

薬剤紹介

塩酸ランジオロール

小野善平*, 谷口興一*

はじめに

手術時には麻酔操作や手術侵襲など種々の刺激により、交感神経が興奮し、カテコールアミンが放出されることにより突然の頻脈が誘発されることが知られている。特に高血圧症や虚血性心疾患などのハイリスク患者においては、頻脈性不整脈が酸素消費量を増大させ心筋虚血をきたすおそれがあることから緊急的な対応が重要となる。頻脈性不整脈の治療剤として、古くから β 遮断薬が用いられている。しかし長時間の β 受容体の抑制は心機能の低下をもたらすことが知られ、また非選択性の β 遮断薬は気管支収縮による呼吸機能の悪化や末梢血管収縮による循環障害などの副作用が懸念される。最近、発売され使用可能となった塩酸ランジオロール（注射用オノアクト50）は β_1 選択性が高く、血中濃度半減期が約4分と短いという特徴を有している。本稿では塩酸ランジオロールの作用機序、薬効薬理、臨床成績、薬物動態などについて概説する。

効能・効果

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

用法・用量

塩酸ランジオロールとして、1分間0.125mg/kg/minの速度で静脈内持続投与した後、0.04 mg/kg/minの速度で静脈内持続投与する。投与中は心拍数、血圧を測定し0.01~0.04 mg/kg/minの用量で適宜調節する。

組成・性状

販売名：注射用オノアクト50

成分・含量（1バイアル中）：

塩酸ランジオロール50 mg

剤形：注射剤（バイアル）

有効成分に関する理化学的知見

一般名：塩酸ランジオロール

(landiolol hydrochloride)

化学名：

(-)-[(S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl 3-[4-[(S)-2-hydroxy-3-(2-morpholinocarbonylamino)ethylamino]propoxy]phenylpropionate monohydrochloride

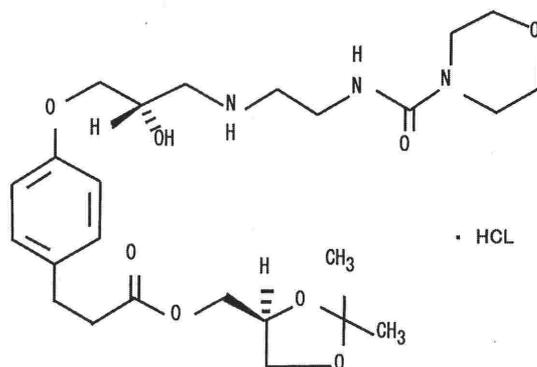


図1 構造式

分子式：C₂₅H₃₉N₃O₈ · HCl

分子量：546.05

性状：白色の結晶性の粉末で、水、メタノールに極めて溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすい

*群馬県立心臓血管センター内科

作用機序

塩酸ランジオロールは主に心臓に存在するβ₁受容体に結合することにより、交感神経終末および副腎髄質より遊離されるノルアドレナリンおよびアドレナリンによる心拍数増加作用に拮抗することで抗不整脈作用を発現する。

薬効薬理

イヌのイソプロテレノール誘発頻脈モデルを用いた検討より、塩酸ランジオロールのβ₁遮断作用(心拍数増加抑制作用)はβ₂遮断作用(呼吸抵抗減少抑制作用)に対して277倍であり、高いβ₁受容体選択性を示すことが確認された(表)¹⁾。さらに、麻酔下のイヌでイソプロテレノール誘発頻脈モデルを用いて実験を行った結果、塩酸ランジオロールは1~30μg/kg/minの静脈内持続投与

表1 塩酸ランジオロールのβ₁受容体に対する選択性(文献¹⁾より引用)

50%抑制する投与量		β ₁ 選択性 (β ₂ /β ₁)
β ₁ (心拍数増加)	β ₂ (呼吸抵抗減少)	
3.2μg/kg/分	922μg/kg/分	277

ビーグル犬にイソプロテレノール0.3μg/kgを静脈内に投与し、心拍数増加(β₁)および呼吸抵抗減少(β₂)反応を誘発した。塩酸ランジオロールは誘発20分前より静脈内持続投与した。呼吸抵抗は気道内圧をその指標とした。

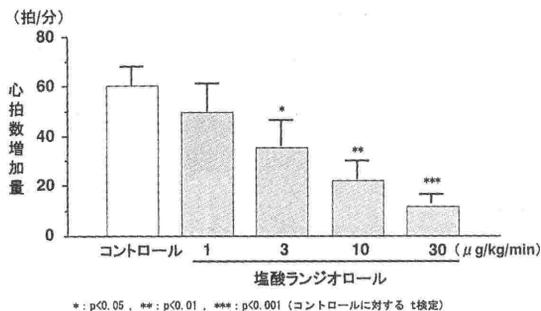


図2 イソプロテレノール頻脈に対する塩酸ランジオロールの効果(文献²⁾より引用)

両側頸部迷走神経を切断した後、イソプロテレノール0.5μg/kgを静脈内投与し、頻脈を誘発した。塩酸ランジオロールは誘発20分前より静脈内に持続投与した(n=5)。

により用量に応じた頻脈抑制効果を示した(図2)²⁾。また、本剤はハロセン・アドレナリン誘発またはアコニチン誘発不整脈モデルにおいても、抗不整脈効果を示した。

臨床成績

麻酔中上室性頻脈性不整脈に対する塩酸ランジオロールの有効性と安全性を客観的に評価するために、プラセボを対照とした第Ⅲ相二重盲検試験を行った。塩酸ランジオロールの投与量は0.125mg/kg/min×1分の急速静注+0.04mg/kg/min×10分の静脈内持続投与とし、プラセボとの比較において、頻脈性不整脈改善度は中等度改善以上が塩酸ランジオロール群が80.3%、プラセボ群が9.4%であり、塩酸ランジオロール群はプラセボ群に比較し有意に高かった(図3)³⁾。

さらに本剤の有用性を確認するために、緊急治療を要する患者に対して、頻脈改善度を主評価項目に、プラセボを対照とした第Ⅲ相二重盲検試験を行った。対象は高血圧、虚血性心疾患、心電図上の虚血性変化を有する患者とした。塩酸ランジオロールの投与量は0.125mg/kg/min×1分の急

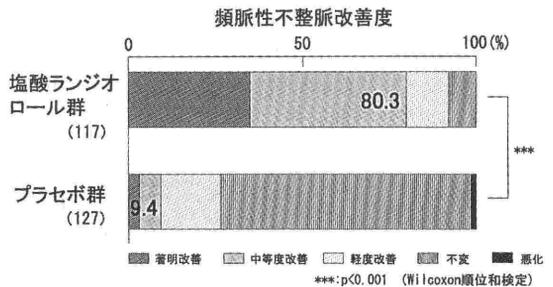


図3 手術時の頻脈性不整脈に対する塩酸ランジオロールの臨床効果(文献³⁾より引用)

- (1)洞性頻脈/著明改善: 30%以上の徐拍化、中等度改善: 20%以上の徐拍化、軽度改善: 20%未満の徐拍化、不変: 10%未満の変動、悪化: 10%以上の増加
- (2)その他の上室性頻脈性不整脈/著明改善: 発作が停止し洞調律へ復した場合、中等度改善: 発作の間歇的停止または20%以上の徐拍化、軽度改善: 心拍数の20%未満の徐拍化、不変: 発作状態不変または心拍数10%未満の変動、悪化: 10%以上の増加

速静注+0.04 mg/kg/min×10分の静脈内持続投与とし、プラセボとの比較において、頻脈性不整脈改善度は中等度改善以上が塩酸ランジオロール群が85.7%、プラセボ群が10.0%であり、塩酸ランジオロール群はプラセボ群に比較し有意に高かった⁴⁾。

これらの成績より、塩酸ランジオロールの心拍数調節薬としての有用性が確認された。

薬物動態

健康成人に0.25 mg/kg/min で1分間投与後、0.04 mg/kg/minで60分間静脈内持続投与した場合、全血中濃度は2分後に定常に達し (Tmax)、投与61分後の全血中濃度 (C61min) は1237 ng/mlを示し、AUCは82.43 μg·min/mlであり、投与終了後の全血中半減期 (T1/2) は3.47分である。また本剤はヒト肝臓および血漿中で加水分解され、速やかに代謝される。ヒト肝臓における主代謝酵素はカルボキシエステラーゼ、ヒト血漿中における主代謝酵素は擬コリンエステラーゼであると推定されており、肝臓が約50%、血漿が約50%寄与していると考えられる。

重大な副作用

ショック：ショック（過度の血圧低下）があらわれることがある（0.2%）ので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

副作用

承認時までの調査における513例中80例（15.6%）に副作用が認められた。主な副作用は血圧低下60例（11.7%）、徐脈3例（0.6%）、ST

低下2例（0.4%）、ショック1例（0.2%）、肺動脈圧上昇1例（0.2%）、喘息1例（0.2%）、低酸素血症1例（0.2%）、白血球増多2例（0.4%）、ALT (GPT) 上昇4例（0.9%）、AST (GOT) 上昇3例（0.7%）、総ビリルビン上昇3例（0.7%）、LDH 上昇2例（0.5%）であった（承認時）。

結 語

塩酸ランジオロール（注射用オノアクト50）のβ₁受容体に対する遮断作用はβ₂受容体に対する遮断作用の277倍と、β₁選択性が高く、気管支収縮による呼吸機能の悪化や末梢血管収縮による循環障害などの副作用の懸念が少ない。また血中濃度半減期が約4分と短く、調節性に優れた新しい薬物である。今後、臨床の場での塩酸ランジオロールの有用性に期待するところである。

文 献

- 1) 代谷 務, 市岡由美子, 吉田耕三ら：超短時間作用型β₁受容体選択的遮断剤, ONO-1101, の薬理学的研究。基礎と臨床 31: 2913-2923, 1997
- 2) 代谷 務, 松森美樹, 吉田 耕三ら：超短時間作用型β₁受容体選択的遮断剤, ONO-1101, のイヌ頻脈および不整脈モデルに対する作用。基礎と臨床 31: 2925-2937, 1997
- 3) 吉矢生人, 小川 龍, 奥村福一郎ら：麻酔中頻脈性不整脈に対する超短時間作用型β₁遮断薬；塩酸ランジオロール (ONO-1101) の臨床評価—プラセボを対照薬とする多施設共同二重盲検比較試験—。臨床医薬 13: 4949-4978, 1997
- 4) 吉矢生人, 小川 龍, 奥村福一郎ら：高血圧症, 虚血性心疾患を合併する患者などの心筋虚血の高リスク患者における麻酔中上室性頻脈性不整脈に対する短時間作用型β₁遮断薬；塩酸ランジオロール (ONO-1101) の臨床評価—プラセボを対照薬とする多施設共同二重盲検比較試験—。臨床医薬 18: 1049-1076, 2002