

エスラックス静注 1% に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、日本オルガノン株式会社にあります。また、本情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

注) リスクマネージメントの観点から、本剤の販売名はエスラックス静注 25mg/2.5mL 及び 50mg/5.0mL に変更されました。

日本オルガノン株式会社

1.4 特許状況

目次

1.4 特許状況	1
1.4.1 特許状況	1



1.4 特許状況

1.4.1 特許状況

[Redacted text block]

1.5 起原又は発見の経緯及び 開発の経緯

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
1.5.1 起原又は発見の経緯	1
1.5.2 開発の経緯.....	2
1.5.2.1 非臨床試験.....	2
1.5.2.2 臨床試験.....	4
1.5.3 引用文献	12

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

筋弛緩剤は気管挿管を行う場合、手術中に骨格筋を弛緩させる必要のある場合に使用されている。筋弛緩剤はその作用機序から脱分極性筋弛緩剤、非脱分極性筋弛緩剤の2種に分類される。脱分極性筋弛緩剤は筋細胞の持続的脱分極に伴うナトリウムチャンネルの不応期の持続により筋弛緩をもたらす。一方、非脱分極性筋弛緩剤は神経筋接合部でアセチルコリンと競合することにより筋弛緩をもたらす。1942年に塩化ツボクラリンが臨床に用いられて以来、現在日本ではパンクロニウム臭化物（以後パンクロニウム）及びベクロニウム臭化物（以後ベクロニウム）を含め3種類の非脱分極性筋弛緩剤が、また、脱分極性筋弛緩剤ではスキサメトニウム塩化物水和物（以後スキサメトニウム）が臨床で使用されている。

スキサメトニウムは作用発現が速く、作用持続時間も短いため、気管内挿管によく用いられてきた。しかしながら、スキサメトニウムには不整脈、高カリウム血症、眼圧、胃内圧及び頭蓋内圧の上昇、術後筋肉痛等の種々の副作用が発現し、また、作用が持続した場合の適当な拮抗薬がない。コリンエステラーゼ活性が低下している患者では作用持続時間が延長する等の欠点がある。これら副作用の多くは脱分極性の薬理作用に起因するため、非脱分極性で速効性の筋弛緩剤が探索されてきた。

オランダのオルガノン・テクニカ社（現在オルガノン社）ではパンクロニウムの開発以後、作用発現がより速く、スキサメトニウムに見られるような副作用のない非脱分極性の筋弛緩剤を開発してきた。その結果、神経節遮断、ヒスタミン遊離作用の弱いベクロニウムの開発に成功し、世界各国で承認・発売されるに至った。しかしながら、作用発現までの時間は承認用量の0.08 mg/kgで2~3分であり、スキサメトニウムの約1分になお及ばない状況であった。

パンクロニウム、ベクロニウムの開発に伴い、化合物の作用発現までの時間は効力と反比例すること、及び効力は弱くても投与量を増加させて神経筋接合部における筋弛緩剤濃度を高めると作用発現までの時間が早まることが明らかになった。また、作用発現時間を早めるために効力の強い筋弛緩剤を大量に投与すれば作用持続時間が長引くため、効力の弱い薬剤が必要とされた。オルガノン・テクニカ社はこの点に注目し、効力が弱く作用発現の速い非脱分極型筋弛緩剤を開発するため多数の化合物を合成し、評価を行った。

パンクロニウム及びベクロニウムのステロイド骨格のA-環のアセチル基を除去し、A-環にアセチルコリン様構造を持たない類縁物質は効力が弱く、作用発現が早いことが見出された¹。この発見に基づき、多数の類縁物質の中からベクロニウムの誘導体、Org 9426が発見された。Org 9426の効力は動物でベクロニウムのその約1/5~1/11に相当し、同等の薬効量を投与した場合、作用発現がより速く、また作用持続時間がベクロニウムとほとんど変わらない。このためOrg 9426を開発化合物として選択した。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 非臨床試験

19■■年代初めよりオルガノン・テクニカ社では Org 9426 の合成法、物理的・化学的特性及び安定性の検討を進める一方、各種の非臨床試験を行った。また単回投与毒性試験（ラット）、抗原性試験、一般薬理試験及び ADME 試験の一部を日本で実施した。

1.5.2.1.1 物理的・化学的特性、安定性

19■■年代初頭より化学構造の確認、各種物理的・化学的特性の検討を開始し、原薬及び製剤の規格及び試験方法を設定し、安定性試験を実施した。

1.5.2.1.2 薬理試験

効力を裏付ける薬理試験は 19■■年より実施された。本薬とベクロニウムの効力を ED₉₀ で比較すると、本薬の効力はベクロニウムの約 1/5～1/11 と弱いものであった。一方、ED₉₀ 又は 3×ED₉₀ 相当量の静脈内投与では本薬の作用発現時間はベクロニウムより早く、作用持続時間は両薬剤でほぼ同等であることが各種動物において示された。また、連続投与を行った場合に作用の蓄積性はほとんどみられず、持続注入投与においても回復の遅延は認められなかった。本薬は一過性の筋線維の不随意収縮を示さず、テタヌス減衰を示し、その作用はネオスチグミンにより拮抗される等の非脱分極性筋弛緩剤の特徴を示した。代謝物の薬理活性は母化合物よりも約 20 倍以上弱かった。

一般薬理試験は 19■■年より実施され、自律神経系への作用は非常に弱く、また心血管系に対し有意な作用を示さず、ホルモン作用を持たないことが示された。その他臨床上問題となるような特記すべき作用は認められなかった。なお追加の一般薬理試験を日本の CRO で 19■■年に実施した。

1.5.2.1.3 薬物動態試験

薬物動態試験は 19■■年よりオルガノン本社及び外国 CRO で実施した。また、試験の一部は日本で実施した。ラット、ネコ及びイヌに本薬をそれぞれ単回静脈内投与した後の血漿中未変化体濃度は速やかに減少した。ラットに単回静脈内投与すると速やかに全身に分布し、投与後 168 時間にはほとんどの組織から消失した。また、本薬は胎盤をほとんど通過しなかった。ラット、ネコ及びイヌにおける血漿蛋白結合率は約 30～40%であった。ラット、イヌ及びブタにおいて本薬はわずかに 17-desacetyl 体 (Org 9943) 及び desallyl 体 (Org 20860) に代謝された。なお、本薬はヒト P450 分子種で代謝されなかった。本薬の主な排泄経路は糞中であつた。腎茎部を結紮したネコでの半減期は未処置のネコとほとんど変化が認められなかった。ラット及びネコに本薬を静脈内投与した後、未変化体は主に胆汁から排泄され、糞中への排泄は胆汁を介したものと考えられた。また、本薬はラットでごくわずかな腸肝循環が認められた。さらに、分娩後 13 日目のラットにおいて、本薬は乳汁中に排泄されることが認められた。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.2.1.4 毒性試験

Org9426の毒性試験は19■■年より開始された。人工呼吸下における静脈内単回投与での概略の致死量はネコで87.5 mg/kg, イヌで135 mg/kgであった。4週間反復投与試験（麻酔及び人工呼吸下, 2回/週）では特記すべき毒性所見は認められず, 無毒性量はネコで9.3 mg/kg/日, イヌで10.8 mg/kg/日であった。復帰突然変異試験, 遺伝子突然変異試験, 染色体異常試験及び小核試験の結果から遺伝毒性はないものと判断した。ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験は非人工呼吸下で実施され, ラットにおける無毒性量は母動物, 胎児を通じ0.1 mg/kg/日, ウサギにおける無毒性量は母動物, 胎児を通じ0.12 mg/kg/日以上であった。またブタを用いた試験でOrg 9426による悪性高熱症の発現は認められなかった。さらに類縁物質Ⅲを用いた単回投与毒性試験によりその毒性を検討した。

以上の非臨床試験及び海外で先行して実施された臨床試験の成績を勘案した結果, 本邦における臨床開発の開始に特段の問題はないと判断し, 19■■年より本邦における最初の臨床試験である本剤の安全性を検討する前期第Ⅱ相試験（CV-9141試験）を実施した。その後, モルモット及びマウス・ラットを用いた抗原性試験が実施され, 陰性結果が得られたが, これらの試験はOrg 9426のような分子量5000未満の薬物の抗原性検出系として必ずしも適当ではないとの知見が得られたため, さらにマウスを用いた膝窩リンパ節試験を実施し, 同じく陰性結果が得られた。ラットでは人工呼吸の実施が困難なため0.3 mg/kg以上の高用量の胚・胎児毒性試験の実施は困難と考えられたが, 米国の行政当局の示唆を受け, 19■■年に0.3 mg/kgの1日3回投与の試験を追加実施したところ, 一部の母動物が薬理作用に基づく呼吸困難で死亡したこと以外, 特記すべき所見は認められなかった。これを受けてラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験, ラット妊娠末期投与試験をそれぞれ20■■年, 20■■年に実施したところ, 毒性所見は認められなかった。なお, 非人工呼吸下での単回投与試験の成績が存在しないため, ラット静脈内投与試験を20■■年に実施した結果, 0.3 mg/kgの概略の致死量を得た。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.2.2 臨床試験

1.5.2.2.1 第 I 相試験

Org 9426 の投与により自発呼吸が停止するため、本剤の投与を受ける被験者には全身麻酔下で人工呼吸器を装着しなければならない。このため、倫理上の理由により健常被験者を用いた第 I 相試験は実施すべきでないと判断し、本剤の薬物動態試験は第 II 相試験以降の手術患者を対象に検討した。

1.5.2.2.2 第 II 相試験

本邦における Org 9426 の臨床開発を 19■■年より開始した。本剤の安全性及び力価を検討する前期第 II 相試験 (CV-9141 試験) を 19■■年 ■月より 19■■年 ■月の期間に実施した。また 4 種の筋弛緩剤の TOF 比 (TOFR) を比較する前期第 II 相試験 (CV-9241 試験) を 19■■年 ■月より 19■■年 ■月の間に実施した。Org 9426 の有効性及び安全性を検討し、至適用量を決定する後期第 II 相試験 (CV-9242 試験) を 19■■年 ■月から 19■■年 ■月の間に実施し、本剤の持続注入法について検討した試験 (9601 試験) を 19■■年 ■月より 19■■年 ■月にかけて実施した。

その後、第 III 相試験を実施する前に過去に実施された試験の質について 19■■年から再調査を実施した。その結果、以下の問題が見出された。

CV-9141 試験及び CV-9242 試験において、治験薬の配布数と回収数、モニタリング記録に記載されている登録症例数と回収された症例報告書数の不一致から未報告例の存在が疑われたため、治験参加全施設に調査を依頼した。この結果、CV-9141 試験において 203 症例中 28 例、CV-9242 試験において 121 例中 12 例の未報告例が発見された。未報告例の大部分の理由は筋弛緩モニターのチャート (筋弛緩状態をモニターしたグラフ) がうまく取れなかったために有効性の評価ができず、症例報告書の提出に耐えないと判断されたことによるものであった。1999 年に当社は各施設の当時の治験分担医師に対して、未報告例について症例報告書の作成を依頼した。チャートがないため有効性の評価は困難であるが、患者背景、投与量、副作用の有無、治験薬投与前後の臨床検査データ等の記載を求め、特に安全性に関する情報に関しては、必要に応じてフォローアップ調査を依頼し、全症例分の症例報告書を入手した。これらの入手した症例記録に基づき、1999 年 5 月に全症例の取り扱い基準を症例検討会で検討し、再度集計・解析を実施し報告書を作成した。

治験薬回収については、CV-9141 試験において、全 7 施設中、当時治験薬の回収作業が実施されていたのは 2 施設のみであったが、残りの 5 施設においては残薬が存在しない事が確認された。また、CV-9242 試験においても、全 9 施設中、4 施設において治験薬の回収作業が実施されていなかった。このため 1 施設から残薬の回収を行い、残りの 3 施設においては残薬が存在しない事を確認した。

プロトコルの遵守については、CV-9141 試験は、目的別に 4 つのステップに分けられており (ステップ 1 ; 力価の検討, ステップ 2 及び 4 ; 筋弛緩作用及び気管内挿管の検討, ステップ 3 ; 筋弛緩作用と血中濃度の検討) プロトコルには「ステップ 2 以降はステップ 1 終了後に実施するものとする。」と記載していた。しかしながら、実際には、プロトコルが守られず、調査によると、ほぼ全ての施設で順不同の状態が試験が実施されていたことが判明した。

CV-9141 試験においては、ステップ 3 以外は全て対照薬のベクロニウムとの比較を行うことがプロトコルに明記されていたが、当社は対照薬のベクロニウムを提供していなかった。このため、治験実施施設が購入した市販品のマスキュラックス[®]が使用されていた。CV-9241 試験及び CV-9242 試験も同様

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

上記の機構相談における助言に基づき、ベクロニウムとの比較試験（71101 試験）、ボラス維持投与での麻酔薬との相互作用試験（71102 試験）及び持続注入投与での麻酔薬との相互作用試験（71103 試験）の新たな3試験を計画し、審査センターに治験計画届出書を提出した。当初、71102 試験の挿管用量は 0.6 mg/kg だけを用いて試験を実施する予定であったが、Org 9426 の挿管用量が決められていない時点では 0.9 mg/kg の挿管用量を追加すべきであるという審査センターの助言に基づき、71102 試験の挿管用量に 0.9 mg/kg を追加した。

1.5.2.2.9 第 III 相比較試験（71101 試験）

機構相談の助言に基づき、Org 9426 の挿管用量として 0.6 mg/kg 群に 0.9 mg/kg 群を加え、作用発現時間を主要評価項目として、挿管用量が 0.1 mg/kg のベクロニウム群と比較した。また副次的評価項目として 90%遮断までの時間、90%遮断症例率、最大遮断率、挿管完了までの時間、挿管スコアについてもベクロニウム群と比較を行い、さらに安全性についても比較検討を行った。

筋弛緩維持のための Org 9426 投与量を 0.1, 0.15, 0.2 mg/kg の3投与群とし、ベクロニウムの維持投与量 0.025 mg/kg による作用持続時間及び回復時間を比較した。維持用量に関し、機構相談では、このように最初から投与量を決めるのではなく、Org 9426 は 0.1~0.2 mg/kg、ベクロニウムは 0.02~0.04 mg/kg の範囲内で被験者毎に適宜増減し比較検討して本剤の維持用量を設定することを勧められた。しかしながら維持投与量に対する作用持続時間の用量反応性を検討することにより維持用量の設定が行いやすくなること、また固定用量によりベクロニウムと有効性に関する比較が厳密に行えるという理由で初回維持用量は固定用量を用いた。なお被験者の状態、予定手術時間により2回目以降の追加投与では予め決められた維持用量を適宜増減することが可能であることをプロトコールに明記した。本試験の実施期間は2003年3月から2003年12月であった。

1.5.2.2.10 第 III 相、麻酔薬との相互作用試験（ボラス投与、71102 試験）

治験届けの時の審査センターの助言に基づき、Org 9426 の挿管用量として 0.6 mg/kg 群に 0.9 mg/kg 群を加え、挿管用量による作用持続時間及び維持用量 0.15 mg/kg による作用持続時間に対する麻酔薬の影響及び挿管用量の影響について検討を行った。機構相談においては吸入麻酔薬としてセボフルランの他にイソフルラン、エンフルランを含め、試験を実施することを勧められたが、1) 海外の文献ではこれら3種の麻酔薬の筋弛緩剤に対する作用はほぼ同等であることが報告されていること²⁾、2) 本邦においてセボフルランの使用が吸入麻酔薬の中で圧倒的な市場占有率を有すること（IMS社の2002年12月移動一年間（MAT）の売上データ^{*}では、吸入麻酔薬市場合計を100%とした場合、セボフルランは約90%の市場シェアを占めている）等の理由により吸入麻酔薬としてセボフルランのみを選択した。本試験では Org 9426 の薬物動態に対する麻酔薬の影響についても検討を行った。本試験の実施期間は2003年6月から2003年12月であった。

* ; Copyright 2008 IMS ジャパン（株）、出典：IMS データ名（JPM）、データ期間（2002年12月MAT）、無断転載禁止

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

[Redacted content]

上記助言に基づいて臨床データパッケージを構成するとともに CTD の整備を行なった。

モジュール		試験項目		
第3部 品質に関する文書		3.2.S	原薬	
		3.2.P	製剤	
第4部 非臨床試験報告書	薬理試験	4.2.1.1	効力を裏付ける試験	
		4.2.1.2	副次的薬理試験	
		4.2.1.3	安全性薬理試験	
		4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験	
	薬物動態 試験	4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書	
		4.2.2.2	吸収	
		4.2.2.3	分布	
		4.2.2.4	代謝	
		4.2.2.5	排泄	
	毒性試験	4.2.3.1	単回投与毒性試験	
		4.2.3.2	反復投与毒性試験	
		4.2.3.3	遺伝毒性試験	
		4.2.3.5	生殖発生毒性試験	
		4.2.3.6	局所刺激性試験	
		4.2.3.7	抗原性試験	
			不純物の毒性試験	
	その他の毒性試験			
第5部 臨床試験報告書	第Ⅲ相試験	5.3.5	ベクロニウムとの比較試験(71101)	
	第Ⅱ相試験	5.3.5	挿管用量設定試験(9903)	
	第Ⅲ相試験	5.3.5	麻酔薬との相互作用検討試験(71102)	
		5.3.5	麻酔薬との相互作用検討試験(71103)	
	その他	5.3.5	肝・腎障害患者試験(021-009)	
		5.3.5	高齢者試験(021-014)	
		5.3.5	尿排泄試験(021-017)	
		5.3.5	ヒスタミン遊離試験(021-018)	
		5.3.5	持続注入速度検討試験(021-020)	
		5.3.5	ヒスタミン遊離試験(CT 05.4.203)	
	第Ⅱ相試験	5.3.5	持続注入速度用量設定試験(9601)	
		5.3.5	用量検索試験(CV-9141)	
		5.3.5	筋弛緩作用からの回復試験(CV-9241)	
5.3.5		用量確認試験(CV-9242)		

図 1.5-1 開発の経緯図

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.3 引用文献

- 1 Bowman WC, Rodger IW, Houston J, Marshall RJ, McIndewar I. Structure:action relationships among some desacetoxy analogues of pancuronium and vecuronium in the anesthetized cat. *Anesthesiology*. 1988;69 (1) :57-62.
- 2 Bock M, Klippel K, Nitsche B, Bach A, Martin E, Motsch J. Rocuronium potency and recovery characteristics during steady-state desflurane, sevoflurane, isoflurane or propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000;84:43-7.