を用いて、治療群間の比較を行い、Cox 比例ハザードモデルを用いて、ONO-1101 群の無治療群に対するハザード比及びその両側 95%信頼区間を算出した。 （5）心筋傷害マーカー（CK-MB、トロポニン I 及び BNP）について、登録

2.7.6 個々の試験のまとめ
ランジオロール塩酸塩（敗血症に伴う頻脈性不整脈）

項目	内容
統計的手法（続き）	（ベースライン）、登録 24、48、72 及び 96 時間後の心筋傷害マーカー測定値、ベースラインからの変化量の要約統計量を測定時点及び治療群別に算出した。また、ベースラインから登録 96 時間までの変化量の AUC の要約統計量を治療群別に算出した。更に、登録 96 時間後の測定値、変化量及び変化量の AUC に対して Wilcoxon 順位和検定を用いて治療群間の比較を行った。 (6) 動脈血乳酸値について、登録（ベースライン）、登録 24、48、72 及び 96 時間後の動脈血乳酸値、ベースラインからの変化量の要約統計量を測定時点及び治療群別に算出した。また、ベースラインから登録 96 時間までの変化量の AUC の要約統計量を治療群別に算出した。更に、登録 96 時間後の測定値、変化量及び変化量の AUC に対して Wilcoxon 順位和検定を用いて治療群間の比較を行った。 (7) 血液ガス分析について、登録（ベースライン）、登録 24、48、72 及び 96 時間後の血液ガス分析による測定値（pH、PaO_2/F_IO_2 比、$PaCO_2$、HCO_3^-及び BE）、ベースラインからの変化量の要約統計量を測定時点及び治療群別に算出した。また、ベースラインから登録 96 時間までの変化量の AUC の要約統計量を治療群別に算出した。更に、登録 96 時間後の測定値、変化量及び変化量の AUC に対して Wilcoxon 順位和検定を用いて治療群間の比較を行った。 (8) カテコラミンの投与量について、登録前、登録 24、48、72 及び 96 時間後のカテコラミン（ドパミン、ドブタミン、アドレナリン及びノルアドレナリン）の薬剤ごとの投与量、ベースライン（登録前）からの変化量の要約統計量を時点及び治療群別に算出した。また、ベースラインから登録 96 時間までの変化量の AUC の要約統計量を治療群別に算出した。更に、登録 96 時間後の投与量、変化量及び変化量の AUC に対して Wilcoxon 順位和検定を用いて治療群間の比較を行った。 (9) 水分バランスについて、登録 24、48、72 及び 96 時間後の水分バランス、水分 in 及び水分 out の要約統計量を測定時点及び治療群別に算出した。また、登録から登録 96 時間後までの累積値を計算し治療群別に要約統計量を算出した。更に、登録 96 時間後の測定値及び登録から登録 96 時間後までの累積値に対して Wilcoxon 順位和検定を用いて治療群間の比較を行った。 (10) 腎臓に対する影響（eGFR）について、登録（ベースライン）、登録 24、48、72 及び 96 時間後の eGFR 測定値、ベースラインからの変化量の要約統計量を測定時点及び治療群別に算出した。また、ベースラインから登録 96 時間までの変化量の AUC の要約統計量を治療群別に算出した。更に、登録 96 時間後の測定値、変化量及び変化量の AUC に対して Wilcoxon 順位和検定を用いて治療群間の比較を行った。また同様の集計及び群間比較を登録 96 時間後（登録前含む）までの血液浄化有無別でも行った。 (11) 入院期間、ICU 在室期間について、登録後 28 日間の非入院日数及び ICU 非在室日数の要約統計量を治療群別に算出した。また、Wilcoxon 順位和検定を用いて治療群間の比較を行った。 (12) 登録後 28 日間の人工呼吸器の非装着日数について、登録後 28 日間の人工呼吸器の非装着日数（VFDs：Ventilator Free Days）の要約統計量を治療群別に算出した。また、Wilcoxon 順位和検定を用いて治療群間の比較を行った。 (13) SOFA スコアについて、登録（ベースライン）、登録 24、48、72 及び 96 時間後の SOFA 合計スコア（意識のスコア除く）及び項目別スコア、SOFA（合計、項目別）スコアのベースラインからの変化量の要約統計量を測定時点及び治療群別に算出した。また、ベースラインから登録 96 時間までの変化量の AUC の要約統計量を治療群別に算出した。更に、登録 96 時間後の SOFA（合計、項目別）スコア、変化量及び変化量の AUC に対して Wilcoxon 順位和検定を用いて治療群間の比較を行った。 (14) 28 日後の死亡率について、28 日後の死亡の頻度、死亡理由別の頻度及び打切りの頻度を治療群別に算出した。Kaplan-Meier 法を用いて、登録から登録 28 日後までの死亡率及びその両側 95%信頼区間を治療群別に算出し

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>統計的手法（続き）</td><td>
た。また、死亡率の Kaplan-Meier 曲線を治療群別に描いた。なお、Kaplan-Meier 法を用いた信頼区間の算出には、Greenwood の公式を用いた。更に、log-rank 検定を用いて、治療群間の比較を行い、Cox 比例ハザードモデルを用いて、ONO-1101 群の無治療群に対するハザード比及びその両側 95%信頼区間を算出した。

安全性の解析
1）有害事象
（1）有害事象の発現者数、発現割合を治療群別に集計した。なお、ONO-1101 群のみ副作用についても同様に集計した。
（2）有害事象の SOC、PT 別に発現者数、発現割合を治療群別に集計した。なお、ONO-1101 群のみ副作用についても同様に集計した。
（3）有害事象の SOC、PT、程度別に発現者数、発現割合を治療群別に集計した。なお、ONO-1101 群のみ副作用についても同様に集計した。
（4）重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象の SOC、PT 別に発現者数、発現割合を治療群別に集計した。なお、ONO-1101 群のみ副作用についても同様に集計した。
（5）特定の有害事象（血圧低下、徐脈、心不全に関する有害事象）の発現者数、発現割合を治療群別に集計した。なお、ONO-1101 群のみ副作用についても同様に集計した。
（6）いずれかの群での有害事象発現割合が 2%以上の PT を対象に SOC、PT 別の発現者数、発現割合を治療群別に集計した。なお、ONO-1101 群の副作用についても同様に集計した。
2）一般臨床検査
登録（ベースライン）、登録 24、48、72 及び 96 時間の時点別、治療群別に連続量の項目は要約統計量を算出し、順序尺度の項目は頻度を集計した。また、施設基準値のある検査項目に対して高値、正常、低値の頻度を時点別、治療群別に集計した。
3）血圧、体温（深部温）
登録（ベースライン）、登録 24、48、72 及び 96 時間の時点別、治療群別に要約統計量を算出した。また、検査項目ごとに、登録時からの測定値を縦軸に、登録からの経過時間（h）を横軸とした Mean±SD プロットを治療群別にプロットした。
4）12 誘導心電図
登録（ベースライン）、登録 24、48、72 及び 96 時間の時点別、治療群別に要約統計量を算出した。また、QT 時間及び QTc は以下のように分類し、時点別、治療群別に頻度を集計した。
<table>
<tr><th>項目</th><th>分類</th></tr>
<tr><td>QT 時間、QTc（msec）
（実測値）</td><td><= 450、> 450 – 480、
> 480 – 500、> 500</td></tr>
<tr><td>QT 時間、QTc（msec）
（変化量）</td><td><= 30、> 30 – 60、> 60</td></tr>
</table>

5）左室駆出率（LVEF）
登録（ベースライン）、登録 24、48、72 及び 96 時間の時点別、治療群別に要約統計量を算出した。
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.1-2　治験スケジュール（ONO-1101-32 試験）

時期 / 項目	登録前			登録後							後観察期間	治験薬投与中止時[注 9)] 又は 治験中止時[注 10)]
				必須投与期間				任意投与期間				
	頻脈性不整脈発作前	頻脈性不整脈発作後	登録 (0 時間)	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	120 時間	144 時間	168 時間	28 日	
文書同意取得[注 1)]	●											
被験者登録			●									
患者背景		●										
治験薬の投与[注 2)]				→	→	→	→	→	→	→		
他剤の投与状況	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→		
生体モニター[注 3)]（モニター心電図、血圧）	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→		
モニター心電図記録[注 4)]		●	●	●	●	●	●					●
血圧	●		●	●	●	●	●					●
12 誘導心電図		●		●	●	●	●					●
心エコー（LVEF）[注 5)]		●		●	●	●	●					●
体温（深部温）		●		●	●	●	●					●
水分バランス				●	●	●	●					
動脈血乳酸値		●		●	●	●	●					
血液ガス分析[注 6)]		●		●	●	●	●					
一般臨床検査[注 7)]（血液学、生化学）		●		●	●	●	●					●
SOFA スコア		●		●	●	●	●					●
転帰[注 8)]			→	→	→	→	→	→	→	→	●	
有害事象			→	→	→	→	→	→	→	→		

注 1）　：採用幅；登録-30 日～0 日
注 2）　：ONO-1101 群では、登録後速やかに（原則、登録後 2 時間以内）ONO-1101 投与を開始する。無治療群では、治験薬の投与はない。
注 3）　：随時、心電図及び血圧をモニタリングし、下記の時点の心拍数及び血圧のモニター値を記録する、また、登録時から新たに発現した不整脈の事象名、発現期間を記録する。
　　登録時、治験薬投与直前、治験薬投与量変更の判断時、治験薬投与終了（中止）の判断時
注 4）　：モニター心電図を測定するとともに、各評価時点の洞調律の有無を確認する。
注 5）　：同一被験者の測定においては、測定方法（経胸壁又は経食道）及び計測方法（M モード又は断層法など）を統一する。

注 6）：pH、動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血二酸化炭素分圧（$PaCO_2$）、重炭酸イオン（HCO_3^-）、塩基余剰（BE）を測定し、F_IO_2 を記録する。
注 7）：血液学的検査（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数、白血球分画）、生化学的検査（総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALP、LDH、CK（CPK）、クレアチニン、BUN、トリグリセライド、総コレステロール、CRP、Na、K、Cl、Ca、Mg、血糖、BNP、CK-MB、トロポニン I）
注 8）：登録 29 日後以降に、速やかに登録 28 日後の生存の有無を確認する。なお、随時、人工呼吸器の着脱日時、ICU 入退室日及び入退院日を記録する。
注 9）：治験薬投与中止以降であっても治験を中止していない場合は、治験薬投与中止時の検査を被験者の安全性に十分配慮した上で可能な限り実施した後、スケジュールで規定されたすべての項目について同様に評価を実施すること。
注 10）：登録 168 時間より後に治験を中止した場合は、治験中止時のすべての検査及び評価は不要とする。

2.7.6.1.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

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 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。有効性評価項目における主たる解析集団である FAS は、ONO-1101 群が 75 名、無治療群が 75 名であり、FAS 除外例の内訳は、ONO-1101 群では選択基準 4 に該当せず対象疾患外症例とされた被験者が 1 名（被験者識別コード：3203001）であった。有効性評価項目における副次的な解析対象集団である PPS は、ONO-1101 群が 61 名、無治療群が 53 名であり、PPS 除外例の内訳は、ONO-1101 群では処置違反例が 10 名、主要評価不完備例が 4 名及び不適格例が 3 名、無治療群では処置違反例が 20 名、不適格例が 2 名及びその他の取り扱いが 1 名（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）であった。

登録後に治験を中止した被験者の治験中止の理由を表 2.7.6.1-4 に示した。登録後治験中止例は、ONO-1101 群 16 名、無治療群 18 名であり、登録後治験中止の理由は、ONO-1101 群では「被験者が死亡した」が 9 名、「除外基準に抵触していることが判明した」が 3 名、「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」が 2 名並びに「被験者又はその代諾者より治験中止の申出があった」及び「選択基準を満たしていないことが判明した」が各 1 名、無治療群では「被験者が死亡した」が 15 名、「除外基準に抵触していることが判明した」が 2 名及び「被験者又はその代諾者より治験中止の申出があった」が 1 名であった。

ONO-1101 群における、治験薬投与中止の理由を表 2.7.6.1-5 に示した。治験薬投与中止例は 14 名であり、治験薬投与中止の理由は、「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」が 8 名、「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」が 3 名、「被験者が死亡した」が 2 名及び「被験者又はその代諾者より治験中止の申出があった」が 1 名であった。

表 2.7.6.1-3　解析対象集団の除外理由（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：ICS

	ONO-1101群	無治療群	合計
ICS	-	-	173
SAF	76	75	151
SAF除外例	-	-	22
未登録例	-	-	22
FAS	75	75	150
FAS除外例	1	0	1
GCP不遵守例	0	0	0
対象疾患外症例	1	0	1
PPS	61	53	114
PPS除外例	14	22	36
不適格例	3	2	5
処置違反例	10	20	30
主要評価不完備例	4	0	4
その他の取り扱い	0	1	1

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。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者は安全性の解析においてONO-1101群として取り扱った。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.1-1］

表 2.7.6.1-4　登録後治験中止の理由（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 76 n（%）	無治療群 N = 75 n（%）
治験完了例	60 (78.9)	57 (76.0)
登録後治験中止例	16 (21.1)	18 (24.0)
登録後治験中止理由		
被験者又はその代諾者より治験中止の申出があった	1 (1.3)	1 (1.3)
選択基準を満たしていないことが判明した	1 (1.3)	0 (0.0)
除外基準に抵触していることが判明した	3 (3.9)	2 (2.7)
被験者が死亡した	9 (11.8)	15 (20.0)
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	2 (2.6)	0 (0.0)
治験中止時期		
登録から登録24時間後	8 (10.5)	3 (4.0)
登録24時間後から登録96時間後	1 (1.3)	7 (9.3)
登録96時間後から登録168時間後	1 (1.3)	2 (2.7)
登録168時間後から登録28日後	6 (7.9)	6 (8.0)

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.1-3］

表 2.7.6.1-5　治験薬投与中止の理由（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 76 n（%）
治験薬投与中止	14 (18.4)
治験薬投与中止理由	
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	1 (1.3)
治験薬との因果関係の有無にかかわらず下記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	8 (10.5)
低血圧の発現（目安として収縮期血圧が登録直前の値から20%以上の低下を認めた）	6 (7.9)
徐脈の発現（目安として心拍数60回／分以下）	1 (1.3)
その他の有害事象の発現	2 (2.6)
被験者が死亡した	2 (2.6)
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場合	3 (3.9)
治験薬投与中止時期	
登録から登録24時間後	10 (13.2)
登録24時間後から登録96時間後	3 (3.9)
登録96時間後から登録168時間後	0 (0.0)
登録168時間後から登録28日後	1 (1.3)

無治療群に割り付けられONO-1101が投与された被験者1名は、集計対象外とした。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.1-4］

2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

SAF 151 名の人口統計学的変数及びベースラインの特性を表 2.7.6.1-6 に示した。

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）[1] 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）[1] 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。

前治療及び併用治療を表 2.7.6.1-7 に示した。

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。

登録～登録 96 時間後までに、ONO-1101 群及び無治療群で、Ⅰ群抗不整脈薬はそれぞれ 4 名（5.3%）及び 5 名（6.7%）、Ⅱ群抗不整脈薬はそれぞれ 1 名（1.3%）及び 10 名（13.3%）、Ⅲ群抗不整脈薬はそれぞれ 3 名（3.9%）及び 7 名（9.3%）、Ⅳ群抗不整脈薬はそれぞれ 2 名（2.6%）及び 0 名、ジギタリス製剤はそれぞれ 2 名（2.6%）及び 1 名（1.3%）で併用された。最も多く併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 72 名（94.7%）及び 72 名（96.0%）の被験者で併用され、次に多く併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 27 名（35.5%）及び 18 名（24.0%）の被験者で併用された。登録～登録 96 時間後までに最も多く併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 36 名（47.4%）及び 33 名（44.0%）、次に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 29 名（38.7%）の被験者で併用された。その他、登録～登録 96 時間後までにいずれかの群で 30%以上の被験者に併用された薬剤はバソプレシンであり、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ 34 名（44.7%）及び 35 名（46.7%）の被験者で併用された。登録～登録 96 時間後までに、人工呼吸器を併用した被験者は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ 57 名（75.0%）及び 51 名（68.0%）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 30 名（39.5%）及び 32 名（42.7%）であった。

登録 96 時間後以降にⅡ群抗不整脈薬（β遮断薬）を使用した被験者は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ 14 名（18.4%）及び 12 名（16.0%）であった。最も多く併用された

2.7.6 個々の試験のまとめ
ランジオロール塩酸塩（敗血症に伴う頻脈性不整脈）

経口又は経皮吸収型β遮断薬はビソプロロールの貼付剤であり、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ 11 名（14.5%）及び 4 名（5.3%）であった。

表 2.7.6.1-6　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

	全体 N = 151 n（%）	ONO-1101群 N = 76 n（%）	無治療群 N = 75 n（%）
性別			
男性	90 (59.6)	52 (68.4)	38 (50.7)
女性	61 (40.4)	24 (31.6)	37 (49.3)
年齢（歳）			
< 70	73 (48.3)	37 (48.7)	36 (48.0)
>= 70	78 (51.7)	39 (51.3)	39 (52.0)
Mean (SD)	67.1 (14.5)	67.8 (13.8)	66.4 (15.2)
Median	70.0	70.0	70.0
Min - Max	26 - 92	26 - 92	31 - 89
体重（kg）			
n	151	76	75
Mean (SD)	59.52 (14.71)	59.16 (16.05)	59.88 (13.31)
Median	57.80	57.73	58.30
Min - Max	31.0 - 116.9	31.0 - 116.9	33.1 - 108.5
体温（深部温）（℃）			
n	150	75	75
Mean (SD)	37.50 (1.19)	37.43 (1.20)	37.57 (1.19)
Median	37.50	37.50	37.50
Min - Max	33.5 - 40.8	33.5 - 39.9	34.7 - 40.8
診断名			
心房細動	29 (19.2)	17 (22.4)	12 (16.0)
心房粗動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性頻脈	121 (80.1)	58 (76.3)	63 (84.0)
心房細動・心房粗動併発	1 (0.7)	1 (1.3)	0 (0.0)
心血管系疾患の既往歴の有無			
無	147 (97.4)	73 (96.1)	74 (98.7)
有	4 (2.6)	3 (3.9)	1 (1.3)

表 2.7.6.1-6　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1101-32 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

	全体 N = 151 n（%）	ONO-1101群 N = 76 n（%）	無治療群 N = 75 n（%）
基礎心疾患名			
心血管系疾患の既往歴			
心房細動	1 (0.7)	1 (1.3)	0 (0.0)
脳梗塞	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.3)
高血圧	2 (1.3)	2 (2.6)	0 (0.0)
心筋梗塞	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.3)
合併症			
慢性心房細動	13 (8.6)	8 (10.5)	5 (6.7)
狭心症	5 (3.3)	3 (3.9)	2 (2.7)
大動脈瘤	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.7)
大動脈弁狭窄	1 (0.7)	1 (1.3)	0 (0.0)
不整脈	1 (0.7)	1 (1.3)	0 (0.0)
心房細動	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.7)
心不全	5 (3.3)	3 (3.9)	2 (2.7)
慢性心不全	6 (4.0)	3 (3.9)	3 (4.0)
うっ血性心不全	1 (0.7)	1 (1.3)	0 (0.0)
心筋症	3 (2.0)	2 (2.6)	1 (1.3)
冠動脈疾患	1 (0.7)	1 (1.3)	0 (0.0)
高血圧	56 (37.1)	31 (40.8)	25 (33.3)
悪性心膜炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.3)
プリンツメタル狭心症	2 (1.3)	2 (2.6)	0 (0.0)
上室性期外収縮	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.3)
急性冠動脈症候群	1 (0.7)	1 (1.3)	0 (0.0)
ストレス心筋症	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.7)
心機能障害	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.3)
特定の合併症			
敗血症	151 (100.0)	76 (100.0)	75 (100.0)
敗血症性ショック	137 (90.7)	69 (90.8)	68 (90.7)
急性腎障害	98 (64.9)	44 (57.9)	54 (72.0)
急性呼吸窮迫症候群	31 (20.5)	19 (25.0)	12 (16.0)
熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷	8 (5.3)	5 (6.6)	3 (4.0)
播種性血管内凝固症候群（DIC）	46 (30.5)	24 (31.6)	22 (29.3)
脂質異常症	34 (22.5)	15 (19.7)	19 (25.3)
糖尿病	46 (30.5)	19 (25.0)	27 (36.0)

MedDRA ver 22.0J

表 2.7.6.1-6　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1101-32 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

	全体 N = 151 n（%）	ONO-1101群 N = 76 n（%）	無治療群 N = 75 n（%）
感染部位			
呼吸器	45 (29.8)	22 (28.9)	23 (30.7)
腹部	34 (22.5)	18 (23.7)	16 (21.3)
カテーテル関連血流感染	4 (2.6)	1 (1.3)	3 (4.0)
尿路	24 (15.9)	9 (11.8)	15 (20.0)
骨	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)
関節	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚	12 (7.9)	8 (10.5)	4 (5.3)
不明	21 (13.9)	10 (13.2)	11 (14.7)
その他	9 (6.0)	7 (9.2)	2 (2.7)
直近の手術歴の有無			
無	118 (78.1)	58 (76.3)	60 (80.0)
有	33 (21.9)	18 (23.7)	15 (20.0)
ICU入室から登録までの時間（h）			
n	151	76	75
Mean (SD)	14.68 (12.99)	15.82 (13.37)	13.52 (12.57)
Median	11.10	12.74	8.70
Min - Max	0.6 - 62.8	1.6 - 62.8	0.6 - 50.1
心拍数（bpm）			
< 120	89 (60.1)	43 (58.9)	46 (61.3)
>= 120	59 (39.9)	30 (41.1)	29 (38.7)
欠測	3	3	0
Mean (SD)	117.5 (14.0)	117.4 (14.7)	117.6 (13.4)
Median	114.0	112.0	114.0
Min - Max	99 - 167	99 - 160	99 - 167
左室駆出率（LVEF）（%）			
< 50	53 (35.3)	28 (37.3)	25 (33.3)
>= 50	97 (64.7)	47 (62.7)	50 (66.7)
欠測	1	1	0
Mean (SD)	55.13 (15.43)	54.01 (14.47)	56.24 (16.35)
Median	55.90	55.30	56.20
Min - Max	12.5 - 89.6	19.2 - 83.9	12.5 - 89.6
収縮期血圧（mmHg）			
n	151	76	75
Mean (SD)	119.3 (22.2)	121.1 (22.9)	117.4 (21.4)
Median	115.0	118.0	114.0
Min - Max	85 - 202	87 - 202	85 - 169

表 2.7.6.1-6　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1101-32 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

	全体 N = 151 n（%）	ONO-1101群 N = 76 n（%）	無治療群 N = 75 n（%）
拡張期血圧（mmHg）			
n	151	76	75
Mean (SD)	64.8 (14.5)	65.6 (14.5)	64.0 (14.4)
Median	62.0	63.0	60.0
Min - Max	40 - 131	40 - 131	40 - 112
平均血圧（mmHg） [a)]			
n	151	76	75
Mean (SD)	83.0 (14.9)	84.1 (14.5)	81.8 (15.3)
Median	80.0	82.5	77.0
Min - Max	65 - 132	65 - 132	65 - 120
動脈血乳酸値（mmol/L）			
< 2	59 (39.1)	29 (38.2)	30 (40.0)
>= 2	92 (60.9)	47 (61.8)	45 (60.0)
Mean (SD)	3.22 (2.64)	3.28 (2.47)	3.17 (2.81)
Median	2.30	2.45	2.20
Min - Max	0.4 - 19.0	0.4 - 13.6	0.7 - 19.0
動脈血酸素分圧（PaO_2）（mmHg）			
n	151	76	75
Mean (SD)	110.4 (49.5)	108.3 (49.7)	112.5 (49.5)
Median	95.3	95.9	95.2
Min - Max	48 - 409	48 - 409	53 - 294
動脈血二酸化炭素分圧（$PaCO_2$）（mmHg）			
n	151	76	75
Mean (SD)	36.9 (10.8)	39.0 (11.6)	34.7 (9.6)
Median	35.2	36.8	34.0
Min - Max	18 - 94	22 - 94	18 - 79
PaO_2/F_IO_2比（mmHg）			
n	151	76	75
Mean (SD)	285.7 (137.4)	275.6 (126.5)	296.0 (147.8)
Median	262.5	255.7	277.5
Min - Max	69 - 905	80 - 694	69 - 905
pH			
< 7.35	47 (31.1)	28 (36.8)	19 (25.3)
>= 7.35	104 (68.9)	48 (63.2)	56 (74.7)
Mean (SD)	7.383 (0.091)	7.370 (0.100)	7.395 (0.079)
Median	7.393	7.392	7.396
Min - Max	7.08 - 7.55	7.08 - 7.53	7.15 - 7.55

a）平均血圧は下記の式を用いて算出した。
平均血圧 ＝ 拡張期血圧 ＋ （収縮期血圧 － 拡張期血圧） / 3

表 2.7.6.1-6　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1101-32 試験）（続き 4）

解析対象集団：SAF

	全体 N = 151 n（%）	ONO-1101群 N = 76 n（%）	無治療群 N = 75 n（%）
重炭酸イオン（HCO_3^-）（mmol/L）			
n	151	76	75
Mean (SD)	21.3 (4.5)	21.8 (4.2)	20.8 (4.7)
Median	21.2	22.1	20.5
Min - Max	10 - 36	10 - 36	12 - 36
塩基余剰（BE）（mmol/L）			
n	151	76	75
Mean (SD)	-3.0 (4.8)	-2.6 (5.0)	-3.5 (4.7)
Median	-2.9	-2.4	-3.9
Min - Max	-19 - 12	-19 - 12	-14 - 8
pH＜7.4かつ重炭酸イオン（HCO_3^-）＜24 mmol/L			
該当	63 (41.7)	32 (42.1)	31 (41.3)
非該当	88 (58.3)	44 (57.9)	44 (58.7)
pH＜7.4かつ動脈血二酸化炭素分圧（$PaCO_2$）＞45 mmHg			
該当	21 (13.9)	17 (22.4)	4 (5.3)
非該当	130 (86.1)	59 (77.6)	71 (94.7)
BNP（pg/mL）			
n	149	74	75
Mean (SD)	691.4 (1231.7)	776.1 (1124.3)	607.9 (1331.5)
Median	288.3	319.3	208.1
Min - Max	3 - 10641	17 - 5086	3 - 10641
CK-MB（U/L）			
n	148	74	74
Mean (SD)	32.3 (125.4)	44.8 (173.4)	19.8 (35.4)
Median	10.0	9.5	11.0
Min - Max	3 - 1378	3 - 1378	3 - 258
トロポニンI（ng/mL）			
n	149	75	74
Mean (SD)	25.764 (219.760)	3.799 (13.247)	48.026 (311.025)
Median	0.140	0.106	0.145
Min - Max	0.00 - 2634.40	0.01 - 103.00	0.00 - 2634.40

表 2.7.6.1-6　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1101-32 試験）（続き 5）

解析対象集団：SAF

	全体 N = 151 n（%）	ONO-1101群 N = 76 n（%）	無治療群 N = 75 n（%）
SOFAスコア（合計）			
n	151	76	75
Mean (SD)	10.1 (3.0)	10.0 (3.1)	10.1 (3.0)
Median	10.0	10.0	10.0
Min - Max	2 - 20	2 - 18	4 - 20
呼吸のスコア			
n	151	76	75
Mean (SD)	1.9 (1.2)	1.9 (1.1)	2.0 (1.2)
Median	2.0	2.0	2.0
Min - Max	0 - 4	0 - 4	0 - 4
凝固のスコア			
n	151	76	75
Mean (SD)	1.2 (1.3)	1.3 (1.3)	1.1 (1.2)
Median	1.0	1.0	1.0
Min - Max	0 - 4	0 - 4	0 - 4
肝のスコア			
n	151	76	75
Mean (SD)	0.5 (0.7)	0.5 (0.8)	0.4 (0.7)
Median	0.0	0.0	0.0
Min - Max	0 - 2	0 - 2	0 - 2
循環のスコア			
n	151	76	75
Mean (SD)	3.5 (0.8)	3.5 (0.7)	3.5 (0.8)
Median	4.0	4.0	4.0
Min - Max	0 - 4	0 - 4	0 - 4
腎のスコア			
n	151	76	75
Mean (SD)	1.2 (1.2)	1.0 (1.1)	1.4 (1.2)
Median	1.0	1.0	1.0
Min - Max	0 - 4	0 - 4	0 - 4
意識のスコア			
n	151	76	75
Mean (SD)	1.7 (1.4)	1.8 (1.4)	1.6 (1.4)
Median	2.0	2.0	1.0
Min - Max	0 - 4	0 - 4	0 - 4

SOFAスコア（合計）は、呼吸、凝固、肝、循環、腎、意識の各項目スコア0～4の合計（最大スコア24）。

表 2.7.6.1-6　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1101-32 試験）（続き 6）

解析対象集団：SAF

	全体 N = 151 n（%）	ONO-1101群 N = 76 n（%）	無治療群 N = 75 n（%）
APACHE IIスコア			
n	151	76	75
Mean (SD)	22.7 (8.7)	23.1 (8.9)	22.2 (8.6)
Median	21.0	22.0	21.0
Min - Max	4 - 45	6 - 43	4 - 45
eGFR（mL/min/1.73m^2）			
n	151	76	75
Mean (SD)	43.8 (31.1)	48.9 (32.4)	38.6 (29.0)
Median	33.3	40.8	29.7
Min - Max	3 - 173	7 - 173	3 - 145

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.1-7］

表 2.7.6.1-7　前治療及び併用治療（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

		登録前		登録～登録96時間後[a)]まで		登録96時間以降	
	全体	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群	無治療群
	N = 151	N = 76	N = 75	N = 76	N = 75	N = 76	N = 75
	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
Ⅰ群抗不整脈薬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.3)	5 (6.7)	1 (1.3)	2 (2.7)
Ⅱ群抗不整脈薬[b)]	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	11 (14.7)	14 (18.4)	12 (16.0)
カルベジロール（経口剤）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
ビソプロロール（経口剤）	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.6)	3 (4.0)
ビソプロロール（貼付剤）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	11 (14.5)	4 (5.3)
その他β遮断薬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (13.3)	1 (1.3)	7 (9.3)
Ⅲ群抗不整脈薬	3 (2.0)	1 (1.3)	2 (2.7)	3 (3.9)	7 (9.3)	2 (2.6)	3 (4.0)
アミオダロン	3 (2.0)	1 (1.3)	2 (2.7)	3 (3.9)	7 (9.3)	2 (2.6)	3 (4.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ⅳ群抗不整脈薬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)
ジギタリス製剤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテコラミン製剤	151 (100.0)	76 (100.0)	75 (100.0)	76 (100.0)	74 (98.7)	29 (38.2)	25 (33.3)
ドパミン	14 (9.3)	7 (9.2)	7 (9.3)	7 (9.2)	3 (4.0)	3 (3.9)	1 (1.3)
ドブタミン	30 (19.9)	16 (21.1)	14 (18.7)	27 (35.5)	18 (24.0)	9 (11.8)	7 (9.3)
アドレナリン	19 (12.6)	12 (15.8)	7 (9.3)	19 (25.0)	13 (17.3)	1 (1.3)	3 (4.0)
ノルアドレナリン	144 (95.4)	73 (96.1)	71 (94.7)	72 (94.7)	72 (96.0)	24 (31.6)	20 (26.7)

a）登録96時間後は、登録96時間後のすべての観察（水分バランスの評価項目を除く）終了時又は治験中止時とした。
b）すべてのβ遮断薬とした。

表 2.7.6.1-7　前治療及び併用治療（ONO-1101-32 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

		登録前		登録～登録96時間後[a)]まで		登録96時間以降	
	全体	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群	無治療群
	N = 151	N = 76	N = 75	N = 76	N = 75	N = 76	N = 75
	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
バソプレシン	42 (27.8)	19 (25.0)	23 (30.7)	34 (44.7)	35 (46.7)	5 (6.6)	1 (1.3)
フェニレフリン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.9)	7 (9.3)	2 (2.6)	1 (1.3)
PDEⅢ阻害剤	3 (2.0)	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (3.9)	3 (4.0)	1 (1.3)	3 (4.0)
鎮静薬	86 (57.0)	47 (61.8)	39 (52.0)	58 (76.3)	54 (72.0)	36 (47.4)	32 (42.7)
デクスメデトミジン	48 (31.8)	27 (35.5)	21 (28.0)	27 (35.5)	29 (38.7)	21 (27.6)	21 (28.0)
プロポフォール	38 (25.2)	23 (30.3)	15 (20.0)	36 (47.4)	33 (44.0)	21 (27.6)	12 (16.0)
ミダゾラム	17 (11.3)	8 (10.5)	9 (12.0)	22 (28.9)	20 (26.7)	9 (11.8)	6 (8.0)
その他	6 (4.0)	4 (5.3)	2 (2.7)	8 (10.5)	6 (8.0)	6 (7.9)	4 (5.3)
人工呼吸器	101 (66.9)	57 (75.0)	44 (58.7)	57 (75.0)	51 (68.0)	37 (48.7)	31 (41.3)
侵襲的陽圧換気（IPPV）	92 (60.9)	53 (69.7)	39 (52.0)	53 (69.7)	46 (61.3)	33 (43.4)	29 (38.7)
非侵襲的陽圧換気（NPPV）	12 (7.9)	5 (6.6)	7 (9.3)	9 (11.8)	6 (8.0)	5 (6.6)	6 (8.0)
電気的除細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.3)	2 (2.7)	0 (0.0)	2 (2.7)
カテーテルアブレーション	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ペースメーカ治療	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
補助循環装置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)

a）登録96時間後は、登録96時間後のすべての観察（水分バランスの評価項目を除く）終了時又は治験中止時とした。
b）すべてのβ遮断薬とした。

表 2.7.6.1-7　前治療及び併用治療（ONO-1101-32 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

	全体	登録前		登録～登録96時間後[a)]まで		登録96時間以降	
		ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群	無治療群
	N = 151	N = 76	N = 75	N = 76	N = 75	N = 76	N = 75
	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
血液浄化	47 (31.1)	23 (30.3)	24 (32.0)	30 (39.5)	32 (42.7)	17 (22.4)	15 (20.0)
持続的腎代替療法（CRRT）	33 (21.9)	15 (19.7)	18 (24.0)	27 (35.5)	27 (36.0)	17 (22.4)	15 (20.0)
間欠的腎代替療法（IRRT）	9 (6.0)	5 (6.6)	4 (5.3)	5 (6.6)	5 (6.7)	2 (2.6)	0 (0.0)
エンドトキシン吸着療法（PMX-DHP）	17 (11.3)	9 (11.8)	8 (10.7)	9 (11.8)	7 (9.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a）登録96時間後は、登録96時間後のすべての観察（水分バランスの評価項目を除く）終了時又は治験中止時とした。
b）すべてのβ遮断薬とした。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.1-8］

3)　治験薬の投与状況

ONO-1101 群の治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.6.1-8 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 時間後までであるが、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（被験者識別コード：3254001）で誤って ONO-1101 が投与された。当該被験者の解析上の取扱いについては、2.7.6.1.2　1)　被験者の内訳に示した。

表 2.7.6.1-8　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 76 n（%）
登録24時間後投与量（μg/kg/min）[a)]	
0.0 -< 1.0	10 (15.6)
1.0 -< 5.0	27 (42.2)
5.0 -< 10.0	14 (21.9)
10.0 -< 15.0	6 (9.4)
15.0 -< 20.0	5 (7.8)
>= 20.0	2 (3.1)
n	64
Mean (SD)	5.85 (5.59)
Median	3.26
Min - Max	0.1 - 20.2
登録48時間後投与量（μg/kg/min）[a)]	
0.0 -< 1.0	14 (22.2)
1.0 -< 5.0	31 (49.2)
5.0 -< 10.0	9 (14.3)
10.0 -< 15.0	3 (4.8)
15.0 -< 20.0	4 (6.3)
>= 20.0	2 (3.2)
n	63
Mean (SD)	4.96 (5.63)
Median	3.00
Min - Max	0.0 - 20.2
登録72時間後投与量（μg/kg/min）[a)]	
0.0 -< 1.0	19 (30.2)
1.0 -< 5.0	30 (47.6)
5.0 -< 10.0	6 (9.5)
10.0 -< 15.0	3 (4.8)
15.0 -< 20.0	4 (6.3)
>= 20.0	1 (1.6)
n	63
Mean (SD)	4.12 (5.35)
Median	1.99
Min - Max	0.0 - 20.2

無治療群に割り付けられONO-1101が投与された被験者1名は、集計対象外とした。
最小値（Min）の「0.0」は「0.05未満」を示す。
a）投与量（μg/kg/min）＝（1000×薬液濃度（mg/mL）×投与速度（mL/h））／（60×体重（kg））

表 2.7.6.1-8　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-1101-32 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 76 n（%）
登録96時間後投与量（μg/kg/min）[a)]	
0.0 -< 1.0	18 (40.0)
1.0 -< 5.0	14 (31.1)
5.0 -< 10.0	7 (15.6)
10.0 -< 15.0	2 (4.4)
15.0 -< 20.0	3 (6.7)
>= 20.0	1 (2.2)
n	45
Mean (SD)	4.10 (5.44)
Median	1.51
Min - Max	0.0 - 20.2
登録120時間後投与量（μg/kg/min）[a)]	
n	16
Mean (SD)	5.65 (5.64)
Median	3.95
Min - Max	0.3 - 20.0
登録144時間後投与量（μg/kg/min）[a)]	
n	9
Mean (SD)	5.98 (6.59)
Median	3.29
Min - Max	1.0 - 20.0
登録168時間後投与量（μg/kg/min）[a)]	
n	2
Mean (SD)	2.59 (0.85)
Median	2.59
Min - Max	2.0 - 3.2

無治療群に割り付けられONO-1101が投与された被験者1名は、集計対象外とした。
最小値（Min）の「0.0」は「0.05未満」を示す。
a）投与量（μg/kg/min）＝（1000×薬液濃度（mg/mL）×投与速度（mL/h））／（60×体重（kg））

表 2.7.6.1-8　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-1101-32 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 76 n（%）
平均投与量（μg/kg/min）[b)]	
0.0 -< 1.0	10 (13.5)
1.0 -< 5.0	46 (62.2)
5.0 -< 10.0	9 (12.2)
10.0 -< 15.0	5 (6.8)
15.0 -< 20.0	4 (5.4)
>= 20.0	0 (0.0)
n	74
Mean (SD)	4.15 (4.35)
Median	2.37
Min - Max	0.2 - 19.5
最大投与量（μg/kg/min）[c)]	
n	74
Mean (SD)	6.96 (6.26)
Median	3.99
Min - Max	1.0 - 20.2
最大投与量に到達した時間（h）[c)]	
n	74
Mean (SD)	18.60 (25.34)
Median	7.53
Min - Max	0.2 - 129.2
最大投与量維持時間（h）[c)]	
n	74
Mean (SD)	32.97 (37.05)
Median	16.88
Min - Max	0.4 - 157.4
総投与時間（h）[d)]	
n	74
Mean (SD)	94.49 (43.49)
Median	95.50
Min - Max	0.7 - 196.7

無治療群に割り付けられONO-1101が投与された被験者1名は、集計対象外とした。
b）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
c）必須投与期間及び任意投与期間における最大の投与量とした。
d）総投与時間＝治験薬投与終了時間－治験薬投与開始時間

表 2.7.6.1-8　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-1101-32 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 76 n（%）
累積投与量（mg）	
n	74
Mean (SD)	1526.2 (2110.4)
Median	924.1
Min - Max	5 - 14029
登録から治験薬投与開始までの時間（h）	
n	74
Mean (SD)	1.08 (0.58)
Median	1.01
Min - Max	0.2 - 2.6
登録96時間以降投与	32 (42.1)
登録96時間以降投与した理由	
十分な有効性及び安全性を示しているため	24 (75.0)
代替する治療法がないため	1 (3.1)
経口剤等へ切り替える期間が必要なため	7 (21.9)
その他	0 (0.0)

無治療群に割り付けられONO-1101が投与された被験者1名は、集計対象外とした。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.1-6］

2.7.6.1.3　有効性の結果

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 2.7.6.1-9 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）。

表 2.7.6.1-9　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（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101群 N = 75 n（%）	無治療群 N = 75 n（%）
達成割合	41 (54.7)	25 (33.3)
割合の差[a)]	23.1	
[95%CI][a) b)]	[7.1, 37.5]	
Mantel-Haenszel検定[a) c)]	p=0.0031　*	

a）同意取得時の年齢及び登録前心拍数（割付因子）により層別したMantel-Haenszel法を用いて推定した。
b）Newcombeスコアに基づく信頼区間
c）* : p<0.05、N.S. : p>=0.05

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.2-1］

2）　心拍数の推移

心拍数の要約（解析対象集団：FAS）を表 2.7.6.1-10 に、心拍数の推移図を図 2.7.6.1-1 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。

表 2.7.6.1-10　心拍数の要約（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：FAS

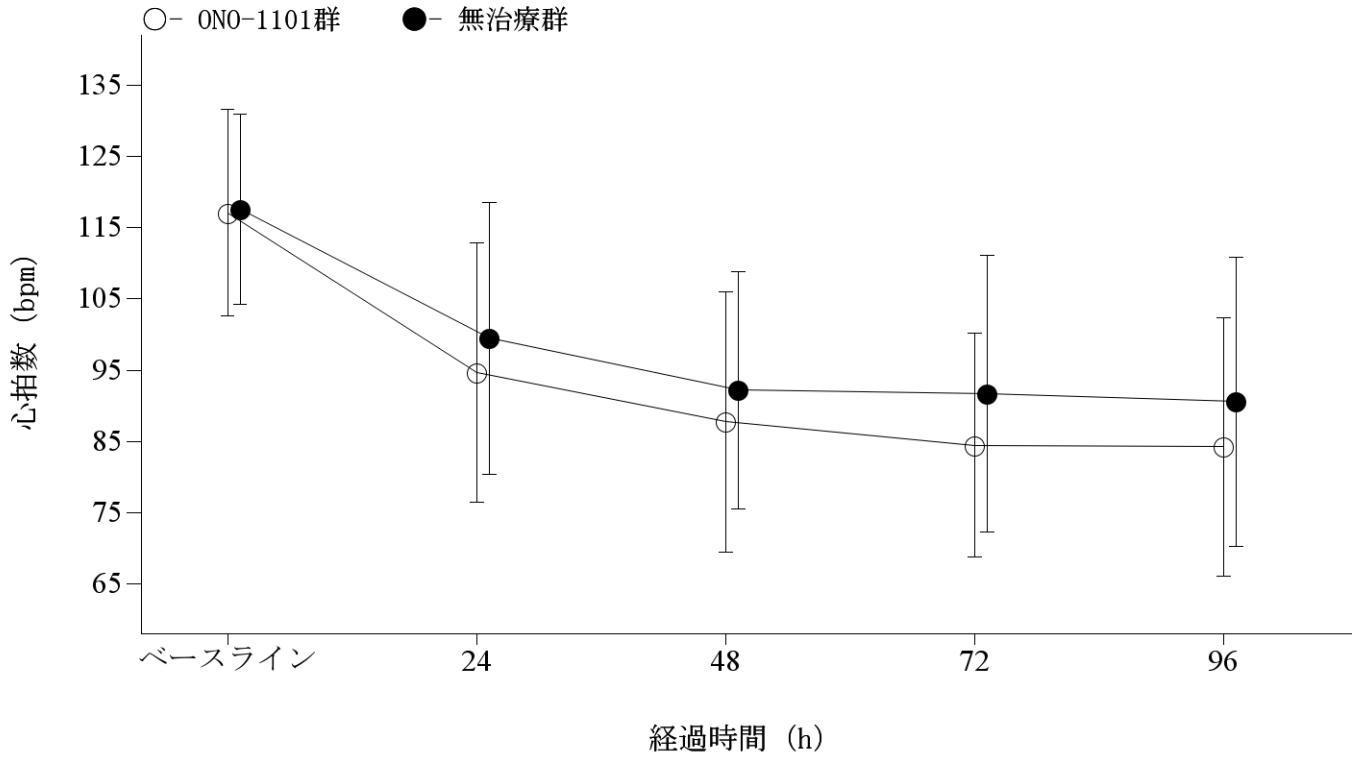
	ONO-1101群 N = 75			無治療群 N = 75		
	実測値	変化量	AUC	実測値	変化量	AUC
心拍数（bpm）						
ベースライン						
n	72			75		
Mean (SD)	117.1 (14.5)			117.6 (13.4)		
Median	111.5			114.0		
Min - Max	99 - 160			99 - 167		
登録24時間後						
n	69	67		72	72	
Mean (SD)	94.7 (18.2)	-22.7 (16.4)		99.5 (19.0)	-17.6 (20.3)	
Median	90.0	-21.0		99.0	-15.0	
Min - Max	63 - 147	-68 - 27		51 - 135	-83 - 24	
登録48時間後						
n	66	64		69	69	
Mean (SD)	87.8 (18.3)	-29.6 (20.1)		92.2 (16.6)	-24.5 (19.3)	
Median	85.5	-29.5		89.0	-27.0	
Min - Max	54 - 144	-98 - 12		63 - 129	-80 - 15	
登録72時間後						
n	66	64		68	68	
Mean (SD)	84.5 (15.7)	-32.7 (16.2)		91.7 (19.4)	-25.0 (22.0)	
Median	84.0	-30.0		88.0	-24.0	
Min - Max	57 - 128	-89 - 3		63 - 147	-98 - 33	
登録96時間後						
n	65	63	67	66	66	72
Mean (SD)	84.3 (18.1)	-32.2 (18.7)	-24.5 (14.2)	90.6 (20.3)	-26.2 (23.6)	-19.7 (15.8)
Median	84.0	-30.0	-22.9	90.0	-23.5	-19.7
Min - Max	48 - 158	-89 - 0	-68 - 6	57 - 147	-107 - 27	-79 - 15
Wilcoxon 順位和検定[a)]	p=0.0557	N.S.	p=0.1811	N.S.	p=0.0739	N.S.

a）*：p<0.05、N.S.：p>=0.05

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.2-10］

図 2.7.6.1-1　心拍数の推移図（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：FAS



引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：図 14.2-1］

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 2.7.6.1-11 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。

表 2.7.6.1-11 20%以上の徐拍化を認めた被験者割合（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101群 n / N （%）	無治療群 n / N （%）
登録24時間後	31 / 67 (46.3)	25 / 72 (34.7)
登録48時間後	39 / 64 (60.9)	41 / 69 (59.4)
登録72時間後	50 / 64 (78.1)	36 / 68 (52.9)
登録96時間後	43 / 63 (68.3)	36 / 66 (54.5)
登録96時間後の被験者割合に対するFisherの直接確率検定[a)]	p=0.1480 N.S.	

a） * : p<0.05、N.S. : p>=0.05

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.2-11］

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 2.7.6.1-12 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）。

表 2.7.6.1-12 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（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101群 N [a)] = 65 n （%）	無治療群 N [a)] = 66 n （%）
達成割合	27 (41.5)	14 (21.2)
Fisherの直接確率検定[b)]	p=0.0146 *	

a） 登録24、48、72及び96時間後の全ての測定値が観察された被験者数とした。
b） * : p<0.05、N.S. : p>=0.05

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.2-12］

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 2.7.6.1-13 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 2.7.6.1-2 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。

表 2.7.6.1-13　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（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：FAS

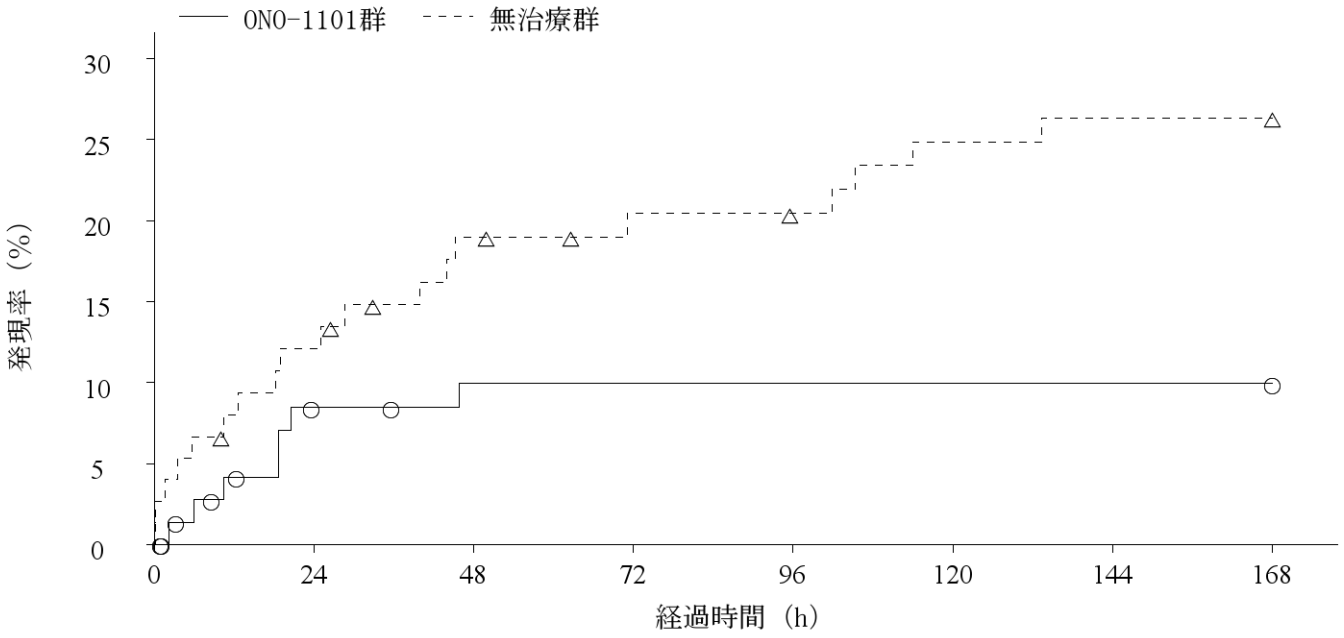
	ONO-1101群 N = 75 n（%）	無治療群 N = 75 n（%）
発現者数	7 (9.3)	19 (25.3)
新たな不整脈の種類の内訳[a)]		
上室性不整脈	5 (6.7)	12 (16.0)
心房細動	4 (5.3)	11 (14.7)
上室性頻脈	1 (1.3)	1 (1.3)
心房粗動	0 (0.0)	1 (1.3)
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (1.3)
心室性不整脈	2 (2.7)	6 (8.0)
心室性頻脈	1 (1.3)	2 (2.7)
心室性期外収縮	0 (0.0)	2 (2.7)
心室細動	1 (1.3)	1 (1.3)
心室性不整脈	0 (0.0)	1 (1.3)
その他	2 (2.7)	3 (4.0)
無脈性電気活動	1 (1.3)	1 (1.3)
房室ブロック	0 (0.0)	1 (1.3)
心停止	1 (1.3)	0 (0.0)
洞性徐脈	0 (0.0)	1 (1.3)
打切り数	68 (90.7)	56 (74.7)
Fisherの直接確率検定[b)]	p=0.0165 *	
log-rank検定[b)]	p=0.0149 *	
ハザード比[c)]	0.357	
[95%CI][c)]	[0.150, 0.849]	
発現率[d)]	9.9	26.3
[95%CI][d)]	[4.9, 19.7]	[17.7, 38.2]

MedDRA ver 22.0J
a）同一被験者で異なる種類の新たな不整脈が発現した場合は、事象ごとに集計した。
b）*：p<0.05、N.S.：p>=0.05
c）治療群を共変量としたCox比例ハザードモデルを用いて推定した。
d）Kaplan-Meier法を用いて推定した。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.2-13］

図 2.7.6.1-2　登録 168 時間後までの新たな不整脈の発現率の Kaplan-Meier 曲線（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：FAS



At risk 数

経過時間（h）	0	24	48	72	96	120	144	168
ONO-1101群	75	63	61	61	61	61	61	61
無治療群	75	65	58	55	54	51	50	50

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：図 14.2-2］

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 2.7.6.1-14 に、登録 28 日後の死亡率の Kaplan-Meier 曲線（解析対象集団：FAS）を図 2.7.6.1-3 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。

表 2.7.6.1-14 登録 28 日後の死亡率の要約（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：FAS

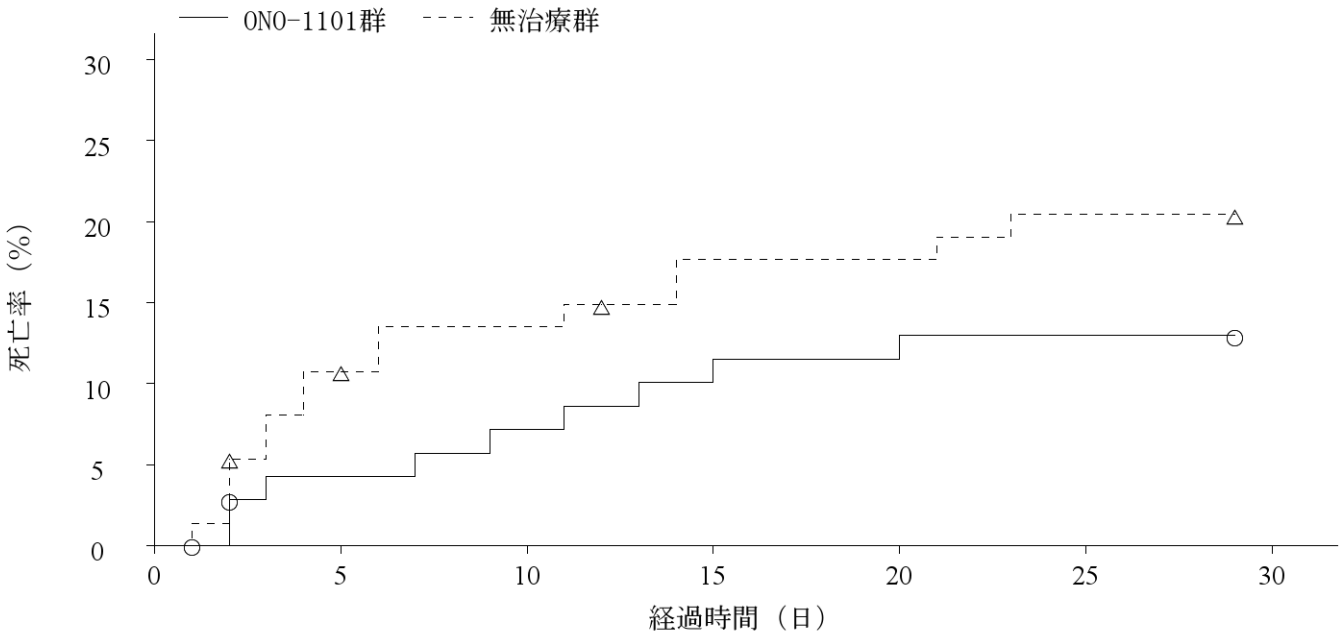
	ONO-1101群 N = 75 n（%）	無治療群 N = 75 n（%）
登録28日後の死亡数	9 (12.0)	15 (20.0)
死亡理由		
多臓器不全	4 (5.3)	4 (5.3)
難治性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	5 (6.7)	11 (14.7)
打切り数	66 (88.0)	60 (80.0)
log-rank検定[a)]	p=0.2205 N.S.	
ハザード比[b)]	0.599	
[95%CI][b)]	[0.262, 1.370]	
登録28日後の死亡率[c)]	13.0	20.4
[95%CI][c)]	[7.0, 23.4]	[12.9, 31.6]

a）* : p<0.05、N.S. : p>=0.05
b）治療群を共変量としたCox比例ハザードモデルを用いて推定した。
c）Kaplan-Meier法を用いて推定した。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.2-25］

図 2.7.6.1-3　登録 28 日後の死亡率の Kaplan-Meier 曲線（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：FAS



At risk 数

経過時間（日）	0	5	10	15	20	25	30
ONO-1101群	75	66	64	62	61	60	0
無治療群	75	66	63	59	59	57	0

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：図 14.2-3］

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 2.7.6.1-15 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。

表 2.7.6.1-15　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（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：FAS

	全体		ONO-1101群		無治療群	
	死亡数 死亡率　（%）	リスク比 [95%CI]	死亡数 死亡率　（%）	リスク比 [95%CI]	死亡数 死亡率　（%）	リスク比 [95%CI]
主要評価項目の達成[a)]						
有	6 / 65 (9.2)	0.39 [0.16, 0.92]	3 / 41 (7.3)	0.34 [0.09, 1.25]	3 / 24 (12.5)	0.50 [0.16, 1.61]
無	18 / 76 (23.7)		6 / 28 (21.4)		12 / 48 (25.0)	
登録168時間後までに新たな不整脈を発現[b)]						
有	11 / 24 (45.8)	4.13 [2.11, 8.08]	3 / 6 (50.0)	5.25 [1.74, 15.84]	8 / 18 (44.4)	3.43 [1.45, 8.12]
無	13 / 117 (11.1)		6 / 63 (9.5)		7 / 54 (13.0)	

a）登録24時間後の心拍数のデータがあり、かつ登録28日後の生存状況のデータが転帰不明ではない被験者を集計対象とした。

b）登録28日後の生存状況のデータが転帰不明ではない被験者を集計対象とした。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.2-27］

8） 心筋傷害マーカー（CK-MB、トロポニンⅠ及び BNP）

心筋傷害マーカーの要約を［5.3.5.1-1　表 14.2-14］に示した。心筋傷害マーカー（CK-MB、トロポニン I 及び BNP）の登録 96 時間後の測定値、変化量及び変化量の AUC に、治療群間で差は認められなかった。

9） 動脈血乳酸値

動脈血乳酸値の要約を［5.3.5.1-1　表 14.2-15］に示した。動脈血乳酸値の登録 96 時間後の測定値、変化量及び変化量の AUC に、治療群間で差は認められなかった。

10） 血液ガス分析

血液ガス分析の要約を［5.3.5.1-1　表 14.2-16］に示した。血液ガス分析（pH、PaO_2/F_IO_2 比、$PaCO_2$、HCO_3^-及び BE）の登録 96 時間後の測定値、変化量及び変化量の AUC に、治療群間で差は認められなかった。

11） カテコラミンの投与量

カテコラミンの投与量の要約を［5.3.5.1-1　表 14.2-17］に示した。カテコラミン（ドパミン、ドブタミン、アドレナリン及びノルアドレナリン）の薬剤ごとの登録 96 時間後の投与量、変化量及び変化量の AUC に、治療群間で差は認められなかった。

12） 水分バランス

水分バランスの要約を［5.3.5.1-1　表 14.2-18］に示した。水分バランス、水分 in 及び水分 out の登録 96 時間後の実測値及び登録から登録 96 時間後までの累積値に、治療群間で差は認められなかった。

13） 腎臓に対する影響（eGFR）

腎臓に対する影響の要約を［5.3.5.1-1　表 14.2-19～表 14.2-21］に示した。血液浄化療法の実施の有無に関わらず、eGFR の登録 96 時間後の測定値、変化量及び変化量の AUC に、治療群間で差は認められなかった。

14） 入院期間、ICU 在室期間

登録後 28 日間の非入院日数、ICU 非在室日数の要約を［5.3.5.1-1　表 14.2-22］に示した。非入院日数（平均値±標準偏差）は、ONO-1101 群で 1.6±3.8 日、無治療群で 1.8±4.2 日であり、治療群間で差はなかった（Wilcoxon 順位和検定：p=0.9139）。ICU 非在室日数（平均

値±標準偏差）は、ONO-1101 群で 14.6±8.6 日、無治療群で 13.3±9.1 日であり、治療群間で差はなかった（Wilcoxon 順位和検定：p=0.5477）。

15） 登録後 28 日間の人工呼吸器の非装着日数

登録後 28 日間の人工呼吸器の非装着日数の要約を［5.3.5.1-1　表 14.2-23］に示した。人工呼吸器の非装着日数（平均値±標準偏差）は、ONO-1101 群で 17.0±11.1 日、無治療群で 17.9±11.5 日であり、治療群間で差はなかった（Wilcoxon 順位和検定：p=0.4677）。

16） SOFA スコア

SOFA スコアの要約を［5.3.5.1-1　表 14.2-24］に示した。SOFA スコアの登録 96 時間後の測定値、変化量及び変化量の AUC に、治療群間で差は認められなかった。

2.7.6.1.4 安全性の結果

1） 有害事象

被験者の登録（0 時間）から登録 168 時間後までに発生した有害事象を調査対象とした。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。

治験薬との因果関係は以下の 2 段階で判定し、1.と判定された有害事象を「副作用」として取り扱うこととした。

1. 関連あり

   治験薬の投与と有害事象の間には、妥当な因果関係が存在する。

2. 関連なし

   治験薬の投与と有害事象の間には、妥当な因果関係が存在しない。

「妥当な因果関係が存在する」とは、確実性の大小にかかわらず、治験薬とその有害事象の間に因果関係があることを示す事実（証拠）や理由があることを指す。

（1） 有害事象の要約

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.1-16 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。

表 2.7.6.1-16　有害事象及び副作用の発現状況（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 77 n（%）	無治療群 N = 74 n（%）
有害事象発現者数	49 (63.6)	44 (59.5)
重篤な有害事象発現者数	9 (11.7)	8 (10.8)
投与中止に至った有害事象発現者数	9 (11.7)	
死亡に至った有害事象発現者数	1 (　1.3)	7 (　9.5)
副作用発現者数	12 (15.6)	
重篤な副作用発現者数	5 (　6.5)	
投与中止に至った副作用発現者数	6 (　7.8)	
死亡に至った副作用発現者数	0 (　0.0)	

登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.3.1-1］

（2）　有害事象の分析

有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.1-17 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、2.7.6.1.4　2）（3）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。

表 2.7.6.1-17　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
SOC	N = 77	N = 74	N = 77
PT	n（%）	n（%）	n（%）
全体	49 (63.6)	44 (59.5)	12 (15.6)
血液およびリンパ系障害	3 (3.9)	4 (5.4)	
貧血	1 (1.3)	2 (2.7)	
播種性血管内凝固	2 (2.6)	1 (1.4)	
低プロトロンビン血症	1 (1.3)	1 (1.4)	
血小板減少症	1 (1.3)		
心臓障害	9 (11.7)	12 (16.2)	3 (3.9)
急性心筋梗塞		1 (1.4)	
心房細動	3 (3.9)	4 (5.4)	
徐脈	2 (2.6)		2 (2.6)
心停止	1 (1.3)		1 (1.3)
心不全	1 (1.3)	1 (1.4)	
心肺停止	1 (1.3)		
心筋炎		1 (1.4)	
洞性頻脈		2 (2.7)	
上室性期外収縮		1 (1.4)	
心室性不整脈		1 (1.4)	
心室性期外収縮		2 (2.7)	
心室細動	1 (1.3)		
心室性頻脈		2 (2.7)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.6.1-17　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
SOC	N = 77	N = 74	N = 77
PT	n（%）	n（%）	n（%）
頻脈性不整脈		1 (1.4)	
急性冠動脈症候群		1 (1.4)	
無脈性電気活動	1 (1.3)		
ストレス心筋症	1 (1.3)	1 (1.4)	
胃腸障害	15 (19.5)	12 (16.2)	
口角口唇炎		1 (1.4)	
便秘	5 (6.5)	3 (4.1)	
下痢	5 (6.5)	2 (2.7)	
出血性十二指腸潰瘍		1 (1.4)	
小腸炎		1 (1.4)	
胃潰瘍	1 (1.3)	1 (1.4)	
胃腸出血	1 (1.3)		
血便排泄		1 (1.4)	
悪心		1 (1.4)	
口内炎		1 (1.4)	
上部消化管出血	1 (1.3)		
腹膜病変	1 (1.3)		
胃粘膜病変	1 (1.3)		
腹腔内出血		1 (1.4)	
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (6.5)	4 (5.4)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.6.1-17　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
SOC	N = 77	N = 74	N = 77
PT	n（%）	n（%）	n（%）
注射部位紅斑	1 (1.3)		
浮腫	1 (1.3)	2 (2.7)	
疼痛	1 (1.3)	1 (1.4)	
発熱	1 (1.3)	1 (1.4)	
カテーテル留置部位疼痛	1 (1.3)		
多臓器機能不全症候群		1 (1.4)	
肝胆道系障害	2 (2.6)	3 (4.1)	2 (2.6)
肝機能異常	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.3)
肝障害		1 (1.4)	
肝損傷	1 (1.3)		1 (1.3)
薬物性肝障害		1 (1.4)	
感染症および寄生虫症	7 (9.1)	9 (12.2)	
蜂巣炎		1 (1.4)	
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.3)		
性器カンジダ症	1 (1.3)		
腸壊疽		1 (1.4)	
口腔カンジダ症	1 (1.3)	1 (1.4)	
肺炎	1 (1.3)	2 (2.7)	
術後創感染	1 (1.3)		
敗血症性ショック	2 (2.6)	2 (2.7)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.6.1-17　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
SOC	N = 77	N = 74	N = 77
PT	n（%）	n（%）	n（%）
皮膚カンジダ		1 (1.4)	
クロストリジウム・ディフィシレ感染		1 (1.4)	
感染性胸水		1 (1.4)	
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.6)	2 (2.7)	
フレイルチェスト	1 (1.3)		
皮下血腫		1 (1.4)	
耳部損傷		1 (1.4)	
気管出血	1 (1.3)		
臨床検査	13 (16.9)	7 (9.5)	6 (7.8)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (1.3)		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.3)		
血中マグネシウム減少	1 (1.3)		
血中カリウム減少	1 (1.3)	1 (1.4)	
血圧低下	7 (9.1)		5 (6.5)
血圧上昇		1 (1.4)	
心電図ＱＴ延長	1 (1.3)		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (1.4)	
心拍数減少	1 (1.3)		1 (1.3)
血中リン減少		1 (1.4)	
アンチトロンビンＩＩＩ減少		1 (1.4)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.6.1-17　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）（続き 4）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
SOC	N = 77	N = 74	N = 77
PT	n（%）	n（%）	n（%）
駆出率減少	1 (1.3)		1 (1.3)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (1.3)	1 (1.4)	
血中アルカリホスファターゼ増加		1 (1.4)	
便潜血	1 (1.3)		
膵酵素増加		1 (1.4)	
肝機能検査値上昇		1 (1.4)	
代謝および栄養障害	9 (11.7)	5 (6.8)	
耐糖能障害	1 (1.3)		
高血糖	1 (1.3)	1 (1.4)	
高カリウム血症	1 (1.3)	1 (1.4)	
高ナトリウム血症	1 (1.3)		
低アルブミン血症		1 (1.4)	
低カルシウム血症	1 (1.3)		
低カリウム血症	5 (6.5)	1 (1.4)	
低マグネシウム血症		1 (1.4)	
低ナトリウム血症	1 (1.3)		
低リン酸血症	2 (2.6)	3 (4.1)	
低亜鉛血症	1 (1.3)		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (1.4)	
リンパ腫		1 (1.4)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.6.1-17　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）（続き 5）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
SOC	N = 77	N = 74	N = 77
PT	n（%）	n（%）	n（%）
神経系障害	1 (1.3)		
脳梗塞	1 (1.3)		
精神障害	9 (11.7)	10 (13.5)	
譫妄	7 (9.1)	3 (4.1)	
希死念慮を有するうつ病		1 (1.4)	
不眠症	2 (2.6)	5 (6.8)	
落ち着きのなさ		1 (1.4)	
腎および尿路障害	1 (1.3)	1 (1.4)	
腎障害	1 (1.3)		
急性腎障害		1 (1.4)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (5.2)	4 (5.4)	
急性呼吸窮迫症候群		2 (2.7)	
無気肺		1 (1.4)	
胸水	2 (2.6)	1 (1.4)	
誤嚥性肺炎	1 (1.3)		
肺水腫		1 (1.4)	
呼吸抑制	1 (1.3)		
皮膚および皮下組織障害	8 (10.4)	12 (16.2)	
水疱		1 (1.4)	
褥瘡性潰瘍	2 (2.6)	1 (1.4)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.6.1-17　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）（続き 6）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
SOC	N = 77	N = 74	N = 77
PT	n（%）	n（%）	n（%）
接触皮膚炎	4 (5.2)	4 (5.4)	
紅斑		3 (4.1)	
発疹		1 (1.4)	
紅斑性皮疹	1 (1.3)		
皮膚びらん	1 (1.3)	1 (1.4)	
皮膚剥脱	2 (2.6)	1 (1.4)	
皮膚潰瘍		1 (1.4)	
血管障害	4 (5.2)	2 (2.7)	1 (1.3)
低血圧	2 (2.6)		1 (1.3)
静脈炎	1 (1.3)	1 (1.4)	
ショック	1 (1.3)		
出血		1 (1.4)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.3.1-2］

程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.1-18 に示した。有害事象の程度は、ONO-1101 群 77 名中及び無治療群 74 名中でそれぞれ、軽度が 18 名（23.4%）及び 20 名（27.0%）、中等度が 15 名（19.5%）及び 11 名（14.9%）、高度が 16 名（20.8%）及び 13 名（17.6%）であった。ONO-1101 群及び無治療群で、有害事象の程度に大きな違いはなかった。副作用の程度は、ONO-1101 群 77 名中、軽度が 4 名（5.2%）、中等度が 2 名（2.6%）、高度が 6 名（7.8%）であった。

いずれかの群で 2 名以上に認められた高度な有害事象は、ONO-1101 群 77 名中及び無治療群 74 名中でそれぞれ、心房細動が 1 名（1.3%）及び 3 名（4.1%）、敗血症性ショックが 1 名（1.3%）及び 2 名（2.7%）、血圧低下が 3 名（3.9%）及び 0 名、急性呼吸窮迫症候群

が 0 名及び 2 名（2.7%）であった。高度な副作用は、ONO-1101 群 77 名中、血圧低下が 3 名（3.9%）並びに心停止、肝機能異常、心拍数減少及び低血圧が各 1 名（1.3%）であった。

表 2.7.6.1-18　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
全体	49 (63.6)	44 (59.5)	12 (15.6)
軽度	18 (23.4)	20 (27.0)	4 (5.2)
中等度	15 (19.5)	11 (14.9)	2 (2.6)
高度	16 (20.8)	13 (17.6)	6 (7.8)
血液およびリンパ系障害	3 (3.9)	4 (5.4)	
軽度	2 (2.6)	2 (2.7)	
中等度	1 (1.3)	2 (2.7)	
貧血	1 (1.3)	2 (2.7)	
軽度	1 (1.3)	1 (1.4)	
中等度		1 (1.4)	
播種性血管内凝固	2 (2.6)	1 (1.4)	
軽度	1 (1.3)		
中等度	1 (1.3)	1 (1.4)	
低プロトロンビン血症	1 (1.3)	1 (1.4)	
軽度	1 (1.3)	1 (1.4)	
血小板減少症	1 (1.3)		
中等度	1 (1.3)		
心臓障害	9 (11.7)	12 (16.2)	3 (3.9)
軽度	1 (1.3)	7 (9.5)	1 (1.3)

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.6.1-18　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）

（続き 1）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
中等度	3 (3.9)	1 (1.4)	1 (1.3)
高度	5 (6.5)	4 (5.4)	1 (1.3)
急性心筋梗塞		1 (1.4)	
高度		1 (1.4)	
心房細動	3 (3.9)	4 (5.4)	
軽度		1 (1.4)	
中等度	2 (2.6)		
高度	1 (1.3)	3 (4.1)	
徐脈	2 (2.6)		2 (2.6)
軽度	1 (1.3)		1 (1.3)
中等度	1 (1.3)		1 (1.3)
心停止	1 (1.3)		1 (1.3)
高度	1 (1.3)		1 (1.3)
心不全	1 (1.3)	1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
中等度	1 (1.3)		
心肺停止	1 (1.3)		
高度	1 (1.3)		
心筋炎		1 (1.4)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.6.1-18　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）

（続き 2）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
中等度		1 (1.4)	
洞性頻脈		2 (2.7)	
軽度		2 (2.7)	
上室性期外収縮		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
心室性不整脈		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
心室性期外収縮		2 (2.7)	
軽度		2 (2.7)	
心室細動	1 (1.3)		
高度	1 (1.3)		
心室性頻脈		2 (2.7)	
軽度		2 (2.7)	
頻脈性不整脈		1 (1.4)	
中等度		1 (1.4)	
急性冠動脈症候群		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
無脈性電気活動	1 (1.3)		
高度	1 (1.3)		

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.6.1-18　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）

（続き 3）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
ストレス心筋症	1 (1.3)	1 (1.4)	
中等度	1 (1.3)	1 (1.4)	
胃腸障害	15 (19.5)	12 (16.2)	
軽度	9 (11.7)	5 (6.8)	
中等度	3 (3.9)	6 (8.1)	
高度	3 (3.9)	1 (1.4)	
口角口唇炎		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
便秘	5 (6.5)	3 (4.1)	
軽度	4 (5.2)	1 (1.4)	
中等度	1 (1.3)	2 (2.7)	
下痢	5 (6.5)	2 (2.7)	
軽度	4 (5.2)	2 (2.7)	
中等度	1 (1.3)		
出血性十二指腸潰瘍		1 (1.4)	
中等度		1 (1.4)	
小腸炎		1 (1.4)	
中等度		1 (1.4)	
胃潰瘍	1 (1.3)	1 (1.4)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.6.1-18　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）

（続き 4）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
軽度	1 (1.3)		
中等度		1 (1.4)	
胃腸出血	1 (1.3)		
高度	1 (1.3)		
血便排泄		1 (1.4)	
中等度		1 (1.4)	
悪心		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
口内炎		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
上部消化管出血	1 (1.3)		
高度	1 (1.3)		
腹膜病変	1 (1.3)		
中等度	1 (1.3)		
胃粘膜病変	1 (1.3)		
高度	1 (1.3)		
腹腔内出血		1 (1.4)	
高度		1 (1.4)	
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (6.5)	4 (5.4)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.6.1-18　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）

（続き 5）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
軽度	4 (5.2)	2 (2.7)	
中等度	1 (1.3)	1 (1.4)	
高度		1 (1.4)	
注射部位紅斑	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		
浮腫	1 (1.3)	2 (2.7)	
軽度	1 (1.3)	2 (2.7)	
疼痛	1 (1.3)	1 (1.4)	
中等度	1 (1.3)	1 (1.4)	
発熱	1 (1.3)	1 (1.4)	
軽度	1 (1.3)	1 (1.4)	
カテーテル留置部位疼痛	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		
多臓器機能不全症候群		1 (1.4)	
高度		1 (1.4)	
肝胆道系障害	2 (2.6)	3 (4.1)	2 (2.6)
軽度	1 (1.3)		1 (1.3)
中等度		3 (4.1)	
高度	1 (1.3)		1 (1.3)

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.6.1-18　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）
（続き 6）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
肝機能異常	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.3)
中等度		1 (1.4)	
高度	1 (1.3)		1 (1.3)
肝障害		1 (1.4)	
中等度		1 (1.4)	
肝損傷	1 (1.3)		1 (1.3)
軽度	1 (1.3)		1 (1.3)
薬物性肝障害		1 (1.4)	
中等度		1 (1.4)	
感染症および寄生虫症	7 (9.1)	9 (12.2)	
軽度	5 (6.5)	5 (6.8)	
中等度	1 (1.3)	1 (1.4)	
高度	1 (1.3)	3 (4.1)	
蜂巣炎		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
クロストリジウム･ディフィシレ大腸炎	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		
性器カンジダ症	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.6.1-18　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）（続き 7）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
腸壊疽		1 (1.4)	
高度		1 (1.4)	
口腔カンジダ症	1 (1.3)	1 (1.4)	
軽度	1 (1.3)	1 (1.4)	
肺炎	1 (1.3)	2 (2.7)	
軽度	1 (1.3)	2 (2.7)	
術後創感染	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		
敗血症性ショック	2 (2.6)	2 (2.7)	
中等度	1 (1.3)		
高度	1 (1.3)	2 (2.7)	
皮膚カンジダ		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
クロストリジウム･ディフィシレ感染		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
感染性胸水		1 (1.4)	
中等度		1 (1.4)	
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.6)	2 (2.7)	
軽度	1 (1.3)	2 (2.7)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.6.1-18　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）
（続き 8）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
中等度	1 (1.3)		
フレイルチェスト	1 (1.3)		
中等度	1 (1.3)		
皮下血腫		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
耳部損傷		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
気管出血	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		
臨床検査	13 (16.9)	7 (9.5)	6 (7.8)
軽度	7 (9.1)	5 (6.8)	2 (2.6)
中等度	3 (3.9)	2 (2.7)	1 (1.3)
高度	3 (3.9)		3 (3.9)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (1.3)		
中等度	1 (1.3)		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.3)		
中等度	1 (1.3)		
血中マグネシウム減少	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.6.1-18　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）（続き 9）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
血中カリウム減少	1 (1.3)	1 (1.4)	
軽度	1 (1.3)	1 (1.4)	
血圧低下	7 (9.1)		5 (6.5)
軽度	4 (5.2)		2 (2.6)
高度	3 (3.9)		3 (3.9)
血圧上昇		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
心電図ＱＴ延長	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
心拍数減少	1 (1.3)		1 (1.3)
高度	1 (1.3)		1 (1.3)
血中リン減少		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
アンチトロンビンＩＩＩ減少		1 (1.4)	
中等度		1 (1.4)	
駆出率減少	1 (1.3)		1 (1.3)
中等度	1 (1.3)		1 (1.3)

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.6.1-18　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）

（続き 10）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (1.3)	1 (1.4)	
軽度	1 (1.3)		
中等度		1 (1.4)	
血中アルカリホスファターゼ増加		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
便潜血	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		
膵酵素増加		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
肝機能検査値上昇		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
代謝および栄養障害	9 (11.7)	5 (6.8)	
軽度	7 (9.1)	4 (5.4)	
中等度	1 (1.3)	1 (1.4)	
高度	1 (1.3)		
耐糖能障害	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		
高血糖	1 (1.3)	1 (1.4)	
軽度	1 (1.3)	1 (1.4)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.6.1-18　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）

（続き 11）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
高カリウム血症	1 (1.3)	1 (1.4)	
軽度	1 (1.3)	1 (1.4)	
高ナトリウム血症	1 (1.3)		
高度	1 (1.3)		
低アルブミン血症		1 (1.4)	
中等度		1 (1.4)	
低カルシウム血症	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		
低カリウム血症	5 (6.5)	1 (1.4)	
軽度	4 (5.2)	1 (1.4)	
中等度	1 (1.3)		
低マグネシウム血症		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
低ナトリウム血症	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		
低リン酸血症	2 (2.6)	3 (4.1)	
軽度	2 (2.6)	3 (4.1)	
低亜鉛血症	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.6.1-18　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）（続き 12）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (1.4)	
高度		1 (1.4)	
リンパ腫		1 (1.4)	
高度		1 (1.4)	
神経系障害	1 (1.3)		
中等度	1 (1.3)		
脳梗塞	1 (1.3)		
中等度	1 (1.3)		
精神障害	9 (11.7)	10 (13.5)	
軽度	7 (9.1)	8 (10.8)	
中等度	2 (2.6)	2 (2.7)	
譫妄	7 (9.1)	3 (4.1)	
軽度	6 (7.8)	2 (2.7)	
中等度	1 (1.3)	1 (1.4)	
希死念慮を有するうつ病		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
不眠症	2 (2.6)	5 (6.8)	
軽度	1 (1.3)	4 (5.4)	
中等度	1 (1.3)	1 (1.4)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.6.1-18　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）

（続き 13）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
落ち着きのなさ		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
腎および尿路障害	1 (1.3)	1 (1.4)	
中等度	1 (1.3)	1 (1.4)	
腎障害	1 (1.3)		
中等度	1 (1.3)		
急性腎障害		1 (1.4)	
中等度		1 (1.4)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (5.2)	4 (5.4)	
軽度	2 (2.6)		
中等度	1 (1.3)	1 (1.4)	
高度	1 (1.3)	3 (4.1)	
急性呼吸窮迫症候群		2 (2.7)	
高度		2 (2.7)	
無気肺		1 (1.4)	
中等度		1 (1.4)	
胸水	2 (2.6)	1 (1.4)	
軽度	2 (2.6)	1 (1.4)	
誤嚥性肺炎	1 (1.3)		

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.6.1-18　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）

（続き 14）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
中等度	1 (1.3)		
肺水腫		1 (1.4)	
高度		1 (1.4)	
呼吸抑制	1 (1.3)		
高度	1 (1.3)		
皮膚および皮下組織障害	8 (10.4)	12 (16.2)	
軽度	8 (10.4)	12 (16.2)	
水疱		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
褥瘡性潰瘍	2 (2.6)	1 (1.4)	
軽度	2 (2.6)	1 (1.4)	
接触皮膚炎	4 (5.2)	4 (5.4)	
軽度	4 (5.2)	4 (5.4)	
紅斑		3 (4.1)	
軽度		3 (4.1)	
発疹		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
紅斑性皮疹	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)		

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.6.1-18　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）（続き 15）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
SOC	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
PT	N = 77	N = 74	N = 77
程度	n（%）	n（%）	n（%）
皮膚びらん	1 (1.3)	1 (1.4)	
軽度	1 (1.3)	1 (1.4)	
皮膚剥脱	2 (2.6)	1 (1.4)	
軽度	2 (2.6)	1 (1.4)	
皮膚潰瘍		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	
血管障害	4 (5.2)	2 (2.7)	1 (1.3)
軽度	2 (2.6)	2 (2.7)	
中等度	1 (1.3)		
高度	1 (1.3)		1 (1.3)
低血圧	2 (2.6)		1 (1.3)
軽度	1 (1.3)		
高度	1 (1.3)		1 (1.3)
静脈炎	1 (1.3)	1 (1.4)	
軽度	1 (1.3)	1 (1.4)	
ショック	1 (1.3)		
中等度	1 (1.3)		
出血		1 (1.4)	
軽度		1 (1.4)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：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

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 2.7.6.1-19 及び表 2.7.6.1-20、死亡した被験者の一覧を［表 2.7.4.7-1］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。

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 2.7.6.1-21 に、死亡例の有害事象の一覧を［表 2.7.4.7-2］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。

表 2.7.6.1-19 登録 28 日後までに死亡した被験者の死亡理由の一覧（ONO-1101 群）（ONO-1101-32 試験）

被験者識別コード	死亡理由（医師記載）	重篤な有害事象
3210002	敗血症	なし
3220002	多臓器不全	なし
3224007	多臓器不全	なし
3224009	敗血症性ショック、多臓器不全、細菌性肺炎	なし
3224010	多臓器不全、敗血症性ショック	なし
3238002	敗血症	なし
3240004	多臓器不全	なし
3240016	敗血症性ショック	敗血症性ショック（転帰：死亡）
3254002	多臓器不全	なし

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 12.3.1-1］

表 2.7.6.1-20　登録 28 日後までに死亡した被験者の死亡理由の一覧（無治療群）（ONO-1101-32 試験）

被験者識別コード	死亡理由（医師記載）	重篤な有害事象
3204001	敗血症性ショック	なし
3205005	悪性リンパ腫	悪性リンパ腫（転帰：死亡）
3212001	蓄膿	なし
3219001	多臓器不全	なし
3222001	敗血症性ショック	敗血症性ショック（転帰：死亡）
3224001	多臓器不全	多臓器機能不全症候群（転帰：死亡）
3226001	誤嚥性肺炎	なし
3240005	多臓器不全	なし
3240009	急性心筋梗塞	急性心筋梗塞（転帰：死亡）
3240017	心不全	なし
3243002	多臓器不全	なし
3245014	腸壊疽	腸壊疽（転帰：死亡）
3246004	出血性ショック	なし
3247001	急性呼吸窮迫症候群（ARDS）の悪化	急性呼吸窮迫症候群（転帰：死亡）
3248001	敗血症性ショックの悪化	敗血症性ショック（転帰：死亡）

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 12.3.1-2］

表 2.7.6.1-21　死亡に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
SOC	N = 77	N = 74	N = 77
PT	n（%）	n（%）	n（%）
全体	1 (1.3)	7 (9.5)	
心臓障害		1 (1.4)	
急性心筋梗塞		1 (1.4)	
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (1.4)	
多臓器機能不全症候群		1 (1.4)	
感染症および寄生虫症	1 (1.3)	3 (4.1)	
腸壊疽		1 (1.4)	
敗血症性ショック	1 (1.3)	2 (2.7)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (1.4)	
リンパ腫		1 (1.4)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (1.4)	
急性呼吸窮迫症候群		1 (1.4)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.3.2-2］

（2） その他の重篤な有害事象

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 2.7.4.7-3］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。

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-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
SOC	N = 77	N = 74	N = 77
PT	n（%）	n（%）	n（%）
全体	9 (11.7)	8 (10.8)	5 (6.5)
心臓障害	2 (2.6)	1 (1.4)	1 (1.3)
急性心筋梗塞		1 (1.4)	
心停止	1 (1.3)		1 (1.3)
心肺停止	1 (1.3)		
胃腸障害	1 (1.3)	1 (1.4)	
上部消化管出血	1 (1.3)		
腹腔内出血		1 (1.4)	
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (1.4)	
多臓器機能不全症候群		1 (1.4)	
感染症および寄生虫症	1 (1.3)	3 (4.1)	
腸壊疽		1 (1.4)	
敗血症性ショック	1 (1.3)	2 (2.7)	
臨床検査	4 (5.2)		4 (5.2)
血圧低下	3 (3.9)		3 (3.9)
心拍数減少	1 (1.3)		1 (1.3)
駆出率減少	1 (1.3)		1 (1.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (1.4)	
リンパ腫		1 (1.4)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (1.4)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

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-1101-32 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
	ONO-1101群	無治療群	ONO-1101群
SOC	N = 77	N = 74	N = 77
PT	n（%）	n（%）	n（%）
急性呼吸窮迫症候群		1 (1.4)	
血管障害	1 (1.3)		
ショック	1 (1.3)		

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.3.2-1］

（3） 他の重要な有害事象

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 2.7.6.1-23 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 2.7.6.1-24 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。

表 2.7.6.1-23　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-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象 ONO-1101群 N = 77 n（%）	副作用 ONO-1101群 N = 77 n（%）
全体	9 (11.7)	6 (7.8)
心臓障害	2 (2.6)	1 (1.3)
心停止	1 (1.3)	1 (1.3)
無脈性電気活動	1 (1.3)	
感染症および寄生虫症	1 (1.3)	
敗血症性ショック	1 (1.3)	
臨床検査	4 (5.2)	4 (5.2)
血圧低下	3 (3.9)	3 (3.9)
心拍数減少	1 (1.3)	1 (1.3)
駆出率減少	1 (1.3)	1 (1.3)
血管障害	2 (2.6)	1 (1.3)
低血圧	1 (1.3)	1 (1.3)
ショック	1 (1.3)	

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.3.2-3］

表 2.7.6.1-24　特定の有害事象の発現状況（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用
	ONO-1101群 N = 77 n（%）	無治療群 N = 74 n（%）	ONO-1101群 N = 77 n（%）
全体	18 (23.4)	3 (4.1)	10 (13.0)
血圧低下に関する事象	11 (14.3)	2 (2.7)	6 (7.8)
血圧低下	7 (9.1)		5 (6.5)
低血圧	2 (2.6)		1 (1.3)
敗血症性ショック	2 (2.6)	2 (2.7)	
ショック	1 (1.3)		
徐脈に関する事象	6 (7.8)	0 (0.0)	4 (5.2)
徐脈	2 (2.6)		2 (2.6)
心停止	1 (1.3)		1 (1.3)
心肺停止	1 (1.3)		
心拍数減少	1 (1.3)		1 (1.3)
無脈性電気活動	1 (1.3)		
心不全に関する事象	2 (2.6)	1 (1.4)	1 (1.3)
心不全	1 (1.3)	1 (1.4)	
駆出率減少	1 (1.3)		1 (1.3)

MedDRA ver 22.0J
登録後に発現した事象を対象に集計した。
治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.3.2-4］

3）　死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象の叙述は［5.3.5.1-1　12.3.2］に示した。

4）　臨床検査値の評価

（1）　治験期間を通しての臨床検査値

臨床検査値の要約（定量値）を［5.3.5.1-1　表 14.3.4-1］に示した。また臨床検査異常値の発現頻度を［5.3.5.1-1　表 14.3.4-2］に示した。

治験薬投与前から登録 96 時間後までの臨床検査値の推移において、投与前と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、合併症である敗血症、敗血症性ショック等の病態進展に伴う変動であり、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

「臨床検査」（MedDRA SOC）に分類された有害事象は、ONO-1101 群 77 名中 13 名（16.9%）、無治療群 74 名中 7 名（9.5%）に認められた。また、「代謝および栄養障害」（MedDRA SOC）に分類された有害事象は、ONO-1101 群で 9 名（11.7%）、無治療群で 5 名（6.8%）に認められた。このうち、バイタルサインに関連する事象（血圧、心拍数、呼吸数、体温）、心電図に関連する事象又は心機能に関連する事象（2.7.6.1.4　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参照）以外で、いずれかの群で 2 名以上認められた有害事象は、ONO-1101 群及び無治療群でそれぞれ、低カリウム血症が 5 名（6.5%）及び 1 名（1.4%）、低リン酸血症が 2 名（2.6%）及び 3 名（4.1%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

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

本治験では、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 2.7.6.1.3　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 2.7.6.1.4　2）（3）他の重要な有害事象に示した。

（2） 血圧、体温（深部温）

血圧、体温（深部温）の要約を表 2.7.6.1-25 に、収縮期血圧及び拡張期血圧の推移図を図 2.7.6.1-4 に、平均血圧の推移図を図 2.7.6.1-5 に、体温の推移図を図 2.7.6.1-6 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 2.7.6.1.4　2）（3）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。

表 2.7.6.1-25　血圧、体温（深部温）の要約（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 77		無治療群 N = 74	
	実測値	変化量	実測値	変化量
収縮期血圧（mmHg）				
ベースライン				
n	77		74	
Mean (SD)	121.2 (22.7)		117.2 (21.5)	
Median	118.0		113.0	
Min - Max	87 - 202		85 - 169	
登録24時間後				
n	71	71	71	71
Mean (SD)	113.5 (23.9)	-6.1 (28.1)	116.8 (25.2)	-0.1 (26.7)
Median	112.0	-3.0	115.0	2.0
Min - Max	63 - 168	-127 - 70	70 - 189	-76 - 75
登録48時間後				
n	68	68	68	68
Mean (SD)	120.6 (22.2)	0.6 (24.7)	117.7 (20.4)	0.7 (26.5)
Median	120.0	0.5	114.5	2.0
Min - Max	72 - 171	-66 - 71	82 - 175	-63 - 66
登録72時間後				
n	68	68	67	67
Mean (SD)	118.8 (21.0)	-1.3 (24.2)	123.4 (23.7)	6.3 (29.6)
Median	118.5	-2.0	126.0	12.0
Min - Max	68 - 164	-76 - 55	61 - 177	-53 - 65
登録96時間後				
n	68	68	65	65
Mean (SD)	126.6 (29.0)	6.6 (29.6)	128.0 (23.3)	10.7 (29.9)
Median	130.0	8.5	121.0	12.0
Min - Max	55 - 185	-47 - 81	85 - 183	-46 - 74

無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.6.1-25　血圧、体温（深部温）の要約（ONO-1101-32 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 77		無治療群 N = 74	
	実測値	変化量	実測値	変化量
拡張期血圧（mmHg）				
ベースライン				
n	77		74	
Mean (SD)	65.6 (14.4)		64.0 (14.5)	
Median	63.0		60.0	
Min - Max	40 - 131		40 - 112	
登録24時間後				
n	71	71	71	71
Mean (SD)	63.8 (15.8)	-1.5 (18.1)	63.6 (14.3)	-0.7 (15.2)
Median	62.0	-1.0	60.0	-1.0
Min - Max	40 - 133	-56 - 70	40 - 99	-43 - 35
登録48時間後				
n	68	68	68	68
Mean (SD)	64.7 (13.9)	-0.6 (14.7)	62.3 (12.4)	-1.3 (14.2)
Median	62.0	0.0	60.0	-0.5
Min - Max	35 - 101	-50 - 50	37 - 95	-43 - 29
登録72時間後				
n	68	68	67	67
Mean (SD)	63.2 (12.8)	-2.1 (14.5)	65.4 (14.2)	1.7 (16.5)
Median	60.0	-3.5	63.0	2.0
Min - Max	44 - 99	-43 - 40	40 - 103	-39 - 47
登録96時間後				
n	68	68	65	65
Mean (SD)	64.3 (13.4)	-0.9 (16.2)	66.0 (13.1)	2.3 (17.1)
Median	64.0	-1.0	66.0	5.0
Min - Max	33 - 95	-63 - 35	40 - 97	-51 - 34

無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.6.1-25　血圧、体温（深部温）の要約（ONO-1101-32 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101群 N = 77		無治療群 N = 74	
	実測値	変化量	実測値	変化量
平均血圧（mmHg）[a)]				
ベースライン				
n	77		74	
Mean (SD)	84.1 (14.4)		81.8 (15.4)	
Median	83.0		76.5	
Min - Max	65 - 132		65 - 120	
登録24時間後				
n	71	71	71	71
Mean (SD)	80.4 (15.5)	-3.0 (18.6)	81.4 (15.6)	-0.5 (17.1)
Median	79.0	0.0	81.0	0.0
Min - Max	48 - 133	-76 - 45	55 - 126	-54 - 41
登録48時間後				
n	68	68	68	68
Mean (SD)	83.3 (14.0)	-0.2 (14.5)	80.7 (12.7)	-0.7 (16.8)
Median	82.0	-0.5	79.0	0.5
Min - Max	56 - 115	-32 - 39	53 - 110	-40 - 34
登録72時間後				
n	68	68	67	67
Mean (SD)	81.7 (13.5)	-1.8 (15.2)	84.7 (14.8)	3.1 (18.8)
Median	80.0	-2.5	84.0	7.0
Min - Max	55 - 110	-43 - 38	47 - 125	-38 - 43
登録96時間後				
n	68	68	65	65
Mean (SD)	85.1 (16.6)	1.6 (18.4)	86.7 (14.0)	5.0 (19.7)
Median	85.0	3.0	84.0	8.0
Min - Max	40 - 116	-52 - 38	60 - 126	-48 - 41

a）平均血圧は下記の式を用いて算出した。

平均血圧 ＝ 拡張期血圧 ＋ （収縮期血圧 － 拡張期血圧） / 3

無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

表 2.7.6.1-25　血圧、体温（深部温）の要約（ONO-1101-32 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

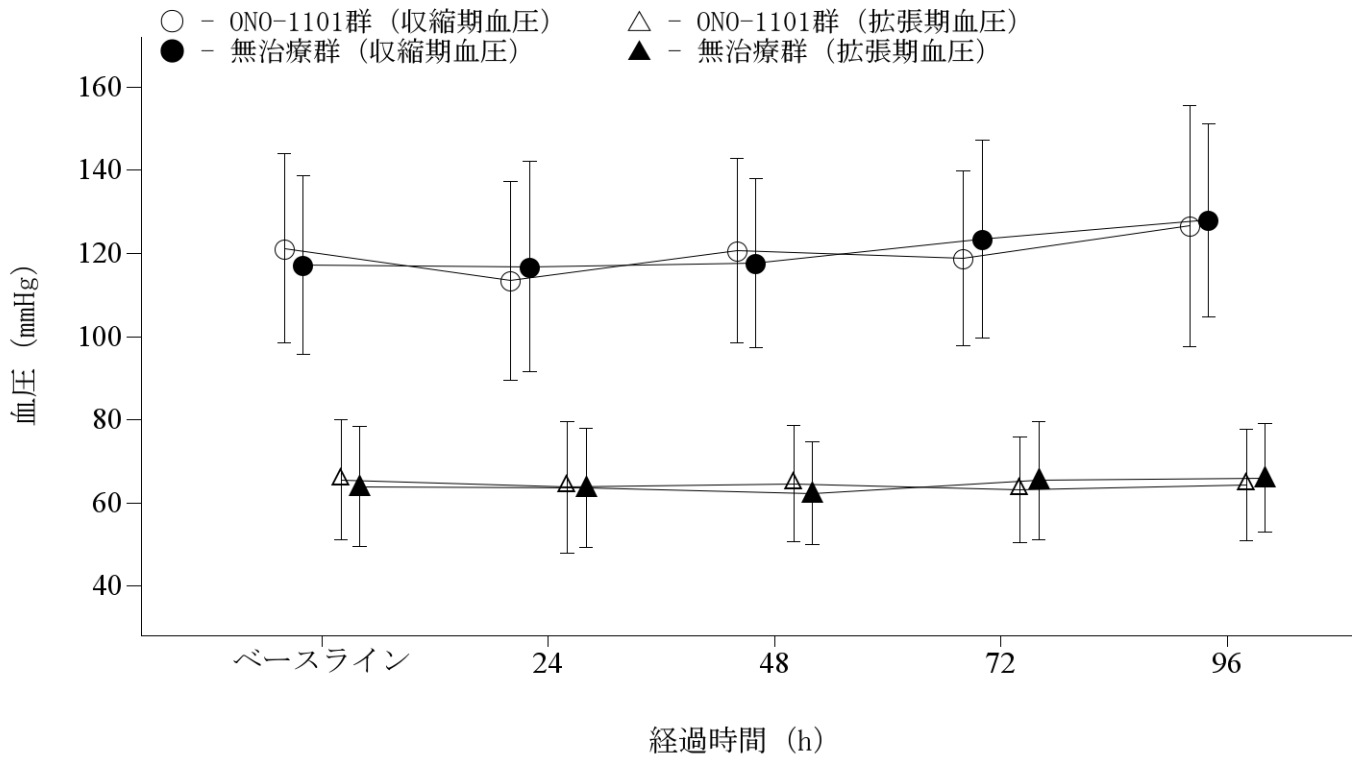
	ONO-1101群 N = 77		無治療群 N = 74	
	実測値	変化量	実測値	変化量
体温（深部温）（℃）				
ベースライン				
n	76		74	
Mean (SD)	37.45 (1.19)		37.56 (1.19)	
Median	37.50		37.50	
Min - Max	33.5 - 39.9		34.7 - 40.8	
登録24時間後				
n	71	71	71	71
Mean (SD)	37.47 (1.11)	-0.02 (1.15)	37.17 (0.96)	-0.31 (1.11)
Median	37.40	0.00	37.30	-0.20
Min - Max	34.2 - 39.8	-3.0 - 4.0	34.8 - 40.1	-3.8 - 3.1
登録48時間後				
n	68	68	68	68
Mean (SD)	37.11 (1.01)	-0.40 (1.28)	37.06 (0.93)	-0.45 (1.34)
Median	37.15	-0.65	37.00	-0.30
Min - Max	34.2 - 40.2	-3.1 - 3.2	34.6 - 39.4	-4.1 - 3.4
登録72時間後				
n	68	68	67	67
Mean (SD)	37.11 (0.79)	-0.40 (1.22)	37.12 (0.86)	-0.39 (1.30)
Median	37.10	-0.60	37.20	-0.30
Min - Max	35.7 - 39.2	-2.8 - 2.3	34.8 - 40.0	-4.2 - 2.9
登録96時間後				
n	68	68	64	64
Mean (SD)	37.12 (0.86)	-0.40 (1.19)	37.14 (0.76)	-0.39 (1.40)
Median	37.15	-0.50	37.20	-0.20
Min - Max	35.4 - 40.1	-2.9 - 2.8	34.9 - 39.3	-3.5 - 2.9

無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：表 14.3.5-1］

図 2.7.6.1-4　収縮期血圧及び拡張期血圧の推移図（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

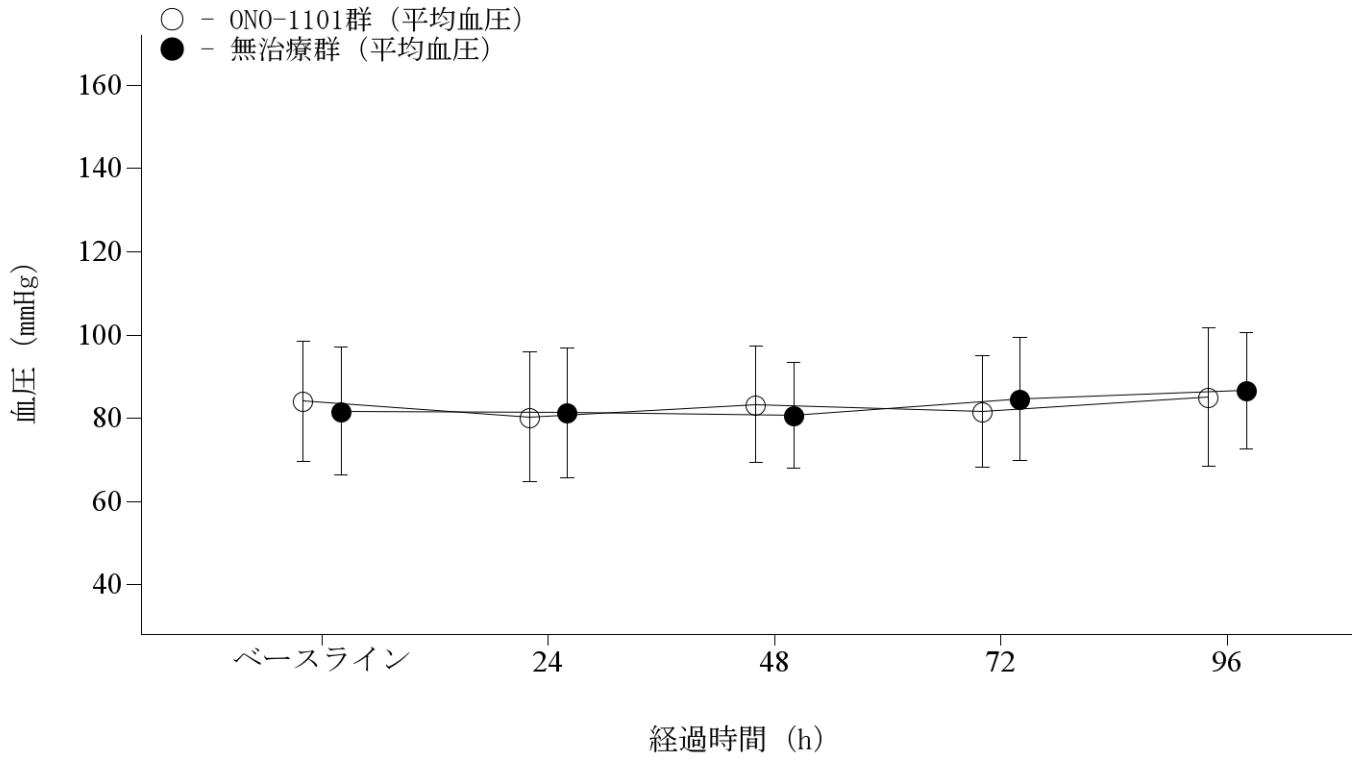


無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：図 14.3.5-1］

図 2.7.6.1-5　平均血圧の推移図（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF

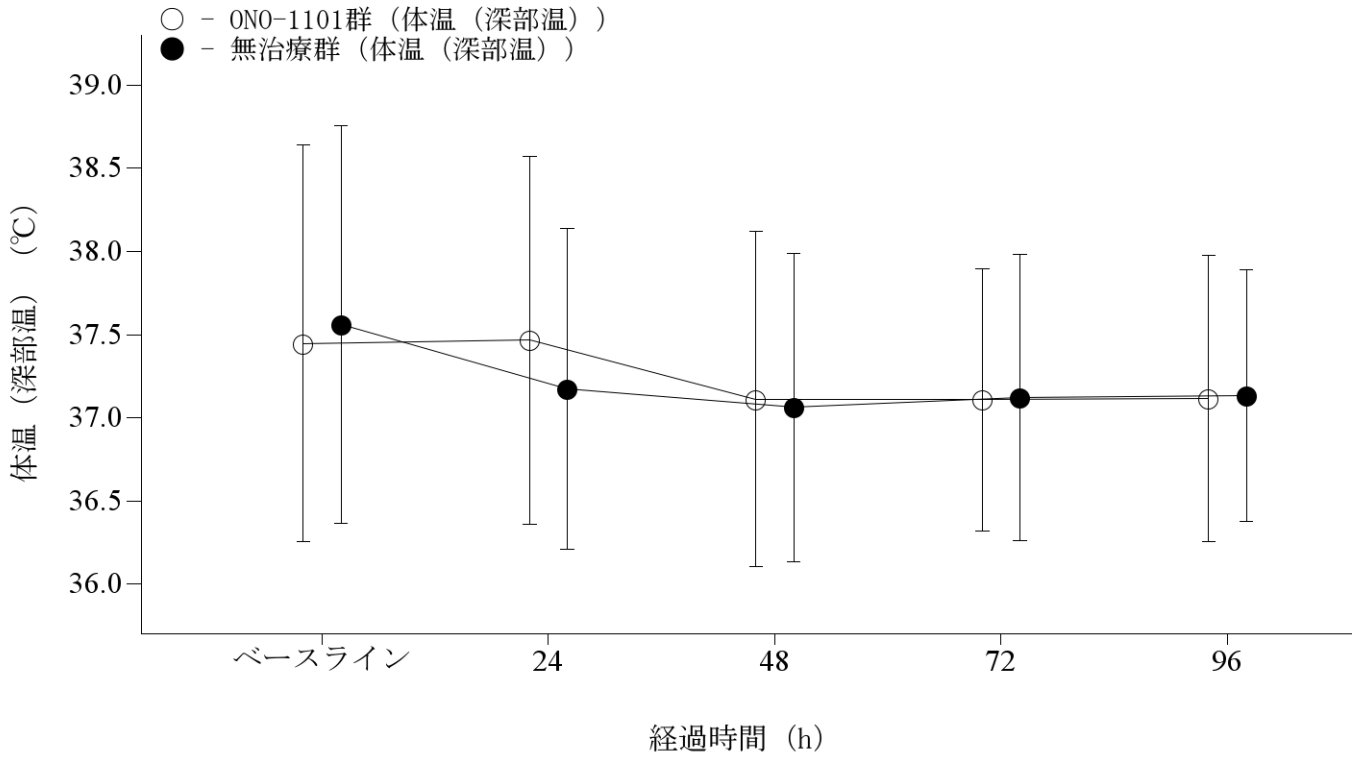


無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：図 14.3.5-2］

図 2.7.6.1-6　体温（深部温）の推移図（ONO-1101-32 試験）

解析対象集団：SAF



無治療群に割り付けられた被験者のうち1名にONO-1101が投与されたため、当該被験者はONO-1101群として取り扱った。

引用：［総括報告書（5.3.5.1-1）：図 14.3.5-3］

（3） 12 誘導心電図

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。

（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 2.7.6.1.4　2）（3）他の重要な有害事象に示した。

2.7.6.1.5　　結論

本剤は短時間作用型 β_1 選択的遮断薬として、調節性に優れ、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、徐拍化が可能かつ新たな不整脈の発現を抑制できることが明らかとなった。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可能性があると推察された。本剤は敗血症に伴う頻脈性不整脈に対する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。

2.7.6.1.6　　参考文献

1）　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.