第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

小野薬品工業株式会社

2.2 緒言

ランジオロール塩酸塩（以下，本剤）は，小野薬品工業株式会社が創製した短時間作用型β_1遮断薬である．本剤は，「注射用オノアクト 50」として，2002 年 7 月に「手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：心房細動，心房粗動，洞性頻脈」の効能・効果で承認を取得し，2006 年 10 月に「手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：心房細動，心房粗動，洞性頻脈」の効能・効果を，2013 年 11 月に「心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：心房細動，心房粗動」の効能・効果を追加した．また，2011 年 7 月に「コアベータ静注用 12.5mg」として，「コンピューター断層撮影による冠動脈造影における高心拍数時の冠動脈描出能の改善」の効能・効果で承認を取得した．なお，「注射用オノアクト 50」は 2014 年 7 月に「オノアクト点滴静注用 50 mg」と販売名を変更し，2015 年 2 月に新たに高含量製剤である「オノアクト点滴静注用 150 mg」の剤形追加が承認された．

心室性不整脈のうち持続性心室頻拍及び心室細動は，全身への血液の循環が著しく損なわれ，血行動態不安定となる致死性不整脈であり，心臓突然死の主な原因である．厚生労働省の患者調査によると，本邦における心室頻拍及び心室細動の 1 年あたりの総患者数は 5000～11000 人の希少疾患である[1)]．本疾患の患者では，まず電気的除細動が行われ，引き続きアミオダロン塩酸塩静注などによる薬物治療が行われる．また，再発性の心室性不整脈の患者では，心臓の動きが常時監視され，心室頻拍や心室細動が検出された場合に電気的除細動で正常の脈に戻される．さらに，死に至ることを防ぐための植込み型除細動器 ICD（Implantable Cardioverter Defibrillator）も使用されている．しかし，ICD は発生した不整脈発作は抑えるが，再発を予防する治療ではなく，心室性不整脈は再発することで QOL が低下し，更に予後にも影響することから[2) 3)]，心室性不整脈の発症予防には薬物療法やカテーテルアブレーションの併用が必要である．

現在，本邦で生命に危険のある再発性の心室性不整脈（心室細動，血行動態不安定な心室頻拍）に対する効能・効果を有する抗不整脈薬は，Ⅲ群抗不整脈薬のアミオダロン塩酸塩（経口剤，注射剤），ニフェカラント塩酸塩（注射剤）及びソタロール塩酸塩（経口剤）である．これらの薬剤は K チャネルを遮断することで活動電位持続時間を延ばし，不応期を延長させることにより抗不整脈効果を示す．しかし，経口剤は急性期で緊急を要する場合には使用されず，既存の注射剤は新たな不整脈（Torsades de pointes を含む）や不整脈の増悪を生じる可能性があるため使用しづらい場合がある[4) 5)]．さらに，これらの薬剤が無効だった場合，次の治療選択肢がない．したがって，現状の再発性の心室性不整脈の治療環境は十分とは言えない状況である．

一方，国内外のガイドライン[2),6)~12)]において，心室頻拍又は心室細動が 24 時間以内に頻発する状態の患者に対して，再発予防の目的でⅢ群抗不整脈薬と同様にβ遮断薬の投与の有用性が記載されている．さらに，先天性 QT 延長症候群に伴う Torsades de pointes に対しても，β遮断薬は第一選択薬となっている[13)]．β遮断薬は，抗不整脈作用は弱いものの，交感神経緊張の緩和や頻拍時の心拍数減少による症状の改善，更には心筋の保護効果，生命予後の改善，心臓突然死の予防など，二次的な効果を有する[14)~16)]．心室性不整脈の発症機序はリエントリー，異常自動能，トリガードアクティビティであると考えられている[2)]．リエントリーに対しては，活動電位持続時間を延ばし，不応期を延長させる K チャネル遮断作用のあるⅢ群抗不整脈薬が汎用されている．一方，異常自動能やトリガードアクティビティに対してはβ遮断薬が有用であると考えられており，β遮断薬とⅢ群抗不整脈薬の併用が臨床現場では考慮されている[17)]．

現在，本邦では静注用β遮断薬として，プロプラノロール塩酸塩[18)]，エスモロール塩酸塩[19)]及び本剤[20)]の 3 剤が上市されている．プロプラノロール塩酸塩は消失半減期約 2.3 時間であり，調節性に劣るため，過度の血圧低下などを引き起こす危惧がある．エスモロール塩酸塩は消失半減期約 9 分であり本剤同様に調節性に優れるものの，血圧低下の副作用を発現しやすいと報告されている[21)]．また，再発性の心室性不整脈は心機能低下例に発現することが多いが[22)23)]，プロプラノロール塩酸塩及びエスモロール塩酸塩は添付文書上，「うっ血性心不全の患者」は禁忌とされており[18)19)]，心機能低下例に対して使用しづらいのが現状である．一方，本剤は，心不全の悪化には十分に留意する必要はあるものの，他の注射用β遮断薬と比べ比較的陰性変力作用が弱く，かつ消失半減期約 4 分で調節性に優れるとの考えから，2013 年に「心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：心房細動，心房粗動」の効能・効果で承認されており，うっ血性心不全などの心機能低下例に対しても投与可能である[20)]．このような背景もあり，国内臨床研究[22)24)~27)]では，既存薬のアミオダロン塩酸塩やニフェカラント塩酸塩の投与後に再発した心室性不整脈（心室頻拍あるいは心室細動）に対する本剤の臨床的有用性が複数報告されている．

以上，本邦で生命に危険のある再発性の心室性不整脈（心室細動，血行動態不安定な心室頻拍）に対して，効能・効果を有し，かつ治療ガイドラインに再発予防目的での使用が推奨されている静脈内投与可能な製剤はアミオダロン塩酸塩，ニフェカラント塩酸塩のみであり，これらとは異なる作用機序を有する本剤の臨床的意義は高く，臨床現場での必要性は高いと考えた．

臨床試験開始に先立ち，独立行政法人　医薬品医療機器総合機構（以下，総合機構）と[redacted]相談（オーファン以外）を実施した（［1.13.2[redacted]相談（オーファン以外）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日薬機審長発第[redacted]号）］参照）．

本相談において，[redacted]を実施し，本剤の有効性を評価すること，及び[redacted]承認申請することの合意を総合機構から得た．その後，[redacted]を実施し，本試験成績を基に，今般，医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うに至った．

なお，本剤は「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」を対象として，平成 28 年 8 月 24 日に希少疾病用医薬品に指定されている［指定番号（28 薬）第 385 号］．

1） 政府統計の総合窓口（e-Stat）「患者調査」，「閲覧（報告書非掲載表）」，「総患者数，傷病基本分類別」（平成 8 年，平成 11 年，平成 14 年，平成 17 年，平成 20 年，平成 23 年，平成 26 年）[homepage on the Internet]. Available from: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/database?page=1&toukei=00450022&result_page=1 (Accessed 2018/6/12).
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） 樗木晶子，宮園真美，眞茅みゆき，樗木浩朗，井上修二朗，向井靖，ほか．植込み型除細動器患者における quality of life．心臓．2009;41:635-641
4） アンカロン®注 150（アミオダロン塩酸塩製剤）添付文書
5） シンビット®静注用 50mg（ニフェカラント塩酸塩注射剤）添付文書
6） 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）循環器医のための心肺蘇生・心血管救急に関するガイドライン（2009 年）．日本循環器学会 2009 年.
7） 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2009 年度合同研究班報告）心臓突然死の予知と予防法のガイドライン（2010 年改訂版）．日本循環器学会 2010 年.
8） JRC 蘇生ガイドライン 2015　成人の二次救命処置．日本蘇生協議会 2015 年.
9） 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2012 年度合同研究班報告）ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン（2013 年改訂版）．日本循環器学会 2013 年.
10） Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With VentricularArrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. Circulation.2018;138:e272-e391.
11） Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2015;36:2793-867.

12） Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010;122(suppl 3):S729-67.

13） 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2011 年度合同研究班報告）QT 延長症候群（先天性・二次性）と Brugada 症候群の診療に関するガイドライン（2012 年改訂版）．日本循環器学会 2012 年.

14） MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999;353:2001-7.

15） CIBIS-Ⅱ Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study Ⅱ (CIBIS-Ⅱ): a randomised trial. Lancet. 1999;353:9-13.

16） Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;344:1651-8.

17） 池田隆徳．自律神経と不整脈　β遮断薬による心臓突然死の予防．心電図．2016;36:64-73.

18） インデラル®注射液 2mg（プロプラノロール塩酸塩注射剤）添付文書

19） ブレビブロック®注 100mg（エスモロール塩酸塩製剤）添付文書

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

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

22） Miwa Y, Ikeda T, Mera H, Miyakoshi M, Hoshida K, Yanagisawa R, et al. Effects of Landiolol, an Ultra-Short-Acting β_1-Selective Blocker, on Electrical Storm Refractory to Class Ⅲ Antiarrhythmic Drugs. Circ J. 2010;74:856-63.

23） Nademanee K, Taylor R, Bailey WE, Rieders DE, Kosar EM. Treating electrical storm: sympathetic blockade versus advanced cardiac life support-guided therapy. Circulation. 2000;102:742-7.

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

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

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

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