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、2013 年 11 月に「心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動」の効能・効果、2019 年 3 月に「生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍」の効能・効果を追加した。また、2011 年 7 月に「コアベータ静注用 12.5 mg」として、「コンピューター断層撮影による冠動脈造影における高心拍数時の冠動脈描出能の改善」の効能・効果で承認を取得した。なお、「注射用オノアクト 50」は 2014 年 7 月に「オノアクト点滴静注用 50 mg」と販売名を変更し、2015 年 2 月に新たに高含量製剤である「オノアクト点滴静注用 150 mg」の剤形追加が承認された。

敗血症は、感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる状態と定義され[1) 2)]、敗血症による致死率は先進国でも高く、国内の疫学調査ではその死亡率は 23.4～40.7%である[3)～7)]。敗血症患者では、交感神経の亢進や炎症性サイトカインの上昇が原因で、頻脈性不整脈となることがある[8) 9)]。敗血症は少なくとも 1 つの臓器障害を有する重症疾患であり、過剰な交感神経の亢進はその臓器障害を促進し、特に心臓で顕著である[10)～12)]。敗血症に伴う頻脈患者を対象にした研究結果[13)～16)]から、敗血症に併発する過剰な頻脈は予後を悪化させる要因であり、敗血症時の頻脈に対するβ遮断薬での心拍数調節治療により敗血症患者の予後を改善させることが示唆されている。一方、敗血症に伴う頻脈性不整脈に対する既存の治療薬には課題があり、心機能低下や腎不全の合併の有無にかかわらず幅広く使用できる薬剤が求められており、現状の治療環境は十分とは言えない状況である。

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）と実施した[redacted]相談（オーファン以外）（［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］の結果を踏まえ、[redacted]（[redacted]、[redacted]、[redacted]）を対象とした本剤の[redacted]試験（[redacted]試験）を実施し、本試験成績を基に、今般、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うに至った。

＜参考文献＞

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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