2.5 臨床に関する概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 薬理学的分類 5
2.5.1.2 心室性不整脈の臨床的／病態生理学的側面 5
2.5.1.3 治療の現状とその問題点 5
2.5.1.4 治験実施の科学的背景 6
2.5.1.5 心室性不整脈治療における本剤の臨床的位置付けについて 7
2.5.1.6 臨床開発計画について 8
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 9
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 9
2.5.4 有効性の概括評価 9
2.5.4.1 有効性評価項目 11
2.5.4.2 有効性を裏付ける試験の結果の概要 11
2.5.4.2.1 血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率（解析対象集団：FAS） 11
2.5.4.2.2 血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数 12
2.5.4.2.3 治験薬投与開始 30 日後の被験者の転帰 12
2.5.4.3 有効性のまとめ 12
2.5.5 安全性の概括評価 13
2.5.5.1 対象となった患者集団の特性 13
2.5.5.2 全般的な曝露状況 14
2.5.5.3 安全性の結果 14
2.5.5.3.1 安全性の結果の要約 14
2.5.5.3.2 比較的発現頻度の高かった有害事象 15
2.5.5.3.3 死亡 15
2.5.5.3.4 重篤な有害事象 15
2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象 15
2.5.5.4 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 16
2.5.5.4.1 内因性要因 16
2.5.5.4.2 外因性要因 16
2.5.5.5 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 16
2.5.5.5.1 心拍数 16
2.5.5.5.2 血圧 16

2.5.5.5.3 心電図パラメータ（PR 間隔，RR 間隔，QRS 幅，ST 部分，QT 時間，QTc）.....17
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....17
2.5.6.1 治療の背景.....17
2.5.6.1.1 疾患又は症状.....17
2.5.6.1.2 現行の治療.....17
2.5.6.2 ベネフィット.....18
2.5.6.3 リスク.....19
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価.....20
2.5.7 参考文献.....20

表

表 2.5.4-1 有効性を裏付ける試験.....10
表 2.5.4-2 有効性評価項目（ONO-1101-30 試験）.....11

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
AHA	American Heart Association	米国心臓学会議
CCU	Coronary Care Unit	冠動脈疾患集中治療室
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator	植込み型除細動器
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction	左室駆出率
QOL	Quality of Life	生活の質
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PT	Preferred Term	基本語
SAF	Safety Set	安全性評価項目における解析対象集団
SOC	System Organ Class	器官別大分類
VF	Ventricular Fibrillation	心室細動
VT	Ventricular Tachycardia	心室頻拍

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

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

本剤は，「注射用オノアクト 50」として，2002 年 7 月に「手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：心房細動，心房粗動，洞性頻脈」の効能・効果で承認を取得し，2006 年 10 月に「手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：心房細動，心房粗動，洞性頻脈」の効能・効果を，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 12.5 mg」として，「コンピューター断層撮影による冠動脈造影における高心拍数時の冠動脈描出能の改善」の効能・効果で承認を取得した．なお，「注射用オノアクト 50」は 2014 年 7 月に「オノアクト点滴静注用 50 mg」と販売名を変更し，2015 年 2 月に新たに高含量製剤である「オノアクト点滴静注用 150 mg」の剤形追加が承認された．

2.5.1.2 心室性不整脈の臨床的／病態生理学的側面

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．持続性心室頻拍は心拍数が 120 回／分以上で，心室期外収縮が 3 連発以上出現する状態（心室頻拍）が 30 秒以上持続する場合，又は 30 秒以上持続しなくとも血行動態を悪化させる場合をいう．心室（ヒス束以下）における刺激伝導異常の一種であるリエントリーや刺激生成異常の一種である異常自動能及びトリガードアクティビティにより発生し，心筋虚血，アシドーシス，薬物（抗不整脈薬）などが主な原因と考えられている．心拍数が 200 回／分を超えると高率に失神をきたすが，心機能低下例ではより低い心拍数でも重症となる．心室細動は心室各部で多数のリエントリーが生じ，これらが更に分化して，心室各部が無秩序に興奮することにより起きる最も重篤な不整脈で，発作後直ちに脈が触れなくなり，意識が消失する．持続性心室頻拍及び心室細動の患者の中でも再発を繰り返す心室性不整脈（以下，再発性の心室性不整脈）の患者は，うっ血性心不全，心筋梗塞などを基礎心疾患に持ち，心機能が低下した患者が多い[1)～3)]．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[4)]

2.5.1.3 治療の現状とその問題点

血行動態不安定な持続性心室頻拍や心室細動などの心室性不整脈の患者では，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 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 [3) 5)]，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，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）であり，薬物療法の選択肢は限られている．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 [6) 7)]．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．

2.5.1.4 治験実施の科学的背景

本邦では，不整脈薬物治療に関するガイドライン（2009 年改訂版）[3)]，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）[8)]，心臓突然死の予知と予防法のガイドライン（2010 年改訂版）[9)] 及び日本版救急蘇生ガイドライン [10)] 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（アミオダロン塩酸塩，ニフェカラント塩酸塩，ソタロール塩酸塩）と同様にβ遮断薬の投与の有用性が記載されている．また，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）[11)] において，再発性，難治性の血行動態不安定な心室頻拍や多形性持続性心室頻拍への対応として，「静注β遮断薬（ランジオロール）を投与する（保険適応外）．心機能低下患者には使用を控えるか，減量を考慮する．」と記載されている．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 [12)]．

海外では，2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death[13)] には，心筋梗塞後の心室性不整脈の急性期の治療としてβ遮断薬の投与が心筋梗塞患者の死亡率を減少させるというメタ解析の報告 [14)]，Electrical storm に対してβ遮断薬（プロプラノロール塩酸塩，エスモロール塩酸塩）を含む交感神経遮断療法が長期・短期の死亡率を改善させるという報告 [2)]，及び急性心筋梗

塞に伴う心室性不整脈に対して，急性期のβ遮断薬（経口剤，注射剤）の投与が死亡率を改善させるという報告[15]に基づき心筋梗塞後の多形性心室頻拍や VT/VF storm に対して静注用β遮断薬が推奨されている．また，2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death[16]では，急性心筋梗塞に伴う心室性不整脈に対して，急性期のβ遮断薬（経口剤，注射剤）の投与が死亡率を改善させるという報告[15]に基づき，心筋梗塞後の再発性の多形性心室頻拍にβ遮断薬が推奨されている．

さらに，2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Part 8: Advanced Life Support[17]でも，Electrical storm に対してβ遮断薬（プロプラノロール塩酸塩，エスモロール塩酸塩）を含む交感神経遮断療法が長期・短期の死亡率を改善させるという報告[2]に基づき，β遮断薬が推奨されている．

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[18]~[20]．本疾患において，β遮断薬を含む交感神経遮断治療群と Na チャネル遮断薬及び K チャネル遮断薬を含む従来治療群との比較で，交感神経遮断治療群の方が急性期の死亡率が低いことが報告されている[2]．また，ICD が植え込まれた患者において，アミオダロン塩酸塩とβ遮断薬の併用は，心室性不整脈の再発予防効果を示すことが報告されている[21]．さらに，運動誘発性の心室性不整脈には，交感神経活動の緊張が強く関与するため，β遮断薬の有用性は高い[22]．その他，心室細動及び症候性の心室頻拍に対する抗不整脈薬療法と ICD の生命予後に対する効果を比較した AVID 試験のサブ解析の結果，ICD 群及び抗不整脈薬療法群のいずれにおいてもβ遮断薬の併用が心疾患による死亡を改善する独立した規定因子であることが確認されている[23]．

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[3]．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[24]．

2.5.1.5　心室性不整脈治療における本剤の臨床的位置付けについて

現在，本邦では静注用β遮断薬として，プロプラノロール塩酸塩[25]，エスモロール塩酸塩[26]及び本剤[27]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[28]．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[1) 2)]，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[25) 26)]，心機能低下例に対して使用しづらいのが現状である．一方，本剤は，心不全の悪化には十分に留意する必要はあるものの，他の注射用β遮断薬と比べ比較的陰性変力作用が弱く，かつ消失半減期約 4 分で調節性に優れるとの考えから，2013 年に「心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：心房細動，心房粗動」の効能・効果で承認されており，うっ血性心不全などの心機能低下例に対しても投与可能な静注用β_1選択的遮断薬となっている[27]．このような背景もあり，国内臨床研究[1) 29)～32)]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．

2.5.1.6 臨床開発計画について

臨床試験開始に先立ち，独立行政法人　医薬品医療機器総合機構（以下，総合機構）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，本試験の対象患者は生命に危険のある心室性不整脈を有し，難治性かつ緊急治療を要する状態であること，[redacted]，及び[redacted]を考慮し，[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の指定を受けた［指定番号（28 薬）第 385 号］．

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請において，生物薬剤学に関する新たな情報はない.

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本薬は，健康成人を対象として，最大 0.5 mg/kg/min で 1 分間投与後，0.08 mg/kg/min で 60 分間静脈内持続投与したときの薬物動態が評価されており（1.13.1.2.2-1 p326～331），本申請の効能・効果における用法・用量（1 μg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始し，最大 40 μg/kg/min まで増量できる）の範囲での薬物動態が既に確認されている．本薬の消失半減期は約 4 分であり，投与終了後速やかに血中から消失することが確認されている.

また，本申請の効能・効果における用法・用量は，既存の効能・効果である「心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：心房細動，心房粗動」と同様，低用量から投与を開始し，投与中は心拍数，血圧を測定し，過度な徐拍化や血圧低下に注意して適宜調節する投与法であり，最大投与量（40 μg/kg/min）は「手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：心房細動，心房粗動，洞性頻脈」及び「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」の用法・用量の最大維持投与量と同じである.

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

以上より，新たな臨床薬理試験を実施する必要はないと判断した.

2.5.4 有効性の概括評価

再発性の心室性不整脈患者に対する本剤の臨床的有効性は，後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（ONO-1101-30 試験）の 1 試験のみで評価した．本試験の概要を表 2.5.4-1 に示す.

表 2.5.4-1　有効性を裏付ける試験

試験のフェーズ	治験実施計画書番号	対象	試験の目的	試験デザイン	投与群	投与期間	用法・用量	被験者数
後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験	ONO-1101-30	再発性の心室性不整脈患者	有効性及び安全性の検討	多施設共同非盲検非対照	単群	用量設定期間： 1 時間 有効性評価期間： 48 時間 任意投与期間： 投与開始 120 時間（5 日間）後まで継続投与可能	1 μ g/kg/min で静脈内持続投与を開始し，用量設定期間中に原則 10 μ g/kg/min まで増量 有効性評価期間及び任意投与期間中に 40 μ g/kg/min まで増量可	29 名（SAF）

2.5.4.1 有効性評価項目

ONO-1101-30 試験の有効性評価項目を表 2.5.4-2 に示した．

有効性の主要評価項目「有効性評価期間（48 時間）における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率」は，本剤の血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作再発抑制効果を検討するために設定した．なお，本剤の有効性評価期間は，Miwa らの報告 [1)] において，再発性の心室性不整脈に対する本剤の平均投与期間が 29±31 時間であったことを考慮し，発作を抑制できたと判断可能な期間として，他の抗不整脈薬の臨床試験 [33)] でも設定された 48 時間とした．

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

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

表 2.5.4-2 有効性評価項目（ONO-1101-30 試験）

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

2.5.4.2 有効性を裏付ける試験の結果の概要

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

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

室細動の発作非発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（解析対象集団：FAS）を［図 2.7.3.3-1］に示した．

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

2.5.4.2.2 血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数

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

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

2.5.4.2.3 治験薬投与開始 30 日後の被験者の転帰

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

2.5.4.3 有効性のまとめ

再発性の心室性不整脈患者を対象とした非盲検非対照後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（ONO-1101-30 試験）により，本剤の有効性を検討した．主要評価項目である「有効性評価期間

（48 時間）における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率」は 77.78%（21/27 名）であり，95%信頼区間の下限は，閾値有効率 20%を上回った［95%信頼区間（57.09，89.34）］．また，本治験と有効性の評価項目は異なるが，Ⅲ群抗不整脈薬無効例を対象とした国内臨床研究における本剤の心室性不整脈に対する発作停止率は 79%（33/42 名）と報告されており[1)]，本剤の心室性不整脈に対する有効性は一貫していた．

副次評価項目である「血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数」は，投与期間の経過とともに減少がみられたが，発作再発例 6 名のうち 5 名は治験薬投与中止例であり，本剤投与を継続することによる心室性不整脈の再発減少効果は評価できなかった．同様に副次評価項目とした「治験薬投与開始 30 日後の被験者の転帰」は，生存が 26/27 名（96.3%），死亡が 1/27 名（3.7%）であった．

2.5.5 安全性の概括評価

再発性の心室性不整脈患者に対する本剤の安全性は，後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（ONO-1101-30 試験）の 1 試験のみで評価した．本試験では安全性評価項目として，有害事象及び副作用，一般臨床検査（血液，生化学），心拍数，血圧並びに 12 誘導心電図を評価した．有害事象は，治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48 時間後のすべての観察が終了するまでに発現したものを調査対象とした．有害事象の集計にあたり，医師から報告された有害事象名は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver.20.1 を用いて読み替えた．

2.5.5.1 対象となった患者集団の特性

ONO-1101-30 試験の SAF 29 名における性別は，男性 23 名（79.3%），女性 6 名（20.7%）であった．同意取得時の年齢の平均値±標準偏差は 67.4±9.6 歳であり，65 歳未満が 9 名（31.0%），65 歳以上が 20 名（69.0%）であった．

登録時の診断名（不整脈の種類）は，血行動態不安定な心室頻拍が 25 名（86.2%），心室細動が 2 名（6.9%），血行動態不安定な心室頻拍かつ心室細動が 2 名（6.9%）であった．基礎心疾患は，27 名（93.1%）で合併しており，10 名以上に認められた基礎心疾患の種類は，心不全が 26 名（96.3%），高血圧症及びその他心疾患が各 17 名（63.0%），陳旧性心筋梗塞が 13 名（48.1%）であった．

NYHA 心機能分類は，Ⅰ度が 4 名（13.8%），Ⅱ度が 13 名（44.8%），Ⅲ度が 8 名（27.6%）及びⅣ度が 4 名（13.8%）であった．LVEF の平均値±標準偏差は 30.47±15.56%であり，25%未満が 11 名（37.9%），25%以上 50%未満が 14 名（48.3%），50%以上が 4 名（13.8%）であった．

Ⅲ群抗不整脈薬は SAF の 29 名すべてに前治療及び併用治療として使用された．経口 β 遮断薬は前治療及び併用治療としてそれぞれ 21 名（72.4%）に使用され，必須投与期間中は 21 名，任意投与期間中は 16 名で使用された．カテコラミン製剤は前治療として 5 名（17.2%）に，併用治療として 3 名（10.3%）に使用され，必須投与期間中は 3 名，任意投与期間中は 1 名に使用された（［表 2.7.3.3-1～表 2.7.3.3-3］参照）．

2.5.5.2 全般的な曝露状況

ONO-1101-30 試験における治験薬の曝露及び投与状況を以下に示した．各投与量及び総投与時間は平均値±標準偏差を示した．

用量設定期間終了時の投与量は 9.5±3.5 μg/kg/min であり，10 μg/kg/min 未満の被験者は 6/29 名（20.7%），治験実施計画書の規定どおり 10 μg/kg/min に増量された被験者は 22/29 名（75.9%），10 μg/kg/min を超えた被験者は 1/29 名（3.4%）であった．有効性評価期間終了時の投与量は 8.0±7.7 μg/kg/min であり，10 μg/kg/min 未満の被験者は 18/29 名（62.1%），10 μg/kg/min の被験者は 8/29 名（27.6%），10 μg/kg/min を超えた被験者は 3/29 名（10.3%）であった．治験薬投与開始から用量設定期間終了時までの平均投与量は 4.34±1.68 μg/kg/min であり，治験薬投与開始から有効性評価期間終了時までの平均投与量は 8.47±5.20 μg/kg/min であった．最大投与量は 11.8±6.7 μg/kg/min であり，10 μg/kg/min 未満の被験者は 2/29 名（6.9%），10 μg/kg/min の被験者は 23/29 名（79.3%），10 μg/kg/min を超えた被験者は 4/29 名（13.8%）であった．総投与時間は，63.46±30.89 時間であり，49 時間未満が 7/29 名（24.1%），49 時間以上が 22/29 名（75.9%）であった（［表 2.7.4.1-2］参照）．

2.5.5.3 安全性の結果

2.5.5.3.1 安全性の結果の要約

ONO-1101-30 試験において，治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）48 時間後のすべての観察が終了するまでに，有害事象は 21/29 名（72.4%）に認められた．このうち，治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は 10/29 名（34.5%）に認められた．

治験期間中（治験薬投与開始から治験薬投与開始 30 日後まで）に，3 名の死亡例が認められた．このうち 2 名は重篤な有害事象（心筋梗塞及び脳出血）と判断され，1 名は原疾患である心室細動の自然経過の範囲内の死亡と判断された．2 名の重篤な有害事象はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された．死亡に至った 2 名を除いて，重篤な有害事象は認められなかった（［表 2.7.4.2-1，表 2.7.4.2-5 及び表 2.7.4.2-6］参照）

2.5.5.3.2 比較的発現頻度の高かった有害事象

ONO-1101-30 試験で 2 名以上に認められた有害事象は，血圧低下 5/29 名（17.2%），低血圧 2/29 名（6.9%），肝機能異常 2/29 名（6.9%）及び便秘 2/29 名（6.9%）であった．血圧低下 5 名のうち，2 名が中等度，3 名が軽度であり，いずれも副作用と判断された．低血圧 2 名はいずれも軽度であり，1 名は低アルブミン血症による影響として本剤との因果関係は否定されたが，1 名は副作用と判断された．血圧低下及び低血圧を認めた 7 名中 1 名は治験薬の投与を中止し，6 名は治験薬を減量した．

副作用は，血圧低下 5/29 名（17.2%），低血圧 1/29 名（3.4%），徐脈 1/29 名（3.4%），心不全 1/29 名（3.4%），悪心 1/29 名（3.4%），胸部不快感 1/29 名（3.4%）及び肝機能検査値上昇 1/29 名（3.4%）であった（［表 2.7.4.2-2］参照）．

2.5.5.3.3 死亡

ONO-1101-30 試験の治験期間中に死亡は 3 名に認められた．このうち 2 名は重篤な有害事象（心筋梗塞及び脳出血）と判断され，1 名は原疾患である心室細動の自然経過の範囲内の死亡と判断された．2 名の重篤な有害事象はいずれも治験担当医師により下記のとおり治験薬との因果関係は否定された．1 名は心筋梗塞による死亡であり，急性心筋梗塞による心室頻拍，心室細動によって循環動態が安定しなかったことに加えて，治験薬投与前から腎不全や敗血症，播種性血管内凝固が合併しており，本事象が生じたと考えられた．1 名は脳出血による死亡であり，治験薬投与前から人工心肺，持続透析施行が必要である重症状態であるために生じたものと考えられた（［表 2.7.4.2-5］参照）．

2.5.5.3.4 重篤な有害事象

ONO-1101-30 試験において，2.5.5.3.3 死亡に示した 2 名のほか，重篤な有害事象は認められなかった（［表 2.7.4.2-7］参照）．

2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象

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

投与中止に至った有害事象は 4/29 名（13.8%）に認められた．内訳は，心不全，心筋梗塞，血圧低下及び脳出血が各 1/29 名（3.4%）であり，心不全及び血圧低下は副作用と判断された（［表 2.7.4.2-8 及び表 2.7.4.2-9］参照）．

特定の有害事象は，血圧低下 5/29 名（17.2%），低血圧 2/29 名（6.9%）及び徐脈 1/29 名（3.4%）が認められた．血圧低下 5 名のうち，2 名が中等度，3 名が軽度であり，いずれも副作用と判断された．また，低血圧 2 名はいずれも軽度であり，1 名は副作用と判断されたが，1 名は低アルブミン血症による影響として本剤との因果関係は否定された．徐脈は中等度であり，副作用と判断された（［表 2.7.4.2-10］参照）．

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

2.5.5.4 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

2.5.5.4.1 内因性要因

ONO-1101-30 試験において，有害事象及び副作用の発現状況は，性別，年齢，診断名（不整脈の種類），NYHA 心機能分類又は LVEF により明らかな違いは認められなかった．なお，虚血性心疾患の有無別の有害事象の発現率は，虚血性心疾患無が 92.9%（13/14 名），虚血性心疾患有が 53.3%（8/15 名）であり，うち副作用の発現率はそれぞれ 57.1%（8/14 名），13.3%（2/15 名）であった．虚血性心疾患有の有害事象及び副作用の発現率が高くなる傾向は認められなかった（［表 2.7.4.7-5］参照）．

2.5.5.4.2 外因性要因

ONO-1101-30 試験において，有害事象及び副作用の発現状況は，ICD 装着の有無，前治療の経口 β 遮断薬の有無又は前治療のⅢ群抗不整脈薬の剤形により明らかな違いは認められなかった（［表 2.7.4.7-5］参照）．

2.5.5.5 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.5.1 心拍数

ONO-1101-30 試験において，心拍数は，治験薬投与期間中に大きな変動は認められなかった（［表 2.7.4.7-3］参照）．心拍数の減少に伴う有害事象は，徐脈が 1/29 名（3.4%）に認められた．徐脈は中等度であり，副作用と判断された（［表 2.7.4.2-2 及び表 2.7.4.2-3］参照）．

2.5.5.5.2 血圧

収縮期血圧，拡張期血圧，平均血圧に大きな変動は認められなかった（［表 2.7.4.7-3］参照）．血圧低下に伴う有害事象は，血圧低下が 5/29 名（17.2%）及び低血圧が 2/29 名（6.9%）に認められた．血圧低下 5 名のうち，2 名が中等度，3 名が軽度であり，いずれも副作用と判断された．また，低血圧 2 名はいずれも軽度であり，1 名は副作用と判断されたが，1 名

は低アルブミン血症による影響として本剤との因果関係は否定された（［表 2.7.4.2-2 及び表 2.7.4.2-3］参照）．

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

PR 間隔，RR 間隔，QRS 幅，ST 部分，QT 時間及び QTc のいずれにおいても，異常値を示す項目が認められたものの，原疾患の心室性不整脈のため，投与前値より異常値であるものが多く，安全性上問題となる変化は認められなかった［表 2.7.4.7-4］参照）．心電図パラメータの異常による有害事象は認められなかった（［表 2.7.4.2-2 及び表 2.7.4.7-4］参照）．

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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．その中でも再発性の心室性不整脈の患者は，うっ血性心不全，心筋梗塞などを基礎心疾患に持ち，心機能が低下した患者が多い[1) 2)]．

2.5.6.1.2 現行の治療

血行動態不安定な持続性心室頻拍や心室細動などの心室性不整脈の患者では，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）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，再発そのものを予防する治療ではないため，再発性の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と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，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）であり，薬物療法の選択肢は限られている．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[6) 7)]．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．

2.5.6.2 ベネフィット

＜Ⅲ群抗不整脈薬無効の心室性不整脈に対して有用である．＞

不整脈薬物治療ガイドライン[3)]に準じて適切に，Ⅲ群抗不整脈薬にて治療されているにもかかわらず，再発が認められた血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の患者において，本剤を投与した結果，有効性評価期間（48時間）における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率（解析対象集団：FAS）は 77.78%（21/27 名）であり，95%信頼区間の下限は，閾値有効率 20%を上回った［95%信頼区間（57.09，89.34）］．（［表 2.7.3.3-9］参照）．また，Ⅲ群抗不整脈薬無効例を対象とした国内臨床研究における本剤の心室性不整脈に対する発作停止率は 79%（33/42 名）と報告されている[1)]．国内臨床研究の有効性評価項目である発作停止率は，Ⅲ群抗不整脈薬無効の心室性不整脈に対し，本剤投与後に発作が停止し，かつ 12 時間以上再発を認めなかった割合であった．本治験と有効性の評価項目は異なるが，本剤の心室性不整脈に対する有効性は一貫していた．また，ONO-1101-30 試験における治験薬投与開始 30 日後の被験者の転帰（解析対象集団：FAS）は，生存が 26/27 名（96.3%），死亡が 1/27 名（3.7%）であり（［表 2.7.3.3-13］参照），FAS から除外された用量設定期間中の血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作例 2 名を含む，解析対象集団 SAF での死亡率は 10.3%（3/29 名）であった（［表 2.7.4.2-5］参照）．治験期間を通じて約 9 割の被験者が生存していた．

血行動態不安定な心室頻拍及び心室細動がもたらす悪影響は，心臓突然死の誘発，全身血液循環の低下による臓器障害，治療時の電気的除細動による患者の身体的・精神的負担などがある[5)]．血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の再発抑制は，これらのリスクを軽減することに繋がる．また，本邦で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，Ⅲ群抗不整脈薬無効の心室性不整脈に対して，本剤が 77.78%の発作非発現率を示したことの臨床的意義は大きい．

2.5.6.3　　リスク

＜β遮断作用による心機能抑制に注意する必要がある．＞

β_1選択的遮断薬である本剤は，その作用機序から，β遮断作用による心機能抑制（陰性変力作用）のリスクを有する．また，再発を繰り返す心室性不整脈患者はうっ血性心不全，心筋梗塞などを基礎心疾患に持ち，心機能が低下した患者が多い．

以下に，ONO-1101-30 試験の結果を踏まえたリスクに対する対応を記載する．

（1）　血圧低下

ONO-1101-30 試験における血圧低下（低血圧を含む）の有害事象発現率は，24.1％（7/29 名）であった．本剤の投与中に認められた 7 名の血圧低下（低血圧を含む）のうち，1 名が本剤との因果関係が否定され，6 名が副作用と判断された．いずれの被験者も本剤の減量若しくは投与中止などの対応で軽快又は回復した（2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象）．一方，心室性不整脈に汎用されているⅢ群抗不整脈薬のアンカロン注の国内臨床試験では，血圧低下の有害事象は 14.9％（7/47 名）と同程度であった[6)]．

心機能抑制に伴う事象として血圧低下のリスクが考えられるが，本剤は血中消失半減期が約 4 分の短時間作用型β遮断薬であり，本剤の減量若しくは投与中止により，β遮断作用が遷延することなく，低下した血圧の回復が期待できると考えられる．したがって，添付文書の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉にて注意喚起することとした．

（2）　徐脈

ONO-1101-30 試験では，心拍数の減少に伴う副作用として徐脈が 1 名に認められたが，本剤の減量にて軽快した（2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象）．本剤はβ_1選択的遮断薬であり，心拍数の減少は主作用となる．本剤は血中消失半減期が約 4 分の短時間作用型β遮断薬であり，適切な用量調節により対処が可能であると考えられる．したがって，添付文書の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉にて注意喚起することとした．

（3）　心不全

ONO-1101-30 試験では，心不全の副作用及び低心拍出量症候群の有害事象がそれぞれ 1 名に認められた（［表 2.7.4.2-2］参照）．心機能低下例における頻脈性不整脈を対象とした後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（ONO-1101-29 試験）により，本剤の有効性及び安全性が確認されているものの，作用機序のβ遮断作用により，期待される心室性不整脈の再発抑制効果以上に心機能抑制による血圧低下等が認められた場合には，心不全を悪化させるリスクが考えられる．したがって，本剤を心室性不整脈患者に投与する際には，ICU，CCU 及びそれに準じた

全身管理が可能な施設において，心室性不整脈治療の経験が豊富な医師が使用することが心不全に至るリスクの最少化に繋がると考える．また，本剤投与により心不全が悪化するリスク並びに心不全が悪化した際の注意喚起が必要と考え，添付文書の＜効能･効果に関連する使用上の注意＞にて注意喚起することとした．

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

ONO-1101-30 試験において，本剤は，Ⅲ群抗不整脈薬無効の心室性不整脈（心室細動及び血行動態不安定な心室頻拍）の 48 時間以内の再発を 77.78%の被験者で抑え，治験薬投与開始 30 日後の被験者の転帰（解析対象集団：FAS）は，生存が 26/27 名（96.3%），死亡が 1/27 名（3.7%）であり，FAS から除外された用量設定期間中の血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作例 2 名を含む，解析対象集団 SAF での死亡は 3/29 名（10.3%）であった．主な有害事象である血圧低下（低血圧を含む）については，本剤の減量又は中止により，軽快又は回復することから，経時的にモニタリングを行うことで，対処可能と考えられた．

以上の結果は本剤の有効性を示すとともに，安全性についても重大な懸念を生じさせるものではないと考えられる．さらに，本剤が適応となる対象疾患「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」に対する治療の選択肢が限られている状況を鑑み，本剤は早期に医療現場に提供する意義のある薬剤と考える．

2.5.7 参考文献

1） 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.

2） 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.

3） 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.

4） 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).

5） 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;41:635-41
6） アンカロン®注 150（アミオダロン塩酸塩製剤）添付文書
7） 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
8） 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.
9） 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.
10） 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.
11） 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.
12） 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.
13） 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.
14） Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of Prophylactic Antiarrhythmic Drug Therapy in Acute Myocardial Infarction. An Overview of Results From Randomized Controlled Trials. JAMA. 1993;270:1589-95.
15） Piccini JP, Hranitzky PM, Kilaru R, Rouleau JL, White HD, Aylward PE, et al. Relation of mortality to failure to prescribe beta blockers acutely in patients with sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation following acute myocardial infarction (from the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial [VALIANT] Registry). Am J Cardiol. 2008; 102:1427-32.
16） 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.
17） 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.

18） 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.

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

20） 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.

21） Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al. Comparison of β-blockers, amiodarone plus β-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. JAMA. 2006;295:165-71.

22） Rosso R, Kalman JM, Rogowski O, Diamant S, Birger A, Biner S, et al. Calcium channel blockers and beta-blockers versus beta-blockers alone for preventing exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Heart Rhythm. 2007; 4:1149-54.

23） Exner DV, Reiffel JA, Epstein AE, Ledingham R, Reiter MJ, Yao Q, et al. Beta-blocker use and survival in patients with ventricular fibrillation or symptomatic ventricular tachycardia: the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. J Am Coll Cardiol. 1999;34:325-33.

24） 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.

25） 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

26） ブレビブロック®注 100mg（エスモロール塩酸塩製剤）添付文書

27） 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

28） 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.

29） 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.

30） 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.

31） 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.

32） 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.

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