2.4 非臨床試験の概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

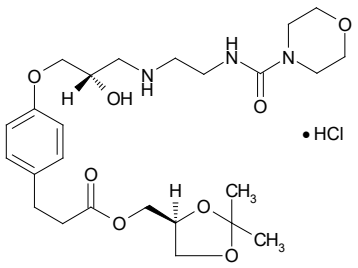
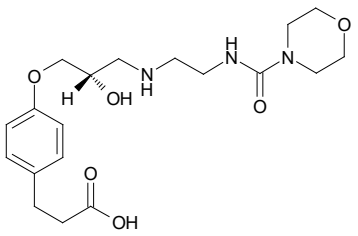
2.4　非臨床試験の概括評価 3
2.4.1　非臨床試験計画概略 4
2.4.2　薬理試験 6
2.4.3　薬物動態試験 6
2.4.4　毒性試験 7
2.4.5　総括及び結論 7
2.4.6　参考文献 7

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-morpholinocarbonylamino)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、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・効果がそれぞれ追加されている。また、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、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、1.13.1.2.2-1～1.13.1.2.2-4 及び 1.13.1.2.2-6 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。

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)]。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頻脈性不整脈に対する抗不整脈作用を発現する。

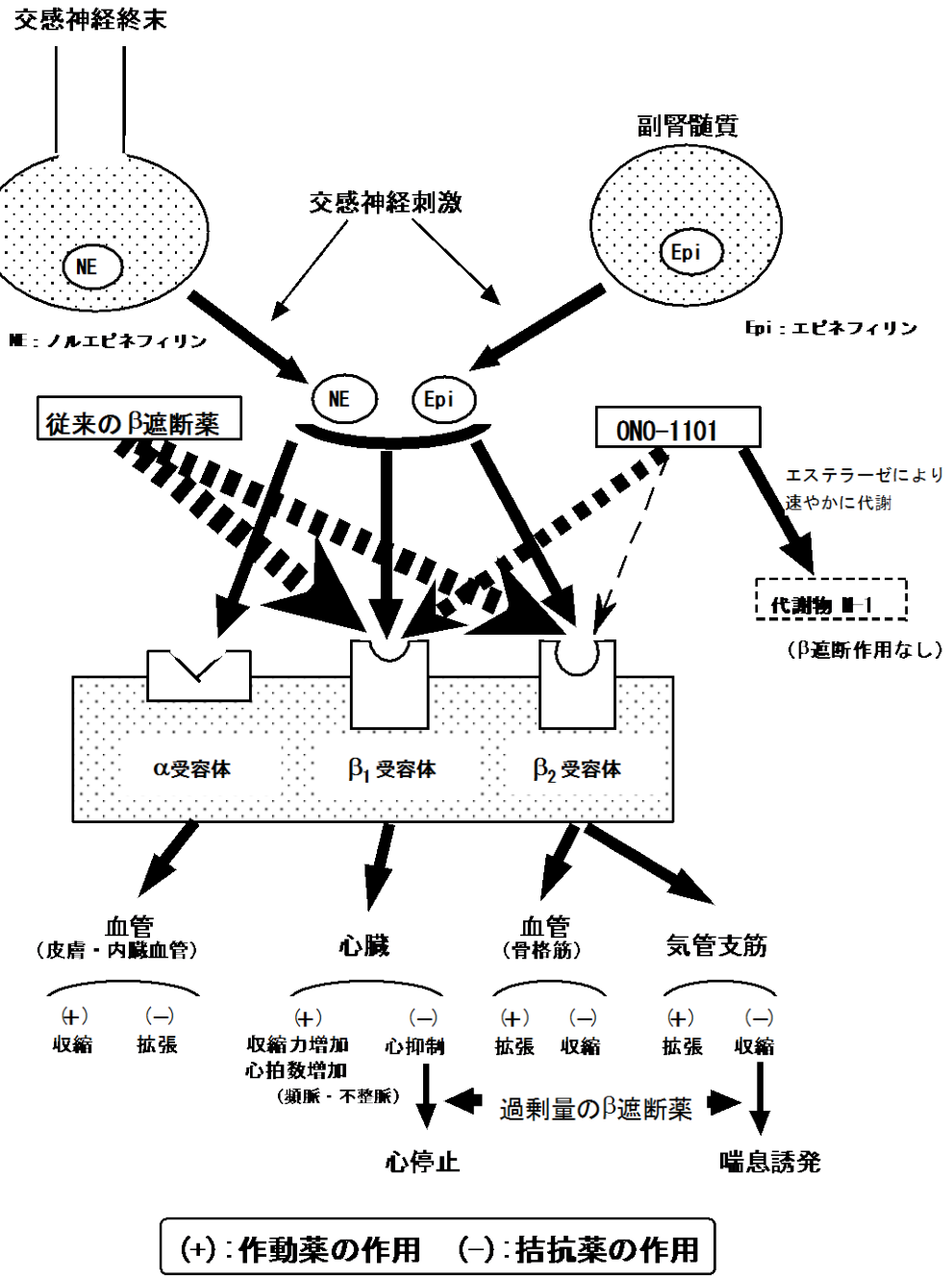
頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、洞性頻脈）の薬物治療には、β遮断薬のほか、Ca チャネル遮断薬、ジギタリス製剤、Na チャネル遮断薬及び K チャネル遮断薬などがある[13) 14)]。敗血症では心機能低下及び腎不全が高頻度で併発する[15)～17)]。本剤以外の静注のβ遮断薬、Ca チャネル遮断薬、Na チャネル遮断薬はいずれも「うっ血性心不全のある患者」に禁忌であり、心機能低下例に使用できる静注剤は本剤、ジギタリス製剤及び K チャネル遮断薬のみである。ジギタリス製剤は高カテコラミン血症を呈している場合に効果が小さく、腎不全併発によるジギタリス中毒の懸念から使用しにくい[13) 18)]。K チャネル遮断薬のアミオダロンは、敗血症に伴う頻脈性不整脈に対して静注での使用が報告されている[19)]。しかし

静注のアミオダロンは上室性の不整脈に対して添付文書上の効能・効果を持たない。また、敗血症に伴う頻脈性不整脈は循環動態が不安定であり、常に全身をモニタリングし、薬剤用量を患者の状態に合わせて厳密にコントロールする必要があるため、経口剤は使用しにくい。

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。

以上、本剤は短時間作用型で調節性に優れ、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な静注の β_1 遮断薬であること、及び本剤の交感神経系が寄与した頻脈モデルに対する有効性から、交感神経の亢進が寄与する「敗血症に伴う頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、洞性頻脈）」に対して、心拍数調節作用をもつ抗不整脈薬と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、本申請の効能・効果における用法・用量（1 μ g/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始し、最大用量は 20 μ g/kg/min を超えないこと）は、既承認の用量範囲内でありかつ日本人で安全性が確認されている最大維持用量（40 μ g/kg/min）未満であることから、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 μmol/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「敗血症に伴う頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、洞性頻脈）」に対して心拍数調節作用を発揮する抗不整脈薬として、有用な治療選択肢になると考えた。

2.4.6　参考文献

1）　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） 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）心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版）. 日本循環器学会 2013 年.

14） 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.

15） Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. Ann Intensive Care. 2011;1:6.

16） Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2:431-9.

17） Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. Ann Intern Med. 1984;100:483-90.

18） 日本循環器学会／日本 TDM 学会合同ガイドライン（2013-2014 年度合同研究班報告）循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドライン. 日本循環器学会 2015 年.

19） Walkey AJ, Evans SR, Winter MR, Benjamin EJ. Practice Patterns and Outcomes of Treatments for Atrial Fibrillation During Sepsis: A Propensity-Matched Cohort Study. Chest. 2016;149:74-83.