2.4 非臨床試験の概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

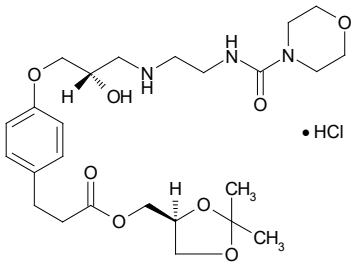
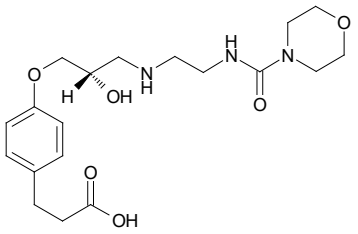
2.4　非臨床試験の概括評価 3
2.4.1　非臨床試験計画概略 4
2.4.2　薬理試験 6
2.4.3　薬物動態試験 6
2.4.4　毒性試験 7
2.4.5　総括及び結論 7
2.4.6　参考文献 7

図

図 2.4.1-1　交感神経興奮による作用とβ遮断薬の作用 6

2.4　非臨床試験の概括評価

略号表

略号 （略称）	化学名	構造式	由来
ONO-1101	(-)-[(*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl 3-[4-[(*S*)-2-hydroxy-3-(2-morpholino carbonylamino)ethylamino] propoxy]phenylpropionate monohydrochloride		原薬
M-1 カルボン酸体	3-[4-[(*S*)-2-hydroxy-3-(2-morpholinocarbonylamino)ethyl amino]propoxy]phenylpropionic acid		代謝物 分解生成物

2.4.1 非臨床試験計画概略

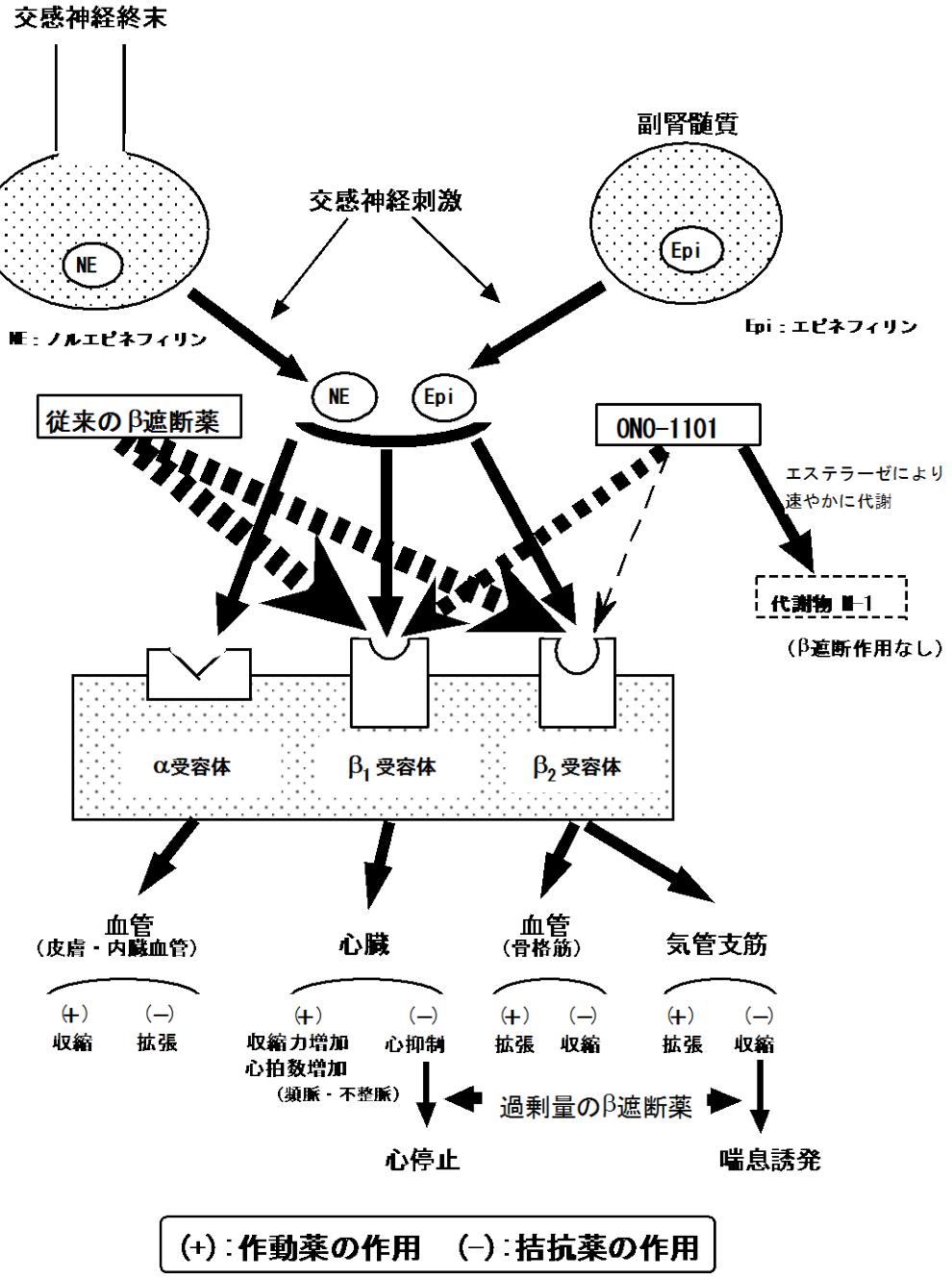
ランジオロール塩酸塩（以下，本剤）は，小野薬品工業株式会社が創製し，開発した短時間作用型β_1遮断剤である．本剤は，β_1遮断作用による心拍数減少効果を有し，その作用持続時間が既存のβ遮断剤に比較して極めて短いという特徴を有する．本剤は，「注射用オノアクト 50」として 2002 年 7 月に「手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：心房細動，心房粗動，洞性頻脈」の効能・効果で承認され，2006 年 10 月に「手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：心房細動，心房粗動，洞性頻脈」の効能･効果が追加され，2009 年 8 月には「注射用オノアクト 50」の「原薬及び製剤の規格及び試験方法」の変更が承認されている．また，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･効果が追加されている．さらに，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・効果で承認されている．これらの承認申請時までに実施した非臨床試験の結果は，1.13.1.2.2-1～1.13.1.2.2-5 に添付している．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，全身の血液循環を著しく損なう致死性不整脈であり，心臓突然死の主な原因である．これらの頻脈性不整脈にβ遮断薬が有効であることはよく知られており，種々のガイドライン [1)~6)] で使用が推奨されているが，国内で心室性不整脈に使える注射用β遮断薬はプロプラノロールのみである．β遮断薬は，図 2.4.1-1 に示すようにβ受容体のうち心臓に存在するβ_1受容体に作用し，交感神経終末及び副腎髄質より遊離されるノルエピネフリン及びエピネフ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．しかしながら，非選択的β遮断薬であるプロプラノロールは気管支に存在するβ_2受容体にも作用し，気管支収縮（喘息）を引き起こすことで病態時の呼吸困難を増悪させる危険性を併せもっている．また，プロプラノロールはその作用時間が長いため，心機能低下例にて高用量を必要とする場合若しくは誤って過量を投与した場合，その遮断効果の持続が問題となることがある．

本剤は 1.13.1.2.2-1 に示すとおり，1）β_1受容体に高い選択性を有する，2）短時間作用型である，3）β_1受容体アゴニスト活性を有さない，4）心筋の膜電流に影響を及ぼさない（膜安定化作用を有さない）という特徴を有するβ遮断薬である．不整脈に対する作用では，イヌを用いた交感神経電気刺激誘発頻脈及びイソプロテレノール誘発頻脈，ハロセン・アドレナリン誘発の不整脈又はアコニチン誘発不整脈に対して，本剤は用量に応じて抑制作用を示す．また，イヌを用いたアドレナリン投与による頻脈と心拍出量の減少に対して，本剤は

心拍数を減少させることにより，心拍出量の減少を改善させる．さらに，心室性不整脈に対するβ遮断薬の抗不整脈作用は，交感神経系の遮断作用，洞調律化，及び Ca 過負荷の抑制作用が関連していることが知られている[7)]．以上のことから，本剤は交感神経系の興奮が寄与する「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」に対して臨床効果を期待することが十分に可能と判断し，新たな非臨床薬理試験は実施しなかった．なお，今回申請する効能・効果における本剤の用法・用量は，既承認の用量範囲（1～10μg/kg/min）を原則とし，かつ日本人で安全性が確認されている最大維持用量（40μg/kg/min）を超えないことから，毒性試験を始めとするその他の非臨床試験についても新たな試験は実施していない．

図 2.4.1-1　交感神経興奮による作用とβ遮断薬の作用



2.4.2　　薬理試験

本申請において，非臨床薬理に関する新たな情報はない．

2.4.3　　薬物動態試験

本申請において，非臨床薬物動態に関する新たな情報はない．

2.4.4　毒性試験

本申請において，毒性に関する新たな情報はない.

2.4.5　総括及び結論

本剤は 1.13.1.2.2-1 に示すとおり，1）β_1 受容体に高い選択性を有する，2）短時間作用型である，3）β_1 受容体アゴニスト活性を有さない，4）心筋の膜電流に影響を及ぼさない（膜安定化作用を有さない）という特徴を有する β 遮断薬である．本剤は受容体結合実験，モルモット摘出右心房及び気管を用いた *in vitro* 実験，並びにイヌを用いた *in vivo* 実験の結果より，β_1 受容体選択性が高いことが示されている．また，本剤はラットを用いたその他の各種受容体及びチャンネルに対する Ki 値がいずれも 41 μ mol/L 以上（*in vitro*）であり，その他の受容体に対する結合親和性は弱いことが示されている．さらに，モルモット摘出心房筋を用いた検討（*in vitro*）から，本剤は内因性交感神経刺激作用を有さないこと，モルモット，ウサギの心室筋又は心房筋細胞を用いた電気生理学的検討（*in vitro*）から，膜安定化作用を有さない β 遮断剤であることが明らかである．不整脈に対する作用では，イヌを用いた交感神経電気刺激誘発頻脈及びイソプロテレノール誘発頻脈，ハロセン・アドレナリン誘発の不整脈あるいはアコニチン誘発不整脈に対して，本剤は用量に応じて抑制作用を示す．また，イヌを用いたアドレナリン投与による頻脈と心拍出量の減少に対して，本剤は心拍数を減少させることにより，心拍出量の減少を改善させる．その一方で，本剤は β 遮断薬のクラス効果から過量投与した場合には逆に心拍出量を減少させることも分かっており，臨床使用する際，血圧（収縮期血圧，拡張期血圧及び脈圧）の変動や過度の心拍数の減少を目安に，循環動態の変化に応じて投与速度を調節しながら使用する必要がある．その場合でも本剤は，調節性に優れていることから，循環動態が不安定な症例に対してより慎重な用量調節が可能であると考えられる.

以上，これまでに得られている非臨床試験成績から，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」に対して有用な治療選択肢になると考えた.

2.4.6　参考文献

1）　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.

2）　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.

3） 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.

4） 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.

5） 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.

6） 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.

7） 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 Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. Circulation. 2018;138:e272-e391.