2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.4 付録 5
2.7.1.5 参考文献 5

表

表 2.7.1.1-1 血液中 ONO-1101 濃度分析法の概略及びバリデーション試験成績 4

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ランジオロール塩酸塩（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈）

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）
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ランジオロール塩酸塩（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈）

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

本申請において、製剤開発過程の概観に関する新たな情報はない。

2.7.1.1.2 血液中 ONO-1101 濃度分析法

ONO-1101-31 試験における血液中 ONO-1101 濃度はバリデートされた LC/MS/MS 法で測定した。血液中 ONO-1101 濃度分析法の概略及びバリデーション試験成績を表 2.7.1.1-1 に示した。血液中 ONO-1101 濃度の分析法は、除タンパク法を前処理とした LC/MS/MS 法である。定量下限は 2.50 ng/mL、検量線範囲は 2.50～1000 ng/mL であり、薬物動態を評価するのに十分な選択性、真度及び精度であった。血液中 ONO-1101 は試料採取から分析されるまでの期間において安定であった。

表 2.7.1.1-1 血液中 ONO-1101 濃度分析法の概略及びバリデーション試験成績

試料（使用量）	Neostigmine 添加血液（20μL）
分析対象物質	ONO-1101
内標準物質	ONO-SA-137
分析法	LC/MS/MS
定量下限	2.50 ng/mL
定量範囲	2.50～1000 ng/mL
選択性	定量値に影響を及ぼすピークなし
真度（分析単位内）	2.50 ng/mL：102.8～114.4% 7.50～800 ng/mL：95.8～107.1%
精度（分析単位内）	2.50 ng/mL：≤7.0% 7.50～800 ng/mL：≤5.0%
真度（分析単位間）	2.50 ng/mL：108.4% 7.50～800 ng/mL：98.9～105.9%
精度（分析単位間）	2.50 ng/mL：6.6% 7.50～800 ng/mL：≤3.4%
希釈の妥当性	5 倍（4000 ng/mL）
オートサンプラー中における保存安定性	72 時間（4℃）
凍結融解における保存安定性	5 回（−80℃／氷冷下）
血液中での室温保存安定性	120 秒間
血液中での氷冷下保存安定性	6 時間
血液中での冷凍保存安定性	72 時間（−20℃） 735 日間（−80℃）
実施施設	[redacted]
CTD における記載場所	［5.3.1.4-1］、［5.3.1.4-2］

a）真度（%）＝（測定濃度の平均値－理論値）／理論値×100
b）精度（%）＝測定濃度の標準偏差／測定濃度の平均値×100

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当資料なし。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当資料なし。

2.7.1.4 付録

該当資料なし。

2.7.1.5 参考文献

該当資料なし。

2.7.2 臨床薬理試験

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.2.1　背景及び概観 4
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 5
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.2.4　特別な試験 8
2.7.2.5　付録 8
2.7.2.6　参考文献 8

表

表 2.7.2.1-1　本剤の臨床薬理評価に利用した臨床試験 4
表 2.7.2.2-1　被験者ごとの血中 ONO-1101 濃度及び全身クリアランスの一覧 6
表 2.7.2.2-2　全身クリアランスの要約統計量 6

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）
n	Number of Subjects	被験者数
CV	Coefficient of Variation	変動係数
SD	Standard Deviation	標準偏差
Min	Minimum	最小値
GeoMean	Geometric Mean	幾何平均値

2.7.2.1 背景及び概観

本項では、生後 3 カ月以上 15 歳未満の小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）患者に対する ONO-1101（以下、本剤）の臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要を記載する。

本剤の臨床薬理評価に用いた後期第II相／第III相試験（ONO-1101-31 試験）の概要を表 2.7.2.1-1 に示した。ONO-1101-31 試験で得られたデータを利用して小児における本剤の薬物動態を評価した。また、ONO-1101-31 試験と健康成人男性を対象とした第I相試験の全身クリアランスを比較した。

本剤は、国内で成人に対して「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」、「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」、「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」及び「敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈」の効能効果で承認を取得している。成人の心機能低下例における用法・用量は「ランジオロール塩酸塩として、1 μg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始する。投与中は心拍数、血圧を測定し 1～10 μg/kg/min の用量で適宜調節する」である。

本剤は、健康成人男性を対象とした第I相試験において最大 0.5 mg/kg/min で 1 分間投与後、0.08 mg/kg/min で 60 分間静脈内持続投与したときの薬物動態が評価されており、本剤の消失半減期は約 4 分で、投与終了後速やかに血中から消失することが確認されている。

本剤の既承認の承認資料に含めた臨床薬理評価の結果については既提出であり、「敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈」の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請の提出資料（eCTD 受付番号 [redacted]）の、「1.13.1.2.2-1 第 2 部に相当する資料（手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置）」に含まれる。

表 2.7.2.1-1 本剤の臨床薬理評価に利用した臨床試験

試験名（試験番号）	対象	本剤の用法・用量
後期第II相 ／第III相試験 （ONO-1101-31）	生後 3 カ月以上 15 歳未満の小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）患者	1 μg/kg/min で静脈内持続投与を開始する。投与中は定められた手順に従い 10 μg/kg/min を超えない用量で調節する。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ONO-1101-31 試験

［5.3.5.2-1］

ONO-1101-31 試験は、小児の心機能低下例を対象として、本剤を 1～10 μg/min/kg で投与した後期第II相／第III相試験である。本試験では、本剤を 1～10 μg/kg/min の範囲で静脈内持続投与し、30 分以上用量を一定に維持した後の 1 時点で薬物動態を評価した。小児の心機能低下例 25 例に本剤が投与され、21 例から血中 ONO-1101 濃度の測定値が得られた。

本剤を 1～10 μg/kg/min の範囲で静脈内持続投与し、30 分以上用量を一定に維持した際の被験者ごとの血中 ONO-1101 濃度及び全身クリアランスの一覧を表 2.7.2.2-1 に、全身クリアランスの要約統計量を表 2.7.2.2-2 に示した。全身クリアランスの平均値±標準偏差は、全体で 56.4±39.8 mL/min/kg、生後 3 カ月以上 1 歳未満で 72.4±60.9 mL/min/kg、1 歳以上 7 歳未満で 49.7±25.6 mL/min/kg、7 歳以上 15 歳未満で 43.5±4.38 mL/min/kg であった。

本剤を投与したとき、他の被験者と比べて全身クリアランスの大きい被験者が 2 例（被験者識別コード　　Q* 及び　　R*）認められた。本剤は血中の擬コリンエステラーゼ及び肝臓のカルボキシエステラーゼにより速やかに代謝され、その寄与はそれぞれ約 50%であり、肝臓での代謝は肝血流律速である。すなわち、本剤の全身クリアランスの変動因子は血中の擬コリンエステラーゼ活性及び肝血流速度である。小児の血清コリンエステラーゼ活性の正常値の上限と下限には約 2 倍の違いがあり [1)]、血清コリンエステラーゼ活性の個体差によって、本剤の全身クリアランスに被験者間で違いが認められる可能性がある。一方、全身クリアランスの大きい 2 例において、他の被験者と比べて肝血流速度が大きい可能性を示唆する被験者背景は認められておらず、各被験者における実際の肝血流速度は不明である。小児の体重あたりの肝血流速度については、乳児（生後 4.9±3.6 カ月）で 38.8±12.0 mL/min/kg 及び幼児（2.4±1.5 歳）で 26.2±7.1 mL/min/kg であるとの報告 [2)] がある。この報告における肝血流速度のばらつき（2SD 範囲）から、乳児においては平均値に比べ 1.62 倍、幼児においては 1.54 倍程度の被験者が存在する可能性が考えられる。以上より、全身クリアランスの大きい 2 例が、他の被験者と比較して高い全身クリアランスを示した明確な原因は不明であるが、本剤の消失に影響を及ぼす肝血流速度及び血清コリンエステラーゼ活性の個体差が要因ではないかと推察された。

1 歳未満の年齢区分では、他の年齢区分と比較して全身クリアランスの平均値は高値を示した。これは、他の被験者と比べて全身クリアランスの大きい被験者が存在したことで平均値が高値を示したと考えられる。一方、年齢区分ごとの中央値に大きな違いはなく、年齢によって本剤の全身クリアランスに大きな違いはないと考えられた。

表 2.7.2.2-1　被験者ごとの血中 ONO-1101 濃度及び全身クリアランスの一覧

被験者識別コード	血中ONO-1101濃度（ng/mL）	全身クリアランス（mL/min/kg）
被験者A*	251	39.8
被験者B*	36.0	27.8
被験者C*	26.3	38.0
被験者D*	21.2	47.2
被験者E*	309	32.4
被験者F*	213	28.2
被験者G*	240	37.5
被験者H*	209	47.8
被験者I*	181	55.2
被験者J*	-	-
被験者K*	258	42.6
被験者L*	256	43.0
被験者M*	19.5	51.3
被験者N*	126	39.7
被験者O*	207	48.3
被験者P*	82.0	73.2
被験者Q*	78.3	115
被験者R*	48.5	206
被験者S*	248	28.2
被験者T*	120	41.7
被験者U*	73.9	67.7
被験者V*	137	73.0

全身クリアランス＝各投与量（μg/kg/min）×1000／血中 ONO-1101 濃度（ng/mL）
被験者識別コード 被験者J*：薬物動態解析データ不完備例
Source：総括報告書（5.3.5.2-1）　表 16.2.5-02

表 2.7.2.2-2　全身クリアランスの要約統計量

	全身クリアランス（mL/min/kg）			
	年齢			
	<1	1 - <7	7 - <15	全体
n	7	11	3	21
Mean (SD)	72.4 (60.9)	49.7 (25.6)	43.5 (4.38)	56.4 (39.8)
CV%	84.1	51.5	10.1	70.5
Median	47.2	41.7	42.6	43.0
Min - Max	32.4 - 206	27.8 - 115	39.7 - 48.3	27.8 - 206
GeoMean	59.1	45.1	43.4	49.1

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）　表 14.4-2

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 成人と小児の薬物動態の比較

ONO-1101-31 試験で算出された全身クリアランスと、健康成人男性を対象とした第I相試験での全身クリアランスを比較した。ONO-1101-31 試験において全身クリアランスの平均値±標準偏差は 56.4±39.8 mL/min/kg であった。また、健康成人男性を対象とした第I相試験において、0.04 mg/kg/min を 60 分間静脈内持続投与したときの全身クリアランスの平均値±標準偏差は 41.8±8.3 mL/min/kg であった（「敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈」の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請の提出資料（eCTD 受付番号 [redacted]）「1.13.1.2.2-1 第 2 部に相当する資料（手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置）」：へ、吸収、分布、代謝、排泄 3.ヒトにおける成績）。小児において、全身クリアランスの平均値は成人に比べ高値を示す傾向が認められたが、これは全身クリアランスが高値を示す被験者 2 例に起因するものと考えられた。実際、小児における全身クリアランスの中央値は 43.0 mL/min/kg であり、成人と小児の全身クリアランスは概ね同程度であると考えられた。

2.7.2.4 特別な試験

なし

2.7.2.5 付録

なし

2.7.2.6 参考文献

1） 奥山虎之．小児臨床検査基準値．小児科学レクチャー付録 2013;3:531-43.

2） 大塚恭寛．超音波カラードプラ法による小児の肝・脾血行動態に関する研究 第 I 報．日小外会誌

2.7.3 臨床的有効性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 対象患者及び選択・除外基準 5
2.7.3.1.2 用法・用量及び投与期間 8
2.7.3.1.3 解析対象集団 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 10
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.3.2.1 後期第II相／第III相試験（ONO-1101-31 試験）・・・添付資料 5.3.5.2-1 10
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.3.3.1 試験対象集団 11
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 22
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 43
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 用法（案）の設定根拠 44
2.7.3.4.2 開始用量、推奨用量及び最大用量（案）の設定根拠 44
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 53
2.7.3.6 付録 53
2.7.3.7 参考文献 53

表

表 2.7.3.1-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約（ONO-1101-31 試験） 7
表 2.7.3.1-2 臨床的有効性及び安全性試験の要約（ONO-1101-29 試験）（既提出資料） 7
表 2.7.3.1-3 対象患者、選択基準、除外基準（ONO-1101-31 試験） 8
表 2.7.3.1-4 有効性評価項目（ONO-1101-31 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-1101-31 試験） 13
表 2.7.3.3-2 前治療（ONO-1101-31 試験） 17
表 2.7.3.3-3 併用治療（ONO-1101-31 試験） 18
表 2.7.3.3-4 解析対象集団の除外理由（ONO-1101-31 試験） 21
表 2.7.3.3-5 治験薬の投与中止の理由（ONO-1101-31 試験） 22
表 2.7.3.3-6 治験中止の理由（ONO-1101-31 試験） 22

表 2.7.3.3-7　治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者（主要評価項目を達成した被験者）の割合（ONO-1101-31 試験）.....23
表 2.7.3.3-8　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）.....25
表 2.7.3.3-9　治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成した被験者の割合（ONO-1101-31 試験）.....37
表 2.7.3.3-10　治験薬投与開始 2 時間後の洞調律への復帰の有無ごとの治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成した被験者の割合（ONO-1101-31 試験）.....37
表 2.7.3.3-11　洞調律に復した被験者の割合（ONO-1101-31 試験）.....38
表 2.7.3.3-12　治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律に復した被験者の割合（ONO-1101-31 試験）.....40
表 2.7.3.3-13　不整脈発作直前の心拍数以下となった被験者の割合（ONO-1101-31 試験）.....41
表 2.7.3.3-14　治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与量ごとの主要評価項目を達成した被験者の割合（ONO-1101-31 試験）.....42
表 2.7.3.3-15　治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた時点における治験薬の投与量の頻度分布（ONO-1101-31 試験）.....42
表 2.7.3.3-16　治験薬開始用量の投与前後における心拍数の要約（ONO-1101-31 試験）.....43
表 2.7.3.4-1　治験薬の投与量の分布及び要約統計量（ONO-1101-31 試験）.....46
表 2.7.3.4-2　小児の心房細動及び心房粗動に対するオノアクトの臨床報告.....50

図

図 2.7.3.3-1　最初に洞調律に復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-1101-31 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）
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）
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker	アンジオテンシンII受容体拮抗薬
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）
AT	Atrial Tachycardia	心房頻拍
AVNRT	Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia	房室結節リエントリー頻拍
AVRT	Atrioventricular Reciprocating Tachycardia	房室回帰頻拍
CI	Confidence Interval	信頼区間
CTR	Cardiothoracic Ratio	心胸郭比
eCTD	electronic Common Technical Document	電子化コモン・テクニカル・ドキュメント
ENR	Enrolled Set	登録された被験者集団
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
hANP	human Atrial Natriuretic Peptide	ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド
JET	Junctional Ectopic Tachycardia	接合部異所性頻拍
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction	左室駆出率
Max	Maximum	最大値
Min	Minimum	最小値
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PKS	Pharmacokinetic Analysis Set	薬物動態解析集団
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
WPW	Wolff-Parkinson-White	ウォルフーパーキンソンーホワイト

2.7.3.1 背景及び概観

ONO-1101（以下、本剤）の臨床的有効性は、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）を対象とした後期第II相／第III相試験（ONO-1101-31 試験）により評価した。ONO-1101-31 試験の要約を表 2.7.3.1-1、対象患者、選択基準、除外基準を表 2.7.3.1-3 に示した。

また、参考として、成人の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動）を対象とした後期第II相／第III相試験（ONO-1101-29 試験）（既提出資料）の成績と比較した。ONO-1101-29 試験の要約を表 2.7.3.1-2 に示した。

なお、ONO-1101-29 試験の成績は「敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈」の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請の提出資料（eCTD 受付番号 [redacted]）の、「1.13.1.2.2-4 第 2 部に相当する資料（心機能低下例における頻脈性不整脈）」に含まれる。

2.7.3.1.1 対象患者及び選択・除外基準

ONO-1101-31 試験は「生後 3 カ月以上 15 歳未満の小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）患者」を対象とした。

生後 3 カ月未満の乳児は、心不全やチアノーゼを主徴とする重症な先天性心疾患の初発症状が多いことが報告[1)]されており、治験を安全に実施するために生後 3 カ月以上、小児を対象とするため 15 歳未満とした。また、適切な代諾者から自由意思による同意を文書により得ることができる患者とした。

本治験においては体重 70 kg 以下の患者を想定して必要な量の治験薬を用意していること、及び低出生体重児を含めないように、体重は 2.5 kg 以上、70 kg 以下とした。

心機能低下例を組み入れるために、「不整脈薬物治療に関するガイドライン（2009 年改訂版）」[2)]の「左室駆出率（LVEF）が 40～50%で心胸郭比（CTR）が 50～60%の範囲にあって NYHA 分類のIないしII度を軽度心機能低下とし、LVEF が 40%未満で CTR は 60%より大きく NYHA IIIないしIV度を中等度以上の心機能低下とする。」との記載を参考とし、心機能評価の指標として一般的に使用されている左室駆出率（LVEF）及び New York Heart Association（NYHA）心機能分類を用いて基準を設定した。小児では左室がない単心室の患者の組入れも想定されるため、成人で規定した LVEF[3)]の代わりに、小児で一般的に用いられる体心室駆出率を用い、「不整脈発作前の体心室駆出率が 25%～50%の患者」と設定した。また、心機能・循環維持のために静注の強心薬又は補助循環装置を必要とする小児患者は心機能が低下している患者であるとの小児循環器内科専門医の意見も踏まえ、発作前の体心室駆出率の有無にかかわらず、「不整脈発作前の心機能・循環維持に静注の強心薬を投与して

いる、又は補助循環装置の管理下の患者」を設定した。また、乳幼児の症状の評価は Ross 心機能分類が一般的であるため、「治験薬投与前のニューヨーク心臓協会（NYHA：New York Heart Association）心機能分類又は Ross 心機能分類がIII度～IV度の患者」と設定した。

緊急的な徐拍化が必要とされる心房細動、心房粗動、上室頻拍を認める患者を組み入れるための心拍数として、1 歳未満では 160 回／分以上、1 歳以上では 120 回／分以上と設定した。小児の心拍数は年齢層ごとに異なることから、小児の Modified Ross 心機能分類の心拍数の重症度スコア（1 歳未満では 160 回／分以上）を参考に設定した[4]。また、一過性の心房細動、心房粗動、上室頻拍を除外するため、10 分間以上持続する心房細動、心房粗動、上室頻拍と設定した。

患者の安全性を配慮して、成人の臨床試験（ONO-1101-29 試験）と同様に不整脈発作後に体心室駆出率 25%未満の患者を除外した。ただし、補助循環装置の管理下の患者では、体心室駆出率が 25%未満においても補助循環装置により循環は維持されることから、補助循環装置下の患者を除くこととした。

患者の安全性を配慮して、循環動態が破綻した患者を除外するために、電気的除細動が必要な患者を除外した。

本剤の薬効評価に影響を及ぼす可能性があることから、重篤な弁狭窄を有する患者、甲状腺機能亢進症の患者及びその疑いのある患者並びに植込み型心臓ペースメーカ又は植込み型除細動器若しくはその両方がある患者を除外した。ただし、手術時に体外式ペースメーカを予防的に留置した患者は組入れ可能とした。

「小児不整脈の診断・治療ガイドライン」[5]では、Wolff-Parkinson-White（WPW）症候群の心房細動に関して、「房室結節伝導を抑制するジギタリス・Ca チャネル遮断薬などは、副伝導路を介する心房からの興奮伝播を促進して心室細動への移行を促進するため禁忌となる。」とされており、有効性及び安全性の観点から、WPW 症候群の心房細動の患者を除外した。

本剤投与により、心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがあることから、心原生ショックの患者を除外した。

β 遮断薬投与禁忌の患者であることから、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）、洞不全症候群、肺高血圧症による右心不全並びに褐色細胞腫及びその疑いのある患者は除外した。

出血や手術侵襲による薬効評価への影響を排除するため、手術中の患者を除外した。

表 2.7.3.1-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約（ONO-1101-31 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-1101-31）	［5.3.5.2-1］	15 施設 ---------- 25 名 （SAF）	2015 年 9 月 11 日 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	有効性及び安全性の検討 ---------- 多施設共同非盲検非対照試験	最短 2 時間 最長 72 時間	1 μg/kg/min で静脈内持続投与を開始する。投与中は定められた手順に従い 10 μg/kg/min を超えない用量で調節する。 投与経路：静脈内持続投与	生後 3 カ月以上 15 歳未満の小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）患者	治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者の割合

表 2.7.3.1-2　臨床的有効性及び安全性試験の要約（ONO-1101-29 試験）（既提出資料）

試験名 （試験番号）	試験 報告書 添付場所	施設数 ---------- 登録者数	試験 期間	試験の目的 ---------- 試験デザイン	投与期間	投与群	対象患者	主要評価項目
後期第II相 ／第III相試験 （ONO-1101-29）	既提出資料（eCTD 受付番号 [redacted] 1.13.1.2.2-4 参照）	95 施設 ---------- 214 名	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	有効性及び安全性の検討 ---------- 多施設共同単盲検無作為化並行群間比較試験	最短 2 時間 最長 72 時間	ONO-1101 群： ONO-1101 1 μg/kg/min 静脈内持続投与 適宜用量調節 （上限 10 μg/kg/min） 初回投与開始後 72 時間まで持続投与可 ジゴキシン群： ジゴキシン注射液 0.25 mg 静脈内注射 初回投与後 72 時間まで追加投与可	心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動）患者	治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化かつ心拍数 110 回／分未満を認めた被験者の割合

表 2.7.3.1-3　対象患者、選択基準、除外基準（ONO-1101-31 試験）

対象患者	生後 3 カ月以上 15 歳未満の小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）患者
選択基準	下記の全ての基準を満たす患者を選択した。 1. 年齢：生後 3 カ月以上、15 歳未満（同意取得時） 2. 性別：不問 3. 体重：2.5 kg 以上、70 kg 以下 4. 入院・外来の別：入院（治験薬投与時） 5. 以下のいずれかの基準を満たす患者 ・ 不整脈発作前の体心室駆出率が 25%～50%の患者 ・ 不整脈発作前の心機能・循環維持に静注の強心薬を投与している、又は補助循環装置の管理下の患者 6. 治験薬投与前のニューヨーク心臓協会（NYHA：New York Heart Association）心機能分類又は Ross 心機能分類がIII度～IV度の患者 7. 治験薬投与前に 1 歳未満では 160 回／分以上、1 歳以上では 120 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、上室頻拍のいずれか、若しくは併発を認める患者 8. 適切な代諾者から自由意思による同意を文書により得ることができる患者
除外基準	下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した。 1. 不整脈発作後に体心室駆出率が 25%未満の患者（ただし、補助循環装置下の患者を除く） 2. 電気的除細動が必要な患者 3. 重篤な弁狭窄を有する患者 4. 甲状腺機能亢進症の患者及びその疑いのある患者 5. 植込み型心臓ペースメーカ又は植込み型除細動器若しくはその両方がある患者（ただし、手術時に体外式ペースメーカを予防的に留置した患者は組入れ可能） 6. WPW（Wolff-Parkinson-White）症候群の心房細動の患者 7. 心原性ショックの患者 8. 糖尿病性ケトアシドーシス、あるいは代謝性アシドーシスのある患者 9. 房室ブロック（II度以上）、洞不全症候群のある患者 10. 肺高血圧症による右心不全のある患者 11. 褐色細胞腫のある患者及びその疑いのある患者 12. 手術中の患者 13. 治験薬投与前に禁止される治療を受けた患者 14. 総ビリルビン、AST（GOT）又は ALT（GPT）が施設基準値上限の 2.5 倍以上の患者 15. クレアチニンが施設基準値上限の 2 倍以上の患者 16. 薬剤による重篤なアレルギーの既往のある患者 17. 治験薬投与前に他の全ての治験薬の投与（臨床研究による未承認薬投与も含む）終了後 4 カ月（120 日）を経過していない患者 18. 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 19. その他、治験責任医師などが治験対象として不適当と判断した患者

2.7.3.1.2　　用法・用量及び投与期間

治験薬 1 バイアルを生理食塩液に溶解し、治験薬溶解液を調製した。調製した治験薬溶解液は、シリンジポンプを用いて、表 2.7.3.1-3 の選択基準に合致する頻脈性不整脈の発作確認後、1 μg/kg/min にて静脈内持続投与を開始し、治験薬投与開始 2 時間後までは定められた手順に従い原則 1 μg/kg/min ずつ増量した。ただし、最大投与量として 10 μg/kg/min を超えないこととした。治験薬投与開始 2 時間後から治験薬投与開始 72 時間後までは、個々の被験者

の状態に応じて、治験責任医師又は治験分担医師の判断で適切な投与量に調節（維持又は増減）することを可とした。なお、治験薬の投与量を増減する場合、原則、1 μg/kg/min ずつ増減することとした。また、治験薬投与開始 2 時間後の全ての観察終了以降で適切な徐拍効果が確認された場合、個々の被験者の状態に応じて、経口 β 遮断薬への切替えを考慮することとした。

2.7.3.1.3 解析対象集団

ONO-1101-31 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。FAS は、治験薬が投与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 2.7.3.1-3 に示した選択基準の 5.～7.を満たし、投与後に 1 回以上有効性評価が行われている被験者の集団とした。

2.7.3.1.4 有効性評価項目

ONO-1101-31 試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1-4 に示した。

表 2.7.3.1-4 有効性評価項目（ONO-1101-31 試験）

主要評価項目	治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者の割合
副次評価項目	1） 心拍数 2） 洞調律への復帰 3） 治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰 4） 不整脈発作前の安静時心拍数への復帰（不整脈発作直前の心拍数データが存在する被験者のみ）

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。

小児不整脈の診断・治療ガイドライン [5] の β 遮断薬の項には「β 遮断薬の主な作用は交感神経 β 作用の抑制であるため、洞結節自動能の抑制、房室結節伝導速度の低下と不応期の延長、心房・心室筋の興奮性の低下などの作用がある。臨床的には洞性頻拍や異所性心房頻拍のレートの減少、心房細動における房室伝導能の低下による心拍数の減少、房室回帰頻拍、房室結節リエントリー性頻拍の停止・予防を目的として使用されるほか、カテコラミン誘発性多形心室頻拍、トリガードアクティビティーが原因と考えられる右室流出路起源心室性不整脈、先天性 QT 延長症候群における torsade de pointes などの心室性不整脈に対して有効であることが知られている。」と記載されている。よって、主要評価項目は、不整脈に対する β 遮断薬の作用を考慮し、「治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者の割合」とした。目標とする徐拍

効果は、小児の中でも年齢により心拍数が異なることから実測値における一律のカットオフ値を用いることはできないため、既承認の臨床試験で用いた 20%以上の徐拍化を設定した。さらに、洞調律への復帰は、一般的に抗不整脈薬の評価として用いられる指標であり、小児の不整脈治療において、洞調律への復帰も治療目標とされるため、洞調律への復帰を加えた。主要評価項目の評価時期は成人の臨床試験（ONO-1101-29 試験）と同様に本剤の臨床的有用性である速やかな徐拍化を適切に評価できる時期であること、及び漸増投与で個々例の推奨用量までの増量に要する時間を考慮し、治験薬投与開始 2 時間後とした。

有効性の副次評価項目は、本剤の薬効である徐拍効果又は洞調律への復帰を確認するために設定した。

2.7.3.1.5 試験デザイン

ONO-1101-31 試験は、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）を対象とした多施設共同非盲検非対照試験とした。

本治験において適切な対照薬がないこと、倫理的にプラセボを対照とすることは困難であること、並びに有効性は客観的な指標である心拍数で評価することから、実施可能性を考慮して、非盲検非対照試験として実施した。

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-1101-31 試験）・・・添付資料 5.3.5.2-1

本治験では、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）に対する本剤の有効性及び安全性について、多施設共同非盲検非対照試験により検討した。

有効性の主要評価項目は治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者の割合とし、副次評価項目は心拍数、洞調律への復帰、治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰及び不整脈発作前の安静時心拍数への復帰（不整脈発作直前の心拍数データが存在する被験者のみ）とした。

主要評価項目である治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者の割合は 48.0%（12/25 例）であり、事前に規定していた閾値有効率 38.0%を上回った。

治験薬投与後の心拍数（平均値±標準偏差）の推移は、治験薬投与直前が 158.0±19.0 回／分、治験薬投与開始 30 分後が 147.5±24.8 回／分、1 時間後が 136.0±24.5 回／分、2 時間後が 130.3±24.1 回／分であり、治験薬投与開始後速やかな徐拍効果を示した。

主要評価項目の達成率及び心拍数の推移に年齢区分による違いは認められなかった。

洞調律に復した被験者の割合は、治験薬投与開始 30 分後で 20.0%（3/15 例）、1 時間後で 31.3%（5/16 例）、2 時間後で 40.0%（6/15 例）であり、治験薬投与開始 2 時間後までに速やかな洞調律復帰が認められた。

治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律に復した被験者割合は、治験薬投与開始 30 分後で 16.7%（4/24 例）、1 時間後で 28.0%（7/25 例）、2 時間後で 50.0%（12/24 例）であり、半数の被験者が治験薬投与開始 2 時間後に治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成又は洞調律への復帰を認めた。

不整脈発作直前の安静時心拍数以下となった被験者の割合は、治験薬投与開始 30 分後で 30.8%（4/13 例）、1 時間後で 50.0%（7/14 例）、2 時間後で 69.2%（9/13 例）であり、半数以上の被験者が治験薬投与開始 2 時間後に不整脈発作前の安静時心拍数へ復帰した。

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-1101-31 試験では、生後 3 カ月以上 15 歳未満の小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）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-1101-31 試験の Safety Set（SAF）25 例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、男性 15 例（60.0%）及び女性 10 例（40.0%）であった。同意取得時の年齢（平均値±標準偏差）は、2.2±3.4 歳であり、生後 3 カ月以上 1 歳未満が 9 例（36.0%）、1 歳以上 7 歳未満が 13 例（52.0%）、7 歳以上 15 歳未満が 3 例（12.0%）であった。体重（平均値±標準偏差）は、11.80±10.63 kg であった。

基礎心疾患の有無は、無が 0 例、有が 25 例（100.0%）であり、4 例（16.0%）以上の基礎心疾患の内訳は、両大血管右室起始症が 8 例（32.0%）、心室中隔欠損症が 7 例（28.0%）、肺動脈閉鎖が 5 例（20.0%）、先天性肺動脈狭窄症、内臓逆位症及び単心室が各 4 例（16.0%）であった（複数該当例を含む）。

登録時の診断名（不整脈の種類）は、上室頻拍が 25 例（100.0%）であり、心房細動及び心房粗動は登録されなかった。上室頻拍の内訳は、心房頻拍が 9 例（36.0%）、不適切洞頻脈が 8 例（32.0%）、接合部異所性頻拍が 6 例（24.0%）、房室結節リエントリー頻拍、並びに接合部異所性頻拍及び房室結節リエントリー頻拍の併発例が各 1 例（4.0%）であった。不

整脈発現のタイミングは、先天性心疾患の手術後 7 日以内が 20 例（80.0%）、その他が 5 例（20.0%）であった。

治験薬投与前の NYHA 心機能分類／Ross 心機能分類は、III度が 15 例（60.0%）、IV度が 10 例（40.0%）であった。

治験薬投与直前の心拍数は、140 回／分未満が 5 例（20.0%）、140 回／分以上 160 回／分未満が 7 例（28.0%）、160 回／分以上が 13 例（52.0%）であり、平均値±標準偏差は、158.0±19.0 回／分であった。治験薬投与直前の体心室駆出率は、40.0%未満が 1 例（4.0%）、40.0%以上 50.0%未満が 12 例（48.0%）、50.0%以上が 12 例（48.0%）であり、平均値±標準偏差は、54.18±12.22%であった。治験薬投与直前の収縮期血圧（平均値±標準偏差）は、85.0±15.2 mmHg、拡張期血圧（平均値±標準偏差）は、51.8±7.9 mmHg、平均血圧（平均値±標準偏差）は、62.9±9.0 mmHg であった。

前治療を表 2.7.3.3-2、併用治療を表 2.7.3.3-3 に示した。

前治療は、交感神経作動薬は 20 例（80.0%）、利尿薬は 16 例（64.0%）、PDE 阻害薬は 13 例（52.0%）、冠血管拡張剤、抗アルドステロン薬及び硝酸薬は各 7 例（28.0%）、hANP 及び補助循環装置は各 4 例（16.0%）、ペースメーカ治療は 3 例（12.0%）、カテーテルアブレーション及び経口 β 遮断薬は各 2 例（8.0%）の被験者で使用された。

治験薬投与 2 時間後までに開始された併用治療は、鎮静薬は 22 例（88.0%）、交感神経作動薬は 19 例（76.0%）、PDE 阻害薬は 13 例（52.0%）、利尿薬は 12 例（48.0%）、抗アルドステロン薬は 5 例（20.0%）、硝酸薬は 4 例（16.0%）、hANP は 3 例（12.0%）、ペースメーカ治療は 2 例（8.0%）、補助循環装置は 1 例（4.0%）の被験者で併用された。治験薬投与 2 時間後までに開始された鎮静薬は、デクスメデトミジンが 17 例（68.0%）、ミダゾラムが 13 例（52.0%）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-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-1101 N = 25 n (%)
性別	
男	15 (60.0)
女	10 (40.0)
年齢（歳）[a)]	
< 1	9 (36.0)
1 - < 7	13 (52.0)
7 - < 15	3 (12.0)
Mean (SD)	2.2 (3.4)
Median	1.0
Min - Max	0 - 14
体重（kg）	
< 5	3 (12.0)
5 - < 10	12 (48.0)
10 - < 20	7 (28.0)
>= 20	3 (12.0)
Mean (SD)	11.80 (10.63)
Median	8.80
Min - Max	2.8 - 56.7
基礎心疾患	
無	0
有[b)]	25 (100.0)
両大血管右室起始症	8 (32.0)
心室中隔欠損症	7 (28.0)
肺動脈閉鎖	5 (20.0)
先天性肺動脈狭窄症	4 (16.0)
内臓逆位症	4 (16.0)
単心室	4 (16.0)
動脈管開存症	3 (12.0)
慢性心不全	3 (12.0)
先天性三尖弁閉鎖症	2 (8.0)
心房中隔欠損症	2 (8.0)
房室中隔欠損	2 (8.0)
肺動脈弁狭窄	2 (8.0)
肺静脈還流異常	2 (8.0)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1 (4.0)
ファロー四徴	1 (4.0)
上室性頻脈	1 (4.0)
修正大血管転位	1 (4.0)
僧帽弁閉鎖	1 (4.0)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (4.0)

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-1101-31 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-1101 N = 25 n (%)
右大動脈弓	1 (4.0)
右胸心	1 (4.0)
大動脈弁狭窄	1 (4.0)
大動脈縮窄	1 (4.0)
大血管転位	1 (4.0)
大静脈損傷	1 (4.0)
左心低形成症候群	1 (4.0)
心房頻脈	1 (4.0)
肺静脈狭窄	1 (4.0)
腎機能障害	1 (4.0)
静脈奇形	1 (4.0)
合併症	
無	1 (4.0)
有	24 (96.0)
心血管系疾患の既往歴	
無	15 (60.0)
有	10 (40.0)
先天性心疾患の手術歴	
無	4 (16.0)
有	21 (84.0)
不整脈発現のタイミング	
手術後7日以内	20 (80.0)
その他	5 (20.0)
診断名	
心房細動	0
心房粗動	0
上室頻拍	25 (100.0)
その他	0
診断名（上室頻拍の場合の内訳）[c)]	
房室回帰頻拍（AVRT）	0
房室結節リエントリー頻拍（AVNRT）	1 (4.0)
心房頻拍（AT）	9 (36.0)
接合部異所性頻拍（JET）	6 (24.0)
その他（不適切洞頻脈）	8 (32.0)
その他（JET、AVNRT）	1 (4.0)

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-1101-31 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-1101 N = 25 n (%)
NYHA心機能分類／Ross心機能分類	
III度	15 (60.0)
IV度	10 (40.0)
NYHA心機能分類[d)]	
III度	12 (70.6)
IV度	5 (29.4)
Ross心機能分類[e)]	
III度	3 (37.5)
IV度	5 (62.5)
治験薬投与前（頻脈性不整脈発作後）の心拍数（回／分）	
< 140	6 (24.0)
140 - < 160	3 (12.0)
>= 160	16 (64.0)
Mean (SD)	162.8 (27.3)
Median	165.0
Min - Max	114 - 246
治験薬投与直前の心拍数（回／分）	
< 140	5 (20.0)
140 - < 160	7 (28.0)
>= 160	13 (52.0)
Mean (SD)	158.0 (19.0)
Median	162.0
Min - Max	123 - 186
治験薬投与直前の体心室駆出率（%）	
< 40.0	1 (4.0)
40.0 - < 50.0	12 (48.0)
>= 50.0	12 (48.0)
Mean (SD)	54.18 (12.22)
Median	49.00
Min - Max	30.0 - 80.0
胸部X線による心胸郭比（%）	
< 60.0	21 (84.0)
>= 60.0	4 (16.0)
Mean (SD)	52.87 (6.33)
Median	53.00
Min - Max	42.1 - 64.0

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-1101-31 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-1101 N = 25 n (%)
収縮期血圧（mmHg）	
< 80	8 (32.0)
80 - < 100	12 (48.0)
>= 100	5 (20.0)
Mean (SD)	85.0 (15.2)
Median	85.0
Min - Max	55 - 109
拡張期血圧（mmHg）	
< 50	10 (40.0)
50 - < 60	11 (44.0)
>= 60	4 (16.0)
Mean (SD)	51.8 (7.9)
Median	52.0
Min - Max	36 - 69
平均血圧[f)]（mmHg）	
< 60	10 (40.0)
60 - < 70	7 (28.0)
>= 70	8 (32.0)
Mean (SD)	62.9 (9.0)
Median	65.0
Min - Max	42 - 75
経皮的酸素飽和度（%）	
< 96.0	3 (12.0)
96.0 - < 98.0	3 (12.0)
98.0 - 100.0	19 (76.0)
Mean (SD)	96.44 (7.81)
Median	99.00
Min - Max	67.0 - 100.0

a）同意取得時
b）「有」となった被験者数を分母とした。
c）上室頻拍と診断された被験者数を分母とした。
d）NYHA心機能分類を測定した被験者数を分母とした。
e）Ross心機能分類を測定した被験者数を分母とした。
f）平均血圧＝拡張期血圧＋（収縮期血圧－拡張期血圧）／3

引用：（総括報告書［5.3.5.2-1］：表 14.1-12）

表 2.7.3.3-2　前治療（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 25 n (%)
前治療	25 (100.0)
交感神経作動薬	20 (80.0)
利尿薬	16 (64.0)
PDE阻害薬	13 (52.0)
冠血管拡張剤	7 (28.0)
抗アルドステロン薬	7 (28.0)
硝酸薬	7 (28.0)
hANP	4 (16.0)
補助循環装置	4 (16.0)
ペースメーカ治療	3 (12.0)
カテーテルアブレーション	2 (8.0)
経口β遮断剤	2 (8.0)
ARB・Ca拮抗剤配合剤	0
ARB・利尿剤配合剤	0
アンジオテンシンII受容体拮抗薬	0
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	0
ジギタリス製剤	0
電気的除細動	0

引用：（総括報告書［5.3.5.2-1］：表 14.1-13）

表 2.7.3.3-3　併用治療（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 25	
	治験薬投与2時間後までに開始された併用治療 n (%)	治験薬投与2時間後以降に開始された併用治療 n (%)
併用薬	24 (96.0)	25 (100.0)
鎮静薬[a)]	22 (88.0)	20 (80.0)
デクスメデトミジン	17 (68.0)	12 (48.0)
ミダゾラム	13 (52.0)	13 (52.0)
交感神経作動薬	19 (76.0)	14 (56.0)
利尿薬	12 (48.0)	20 (80.0)
PDE阻害薬	13 (52.0)	9 (36.0)
抗アルドステロン薬	5 (20.0)	12 (48.0)
ペースメーカ治療	2 (8.0)	6 (24.0)
経口β遮断剤	1 (4.0)	7 (28.0)
hANP	3 (12.0)	3 (12.0)
I群不整脈剤	0	4 (16.0)
硝酸薬	4 (16.0)	0
III群不整脈剤	0	2 (8.0)
冠血管拡張剤	0	2 (8.0)
補助循環装置	1 (4.0)	0
ARB・Ca拮抗剤配合剤	0	0
ARB・利尿剤配合剤	0	0
IV群不整脈剤	0	0
アンジオテンシンII受容体拮抗薬	0	0
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	0	0
カテーテルアブレーション	0	0
ジギタリス製剤	0	0
電気的除細動	0	0

a）鎮静目的で使用されたすべての薬剤を鎮静薬として集計した。

引用：（総括報告書［5.3.5.2-1］：表 14.1-14）

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-1101-31 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、被験者の安全性の観点から年齢は「生後 3 カ月以上、15 歳未満（同意取得時）」、体重は「2.5 kg 以上」を対象とした。一方、臨床現場では低体重出生児、新生児、3 カ月未満の乳児に対して本剤が使用される可能性がある。

また、薬効評価の観点から、「重篤な弁狭窄を有する患者」、「甲状腺機能亢進症の患者及びその疑いのある患者」及び「植込み型心臓ペースメーカ又は植込み型除細動器若しくは

その両方がある患者（ただし、手術時に体外式ペースメーカを予防的に留置した患者は組入れ可能）」を除外基準に設定した。「重篤な弁狭窄を有する患者」について、小児では肺動脈弁狭窄を代表とする閉塞性の先天性心疾患が想定されるが[6]、重症の弁狭窄を有する患者は外科手術の対象であること、小児の不整脈は先天性心疾患の術後に多いことを踏まえると、本剤は閉塞性の先天性心疾患に対する外科治療後に認められる不整脈に使用されると考えられる。「甲状腺機能亢進症の患者及びその疑いのある患者」については、小児のバセドウ病の有病率 0.02%は成人の有病率 0.5～1%と比較すると少ないものの、治療に難渋することが多いとされている。頻脈や発汗過多、落ち着きのなさに代表される甲状腺中毒症状の管理にβ 遮断薬が推奨されていることから、甲状腺機能亢進症の患者の頻脈性不整脈に本剤が使用される可能性がある[7]。さらに、「植込み型心臓ペースメーカ又は植込み型除細動器若しくはその両方がある患者（ただし、手術時に体外式ペースメーカを予防的に留置した患者は組入れ可能）」について、小児では症候性徐脈、心機能不全、低心拍出を伴う高度若しくは完全房室ブロックや徐脈頻脈症候群を含む症候性洞機能不全に植込み型心臓ペースメーカが推奨されているが[8]、房室ブロック（II度以上）は本剤の禁忌であり、洞不全症候群などの徐脈性不整脈に本剤が使用される可能性は低いと考える。植込み型除細動器は、小児では心臓突然死のハイリスク患者の二次予防として推奨されている。小児の植込み型除細動器の植込み例は少ないものの[8]、重度うっ血性心不全が突然死のハイリスク因子の 1 つとされていることから、本剤が植込み型除細動器がある患者に使用される可能性はあると考える。

2.7.3.3.1.3　　試験の中止・脱落理由の内訳

ONO-1101-31 試験における解析対象集団の除外理由を表 2.7.3.3-4 に示した。

本治験では 30 例が登録され、このうち治験薬が投与された 25 例を SAF とした。有効性評価項目における主たる解析対象集団である FAS は 25 例であり、SAF のうち FAS から除外された被験者はいなかった。有効性評価項目における副次的な解析対象集団である Per Protocol Set（PPS）は 17 例であり、8 例が PPS から除外された。PPS 除外例の内訳は、処置違反例が 6 例、不適格例が 4 例、早期中止脱落例、投与条件違反例及び主要評価不完備例が各 1 例であった（複数該当例を含む）。薬物動態の評価項目の解析対象集団である Pharmacokinetic Analysis Set（PKS）は 21 例であり、9 例が PKS から除外された。PKS 除外例の内訳は、未投与例 5 例及び薬物動態解析データ不完備例 4 例であった。

治験薬の投与中止の理由を表 2.7.3.3-5 に示した。治験薬の投与中止例は 1 例であり、治験薬投与開始 2 時間未満に治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止の理由は、「有害事象（血圧低下）の発現」であった。

治験中止の理由を表 2.7.3.3-6 に示した。治験中止した被験者は 1 例であり、治験薬投与中止例と同一の被験者であった。治験薬の投与中止後、これ以上の観察は不要と判断され、治験が中止された。

表 2.7.3.3-4　解析対象集団の除外理由（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：ENR

	ONO-1101 n
ENR	30
SAF	25
SAF除外例	5
未投与例	5
FAS	25
FAS除外例	0
GCP不遵守例	0
対象疾患外例	0
有効性評価項目未観察例	0
PPS	17
PPS除外例	8
不適格例	4
早期中止脱落例	1
投与条件違反例	1
処置違反例	6
主要評価不完備例	1
PKS	21
PKS除外例	9
GCP不遵守例	0
未投与例	5
薬物動態解析データ不完備例	4

1例が複数の除外理由に該当する場合がある。

引用：（総括報告書［5.3.5.2-1］：表 14.1-1）

表 2.7.3.3-5　治験薬の投与中止の理由（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101		
	中止時期（時間後）		全体
	0-<2	>= 2	
	N = 25	N = 25	N = 25
	n (%)	n (%)	n (%)
治験薬の投与中止例	1 (4.0)	0	1 (4.0)
被験者又は代諾者より治験薬の投与中止の申出があった	0	0	0
選択基準を満たしていないことが判明した	0	0	0
除外基準に抵触していることが判明した	0	0	0
有害事象の発現	1 (4.0)	0	1 (4.0)
原疾患の悪化	0	0	0
不整脈の発現	0	0	0
低血圧の発現	1 (4.0)	0	1 (4.0)
徐脈の発現	0	0	0
その他の有害事象の発現	0	0	0
その他，治験薬の投与が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断した	0	0	0

引用：（総括報告書［5.3.5.2-1］：表 14.1-2）

表 2.7.3.3-6　治験中止の理由（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101		
	中止時期（時間後）		全体
	0-<2	>= 2	
	N = 25	N = 25	N = 25
	n (%)	n (%)	n (%)
治験の中止	0	1 (4.0)	1 (4.0)
被験者又は代諾者より治験中止の申出があった	0	0	0
その他，治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した	0	1 (4.0)	1 (4.0)

引用：（総括報告書［5.3.5.2-1］：表 14.1-3）

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治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者の割合（解析対象集団：FAS）を表 2.7.3.3-7 に示した。治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する

20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者の割合は、48.0%（12/25 例）であり、事前に規定していた閾値有効率 38.0%を上回った。

副次的な解析として、解析対象集団を PPS とした結果を［5.3.5.2-1　表 14.2-2］に示した。治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者の割合（解析対象集団：PPS）は、52.9%（9/17 例）であり、主要な解析の結果と同様であった。

なお、ONO-1101-29 試験の ONO-1101 群において、有効性の主要評価項目である治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化かつ心拍数 110 回／分未満を認めた被験者（目標達成被験者）の割合（解析対象集団：FAS）は 48.8%（40/82 例）であり［eCTD 受付番号 [redacted] 1.13.1.2.2-4 第 2 部に相当する資料（心機能低下例における頻脈性不整脈）参照］、ONO-1101-31 試験と同程度であった。

表 2.7.3.3-7　治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者（主要評価項目を達成した被験者）の割合（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 N = 25 n (%) [95% CI] [a)]
主要評価項目を達成した被験者	12 (48.0) [28.4, 67.6]

a）正規近似法で算出した両側95%信頼区間

引用：（総括報告書［5.3.5.2-1］：表 14.2-1）

2.7.3.3.2.2　有効性の副次評価項目

1）　心拍数

心拍数の要約統計量（解析対象集団：FAS）を表 2.7.3.3-8 に示した。治験薬投与直前の心拍数（平均値±標準偏差）は 158.0±19.0 回／分、治験薬投与開始 30 分後は 147.5±24.8 回／分、1 時間後は 136.0±24.5 回／分、2 時間後は 130.3±24.1 回／分であり、治験薬投与開始後速やかな徐拍効果を示した。治験薬投与開始 2 時間後以降においても、治験薬投与中、心拍数の平均値は 110～130 回／分の範囲で推移した。また、各年齢区分の心拍数の要約統計量は生後 3 カ月以上 1 歳未満で、治験薬投与直前の心拍数は 173.3±9.6 回／分、治験薬投与開始 30 分後は 160.0±17.8 回／分、1 時間後は 155.0±22.9 回／分、2 時間後は 148.3±22.3 回／分、1 歳以上 7 歳未満で、治験薬投与直前の心拍数は 149.1±15.4 回／分、治験薬投与開始 30 分後は 139.9±19.3 回／分、1 時間後は 128.3±16.1 回／分、2 時間後は 121.8±17.9 回

／分、及び 7 歳以上 15 歳未満で治験薬投与直前の心拍数は 151.0±30.2 回／分、治験薬投与開始 30 分後は 138.0±49.9 回／分、1 時間後は 110.0±19.1 回／分、2 時間後は 110.0±20.0 回／分であり、いずれの年齢区分でも速やかな徐拍効果を示した。

治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成した被験者の割合を表 2.7.3.3-9 に示した。治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成した被験者は、治験薬投与開始 30 分後は 8.7%（2/23 例）、1 時間後は 29.2%（7/24 例）、2 時間後は 45.8%（11/24 例）であり、治験薬投与開始 2 時間後までに速やかな徐拍化の達成が認められた。

治験薬投与開始 2 時間後の洞調律への復帰の有無ごとの治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成した被験者の割合を表 2.7.3.3-10 に示した。治験薬投与開始 2 時間後の治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成した被験者の割合は、洞調律に復帰「有」の被験者では 83.3%（5/6 例）、洞調律に復帰「無」の被験者では 33.3%（3/9 例）であり、洞調律に復帰した被験者で徐拍化した被験者の割合が高かった。

表 2.7.3.3-8　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 全体		
	実測値	変化量 [a)]	徐拍化率 (%) [b)]
心拍数（回／分）			
治験薬投与前（頻脈性不整脈発作前）			
n	14	-	-
Mean (SD)	131.4 (29.8)	-	-
Median	130.5	-	-
Min - Max	69 - 180	-	-
治験薬投与前（頻脈性不整脈発作後）			
n	25	-	-
Mean (SD)	162.8 (27.3)	-	-
Median	165.0	-	-
Min - Max	114 - 246	-	-
治験薬投与前（治験薬投与直前）			
n	25	-	-
Mean (SD)	158.0 (19.0)	-	-
Median	162.0	-	-
Min - Max	123 - 186	-	-
治験薬投与開始30分後			
n	23	23	23
Mean (SD)	147.5 (24.8)	-10.2 (13.3)	6.65 (8.21)
Median	144.0	-6.0	4.76
Min - Max	102 - 195	-42 - 12	-6.6 - 23.0
治験薬投与開始1時間後			
n	24	24	24
Mean (SD)	136.0 (24.5)	-21.6 (20.2)	13.58 (11.57)
Median	136.5	-18.0	12.27
Min - Max	99 - 186	-84 - 6	-4.3 - 45.9
治験薬投与開始2時間後			
n	24	24	24
Mean (SD)	130.3 (24.1)	-27.0 (19.3)	17.15 (11.31)
Median	132.0	-28.5	17.44
Min - Max	93 - 192	-78 - 12	-6.7 - 42.6
治験薬投与開始3時間後			
n	17	17	17
Mean (SD)	128.3 (19.6)	-28.6 (17.7)	17.88 (9.79)
Median	123.0	-27.0	16.67
Min - Max	105 - 162	-78 - -3	2.0 - 42.6
治験薬投与開始6時間後			
n	14	14	14

表 2.7.3.3-8　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 1）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 全体		
	実測値	変化量 [a)]	徐拍化率 (%) [b)]
Mean (SD)	127.7 (23.3)	-30.9 (23.7)	18.93 (12.49)
Median	129.0	-25.5	17.28
Min - Max	81 - 162	-102 - -3	1.8 - 55.7
治験薬投与開始12時間後			
n	13	13	13
Mean (SD)	116.5 (25.8)	-39.9 (25.3)	25.21 (13.56)
Median	114.0	-30.0	19.57
Min - Max	69 - 162	-114 - -18	10.9 - 62.3
治験薬投与開始24時間後			
n	7	7	7
Mean (SD)	114.9 (26.4)	-38.1 (29.0)	24.22 (15.02)
Median	111.0	-27.0	19.57
Min - Max	81 - 156	-102 - -18	12.7 - 55.7
治験薬投与開始48時間後			
n	4	4	4
Mean (SD)	117.8 (17.0)	-25.5 (15.2)	17.66 (10.35)
Median	118.5	-31.5	22.54
Min - Max	99 - 135	-36 - -3	2.2 - 23.4
治験薬投与開始72時間後			
n	1	1	1
Mean (SD)	114 (-)	-27 (-)	19.1 (-)
Median	114	-27	19.1
Min - Max	114 - 114	-27 - -27	19.1 - 19.1
治験薬投与終了（中止）時			
n	23	23	23
Mean (SD)	126.9 (27.3)	-30.8 (22.3)	19.61 (12.99)
Median	129.0	-30.0	22.03
Min - Max	81 - 192	-102 - 12	-6.7 - 55.7
治験薬投与終了（中止）30分後			
n	23	23	23
Mean (SD)	128.7 (26.0)	-28.0 (23.6)	17.65 (13.48)
Median	123.0	-27.0	18.60
Min - Max	78 - 186	-105 - 12	-7.8 - 57.4
治験薬投与終了（中止）60分後			
n	23	23	23
Mean (SD)	130.2 (25.7)	-26.6 (22.9)	16.76 (13.75)
Median	135.0	-27.0	18.37
Min - Max	87 - 183	-96 - 12	-9.8 - 52.5

表 2.7.3.3-8　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 2）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 全体		
	実測値	変化量 [a)]	徐拍化率 (%) [b)]
治験薬投与終了（中止）48時間後			
n	23	23	23
Mean (SD)	119.7 (25.1)	-37.7 (27.5)	23.31 (16.13)
Median	120.0	-36.0	22.95
Min - Max	66 - 159	-117 - 6	-4.9 - 63.9
治験中止時			
n	0	0	0
Mean (SD)	- (-)	- (-)	- (-)
Median	-	-	-
Min - Max	-	-	-

a）変化量＝（解析対象時点の実測値－治験薬投与直前の実測値）
b）徐拍化率（%）＝－（変化量）／（治験薬投与直前の実測値）×100

表 2.7.3.3-8　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 3）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 年齢 <1		
	実測値	変化量 [a)]	徐拍化率 (%) [b)]
心拍数（回／分）			
治験薬投与前（頻脈性不整脈発作前）			
n	5	-	-
Mean (SD)	147.6 (23.6)	-	-
Median	141.0	-	-
Min - Max	120 - 180	-	-
治験薬投与前（頻脈性不整脈発作後）			
n	9	-	-
Mean (SD)	182.0 (25.7)	-	-
Median	174.0	-	-
Min - Max	162 - 246	-	-
治験薬投与前（治験薬投与直前）			
n	9	-	-
Mean (SD)	173.3 (9.6)	-	-
Median	171.0	-	-
Min - Max	162 - 186	-	-
治験薬投与開始30分後			
n	9	9	9
Mean (SD)	160.0 (17.8)	-13.3 (15.2)	7.71 (8.60)
Median	159.0	-9.0	4.92
Min - Max	135 - 183	-42 - 3	-1.7 - 23.0
治験薬投与開始1時間後			
n	9	9	9
Mean (SD)	155.0 (22.9)	-18.3 (18.4)	10.75 (10.72)
Median	153.0	-12.0	7.27
Min - Max	120 - 186	-42 - 6	-3.3 - 25.9
治験薬投与開始2時間後			
n	9	9	9
Mean (SD)	148.3 (22.3)	-25.0 (20.6)	14.44 (11.85)
Median	153.0	-24.0	13.11
Min - Max	108 - 192	-54 - 12	-6.7 - 33.3
治験薬投与開始3時間後			
n	6	6	6
Mean (SD)	146.0 (14.7)	-29.5 (13.9)	16.75 (7.91)
Median	148.5	-27.0	15.56
Min - Max	123 - 162	-48 - -9	5.5 - 28.1
治験薬投与開始6時間後			
n	6	6	6

表 2.7.3.3-8　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 4）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 年齢 <1		
	実測値	変化量 [a)]	徐拍化率 (%) [b)]
Mean (SD)	149.0 (9.4)	-26.5 (17.1)	14.73 (9.19)
Median	148.5	-30.0	16.97
Min - Max	138 - 162	-45 - -3	1.8 - 24.6
治験薬投与開始12時間後			
n	5	5	5
Mean (SD)	139.2 (15.4)	-34.2 (16.5)	19.61 (8.97)
Median	135.0	-30.0	18.18
Min - Max	126 - 162	-57 - -18	10.9 - 31.1
治験薬投与開始24時間後			
n	2	2	2
Mean (SD)	150.0 (8.5)	-24.0 (4.2)	13.74 (1.43)
Median	150.0	-24.0	13.74
Min - Max	144 - 156	-27 - -21	12.7 - 14.8
治験薬投与開始48時間後			
n	1	1	1
Mean (SD)	129 (-)	-36 (-)	21.8 (-)
Median	129	-36	21.8
Min - Max	129 - 129	-36 - -36	21.8 - 21.8
治験薬投与開始72時間後			
n	0	0	0
Mean (SD)	- (-)	- (-)	- (-)
Median	-	-	-
Min - Max	-	-	-
治験薬投与終了（中止）時			
n	9	9	9
Mean (SD)	143.0 (24.4)	-30.3 (20.4)	17.68 (11.96)
Median	141.0	-42.0	22.58
Min - Max	108 - 192	-54 - 12	-6.7 - 33.3
治験薬投与終了（中止）30分後			
n	9	9	9
Mean (SD)	147.3 (21.3)	-26.0 (17.9)	15.10 (10.38)
Median	144.0	-36.0	19.35
Min - Max	123 - 186	-48 - 6	-3.3 - 28.1
治験薬投与終了（中止）60分後			
n	9	9	9
Mean (SD)	150.3 (16.5)	-23.0 (14.5)	13.26 (8.18)
Median	144.0	-24.0	14.55
Min - Max	129 - 183	-42 - 3	-1.7 - 22.6

表 2.7.3.3-8　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 5）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 年齢 <1		
	実測値	変化量 [a)]	徐拍化率 (%) [b)]
治験薬投与終了（中止）48時間後			
n	9	9	9
Mean (SD)	134.3 (12.0)	-39.0 (14.0)	22.35 (7.45)
Median	135.0	-39.0	22.95
Min - Max	117 - 153	-66 - -18	10.9 - 36.1
治験中止時			
n	0	0	0
Mean (SD)	- (-)	- (-)	- (-)
Median	-	-	-
Min - Max	-	-	-

a）変化量＝（解析対象時点の実測値－治験薬投与直前の実測値）
b）徐拍化率（%）＝－（変化量）／（治験薬投与直前の実測値）×100

表 2.7.3.3-8　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 6）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 年齢 1-<7		
	実測値	変化量 [a)]	徐拍化率 (%) [b)]
心拍数（回／分）			
治験薬投与前（頻脈性不整脈発作前）			
n	8	-	-
Mean (SD)	129.0 (24.2)	-	-
Median	124.5	-	-
Min - Max	102 - 174	-	-
治験薬投与前（頻脈性不整脈発作後）			
n	13	-	-
Mean (SD)	153.5 (19.0)	-	-
Median	150.0	-	-
Min - Max	126 - 192	-	-
治験薬投与前（治験薬投与直前）			
n	13	-	-
Mean (SD)	149.1 (15.4)	-	-
Median	153.0	-	-
Min - Max	126 - 177	-	-
治験薬投与開始30分後			
n	11	11	11
Mean (SD)	139.9 (19.3)	-6.8 (9.2)	4.79 (6.10)
Median	129.0	-6.0	4.65
Min - Max	120 - 174	-27 - 9	-5.9 - 17.3
治験薬投与開始1時間後			
n	12	12	12
Mean (SD)	128.3 (16.1)	-19.3 (15.3)	12.80 (9.48)
Median	124.5	-18.0	13.79
Min - Max	108 - 147	-45 - 6	-4.3 - 25.4
治験薬投与開始2時間後			
n	12	12	12
Mean (SD)	121.8 (17.9)	-25.0 (14.6)	17.03 (9.54)
Median	120.0	-30.0	19.97
Min - Max	96 - 159	-45 - 6	-3.9 - 28.8
治験薬投与開始3時間後			
n	9	9	9
Mean (SD)	118.7 (14.9)	-24.0 (12.5)	16.73 (8.13)
Median	111.0	-27.0	18.37
Min - Max	105 - 150	-45 - -3	2.0 - 28.8
治験薬投与開始6時間後			
n	7	7	7

表 2.7.3.3-8　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 7）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 年齢 1-<7		
	実測値	変化量 [a)]	徐拍化率 (%) [b)]
Mean (SD)	116.1 (11.5)	-24.4 (7.6)	17.27 (4.60)
Median	117.0	-24.0	17.02
Min - Max	102 - 138	-39 - -15	11.9 - 25.0
治験薬投与開始12時間後			
n	7	7	7
Mean (SD)	107.1 (16.3)	-33.4 (10.5)	23.91 (7.53)
Median	105.0	-27.0	19.57
Min - Max	81 - 135	-51 - -24	16.7 - 35.7
治験薬投与開始24時間後			
n	4	4	4
Mean (SD)	105.8 (7.1)	-29.3 (8.6)	21.58 (6.06)
Median	108.0	-31.5	22.55
Min - Max	96 - 111	-36 - -18	14.0 - 27.3
治験薬投与開始48時間後			
n	3	3	3
Mean (SD)	114.0 (18.7)	-22.0 (16.5)	16.28 (12.21)
Median	108.0	-30.0	23.26
Min - Max	99 - 135	-33 - -3	2.2 - 23.4
治験薬投与開始72時間後			
n	1	1	1
Mean (SD)	114 (-)	-27 (-)	19.1 (-)
Median	114	-27	19.1
Min - Max	114 - 114	-27 - -27	19.1 - 19.1
治験薬投与終了（中止）時			
n	11	11	11
Mean (SD)	121.4 (22.3)	-25.4 (13.8)	17.65 (9.75)
Median	120.0	-27.0	19.15
Min - Max	93 - 162	-39 - 9	-5.9 - 27.3
治験薬投与終了（中止）30分後			
n	11	11	11
Mean (SD)	120.3 (21.1)	-24.5 (17.9)	17.00 (11.78)
Median	114.0	-24.0	18.60
Min - Max	99 - 165	-57 - 12	-7.8 - 36.5
治験薬投与終了（中止）60分後			
n	11	11	11
Mean (SD)	118.1 (22.5)	-26.7 (18.4)	18.64 (12.23)
Median	111.0	-27.0	20.93
Min - Max	96 - 159	-57 - 6	-3.9 - 36.5

表 2.7.3.3-8　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 8）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 年齢 1-<7		
	実測値	変化量 [a)]	徐拍化率 (%) [b)]
治験薬投与終了（中止）48時間後			
n	11	11	11
Mean (SD)	115.9 (23.7)	-30.3 (22.4)	20.64 (14.45)
Median	117.0	-24.0	16.33
Min - Max	78 - 159	-72 - 6	-3.9 - 42.9
治験中止時			
n	0	0	0
Mean (SD)	- (-)	- (-)	- (-)
Median	-	-	-
Min - Max	-	-	-

a）変化量＝（解析対象時点の実測値－治験薬投与直前の実測値）
b）徐拍化率（%）＝－（変化量）／（治験薬投与直前の実測値）×100

表 2.7.3.3-8　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 9）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 年齢 7 - <15		
	実測値	変化量 [a)]	徐拍化率 (%) [b)]
心拍数（回／分）			
治験薬投与前（頻脈性不整脈発作前）			
n	1	-	-
Mean (SD)	69 (-)	-	-
Median	69	-	-
Min - Max	69 - 69	-	-
治験薬投与前（頻脈性不整脈発作後）			
n	3	-	-
Mean (SD)	146.0 (38.7)	-	-
Median	135.0	-	-
Min - Max	114 - 189	-	-
治験薬投与前（治験薬投与直前）			
n	3	-	-
Mean (SD)	151.0 (30.2)	-	-
Median	147.0	-	-
Min - Max	123 - 183	-	-
治験薬投与開始30分後			
n	3	3	3
Mean (SD)	138.0 (49.9)	-13.0 (22.1)	10.31 (14.70)
Median	117.0	-21.0	17.07
Min - Max	102 - 195	-30 - 12	-6.6 - 20.4
治験薬投与開始1時間後			
n	3	3	3
Mean (SD)	110.0 (19.1)	-41.0 (37.5)	25.21 (18.52)
Median	99.0	-24.0	19.51
Min - Max	99 - 132	-84 - -15	10.2 - 45.9
治験薬投与開始2時間後			
n	3	3	3
Mean (SD)	110.0 (20.0)	-41.0 (32.9)	25.74 (16.25)
Median	105.0	-30.0	24.39
Min - Max	93 - 132	-78 - -15	10.2 - 42.6
治験薬投与開始3時間後			
n	2	2	2
Mean (SD)	118.5 (19.1)	-46.5 (44.5)	26.41 (22.92)
Median	118.5	-46.5	26.41
Min - Max	105 - 132	-78 - -15	10.2 - 42.6
治験薬投与開始6時間後			
n	1	1	1

表 2.7.3.3-8　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 10）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 年齢 7 - <15		
	実測値	変化量 [a)]	徐拍化率 (%) [b)]
Mean (SD)	81 (-)	-102 (-)	55.7 (-)
Median	81	-102	55.7
Min - Max	81 - 81	-102 - -102	55.7 - 55.7
治験薬投与開始12時間後			
n	1	1	1
Mean (SD)	69 (-)	-114 (-)	62.3 (-)
Median	69	-114	62.3
Min - Max	69 - 69	-114 - -114	62.3 - 62.3
治験薬投与開始24時間後			
n	1	1	1
Mean (SD)	81 (-)	-102 (-)	55.7 (-)
Median	81	-102	55.7
Min - Max	81 - 81	-102 - -102	55.7 - 55.7
治験薬投与開始48時間後			
n	0	0	0
Mean (SD)	- (-)	- (-)	- (-)
Median	-	-	-
Min - Max	-	-	-
治験薬投与開始72時間後			
n	0	0	0
Mean (SD)	- (-)	- (-)	- (-)
Median	-	-	-
Min - Max	-	-	-
治験薬投与終了（中止）時			
n	3	3	3
Mean (SD)	99.0 (28.6)	-52.0 (44.9)	32.55 (22.78)
Median	84.0	-39.0	31.71
Min - Max	81 - 132	-102 - -15	10.2 - 55.7
治験薬投与終了（中止）30分後			
n	3	3	3
Mean (SD)	104.0 (22.7)	-47.0 (51.0)	27.69 (26.30)
Median	114.0	-27.0	18.37
Min - Max	78 - 120	-105 - -9	7.3 - 57.4
治験薬投与終了（中止）60分後			
n	3	3	3
Mean (SD)	114.0 (24.6)	-37.0 (54.7)	20.36 (31.16)
Median	120.0	-27.0	18.37
Min - Max	87 - 135	-96 - 12	-9.8 - 52.5

表 2.7.3.3-8　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 11）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 年齢 7 - <15		
	実測値	変化量 [a)]	徐拍化率 (%) [b)]
治験薬投与終了（中止）48時間後			
n	3	3	3
Mean (SD)	90.0 (34.1)	-61.0 (62.2)	36.01 (36.19)
Median	75.0	-72.0	48.98
Min - Max	66 - 129	-117 - 6	-4.9 - 63.9
治験中止時			
n	0	0	0
Mean (SD)	- (-)	- (-)	- (-)
Median	-	-	-
Min - Max	-	-	-

a）変化量＝（解析対象時点の実測値－治験薬投与直前の実測値）
b）徐拍化率（%）＝－（変化量）／（治験薬投与直前の実測値）×100

引用：（総括報告書［5.3.5.2-1］：表 14.2-3）

表 2.7.3.3-9　治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成した被験者の割合（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 N = 25	
	n / N	(%)
治験薬投与開始30分後	2 / 23	(8.7)
治験薬投与開始1時間後	7 / 24	(29.2)
治験薬投与開始2時間後	11 / 24	(45.8)
治験薬投与開始3時間後	7 / 17	(41.2)
治験薬投与開始6時間後	5 / 14	(35.7)
治験薬投与開始12時間後	6 / 13	(46.2)
治験薬投与開始24時間後	3 / 7	(42.9)
治験薬投与開始48時間後	3 / 4	(75.0)
治験薬投与開始72時間後	0 / 1	(0.0)
治験薬投与終了（中止）時	12 / 23	(52.2)
治験薬投与終了（中止）30分後	10 / 23	(43.5)
治験薬投与終了（中止）60分後	9 / 23	(39.1)
治験薬投与終了（中止）48時間後	13 / 23	(56.5)
治験中止時	0 / 0	

引用：（総括報告書［5.3.5.2-1］：表 14.2-4）

表 2.7.3.3-10　治験薬投与開始 2 時間後の洞調律への復帰の有無ごとの治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成した被験者の割合（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 N = 16 [a)] 洞調律への復帰			
	有		無	
	n / N	(%)	n / N	(%)
治験薬投与開始30分後	1 / 5	(20.0)	0 / 9	(0.0)
治験薬投与開始1時間後	5 / 6	(83.3)	2 / 9	(22.2)
治験薬投与開始2時間後	5 / 6	(83.3)	3 / 9	(33.3)
治験薬投与開始3時間後	3 / 4	(75.0)	2 / 5	(40.0)
治験薬投与開始6時間後	3 / 4	(75.0)	1 / 4	(25.0)
治験薬投与開始12時間後	4 / 4	(100.0)	0 / 3	(0.0)
治験薬投与開始24時間後	1 / 2	(50.0)	1 / 2	(50.0)
治験薬投与開始48時間後	0 / 0		2 / 2	(100.0)
治験薬投与開始72時間後	0 / 0		0 / 1	(0.0)
治験薬投与終了（中止）時	5 / 5	(100.0)	2 / 9	(22.2)
治験薬投与終了（中止）30分後	4 / 6	(66.7)	2 / 8	(25.0)
治験薬投与終了（中止）60分後	3 / 6	(50.0)	1 / 8	(12.5)
治験薬投与終了（中止）48時間後	4 / 6	(66.7)	3 / 8	(37.5)
治験中止時	0 / 0		0 / 0	

a）治験薬投与直前の時点で洞調律無の被験者

引用：（総括報告書［5.3.5.2-1］：表 14.2-5）

2） 洞調律への復帰

洞調律に復した被験者の割合（解析対象集団：FAS）を表 2.7.3.3-11、最初に洞調律に復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-1 に示した。洞調律に復した被験者の割合は、治験薬投与開始 30 分後で 20.0%（3/15 例）、1 時間後で 31.3%（5/16 例）、2 時間後で 40.0%（6/15 例）であり、治験薬投与開始 2 時間後までに速やかな洞調律復帰が認められた。治験薬投与終了（中止）時に洞調律を認めた被験者は 53.3%（8/15 例）、治験薬投与終了（中止）48 時間後は 85.7%（12/14 例）であった。

なお、ONO-1101-29 試験の ONO-1101 群で洞調律を認めた被験者の割合は、治験薬投与開始 2 時間後で 2.2%（2/89 例）、治験薬投与終了（中止）時で 5.7%（5/88 例）、治験薬投与終了（中止）48 時間後で 18.4%（16/87 例）であり［eCTD 受付番号 [redacted] 1.13.1.2.2-4 第 2 部に相当する資料（心機能低下例における頻脈性不整脈）参照］、ONO-1101-31 試験で洞調律に復した被験者の割合が高かった。

表 2.7.3.3-11 洞調律に復した被験者の割合（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：FAS

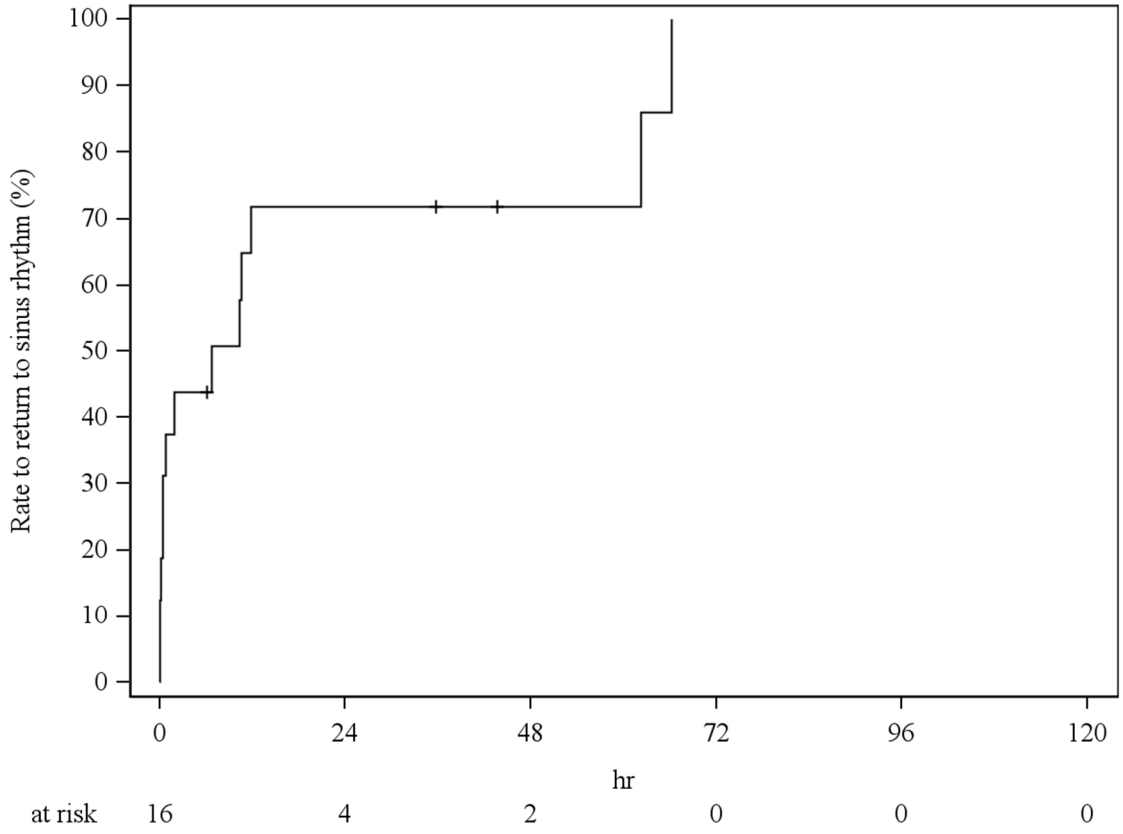
	ONO-1101 N = 16 a)	
	n / N	(%)
治験薬投与開始30分後	3 / 15	(20.0)
治験薬投与開始1時間後	5 / 16	(31.3)
治験薬投与開始2時間後	6 / 15	(40.0)
治験薬投与開始3時間後	3 / 10	(30.0)
治験薬投与開始6時間後	3 / 9	(33.3)
治験薬投与開始12時間後	6 / 8	(75.0)
治験薬投与開始24時間後	3 / 5	(60.0)
治験薬投与開始48時間後	1 / 3	(33.3)
治験薬投与開始72時間後	1 / 1	(100.0)
治験薬投与終了（中止）時	8 / 15	(53.3)
治験薬投与終了（中止）30分後	9 / 16	(56.3)
治験薬投与終了（中止）60分後	9 / 16	(56.3)
治験薬投与終了（中止）48時間後	12 / 14	(85.7)
治験中止時	0 / 1	(0.0)

a）治験薬投与直前の時点で洞調律無の被験者

引用：（総括報告書［5.3.5.2-1］：表 14.2-6）

図 2.7.3.3-1　最初に洞調律に復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：FAS



治験薬投与直前の時点で洞調律無の被験者を対象とした。

引用：（総括報告書［5.3.5.2-1］：図 14.2-7）

3）　治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰

治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律に復した被験者の割合（解析対象集団：FAS）を表 2.7.3.3-12 に示した。治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律に復した被験者は、治験薬投与開始 30 分後で 16.7%（4/24 例）、1 時間後で 28.0%（7/25 例）、2 時間後で 50.0%（12/24 例）であり、半数の被験者が治験薬投与開始 2 時間後に治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成又は洞調律への復帰を認めた。

表 2.7.3.3-12　治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律に復した被験者の割合（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 N = 25	
	n / N	(%)
治験薬投与開始30分後	4 / 24	(16.7)
治験薬投与開始1時間後	7 / 25	(28.0)
治験薬投与開始2時間後	12 / 24	(50.0)
治験薬投与開始3時間後	7 / 18	(38.9)
治験薬投与開始6時間後	6 / 15	(40.0)
治験薬投与開始12時間後	8 / 14	(57.1)
治験薬投与開始24時間後	5 / 8	(62.5)
治験薬投与開始48時間後	3 / 5	(60.0)
治験薬投与開始72時間後	1 / 1	(100.0)
治験薬投与終了（中止）時	16 / 24	(66.7)
治験薬投与終了（中止）30分後	14 / 25	(56.0)
治験薬投与終了（中止）60分後	16 / 25	(64.0)
治験薬投与終了（中止）48時間後	19 / 23	(82.6)
治験中止時	0 / 1	(0.0)

引用：（総括報告書［5.3.5.2-1］：表 14.2-8）

4）　不整脈発作前の安静時心拍数への復帰（不整脈発作直前の心拍数データが存在する被験者のみ）

不整脈発作直前の心拍数データが存在する被験者のみを対象とした不整脈発作直前の心拍数以下となった被験者の割合（解析対象集団：FAS）を表 2.7.3.3-13 に示した。不整脈発作直前の安静時心拍数以下となった被験者の割合は、治験薬投与開始 30 分後で 30.8%（4/13 例）、1 時間後で 50.0%（7/14 例）、2 時間後で 69.2%（9/13 例）であり、半数以上の被験者が治験薬投与開始 2 時間後に不整脈発作前の安静時心拍数へ復帰した。

表 2.7.3.3-13　不整脈発作直前の心拍数以下となった被験者の割合（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 N = 14 [a)]	
	n / N	(%)
治験薬投与開始30分後	4 / 13	(30.8)
治験薬投与開始1時間後	7 / 14	(50.0)
治験薬投与開始2時間後	9 / 13	(69.2)
治験薬投与開始3時間後	6 / 11	(54.5)
治験薬投与開始6時間後	4 / 10	(40.0)
治験薬投与開始12時間後	8 / 9	(88.9)
治験薬投与開始24時間後	3 / 5	(60.0)
治験薬投与開始48時間後	2 / 3	(66.7)
治験薬投与開始72時間後	0 / 0	
治験薬投与終了（中止）時	9 / 13	(69.2)
治験薬投与終了（中止）30分後	9 / 13	(69.2)
治験薬投与終了（中止）60分後	9 / 13	(69.2)
治験薬投与終了（中止）48時間後	7 / 13	(53.8)
治験中止時	0 / 0	

a）不整脈発作直前の心拍数データが存在する被験者

引用：（総括報告書［5.3.5.2-1］：表 14.2-9）

2.7.3.3.2.3　　薬剤の用量と心拍数との関係

治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与量ごとの主要評価項目を達成した被験者の割合を表 2.7.3.3-14 に、治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた時点における治験薬の投与量の頻度分布を表 2.7.3.3-15 に示した。本治験における用法及び用量は、1 μg/kg/min にて静脈内持続投与を開始し、その後徐拍効果に応じて用量調節することとしており、本剤の投与量と有効性評価項目の達成割合に明確な関係は認められなかった。

表 2.7.3.3-14　治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与量ごとの主要評価項目を達成した被験者の割合（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：FAS

治験薬投与量（μg/kg/min）	ONO-1101 N = 25 n/N (%)
1	3/3 (100.0)
2	0/0
3	0/0
4	0/1 (0.0)
5	3/3 (100.0)
6	2/2 (100.0)
7	1/2 (50.0)
8	0/0
9	1/3 (33.3)
10	2/9 (22.2)
> 10	0/2 (0.0)

早期投与中止例については、最終投与量を用いて集計した。

引用：（総括報告書［5.3.5.2-1］：表 14.2-11）

表 2.7.3.3-15　治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた時点における治験薬の投与量の頻度分布（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 N = 12[a)]	
治験薬投与量（μg/kg/min）	目標を達成した被験者 n (%)	目標を達成した被験者の累積 n (%)
1	3 (25.0)	3 (25.0)
2	0	3 (25.0)
3	1 (8.3)	4 (33.3)
4	0	4 (33.3)
5	2 (16.7)	6 (50.0)
6	2 (16.7)	8 (66.7)
7	1 (8.3)	9 (75.0)
8	0	9 (75.0)
9	1 (8.3)	10 (83.3)
10	2 (16.7)	12 (100.0)
> 10	0	12 (100.0)

a）治験薬投与開始2時間後において目標を達成した被験者

引用：（総括報告書［5.3.5.2-1］：表 14.2-12）

治験薬開始用量の投与前後における心拍数の要約を表 2.7.3.3-16 に示した。

開始用量 1 μg/kg/min の投与前及び投与後の心拍数（平均値±標準偏差）は、それぞれ 159.4±21.5 回／分、155.0±26.9 回／分であり、開始用量 1 μg/kg/min の投与前と投与後の心拍数は同程度であった。

表 2.7.3.3-16　治験薬開始用量の投与前後における心拍数の要約（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：FAS

心拍数（回／分）	開始用量の投与前	開始用量の投与後[a)]	変化量	p値[b)]
n[c)]	25	22	22	0.2783
Mean (SD)	159.4 (21.5)	155.0 (26.9)	-3.5 (14.9)	
Median	161.0	159.5	-3.0	
Min - Max	122 - 194	103 - 208	-31 - 48	

モニター心電図記録の心拍数を対象とした。
a） 次用量への変更を判断した時点
b） 対応のあるt検定
c） 開始用量が1μg/kg/minを越える被験者については集計対象外とした。

引用：（総括報告書［5.3.5.2-1］：表 14.2-13）

2.7.3.3.3　　部分集団における結果の比較

主要評価項目である治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する20%以上の徐拍化又は洞調律に復した被験者の割合に対して、内因性要因（性別、年齢、NYHA 心機能分類／Ross 心機能分類、治験薬投与直前の心拍数、治験薬投与直前の収縮期血圧、治験薬投与直前の体心室駆出率）及び外因性要因（前治療［交感神経作動薬］）を層別因子としたサブグループ解析を実施し、結果を［5.3.5.2-1　表 14.2-10］に示した。

性別、年齢、NYHA/Ross 心機能分類別の部分集団では主要評価項目達成率は同程度であった。治験薬投与開始直前の収集期血圧が 80 mmHg 未満の被験者では主要評価項目達成率は 25.0%（2/8 例）と低かった。また、治験薬投与直前の心拍数が 140 回／分未満の被験者及び前治療の交感神経作動薬の無の被験者で主要評価項目達成率はいずれも 80.0%（4/5 例）と高かった。しかし、内因性要因及び外因性要因の各サブグループに含まれる被験者数が少なく、上記の背景因子が有効性評価に与える明らかな影響を評価することは困難であると考えられた。

2.7.3.4　　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の用法及び用量（案）は、ONO-1101-31 試験の結果を踏まえ、「ランジオロール塩酸塩として、1 μg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始する。投与中は心拍数、血圧を測定し 1～10 μg/kg/min の用量で適宜調節する。」と設定した。以下に用法及び用量（案）の設定根拠を示す。

2.7.3.4.1　　用法（案）の設定根拠

成人の心機能低下例における頻脈性不整脈に対する本剤の既承認用法を踏まえ、静脈内投与が可能で半減期が短く用量調節性に優れる本剤であっても、小児でも同様に慎重な用量調節が必要と考え、低用量から投与を開始し、投与中は心拍数、血圧を測定しながら適宜調節する投与法が適切と判断した。

2.7.3.4.2　　開始用量、推奨用量及び最大用量（案）の設定根拠

ONO-1101-31 試験では、小児の心機能低下例への安全性を考慮し、成人の心機能低下例における頻脈性不整脈に対する本剤の既承認用量と同様の 1 μg/kg/min を開始用量とし、心拍数、血圧をモニタリングしながら最大 10 μg/kg/min まで増量できることとした。その結果、［CTD2.7.2.3.1　成人と小児の薬物動態の比較］で示したとおり、成人と小児の全身クリアランスは概ね同程度であると考えられた。また、主要評価項目の評価時点である投与開始後 2 時間時点の投与量の平均値は本治験では 7.6 μg/kg/min（表 2.7.3.4-1）、ONO-1101-29 試験では 6.7 μg/kg/min であり、有効性評価時点の投与量も成人の心機能低下例と小児の心機能低下例で大きな違いは認められなかった。さらに、ONO-1101-29 試験及び本治験における主要評価項目達成率及び有害事象発現率にも大きな違いは認められなかった。小児においては全身クリアランスのばらつきが大きかったものの、本剤は低用量より開始し、心拍数及び血圧をモニタリングしながら 1～10 μg/kg/min の用量で適宜調整する投与方法であることから、有効性及び安全性に応じて個々例で用量調節が可能である。そこで、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、1 μg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始する。投与中は心拍数、血圧を測定し 1～10 μg/kg/min の用量で適宜調節する。」を設定した。

〈用法及び用量に関連する注意〉には、本剤の調製方法について情報提供する目的で、小児の心機能低下例における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。また、手術後や成人の心機能低下例への使用と同様に小児の心機能低下例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、「本剤投与により血圧低下（成人では収縮期血圧 90 mmHg を、小児では収縮期血圧が投与直前値から 20%以上の低下を目安とする）あるいは過度の心拍数減少（成人では心拍数 60 回／分を、小児では生後 3 カ月以上 2 歳未満は心拍数 75 回／分を 2 歳以上は心拍数 60 回／分を目安とする）が生じた場合は、減量するか投与を中止すること。」を設定した。血圧の正常値は年齢ごとに異なるため、投与直前値から 20%以上の低下を目安とした。過度の心拍数減少については、心拍数の正常値の下限を参考に目安値を設定した[9)]。

なお、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ように、本治験に登録された被験者は全例が上室頻拍であり、心房細動及び心房粗動は本治験では登録されていない。しかし、表 2.7.3.4-2 に示したとおり心房細動及び心房粗動に対して、既存の報告からは維持用量としては 10 μg/kg/min 以下で有効性及び安全性が確認されているため、1 μg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始し、1～10 μg/kg/min の用量で適宜調整する用法及び用量で問題ないと考えられる。

以上より、小児の心機能低下例では、成人と同一の用法及び用量で有効かつ安全に投与可能であると考えた。

表 2.7.3.4-1　治験薬の投与量の分布及び要約統計量（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

全体	ONO-1101									
	治験薬投与開始後（時間）									
治験薬投与量（μg/kg/min）	治験薬投与開始時	0.5	1	2	3	6	12	24	48	72
1	25 (100.0)	4 (16.0)	3 (12.0)	3 (12.5)	3 (16.7)	4 (25.0)	3 (23.1)	2 (28.6)	1 (20.0)	0
2	0	6 (24.0)	0	0	0	0	1 (7.7)	0	2 (40.0)	0
3	0	9 (36.0)	2 (8.0)	0	0	0	1 (7.7)	2 (28.6)	0	0
4	0	4 (16.0)	3 (12.0)	0	0	2 (12.5)	1 (7.7)	0	1 (20.0)	0
5	0	1 (4.0)	6 (24.0)	3 (12.5)	4 (22.2)	4 (25.0)	4 (30.8)	1 (14.3)	0	0
6	0	1 (4.0)	4 (16.0)	2 (8.3)	3 (16.7)	2 (12.5)	2 (15.4)	0	0	0
7	0	0	3 (12.0)	2 (8.3)	1 (5.6)	1 (6.3)	0	1 (14.3)	0	0
8	0	0	2 (8.0)	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	3 (12.5)	3 (16.7)	1 (6.3)	0	0	0	0
10	0	0	2 (8.0)	9 (37.5)	4 (22.2)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (14.3)	1 (20.0)	1 (100.0)
>10	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	0
n	25	25	25	24	18	16	13	7	5	1
Mean (SD)	1.0 (0.0)	2.8 (1.3)	5.3 (2.4)	7.6 (3.2)	6.4 (3.1)	5.0 (3.0)	4.2 (2.6)	4.3 (3.3)	3.8 (3.6)	10 (-)
Median	1.0	3.0	5.0	9.0	6.0	5.0	5.0	3.0	2.0	10
Min - Max	1 - 1	1 - 6	1 - 10	1 - 11	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10	10 - 10

投与量（μg/kg/min）＝（1000×薬液濃度（mg/mL）×投与速度（mL/時間））／（60×体重（kg））

表 2.7.3.4-1　治験薬の投与量の分布及び要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

≤1	ONO-1101									
	治験薬投与開始後（時間）									
治験薬投与量（μg/kg/min）	治験薬投与開始時	0.5	1	2	3	6	12	24	48	72
1	9 (100.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (25.0)	1 (50.0)	0	0
2	0	2 (22.2)	0	0	0	0	0	0	1 (100.0)	0
3	0	3 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0	0
4	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	2 (33.3)	1 (25.0)	0	0	0
5	0	1 (11.1)	3 (33.3)	2 (22.2)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (50.0)	0	0	0
6	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	2 (22.2)	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	1 (11.1)	1 (16.7)	0	0	0	0	0
10	0	0	0	4 (44.4)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0
>10	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0
n	9	9	9	9	6	6	4	2	1	0
Mean (SD)	1.0 (0.0)	2.7 (1.3)	5.4 (2.2)	7.9 (3.4)	6.7 (3.6)	4.8 (2.9)	3.8 (1.9)	2.0 (1.4)	2 (-)	- (-)
Median	1.0	3.0	5.0	10.0	7.0	4.5	4.5	2.0	2	-
Min - Max	1 - 1	1 - 5	1 - 8	1 - 11	1 - 10	1 - 10	1 - 5	1 - 3	2 - 2	- - -

投与量（μg/kg/min）＝（1000×薬液濃度（mg/mL）×投与速度（mL/時間））／（60×体重（kg））

表 2.7.3.4-1　治験薬の投与量の分布及び要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

1 - <7	ONO-1101									
	治験薬投与開始後（時間）									
治験薬投与量（μg/kg/min）	治験薬投与開始時	0.5	1	2	3	6	12	24	48	72
1	13 (100.0)	2 (15.4)	2 (15.4)	2 (16.7)	2 (18.2)	3 (33.3)	2 (25.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	0
2	0	4 (30.8)	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
3	0	4 (30.8)	2 (15.4)	0	0	0	1 (12.5)	1 (20.0)	0	0
4	0	2 (15.4)	2 (15.4)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
5	0	0	2 (15.4)	0	1 (9.1)	1 (11.1)	2 (25.0)	1 (20.0)	0	0
6	0	1 (7.7)	3 (23.1)	2 (16.7)	3 (27.3)	2 (22.2)	2 (25.0)	0	0	0
7	0	0	1 (7.7)	2 (16.7)	1 (9.1)	1 (11.1)	0	1 (20.0)	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	2 (16.7)	2 (18.2)	1 (11.1)	0	0	0	0
10	0	0	1 (7.7)	4 (33.3)	2 (18.2)	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (20.0)	1 (25.0)	1 (100.0)
>10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
n	13	13	13	12	11	9	8	5	4	1
Mean (SD)	1.0 (0.0)	2.8 (1.4)	4.7 (2.5)	7.2 (3.3)	6.4 (3.2)	5.1 (3.4)	4.6 (3.0)	5.2 (3.5)	4.3 (4.0)	10 (-)
Median	1.0	3.0	5.0	8.0	6.0	6.0	5.0	5.0	3.0	10
Min - Max	1 - 1	1 - 6	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10	10 - 10

投与量（μg/kg/min）＝（1000×薬液濃度（mg/mL）×投与速度（mL/時間））／（60×体重（kg））

表 2.7.3.4-1　治験薬の投与量の分布及び要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

7 - <15	ONO-1101									
	治験薬投与開始後（時間）									
治験薬投与量（μg/kg/min）	治験薬投与開始時	0.5	1	2	3	6	12	24	48	72
1	3 (100.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	1 (100.0)	0	0	0
3	0	2 (66.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (100.0)	1 (100.0)	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0
>10	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0
n	3	3	3	3	1	1	1	0	0	0
Mean (SD)	1.0 (0.0)	3.3 (0.6)	7.3 (2.5)	8.7 (3.2)	5 (-)	5 (-)	2 (-)	- (-)	- (-)	- (-)
Median	1.0	3.0	7.0	10.0	5	5	2	-	-	-
Min - Max	1 - 1	3 - 4	5 - 10	5 - 11	5 - 5	5 - 5	2 - 2	- - -	- - -	- - -

投与量（μg/kg/min）＝（1000×薬液濃度（mg/mL）×投与速度（mL/時間））／（60×体重（kg））

引用：（総括報告書［5.3.5.2-1］：表 14.1-5）

表 2.7.3.4-2　小児の心房細動及び心房粗動に対するオノアクトの臨床報告

No	試験の目的及びデザイン	用法・用量（μg/kg/min）	被験者数	年齢／性別	有効性	安全性	基礎心疾患等、不整脈	文献
1	急性心筋炎による心房粗動に対してランジオロールの低用量持続投与が有効であった 1 例	低用量持続投与	1 例	11 日齢／男児	投与後は心房粗動消失、以後出現を認めず	副作用はなく、心機能は徐々に回復	急性心筋炎、心房粗動	10）
2	乳幼児先天性心疾患に合併した頻脈性不整脈および洞性頻脈に対する超短時間作用型β遮断薬:塩酸ランジオロールの効果	開始 12.0±4.3 維持量 6.8±0.9	11 例	平均 24.8±11.3 カ月(10 日齢～108 カ月)	心拍数は、175.5±11.2 bpm から 129.2±8.0 bpm（p<0.05）に有意に低下、全例で目的とする心拍数低下が得られた 不整脈症例のうち 6 例（66.7%）が洞調律に復帰 心拍数低下までの時間は 2.8±0.5 時間	収縮期血圧は 78.0±7.0 から 80.4±4.3 mmHg と有意な変化なし 初期の 1 例で徐脈を認め体外式ペーシングを必要とした	先天性心疾患（術後 9、術前 1） 上室頻拍（異所性接合部頻拍 4、発作性上室頻拍 2）、心房粗動 2、心房細動 1、その他（洞性頻脈 2）	11）
3	小児開心術後急性期頻脈性不整脈に対する超短時間作用型β遮断薬・塩酸ランジオロールの使用経験	症例 1： 開始 40、維持 10 症例 2： 開始 40、維持 10 症例 3： 8 症例 4： 3	4 例	症例 1： 9 歳／女児 症例 2： 10 日齢／男児 症例 3： 6 歳／男児 症例 4： 4 日齢／男児	症例 1：本剤にて心拍数は 90 bpm 台にコントロール、2 日目洞調律に復帰 症例 2：心拍数 180 bpm の接合部異所性頻拍から本剤にて 150 bpm の洞調律に復帰 症例 3：本剤にて心拍数のコントロールを行った 症例 4：術後に心拍数 180 bpm の心房粗動となり、除細動で洞調律に復帰後、本剤にて洞調律を維持	症例 2：翌日 100 bpm に低下し、投与を中止、ペーシングで循環を維持血圧低下を来すことはなかった	症例 1：先天性心疾患（無脾症、肺動脈閉鎖）術後、発作性心房細動 症例 2：先天性心疾患（完全大血管転位）術後、上室頻拍（接合部異所性頻拍） 症例 3：肥大型閉塞性心筋症の術後、上室頻拍（心房頻拍） 症例 4：先天性心疾患（下心臓型総肺静脈還流異常症）術後、心房粗動	12）

表 2.7.3.4-2　小児の心房細動及び心房粗動に対するオノアクトの臨床報告（続き 1）

No	試験の目的及びデザイン	用法・用量（μg/kg/min）	被験者数	年齢／性別	有効性	安全性	基礎心疾患等、不整脈	文献
4	小児開心術後頻脈性不整脈に対する超短時間作用型β遮断薬；塩酸ランジオロールの使用経験	症例 1： 開始 40、維持 10 症例 2： 開始 40、維持 10 症例 3： 8 症例 4： 開始 3、維持 1	4 例	症例 1： 9 歳／女児 症例 2： 10 日齢／男児 症例 3： 6 歳／男児 症例 4： 4 日齢／男児	症例 1：本剤投与により、1 時間後には心拍数 140 bpm から 120 bpm まで低下、5 時間後に洞調律に復帰 症例 2：心拍数 180～190 bpm から 150 bpm の洞調律に復帰 症例 3：本剤で心房心拍数を制御 症例 4：本剤投与により心拍数は 30 分ほどで 180 bpm から 120 bpm に低下、1γ の持続静注で心拍数は安定	症例 1：1 時間後には収縮期血圧の改善を認めた。本剤による有意な血圧低下は認めなかった 症例 2：48 時間後に心拍数 100 bpm の徐脈となった 症例 3：合併症の気管支喘息悪化なし 症例 4：1γ の持続静注で血圧の低下はなかった 本剤は血圧低下などの循環動態の破綻を招くことはなかった	症例 1：先天性心疾患（無脾症、肺動脈閉鎖）術後、心房細動 症例 2：先天性心疾患（完全大血管転位）術後、上室頻拍（接合部異所性頻拍） 症例 3：肥大型閉塞性心筋症の術後、洞性頻脈 症例 4：先天性心疾患（下心臓型総肺静脈還流異常症）術後、心房粗動	13）
5	乳幼児先天性心疾患に合併した上室性頻脈性不整脈に対する超短時間作用型β遮断薬　－塩酸ランジオロールの有用性－	開始 14.9±6.5 維持 6.9±1.4	7 例	平均 27.9±16.6 カ月	上室性不整脈 6 例中 4 例（66.7%）が洞調律に回復 心拍数は投与後有意に減少、全例で心拍数制御に有効 投与から効果発現までの時間は平均 2.8±0.9 時間	1 例は徐脈を認め、投与を中止 収縮期血圧は有意に低下しなかった	先天性心疾患（無脾症 2、両大血管右室起始症 1、多脾症 1、総肺静脈還流異常症 1、閉塞性肥大型心筋症 1、大血管転位症 1） 上室頻拍（異所性接合部頻拍 2、発作性上室頻拍 1）、心房粗動 2、心房細動 1、その他（洞性頻脈 1）	14）
6	多源性心房頻拍により心原性ショックに陥った不整脈誘発性心筋症の 4 か月乳児例	開始 5 維持 5	1 例	4 カ月／男児	心拍数 200 bpm 台の心房頻拍もしくは心房粗動が 180 bpm 程度にコントロール可能となった	－	急性心不全、心房頻拍もしくは心房粗動	15）

表 2.7.3.4-2　小児の心房細動及び心房粗動に対するオノアクトの臨床報告（続き 2）

No	試験の目的及びデザイン	用法・用量（μg/kg/min）	被験者数	年齢／性別	有効性	安全性	基礎心疾患等、不整脈	文献
7	特定使用成績調査	症例 1（患者識別番号 [redacted]） 開始用量：1.02 最小値～最大値：1.02～2.04 症例 2（患者識別番号 [redacted]） 開始用量：0.4 最小値～最大値：0.2～0.4	2 例	症例 1： [redacted]歳／[redacted]児 症例 2： [redacted]歳／[redacted]児	症例 1： 心拍数 本剤使用直前：220 bpm 本剤中止直後：112 bpm 心電図 洞調律復帰：有 本剤の中止理由 効果が認められたため 症例 2： 心拍数 本剤使用直前：154 bpm 本剤中止直後：142 bpm 心電図 洞調律復帰：有 本剤の中止理由 効果不十分なため	症例 1： 有害事象なし 症例 2： 有害事象なし	症例 1： 先天性心疾患、心房細動 症例 2： 慢性心不全、先天性心疾患、心房細動	16）

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

本剤は、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）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、急性期の徐拍化が達成された場合、引き続き必要に応じて経口剤へ切り替えるため、本剤が長期投与されるケースは想定していない。したがって、効果の持続、耐薬性に関する検討は行っていない。

2.7.3.6 付録

該当資料なし

2.7.3.7 参考文献

1） 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2007−2008 年度合同研究班報告）先天性心疾患の診断、病態把握、治療選択のための検査法の選択ガイドライン. 日本循環器学会. 2013 年.
2） 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008 年度合同研究班報告） 不整脈薬物治療に関するガイドライン（2009 年改訂版）. 日本循環器学会 2009 年.
3） Nagai R, Kinugawa K, Inoue H, 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.
4） Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW. Grading the severity of congestive heart failure in infants. Pediatr Cardiol 1992;13:72-5.
5） 住友　直方、岩本　眞理、牛ノ濱　大也、ほか. 小児不整脈の診断・治療ガイドライン. 日本小児循環器学会雑誌 2010;Suppl:1-62.
6） 髙橋　長裕. 図解　先天性心疾患　血行動態の理解と外科治療　第 2 版. 医学書院 2011 年.
7） 小児期発症バセドウ病診療のガイドライン 2016. 日本小児内分泌学会薬事委員会. 日本甲状腺学会小児甲状腺疾患診療委員会.
8） 日本循環器学会／日本不整脈心電学会合同ガイドライン　不整脈非薬物治療ガイドライン（2018 年改訂版）. 日本循環器学会. 2021 年更新.
9） 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2010－2011 年度合同研究班報告） 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン. 日本循環器学会. 2012 年.

10） 木村　献, 市村　卓也, 福永　真之介, 石川　雄一, 茶堂　宏, 岩井　崇. 急性心筋炎による心房粗動に対してランジオロールの低用量持続投与が有効であった 1 例. 日本小児科学会雑誌 2012;116:1627.

11） 徳永　千穂, 平松　祐司, 阿部　正一, ほか. 不整脈に対する治療法の選択　薬物療法と非薬物療法　乳幼児先天性心疾患に合併した頻脈性不整脈および洞性頻脈に対する超短時間作用型 β 遮断薬:塩酸ランジオロールの効果. 日本小児循環器学会雑誌 2011;27:s153.

12） 徳永　千穂, 金子　佳永, 松原　宗明, 金本　真也, 平松　祐司, 榊原　謙. 小児開心術後急性期頻脈性不整脈に対する超短時間作用型β遮断薬・塩酸ランジオロールの使用経験. 日本小児循環器学会雑誌 2009;25:734-5.

13） 徳永　千穂, 平松　祐司, 阿部　正一, 金本　真也, 高橋　実穂, 堀米　仁志. 小児開心術後頻脈性不整脈に対する超短時間作用型 β 遮断薬　塩酸ランジオロールの使用経験. 日本小児循環器学会雑誌 2009;25: 681-6.

14） 徳永　千穂, 松原　宗明, 金子　佳永, ほか. 乳幼児先天性心疾患に合併した上室性頻脈性不整脈に対する超短時間作用型 β 遮断薬　塩酸ランジオロールの有用性. 日本小児循環器学会雑誌 2009;25:432.

15） 佐藤　啓，藤田　修平，臼田　和生，廣野　恵一，畑崎　喜芳．多源性心房頻拍により心原性ショックに陥った不整脈誘発性心筋症の 4 か月乳児例．日本小児循環器学会雑誌．2020;36:4:321-327.

16） 社内資料：成人の心機能低下例の特定使用成績調査　調査票.

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 6
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 6
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 8
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 14
2.7.4.2 有害事象 14
2.7.4.2.1 有害事象の解析 14
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 26
2.7.4.3 臨床検査値の評価 26
2.7.4.3.1 治験期間を通しての臨床検査値 26
2.7.4.3.2 個々の臨床的に重要な異常 27
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 27
2.7.4.4.1 心拍数 27
2.7.4.4.2 血圧 27
2.7.4.4.3 経皮的酸素飽和度 27
2.7.4.4.4 12 誘導心電図 47
2.7.4.4.5 体心室駆出率 47
2.7.4.4.6 胸部 X 線による心胸郭比 47
2.7.4.4.7 NYHA 心機能分類／Ross 心機能分類 47
2.7.4.4.8 腎機能検査（クレアチニン、BUN） 47
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 47
2.7.4.5.1 内因性要因 48
2.7.4.5.2 外因性要因 48
2.7.4.5.3 薬物相互作用 48
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 49
2.7.4.5.5 過量投与 49
2.7.4.5.6 薬物乱用 49
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 49
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 50
2.7.4.6 市販後データ 50
2.7.4.6.1 安全性定期報告書 51
2.7.4.6.2 副作用一覧 51
2.7.4.7 付録 57

表

表 2.7.4.1-1　安全性評価試験のデザイン（ONO-1101-31 試験）.....6
表 2.7.4.1-2　安全性評価試験のデザイン（ONO-1101-29 試験）（既提出資料）.....8
表 2.7.4.1-3　治験薬の投与量の分布及び要約統計量（ONO-1101-31 試験）.....10
表 2.7.4.2-1　有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-1101-31 試験）.....15
表 2.7.4.2-2　治験薬投与開始 2 時間後までの有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-1101-31 試験）.....15
表 2.7.4.2-3　最終観察時の左室駆出率で層別した有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-1101-29 試験）.....16
表 2.7.4.2-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-31 試験）.....17
表 2.7.4.2-5　治験薬投与開始 2 時間後までの有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-31 試験）.....18
表 2.7.4.2-6　年齢別有害事象の SOC・PT 別発現頻度.....19
表 2.7.4.2-7　年齢別副作用の SOC・PT 別発現頻度.....20
表 2.7.4.2-8　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-31 試験）.....21
表 2.7.4.2-9　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-1101-31 試験）.....24
表 2.7.4.2-10　被験者ごとの他の重要な有害事象の一覧（投与中止に至った有害事象）.....25
表 2.7.4.2-11　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-1101-31 試験）.....26
表 2.7.4.4-1　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）.....28
表 2.7.4.6-1　重篤な副作用一覧（全適応症、手術時の頻脈性不整脈の再審査期間、2002 年 7 月 4 日から 2010 年 7 月 4 日まで）.....53
表 2.7.4.6-2　重篤な副作用一覧（全適応症、手術後の頻脈性不整脈の再審査期間、2006 年 7 月 4 日から 2011 年 1 月 4 日まで）.....54
表 2.7.4.6-3　重篤な副作用一覧（全適応症、2013 年 7 月 5 日から 2021 年 7 月 4 日まで）.....55
表 2.7.4.6-4　重篤な副作用一覧（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、コアベータの再審査期間、2011 年 1 月 5 日から 2015 年 7 月 4 日まで）.....57

表 2.7.4.6-5　重篤な副作用一覧（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、2013 年 7 月 5 日から 2021 年 7 月 4 日まで） 57

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容又は名称（英語）	内容又は名称（日本語）
Bp	Blood Pressure	血圧
BUN	Blood Urea Nitrogen	尿素窒素
eCRF	electronic Case Report Form	電子症例報告書
eCTD	electronic Common Technical Document	電子化コモン・テクニカル・ドキュメント
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Max	Maximum	最大値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Min	Minimum	最小値
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PKS	Pharmacokinetic Analysis Set	薬物動態解析集団
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
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
QTcB	QT interval corrected using Bazett's formula	Bazett の補正式により心拍数で補正した QT
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia の補正式により心拍数で補正した QT
SAF	Safety Set	安全性評価項目における解析対象集団
SD	Standard Deviation	標準偏差
SOC	System Organ Class	器官別大分類

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

ONO-1101（以下、本剤）の安全性は、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）を対象とした後期第II相／第III相試験（ONO-1101-31 試験）により評価した。ONO-1101-31 試験のデザインを表 2.7.4.1-1 に示した。本治験では安全性評価項目における解析対象集団（SAF）を、治験薬が投与された被験者の集団と定義した。

表 2.7.4.1-1 安全性評価試験のデザイン（ONO-1101-31 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-1101-31）	多施設共同非盲検非対照試験	1 μg/kg/min で静脈内持続投与を開始する。投与中は定められた手順に従い 10 μg/kg/min を超えない用量で調節する。	25 例（SAF）	生後 3 カ月以上 15 歳未満の小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）患者

ONO-1101-31 試験では安全性評価項目として、以下の項目を評価した。

1. 有害事象発現率及びその内容
2. 副作用発現率及びその内容
3. 一般臨床検査
4. 血圧
5. 経皮的酸素飽和度
6. 12 誘導心電図
7. 体心室駆出率
8. 胸部 X 線による心胸郭比
9. ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類／Ross 心機能分類
10. 腎機能検査（クレアチニン、尿素窒素［BUN］）

有害事象は、治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48 時間後又は治験中止時の全ての観察が終了するまでに発生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、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 24.0 を用いて読み替えた。

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 5 段階で判定した。因果関係が否定できないもの、すなわち 1.～3.と判定されたもの若しくは因果関係が不明なものを「副作用」として取り扱うこととした。また、4.及び 5.

と判定された場合は、判定した根拠を電子症例報告書（eCRF）のコメント欄に入力することとした。

1. 明らかに関連あり：
   治験薬投与との間に明白な時間的関係があり、合併症、あるいは他の薬剤又は化学物質で説明できず、治験薬の投与を中止すると臨床的に合理的な反応が起こり、治験薬の投与を再開すると反応が再発することが確認される有害事象
2. 多分関連あり：
   治験薬投与との間に合理的な時間的順序があり、合併症、あるいは他の薬剤又は化学物質に起因すると考えにくく、治験薬を投与中止（再開）すると臨床的に合理的な反応が起こる有害事象
   注記：因果関係を判定する上で、治験薬の再投与は必要ない。
3. 関連ないともいえない：
   治験薬の投与から時間経過に従って起こり、合併症、あるいは他の薬剤又は化学物質でも説明することができる有害事象
   注記：治験薬の投与中止に関する情報がなかったり、不明瞭であってもよい。
4. 関連ありそうにない：
   治験薬投与との時間的関係によらず、治験薬以上に、他の薬剤、化学物質、あるいは基礎疾患で合理的に説明できると考えられる有害事象
5. 関連なし：
   治験薬の投与との時間的な関係から因果関係はありえないと考えられ、他の薬剤、化学物質、あるいは基礎疾患で説明できると考えられる有害事象

また、参考として、成人の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動・粗動）を対象とした後期第II相／第III相試験（ONO-1101-29 試験）（既提出資料）の成績と比較した。ONO-1101-29 試験のデザインを表 2.7.4.1-2 に示した。

なお、ONO-1101-29 試験の成績は「敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈」の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請の提出資料（eCTD 受付番号 [redacted]）の、「1.13.1.2.2-4 第 2 部に相当する資料（心機能低下例における頻脈性不整脈）」に含まれる。

表 2.7.4.1-2　安全性評価試験のデザイン（ONO-1101-29 試験）（既提出資料）

簡略化した試験名（試験番号）	試験の種類	本剤投与量	登録者数	対象患者
後期第II相／第III相試験（ONO-1101-29）	単盲検無作為化実薬対照	1 μg/kg/min で投与開始後、適宜用量調節（上限 10 μg/kg/min）	214	心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動･粗動）患者

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

ONO-1101-31 試験では 30 例が登録され、このうち治験薬が投与された 25 例を SAF とした。有効性評価項目における主たる解析対象集団である Full Analysis Set（FAS）は 25 例であり、SAF のうち FAS から除外された被験者はいなかった。有効性評価項目における副次的な解析対象集団である Per Protocol Set（PPS）は 17 例であり、8 例が PPS から除外された。PPS 除外例の内訳は、処置違反例が 6 例、不適格例が 4 例、早期中止脱落例、投与条件違反例及び主要評価不完備例が各 1 例であった（複数該当例を含む）。薬物動態の評価項目の解析対象集団である Pharmacokinetic Analysis Set（PKS）は 21 例であり、9 例が PKS から除外された。PKS 除外例の内訳は登録例から未投与例 5 例及び薬物動態解析データ不完備例 4 例であった。

治験薬の投与量の分布及び要約統計量を表 2.7.4.1-3、治験薬の平均投与量の分布及び要約統計量を［5.3.5.2-1　表 14.1-6］及び［5.3.5.2-1　表 14.1-7］、治験薬の最大投与量の分布及び要約統計量を［5.3.5.2-1　表 14.1-8］、治験薬の最頻投与量の分布及び要約統計量を［5.3.5.2-1　表 14.1-9］、治験薬の累積投与量の要約統計量を［5.3.5.2-1　表 14.1-10］、治験薬の投与時間、最大投与量到達時間の分布及び要約統計量を［5.3.5.2-1　表 14.1-11］に示した。各投与量及び時間は平均値±標準偏差を示す。

本剤の投与開始 2 時間後の投与量は全体が 7.6±3.2 μg/kg/min、生後 3 カ月以上 1 歳未満が 7.9±3.4 μg/kg/min、1 歳以上 7 歳未満が 7.2±3.3 μg/kg/min、7 歳以上 15 歳未満が 8.7±3.2 μg/kg/min であった。投与開始 2 時間後までの平均投与量は全体が 4.62±1.84 μg/kg/min、生後 3 カ月以上 1 歳未満が 4.86±1.78 μg/kg/min、1 歳以上 7 歳未満が 4.12±1.81 μg/kg/min、7 歳以上 15 歳未満が 6.07±1.72 μg/kg/min であった。治験薬投与期間中の最大投与量は全体が 7.8±3.2 μg/kg/min、生後 3 カ月以上 1 歳未満が 7.9±3.4 μg/kg/min、1 歳以上 7 歳未満が 7.5±3.2 μg/kg/min、7 歳以上 15 歳未満が 8.7±3.2 μg/kg/min であった。最頻投与量は全体が 5.8±3.6 μg/kg/min、生後 3 カ月以上 1 歳未満が 5.9±3.3 μg/kg/min、1 歳以上 7 歳未満が 5.2±3.7 μg/kg/min、7 歳以上 15 歳未満が 7.7±4.9 μg/kg/min であった。

投与時間は全体が 22.40±23.96 時間、生後 3 カ月以上 1 歳未満が 18.18±20.84 時間、1 歳以上 7 歳未満が 28.59±27.17 時間、7 歳以上 15 歳未満が 8.21±9.74 時間であった。最大投与

2.7.4 臨床的安全性
ランジオロール塩酸塩（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈）

量到達時間は全体が 1.23±0.67 時間、生後 3 カ月以上 1 歳未満が 1.19±0.63 時間、1 歳以上 7 歳未満が 1.32±0.77 時間、7 歳以上 15 歳未満が 0.99±0.41 時間であり、全体で 96.0%の被験者が投与開始 2 時間後までに最大投与量まで増量されていた。

表 2.7.4.1-3　治験薬の投与量の分布及び要約統計量（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

全体	ONO-1101									
	治験薬投与開始後（時間）									
治験薬投与量（μg/kg/min）	治験薬投与開始時	0.5	1	2	3	6	12	24	48	72
1	25 (100.0)	4 (16.0)	3 (12.0)	3 (12.5)	3 (16.7)	4 (25.0)	3 (23.1)	2 (28.6)	1 (20.0)	0
2	0	6 (24.0)	0	0	0	0	1 (7.7)	0	2 (40.0)	0
3	0	9 (36.0)	2 (8.0)	0	0	0	1 (7.7)	2 (28.6)	0	0
4	0	4 (16.0)	3 (12.0)	0	0	2 (12.5)	1 (7.7)	0	1 (20.0)	0
5	0	1 (4.0)	6 (24.0)	3 (12.5)	4 (22.2)	4 (25.0)	4 (30.8)	1 (14.3)	0	0
6	0	1 (4.0)	4 (16.0)	2 (8.3)	3 (16.7)	2 (12.5)	2 (15.4)	0	0	0
7	0	0	3 (12.0)	2 (8.3)	1 (5.6)	1 (6.3)	0	1 (14.3)	0	0
8	0	0	2 (8.0)	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	3 (12.5)	3 (16.7)	1 (6.3)	0	0	0	0
10	0	0	2 (8.0)	9 (37.5)	4 (22.2)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (14.3)	1 (20.0)	1 (100.0)
>10	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	0
n	25	25	25	24	18	16	13	7	5	1
Mean (SD)	1.0 (0.0)	2.8 (1.3)	5.3 (2.4)	7.6 (3.2)	6.4 (3.1)	5.0 (3.0)	4.2 (2.6)	4.3 (3.3)	3.8 (3.6)	10 (-)
Median	1.0	3.0	5.0	9.0	6.0	5.0	5.0	3.0	2.0	10
Min - Max	1 - 1	1 - 6	1 - 10	1 - 11	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10	10 - 10

投与量（μg/kg/min）＝（1000×薬液濃度（mg/mL）×投与速度（mL/時間））／（60×体重（kg））

表 2.7.4.1-3　治験薬の投与量の分布及び要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

≤1	ONO-1101									
	治験薬投与開始後（時間）									
治験薬投与量（μg/kg/min）	治験薬投与開始時	0.5	1	2	3	6	12	24	48	72
1	9 (100.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (25.0)	1 (50.0)	0	0
2	0	2 (22.2)	0	0	0	0	0	0	1 (100.0)	0
3	0	3 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0	0
4	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	2 (33.3)	1 (25.0)	0	0	0
5	0	1 (11.1)	3 (33.3)	2 (22.2)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (50.0)	0	0	0
6	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	2 (22.2)	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	1 (11.1)	1 (16.7)	0	0	0	0	0
10	0	0	0	4 (44.4)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0
>10	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0
n	9	9	9	9	6	6	4	2	1	0
Mean (SD)	1.0 (0.0)	2.7 (1.3)	5.4 (2.2)	7.9 (3.4)	6.7 (3.6)	4.8 (2.9)	3.8 (1.9)	2.0 (1.4)	2 (-)	- (-)
Median	1.0	3.0	5.0	10.0	7.0	4.5	4.5	2.0	2	-
Min - Max	1 - 1	1 - 5	1 - 8	1 - 11	1 - 10	1 - 10	1 - 5	1 - 3	2 - 2	- - -

投与量（μg/kg/min）＝（1000×薬液濃度（mg/mL）×投与速度（mL/時間））／（60×体重（kg））

表 2.7.4.1-3　治験薬の投与量の分布及び要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

1 - <7	ONO-1101									
	治験薬投与開始後（時間）									
治験薬投与量（μg/kg/min）	治験薬投与開始時	0.5	1	2	3	6	12	24	48	72
1	13 (100.0)	2 (15.4)	2 (15.4)	2 (16.7)	2 (18.2)	3 (33.3)	2 (25.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	0
2	0	4 (30.8)	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
3	0	4 (30.8)	2 (15.4)	0	0	0	1 (12.5)	1 (20.0)	0	0
4	0	2 (15.4)	2 (15.4)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
5	0	0	2 (15.4)	0	1 (9.1)	1 (11.1)	2 (25.0)	1 (20.0)	0	0
6	0	1 (7.7)	3 (23.1)	2 (16.7)	3 (27.3)	2 (22.2)	2 (25.0)	0	0	0
7	0	0	1 (7.7)	2 (16.7)	1 (9.1)	1 (11.1)	0	1 (20.0)	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	2 (16.7)	2 (18.2)	1 (11.1)	0	0	0	0
10	0	0	1 (7.7)	4 (33.3)	2 (18.2)	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (20.0)	1 (25.0)	1 (100.0)
>10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
n	13	13	13	12	11	9	8	5	4	1
Mean (SD)	1.0 (0.0)	2.8 (1.4)	4.7 (2.5)	7.2 (3.3)	6.4 (3.2)	5.1 (3.4)	4.6 (3.0)	5.2 (3.5)	4.3 (4.0)	10 (-)
Median	1.0	3.0	5.0	8.0	6.0	6.0	5.0	5.0	3.0	10
Min - Max	1 - 1	1 - 6	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10	10 - 10

投与量（μg/kg/min）＝（1000×薬液濃度（mg/mL）×投与速度（mL/時間））／（60×体重（kg））

表 2.7.4.1-3　治験薬の投与量の分布及び要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

7 - <15	ONO-1101									
	治験薬投与開始後（時間）									
治験薬投与量（μg/kg/min）	治験薬投与開始時	0.5	1	2	3	6	12	24	48	72
1	3 (100.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	1 (100.0)	0	0	0
3	0	2 (66.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (100.0)	1 (100.0)	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0
>10	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0
n	3	3	3	3	1	1	1	0	0	0
Mean (SD)	1.0 (0.0)	3.3 (0.6)	7.3 (2.5)	8.7 (3.2)	5 (-)	5 (-)	2 (-)	- (-)	- (-)	- (-)
Median	1.0	3.0	7.0	10.0	5	5	2	-	-	-
Min - Max	1 - 1	3 - 4	5 - 10	5 - 11	5 - 5	5 - 5	2 - 2	- - -	- - -	- - -

投与量（μg/kg/min）＝（1000×薬液濃度（mg/mL）×投与速度（mL/時間））／（60×体重（kg））

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.1-5］

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

ONO-1101-31 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-1101-31 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。治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48 時間後又は治験中止時の全ての観察が終了するまでに、有害事象は 25 例中 10 例（40.0%）に認められた。このうち、副作用は 6 例（24.0%）に認められた。

治験薬投与開始 2 時間後までの有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-2 に示した。治験薬投与開始から治験薬投与開始 2 時間後までに、有害事象は 25 例中 7 例（28.0%）に認められた。このうち、副作用は 5 例（20.0%）に認められた。多くの有害事象が治験薬投与開始 2 時間後までに認められた。

投与中止に至った有害事象は 1 例（4.0%）に認められ、当該事象（血圧低下）は副作用と判定された。

重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

なお、ONO-1101-29 試験の ONO-1101 群では、治験期間中に有害事象は 93 例中 30 例（32.3%）、副作用は 93 例中 8 例（8.6%）に、治験薬投与開始 2 時間後までに有害事象は 93 例中 8 例（8.6%）、副作用は 93 例中 5 例（5.4%）に認められた［eCTD 受付番号 [redacted] 1.13.1.2.2-4 第 2 部に相当する資料（心機能低下例における頻脈性不整脈）参照］。

また、ONO-1101-31 試験では、先天性心疾患の手術後 7 日以内の被験者が 80%を占めており、ONO-1101-29 試験の対象集団よりも心機能が低下していると考えられる。そのため、ONO-1101-29 試験の中でより心機能が低下した集団である最終観察時の左室駆出率が 50%以下の被験者とも結果を比較検討した。ONO-1101-29 試験の最終観察時の左室駆出率で層別した有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-3 に示した。最終観察時の左室駆出率が 50%以下の被験者では、ONO-1101 群の有害事象は 21/65 例（32.3%）、副作用は 7/65 例（10.8%）に認められた。ONO-1101-31 試験の有害事象及び副作用の発現頻度は、ONO-1101-29 試験の全体及び最終観察時の左室駆出率が 50%以下の被験者の集団の結果と同程度と考えられた。

表 2.7.4.2-1　有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 25 n (%)
有害事象発現例	10 (40.0)
重篤な有害事象発現例	0
有害事象による投与中止例	1 (　4.0)
副作用発現例	6 (24.0)
重篤な副作用発現例	0
副作用による投与中止例	1 (　4.0)
死亡例	0

治験薬との因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連ありそうにない」、「関連なし」の5段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合、又は因果関係が不明な場合に、副作用として集計した。

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3-1.1］

表 2.7.4.2-2　治験薬投与開始 2 時間後までの有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 25 n (%)
有害事象発現例	7 (28.0)
重篤な有害事象発現例	0
有害事象による投与中止例	1 (　4.0)
副作用発現例	5 (20.0)
重篤な副作用発現例	0
副作用による投与中止例	1 (　4.0)
死亡例	0

治験薬との因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連ありそうにない」、「関連なし」の5段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合、又は因果関係が不明な場合に、副作用として集計した。

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3-1.2］

表 2.7.4.2-3　最終観察時の左室駆出率で層別した有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-1101-29 試験）

解析対象集団：SAF

因果関係	有害事象				副作用			
最終観察時の左室駆出率	ONO-1101群		ジゴキシン群		ONO-1101群		ジゴキシン群	
50.0%以下	21 / 65	(32.3)	28 / 79	(35.4)	7 / 65	(10.8)	1 / 79	(1.3)
50.0%超	7 / 23	(30.4)	7 / 27	(25.9)	1 / 23	(4.3)	0 / 27	(0.0)
全体	28 / 88	(31.8)	35 / 106	(33.0)	8 / 88	(9.1)	1 / 106	(0.9)

（ ）内は割合（%）を示す.

引用：注射用オノアクト 50　心機能低下例における頻脈性不整脈　[redacted]照会事項の回答（提出年月日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られた有害事象

ONO-1101-31 試験の有害事象及び副作用の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.4.2-4 に示した。治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48 時間後又は治験中止時の全ての観察が終了するまでに、2 例以上に認められた有害事象は、25 例中、血圧低下が 4 例（16.0%）、発熱、低血圧及び落ち着きのなさが各 2 例（8.0%）であった。このうち、副作用は、25 例中、血圧低下が 3 例（12.0%）、低血圧が 2 例（8.0%）で認められた。

治験薬投与開始 2 時間後までの有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-5 に示した。治験薬投与開始から治験薬投与開始 2 時間後までに、2 例以上に認められた有害事象は、25 例中、血圧低下が 3 例（12.0%）、低血圧が 2 例（8.0%）であり、いずれの事象も副作用と判定された。

表 2.7.4.2-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

SOC PT	ONO-1101 N = 25 有害事象 n (%)	副作用 n (%)
全体	10 (40.0)	6 (24.0)
臨床検査	5 (20.0)	3 (12.0)
血圧低下	4 (16.0)	3 (12.0)
血中尿素増加	1 (4.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (12.0)	0
発熱	2 (8.0)	0
穿刺部位腫脹	1 (4.0)	0
血管障害	3 (12.0)	3 (12.0)
低血圧	2 (8.0)	2 (8.0)
チアノーゼ	1 (4.0)	0
末梢冷感	1 (4.0)	1 (4.0)
精神障害	2 (8.0)	0
落ち着きのなさ	2 (8.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (8.0)	0
胸水	1 (4.0)	0
呼吸不全	1 (4.0)	0
呼吸補助筋の動員	1 (4.0)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (8.0)	0
紅斑	1 (4.0)	0
蕁麻疹	1 (4.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.0)	0
鎮静合併症	1 (4.0)	0

MedDRA/J Ver. 24.0
治験薬との因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連ありそうにない」、「関連なし」の5段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合、又は因果関係が不明な場合に、副作用として集計した。

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3-1.3］

表 2.7.4.2-5　治験薬投与開始 2 時間後までの有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 25	
SOC PT	有害事象 n (%)	副作用 n (%)
全体	7 (28.0)	5 (20.0)
臨床検査	3 (12.0)	3 (12.0)
血圧低下	3 (12.0)	3 (12.0)
血管障害	3 (12.0)	2 (8.0)
低血圧	2 (8.0)	2 (8.0)
チアノーゼ	1 (4.0)	0
精神障害	1 (4.0)	0
落ち着きのなさ	1 (4.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.0)	0
呼吸不全	1 (4.0)	0

MedDRA/J Ver. 24.0
治験薬との因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連ありそうにない」、「関連なし」の5段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合、又は因果関係が不明な場合に、副作用として集計した。

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3-1.4］

年齢別有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-6、年齢別副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-7 に示した。生後 3 カ月以上 1 歳未満では、9 例中、有害事象は 2 例（22.2%）に認められ、いずれの事象も因果関係は否定された。有害事象の内訳は、発熱が 2 例（22.2%）、蕁麻疹が 1 例（11.1%）であった。1 歳以上 7 歳未満では、13 例中、有害事象は 6 例（46.2%）、副作用は 4 例（30.8%）に認められた。有害事象の内訳は、13 例中、血圧低下が 4 例（30.8%）、落ち着きのなさが 2 例（15.4%）、血中尿素増加、穿刺部位腫脹、チアノーゼ、末梢冷感、胸水、呼吸不全、呼吸補助筋の動員、紅斑及び鎮静合併症が各 1 例（7.7%）であった。副作用の内訳は、13 例中、血圧低下が 3 例（23.1%）、末梢冷感が 1 例（7.7%）であった。7 歳以上 15 歳未満では、3 例中、有害事象は 2 例（66.7%）に認められ、いずれの事象も副作用と判定された。副作用の内訳は、低血圧が 2 例（66.7%）であった。

表 2.7.4.2-6　年齢別有害事象の SOC・PT 別発現頻度

解析対象集団：SAF

	ONO-1101		
	年齢		
SOC PT	<1 N = 9 n (%)	1 - <7 N = 13 n (%)	7 - <15 N = 3 n (%)
全体	2 (22.2)	6 (46.2)	2 (66.7)
臨床検査	0	5 (38.5)	0
血圧低下	0	4 (30.8)	0
血中尿素増加	0	1 (7.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (22.2)	1 (7.7)	0
発熱	2 (22.2)	0	0
穿刺部位腫脹	0	1 (7.7)	0
血管障害	0	1 (7.7)	2 (66.7)
低血圧	0	0	2 (66.7)
チアノーゼ	0	1 (7.7)	0
末梢冷感	0	1 (7.7)	0
精神障害	0	2 (15.4)	0
落ち着きのなさ	0	2 (15.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (15.4)	0
胸水	0	1 (7.7)	0
呼吸不全	0	1 (7.7)	0
呼吸補助筋の動員	0	1 (7.7)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (11.1)	1 (7.7)	0
紅斑	0	1 (7.7)	0
蕁麻疹	1 (11.1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (7.7)	0
鎮静合併症	0	1 (7.7)	0

MedDRA/J Ver. 24.0

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3-1.5］

表 2.7.4.2-7　年齢別副作用の SOC・PT 別発現頻度

解析対象集団：SAF

	ONO-1101		
	年齢		
SOC PT	<1 N = 9 n (%)	1 - <7 N = 13 n (%)	7 - <15 N = 3 n (%)
全体	0	4 (30.8)	2 (66.7)
臨床検査	0	3 (23.1)	0
血圧低下	0	3 (23.1)	0
血管障害	0	1 (7.7)	2 (66.7)
低血圧	0	0	2 (66.7)
末梢冷感	0	1 (7.7)	0

MedDRA/J Ver. 24.0
治験薬との因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連ありそうにない」、「関連なし」の5段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合、又は因果関係が不明な場合に、副作用として集計した。

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3-1.6］

ONO-1101-31 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 2.7.4.2-8 に示した。有害事象の程度は、25 例中、軽度が 7 例（28.0%）、中等度が 3 例（12.0%）であり、高度な有害事象は認められなかった。副作用の程度は、25 例中、軽度が 3 例（12.0%）、中等度が 3 例（12.0%）であった。

表 2.7.4.2-8　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	ONO-1101 N = 25 有害事象 n (%)	 副作用 n (%)
全体	10 (40.0)	6 (24.0)
軽度	7 (28.0)	3 (12.0)
中等度	3 (12.0)	3 (12.0)
臨床検査	5 (20.0)	3 (12.0)
軽度	3 (12.0)	1 (4.0)
中等度	2 (8.0)	2 (8.0)
血圧低下	4 (16.0)	3 (12.0)
軽度	2 (8.0)	1 (4.0)
中等度	2 (8.0)	2 (8.0)
血中尿素増加	1 (4.0)	0
軽度	1 (4.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (12.0)	0
軽度	3 (12.0)	0
発熱	2 (8.0)	0
軽度	2 (8.0)	0
穿刺部位腫脹	1 (4.0)	0
軽度	1 (4.0)	0
血管障害	3 (12.0)	3 (12.0)
軽度	2 (8.0)	2 (8.0)
中等度	1 (4.0)	1 (4.0)
低血圧	2 (8.0)	2 (8.0)
軽度	2 (8.0)	2 (8.0)
チアノーゼ	1 (4.0)	0
中等度	1 (4.0)	0

表 2.7.4.2-8　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-31 試験）

（続き 1）

解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	ONO-1101 N = 25 有害事象 n (%)	 副作用 n (%)
末梢冷感	1 (4.0)	1 (4.0)
中等度	1 (4.0)	1 (4.0)
精神障害	2 (8.0)	0
軽度	1 (4.0)	0
中等度	1 (4.0)	0
落ち着きのなさ	2 (8.0)	0
軽度	1 (4.0)	0
中等度	1 (4.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (8.0)	0
軽度	1 (4.0)	0
中等度	1 (4.0)	0
胸水	1 (4.0)	0
中等度	1 (4.0)	0
呼吸不全	1 (4.0)	0
軽度	1 (4.0)	0
呼吸補助筋の動員	1 (4.0)	0
軽度	1 (4.0)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (8.0)	0
軽度	2 (8.0)	0
紅斑	1 (4.0)	0
軽度	1 (4.0)	0
蕁麻疹	1 (4.0)	0
軽度	1 (4.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.0)	0
軽度	1 (4.0)	0

表 2.7.4.2-8　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-31 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

SOC	ONO-1101 N = 25	
PT	有害事象	副作用
程度	n (%)	n (%)
鎮静合併症	1 (4.0)	0
軽度	1 (4.0)	0

MedDRA/J Ver. 24.0
治験薬との因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連ありそうにない」、「関連なし」の5段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合、又は因果関係が不明な場合に、副作用として集計した。

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3-1.7］

2.7.4.2.1.2　死亡

本治験において、死亡した被験者は認められなかった。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

本治験において、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.4　その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、徐脈、心不全に関する有害事象を検討した。

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 2.7.4.2-9 に、投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2-10 に示した。投与中止に至った有害事象は、25 例中 1 例に血圧低下が認められ、当該事象は治験薬との因果関係が否定されなかった。

特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-11 に示した。血圧低下に関する有害事象（血圧低下及び低血圧）は 25 例中 6 例（24.0%）、副作用は 25 例中 5 例（20.0%）に認められた。血圧低下の副作用の程度は、3 例が軽度、2 例が中等度であり、高度の事象は認められなかった。中等度の 2 例のうち 1 例は治験薬の投与中止及びペーシングの処置により、もう 1 例は輸液の処置により回復した。軽度の 3 例は治験薬の投与継続中に処置なく回復した。

徐脈及び心不全に関する有害事象は認められなかった。

なお、ONO-1101-29 試験の ONO-1101 群において、血圧低下に関する有害事象は 93 例中 7 例（7.5%）に認められ、その程度は軽度が 3 例、中等度が 4 例であった。また、最終観察時の左室駆出率が 50%以下の被験者における ONO-1101 群の血圧低下（収縮期血圧低下及び血圧低下を含む）の有害事象は 5/65 例（7.7%）で認められ、その程度は軽度が 3 例、中等度が 2 例であった。ONO-1101-31 試験で ONO-1101-29 試験と比較して血圧低下に関する有害事象の発現率が高かったが、血圧低下の重症度は同程度であり、本剤の減量若しくは中止、又は適切な処置により回復すると考えられることから、小児において安全性上のリスクが増大することはないと考えられた。

表 2.7.4.2-9　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-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 25	
SOC PT	有害事象 n (%)	副作用 n (%)
全体	1 (4.0)	1 (4.0)
臨床検査	1 (4.0)	1 (4.0)
血圧低下	1 (4.0)	1 (4.0)

MedDRA/J Ver. 24.0
治験薬との因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連ありそうにない」、「関連なし」の5段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合、又は因果関係が不明な場合に、副作用として集計した。

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3-1.8］

表 2.7.4.2-10　被験者ごとの他の重要な有害事象の一覧（投与中止に至った有害事象）

解析対象集団：SAF

被験者識別コード	年齢/性別	有害事象名（医師記載名） [MedDRA基本語（日）]	重篤度[内訳][a)]	発現日時 [発現までの時間（h）][b)]	程度（重症度）	治験薬の投与継続の判断	治験薬以外の処置	治験薬との因果関係	経過 経過観察日時 [持続期間（h）]	コメント
[redacted]	[redacted]歳[redacted]カ月/[redacted]	血圧低下[血圧低下]	非重篤	20[redacted]/01/26 22:21 [0.9]	中等度	中止	有	多分関連あり	回復 20[redacted]/01/27 21:00 [22.7]	回復時Bp 82/51mmHg 発現時Bp 54/42mmHg

性別（F：女性，M：男性）
MedDRA/J Ver. 24.0
a）1：死に至るもの，2：生命を脅かすもの，3：治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの，4：永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの，5：先天異常を来すもの，6：その他，医学的に重要な状態と判断される事象
b）初回治験薬投与日時を基準とした事象発現までの時間

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 16.2.7-06］

表 2.7.4.2-11　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 25	
カテゴリ PT	有害事象 n (%)	副作用 n (%)
血圧低下に関する事象	6 (24.0)	5 (20.0)
血圧低下	4 (16.0)	3 (12.0)
低血圧	2 (　8.0)	2 (　8.0)

MedDRA/J Ver. 24.0
治験薬との因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連ありそうにない」、「関連なし」の5段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合、又は因果関係が不明な場合に、副作用として集計した。

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3-1.10］

2.7.4.2.1.5　　器官別又は症候群別有害事象の解析

ONO-1101-31 試験の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-4 に示した。SOC 別で発現率が高かった有害事象のカテゴリは、25 例中、臨床検査が 5 例（20.0%）、一般・全身障害および投与部位の状態並びに血管障害が各 3 例（12.0%）、精神障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害並びに皮膚および皮下組織障害が各 2 例（8.0%）、傷害、中毒および処置合併症が 1 例（4.0%）であった。

SOC 別の副作用は、25 例中、臨床検査及び血管障害が各 3 例（12.0%）に認められた。

2.7.4.2.2　　個別有害事象の文章による説明

ONO-1101-31 試験のその他の重要な有害事象の詳細については、［5.3.5.2-1　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-1101-31 試験の臨床検査値の推移（血液学的検査）を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.11］、臨床検査値の推移（血液生化学的検査）を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.12］に示した。また、臨床検査及び腎機能検査の異常値の発現頻度を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.14］に示した。治験薬投与前から治験薬投与 72 時間後又は治験薬投与終了（中止）時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認められたが、腎機能検査に関する事

象（血中尿素増加）（2.7.4.4.8　腎機能検査（クレアチニン、BUN）参照）以外の有害事象は発生せず、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、血圧低下が 25 例中 4 例（16.0%）及び血中尿素増加が 25 例中 1 例（4.0%）に認められた。血圧低下については 2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象、血中尿素増加については 2.7.4.4.8　腎機能検査（クレアチニン、BUN）に示した。

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-1101-31 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、心拍数の推移を［2.7.3.3.2.2　有効性の副次評価項目　1）心拍数］に示した。心拍数に関する有害事象は認められなかった。

2.7.4.4.2　　血圧

ONO-1101-31 試験における収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧及び最低血圧の要約統計量を表 2.7.4.4-1 に示した。全体、生後 3 カ月以上 1 歳未満、及び 1 歳以上 7 歳未満の区分では、治験薬投与開始から治験薬投与終了 48 時間後までを通じて、収縮期血圧及び拡張期血圧に大きな変動は認められなかった。7 歳以上 15 歳未満では、収縮期血圧（平均値±標準偏差）は治験薬投与開始前が 102.3±5.9 mmHg、治験薬投与開始 2 時間後が 85.7±4.7 mmHg であり低下が認められたものの、治験薬終了 48 時間後では 99.7±5.7 mmHg であり、治験薬投与開始前と同程度であった。

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。

2.7.4.4.3　　経皮的酸素飽和度

ONO-1101-31 試験における経皮的酸素飽和度の要約統計量を表 2.7.4.4-1 に示した。経皮的酸素飽和度に大きな変動は認められなかった。

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
収縮期血圧（mmHg）				
実測値				
治験薬投与直前				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	79.1 (11.6)	85.2 (16.3)	102.3 (5.9)	85.0 (15.2)
Median	82.0	84.0	100.0	85.0
Min - Max	63 - 98	55 - 108	98 - 109	55 - 109
治験薬投与30分後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	79.0 (13.5)	82.3 (17.6)	97.3 (5.7)	82.9 (15.8)
Median	75.0	83.0	99.0	84.0
Min - Max	62 - 98	54 - 120	91 - 102	54 - 120
治験薬投与1時間後				
n	8	13	3	24
Mean (SD)	74.5 (13.9)	81.5 (16.5)	92.3 (16.1)	80.5 (16.0)
Median	69.5	79.0	99.0	78.5
Min - Max	55 - 96	54 - 111	74 - 104	54 - 111
治験薬投与2時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	83.7 (12.9)	85.9 (17.1)	85.7 (4.7)	85.0 (14.2)
Median	80.0	83.5	84.0	83.0
Min - Max	62 - 97	67 - 127	82 - 91	62 - 127
治験薬投与3時間後				
n	6	11	1	18
Mean (SD)	85.5 (15.9)	87.5 (16.2)	68 (-)	85.8 (15.8)
Median	82.0	87.0	68	86.0
Min - Max	69 - 108	64 - 122	68 - 68	64 - 122
治験薬投与6時間後				
n	6	9	1	16
Mean (SD)	85.0 (17.3)	90.9 (16.8)	96 (-)	89.0 (16.2)
Median	85.0	85.0	96	87.0
Min - Max	61 - 105	75 - 131	96 - 96	61 - 131

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与12時間後				
n	4	8	1	13
Mean (SD)	82.8 (18.0)	88.6 (13.2)	102 (-)	87.8 (14.5)
Median	78.5	89.0	102	88.0
Min - Max	68 - 106	67 - 114	102 - 102	67 - 114
治験薬投与24時間後				
n	2	5	0	7
Mean (SD)	74.0 (4.2)	85.8 (8.3)	-	82.4 (9.1)
Median	74.0	87.0	-	85.0
Min - Max	71 - 77	73 - 96	-	71 - 96
治験薬投与48時間後				
n	1	4	0	5
Mean (SD)	75 (-)	83.5 (8.9)	-	81.8 (8.6)
Median	75	84.5	-	82.0
Min - Max	75 - 75	72 - 93	-	72 - 93
治験薬投与72時間後				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	73 (-)	-	73 (-)
Median	-	73	-	73
Min - Max	-	73 - 73	-	73 - 73
治験薬投与終了（中止）時				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	84.4 (17.1)	88.0 (17.1)	86.3 (6.0)	86.5 (15.8)
Median	85.0	86.0	87.0	86.0
Min - Max	58 - 110	56 - 113	80 - 92	56 - 113
治験薬投与終了（中止）0.5時間後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	83.9 (18.6)	92.8 (10.2)	88.3 (4.7)	89.0 (13.6)
Median	85.0	93.0	90.0	90.0
Min - Max	61 - 109	77 - 112	83 - 92	61 - 112

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与終了（中止）1時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	83.1 (22.2)	89.2 (12.8)	93.3 (11.7)	87.4 (16.6)
Median	83.0	86.0	98.0	86.0
Min - Max	54 - 120	70 - 117	80 - 102	54 - 120
治験薬投与終了（中止）48時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	85.9 (16.3)	93.1 (15.1)	99.7 (5.7)	91.2 (15.1)
Median	82.0	91.0	98.0	90.5
Min - Max	63 - 122	72 - 127	95 - 106	63 - 127
治験中止時				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	82 (-)	-	82 (-)
Median	-	82	-	82
Min - Max	-	82 - 82	-	82 - 82
変化量				
治験薬投与30分後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	-0.1 (11.6)	-2.8 (8.1)	-5.0 (7.8)	-2.1 (9.3)
Median	-2.0	-2.0	-9.0	-2.0
Min - Max	-14 - 20	-19 - 13	-10 - 4	-19 - 20
治験薬投与1時間後				
n	8	13	3	24
Mean (SD)	-4.3 (11.2)	-3.6 (13.7)	-10.0 (21.7)	-4.6 (13.5)
Median	-5.0	-3.0	1.0	-1.5
Min - Max	-16 - 9	-27 - 23	-35 - 4	-35 - 23
治験薬投与2時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	4.6 (11.4)	0.1 (12.8)	-16.7 (10.0)	-0.3 (13.3)
Median	10.0	-3.0	-16.0	-1.0
Min - Max	-16 - 20	-17 - 22	-27 - -7	-27 - 22

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与3時間後				
n	6	11	1	18
Mean (SD)	4.3 (14.4)	1.3 (18.6)	-41 (-)	-0.1 (19.3)
Median	3.0	-6.0	-41	-4.0
Min - Max	-14 - 26	-20 - 32	-41 - -41	-41 - 32
治験薬投与6時間後				
n	6	9	1	16
Mean (SD)	3.8 (17.6)	7.2 (20.0)	-13 (-)	4.7 (18.5)
Median	9.5	4.0	-13	3.5
Min - Max	-25 - 19	-18 - 39	-13 - -13	-25 - 39
治験薬投与12時間後				
n	4	8	1	13
Mean (SD)	1.8 (14.7)	1.4 (18.2)	-7 (-)	0.8 (15.9)
Median	2.0	2.0	-7	-2.0
Min - Max	-16 - 19	-26 - 30	-7 - -7	-26 - 30
治験薬投与24時間後				
n	2	5	0	7
Mean (SD)	-3.5 (6.4)	5.0 (10.9)	-	2.6 (10.2)
Median	-3.5	1.0	-	1.0
Min - Max	-8 - 1	-3 - 24	-	-8 - 24
治験薬投与48時間後				
n	1	4	0	5
Mean (SD)	5 (-)	4.5 (5.1)	-	4.6 (4.4)
Median	5	5.5	-	5.0
Min - Max	5 - 5	-2 - 9	-	-2 - 9
治験薬投与72時間後				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	10 (-)	-	10 (-)
Median	-	10	-	10
Min - Max	-	10 - 10	-	10 - 10

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 4）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与終了（中止）時				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	5.3 (9.1)	2.8 (21.0)	-16.0 (11.8)	1.5 (17.5)
Median	3.0	-2.0	-13.0	-1.0
Min - Max	-5 - 23	-25 - 58	-29 - -6	-29 - 58
治験薬投与終了（中止）0.5時間後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	4.8 (9.4)	7.6 (17.1)	-14.0 (5.2)	4.0 (15.0)
Median	0.0	0.0	-17.0	-1.0
Min - Max	-7 - 22	-11 - 51	-17 - -8	-17 - 51
治験薬投与終了（中止）1時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	4.0 (15.6)	4.3 (18.3)	-9.0 (12.1)	2.5 (16.6)
Median	-2.0	3.0	-11.0	-2.0
Min - Max	-10 - 33	-20 - 46	-20 - 4	-20 - 46
治験薬投与終了（中止）48時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	6.8 (13.2)	7.3 (25.4)	-2.7 (9.7)	5.8 (19.7)
Median	6.0	0.0	-5.0	0.0
Min - Max	-5 - 36	-26 - 72	-11 - 8	-26 - 72
治験中止時				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	5 (-)	-	5 (-)
Median	-	5	-	5
Min - Max	-	5 - 5	-	5 - 5
拡張期血圧（mmHg）				
実測値				
治験薬投与直前				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	50.4 (6.8)	51.5 (8.7)	57.7 (6.1)	51.8 (7.9)
Median	48.0	53.0	59.0	52.0
Min - Max	44 - 62	36 - 69	51 - 63	36 - 69

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 5）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与30分後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	50.6 (6.7)	51.3 (9.3)	56.3 (8.6)	51.6 (8.2)
Median	48.0	51.0	58.0	49.0
Min - Max	44 - 65	33 - 72	47 - 64	33 - 72
治験薬投与1時間後				
n	8	13	3	24
Mean (SD)	48.6 (9.5)	49.5 (6.3)	50.7 (6.8)	49.3 (7.3)
Median	46.0	48.0	53.0	47.5
Min - Max	38 - 69	41 - 62	43 - 56	38 - 69
治験薬投与2時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	52.9 (8.6)	52.1 (9.5)	47.7 (3.1)	51.8 (8.5)
Median	54.0	50.0	47.0	50.5
Min - Max	42 - 68	43 - 73	45 - 51	42 - 73
治験薬投与3時間後				
n	6	11	1	18
Mean (SD)	48.2 (4.8)	54.1 (8.8)	43 (-)	51.5 (8.0)
Median	48.0	52.0	43	51.5
Min - Max	43 - 54	41 - 75	43 - 43	41 - 75
治験薬投与6時間後				
n	6	9	1	16
Mean (SD)	53.3 (10.5)	52.4 (10.3)	44 (-)	52.3 (9.9)
Median	50.5	49.0	44	48.5
Min - Max	41 - 71	46 - 79	44 - 44	41 - 79
治験薬投与12時間後				
n	4	8	1	13
Mean (SD)	49.3 (6.9)	51.3 (10.4)	47 (-)	50.3 (8.8)
Median	48.5	47.5	47	47.0
Min - Max	42 - 58	41 - 70	47 - 47	41 - 70

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 6）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与24時間後				
n	2	5	0	7
Mean (SD)	48.0 (1.4)	47.4 (2.8)	-	47.6 (2.4)
Median	48.0	48.0	-	48.0
Min - Max	47 - 49	44 - 50	-	44 - 50
治験薬投与48時間後				
n	1	4	0	5
Mean (SD)	49 (-)	54.0 (13.0)	-	53.0 (11.5)
Median	49	53.5	-	50.0
Min - Max	49 - 49	39 - 70	-	39 - 70
治験薬投与72時間後				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	39 (-)	-	39 (-)
Median	-	39	-	39
Min - Max	-	39 - 39	-	39 - 39
治験薬投与終了（中止）時				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	51.6 (8.1)	48.9 (8.6)	50.7 (11.0)	50.1 (8.4)
Median	51.0	50.0	56.0	51.0
Min - Max	38 - 67	35 - 66	38 - 58	35 - 67
治験薬投与終了（中止）0.5時間後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	51.3 (8.0)	51.5 (6.6)	51.7 (11.6)	51.4 (7.3)
Median	52.0	52.0	50.0	52.0
Min - Max	43 - 66	35 - 60	41 - 64	35 - 66
治験薬投与終了（中止）1時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	52.0 (12.0)	50.4 (9.3)	54.7 (8.1)	51.5 (10.0)
Median	53.0	49.5	56.0	51.0
Min - Max	39 - 73	33 - 66	46 - 62	33 - 73

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 7）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与終了（中止）48時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	49.3 (7.8)	54.5 (8.0)	54.0 (13.5)	52.5 (8.6)
Median	47.0	54.0	50.0	52.0
Min - Max	36 - 61	44 - 67	43 - 69	36 - 69
治験中止時				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	53 (-)	-	53 (-)
Median	-	53	-	53
Min - Max	-	53 - 53	-	53 - 53
変化量				
治験薬投与30分後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	0.1 (6.1)	-0.2 (8.5)	-1.3 (12.9)	-0.2 (7.9)
Median	1.0	-1.0	-5.0	0.0
Min - Max	-11 - 8	-16 - 19	-12 - 13	-16 - 19
治験薬投与1時間後				
n	8	13	3	24
Mean (SD)	-2.6 (8.1)	-2.0 (8.9)	-7.0 (1.0)	-2.8 (8.0)
Median	0.5	-3.0	-7.0	-3.5
Min - Max	-16 - 7	-18 - 10	-8 - -6	-18 - 10
治験薬投与2時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	2.4 (11.8)	1.3 (10.1)	-10.0 (5.3)	0.3 (10.7)
Median	-2.0	1.5	-12.0	-2.5
Min - Max	-15 - 24	-19 - 15	-14 - -4	-19 - 24
治験薬投与3時間後				
n	6	11	1	18
Mean (SD)	-2.0 (8.5)	3.5 (14.8)	-8 (-)	1.1 (12.7)
Median	-1.0	0.0	-8	-1.0
Min - Max	-16 - 9	-17 - 35	-8 - -8	-17 - 35

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 8）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与6時間後				
n	6	9	1	16
Mean (SD)	3.2 (15.0)	3.0 (16.4)	-7 (-)	2.4 (15.0)
Median	4.0	2.0	-7	1.0
Min - Max	-14 - 27	-21 - 39	-7 - -7	-21 - 39
治験薬投与12時間後				
n	4	8	1	13
Mean (SD)	0.5 (13.4)	0.1 (14.9)	-4 (-)	-0.1 (13.3)
Median	2.5	-2.0	-4	-2.0
Min - Max	-17 - 14	-19 - 30	-4 - -4	-19 - 30
治験薬投与24時間後				
n	2	5	0	7
Mean (SD)	-5.5 (9.2)	-4.6 (8.8)	-	-4.9 (8.1)
Median	-5.5	-1.0	-	-1.0
Min - Max	-12 - 1	-19 - 4	-	-19 - 4
治験薬投与48時間後				
n	1	4	0	5
Mean (SD)	1 (-)	6.3 (16.9)	-	5.2 (14.9)
Median	1	2.5	-	1.0
Min - Max	1 - 1	-10 - 30	-	-10 - 30
治験薬投与72時間後				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	-10 (-)	-	-10 (-)
Median	-	-10	-	-10
Min - Max	-	-10 - -10	-	-10 - -10
治験薬投与終了（中止）時				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	1.1 (10.1)	-2.5 (11.8)	-7.0 (6.0)	-1.8 (10.7)
Median	-1.0	-2.0	-7.0	-2.0
Min - Max	-8 - 23	-19 - 21	-13 - -1	-19 - 23

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 9）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与終了（中止）0.5時間後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	0.9 (7.8)	0.0 (8.9)	-6.0 (14.2)	-0.4 (9.0)
Median	-1.0	0.0	-1.0	-1.0
Min - Max	-8 - 16	-19 - 16	-22 - 5	-22 - 16
治験薬投与終了（中止）1時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	1.6 (14.2)	-0.9 (10.2)	-3.0 (12.2)	-0.3 (11.6)
Median	-5.0	0.0	3.0	0.0
Min - Max	-18 - 29	-17 - 15	-17 - 5	-18 - 29
治験薬投与終了（中止）48時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	-1.1 (8.7)	3.8 (12.0)	-3.7 (12.1)	1.0 (10.8)
Median	-2.0	2.5	-8.0	0.0
Min - Max	-16 - 13	-18 - 31	-13 - 10	-18 - 31
治験中止時				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	-7 (-)	-	-7 (-)
Median	-	-7	-	-7
Min - Max	-	-7 - -7	-	-7 - -7
経皮的酸素飽和度（%）				
実測値				
治験薬投与直前				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	94.22 (10.49)	97.38 (6.50)	99.00 (1.00)	96.44 (7.81)
Median	98.00	99.00	99.00	99.00
Min - Max	67.0 - 100.0	76.0 - 100.0	98.0 - 100.0	67.0 - 100.0
治験薬投与30分後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	96.11 (6.41)	97.31 (5.36)	98.33 (2.08)	97.00 (5.39)
Median	99.00	99.00	99.00	99.00
Min - Max	80.0 - 100.0	80.0 - 100.0	96.0 - 100.0	80.0 - 100.0

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 10）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与1時間後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	95.67 (7.58)	97.08 (4.07)	98.67 (1.15)	96.76 (5.34)
Median	99.00	99.00	98.00	99.00
Min - Max	77.0 - 100.0	85.0 - 100.0	98.0 - 100.0	77.0 - 100.0
治験薬投与2時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	95.89 (6.81)	97.17 (5.36)	98.33 (2.08)	96.83 (5.56)
Median	98.00	99.00	99.00	99.00
Min - Max	79.0 - 100.0	81.0 - 100.0	96.0 - 100.0	79.0 - 100.0
治験薬投与3時間後				
n	6	11	1	18
Mean (SD)	94.17 (9.26)	96.36 (6.61)	100.0 (-)	95.83 (7.29)
Median	98.00	97.00	100.0	98.00
Min - Max	76.0 - 100.0	77.0 - 100.0	100.0 - 100.0	76.0 - 100.0
治験薬投与6時間後				
n	6	9	1	16
Mean (SD)	93.17 (9.75)	96.11 (6.77)	100.0 (-)	95.25 (7.73)
Median	98.00	99.00	100.0	99.00
Min - Max	76.0 - 100.0	79.0 - 100.0	100.0 - 100.0	76.0 - 100.0
治験薬投与12時間後				
n	4	8	1	13
Mean (SD)	92.75 (10.37)	97.25 (5.42)	100.0 (-)	96.08 (7.06)
Median	96.50	99.00	100.0	99.00
Min - Max	78.0 - 100.0	84.0 - 100.0	100.0 - 100.0	78.0 - 100.0
治験薬投与24時間後				
n	2	5	0	7
Mean (SD)	98.50 (2.12)	95.20 (8.01)	-	96.14 (6.79)
Median	98.50	99.00	-	99.00
Min - Max	97.0 - 100.0	81.0 - 100.0	-	81.0 - 100.0

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 11）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与48時間後				
n	1	4	0	5
Mean (SD)	100.0 (-)	95.00 (8.04)	-	96.00 (7.31)
Median	100.0	98.50	-	99.00
Min - Max	100.0 - 100.0	83.0 - 100.0	-	83.0 - 100.0
治験薬投与72時間後				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	83.0 (-)	-	83.0 (-)
Median	-	83.0	-	83.0
Min - Max	-	83.0 - 83.0	-	83.0 - 83.0
治験薬投与終了（中止）時				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	96.44 (7.54)	97.38 (4.63)	98.00 (2.00)	97.12 (5.50)
Median	99.00	99.00	98.00	99.00
Min - Max	77.0 - 100.0	83.0 - 100.0	96.0 - 100.0	77.0 - 100.0
変化量				
治験薬投与30分後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	1.89 (4.23)	-0.08 (1.61)	-0.67 (2.08)	0.56 (2.95)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Min - Max	0.0 - 13.0	-3.0 - 4.0	-3.0 - 1.0	-3.0 - 13.0
治験薬投与1時間後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	1.44 (3.43)	-0.31 (3.01)	-0.33 (0.58)	0.32 (3.04)
Median	0.00	-1.00	0.00	0.00
Min - Max	-1.0 - 10.0	-3.0 - 9.0	-1.0 - 0.0	-3.0 - 10.0
治験薬投与2時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	1.67 (4.03)	-0.08 (2.11)	-0.67 (2.08)	0.50 (3.01)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Min - Max	-1.0 - 12.0	-4.0 - 5.0	-3.0 - 1.0	-4.0 - 12.0

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 12）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与3時間後				
n	6	11	1	18
Mean (SD)	2.33 (3.44)	-0.64 (1.50)	0.0 (-)	0.39 (2.62)
Median	1.00	0.00	0.0	0.00
Min - Max	0.0 - 9.0	-3.0 - 1.0	0.0 - 0.0	-3.0 - 9.0
治験薬投与6時間後				
n	6	9	1	16
Mean (SD)	1.33 (4.59)	-0.33 (2.60)	0.0 (-)	0.31 (3.36)
Median	0.50	0.00	0.0	0.00
Min - Max	-5.0 - 9.0	-6.0 - 3.0	0.0 - 0.0	-6.0 - 9.0
治験薬投与12時間後				
n	4	8	1	13
Mean (SD)	3.75 (4.99)	1.00 (2.93)	0.0 (-)	1.77 (3.63)
Median	2.00	0.00	0.0	0.00
Min - Max	0.0 - 11.0	-1.0 - 8.0	0.0 - 0.0	-1.0 - 11.0
治験薬投与24時間後				
n	2	5	0	7
Mean (SD)	0.00 (0.00)	1.20 (2.68)	-	0.86 (2.27)
Median	0.00	0.00	-	0.00
Min - Max	0.0 - 0.0	-1.0 - 5.0	-	-1.0 - 5.0
治験薬投与48時間後				
n	1	4	0	5
Mean (SD)	0.0 (-)	1.75 (3.77)	-	1.40 (3.36)
Median	0.0	1.00	-	1.00
Min - Max	0.0 - 0.0	-2.0 - 7.0	-	-2.0 - 7.0
治験薬投与72時間後				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	7.0 (-)	-	7.0 (-)
Median	-	7.0	-	7.0
Min - Max	-	7.0 - 7.0	-	7.0 - 7.0

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 13）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与終了（中止）時				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	2.22 (3.07)	0.00 (3.03)	-1.00 (1.73)	0.68 (3.08)
Median	1.00	0.00	0.00	0.00
Min - Max	0.0 - 10.0	-6.0 - 7.0	-3.0 - 0.0	-6.0 - 10.0
平均血圧[a)]（mmHg）				
実測値				
治験薬投与直前				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	60.0 (7.7)	62.6 (9.5)	72.7 (2.5)	62.9 (9.0)
Median	58.0	65.0	73.0	65.0
Min - Max	50 - 74	42 - 75	70 - 75	42 - 75
治験薬投与30分後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	60.0 (7.3)	61.6 (10.6)	70.3 (7.4)	62.1 (9.5)
Median	58.0	62.0	73.0	62.0
Min - Max	51 - 71	40 - 81	62 - 76	40 - 81
治験薬投与1時間後				
n	8	13	3	24
Mean (SD)	57.3 (9.8)	60.0 (8.7)	64.3 (9.8)	59.6 (9.1)
Median	53.5	61.0	70.0	59.0
Min - Max	44 - 75	46 - 78	53 - 70	44 - 78
治験薬投与2時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	63.2 (9.6)	63.3 (11.6)	60.3 (3.2)	62.9 (9.9)
Median	65.0	59.5	59.0	60.5
Min - Max	49 - 78	52 - 91	58 - 64	49 - 91
治験薬投与3時間後				
n	6	11	1	18
Mean (SD)	60.3 (6.9)	65.3 (10.9)	51 (-)	62.8 (9.9)
Median	60.5	65.0	51	63.0
Min - Max	52 - 71	49 - 91	51 - 51	49 - 91

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 14）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与6時間後				
n	6	9	1	16
Mean (SD)	63.8 (12.0)	65.1 (12.0)	61 (-)	64.4 (11.2)
Median	64.0	60.0	61	60.5
Min - Max	48 - 81	58 - 96	61 - 61	48 - 96
治験薬投与12時間後				
n	4	8	1	13
Mean (SD)	60.3 (9.6)	63.8 (10.9)	65 (-)	62.8 (9.8)
Median	60.5	61.0	65	62.0
Min - Max	51 - 69	51 - 85	65 - 65	51 - 85
治験薬投与24時間後				
n	2	5	0	7
Mean (SD)	56.5 (0.7)	60.2 (3.6)	-	59.1 (3.4)
Median	56.5	61.0	-	61.0
Min - Max	56 - 57	54 - 63	-	54 - 63
治験薬投与48時間後				
n	1	4	0	5
Mean (SD)	58 (-)	64.0 (11.7)	-	62.8 (10.5)
Median	58	64.0	-	61.0
Min - Max	58 - 58	50 - 78	-	50 - 78
治験薬投与72時間後				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	50 (-)	-	50 (-)
Median	-	50	-	50
Min - Max	-	50 - 50	-	50 - 50
治験薬投与終了（中止）時				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	62.6 (10.5)	62.0 (10.9)	62.7 (9.2)	62.3 (10.2)
Median	62.0	63.0	68.0	63.0
Min - Max	45 - 77	47 - 79	52 - 68	45 - 79

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 15）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与終了（中止）0.5時間後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	62.1 (11.4)	65.2 (6.7)	63.7 (6.5)	63.9 (8.4)
Median	63.0	64.0	64.0	64.0
Min - Max	49 - 79	50 - 77	57 - 70	49 - 79
治験薬投与終了（中止）1時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	62.6 (14.7)	63.3 (9.8)	67.7 (2.5)	63.5 (11.2)
Median	62.0	59.5	68.0	62.5
Min - Max	44 - 89	47 - 83	65 - 70	44 - 89
治験薬投与終了（中止）48時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	61.6 (9.8)	67.3 (9.6)	69.3 (8.5)	65.4 (9.7)
Median	62.0	64.5	69.0	63.0
Min - Max	45 - 81	53 - 87	61 - 78	45 - 87
治験中止時				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	63 (-)	-	63 (-)
Median	-	63	-	63
Min - Max	-	63 - 63	-	63 - 63
変化量				
治験薬投与30分後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	0.0 (7.1)	-1.0 (7.5)	-2.3 (8.5)	-0.8 (7.2)
Median	0.0	-1.0	-2.0	-1.0
Min - Max	-12 - 10	-12 - 13	-11 - 6	-12 - 13
治験薬投与1時間後				
n	8	13	3	24
Mean (SD)	-3.1 (8.3)	-2.6 (9.8)	-8.3 (7.6)	-3.5 (8.9)
Median	0.0	-4.0	-5.0	-3.5
Min - Max	-16 - 5	-20 - 11	-17 - -3	-20 - 11

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 16）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与2時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	3.2 (10.9)	1.0 (10.0)	-12.3 (2.3)	0.2 (10.7)
Median	3.0	1.5	-11.0	0.0
Min - Max	-16 - 20	-15 - 16	-15 - -11	-16 - 20
治験薬投与3時間後				
n	6	11	1	18
Mean (SD)	-0.2 (10.2)	2.9 (15.5)	-19 (-)	0.7 (14.1)
Median	1.5	-5.0	-19	-3.5
Min - Max	-16 - 14	-12 - 33	-19 - -19	-19 - 33
治験薬投与6時間後				
n	6	9	1	16
Mean (SD)	3.3 (15.1)	4.4 (16.7)	-9 (-)	3.2 (15.4)
Median	5.5	3.0	-9	2.0
Min - Max	-17 - 24	-16 - 38	-9 - -9	-17 - 38
治験薬投与12時間後				
n	4	8	1	13
Mean (SD)	0.8 (13.3)	0.8 (15.0)	-5 (-)	0.3 (13.4)
Median	4.5	-1.0	-5	-2.0
Min - Max	-17 - 11	-17 - 27	-5 - -5	-17 - 27
治験薬投与24時間後				
n	2	5	0	7
Mean (SD)	-5.0 (8.5)	-1.2 (7.5)	-	-2.3 (7.3)
Median	-5.0	-1.0	-	-1.0
Min - Max	-11 - 1	-13 - 7	-	-13 - 7
治験薬投与48時間後				
n	1	4	0	5
Mean (SD)	3 (-)	6.0 (10.2)	-	5.4 (8.9)
Median	3	4.0	-	3.0
Min - Max	3 - 3	-4 - 20	-	-4 - 20

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 17）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与72時間後				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	-4 (-)	-	-4 (-)
Median	-	-4	-	-4
Min - Max	-	-4 - -4	-	-4 - -4
治験薬投与終了（中止）時				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	2.6 (9.4)	-0.6 (14.3)	-10.0 (7.0)	-0.6 (12.3)
Median	1.0	-2.0	-7.0	-3.0
Min - Max	-6 - 20	-19 - 34	-18 - -5	-19 - 34
治験薬投与終了（中止）0.5時間後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	2.1 (8.2)	2.6 (10.6)	-9.0 (7.9)	1.0 (9.9)
Median	-1.0	2.0	-6.0	-1.0
Min - Max	-8 - 18	-13 - 28	-18 - -3	-18 - 28
治験薬投与終了（中止）1時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	2.6 (14.5)	0.8 (12.1)	-5.0 (5.0)	0.8 (12.3)
Median	-5.0	3.0	-5.0	-2.5
Min - Max	-14 - 31	-14 - 26	-10 - 0	-14 - 31
治験薬投与終了（中止）48時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	1.6 (9.2)	4.9 (15.6)	-3.3 (7.4)	2.6 (12.6)
Median	-1.0	3.0	-6.0	0.0
Min - Max	-12 - 16	-14 - 45	-9 - 5	-14 - 45
治験中止時				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	-3 (-)	-	-3 (-)
Median	-	-3	-	-3
Min - Max	-	-3 - -3	-	-3 - -3

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 18）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与2時間後までの最低収縮期血圧（mmHg） 実測値				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	74.8 (14.3)	76.4 (16.1)	83.0 (8.5)	76.6 (14.5)
Median	70.0	79.0	84.0	79.0
Min - Max	55 - 96	54 - 99	74 - 91	54 - 99
変化量				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	-4.3 (11.1)	-8.8 (9.4)	-19.3 (14.3)	-8.4 (11.1)
Median	-2.0	-9.0	-16.0	-9.0
Min - Max	-16 - 9	-27 - 5	-35 - -7	-35 - 9
治験薬投与2時間後までの最低拡張期血圧（mmHg） 実測値				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	46.7 (6.0)	46.9 (6.4)	46.3 (4.2)	46.8 (5.8)
Median	45.0	46.0	45.0	45.0
Min - Max	38 - 55	33 - 57	43 - 51	33 - 57
変化量				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	-3.8 (7.5)	-4.5 (7.6)	-11.3 (3.1)	-5.1 (7.4)
Median	-3.0	-3.0	-12.0	-4.0
Min - Max	-16 - 8	-19 - 6	-14 - -8	-19 - 8
治験薬投与2時間後までの最低平均血圧（mmHg） 実測値				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	56.9 (8.6)	56.8 (9.1)	58.3 (5.5)	57.0 (8.3)
Median	54.0	56.0	58.0	56.0
Min - Max	44 - 69	40 - 71	53 - 64	40 - 71
変化量				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	-3.1 (8.2)	-5.8 (7.6)	-14.3 (3.1)	-5.8 (8.0)
Median	-1.0	-5.0	-15.0	-5.0
Min - Max	-16 - 7	-20 - 5	-17 - -11	-20 - 7

a）平均血圧＝拡張期血圧＋（収縮期血圧－拡張期血圧）／3

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3-1.15］

2.7.4.4.4 12 誘導心電図

ONO-1101-31 試験における 12 誘導心電図の要約統計量を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.16］に示した。RR 間隔は、徐拍効果に伴って延長した。徐拍効果に伴って QT 時間は延長したが、QTcB 及び QTcF は安全性上問題となる変化は認められなかった。ST 部分には安全性上問題となる変化は認められなかった。

心電図パラメータに関する有害事象は認められなかった。

2.7.4.4.5 体心室駆出率

ONO-1101-31 試験における体心室駆出率の要約統計量を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.17］に示した。治験薬投与前値からの悪化は認められず、心不全に関する有害事象は認められなかった。

2.7.4.4.6 胸部 X 線による心胸郭比

ONO-1101-31 試験における胸部 X 線による心胸郭比の要約統計量を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.18］に示した。治験薬投与前値からの明らかな変化は認められなかった。

2.7.4.4.7 NYHA 心機能分類／Ross 心機能分類

ONO-1101-31 試験における NYHA 心機能分類／Ross 心機能分類の評価時点ごとの頻度分布を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.19］に示した。治験薬投与開始前の NYHA 心機能分類／Ross 心機能分類は、III度が 60.0%（15/25 例）、IV度が 40.0%（10/25 例）であった。治療後の NYHA 心機能分類／Ross 心機能分類は、治験薬投与終了（中止）48 時間後又は治験中止時で、I度が 8.3%（2/24 例）、II度が 16.7%（4/24 例）、III度が 41.7%（10/24 例）、IV度が 33.3%（8/24 例）であり、III度及びIV度の被験者割合が減少し、治験薬投与前からの悪化は認められなかった。

2.7.4.4.8 腎機能検査（クレアチニン、BUN）

ONO-1101-31 試験における腎機能検査の推移を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.13］、腎機能検査の異常値の発現頻度を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.14］に示した。クレアチニン及び BUN について、治験薬投与前からの悪化は認められなかった。腎機能検査に関する有害事象として血中尿素増加が 25 例中 1 例（4.0%）で認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

ONO-1101-31 試験における有害事象の発現頻度に対して、内因性要因（性別、年齢、NYHA 心機能分類／Ross 心機能分類、治験薬投与直前の心拍数、治験薬投与直前の収縮期血

圧、治験薬投与直前の体心室駆出率）及び外因性要因（前治療［交感神経作動薬］）を層別因子としたサブグループ解析を実施した。有害事象の発現頻度に対するサブグループ解析を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.21］に示した。

2.7.4.5.1　　内因性要因

各年齢区分の有害事象の発現率は、生後 3 カ月以上 1 歳未満が 2/9 例（22.2%）、1 歳以上 7 歳未満が 6/13 例（46.2%）、7 歳以上 15 歳未満が 2/3 例（66.7%）であった。7 歳以上 15 歳未満の年齢区分で有害事象及び副作用の発現率がいずれも 66.7%（2/3 例）と高かったが、7 歳以上 15 歳未満の被験者数は 3 例と少なく、年齢区分の違いが安全性に与える影響を評価することは困難と考えた。年齢区分以外の内因性要因の各サブグループでも有害事象又は副作用発現率に偏りはあるものの、被験者数が限られることから、上記の背景因子が有害事象の発現に与える影響を評価することは困難と考えた。

2.7.4.5.2　　外因性要因

ONO-1101-31 試験において、有害事象の発現状況は、前治療の交感神経作動薬の有無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

ONO-1101-31 試験においては、不整脈発作前の心機能・循環維持のために使用された静注の強心薬（交感神経作動薬、ジギタリス製剤）に関しては、治験薬投与開始から治験薬投与開始 2 時間後までの全ての観察が終了するまで同一用量で維持する場合に限り併用可能とした。その結果、25 例中 20 例で交感神経作動薬が前治療として投与された。また、ジギタリス製剤の投与例は 0 例であった。そこで、前治療（交感神経作動薬）の有無による有害事象及び副作用の発現頻度を検討したところ、有害事象発現率は前治療有が 35.0%（7/20 例）、前治療無が 60.0%（3/5 例）、副作用発現率は前治療有が 20.0%（4/20 例）、前治療無が 40.0%（2/5 例）であった。被験者数が限られるため評価は困難であったが、交感神経作動薬の前治療により、有害事象又は副作用の発現率が増加することはなかった。

また、ONO-1101-31 試験においては［表 2.7.3.3-2］及び［表 2.7.3.3-3］に示すとおり、鎮静薬、交感神経作動薬、利尿薬など多数の薬剤が併用されていた。ONO-1101-31 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-1101-31 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

これまで妊娠及び授乳中の女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、ONO-1101-31 試験は小児を対象としたため、妊娠及び授乳時の使用に関する新たな知見は得られていない。

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、本剤の既承認の効能・効果で実施し、終了又は進行中のいずれの使用成績調査においても、これまでに妊産婦及び授乳婦の使用症例は収集されていない。

以上、本剤の妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立されていないことから、本剤の添付文書では、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る旨、及び授乳については、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、継続又は中止を検討する旨、現状の記載のとおり継続して注意喚起することとした。

2.7.4.5.5　　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 1～80 μg/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、80 μg/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 40 μg/kg/min で 3.96±0.46 分、80 μg/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、ONO-1101-31 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。2020 年 6 月 29 日に「敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈」の効能・効果が追加され、再審査期間は承認後 4 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、心機能低下例、生命に危険のある不整脈及び敗血症）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。オノアクトにおいて既に再審査を終了している効能・効果の安全性定期報告書（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」及び第 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」）、及び最新の安全性定期報告書（第 12 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」、第 5 回「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」及び第 3 回「敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈」）、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

本剤の市販後から「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」の再審査期間終了まで（2002 年 7 月 4 日から 2010 年 7 月 4 日まで）に全適応症について収集し、安全性定期報告書（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」）にて独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に副作用の症例報告を行った重篤な副作用一覧を表 2.7.4.6-1 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」の再審査期間（2006 年 7 月 4 日から 2011 年 1 月 4 日まで）に全適応症について収集し、安全性定期報告書（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」）にて PMDA に副作用の症例報告を行った重篤な副作用一覧を表 2.7.4.6-2 に、2013 年 7 月 5 日から 2021 年 7 月 4 日までに全適応症について収集し、安全性定期報告書（第 12 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」、第 5 回「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」、第 3 回「敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈」）にて PMDA に副作用の症例報告を行った重篤な副作用一覧を表 2.7.4.6-3 に示した。また、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」の市販後から再審査期間満了まで（2011 年 1 月 5 日から 2015 年 7 月 4 日まで）に収集し、安全性定期報告書（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」）にて PMDA に副作用の症例報告を行った重篤な副作用一覧を表 2.7.4.6-4 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」について 2013 年 7 月 5 日から 2021 年 7 月 4 日までに収集し、安全性定期報告書（第 12 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」、第 5 回「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」、第 3 回「敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈」）にて PMDA に副作用の症例報告を行った重篤な副作用一覧を表 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　重篤な副作用一覧（全適応症、手術時の頻脈性不整脈の再審査期間、2002 年 7 月 4 日から 2010 年 7 月 4 日まで）

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例件数
代謝および栄養障害	**1例**
高カリウム血症	1
神経系障害	**1例**
低酸素脳症	1
心臓障害	**48例**
冠動脈攣縮	1
心房細動	1
房室ブロック	1
完全房室ブロック	3
第二度房室ブロック	2
徐脈	9
心停止	21
心不全	3
左室不全	1
結節性調律	1
洞停止	3
トルサード　ド　ポアント	1
心室性期外収縮	1
心室細動	2
心室性頻脈	3
血管障害	**10例**
低血圧	5
ショック	4
出血	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3例**
喘息	1
気管支痙攣	1
肺水腫	1
胃腸障害	**1例**
消化管壊死	1
皮膚および皮下組織障害	**1例**
全身紅斑	1
臨床検査	**30例**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1
血中乳酸脱水素酵素増加	1
血圧低下	25
心電図ＱＴ延長	1
心拍数減少	1
血小板数減少	1
肺動脈圧上昇	2

副作用等の種類は、MedDRA/J Ver. 13.0 を用いて分類し、器官別大分類（SOC）、基本語（PT）を使用した。

表 2.7.4.6-2　重篤な副作用一覧（全適応症、手術後の頻脈性不整脈の再審査期間、2006 年 7 月 4 日から 2011 年 1 月 4 日まで）

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例件数
神経系障害	**1例**
低酸素脳症	1
心臓障害	**17例**
冠動脈攣縮	1
房室ブロック	1
完全房室ブロック	1
第二度房室ブロック	1
徐脈	5
心停止	7
心不全	1
心室性頻脈	1
血管障害	**6例**
低血圧	3
ショック	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2例**
喘息	1
肺水腫	1
胃腸障害	**1例**
消化管壊死	1
臨床検査	**17例**
血圧低下	17
心拍数減少	1

副作用等の種類は、MedDRA/J Ver. 13.0 を用いて分類し、器官別大分類（SOC）、基本語（PT）を使用した。

表 2.7.4.6-3　重篤な副作用一覧（全適応症、2013 年 7 月 5 日から 2021 年 7 月 4 日まで）

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数
感染症および寄生虫症	**7例**
感染	1
肺炎	4
敗血症性ショック	1
感染性胸水	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）	**2例**
褐色細胞腫	1
肺の悪性新生物	1
血液およびリンパ系障害	**1例**
汎血球減少症	1
内分泌障害	1
甲状腺中毒クリーゼ	1
代謝および栄養障害	**5例**
悪液質	1
脱水	1
低血糖	1
代謝性アシドーシス	1
食欲減退	1
神経系障害	**3例**
脳出血	1
意識消失	1
可逆性脳血管収縮症候群	1
心臓障害	**73例**
冠動脈攣縮	3
心房細動	1
完全房室ブロック	2
徐脈	22
心停止	9
心不全	19
急性心不全	3
慢性心不全	1
うっ血性心不全	2
心肺停止	3
心原性ショック	4
心筋症	2
伝導障害	1
低心拍出量症候群	3
洞停止	2
洞性徐脈	1
心室性頻脈	3
心室壁運動低下	1
大動脈弁疾患	1
ストレス心筋症	4

表 2.7.4.6-3　重篤な副作用一覧（全適応症、2013 年 7 月 5 日から 2021 年 7 月 4 日まで）

（続き）

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数
血管障害	**12例**
循環虚脱	1
低血圧	5
ショック	6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**11例**
喘息	1
呼吸困難	1
血胸	1
間質性肺疾患	1
肺うっ血	1
肺水腫	3
呼吸停止	2
呼吸不全	1
胃腸障害	**3例**
下痢	1
胃腸障害	1
腸管虚血	1
肝胆道系障害	**3例**
肝機能異常	1
肝障害	1
薬物性肝障害	1
皮膚および皮下組織障害	**1例**
皮膚壊死	1
先天性、家族性および遺伝性障害	**2例**
左室流出路閉塞	2
一般・全身障害および投与部位の状態	**6例**
死亡	1
薬物相互作用	1
多臓器機能不全症候群	4
臨床検査	**35例**
血圧低下	27
収縮期血圧低下	2
血中尿酸増加	1
心拍出量低下	2
心電図Ｔ波逆転	1
心拍数減少	2
肺血管抵抗減少	2
心電図異常Ｐ波	1
駆出率減少	2
尿量減少	1
肝酵素上昇	1

副作用等の種類は、MedDRA/J Ver. 24.0J を用いて分類し、器官別大分類は SOC、副作用名は PT で表示した。

表 2.7.4.6-4　重篤な副作用一覧（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、コアベータの再審査期間、2011 年 1 月 5 日から 2015 年 7 月 4 日まで）

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例件数
心臓障害	**1例**
徐脈	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1例**
肺水腫	1
臨床検査	**1例**
収縮期血圧低下	1
肺血管抵抗減少	1

副作用等の種類は、MedDRA/J ver. 18.0 を用いて分類し、器官別大分類（SOC）、基本語（PT）を使用した。

表 2.7.4.6-5　重篤な副作用一覧（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、2013 年 7 月 5 日から 2021 年 7 月 4 日まで）

副作用の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数
感染症および寄生虫症	**1例**
蜂巣炎	1
免疫系障害	**1例**
アナフィラキシー反応	1
心臓障害	**1例**
洞停止	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2例**
肺水腫	2
臨床検査	**2例**
収縮期血圧低下	2
肺血管抵抗減少	2

副作用等の種類は、MedDRA/J Ver. 24.0J を用いて分類し、器官別大分類は SOC、副作用名は PT で表示した。

2.7.4.7　付録

該当なし

2.7.5 参考文献

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.5.1 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.5.2 2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.5.3 2.7.3 臨床的有効性の参考文献 3
2.7.5.4 2.7.4 臨床的安全性の参考文献 3
2.7.5.5 2.7.6 個々の試験のまとめの参考文献 3

2.7.5.1　2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

該当なし

2.7.5.2　2.7.2 臨床薬理試験

［2.7.2.6］に示した。

2.7.5.3　2.7.3 臨床的有効性の参考文献

［2.7.3.7］に示した。

2.7.5.4　2.7.4 臨床的安全性の参考文献

該当なし

2.7.5.5　2.7.6 個々の試験のまとめの参考文献

該当なし

2.7.6 個々の試験のまとめ

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ.....5
2.7.6.1　ONO-1101 後期第II相／第III相試験　小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）を対象とした多施設共同非盲検非対照試験（ONO-1101-31）（評価資料）.....7

表

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表.....6
表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-1101-31 試験）.....7
表 2.7.6.1-2　治験スケジュール（ONO-1101-31 試験）.....11
表 2.7.6.1-3　被験者の内訳（ONO-1101-31 試験）.....14
表 2.7.6.1-4　治験薬の投与中止の理由（ONO-1101-31 試験）.....15
表 2.7.6.1-5　治験中止の理由（ONO-1101-31 試験）.....15
表 2.7.6.1-6　人口統計学的変数及び基準値の一様性（ONO-1101-31 試験）.....17
表 2.7.6.1-7　前治療（ONO-1101-31 試験）.....21
表 2.7.6.1-8　併用治療（ONO-1101-31 試験）.....22
表 2.7.6.1-9　治験薬の投与量の分布及び要約統計量（ONO-1101-31 試験）.....24
表 2.7.6.1-10　治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者（主要評価項目を達成した被験者）の割合（ONO-1101-31 試験）.....28
表 2.7.6.1-11　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）.....30
表 2.7.6.1-12　治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成した被験者の割合（ONO-1101-31 試験）.....41
表 2.7.6.1-13　治験薬投与開始 2 時間後の洞調律への復帰の有無ごとの治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成した被験者の割合（ONO-1101-31 試験）.....42
表 2.7.6.1-14　洞調律に復した被験者の割合（ONO-1101-31 試験）.....43
表 2.7.6.1-15　治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律に復した被験者の割合（ONO-1101-31 試験）.....45
表 2.7.6.1-16　不整脈発作直前の心拍数以下となった被験者の割合（ONO-1101-31 試験）.....46
表 2.7.6.1-17　血中 ONO-1101 濃度（ONO-1101-31 試験）.....47
表 2.7.6.1-18　全身クリアランス（ONO-1101-31 試験）.....47

表 2.7.6.1-19　治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与量ごとの主要評価項目を達成した被験者の割合（ONO-1101-31 試験）.....48
表 2.7.6.1-20　治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた時点における治験薬の投与量の頻度分布（ONO-1101-31 試験）.....48
表 2.7.6.1-21　治験薬開始用量の投与前後における心拍数の要約（ONO-1101-31 試験）.....49
表 2.7.6.1-22　有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-1101-31 試験）.....51
表 2.7.6.1-23　治験薬投与開始 2 時間後までの有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-1101-31 試験）.....51
表 2.7.6.1-24　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-31 試験）.....53
表 2.7.6.1-25　治験薬投与開始 2 時間後までの有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-31 試験）.....54
表 2.7.6.1-26　年齢別有害事象の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-31 試験）.....55
表 2.7.6.1-27　年齢別副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-31 試験）.....56
表 2.7.6.1-28　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-31 試験）.....57
表 2.7.6.1-29　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-1101-31 試験）.....60
表 2.7.6.1-30　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現状況（ONO-1101-31 試験）.....60
表 2.7.6.1-31　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）.....62

図

図 2.7.6.1-1　最初に洞調律に復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-1101-31 試験）.....44

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）
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）
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker	アンジオテンシンII受容体拮抗薬
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）
AT	Atrial Tachycardia	心房頻拍
AVNRT	Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia	房室結節リエントリー頻拍
AVRT	Atrioventricular Reciprocating Tachycardia	房室回帰頻拍
BUN	Blood Urea Nitrogen	尿素窒素
CI	Confidence Interval	信頼区間
CTR	Cardiothoracic Ratio	心胸郭比
CV	Coefficient of Variation	変動係数
ENR	Enrolled Set	登録された被験者集団
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GeoMean	Geometric Mean	幾何平均値
hANP	human Atrial Natriuretic Peptide	ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals	日本医薬品一般的名称
JET	Junctional Ectopic Tachycardia	接合部異所性頻拍
Max	Maximum	最大値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Min	Minimum	最小値
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PKS	Pharmacokinetic Analysis Set	薬物動態解析集団
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
QTcB	QT interval corrected using Bazett's formula	Bazett の補正式により心拍数で補正した QT
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia の補正式により心拍数で補正した QT
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
WPW	Wolff-Parkinson-White	ウォルフーパーキンソンーホワイト

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-1101-31	［5.3.5.2-1］	有効性、安全性	25 名（SAF）	多施設共同非盲検非対照試験	被験薬：ONO-1101 投与方法：1 μg/kg/min で静脈内持続投与を開始する。投与中は定められた手順に従い 10 μg/kg/min を超えない用量で調節する。 投与経路：静脈内持続投与	生後 3 カ月以上 15 歳未満の小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）患者	最短 2 時間 最長 72 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（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈）

2.7.6.1 ONO-1101 後期第II相／第III相試験　小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）を対象とした多施設共同非盲検非対照試験（ONO-1101-31）（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-1101-31 試験）

項目	内容
治験の標題	ONO-1101 後期第II相／第III相試験 小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）を対象とした多施設共同非盲検非対照試験
治験実施計画書番号	ONO-1101-31
治験実施医療機関	茨城県立こども病院、他計 15 医療機関
公表文献	なし
治験期間	2015 年 9 月 11 日（最初の患者の組入れ日）～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の患者の完了日）
開発フェーズ	後期第II相／第III相試験
目的	小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）に対する ONO-1101 の有効性及び安全性について、多施設共同非盲検非対照試験により検討する。
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
治験方法	本治験は、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）を対象とした多施設共同非盲検非対照試験とした。 本治験では、被験者を生後 3 カ月以上 1 歳未満、1 歳以上 7 歳未満及び 7 歳以上 15 歳未満の 3 つの年齢層に分けて登録した。 選択基準に合致する頻脈性不整脈の発作確認後、1 μg/kg/min にて静脈内持続投与を開始し、最大投与量は 10 μg/kg/min を超えないこととした。また、治験薬投与期間は最低 2 時間とし、最大治験薬投与開始 72 時間後までは持続投与を可とした。なお、治験薬の投与量を増減する場合、原則、1 μg/kg/min ずつ増減することとした。また、治験薬投与開始 2 時間後の全ての観察終了以降で適切な徐拍効果が確認された場合、個々の被験者の状態に応じて、経口 β 遮断薬への切替えを考慮することとした。
被験者数	計画時：計 25 名（生後 3 カ月以上 1 歳未満：10 名、1 歳以上 7 歳未満：10 名、7 歳以上 15 歳未満：5 名） 解析時： 登録された被験者集団（ENR）：30 名（生後 3 カ月以上 1 歳未満：9 名、1 歳以上 7 歳未満：18 名、7 歳以上 15 歳未満：3 名） 主たる有効性解析対象集団（FAS）：25 名（生後 3 カ月以上 1 歳未満：9 名、1 歳以上 7 歳未満：13 名、7 歳以上 15 歳未満：3 名） 安全性解析対象集団（SAF）：25 名（生後 3 カ月以上 1 歳未満：9 名、1 歳以上 7 歳未満：13 名、7 歳以上 15 歳未満：3 名）
対象	生後 3 カ月以上 15 歳未満の小児の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室頻拍）患者
選択基準	下記の全ての基準を満たす患者を選択した。 1. 年齢：生後 3 カ月以上、15 歳未満（同意取得時） 2. 性別：不問 3. 体重：2.5 kg 以上、70 kg 以下 4. 入院・外来の別：入院（治験薬投与時） 5. 以下のいずれかの基準を満たす患者 ・ 不整脈発作前の体心室駆出率が 25%～50%の患者 ・ 不整脈発作前の心機能・循環維持に静注の強心薬を投与している、又は補助循環装置の管理下の患者 6. 治験薬投与前のニューヨーク心臓協会（NYHA：New York Heart Association）心機能分類又は Ross 心機能分類がIII度～IV度の患者

2.7.6 個々の試験のまとめ
ランジオロール塩酸塩（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈）

項目	内容
選択基準（続き）	7. 治験薬投与前に 1 歳未満では 160 回／分以上、1 歳以上では 120 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、上室頻拍のいずれか、若しくは併発を認める患者 8. 適切な代諾者から自由意思による同意を文書により得ることができる患者
除外基準	下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した。 1. 不整脈発作後に体心室駆出率が 25%未満の患者（ただし、補助循環装置下の患者を除く） 2. 電気的除細動が必要な患者 3. 重篤な弁狭窄を有する患者 4. 甲状腺機能亢進症の患者及びその疑いのある患者 5. 植込み型心臓ペースメーカ又は植込み型除細動器若しくはその両方がある患者（ただし、手術時に体外式ペースメーカを予防的に留置した患者は組入れ可能） 6. WPW（Wolff-Parkinson-White）症候群の心房細動の患者 7. 心原性ショックの患者 8. 糖尿病性ケトアシドーシス、あるいは代謝性アシドーシスのある患者 9. 房室ブロック（II度以上）、洞不全症候群のある患者 10. 肺高血圧症による右心不全のある患者 11. 褐色細胞腫のある患者及びその疑いのある患者 12. 手術中の患者 13. 治験薬投与前に禁止される治療を受けた患者 14. 総ビリルビン、AST（GOT）又は ALT（GPT）が施設基準値上限の 2.5 倍以上の患者 15. クレアチニンが施設基準値上限の 2 倍以上の患者 16. 薬剤による重篤なアレルギーの既往のある患者 17. 治験薬投与前に他の全ての治験薬の投与（臨床研究による未承認薬投与も含む）終了後 4 カ月（120 日）を経過していない患者 18. 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 19. その他、治験責任医師などが治験対象として不適当と判断した患者
被験薬 用量、投与方法及びロット番号	被験薬： ONO-1101［一般名（JAN）：ランジオロール塩酸塩］ 用量、投与方法： 治験薬 1 バイアルを生理食塩液に溶解し、治験薬溶解液を調製した。調製した治験薬溶解液は、シリンジポンプを用いて 1 μg/kg/min 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、最大投与量として 10 μg/kg/min を超えないこととした。投与期間は最低 2 時間とし、最大 72 時間まで静脈内持続投与を可とした。なお、治験薬投与開始 2 時間後の全ての観察終了以降で緊急の徐拍化が不要と判断された場合は治験薬の投与を終了してもよいこととした。 ロット番号： [redacted]、[redacted]、[redacted]
治験期間	投与期間は最低 2 時間とし、最大 72 時間まで静脈内持続投与を可とした。
併用療法	1. 使用（併用）禁止薬 以下の 1）～3）の薬剤（局所作用を期待した点眼薬及び外用薬は除く）は、治験薬投与前から治験薬投与開始 2 時間後の全ての観察が終了するまで併用禁止とした。4）の薬剤は、治験期間中の全ての観察が終了するまで併用禁止とした。ただし、原疾患の悪化や他の不整脈の発現などにより、治験の継続が困難な場合、速やかに治験を中止し、以下の薬剤で適切な処置を行うこととした。なお、治験薬投与前において、以下の 1）～3）の薬剤が投与された場合は、治験薬投与開始までにその薬剤の消失半減期の 5 倍以上の期間を設ければ本治験への組入れは可とした。 1) 抗不整脈薬 2) 交感神経作動薬 3) 交感神経遮断薬 4) 他の全ての治験薬 2. 使用（併用）可能薬

2.7.6 個々の試験のまとめ
ランジオロール塩酸塩（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈）

項目	内容
併用療法（続き）	使用（併用）禁止薬以外は併用可能とした。ただし、使用（併用）禁止薬のうち、経口β遮断薬のプロプラノロール塩酸塩、カルテオロール塩酸塩、カルベジロール及びビソプロロールフマル酸塩、並びに経口ジギタリス製剤については、基礎心疾患（不整脈含む）の基礎治療薬としての服用は可とした。なお、これらの薬剤においても、治験薬投与開始から治験薬投与開始2時間後の全ての観察が終了するまで使用は禁止とした。また、使用（併用）禁止薬のうち不整脈発作前の心機能・循環維持のために使用された静注の強心薬（交感神経作動薬、ジギタリス製剤）に関しては、治験薬投与開始から治験薬投与開始2時間後までの全ての観察が終了するまで同一用量で維持する場合に限り併用可能とした。 また、鎮静薬は併用可能とするが、治験薬投与開始から治験薬投与開始2時間後の全ての観察が終了するまでの新規使用及び用量調節は、原則、不可とした。 3. 使用（併用）禁止療法 以下の療法は、治験薬投与開始から治験薬投与開始2時間後の全ての観察が終了するまで併用禁止とした。ただし、原疾患の悪化や他の不整脈の発現などにより、治験の継続が困難な場合、速やかに治験を中止し、以下の療法で適切な処置を行うこととした。 1) 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 治験薬投与開始2時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者の割合 副次評価項目 1. 心拍数 2. 洞調律への復帰 3. 治験薬投与直前の心拍数に対する20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰 4. 不整脈発作前の安静時心拍数への復帰（不整脈発作直前の心拍数データが存在する被験者のみ） 安全性の評価項目 1. 有害事象発現率及びその内容 2. 副作用発現率及びその内容 3. 一般臨床検査 4. 血圧 5. 経皮的酸素飽和度 6. 12誘導心電図 7. 体心室駆出率 8. 胸部X線による心胸郭比 9. NYHA心機能分類／Ross心機能分類 10. 腎機能検査（クレアチニン、BUN）
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。 薬物動態の評価項目における解析対象集団はPharmacokinetic Analysis Set（PKS）とした。 有効性の主要な解析 1）解析項目 治験薬投与開始2時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者の割合 2）解析方法 主要評価項目の達成率を算出し、両側95%信頼区間を正規近似法で算出した。

2.7.6 個々の試験のまとめ
ランジオロール塩酸塩（小児の心機能低下例における頻脈性不整脈）

項目	内容
統計的手法（続き）	有効性の副次的な解析 1）解析項目 （1） 心拍数 （2） 洞調律への復帰 一度洞調律に復した後に、頻脈性不整脈が再発し、再度洞調律に復した被験者においては、最初に洞調律に復するまでの時間を解析の対象とした。 （3） 治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰 （4） 不整脈発作前の安静時心拍数への復帰（不整脈発作直前の心拍数データが存在する被験者のみ） 2）解析方法 （1）心拍数に対して、評価時点ごとに実測値、治験薬投与直前に対する変化量及び徐拍化率の要約統計量を全体及び年齢区分ごとに算出した。また、治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成した被験者の割合を評価時点ごとに算出した。 なお、（1）の解析は、治験薬投与開始 2 時間後に洞調律に復したか否かの部分集団における解析も実施した。 （2）洞調律に復した被験者の割合を評価時点ごとに算出し、最初に洞調律に復するまでの時間を Kaplan-Meier 曲線にて示した。 （3）治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律に復した被験者の割合を評価時点ごとに算出した。 （4）不整脈発作前の心拍数データが存在する被験者に対し、心拍数が復した被験者の割合を評価時点ごとに算出した。 安全性の解析 （1）有害事象、副作用の発現率を算出した。 （2）有害事象は、器官別大分類（SOC）別、基本語（PT）別などの集計を行った。 （3）臨床検査値について、評価時点ごと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分布を作成した。また、臨床検査の異常値の割合を集計した。 （4）バイタルサインについて、評価時点ごとに要約統計量を全体及び年齢区分ごとに算出した。また、各被験者の治験薬投与開始 2 時間後までの最低血圧を算出し、要約統計量を算出した。 （5）心電図について、評価時点ごとに異常所見の割合を算出した。また、心電図パラメータ［RR 間隔、QRS 幅、QT 時間、QTc（QTcB、QTcF）及び ST 部分］は、評価時点ごとに要約統計量及び頻度分布を算出した。 （6）体心室駆出率について、評価時点ごとに要約統計量を算出した。 （7）胸部 X 線による心胸郭比について、評価時点ごとに要約統計量を算出した。 （8）NYHA 心機能分類／Ross 心機能分類について、評価時点ごとに頻度分布を作成した。 （9）腎機能検査（クレアチニン、BUN）について、評価時点ごとに要約統計量を算出した。 薬物動態の解析 （1）被験者ごとの血中 ONO-1101 濃度を一覧表に示し、要約統計量を全体及び年齢区分ごとに算出した。 （2）被験者ごとの全身クリアランスを一覧表に示し、要約統計量を全体及び年齢区分ごとに算出した。

表 2.7.6.1-2　治験スケジュール（ONO-1101-31 試験）

項目＼時期		治験薬投与前			治療期間												
					治験薬投与開始後（時間）										治験薬投与終了（中止）後		
		頻脈性不整脈発作前	頻脈性不整脈発作後	治験薬投与直前	0	0.5	1	2	3	6	12	24	48	72 又は 治験薬投与終了（中止）時	30 分	60 分	48 時間 又は 治験中止時
文書同意取得			●注 1)														
患者背景			●														
被験者登録			●注 2)														
治験薬投与					必須投与期間 →				任意投与期間 →								
心電図モニター																	
モニター心電図記録（心拍数）注 3)		●注 5)	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
洞調律の有無注 4)			●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血圧注 3)				●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
経皮的酸素飽和度				●		●	●	●	●	●	●	●	●	●			
心エコー法（体心室駆出率）		●注 6)	●											●			●
NYHA 心機能分類／Ross 心機能分類			●											●			●
12 誘導心電図			●					●						●			●
一般臨床検査	手術後 7 日以内	●注 7)	●											●			●注 9)
	その他	●注 8)												●			●注 9)
胸部 X 線（CTR）		●注 10)															●
薬物濃度分析用採血									●注 11)								
有害事象					→				→								→

注 1）同意は 30 日間（治験薬投与日を 0 日）有効とする。
注 2）被験者に緊急かつ明白な生命の危険が生じ、治験薬投与前に登録ができない場合は、治験薬投与前に治験責任医師又は治験分担医師が「ONO-1101-31　被験者適格性確認用紙」を用いて、被験者の適格性を確認し、確認日時の記入、及び記名押印又は署名すれば治験薬投与後の登録を可能とする。その場合は、治験薬投与後速やかに（治験薬投与終了後 48 時間まで）被験者登録を行う。
注 3）下記の時点の心拍数及び血圧のモニター値を記録する。
　　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）別途、初めて洞調律に復した日時を記録する。

注 5）頻脈性不整脈の発作前にデータが存在する被験者のみとする。不整脈発作前の心拍数のデータは頻脈性不整脈発作前日から頻脈性不整脈発作直前までの最新のものとする。ただし、手術中のデータは除く。
注 6）選択基準の「不整脈発作前の体心室駆出率が 25%～50%の患者」にて組み入れられた被験者のみとする。不整脈発作前の体心室駆出率のデータは頻脈性不整脈発作 180 日前から頻脈性不整脈発作直前までの最新のものとする。
注 7）手術前のデータとし、手術開始 14 日前から手術直前までの最新のものとする。検査項目は、総ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）及びクレアチニンのみとする。
注 8）不整脈発作前のデータの場合、頻脈性不整脈発作前日から頻脈性不整脈発作直前までの最新のものとする。
注 9）検査項目は、クレアチニン、BUN のみとする。
注 10）不整脈発作前のデータの場合、頻脈性不整脈発作 3 日前から頻脈性不整脈発作直前までの最新のものとする。
注 11）「治験薬投与開始 2 時間後の全ての観察が終了した時点」から「治験薬投与終了（中止）時」の間で、30 分以上 ONO-1101 の投与量を一定に維持した後の 1 時点で採血する。

2.7.6.1.2 治験対象被験者

2.7.6.1.2.1 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 30 例が登録され、このうち治験薬が投与された 25 例を SAF とした。有効性評価項目における主たる解析対象集団である FAS は 25 例であり、SAF のうち FAS から除外された被験者はいなかった。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 17 例であり、8 例が PPS から除外された。PPS 除外例の内訳は、処置違反例が 6 例、不適格例が 4 例、早期中止脱落例、投与条件違反例及び主要評価不完備例が各 1 例であった（複数該当例を含む）。薬物動態の評価項目の解析対象集団である PKS は 21 例であり、9 例が PKS から除外された。PKS 除外例の内訳は、未投与例 5 例及び薬物動態解析データ不完備例 4 例であった。治験薬の投与中止の理由を表 2.7.6.1-4 に示した。治験薬の投与中止例は 1 例であり、治験薬投与開始 2 時間未満に治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止の理由は、「有害事象（血圧低下）の発現」であった。

治験中止の理由を表 2.7.6.1-5 に示した。治験中止した被験者は 1 例であり、治験薬投与中止例と同一の被験者であった。治験薬の投与中止後、これ以上の観察は不要と判断され、治験が中止された。

表 2.7.6.1-3　被験者の内訳（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：ENR

	ONO-1101 n
ENR	30
SAF	25
SAF除外例	5
未投与例	5
FAS	25
FAS除外例	0
GCP不遵守例	0
対象疾患外例	0
有効性評価項目未観察例	0
PPS	17
PPS除外例	8
不適格例	4
早期中止脱落例	1
投与条件違反例	1
処置違反例	6
主要評価不完備例	1
PKS	21
PKS除外例	9
GCP不遵守例	0
未投与例	5
薬物動態解析データ不完備例	4

1例が複数の除外理由に該当する場合がある。

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.1-1］

表 2.7.6.1-4　治験薬の投与中止の理由（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101		
	中止時期（時間後）		全体
	0-<2 N = 25 n (%)	>= 2 N = 25 n (%)	N = 25 n (%)
治験薬の投与中止例	1 (4.0)	0	1 (4.0)
被験者又は代諾者より治験薬の投与中止の申出があった	0	0	0
選択基準を満たしていないことが判明した	0	0	0
除外基準に抵触していることが判明した	0	0	0
有害事象の発現	1 (4.0)	0	1 (4.0)
原疾患の悪化	0	0	0
不整脈の発現	0	0	0
低血圧の発現	1 (4.0)	0	1 (4.0)
徐脈の発現	0	0	0
その他の有害事象の発現	0	0	0
その他，治験薬の投与が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断した	0	0	0

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.1-2］

表 2.7.6.1-5　治験中止の理由（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101		
	中止時期（時間後）		全体
	0-<2 N = 25 n (%)	>= 2 N = 25 n (%)	N = 25 n (%)
治験の中止	0	1 (4.0)	1 (4.0)
被験者又は代諾者より治験中止の申出があった	0	0	0
その他，治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した	0	1 (4.0)	1 (4.0)

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.1-3］

2.7.6.1.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

SAF 25 例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、男性 15 例（60.0%）及び女性 10 例（40.0%）であった。同意取得時の年齢（平均値±標準偏差）は、2.2±3.4 歳であり、生後 3 カ月以上 1 歳未満が 9 例（36.0%）、1 歳以上 7 歳未満が 13 例（52.0%）、7 歳以上 15 歳未満が 3 例（12.0%）であった。体重（平均値±標準偏差）は、11.80±10.63 kg であった。

基礎心疾患の有無は、無が 0 例、有が 25 例（100.0%）であり、4 例（16.0%）以上の基礎心疾患の内訳は、両大血管右室起始症が 8 例（32.0%）、心室中隔欠損症が 7 例（28.0%）、肺動脈閉鎖が 5 例（20.0%）、先天性肺動脈狭窄症、内臓逆位症及び単心室が各 4 例（16.0%）であった（複数該当例を含む）。

登録時の診断名（不整脈の種類）は、上室頻拍が 25 例（100.0%）であり、心房細動及び心房粗動は登録されなかった。上室頻拍の内訳は、心房頻拍が 9 例（36.0%）、不適切洞頻脈が 8 例（32.0%）、接合部異所性頻拍が 6 例（24.0%）、房室結節リエントリー頻拍、並びに接合部異所性頻拍及び房室結節リエントリー頻拍の併発例が各 1 例（4.0%）であった。不整脈発現のタイミングは、先天性心疾患の手術後 7 日以内が 20 例（80.0%）、その他が 5 例（20.0%）であった。

治験薬投与前の NYHA 心機能分類／Ross 心機能分類は、III度が 15 例（60.0%）、IV度が 10 例（40.0%）であった。

治験薬投与直前の心拍数は、140 回／分未満が 5 例（20.0%）、140 回／分以上 160 回／分未満が 7 例（28.0%）、160 回／分以上が 13 例（52.0%）であり、平均値±標準偏差は、158.0±19.0 回／分であった。治験薬投与直前の体心室駆出率は、40.0%未満が 1 例（4.0%）、40.0%以上 50.0%未満が 12 例（48.0%）、50.0%以上が 12 例（48.0%）であり、平均値±標準偏差は、54.18±12.22%であった。治験薬投与直前の収縮期血圧（平均値±標準偏差）は、85.0±15.2 mmHg、拡張期血圧（平均値±標準偏差）は、51.8±7.9 mmHg、平均血圧（平均値±標準偏差）は、62.9±9.0 mmHg であった。

前治療を表 2.7.6.1-7、併用治療を表 2.7.6.1-8 に示した。

前治療は、交感神経作動薬は 20 例（80.0%）、利尿薬は 16 例（64.0%）、PDE 阻害薬は 13 例（52.0%）、冠血管拡張剤、抗アルドステロン薬及び硝酸薬は各 7 例（28.0%）、hANP 及び補助循環装置は各 4 例（16.0%）、ペースメーカ治療は 3 例（12.0%）、カテーテルアブレーション及び経口 β 遮断薬は各 2 例（8.0%）の被験者で使用された。

治験薬投与 2 時間後までに開始された併用治療は、鎮静薬は 22 例（88.0%）、交感神経作動薬は 19 例（76.0%）、PDE 阻害薬は 13 例（52.0%）、利尿薬は 12 例（48.0%）、抗アルドステロン薬は 5 例（20.0%）、硝酸薬は 4 例（16.0%）、hANP は 3 例（12.0%）、ペースメーカ治療は 2 例（8.0%）、補助循環装置は 1 例（4.0%）の被験者で併用された。治験薬投与 2 時間後までに開始された鎮静薬は、デクスメデトミジンが 17 例（68.0%）、ミダゾラムが 13 例（52.0%）であった。

表 2.7.6.1-6　人口統計学的変数及び基準値の一様性（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-1101 N = 25 n (%)
性別	
男	15 (60.0)
女	10 (40.0)
年齢（歳）[a)]	
< 1	9 (36.0)
1 - < 7	13 (52.0)
7 - < 15	3 (12.0)
Mean (SD)	2.2 (3.4)
Median	1.0
Min - Max	0 - 14
体重（kg）	
< 5	3 (12.0)
5 - < 10	12 (48.0)
10 - < 20	7 (28.0)
>= 20	3 (12.0)
Mean (SD)	11.80 (10.63)
Median	8.80
Min - Max	2.8 - 56.7
基礎心疾患	
無	0
有[b)]	25 (100.0)
両大血管右室起始症	8 (32.0)
心室中隔欠損症	7 (28.0)
肺動脈閉鎖	5 (20.0)
先天性肺動脈狭窄症	4 (16.0)
内臓逆位症	4 (16.0)
単心室	4 (16.0)
動脈管開存症	3 (12.0)
慢性心不全	3 (12.0)
先天性三尖弁閉鎖症	2 (8.0)
心房中隔欠損症	2 (8.0)
房室中隔欠損	2 (8.0)
肺動脈弁狭窄	2 (8.0)
肺静脈還流異常	2 (8.0)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1 (4.0)
ファロー四徴	1 (4.0)
上室性頻脈	1 (4.0)
修正大血管転位	1 (4.0)
僧帽弁閉鎖	1 (4.0)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (4.0)

表 2.7.6.1-6　人口統計学的変数及び基準値の一様性（ONO-1101-31 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-1101 N = 25 n (%)
右大動脈弓	1 (4.0)
右胸心	1 (4.0)
大動脈弁狭窄	1 (4.0)
大動脈縮窄	1 (4.0)
大血管転位	1 (4.0)
大静脈損傷	1 (4.0)
左心低形成症候群	1 (4.0)
心房頻脈	1 (4.0)
肺静脈狭窄	1 (4.0)
腎機能障害	1 (4.0)
静脈奇形	1 (4.0)
合併症	
無	1 (4.0)
有	24 (96.0)
心血管系疾患の既往歴	
無	15 (60.0)
有	10 (40.0)
先天性心疾患の手術歴	
無	4 (16.0)
有	21 (84.0)
不整脈発現のタイミング	
手術後7日以内	20 (80.0)
その他	5 (20.0)
診断名	
心房細動	0
心房粗動	0
上室頻拍	25 (100.0)
その他	0
診断名（上室頻拍の場合の内訳）[c)]	
房室回帰頻拍（AVRT）	0
房室結節リエントリー頻拍（AVNRT）	1 (4.0)
心房頻拍（AT）	9 (36.0)
接合部異所性頻拍（JET）	6 (24.0)
その他（不適切洞頻脈）	8 (32.0)
その他（JET、AVNRT）	1 (4.0)

表 2.7.6.1-6　人口統計学的変数及び基準値の一様性（ONO-1101-31 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-1101 N = 25 n (%)
NYHA心機能分類／Ross心機能分類	
III度	15 (60.0)
IV度	10 (40.0)
NYHA心機能分類[d)]	
III度	12 (70.6)
IV度	5 (29.4)
Ross心機能分類[e)]	
III度	3 (37.5)
IV度	5 (62.5)
治験薬投与前（頻脈性不整脈発作後）の心拍数（回／分）	
< 140	6 (24.0)
140 - < 160	3 (12.0)
>= 160	16 (64.0)
Mean (SD)	162.8 (27.3)
Median	165.0
Min - Max	114 - 246
治験薬投与直前の心拍数（回／分）	
< 140	5 (20.0)
140 - < 160	7 (28.0)
>= 160	13 (52.0)
Mean (SD)	158.0 (19.0)
Median	162.0
Min - Max	123 - 186
治験薬投与直前の体心室駆出率（%）	
< 40.0	1 (4.0)
40.0 - < 50.0	12 (48.0)
>= 50.0	12 (48.0)
Mean (SD)	54.18 (12.22)
Median	49.00
Min - Max	30.0 - 80.0
胸部X線による心胸郭比（%）	
< 60.0	21 (84.0)
>= 60.0	4 (16.0)
Mean (SD)	52.87 (6.33)
Median	53.00
Min - Max	42.1 - 64.0

表 2.7.6.1-6　人口統計学的変数及び基準値の一様性（ONO-1101-31 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-1101 N = 25 n (%)
収縮期血圧（mmHg）	
< 80	8 (32.0)
80 - < 100	12 (48.0)
>= 100	5 (20.0)
Mean (SD)	85.0 (15.2)
Median	85.0
Min - Max	55 - 109
拡張期血圧（mmHg）	
< 50	10 (40.0)
50 - < 60	11 (44.0)
>= 60	4 (16.0)
Mean (SD)	51.8 (7.9)
Median	52.0
Min - Max	36 - 69
平均血圧[f)]（mmHg）	
< 60	10 (40.0)
60 - < 70	7 (28.0)
>= 70	8 (32.0)
Mean (SD)	62.9 (9.0)
Median	65.0
Min - Max	42 - 75
経皮的酸素飽和度（%）	
< 96.0	3 (12.0)
96.0 - < 98.0	3 (12.0)
98.0 - 100.0	19 (76.0)
Mean (SD)	96.44 (7.81)
Median	99.00
Min - Max	67.0 - 100.0

a）同意取得時
b）「有」となった被験者数を分母とした。
c）上室頻拍と診断された被験者数を分母とした。
d）NYHA心機能分類を測定した被験者数を分母とした。
e）Ross心機能分類を測定した被験者数を分母とした。
f）平均血圧＝拡張期血圧＋（収縮期血圧－拡張期血圧）／3

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.1-12］

表 2.7.6.1-7　前治療（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 25 n (%)
前治療	25 (100.0)
交感神経作動薬	20 (80.0)
利尿薬	16 (64.0)
PDE阻害薬	13 (52.0)
冠血管拡張剤	7 (28.0)
抗アルドステロン薬	7 (28.0)
硝酸薬	7 (28.0)
hANP	4 (16.0)
補助循環装置	4 (16.0)
ペースメーカ治療	3 (12.0)
カテーテルアブレーション	2 (8.0)
経口β遮断剤	2 (8.0)
ARB・Ca拮抗剤配合剤	0
ARB・利尿剤配合剤	0
アンジオテンシンII受容体拮抗薬	0
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	0
ジギタリス製剤	0
電気的除細動	0

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.1-13］

表 2.7.6.1-8　併用治療（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 25	
	治験薬投与2時間後までに開始された併用治療 n (%)	治験薬投与2時間後以降に開始された併用治療 n (%)
併用薬	24 (96.0)	25 (100.0)
鎮静薬[a)]	22 (88.0)	20 (80.0)
デクスメデトミジン	17 (68.0)	12 (48.0)
ミダゾラム	13 (52.0)	13 (52.0)
交感神経作動薬	19 (76.0)	14 (56.0)
利尿薬	12 (48.0)	20 (80.0)
PDE阻害薬	13 (52.0)	9 (36.0)
抗アルドステロン薬	5 (20.0)	12 (48.0)
ペースメーカ治療	2 (8.0)	6 (24.0)
経口β遮断剤	1 (4.0)	7 (28.0)
hANP	3 (12.0)	3 (12.0)
I群不整脈剤	0	4 (16.0)
硝酸薬	4 (16.0)	0
III群不整脈剤	0	2 (8.0)
冠血管拡張剤	0	2 (8.0)
補助循環装置	1 (4.0)	0
ARB・Ca拮抗剤配合剤	0	0
ARB・利尿剤配合剤	0	0
IV群不整脈剤	0	0
アンジオテンシンII受容体拮抗薬	0	0
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	0	0
カテーテルアブレーション	0	0
ジギタリス製剤	0	0
電気的除細動	0	0

a）鎮静目的で使用されたすべての薬剤を鎮静薬として集計した。

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.1-14］

2.7.6.1.2.3　　治験薬の投与状況

治験薬の投与量の分布及び要約統計量を表 2.7.6.1-9、治験薬の平均投与量の分布及び要約統計量を［5.3.5.2-1　表 14.1-6］及び［5.3.5.2-1　表 14.1-7］、治験薬の最大投与量の分布及び要約統計量を［5.3.5.2-1　表 14.1-8］、治験薬の最頻投与量の分布及び要約統計量を［5.3.5.2-1　表 14.1-9］、治験薬の累積投与量の分布及び要約統計量を［5.3.5.2-1　表 14.1-10］、治験薬の投与時間、最大投与量到達時間の分布及び要約統計量を［5.3.5.2-1　表 14.1-11］に示した。各投与量及び時間は平均値±標準偏差を示す。本剤の投与開始 2 時間後の投与量は全体が 7.6±3.2 μg/kg/min、生後 3 カ月以上 1 歳未満が 7.9±3.4 μg/kg/min、1 歳以上 7 歳未満が 7.2±3.3 μg/kg/min、7 歳以上 15 歳未満が 8.7±3.2 μg/kg/min であった。投与開始 2

時間後までの平均投与量は全体が 4.62±1.84 μg/kg/min、生後 3 カ月以上 1 歳未満が 4.86±1.78 μg/kg/min、1 歳以上 7 歳未満が 4.12±1.81 μg/kg/min、7 歳以上 15 歳未満が 6.07±1.72 μg/kg/min であった。治験薬投与期間中の最大投与量は全体が 7.8±3.2 μg/kg/min、生後 3 カ月以上 1 歳未満が 7.9±3.4 μg/kg/min、1 歳以上 7 歳未満が 7.5±3.2 μg/kg/min、7 歳以上 15 歳未満が 8.7±3.2 μg/kg/min であった。最頻投与量は全体が 5.8±3.6 μg/kg/min、生後 3 カ月以上 1 歳未満が 5.9±3.3 μg/kg/min、1 歳以上 7 歳未満が 5.2±3.7 μg/kg/min、7 歳以上 15 歳未満が 7.7±4.9 μg/kg/min であった。

投与時間は全体が 22.40±23.96 時間、生後 3 カ月以上 1 歳未満が 18.18±20.84 時間、1 歳以上 7 歳未満が 28.59±27.17 時間、7 歳以上 15 歳未満が 8.21±9.74 時間であった。最大投与量到達時間は全体が 1.23±0.67 時間、生後 3 カ月以上 1 歳未満が 1.19±0.63 時間、1 歳以上 7 歳未満が 1.32±0.77 時間、7 歳以上 15 歳未満が 0.99±0.41 時間であり、全体で 96.0%の被験者が投与開始 2 時間後までに最大投与量まで増量されていた。

表 2.7.6.1-9　治験薬の投与量の分布及び要約統計量（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

全体	ONO-1101									
	治験薬投与開始後（時間）									
治験薬投与量（μg/kg/min）	治験薬投与開始時	0.5	1	2	3	6	12	24	48	72
1	25 (100.0)	4 (16.0)	3 (12.0)	3 (12.5)	3 (16.7)	4 (25.0)	3 (23.1)	2 (28.6)	1 (20.0)	0
2	0	6 (24.0)	0	0	0	0	1 (7.7)	0	2 (40.0)	0
3	0	9 (36.0)	2 (8.0)	0	0	0	1 (7.7)	2 (28.6)	0	0
4	0	4 (16.0)	3 (12.0)	0	0	2 (12.5)	1 (7.7)	0	1 (20.0)	0
5	0	1 (4.0)	6 (24.0)	3 (12.5)	4 (22.2)	4 (25.0)	4 (30.8)	1 (14.3)	0	0
6	0	1 (4.0)	4 (16.0)	2 (8.3)	3 (16.7)	2 (12.5)	2 (15.4)	0	0	0
7	0	0	3 (12.0)	2 (8.3)	1 (5.6)	1 (6.3)	0	1 (14.3)	0	0
8	0	0	2 (8.0)	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	3 (12.5)	3 (16.7)	1 (6.3)	0	0	0	0
10	0	0	2 (8.0)	9 (37.5)	4 (22.2)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (14.3)	1 (20.0)	1 (100.0)
>10	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	0
n	25	25	25	24	18	16	13	7	5	1
Mean (SD)	1.0 (0.0)	2.8 (1.3)	5.3 (2.4)	7.6 (3.2)	6.4 (3.1)	5.0 (3.0)	4.2 (2.6)	4.3 (3.3)	3.8 (3.6)	10 (-)
Median	1.0	3.0	5.0	9.0	6.0	5.0	5.0	3.0	2.0	10
Min - Max	1 - 1	1 - 6	1 - 10	1 - 11	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10	10 - 10

投与量（μg/kg/min）＝（1000×薬液濃度（mg/mL）×投与速度（mL/時間））／（60×体重（kg））

表 2.7.6.1-9　治験薬の投与量の分布及び要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

≤1	ONO-1101									
	治験薬投与開始後（時間）									
治験薬投与量（μg/kg/min）	治験薬投与開始時	0.5	1	2	3	6	12	24	48	72
1	9 (100.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (25.0)	1 (50.0)	0	0
2	0	2 (22.2)	0	0	0	0	0	0	1 (100.0)	0
3	0	3 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0	0
4	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	2 (33.3)	1 (25.0)	0	0	0
5	0	1 (11.1)	3 (33.3)	2 (22.2)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (50.0)	0	0	0
6	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	2 (22.2)	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	1 (11.1)	1 (16.7)	0	0	0	0	0
10	0	0	0	4 (44.4)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0
＞10	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0
n	9	9	9	9	6	6	4	2	1	0
Mean (SD)	1.0 (0.0)	2.7 (1.3)	5.4 (2.2)	7.9 (3.4)	6.7 (3.6)	4.8 (2.9)	3.8 (1.9)	2.0 (1.4)	2 (-)	- (-)
Median	1.0	3.0	5.0	10.0	7.0	4.5	4.5	2.0	2	-
Min - Max	1 - 1	1 - 5	1 - 8	1 - 11	1 - 10	1 - 10	1 - 5	1 - 3	2 - 2	- - -

投与量（μg/kg/min）＝（1000×薬液濃度（mg/mL）×投与速度（mL/時間））／（60×体重（kg））

表 2.7.6.1-9　治験薬の投与量の分布及び要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

1 - <7	ONO-1101									
	治験薬投与開始後（時間）									
治験薬投与量（μg/kg/min）	治験薬投与開始時	0.5	1	2	3	6	12	24	48	72
1	13 (100.0)	2 (15.4)	2 (15.4)	2 (16.7)	2 (18.2)	3 (33.3)	2 (25.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	0
2	0	4 (30.8)	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
3	0	4 (30.8)	2 (15.4)	0	0	0	1 (12.5)	1 (20.0)	0	0
4	0	2 (15.4)	2 (15.4)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
5	0	0	2 (15.4)	0	1 (9.1)	1 (11.1)	2 (25.0)	1 (20.0)	0	0
6	0	1 (7.7)	3 (23.1)	2 (16.7)	3 (27.3)	2 (22.2)	2 (25.0)	0	0	0
7	0	0	1 (7.7)	2 (16.7)	1 (9.1)	1 (11.1)	0	1 (20.0)	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	2 (16.7)	2 (18.2)	1 (11.1)	0	0	0	0
10	0	0	1 (7.7)	4 (33.3)	2 (18.2)	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (20.0)	1 (25.0)	1 (100.0)
>10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
n	13	13	13	12	11	9	8	5	4	1
Mean (SD)	1.0 (0.0)	2.8 (1.4)	4.7 (2.5)	7.2 (3.3)	6.4 (3.2)	5.1 (3.4)	4.6 (3.0)	5.2 (3.5)	4.3 (4.0)	10 (-)
Median	1.0	3.0	5.0	8.0	6.0	6.0	5.0	5.0	3.0	10
Min - Max	1 - 1	1 - 6	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10	10 - 10

投与量（μg/kg/min）＝（1000×薬液濃度（mg/mL）×投与速度（mL/時間））／（60×体重（kg））

表 2.7.6.1-9　治験薬の投与量の分布及び要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

7 - <15	ONO-1101									
	治験薬投与開始後（時間）									
治験薬投与量（μg/kg/min）	治験薬投与開始時	0.5	1	2	3	6	12	24	48	72
1	3 (100.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	1 (100.0)	0	0	0
3	0	2 (66.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (100.0)	1 (100.0)	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0
>10	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0
n	3	3	3	3	1	1	1	0	0	0
Mean (SD)	1.0 (0.0)	3.3 (0.6)	7.3 (2.5)	8.7 (3.2)	5 (-)	5 (-)	2 (-)	- (-)	- (-)	- (-)
Median	1.0	3.0	7.0	10.0	5	5	2	-	-	-
Min - Max	1 - 1	3 - 4	5 - 10	5 - 11	5 - 5	5 - 5	2 - 2	- - -	- - -	- - -

投与量（μg/kg/min）＝（1000×薬液濃度（mg/mL）×投与速度（mL/時間））／（60×体重（kg））

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.1-5］

2.7.6.1.2.4 その他の調査項目（経口 β 遮断薬の投与状況）

治験薬投与開始 2 時間後以降に開始された経口 β 遮断薬の投与状況を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.20］に示した。治験薬投与開始 2 時間後以降に経口 β 遮断薬による治療を受けた被験者は、7 例であった。投与された経口 β 遮断薬は、プロプラノロール塩酸塩が 5 例、カルベジロール及びビソプロロールフマル酸塩が各 1 例であった。

2.7.6.1.3 有効性の結果

2.7.6.1.3.1 治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者の割合（主要評価項目）

有効性の主要評価項目である治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者の割合（解析対象集団：FAS）を表 2.7.6.1-10 に示した。治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者の割合は、48.0%（12/25 例）であり、事前に規定していた閾値有効率 38.0%を上回った。

また、同様の解析を PPS にて実施した結果を［5.3.5.2-1　表 14.2-2］に示した。治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者の割合（解析対象集団：PPS）は、52.9%（9/17 例）であり、主要な解析の結果と同様であった。

表 2.7.6.1-10　治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者（主要評価項目を達成した被験者）の割合（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 N = 25 n (%) [95% CI] [a)]
主要評価項目を達成した被験者	12 (48.0) [28.4, 67.6]

a）正規近似法で算出した両側95%信頼区間

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.2-1］

2.7.6.1.3.2 心拍数

心拍数の要約統計量（解析対象集団：FAS）を表 2.7.6.1-11 に示した。治験薬投与直前の心拍数（平均値±標準偏差）は 158.0±19.0 回／分、治験薬投与開始 30 分後は 147.5±24.8 回／分、1 時間後は 136.0±24.5 回／分、2 時間後は 130.3±24.1 回／分であり、治験薬投与開

始後速やかな徐拍効果を示した。治験薬投与開始 2 時間後以降においても、治験薬投与中、心拍数の平均値は 110～130 回／分の範囲で推移した。また、各年齢区分の心拍数の要約統計量は生後 3 カ月以上 1 歳未満で、治験薬投与直前の心拍数は 173.3±9.6 回／分、治験薬投与開始 30 分後は 160.0±17.8 回／分、1 時間後は 155.0±22.9 回／分、2 時間後は 148.3±22.3 回／分、1 歳以上 7 歳未満で、治験薬投与直前の心拍数は 149.1±15.4 回／分、治験薬投与開始 30 分後は 139.9±19.3 回／分、1 時間後は 128.3±16.1 回／分、2 時間後は 121.8±17.9 回／分、及び 7 歳以上 15 歳未満で治験薬投与直前の心拍数は 151.0±30.2 回／分、治験薬投与開始 30 分後は 138.0±49.9 回／分、1 時間後は 110.0±19.1 回／分、2 時間後は 110.0±20.0 回／分であり、いずれの年齢区分でも速やかな徐拍効果を示した。

治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成した被験者の割合を表 2.7.6.1-12 に示した。治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成した被験者は、治験薬投与開始 30 分後は 8.7%（2/23 例）、1 時間後は 29.2%（7/24 例）、2 時間後は 45.8%（11/24 例）であり、治験薬投与開始 2 時間後までに速やかな徐拍化の達成が認められた。

治験薬投与開始 2 時間後の洞調律への復帰の有無ごとの治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成した被験者の割合を表 2.7.6.1-13 に示した。治験薬投与開始 2 時間後の治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成した被験者の割合は、洞調律に復帰「有」の被験者では 83.3%（5/6 例）、洞調律に復帰「無」の被験者では 33.3%（3/9 例）であり、洞調律に復帰した被験者で徐拍化した被験者の割合が高かった。

表 2.7.6.1-11　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 全体		
	実測値	変化量 a)	徐拍化率 (%) b)
心拍数（回／分）			
治験薬投与前（頻脈性不整脈発作前）			
n	14	-	-
Mean (SD)	131.4 (29.8)	-	-
Median	130.5	-	-
Min - Max	69 - 180	-	-
治験薬投与前（頻脈性不整脈発作後）			
n	25	-	-
Mean (SD)	162.8 (27.3)	-	-
Median	165.0	-	-
Min - Max	114 - 246	-	-
治験薬投与前（治験薬投与直前）			
n	25	-	-
Mean (SD)	158.0 (19.0)	-	-
Median	162.0	-	-
Min - Max	123 - 186	-	-
治験薬投与開始30分後			
n	23	23	23
Mean (SD)	147.5 (24.8)	-10.2 (13.3)	6.65 (8.21)
Median	144.0	-6.0	4.76
Min - Max	102 - 195	-42 - 12	-6.6 - 23.0
治験薬投与開始1時間後			
n	24	24	24
Mean (SD)	136.0 (24.5)	-21.6 (20.2)	13.58 (11.57)
Median	136.5	-18.0	12.27
Min - Max	99 - 186	-84 - 6	-4.3 - 45.9
治験薬投与開始2時間後			
n	24	24	24
Mean (SD)	130.3 (24.1)	-27.0 (19.3)	17.15 (11.31)
Median	132.0	-28.5	17.44
Min - Max	93 - 192	-78 - 12	-6.7 - 42.6
治験薬投与開始3時間後			
n	17	17	17
Mean (SD)	128.3 (19.6)	-28.6 (17.7)	17.88 (9.79)
Median	123.0	-27.0	16.67
Min - Max	105 - 162	-78 - -3	2.0 - 42.6
治験薬投与開始6時間後			
n	14	14	14

表 2.7.6.1-11　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 1）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 全体		
	実測値	変化量 [a)]	徐拍化率 (%) [b)]
Mean (SD)	127.7 (23.3)	-30.9 (23.7)	18.93 (12.49)
Median	129.0	-25.5	17.28
Min - Max	81 - 162	-102 - -3	1.8 - 55.7
治験薬投与開始12時間後			
n	13	13	13
Mean (SD)	116.5 (25.8)	-39.9 (25.3)	25.21 (13.56)
Median	114.0	-30.0	19.57
Min - Max	69 - 162	-114 - -18	10.9 - 62.3
治験薬投与開始24時間後			
n	7	7	7
Mean (SD)	114.9 (26.4)	-38.1 (29.0)	24.22 (15.02)
Median	111.0	-27.0	19.57
Min - Max	81 - 156	-102 - -18	12.7 - 55.7
治験薬投与開始48時間後			
n	4	4	4
Mean (SD)	117.8 (17.0)	-25.5 (15.2)	17.66 (10.35)
Median	118.5	-31.5	22.54
Min - Max	99 - 135	-36 - -3	2.2 - 23.4
治験薬投与開始72時間後			
n	1	1	1
Mean (SD)	114 (-)	-27 (-)	19.1 (-)
Median	114	-27	19.1
Min - Max	114 - 114	-27 - -27	19.1 - 19.1
治験薬投与終了（中止）時			
n	23	23	23
Mean (SD)	126.9 (27.3)	-30.8 (22.3)	19.61 (12.99)
Median	129.0	-30.0	22.03
Min - Max	81 - 192	-102 - 12	-6.7 - 55.7
治験薬投与終了（中止）30分後			
n	23	23	23
Mean (SD)	128.7 (26.0)	-28.0 (23.6)	17.65 (13.48)
Median	123.0	-27.0	18.60
Min - Max	78 - 186	-105 - 12	-7.8 - 57.4
治験薬投与終了（中止）60分後			
n	23	23	23
Mean (SD)	130.2 (25.7)	-26.6 (22.9)	16.76 (13.75)
Median	135.0	-27.0	18.37
Min - Max	87 - 183	-96 - 12	-9.8 - 52.5

表 2.7.6.1-11　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 2）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 全体		
	実測値	変化量 a)	徐拍化率 (%) b)
治験薬投与終了（中止）48時間後			
n	23	23	23
Mean (SD)	119.7 (25.1)	-37.7 (27.5)	23.31 (16.13)
Median	120.0	-36.0	22.95
Min - Max	66 - 159	-117 - 6	-4.9 - 63.9
治験中止時			
n	0	0	0
Mean (SD)	- (-)	- (-)	- (-)
Median	-	-	-
Min - Max	-	-	-

a）変化量＝（解析対象時点の実測値－治験薬投与直前の実測値）
b）徐拍化率（%）＝－（変化量）／（治験薬投与直前の実測値）×100

表 2.7.6.1-11　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 3）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 年齢 <1		
	実測値	変化量 [a)]	徐拍化率 (%) [b)]
心拍数（回／分）			
治験薬投与前（頻脈性不整脈発作前）			
n	5	-	-
Mean (SD)	147.6 (23.6)	-	-
Median	141.0	-	-
Min - Max	120 - 180	-	-
治験薬投与前（頻脈性不整脈発作後）			
n	9	-	-
Mean (SD)	182.0 (25.7)	-	-
Median	174.0	-	-
Min - Max	162 - 246	-	-
治験薬投与前（治験薬投与直前）			
n	9	-	-
Mean (SD)	173.3 (9.6)	-	-
Median	171.0	-	-
Min - Max	162 - 186	-	-
治験薬投与開始30分後			
n	9	9	9
Mean (SD)	160.0 (17.8)	-13.3 (15.2)	7.71 (8.60)
Median	159.0	-9.0	4.92
Min - Max	135 - 183	-42 - 3	-1.7 - 23.0
治験薬投与開始1時間後			
n	9	9	9
Mean (SD)	155.0 (22.9)	-18.3 (18.4)	10.75 (10.72)
Median	153.0	-12.0	7.27
Min - Max	120 - 186	-42 - 6	-3.3 - 25.9
治験薬投与開始2時間後			
n	9	9	9
Mean (SD)	148.3 (22.3)	-25.0 (20.6)	14.44 (11.85)
Median	153.0	-24.0	13.11
Min - Max	108 - 192	-54 - 12	-6.7 - 33.3
治験薬投与開始3時間後			
n	6	6	6
Mean (SD)	146.0 (14.7)	-29.5 (13.9)	16.75 (7.91)
Median	148.5	-27.0	15.56
Min - Max	123 - 162	-48 - -9	5.5 - 28.1
治験薬投与開始6時間後			
n	6	6	6

表 2.7.6.1-11　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 4）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 年齢 <1		
	実測値	変化量 [a)]	徐拍化率 (%) [b)]
Mean (SD)	149.0 (9.4)	-26.5 (17.1)	14.73 (9.19)
Median	148.5	-30.0	16.97
Min - Max	138 - 162	-45 - -3	1.8 - 24.6
治験薬投与開始12時間後			
n	5	5	5
Mean (SD)	139.2 (15.4)	-34.2 (16.5)	19.61 (8.97)
Median	135.0	-30.0	18.18
Min - Max	126 - 162	-57 - -18	10.9 - 31.1
治験薬投与開始24時間後			
n	2	2	2
Mean (SD)	150.0 (8.5)	-24.0 (4.2)	13.74 (1.43)
Median	150.0	-24.0	13.74
Min - Max	144 - 156	-27 - -21	12.7 - 14.8
治験薬投与開始48時間後			
n	1	1	1
Mean (SD)	129 (-)	-36 (-)	21.8 (-)
Median	129	-36	21.8
Min - Max	129 - 129	-36 - -36	21.8 - 21.8
治験薬投与開始72時間後			
n	0	0	0
Mean (SD)	- (-)	- (-)	- (-)
Median	-	-	-
Min - Max	-	-	-
治験薬投与終了（中止）時			
n	9	9	9
Mean (SD)	143.0 (24.4)	-30.3 (20.4)	17.68 (11.96)
Median	141.0	-42.0	22.58
Min - Max	108 - 192	-54 - 12	-6.7 - 33.3
治験薬投与終了（中止）30分後			
n	9	9	9
Mean (SD)	147.3 (21.3)	-26.0 (17.9)	15.10 (10.38)
Median	144.0	-36.0	19.35
Min - Max	123 - 186	-48 - 6	-3.3 - 28.1
治験薬投与終了（中止）60分後			
n	9	9	9
Mean (SD)	150.3 (16.5)	-23.0 (14.5)	13.26 (8.18)
Median	144.0	-24.0	14.55
Min - Max	129 - 183	-42 - 3	-1.7 - 22.6

表 2.7.6.1-11　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 5）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 年齢 <1		
	実測値	変化量 a)	徐拍化率 (%) b)
治験薬投与終了（中止）48時間後			
n	9	9	9
Mean (SD)	134.3 (12.0)	-39.0 (14.0)	22.35 (7.45)
Median	135.0	-39.0	22.95
Min - Max	117 - 153	-66 - -18	10.9 - 36.1
治験中止時			
n	0	0	0
Mean (SD)	- (-)	- (-)	- (-)
Median	-	-	-
Min - Max	-	-	-

a）変化量＝（解析対象時点の実測値－治験薬投与直前の実測値）
b）徐拍化率（%）＝－（変化量）／（治験薬投与直前の実測値）×100

表 2.7.6.1-11　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 6）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 年齢 1-<7		
	実測値	変化量 a)	徐拍化率 (%) b)
心拍数（回／分）			
治験薬投与前（頻脈性不整脈発作前）			
n	8	-	-
Mean (SD)	129.0 (24.2)	-	-
Median	124.5	-	-
Min - Max	102 - 174	-	-
治験薬投与前（頻脈性不整脈発作後）			
n	13	-	-
Mean (SD)	153.5 (19.0)	-	-
Median	150.0	-	-
Min - Max	126 - 192	-	-
治験薬投与前（治験薬投与直前）			
n	13	-	-
Mean (SD)	149.1 (15.4)	-	-
Median	153.0	-	-
Min - Max	126 - 177	-	-
治験薬投与開始30分後			
n	11	11	11
Mean (SD)	139.9 (19.3)	-6.8 (9.2)	4.79 (6.10)
Median	129.0	-6.0	4.65
Min - Max	120 - 174	-27 - 9	-5.9 - 17.3
治験薬投与開始1時間後			
n	12	12	12
Mean (SD)	128.3 (16.1)	-19.3 (15.3)	12.80 (9.48)
Median	124.5	-18.0	13.79
Min - Max	108 - 147	-45 - 6	-4.3 - 25.4
治験薬投与開始2時間後			
n	12	12	12
Mean (SD)	121.8 (17.9)	-25.0 (14.6)	17.03 (9.54)
Median	120.0	-30.0	19.97
Min - Max	96 - 159	-45 - 6	-3.9 - 28.8
治験薬投与開始3時間後			
n	9	9	9
Mean (SD)	118.7 (14.9)	-24.0 (12.5)	16.73 (8.13)
Median	111.0	-27.0	18.37
Min - Max	105 - 150	-45 - -3	2.0 - 28.8
治験薬投与開始6時間後			
n	7	7	7

表 2.7.6.1-11　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 7）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 年齢 1-<7		
	実測値	変化量 [a)]	徐拍化率 (%) [b)]
Mean (SD)	116.1 (11.5)	-24.4 (7.6)	17.27 (4.60)
Median	117.0	-24.0	17.02
Min - Max	102 - 138	-39 - -15	11.9 - 25.0
治験薬投与開始12時間後			
n	7	7	7
Mean (SD)	107.1 (16.3)	-33.4 (10.5)	23.91 (7.53)
Median	105.0	-27.0	19.57
Min - Max	81 - 135	-51 - -24	16.7 - 35.7
治験薬投与開始24時間後			
n	4	4	4
Mean (SD)	105.8 (7.1)	-29.3 (8.6)	21.58 (6.06)
Median	108.0	-31.5	22.55
Min - Max	96 - 111	-36 - -18	14.0 - 27.3
治験薬投与開始48時間後			
n	3	3	3
Mean (SD)	114.0 (18.7)	-22.0 (16.5)	16.28 (12.21)
Median	108.0	-30.0	23.26
Min - Max	99 - 135	-33 - -3	2.2 - 23.4
治験薬投与開始72時間後			
n	1	1	1
Mean (SD)	114 (-)	-27 (-)	19.1 (-)
Median	114	-27	19.1
Min - Max	114 - 114	-27 - -27	19.1 - 19.1
治験薬投与終了（中止）時			
n	11	11	11
Mean (SD)	121.4 (22.3)	-25.4 (13.8)	17.65 (9.75)
Median	120.0	-27.0	19.15
Min - Max	93 - 162	-39 - 9	-5.9 - 27.3
治験薬投与終了（中止）30分後			
n	11	11	11
Mean (SD)	120.3 (21.1)	-24.5 (17.9)	17.00 (11.78)
Median	114.0	-24.0	18.60
Min - Max	99 - 165	-57 - 12	-7.8 - 36.5
治験薬投与終了（中止）60分後			
n	11	11	11
Mean (SD)	118.1 (22.5)	-26.7 (18.4)	18.64 (12.23)
Median	111.0	-27.0	20.93
Min - Max	96 - 159	-57 - 6	-3.9 - 36.5

表 2.7.6.1-11　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 8）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 年齢 1-<7		
	実測値	変化量 a)	徐拍化率 (%) b)
治験薬投与終了（中止）48時間後			
n	11	11	11
Mean (SD)	115.9 (23.7)	-30.3 (22.4)	20.64 (14.45)
Median	117.0	-24.0	16.33
Min - Max	78 - 159	-72 - 6	-3.9 - 42.9
治験中止時			
n	0	0	0
Mean (SD)	- (-)	- (-)	- (-)
Median	-	-	-
Min - Max	-	-	-

a）変化量＝（解析対象時点の実測値－治験薬投与直前の実測値）
b）徐拍化率（%）＝－（変化量）／（治験薬投与直前の実測値）×100

表 2.7.6.1-11　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 9）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 年齢 7 - <15		
	実測値	変化量 [a)]	徐拍化率 (%) [b)]
心拍数（回／分）			
治験薬投与前（頻脈性不整脈発作前）			
n	1	-	-
Mean (SD)	69 (-)	-	-
Median	69	-	-
Min - Max	69 - 69	-	-
治験薬投与前（頻脈性不整脈発作後）			
n	3	-	-
Mean (SD)	146.0 (38.7)	-	-
Median	135.0	-	-
Min - Max	114 - 189	-	-
治験薬投与前（治験薬投与直前）			
n	3	-	-
Mean (SD)	151.0 (30.2)	-	-
Median	147.0	-	-
Min - Max	123 - 183	-	-
治験薬投与開始30分後			
n	3	3	3
Mean (SD)	138.0 (49.9)	-13.0 (22.1)	10.31 (14.70)
Median	117.0	-21.0	17.07
Min - Max	102 - 195	-30 - 12	-6.6 - 20.4
治験薬投与開始1時間後			
n	3	3	3
Mean (SD)	110.0 (19.1)	-41.0 (37.5)	25.21 (18.52)
Median	99.0	-24.0	19.51
Min - Max	99 - 132	-84 - -15	10.2 - 45.9
治験薬投与開始2時間後			
n	3	3	3
Mean (SD)	110.0 (20.0)	-41.0 (32.9)	25.74 (16.25)
Median	105.0	-30.0	24.39
Min - Max	93 - 132	-78 - -15	10.2 - 42.6
治験薬投与開始3時間後			
n	2	2	2
Mean (SD)	118.5 (19.1)	-46.5 (44.5)	26.41 (22.92)
Median	118.5	-46.5	26.41
Min - Max	105 - 132	-78 - -15	10.2 - 42.6
治験薬投与開始6時間後			
n	1	1	1

表 2.7.6.1-11　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 10）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 年齢 7 - <15		
	実測値	変化量 [a)]	徐拍化率 (%) [b)]
Mean (SD)	81 (-)	-102 (-)	55.7 (-)
Median	81	-102	55.7
Min - Max	81 - 81	-102 - -102	55.7 - 55.7
治験薬投与開始12時間後			
n	1	1	1
Mean (SD)	69 (-)	-114 (-)	62.3 (-)
Median	69	-114	62.3
Min - Max	69 - 69	-114 - -114	62.3 - 62.3
治験薬投与開始24時間後			
n	1	1	1
Mean (SD)	81 (-)	-102 (-)	55.7 (-)
Median	81	-102	55.7
Min - Max	81 - 81	-102 - -102	55.7 - 55.7
治験薬投与開始48時間後			
n	0	0	0
Mean (SD)	- (-)	- (-)	- (-)
Median	-	-	-
Min - Max	-	-	-
治験薬投与開始72時間後			
n	0	0	0
Mean (SD)	- (-)	- (-)	- (-)
Median	-	-	-
Min - Max	-	-	-
治験薬投与終了（中止）時			
n	3	3	3
Mean (SD)	99.0 (28.6)	-52.0 (44.9)	32.55 (22.78)
Median	84.0	-39.0	31.71
Min - Max	81 - 132	-102 - -15	10.2 - 55.7
治験薬投与終了（中止）30分後			
n	3	3	3
Mean (SD)	104.0 (22.7)	-47.0 (51.0)	27.69 (26.30)
Median	114.0	-27.0	18.37
Min - Max	78 - 120	-105 - -9	7.3 - 57.4
治験薬投与終了（中止）60分後			
n	3	3	3
Mean (SD)	114.0 (24.6)	-37.0 (54.7)	20.36 (31.16)
Median	120.0	-27.0	18.37
Min - Max	87 - 135	-96 - 12	-9.8 - 52.5

表 2.7.6.1-11　心拍数の要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 11）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 年齢 7 - <15		
	実測値	変化量 a)	徐拍化率 (%) b)
治験薬投与終了（中止）48時間後			
n	3	3	3
Mean (SD)	90.0 (34.1)	-61.0 (62.2)	36.01 (36.19)
Median	75.0	-72.0	48.98
Min - Max	66 - 129	-117 - 6	-4.9 - 63.9
治験中止時			
n	0	0	0
Mean (SD)	- (-)	- (-)	- (-)
Median	-	-	-
Min - Max	-	-	-

a）変化量＝（解析対象時点の実測値－治験薬投与直前の実測値）
b）徐拍化率（%）＝－（変化量）／（治験薬投与直前の実測値）×100

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.2-3］

表 2.7.6.1-12　治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成した被験者の割合（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 N = 25	
	n / N	(%)
治験薬投与開始30分後	2 / 23	(8.7)
治験薬投与開始1時間後	7 / 24	(29.2)
治験薬投与開始2時間後	11 / 24	(45.8)
治験薬投与開始3時間後	7 / 17	(41.2)
治験薬投与開始6時間後	5 / 14	(35.7)
治験薬投与開始12時間後	6 / 13	(46.2)
治験薬投与開始24時間後	3 / 7	(42.9)
治験薬投与開始48時間後	3 / 4	(75.0)
治験薬投与開始72時間後	0 / 1	(0.0)
治験薬投与終了（中止）時	12 / 23	(52.2)
治験薬投与終了（中止）30分後	10 / 23	(43.5)
治験薬投与終了（中止）60分後	9 / 23	(39.1)
治験薬投与終了（中止）48時間後	13 / 23	(56.5)
治験中止時	0 / 0	

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.2-4］

表 2.7.6.1-13　治験薬投与開始 2 時間後の洞調律への復帰の有無ごとの治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成した被験者の割合（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 N = 16 [a)] 洞調律への復帰			
	有		無	
	n / N	(%)	n / N	(%)
治験薬投与開始30分後	1 / 5	(20.0)	0 / 9	(0.0)
治験薬投与開始1時間後	5 / 6	(83.3)	2 / 9	(22.2)
治験薬投与開始2時間後	5 / 6	(83.3)	3 / 9	(33.3)
治験薬投与開始3時間後	3 / 4	(75.0)	2 / 5	(40.0)
治験薬投与開始6時間後	3 / 4	(75.0)	1 / 4	(25.0)
治験薬投与開始12時間後	4 / 4	(100.0)	0 / 3	(0.0)
治験薬投与開始24時間後	1 / 2	(50.0)	1 / 2	(50.0)
治験薬投与開始48時間後	0 / 0		2 / 2	(100.0)
治験薬投与開始72時間後	0 / 0		0 / 1	(0.0)
治験薬投与終了（中止）時	5 / 5	(100.0)	2 / 9	(22.2)
治験薬投与終了（中止）30分後	4 / 6	(66.7)	2 / 8	(25.0)
治験薬投与終了（中止）60分後	3 / 6	(50.0)	1 / 8	(12.5)
治験薬投与終了（中止）48時間後	4 / 6	(66.7)	3 / 8	(37.5)
治験中止時	0 / 0		0 / 0	

a）治験薬投与直前の時点で洞調律無の被験者

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.2-5］

2.7.6.1.3.3　洞調律への復帰

洞調律に復した被験者の割合（解析対象集団：FAS）を表 2.7.6.1-14、最初に洞調律に復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.1-1 に示した。洞調律に復した被験者の割合は、治験薬投与開始 30 分後で 20.0%（3/15 例）、1 時間後で 31.3%（5/16 例）、2 時間後で 40.0%（6/15 例）であり、治験薬投与開始 2 時間後までに速やかな洞調律復帰が認められた。治験薬投与終了（中止）時に洞調律を認めた被験者は 53.3%（8/15 例）、治験薬投与終了（中止）48 時間後は 85.7%（12/14 例）であった。

表 2.7.6.1-14　洞調律に復した被験者の割合（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：FAS

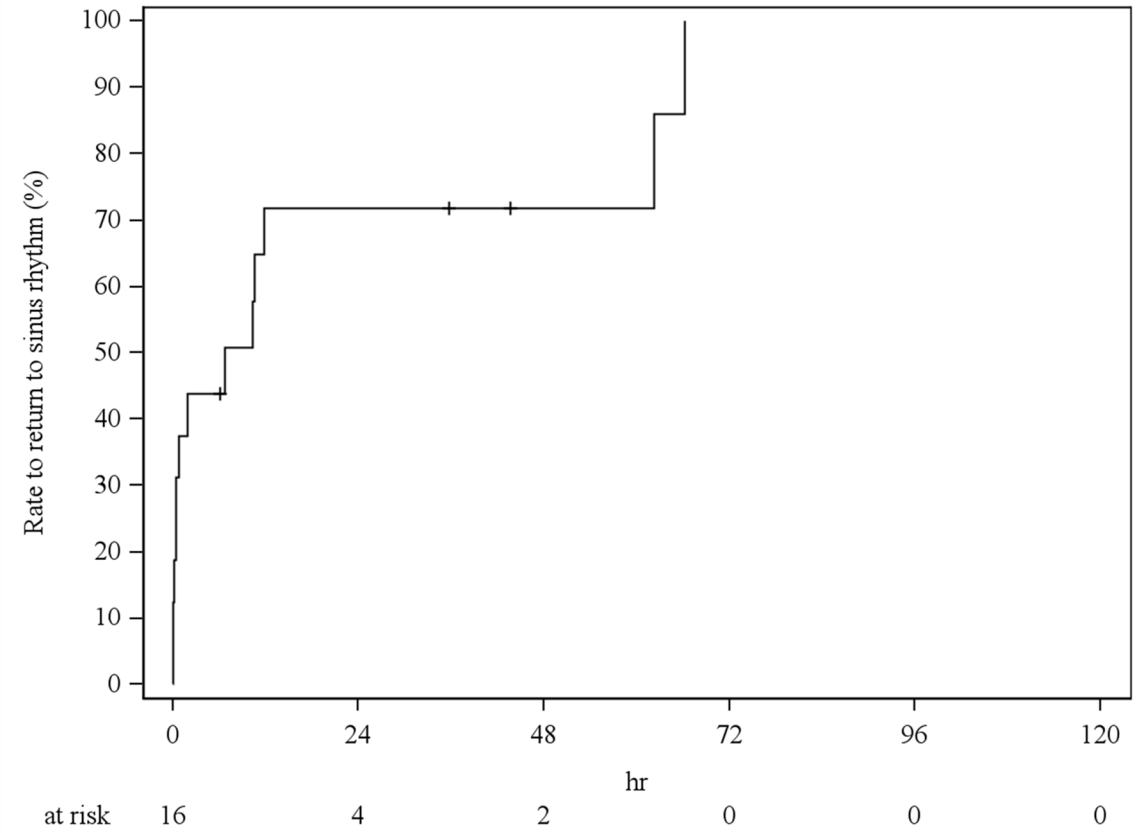
	ONO-1101 N = 16 [a)]	
	n / N	(%)
治験薬投与開始30分後	3 / 15	(20.0)
治験薬投与開始1時間後	5 / 16	(31.3)
治験薬投与開始2時間後	6 / 15	(40.0)
治験薬投与開始3時間後	3 / 10	(30.0)
治験薬投与開始6時間後	3 / 9	(33.3)
治験薬投与開始12時間後	6 / 8	(75.0)
治験薬投与開始24時間後	3 / 5	(60.0)
治験薬投与開始48時間後	1 / 3	(33.3)
治験薬投与開始72時間後	1 / 1	(100.0)
治験薬投与終了（中止）時	8 / 15	(53.3)
治験薬投与終了（中止）30分後	9 / 16	(56.3)
治験薬投与終了（中止）60分後	9 / 16	(56.3)
治験薬投与終了（中止）48時間後	12 / 14	(85.7)
治験中止時	0 / 1	(0.0)

a）治験薬投与直前の時点で洞調律無の被験者

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.2-6］

図 2.7.6.1-1　最初に洞調律に復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：FAS



治験薬投与直前の時点で洞調律無の被験者を対象とした。

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：図 14.2-7］

2.7.6.1.3.4　治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰

治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律に復した被験者の割合（解析対象集団：FAS）を表 2.7.6.1-15 に示した。治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律に復した被験者は、治験薬投与開始 30 分後で 16.7%（4/24 例）、1 時間後で 28.0%（7/25 例）、2 時間後で 50.0%（12/24 例）であり、半数の被験者が治験薬投与開始 2 時間後に治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化を達成又は洞調律への復帰を認めた。

表 2.7.6.1-15　治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律に復した被験者の割合（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 N = 25	
	n / N	(%)
治験薬投与開始30分後	4 / 24	(16.7)
治験薬投与開始1時間後	7 / 25	(28.0)
治験薬投与開始2時間後	12 / 24	(50.0)
治験薬投与開始3時間後	7 / 18	(38.9)
治験薬投与開始6時間後	6 / 15	(40.0)
治験薬投与開始12時間後	8 / 14	(57.1)
治験薬投与開始24時間後	5 / 8	(62.5)
治験薬投与開始48時間後	3 / 5	(60.0)
治験薬投与開始72時間後	1 / 1	(100.0)
治験薬投与終了（中止）時	16 / 24	(66.7)
治験薬投与終了（中止）30分後	14 / 25	(56.0)
治験薬投与終了（中止）60分後	16 / 25	(64.0)
治験薬投与終了（中止）48時間後	19 / 23	(82.6)
治験中止時	0 / 1	(0.0)

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.2-8］

2.7.6.1.3.5　不整脈発作前の安静時心拍数への復帰（不整脈発作直前の心拍数データが存在する被験者のみ）

不整脈発作直前の心拍数データが存在する被験者のみを対象とした不整脈発作直前の心拍数以下となった被験者の割合（解析対象集団：FAS）を表 2.7.6.1-16 に示した。不整脈発作直前の安静時心拍数以下となった被験者の割合は、治験薬投与開始 30 分後で 30.8%（4/13 例）、1 時間後で 50.0%（7/14 例）、2 時間後で 69.2%（9/13 例）であり、半数以上の被験者が治験薬投与開始 2 時間後に不整脈発作前の安静時心拍数へ復帰した。

表 2.7.6.1-16　不整脈発作直前の心拍数以下となった被験者の割合（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 N = 14 [a)]	
	n / N	(%)
治験薬投与開始30分後	4 / 13	(30.8)
治験薬投与開始1時間後	7 / 14	(50.0)
治験薬投与開始2時間後	9 / 13	(69.2)
治験薬投与開始3時間後	6 / 11	(54.5)
治験薬投与開始6時間後	4 / 10	(40.0)
治験薬投与開始12時間後	8 / 9	(88.9)
治験薬投与開始24時間後	3 / 5	(60.0)
治験薬投与開始48時間後	2 / 3	(66.7)
治験薬投与開始72時間後	0 / 0	
治験薬投与終了（中止）時	9 / 13	(69.2)
治験薬投与終了（中止）30分後	9 / 13	(69.2)
治験薬投与終了（中止）60分後	9 / 13	(69.2)
治験薬投与終了（中止）48時間後	7 / 13	(53.8)
治験中止時	0 / 0	

a）不整脈発作直前の心拍数データが存在する被験者

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.2-9］

2.7.6.1.3.6　　薬剤の用量、薬物濃度及びそれらと反応との関係

1）　血中 ONO-1101 濃度

血中 ONO-1101 濃度を表 2.7.6.1-17 に示した。

本剤を 1～10 μg/kg/min の範囲で静脈内持続投与し、30 分以上用量を一定に維持した際の血中濃度の平均値±標準偏差は、全体で 150±94.1 ng/mL、生後 3 カ月以上 1 歳未満で 155±113 ng/mL、1 歳以上 7 歳未満で 133±90.0 ng/mL、7 歳以上 15 歳未満で 197±66.6 ng/mL であった。

表 2.7.6.1-17　血中 ONO-1101 濃度（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：PKS

	血中ONO-1101濃度（ng/mL）			
	年齢			
	<1	1 - <7	7 - <15	全体
n	7	11	3	21
Mean (SD)	155 (113)	133 (90.0)	197 (66.6)	150 (94.1)
CV%	73.2	67.6	33.8	62.9
Median	137	120	207	137
Min - Max	21.2 - 309	19.5 - 251	126 - 258	19.5 - 309
GeoMean	110	97.0	189	111

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.4-1］

2）　全身クリアランス

全身クリアランスを表 2.7.6.1-18 に示した。

本剤を 1～10 μg/kg/min の範囲で静脈内持続投与し、30 分以上用量を一定に維持した際の全身クリアランスの平均値±標準偏差は、全体で 56.4±39.8 mL/min/kg、生後 3 カ月以上 1 歳未満で 72.4±60.9 mL/min/kg、1 歳以上 7 歳未満で 49.7±25.6 mL/min/kg、7 歳以上 15 歳未満で 43.5±4.38 mL/min/kg であった。

表 2.7.6.1-18　全身クリアランス（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：PKS

	全身クリアランス（mL/min/kg）			
	年齢			
	<1	1 - <7	7 - <15	全体
n	7	11	3	21
Mean (SD)	72.4 (60.9)	49.7 (25.6)	43.5 (4.38)	56.4 (39.8)
CV%	84.1	51.5	10.1	70.5
Median	47.2	41.7	42.6	43.0
Min - Max	32.4 - 206	27.8 - 115	39.7 - 48.3	27.8 - 206
GeoMean	59.1	45.1	43.4	49.1

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.4-2］

3）　薬剤の用量と心拍数との関係

治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与量ごとの主要評価項目を達成した被験者の割合を表 2.7.6.1-19 に、治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた時点における治験薬の投与量の頻度分布を表 2.7.6.1-20 に示した。

本治験における用法・用量は、1 μg/kg/min にて静脈内持続投与を開始し、その後徐拍効果に応じて用量調節することとしており、本剤の投与量と有効性評価項目の達成割合に明確な関係は認められなかった。

表 2.7.6.1-19　治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与量ごとの主要評価項目を達成した被験者の割合（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：FAS

治験薬投与量（μg/kg/min）	ONO-1101 N = 25 n/N (%)
1	3/3 (100.0)
2	0/0
3	0/0
4	0/1 (0.0)
5	3/3 (100.0)
6	2/2 (100.0)
7	1/2 (50.0)
8	0/0
9	1/3 (33.3)
10	2/9 (22.2)
> 10	0/2 (0.0)

早期投与中止例については、最終投与量を用いて集計した。

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.2-11］

表 2.7.6.1-20　治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた時点における治験薬の投与量の頻度分布（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：FAS

	ONO-1101 N = 12[a)]	
治験薬投与量（μg/kg/min）	目標を達成した被験者 n (%)	目標を達成した被験者の累積 n (%)
1	3 (25.0)	3 (25.0)
2	0	3 (25.0)
3	1 (8.3)	4 (33.3)
4	0	4 (33.3)
5	2 (16.7)	6 (50.0)
6	2 (16.7)	8 (66.7)
7	1 (8.3)	9 (75.0)
8	0	9 (75.0)
9	1 (8.3)	10 (83.3)
10	2 (16.7)	12 (100.0)
> 10	0	12 (100.0)

a）治験薬投与開始2時間後において目標を達成した被験者

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.2-12］

治験薬開始用量の投与前後における心拍数の要約を表 2.7.6.1-21 に示した。

開始用量 1 μg/kg/min の投与前及び投与後の心拍数（平均値±標準偏差）は、それぞれ 159.4±21.5 回／分、155.0±26.9 回／分であり、開始用量 1 μg/kg/min の投与前と投与後の心拍数は同程度であった。

表 2.7.6.1-21　治験薬開始用量の投与前後における心拍数の要約（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：FAS

心拍数（回／分）	開始用量の投与前	開始用量の投与後[a)]	変化量	p値[b)]
n[c)]	25	22	22	0.2783
Mean (SD)	159.4 (21.5)	155.0 (26.9)	-3.5 (14.9)	
Median	161.0	159.5	-3.0	
Min - Max	122 - 194	103 - 208	-31 - 48	

モニター心電図記録の心拍数を対象とした。
a)　次用量への変更を判断した時点
b)　対応のあるt検定
c)　開始用量が1μg/kg/minを越える被験者については集計対象外とした。

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.2-13］

2.7.6.1.4　安全性の結果

2.7.6.1.4.1　有害事象

治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48 時間後又は治験中止時の全ての観察が終了する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医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 24.0 を用いて読み替えた。

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 5 段階で判定した。因果関係が否定できないもの、すなわち 1.～3.と判定されたものを「副作用」として取り扱うこととした。

1. 明らかに関連あり：

   治験薬投与との間に明白な時間的関係があり、合併症、あるいは他の薬剤又は化学物質で説明できず、治験薬の投与を中止すると臨床的に合理的な反応が起こり、治験薬の投与を再開すると反応が再発することが確認される有害事象

2. 多分関連あり：

   治験薬投与との間に合理的な時間的順序があり、合併症、あるいは他の薬剤又は化学物質に起因すると考えにくく、治験薬を投与中止（再開）すると臨床的に合理的な反応が起こる有害事象

   注記：因果関係を判定する上で、治験薬の再投与は必要ない。

3. 関連ないともいえない：

治験薬の投与から時間経過に従って起こり、合併症、あるいは他の薬剤又は化学物質でも説明することができる有害事象

注記：治験薬の投与中止に関する情報がなかったり、不明瞭であってもよい。

4. 関連ありそうにない：

治験薬投与との時間的関係によらず、治験薬以上に、他の薬剤、化学物質、あるいは基礎疾患で合理的に説明できると考えられる有害事象

5. 関連なし：

治験薬の投与との時間的な関係から因果関係はありえないと考えられ、他の薬剤、化学物質、あるいは基礎疾患で説明できると考えられる有害事象

1） 有害事象の要約

有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.1-22 に示した。治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48 時間後又は治験中止時の全ての観察が終了するまでに、有害事象は 25 例中 10 例（40.0%）に認められた。このうち、副作用は 6 例（24.0%）に認められた。

治験薬投与開始 2 時間後までの有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.1-23 に示した。治験薬投与開始から治験薬投与開始 2 時間後までに、有害事象は 25 例中 7 例（28.0%）に認められた。このうち、副作用は 5 例（20.0%）に認められた。多くの有害事象が治験薬投与開始 2 時間後までに認められた。

投与中止に至った有害事象は 1 例（4.0%）に認められ、当該事象（血圧低下）は副作用と判定された。

重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

表 2.7.6.1-22　有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 25 n (%)
有害事象発現例	10 (40.0)
重篤な有害事象発現例	0
有害事象による投与中止例	1 (4.0)
副作用発現例	6 (24.0)
重篤な副作用発現例	0
副作用による投与中止例	1 (4.0)
死亡例	0

治験薬との因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連ありそうにない」、「関連なし」の5段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合、又は因果関係が不明な場合に、副作用として集計した。

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3-1.1］

表 2.7.6.1-23　治験薬投与開始 2 時間後までの有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 25 n (%)
有害事象発現例	7 (28.0)
重篤な有害事象発現例	0
有害事象による投与中止例	1 (4.0)
副作用発現例	5 (20.0)
重篤な副作用発現例	0
副作用による投与中止例	1 (4.0)
死亡例	0

治験薬との因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連ありそうにない」、「関連なし」の5段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合、又は因果関係が不明な場合に、副作用として集計した。

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3-1.2］

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 2.7.6.1-24 に示した。治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48 時間後又は治験中止時の全ての観察が終了するまでに、2 例以上に認められた有害事象は、25 例中、血圧低下が 4 例（16.0%）、発熱、低血圧及び落ち着き

のなさが各 2 例（8.0%）であった。このうち、副作用は、25 例中、血圧低下が 3 例（12.0%）、低血圧が 2 例（8.0%）で認められた。

治験薬投与開始 2 時間後までの有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.1-25 に示した。治験薬投与開始から治験薬投与開始 2 時間後までに、2 例以上に認められた有害事象は、25 例中、血圧低下が 3 例（12.0%）、低血圧が 2 例（8.0%）であり、いずれの事象も副作用と判定された。

表 2.7.6.1-24　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

SOC PT	ONO-1101 N = 25 有害事象 n (%)	 副作用 n (%)
全体	10 (40.0)	6 (24.0)
臨床検査	5 (20.0)	3 (12.0)
血圧低下	4 (16.0)	3 (12.0)
血中尿素増加	1 (4.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (12.0)	0
発熱	2 (8.0)	0
穿刺部位腫脹	1 (4.0)	0
血管障害	3 (12.0)	3 (12.0)
低血圧	2 (8.0)	2 (8.0)
チアノーゼ	1 (4.0)	0
末梢冷感	1 (4.0)	1 (4.0)
精神障害	2 (8.0)	0
落ち着きのなさ	2 (8.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (8.0)	0
胸水	1 (4.0)	0
呼吸不全	1 (4.0)	0
呼吸補助筋の動員	1 (4.0)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (8.0)	0
紅斑	1 (4.0)	0
蕁麻疹	1 (4.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.0)	0
鎮静合併症	1 (4.0)	0

MedDRA/J Ver. 24.0
治験薬との因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連ありそうにない」、「関連なし」の5段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合、又は因果関係が不明な場合に、副作用として集計した。

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3-1.3］

表 2.7.6.1-25　治験薬投与開始 2 時間後までの有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 25	
SOC PT	有害事象 n (%)	副作用 n (%)
全体	7 (28.0)	5 (20.0)
臨床検査	3 (12.0)	3 (12.0)
血圧低下	3 (12.0)	3 (12.0)
血管障害	3 (12.0)	2 (8.0)
低血圧	2 (8.0)	2 (8.0)
チアノーゼ	1 (4.0)	0
精神障害	1 (4.0)	0
落ち着きのなさ	1 (4.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.0)	0
呼吸不全	1 (4.0)	0

MedDRA/J Ver. 24.0
治験薬との因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連ありそうにない」、「関連なし」の5段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合、又は因果関係が不明な場合に、副作用として集計した。

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3-1.4］

年齢別有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.1-26、年齢別副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.1-27 に示した。

生後 3 カ月以上 1 歳未満では、9 例中、有害事象は 2 例（22.2%）に認められ、いずれの事象も因果関係は否定された。有害事象の内訳は、発熱が 2 例（22.2%）、蕁麻疹が 1 例（11.1%）であった。1 歳以上 7 歳未満では、13 例中、有害事象は 6 例（46.2%）、副作用は 4 例（30.8%）に認められた。有害事象の内訳は、13 例中、血圧低下が 4 例（30.8%）、落ち着きのなさが 2 例（15.4%）、血中尿素増加、穿刺部位腫脹、チアノーゼ、末梢冷感、胸水、呼吸不全、呼吸補助筋の動員、紅斑及び鎮静合併症が各 1 例（7.7%）であった。副作用の内訳は、13 例中、血圧低下が 3 例（23.1%）、末梢冷感が 1 例（7.7%）であった。7 歳以上 15 歳未満では、3 例中、有害事象は 2 例（66.7%）に認められ、いずれの事象も副作用と判定された。副作用の内訳は、低血圧が 2 例（66.7%）であった。

表 2.7.6.1-26　年齢別有害事象の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101		
	年齢		
SOC PT	<1 N = 9 n (%)	1 - <7 N = 13 n (%)	7 - <15 N = 3 n (%)
全体	2 (22.2)	6 (46.2)	2 (66.7)
臨床検査	0	5 (38.5)	0
血圧低下	0	4 (30.8)	0
血中尿素増加	0	1 (7.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (22.2)	1 (7.7)	0
発熱	2 (22.2)	0	0
穿刺部位腫脹	0	1 (7.7)	0
血管障害	0	1 (7.7)	2 (66.7)
低血圧	0	0	2 (66.7)
チアノーゼ	0	1 (7.7)	0
末梢冷感	0	1 (7.7)	0
精神障害	0	2 (15.4)	0
落ち着きのなさ	0	2 (15.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (15.4)	0
胸水	0	1 (7.7)	0
呼吸不全	0	1 (7.7)	0
呼吸補助筋の動員	0	1 (7.7)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (11.1)	1 (7.7)	0
紅斑	0	1 (7.7)	0
蕁麻疹	1 (11.1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (7.7)	0
鎮静合併症	0	1 (7.7)	0

MedDRA/J Ver. 24.0

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3-1.5］

表 2.7.6.1-27　年齢別副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101		
	年齢		
SOC PT	<1 N = 9 n (%)	1 - <7 N = 13 n (%)	7 - <15 N = 3 n (%)
全体	0	4 (30.8)	2 (66.7)
臨床検査	0	3 (23.1)	0
血圧低下	0	3 (23.1)	0
血管障害	0	1 (7.7)	2 (66.7)
低血圧	0	0	2 (66.7)
末梢冷感	0	1 (7.7)	0

MedDRA/J Ver. 24.0
治験薬との因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連ありそうにない」、「関連なし」の5段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合、又は因果関係が不明な場合に、副作用として集計した。

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3-1.6］

程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.1-28 に示した。有害事象の程度は、25 例中、軽度が 7 例（28.0%）、中等度が 3 例（12.0%）であり、高度な有害事象は認められなかった。副作用の程度は、25 例中、軽度が 3 例（12.0%）、中等度が 3 例（12.0%）であった。

表 2.7.6.1-28　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	ONO-1101 N = 25 有害事象 n (%)	 副作用 n (%)
全体	10 (40.0)	6 (24.0)
軽度	7 (28.0)	3 (12.0)
中等度	3 (12.0)	3 (12.0)
臨床検査	5 (20.0)	3 (12.0)
軽度	3 (12.0)	1 (4.0)
中等度	2 (8.0)	2 (8.0)
血圧低下	4 (16.0)	3 (12.0)
軽度	2 (8.0)	1 (4.0)
中等度	2 (8.0)	2 (8.0)
血中尿素増加	1 (4.0)	0
軽度	1 (4.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (12.0)	0
軽度	3 (12.0)	0
発熱	2 (8.0)	0
軽度	2 (8.0)	0
穿刺部位腫脹	1 (4.0)	0
軽度	1 (4.0)	0
血管障害	3 (12.0)	3 (12.0)
軽度	2 (8.0)	2 (8.0)
中等度	1 (4.0)	1 (4.0)
低血圧	2 (8.0)	2 (8.0)
軽度	2 (8.0)	2 (8.0)
チアノーゼ	1 (4.0)	0
中等度	1 (4.0)	0

表 2.7.6.1-28　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-31 試験）

（続き 1）

解析対象集団：SAF

SOC	ONO-1101 N = 25	
PT	有害事象	副作用
程度	n (%)	n (%)
末梢冷感	1 (4.0)	1 (4.0)
中等度	1 (4.0)	1 (4.0)
精神障害	2 (8.0)	0
軽度	1 (4.0)	0
中等度	1 (4.0)	0
落ち着きのなさ	2 (8.0)	0
軽度	1 (4.0)	0
中等度	1 (4.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (8.0)	0
軽度	1 (4.0)	0
中等度	1 (4.0)	0
胸水	1 (4.0)	0
中等度	1 (4.0)	0
呼吸不全	1 (4.0)	0
軽度	1 (4.0)	0
呼吸補助筋の動員	1 (4.0)	0
軽度	1 (4.0)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (8.0)	0
軽度	2 (8.0)	0
紅斑	1 (4.0)	0
軽度	1 (4.0)	0
蕁麻疹	1 (4.0)	0
軽度	1 (4.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.0)	0
軽度	1 (4.0)	0

表 2.7.6.1-28　程度別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1101-31 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

SOC	ONO-1101 N = 25	
PT	有害事象	副作用
程度	n (%)	n (%)
鎮静合併症	1 (4.0)	0
軽度	1 (4.0)	0

MedDRA/J Ver. 24.0
治験薬との因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連ありそうにない」、「関連なし」の5段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合、又は因果関係が不明な場合に、副作用として集計した。

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3-1.7］

2.7.6.1.4.2　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

本治験において、死亡した被験者は認められなかった。

2）　その他の重篤な有害事象

本治験において、重篤な有害事象は認められなかった。

3）　他の重要な有害事象

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、徐脈、心不全に関する有害事象を検討した。

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 2.7.6.1-29 に、投与中止に至った有害事象の一覧を［表 2.7.4.2-10］に示した。投与中止に至った有害事象は、25 例中 1 例に血圧低下が認められ、当該事象は治験薬との因果関係が否定されなかった。

特定の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.1-30 に示した。血圧低下に関する有害事象（血圧低下及び低血圧）は 25 例中 6 例（24.0%）、副作用は 25 例中 5 例（20.0%）に認められた。血圧低下の副作用の程度は 3 例が軽度、2 例が中等度であり、高度の事象は認められなかった。中等度の 2 例のうち 1 例は治験薬の投与中止及びペーシングの処置により、もう 1 例は人血清アルブミンの処置により回復した。軽度の 3 例は治験薬の投与継続中に処置なく回復した。

徐脈及び心不全に関する有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象及び特定の有害事象の叙述は［5.3.5.2-1　12.3.2］に示した。

表 2.7.6.1-29　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-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 25	
SOC PT	有害事象 n (%)	副作用 n (%)
全体	1 (4.0)	1 (4.0)
臨床検査	1 (4.0)	1 (4.0)
血圧低下	1 (4.0)	1 (4.0)

MedDRA/J Ver. 24.0
治験薬との因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連ありそうにない」、「関連なし」の5段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合、又は因果関係が不明な場合に、副作用として集計した。

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3-1.8］

表 2.7.6.1-30　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現状況（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 N = 25	
カテゴリ PT	有害事象 n (%)	副作用 n (%)
血圧低下に関する事象	6 (24.0)	5 (20.0)
血圧低下	4 (16.0)	3 (12.0)
低血圧	2 (8.0)	2 (8.0)

MedDRA/J Ver. 24.0
治験薬との因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連ありそうにない」、「関連なし」の5段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合、又は因果関係が不明な場合に、副作用として集計した。

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3-1.10］

2.7.6.1.4.3　臨床検査値の評価

1）　治験期間を通しての臨床検査値

臨床検査値の推移（血液学的検査）を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.11］に、臨床検査値の推移（血液生化学的検査）を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.12］に示した。また、臨床検査の異常値の発現頻度を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.14］に示した。治験薬投与前から治験薬投与 72 時間後又は治

験薬投与終了（中止）時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認められたが、腎機能検査に関する事象（血中尿素増加）（2.7.6.1.4.4　8）　腎機能検査（クレアチニン、BUN）参照）以外の有害事象は発生せず、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、血圧低下が 25 例中 4 例（16.0%）及び血中尿素増加が 25 例中 1 例（4.0%）に認められた。血圧低下については 2.7.6.1.4.2　3）他の重要な有害事象、血中尿素増加については 2.7.6.1.4.4　8）　腎機能検査（クレアチニン、BUN）に示した。

2.7.6.1.4.4　　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

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、心拍数の推移を 2.7.6.1.3.2　心拍数に示した。

心拍数に関する有害事象は認められなかった。

2）　血圧

収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧及び最低血圧の要約統計量を表 2.7.6.1-31 に示した。全体、生後 3 カ月以上 1 歳未満、及び 1 歳以上 7 歳未満の区分では、治験薬投与開始から治験薬投与終了 48 時間後までを通じて、収縮期血圧及び拡張期血圧に大きな変動は認められなかった。7 歳以上 15 歳未満では、収縮期血圧（平均値±標準偏差）は治験薬投与開始前が 102.3±5.9 mmHg、治験薬投与開始 2 時間後が 85.7±4.7 mmHg であり低下が認められたものの、治験薬終了 48 時間後では 99.7±5.7 mmHg であり、治験薬投与開始前と同程度であった。

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。

3）　経皮的酸素飽和度

経皮的酸素飽和度の要約統計量を表 2.7.6.1-31 に示した。

経皮的酸素飽和度に大きな変動は認められなかった。

表 2.7.6.1-31　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
収縮期血圧（mmHg）				
実測値				
治験薬投与直前				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	79.1 (11.6)	85.2 (16.3)	102.3 (5.9)	85.0 (15.2)
Median	82.0	84.0	100.0	85.0
Min - Max	63 - 98	55 - 108	98 - 109	55 - 109
治験薬投与30分後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	79.0 (13.5)	82.3 (17.6)	97.3 (5.7)	82.9 (15.8)
Median	75.0	83.0	99.0	84.0
Min - Max	62 - 98	54 - 120	91 - 102	54 - 120
治験薬投与1時間後				
n	8	13	3	24
Mean (SD)	74.5 (13.9)	81.5 (16.5)	92.3 (16.1)	80.5 (16.0)
Median	69.5	79.0	99.0	78.5
Min - Max	55 - 96	54 - 111	74 - 104	54 - 111
治験薬投与2時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	83.7 (12.9)	85.9 (17.1)	85.7 (4.7)	85.0 (14.2)
Median	80.0	83.5	84.0	83.0
Min - Max	62 - 97	67 - 127	82 - 91	62 - 127
治験薬投与3時間後				
n	6	11	1	18
Mean (SD)	85.5 (15.9)	87.5 (16.2)	68 (-)	85.8 (15.8)
Median	82.0	87.0	68	86.0
Min - Max	69 - 108	64 - 122	68 - 68	64 - 122
治験薬投与6時間後				
n	6	9	1	16
Mean (SD)	85.0 (17.3)	90.9 (16.8)	96 (-)	89.0 (16.2)
Median	85.0	85.0	96	87.0
Min - Max	61 - 105	75 - 131	96 - 96	61 - 131

表 2.7.6.1-31　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与12時間後				
n	4	8	1	13
Mean (SD)	82.8 (18.0)	88.6 (13.2)	102 (-)	87.8 (14.5)
Median	78.5	89.0	102	88.0
Min - Max	68 - 106	67 - 114	102 - 102	67 - 114
治験薬投与24時間後				
n	2	5	0	7
Mean (SD)	74.0 (4.2)	85.8 (8.3)	-	82.4 (9.1)
Median	74.0	87.0	-	85.0
Min - Max	71 - 77	73 - 96	-	71 - 96
治験薬投与48時間後				
n	1	4	0	5
Mean (SD)	75 (-)	83.5 (8.9)	-	81.8 (8.6)
Median	75	84.5	-	82.0
Min - Max	75 - 75	72 - 93	-	72 - 93
治験薬投与72時間後				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	73 (-)	-	73 (-)
Median	-	73	-	73
Min - Max	-	73 - 73	-	73 - 73
治験薬投与終了（中止）時				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	84.4 (17.1)	88.0 (17.1)	86.3 (6.0)	86.5 (15.8)
Median	85.0	86.0	87.0	86.0
Min - Max	58 - 110	56 - 113	80 - 92	56 - 113
治験薬投与終了（中止）0.5時間後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	83.9 (18.6)	92.8 (10.2)	88.3 (4.7)	89.0 (13.6)
Median	85.0	93.0	90.0	90.0
Min - Max	61 - 109	77 - 112	83 - 92	61 - 112

表 2.7.6.1-31　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与終了（中止）1時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	83.1 (22.2)	89.2 (12.8)	93.3 (11.7)	87.4 (16.6)
Median	83.0	86.0	98.0	86.0
Min - Max	54 - 120	70 - 117	80 - 102	54 - 120
治験薬投与終了（中止）48時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	85.9 (16.3)	93.1 (15.1)	99.7 (5.7)	91.2 (15.1)
Median	82.0	91.0	98.0	90.5
Min - Max	63 - 122	72 - 127	95 - 106	63 - 127
治験中止時				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	82 (-)	-	82 (-)
Median	-	82	-	82
Min - Max	-	82 - 82	-	82 - 82
変化量				
治験薬投与30分後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	-0.1 (11.6)	-2.8 (8.1)	-5.0 (7.8)	-2.1 (9.3)
Median	-2.0	-2.0	-9.0	-2.0
Min - Max	-14 - 20	-19 - 13	-10 - 4	-19 - 20
治験薬投与1時間後				
n	8	13	3	24
Mean (SD)	-4.3 (11.2)	-3.6 (13.7)	-10.0 (21.7)	-4.6 (13.5)
Median	-5.0	-3.0	1.0	-1.5
Min - Max	-16 - 9	-27 - 23	-35 - 4	-35 - 23
治験薬投与2時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	4.6 (11.4)	0.1 (12.8)	-16.7 (10.0)	-0.3 (13.3)
Median	10.0	-3.0	-16.0	-1.0
Min - Max	-16 - 20	-17 - 22	-27 - -7	-27 - 22

表 2.7.6.1-31　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与3時間後				
n	6	11	1	18
Mean (SD)	4.3 (14.4)	1.3 (18.6)	-41 (-)	-0.1 (19.3)
Median	3.0	-6.0	-41	-4.0
Min - Max	-14 - 26	-20 - 32	-41 - -41	-41 - 32
治験薬投与6時間後				
n	6	9	1	16
Mean (SD)	3.8 (17.6)	7.2 (20.0)	-13 (-)	4.7 (18.5)
Median	9.5	4.0	-13	3.5
Min - Max	-25 - 19	-18 - 39	-13 - -13	-25 - 39
治験薬投与12時間後				
n	4	8	1	13
Mean (SD)	1.8 (14.7)	1.4 (18.2)	-7 (-)	0.8 (15.9)
Median	2.0	2.0	-7	-2.0
Min - Max	-16 - 19	-26 - 30	-7 - -7	-26 - 30
治験薬投与24時間後				
n	2	5	0	7
Mean (SD)	-3.5 (6.4)	5.0 (10.9)	-	2.6 (10.2)
Median	-3.5	1.0	-	1.0
Min - Max	-8 - 1	-3 - 24	-	-8 - 24
治験薬投与48時間後				
n	1	4	0	5
Mean (SD)	5 (-)	4.5 (5.1)	-	4.6 (4.4)
Median	5	5.5	-	5.0
Min - Max	5 - 5	-2 - 9	-	-2 - 9
治験薬投与72時間後				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	10 (-)	-	10 (-)
Median	-	10	-	10
Min - Max	-	10 - 10	-	10 - 10

表 2.7.6.1-31　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 4）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与終了（中止）時				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	5.3 (9.1)	2.8 (21.0)	-16.0 (11.8)	1.5 (17.5)
Median	3.0	-2.0	-13.0	-1.0
Min - Max	-5 - 23	-25 - 58	-29 - -6	-29 - 58
治験薬投与終了（中止）0.5時間後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	4.8 (9.4)	7.6 (17.1)	-14.0 (5.2)	4.0 (15.0)
Median	0.0	0.0	-17.0	-1.0
Min - Max	-7 - 22	-11 - 51	-17 - -8	-17 - 51
治験薬投与終了（中止）1時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	4.0 (15.6)	4.3 (18.3)	-9.0 (12.1)	2.5 (16.6)
Median	-2.0	3.0	-11.0	-2.0
Min - Max	-10 - 33	-20 - 46	-20 - 4	-20 - 46
治験薬投与終了（中止）48時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	6.8 (13.2)	7.3 (25.4)	-2.7 (9.7)	5.8 (19.7)
Median	6.0	0.0	-5.0	0.0
Min - Max	-5 - 36	-26 - 72	-11 - 8	-26 - 72
治験中止時				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	5 (-)	-	5 (-)
Median	-	5	-	5
Min - Max	-	5 - 5	-	5 - 5
拡張期血圧（mmHg）				
実測値				
治験薬投与直前				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	50.4 (6.8)	51.5 (8.7)	57.7 (6.1)	51.8 (7.9)
Median	48.0	53.0	59.0	52.0
Min - Max	44 - 62	36 - 69	51 - 63	36 - 69

表 2.7.6.1-31　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 5）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与30分後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	50.6 (6.7)	51.3 (9.3)	56.3 (8.6)	51.6 (8.2)
Median	48.0	51.0	58.0	49.0
Min - Max	44 - 65	33 - 72	47 - 64	33 - 72
治験薬投与1時間後				
n	8	13	3	24
Mean (SD)	48.6 (9.5)	49.5 (6.3)	50.7 (6.8)	49.3 (7.3)
Median	46.0	48.0	53.0	47.5
Min - Max	38 - 69	41 - 62	43 - 56	38 - 69
治験薬投与2時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	52.9 (8.6)	52.1 (9.5)	47.7 (3.1)	51.8 (8.5)
Median	54.0	50.0	47.0	50.5
Min - Max	42 - 68	43 - 73	45 - 51	42 - 73
治験薬投与3時間後				
n	6	11	1	18
Mean (SD)	48.2 (4.8)	54.1 (8.8)	43 (-)	51.5 (8.0)
Median	48.0	52.0	43	51.5
Min - Max	43 - 54	41 - 75	43 - 43	41 - 75
治験薬投与6時間後				
n	6	9	1	16
Mean (SD)	53.3 (10.5)	52.4 (10.3)	44 (-)	52.3 (9.9)
Median	50.5	49.0	44	48.5
Min - Max	41 - 71	46 - 79	44 - 44	41 - 79
治験薬投与12時間後				
n	4	8	1	13
Mean (SD)	49.3 (6.9)	51.3 (10.4)	47 (-)	50.3 (8.8)
Median	48.5	47.5	47	47.0
Min - Max	42 - 58	41 - 70	47 - 47	41 - 70

表 2.7.6.1-31　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 6）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与24時間後				
n	2	5	0	7
Mean (SD)	48.0 (1.4)	47.4 (2.8)	-	47.6 (2.4)
Median	48.0	48.0	-	48.0
Min - Max	47 - 49	44 - 50	-	44 - 50
治験薬投与48時間後				
n	1	4	0	5
Mean (SD)	49 (-)	54.0 (13.0)	-	53.0 (11.5)
Median	49	53.5	-	50.0
Min - Max	49 - 49	39 - 70	-	39 - 70
治験薬投与72時間後				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	39 (-)	-	39 (-)
Median	-	39	-	39
Min - Max	-	39 - 39	-	39 - 39
治験薬投与終了（中止）時				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	51.6 (8.1)	48.9 (8.6)	50.7 (11.0)	50.1 (8.4)
Median	51.0	50.0	56.0	51.0
Min - Max	38 - 67	35 - 66	38 - 58	35 - 67
治験薬投与終了（中止）0.5時間後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	51.3 (8.0)	51.5 (6.6)	51.7 (11.6)	51.4 (7.3)
Median	52.0	52.0	50.0	52.0
Min - Max	43 - 66	35 - 60	41 - 64	35 - 66
治験薬投与終了（中止）1時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	52.0 (12.0)	50.4 (9.3)	54.7 (8.1)	51.5 (10.0)
Median	53.0	49.5	56.0	51.0
Min - Max	39 - 73	33 - 66	46 - 62	33 - 73

表 2.7.6.1-31　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 7）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与終了（中止）48時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	49.3 (7.8)	54.5 (8.0)	54.0 (13.5)	52.5 (8.6)
Median	47.0	54.0	50.0	52.0
Min - Max	36 - 61	44 - 67	43 - 69	36 - 69
治験中止時				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	53 (-)	-	53 (-)
Median	-	53	-	53
Min - Max	-	53 - 53	-	53 - 53
変化量				
治験薬投与30分後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	0.1 (6.1)	-0.2 (8.5)	-1.3 (12.9)	-0.2 (7.9)
Median	1.0	-1.0	-5.0	0.0
Min - Max	-11 - 8	-16 - 19	-12 - 13	-16 - 19
治験薬投与1時間後				
n	8	13	3	24
Mean (SD)	-2.6 (8.1)	-2.0 (8.9)	-7.0 (1.0)	-2.8 (8.0)
Median	0.5	-3.0	-7.0	-3.5
Min - Max	-16 - 7	-18 - 10	-8 - -6	-18 - 10
治験薬投与2時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	2.4 (11.8)	1.3 (10.1)	-10.0 (5.3)	0.3 (10.7)
Median	-2.0	1.5	-12.0	-2.5
Min - Max	-15 - 24	-19 - 15	-14 - -4	-19 - 24
治験薬投与3時間後				
n	6	11	1	18
Mean (SD)	-2.0 (8.5)	3.5 (14.8)	-8 (-)	1.1 (12.7)
Median	-1.0	0.0	-8	-1.0
Min - Max	-16 - 9	-17 - 35	-8 - -8	-17 - 35

表 2.7.6.1-31　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 8）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与6時間後				
n	6	9	1	16
Mean (SD)	3.2 (15.0)	3.0 (16.4)	-7 (-)	2.4 (15.0)
Median	4.0	2.0	-7	1.0
Min - Max	-14 - 27	-21 - 39	-7 - -7	-21 - 39
治験薬投与12時間後				
n	4	8	1	13
Mean (SD)	0.5 (13.4)	0.1 (14.9)	-4 (-)	-0.1 (13.3)
Median	2.5	-2.0	-4	-2.0
Min - Max	-17 - 14	-19 - 30	-4 - -4	-19 - 30
治験薬投与24時間後				
n	2	5	0	7
Mean (SD)	-5.5 (9.2)	-4.6 (8.8)	-	-4.9 (8.1)
Median	-5.5	-1.0	-	-1.0
Min - Max	-12 - 1	-19 - 4	-	-19 - 4
治験薬投与48時間後				
n	1	4	0	5
Mean (SD)	1 (-)	6.3 (16.9)	-	5.2 (14.9)
Median	1	2.5	-	1.0
Min - Max	1 - 1	-10 - 30	-	-10 - 30
治験薬投与72時間後				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	-10 (-)	-	-10 (-)
Median	-	-10	-	-10
Min - Max	-	-10 - -10	-	-10 - -10
治験薬投与終了（中止）時				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	1.1 (10.1)	-2.5 (11.8)	-7.0 (6.0)	-1.8 (10.7)
Median	-1.0	-2.0	-7.0	-2.0
Min - Max	-8 - 23	-19 - 21	-13 - -1	-19 - 23

表 2.7.6.1-31　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 9）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与終了（中止）0.5時間後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	0.9 (7.8)	0.0 (8.9)	-6.0 (14.2)	-0.4 (9.0)
Median	-1.0	0.0	-1.0	-1.0
Min - Max	-8 - 16	-19 - 16	-22 - 5	-22 - 16
治験薬投与終了（中止）1時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	1.6 (14.2)	-0.9 (10.2)	-3.0 (12.2)	-0.3 (11.6)
Median	-5.0	0.0	3.0	0.0
Min - Max	-18 - 29	-17 - 15	-17 - 5	-18 - 29
治験薬投与終了（中止）48時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	-1.1 (8.7)	3.8 (12.0)	-3.7 (12.1)	1.0 (10.8)
Median	-2.0	2.5	-8.0	0.0
Min - Max	-16 - 13	-18 - 31	-13 - 10	-18 - 31
治験中止時				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	-7 (-)	-	-7 (-)
Median	-	-7	-	-7
Min - Max	-	-7 - -7	-	-7 - -7
経皮的酸素飽和度（%）				
実測値				
治験薬投与直前				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	94.22 (10.49)	97.38 (6.50)	99.00 (1.00)	96.44 (7.81)
Median	98.00	99.00	99.00	99.00
Min - Max	67.0 - 100.0	76.0 - 100.0	98.0 - 100.0	67.0 - 100.0
治験薬投与30分後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	96.11 (6.41)	97.31 (5.36)	98.33 (2.08)	97.00 (5.39)
Median	99.00	99.00	99.00	99.00
Min - Max	80.0 - 100.0	80.0 - 100.0	96.0 - 100.0	80.0 - 100.0

表 2.7.6.1-31　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 10）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与1時間後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	95.67 (7.58)	97.08 (4.07)	98.67 (1.15)	96.76 (5.34)
Median	99.00	99.00	98.00	99.00
Min - Max	77.0 - 100.0	85.0 - 100.0	98.0 - 100.0	77.0 - 100.0
治験薬投与2時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	95.89 (6.81)	97.17 (5.36)	98.33 (2.08)	96.83 (5.56)
Median	98.00	99.00	99.00	99.00
Min - Max	79.0 - 100.0	81.0 - 100.0	96.0 - 100.0	79.0 - 100.0
治験薬投与3時間後				
n	6	11	1	18
Mean (SD)	94.17 (9.26)	96.36 (6.61)	100.0 (-)	95.83 (7.29)
Median	98.00	97.00	100.0	98.00
Min - Max	76.0 - 100.0	77.0 - 100.0	100.0 - 100.0	76.0 - 100.0
治験薬投与6時間後				
n	6	9	1	16
Mean (SD)	93.17 (9.75)	96.11 (6.77)	100.0 (-)	95.25 (7.73)
Median	98.00	99.00	100.0	99.00
Min - Max	76.0 - 100.0	79.0 - 100.0	100.0 - 100.0	76.0 - 100.0
治験薬投与12時間後				
n	4	8	1	13
Mean (SD)	92.75 (10.37)	97.25 (5.42)	100.0 (-)	96.08 (7.06)
Median	96.50	99.00	100.0	99.00
Min - Max	78.0 - 100.0	84.0 - 100.0	100.0 - 100.0	78.0 - 100.0
治験薬投与24時間後				
n	2	5	0	7
Mean (SD)	98.50 (2.12)	95.20 (8.01)	-	96.14 (6.79)
Median	98.50	99.00	-	99.00
Min - Max	97.0 - 100.0	81.0 - 100.0	-	81.0 - 100.0

表 2.7.6.1-31　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 11）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与48時間後				
n	1	4	0	5
Mean (SD)	100.0 (-)	95.00 (8.04)	-	96.00 (7.31)
Median	100.0	98.50	-	99.00
Min - Max	100.0 - 100.0	83.0 - 100.0	-	83.0 - 100.0
治験薬投与72時間後				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	83.0 (-)	-	83.0 (-)
Median	-	83.0	-	83.0
Min - Max	-	83.0 - 83.0	-	83.0 - 83.0
治験薬投与終了（中止）時				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	96.44 (7.54)	97.38 (4.63)	98.00 (2.00)	97.12 (5.50)
Median	99.00	99.00	98.00	99.00
Min - Max	77.0 - 100.0	83.0 - 100.0	96.0 - 100.0	77.0 - 100.0
変化量				
治験薬投与30分後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	1.89 (4.23)	-0.08 (1.61)	-0.67 (2.08)	0.56 (2.95)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Min - Max	0.0 - 13.0	-3.0 - 4.0	-3.0 - 1.0	-3.0 - 13.0
治験薬投与1時間後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	1.44 (3.43)	-0.31 (3.01)	-0.33 (0.58)	0.32 (3.04)
Median	0.00	-1.00	0.00	0.00
Min - Max	-1.0 - 10.0	-3.0 - 9.0	-1.0 - 0.0	-3.0 - 10.0
治験薬投与2時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	1.67 (4.03)	-0.08 (2.11)	-0.67 (2.08)	0.50 (3.01)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Min - Max	-1.0 - 12.0	-4.0 - 5.0	-3.0 - 1.0	-4.0 - 12.0

表 2.7.6.1-31　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 12）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与3時間後				
n	6	11	1	18
Mean (SD)	2.33 (3.44)	-0.64 (1.50)	0.0 (-)	0.39 (2.62)
Median	1.00	0.00	0.0	0.00
Min - Max	0.0 - 9.0	-3.0 - 1.0	0.0 - 0.0	-3.0 - 9.0
治験薬投与6時間後				
n	6	9	1	16
Mean (SD)	1.33 (4.59)	-0.33 (2.60)	0.0 (-)	0.31 (3.36)
Median	0.50	0.00	0.0	0.00
Min - Max	-5.0 - 9.0	-6.0 - 3.0	0.0 - 0.0	-6.0 - 9.0
治験薬投与12時間後				
n	4	8	1	13
Mean (SD)	3.75 (4.99)	1.00 (2.93)	0.0 (-)	1.77 (3.63)
Median	2.00	0.00	0.0	0.00
Min - Max	0.0 - 11.0	-1.0 - 8.0	0.0 - 0.0	-1.0 - 11.0
治験薬投与24時間後				
n	2	5	0	7
Mean (SD)	0.00 (0.00)	1.20 (2.68)	-	0.86 (2.27)
Median	0.00	0.00	-	0.00
Min - Max	0.0 - 0.0	-1.0 - 5.0	-	-1.0 - 5.0
治験薬投与48時間後				
n	1	4	0	5
Mean (SD)	0.0 (-)	1.75 (3.77)	-	1.40 (3.36)
Median	0.0	1.00	-	1.00
Min - Max	0.0 - 0.0	-2.0 - 7.0	-	-2.0 - 7.0
治験薬投与72時間後				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	7.0 (-)	-	7.0 (-)
Median	-	7.0	-	7.0
Min - Max	-	7.0 - 7.0	-	7.0 - 7.0

表 2.7.6.1-31　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 13）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与終了（中止）時				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	2.22 (3.07)	0.00 (3.03)	-1.00 (1.73)	0.68 (3.08)
Median	1.00	0.00	0.00	0.00
Min - Max	0.0 - 10.0	-6.0 - 7.0	-3.0 - 0.0	-6.0 - 10.0
平均血圧[a)]（mmHg）				
実測値				
治験薬投与直前				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	60.0 (7.7)	62.6 (9.5)	72.7 (2.5)	62.9 (9.0)
Median	58.0	65.0	73.0	65.0
Min - Max	50 - 74	42 - 75	70 - 75	42 - 75
治験薬投与30分後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	60.0 (7.3)	61.6 (10.6)	70.3 (7.4)	62.1 (9.5)
Median	58.0	62.0	73.0	62.0
Min - Max	51 - 71	40 - 81	62 - 76	40 - 81
治験薬投与1時間後				
n	8	13	3	24
Mean (SD)	57.3 (9.8)	60.0 (8.7)	64.3 (9.8)	59.6 (9.1)
Median	53.5	61.0	70.0	59.0
Min - Max	44 - 75	46 - 78	53 - 70	44 - 78
治験薬投与2時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	63.2 (9.6)	63.3 (11.6)	60.3 (3.2)	62.9 (9.9)
Median	65.0	59.5	59.0	60.5
Min - Max	49 - 78	52 - 91	58 - 64	49 - 91
治験薬投与3時間後				
n	6	11	1	18
Mean (SD)	60.3 (6.9)	65.3 (10.9)	51 (-)	62.8 (9.9)
Median	60.5	65.0	51	63.0
Min - Max	52 - 71	49 - 91	51 - 51	49 - 91

表 2.7.6.1-31　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 14）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与6時間後				
n	6	9	1	16
Mean (SD)	63.8 (12.0)	65.1 (12.0)	61 (-)	64.4 (11.2)
Median	64.0	60.0	61	60.5
Min - Max	48 - 81	58 - 96	61 - 61	48 - 96
治験薬投与12時間後				
n	4	8	1	13
Mean (SD)	60.3 (9.6)	63.8 (10.9)	65 (-)	62.8 (9.8)
Median	60.5	61.0	65	62.0
Min - Max	51 - 69	51 - 85	65 - 65	51 - 85
治験薬投与24時間後				
n	2	5	0	7
Mean (SD)	56.5 (0.7)	60.2 (3.6)	-	59.1 (3.4)
Median	56.5	61.0	-	61.0
Min - Max	56 - 57	54 - 63	-	54 - 63
治験薬投与48時間後				
n	1	4	0	5
Mean (SD)	58 (-)	64.0 (11.7)	-	62.8 (10.5)
Median	58	64.0	-	61.0
Min - Max	58 - 58	50 - 78	-	50 - 78
治験薬投与72時間後				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	50 (-)	-	50 (-)
Median	-	50	-	50
Min - Max	-	50 - 50	-	50 - 50
治験薬投与終了（中止）時				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	62.6 (10.5)	62.0 (10.9)	62.7 (9.2)	62.3 (10.2)
Median	62.0	63.0	68.0	63.0
Min - Max	45 - 77	47 - 79	52 - 68	45 - 79

表 2.7.6.1-31　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 15）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与終了（中止）0.5時間後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	62.1 (11.4)	65.2 (6.7)	63.7 (6.5)	63.9 (8.4)
Median	63.0	64.0	64.0	64.0
Min - Max	49 - 79	50 - 77	57 - 70	49 - 79
治験薬投与終了（中止）1時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	62.6 (14.7)	63.3 (9.8)	67.7 (2.5)	63.5 (11.2)
Median	62.0	59.5	68.0	62.5
Min - Max	44 - 89	47 - 83	65 - 70	44 - 89
治験薬投与終了（中止）48時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	61.6 (9.8)	67.3 (9.6)	69.3 (8.5)	65.4 (9.7)
Median	62.0	64.5	69.0	63.0
Min - Max	45 - 81	53 - 87	61 - 78	45 - 87
治験中止時				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	63 (-)	-	63 (-)
Median	-	63	-	63
Min - Max	-	63 - 63	-	63 - 63
変化量				
治験薬投与30分後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	0.0 (7.1)	-1.0 (7.5)	-2.3 (8.5)	-0.8 (7.2)
Median	0.0	-1.0	-2.0	-1.0
Min - Max	-12 - 10	-12 - 13	-11 - 6	-12 - 13
治験薬投与1時間後				
n	8	13	3	24
Mean (SD)	-3.1 (8.3)	-2.6 (9.8)	-8.3 (7.6)	-3.5 (8.9)
Median	0.0	-4.0	-5.0	-3.5
Min - Max	-16 - 5	-20 - 11	-17 - -3	-20 - 11

表 2.7.6.1-31　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 16）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与2時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	3.2 (10.9)	1.0 (10.0)	-12.3 (2.3)	0.2 (10.7)
Median	3.0	1.5	-11.0	0.0
Min - Max	-16 - 20	-15 - 16	-15 - -11	-16 - 20
治験薬投与3時間後				
n	6	11	1	18
Mean (SD)	-0.2 (10.2)	2.9 (15.5)	-19 (-)	0.7 (14.1)
Median	1.5	-5.0	-19	-3.5
Min - Max	-16 - 14	-12 - 33	-19 - -19	-19 - 33
治験薬投与6時間後				
n	6	9	1	16
Mean (SD)	3.3 (15.1)	4.4 (16.7)	-9 (-)	3.2 (15.4)
Median	5.5	3.0	-9	2.0
Min - Max	-17 - 24	-16 - 38	-9 - -9	-17 - 38
治験薬投与12時間後				
n	4	8	1	13
Mean (SD)	0.8 (13.3)	0.8 (15.0)	-5 (-)	0.3 (13.4)
Median	4.5	-1.0	-5	-2.0
Min - Max	-17 - 11	-17 - 27	-5 - -5	-17 - 27
治験薬投与24時間後				
n	2	5	0	7
Mean (SD)	-5.0 (8.5)	-1.2 (7.5)	-	-2.3 (7.3)
Median	-5.0	-1.0	-	-1.0
Min - Max	-11 - 1	-13 - 7	-	-13 - 7
治験薬投与48時間後				
n	1	4	0	5
Mean (SD)	3 (-)	6.0 (10.2)	-	5.4 (8.9)
Median	3	4.0	-	3.0
Min - Max	3 - 3	-4 - 20	-	-4 - 20

表 2.7.6.1-31　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 17）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与72時間後				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	-4 (-)	-	-4 (-)
Median	-	-4	-	-4
Min - Max	-	-4 - -4	-	-4 - -4
治験薬投与終了（中止）時				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	2.6 (9.4)	-0.6 (14.3)	-10.0 (7.0)	-0.6 (12.3)
Median	1.0	-2.0	-7.0	-3.0
Min - Max	-6 - 20	-19 - 34	-18 - -5	-19 - 34
治験薬投与終了（中止）0.5時間後				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	2.1 (8.2)	2.6 (10.6)	-9.0 (7.9)	1.0 (9.9)
Median	-1.0	2.0	-6.0	-1.0
Min - Max	-8 - 18	-13 - 28	-18 - -3	-18 - 28
治験薬投与終了（中止）1時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	2.6 (14.5)	0.8 (12.1)	-5.0 (5.0)	0.8 (12.3)
Median	-5.0	3.0	-5.0	-2.5
Min - Max	-14 - 31	-14 - 26	-10 - 0	-14 - 31
治験薬投与終了（中止）48時間後				
n	9	12	3	24
Mean (SD)	1.6 (9.2)	4.9 (15.6)	-3.3 (7.4)	2.6 (12.6)
Median	-1.0	3.0	-6.0	0.0
Min - Max	-12 - 16	-14 - 45	-9 - 5	-14 - 45
治験中止時				
n	0	1	0	1
Mean (SD)	-	-3 (-)	-	-3 (-)
Median	-	-3	-	-3
Min - Max	-	-3 - -3	-	-3 - -3

表 2.7.6.1-31　バイタルサインの要約統計量（ONO-1101-31 試験）（続き 18）

解析対象集団：SAF

	ONO-1101 年齢（歳）			
項目（単位）	< 1 N = 9	1 - <7 N = 13	7 - <15 N = 3	全体 N = 25
治験薬投与2時間後までの最低収縮期血圧（mmHg）				
実測値				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	74.8 (14.3)	76.4 (16.1)	83.0 (8.5)	76.6 (14.5)
Median	70.0	79.0	84.0	79.0
Min - Max	55 - 96	54 - 99	74 - 91	54 - 99
変化量				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	-4.3 (11.1)	-8.8 (9.4)	-19.3 (14.3)	-8.4 (11.1)
Median	-2.0	-9.0	-16.0	-9.0
Min - Max	-16 - 9	-27 - 5	-35 - -7	-35 - 9
治験薬投与2時間後までの最低拡張期血圧（mmHg）				
実測値				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	46.7 (6.0)	46.9 (6.4)	46.3 (4.2)	46.8 (5.8)
Median	45.0	46.0	45.0	45.0
Min - Max	38 - 55	33 - 57	43 - 51	33 - 57
変化量				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	-3.8 (7.5)	-4.5 (7.6)	-11.3 (3.1)	-5.1 (7.4)
Median	-3.0	-3.0	-12.0	-4.0
Min - Max	-16 - 8	-19 - 6	-14 - -8	-19 - 8
治験薬投与2時間後までの最低平均血圧（mmHg）				
実測値				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	56.9 (8.6)	56.8 (9.1)	58.3 (5.5)	57.0 (8.3)
Median	54.0	56.0	58.0	56.0
Min - Max	44 - 69	40 - 71	53 - 64	40 - 71
変化量				
n	9	13	3	25
Mean (SD)	-3.1 (8.2)	-5.8 (7.6)	-14.3 (3.1)	-5.8 (8.0)
Median	-1.0	-5.0	-15.0	-5.0
Min - Max	-16 - 7	-20 - 5	-17 - -11	-20 - 7

a）平均血圧＝拡張期血圧＋（収縮期血圧－拡張期血圧）／3

引用：［総括報告書（5.3.5.2-1）：表 14.3-1.15］

4） 12 誘導心電図

12 誘導心電図の要約統計量を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.16］に示した。RR 間隔は、徐拍効果に伴って延長した。徐拍効果に伴ってQT時間は延長したが、QTcB及びQTcFは安全性上問題となる変化は認められなかった。ST 部分には安全性上問題となる変化は認められなかった。

心電図パラメータに関する有害事象は認められなかった。

5） 体心室駆出率

体心室駆出率の要約統計量を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.17］に示した。治験薬投与前値からの悪化は認められず、心不全に関する有害事象は認められなかった。

6） 胸部 X 線による心胸郭比

胸部 X 線による心胸郭比の要約統計量を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.18］に示した。

治験薬投与前値からの明らかな変化は認められなかった。

7） NYHA 心機能分類／Ross 心機能分類

NYHA 心機能分類／Ross 心機能分類の評価時点ごとの頻度分布を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.19］に示した。治験薬投与開始前の NYHA 心機能分類／Ross 心機能分類は、III度が 60.0%（15/25 例）、IV度が 40.0%（10/25 例）であった。治療後の NYHA 心機能分類／Ross 心機能分類は、治験薬投与終了（中止）48 時間後又は治験中止時で、I度が 8.3%（2/24 例）、II度が 16.7%（4/24 例）、III度が 41.7%（10/24 例）、IV度が 33.3%（8/24 例）であり、III度及びIV度の被験者割合が減少し、治験薬投与前からの悪化は認められなかった。

8） 腎機能検査（クレアチニン、BUN）

腎機能検査の推移を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.13］、腎機能検査の異常値の発現頻度を［5.3.5.2-1　表 14.3-1.14］に示した。

クレアチニン及び BUN について、治験薬投与前からの悪化は認められなかった。腎機能検査に関する有害事象として血中尿素増加が 25 例中 1 例（4.0%）で認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.1.5 結論

小児の心機能低下例における頻脈性不整脈の患者に対し、本剤を低用量から漸増投与することにより、早期に心拍数を減少させ、心拍数を維持し、洞調律へ復帰させることが確認された。安全性については、本剤の主な副作用は血圧低下（低血圧含む）であり、本剤の投与を中止し、適切な処置により重症化することなく回復したことから、小児においても血圧低下の副作用は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。

以上より、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、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈に対して、低用量から漸増投与することで、心機能を悪化させることなく、早期の徐拍化及び洞調律復帰が可能であることが明らかとなった。